



formul R_x info

GENEESMIDDELENBRIEF

Bureau de dépôt Gand X
P 408505
Publié 4 fois par an
[février, mai, septembre, novembre]

n°1

Vitamine D et calcium

LE FORMULAIRE MRS EST ACCESSIBLE EN LIGNE!

Certains visiteurs de notre site l'ont peut-être déjà remarqué. Depuis fin décembre 2012, le Formulaire MRS peut être consulté en ligne. Cette version est une première version d'essai réalisée sur base des textes de l'édition 2012. L'élaboration d'un meilleur outil de recherche par indication (avec thésaurus CISP) est en cours. Pour permettre à ce projet d'évoluer et de s'améliorer, nous avons aussi besoin des commentaires des utilisateurs. Nous invitons donc les lecteurs du Formul R/ info à jeter un coup d'œil sur notre site Web www.formularium.be

Vous pouvez envoyer toutes vos remarques à redact@formularium.be. Nous espérons, au moment de la publication de l'édition 2013 du Formulaire MRS, pouvoir lancer une nouvelle version, améliorée et dotée d'un outil de recherche par indication optimisé (sur base du thésaurus CISP).

INTRODUCTION

Plusieurs recommandations à propos de la vitamine D et du calcium ont été formulées ces dernières années par certains experts, consensus ou guides de pratique: dosage systématique de la vitamine D chez les personnes âgées, administration systématique de vitamine D aux personnes âgées de plus de 65 ans, administration systématique de suppléments calciques avec ou sans vitamine D chez les femmes ménopausées en prévention des fractures ostéoporotiques. Parallèlement, des publications ont insisté sur les incertitudes concernant le taux sanguin de vitamine D, le dosage des vitamines D à administrer, sur les faiblesses des preuves concernant une administration systématique de vitamine D, sur un danger cardiovasculaire potentiel des suppléments calciques. Ce document fait le point de nos connaissances actuelles selon la littérature dans ce domaine.

1 LA VITAMINE D

1.1 Sources de vitamine D

La vitamine D est synthétisée au niveau de la peau sous l'effet du soleil. Il est recommandé de s'exposer au soleil une quinzaine de minutes par jour. L'exposition du visage et des mains serait suffisante, mais une brève exposition de zones du corps plus étendues comme les bras et les jambes permet une production plus importante de vitamine D. Une exposition prolongée au soleil n'amène pas de surdosage en vitamine D parce que la prévitamine D_3 est alors transformée en stérol sans activité vitaminique¹.

En dehors de la période estivale, le niveau de vitamine D dans le corps dépend des réserves stockées pendant l'été et de la consommation d'aliments riches en vitamine D (poissons gras et jaune d'œuf)^{1,2}. Les margarines contiennent également des suppléments de vitamine D (environ 300 UI/100 g).

1.2 Le dosage de la vitamine D et les valeurs seuils

Le terme vitamine D comprend en fait différentes vitamines. Le calcidiol (25-hydroxyvitamine D₃ = 25OHD) est le résultat de la transformation hépatique du colécalciférol (vitamine D₃) synthétisée à 90% au niveau de la peau sous l'action du soleil. Le calcidiol est transformé au niveau du rein en calcitriol, le métabolite le plus actif. La teneur plasmatique en calcidiol est considérée par certains experts comme un marqueur de choix pour apprécier le statut en vitamine D². Cette affirmation est partiellement mise en doute par d'autres experts: le calcidiol ne serait pas un indicateur approprié d'une suffisance ou d'un déficit global en vitamine D³.

La fiabilité de la mesure de la vitamine D fait aussi toujours l'objet de débats; les seuils d'importance clinique sont également discutés. Une publication de 2012 évalue la fiabilité des résultats comparés de différents dosages de la vitamine D (25OHD), dans un même hôpital libanais, et avec un test de contrôle effectué dans un laboratoire étatsunien de référence⁴. Les dosages concernent 494 patients en majorité non hospitalisés (97%), en majorité adultes (97%) et de sexe féminin (75%). Les auteurs ne fournissent pas d'autres caractéristiques de la population concernée. La différence moyenne des dosages entre les deux techniques évaluées (DiaSorin Liaison vs Immunodiagnostic Systems RIA) est de -5 ng/ml avec des écarts de -38,1 à +18,7 ng/ml (p<0,001). La différence est indépendante de la valeur de la 25OHD. Si un seuil de 20 ng/ml est choisi pour décider d'un traitement, 52% ou 36% des patients devraient être traités selon les résultats de l'un ou de l'autre test, pourcentages passant à 79 et 64% pour un seuil de 30 ng/ml. Une variabilité importante est également observée

pour un même test par rapport aux chiffres du laboratoire de référence.

Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur le taux optimal de vitamine D, certaines sources proposent 50 nmol/l (20 ng/ml) comme valeur seuil minimale pour les femmes à partir de 50 ans et pour les hommes à partir de 70 ans. Ce chiffre est basé sur les résultats de plusieurs RCTs qui ont observé un risque moindre de fractures avec une association de vitamine D et de calcium (voir plus loin). Dans ces études, dans le groupe intervention, le taux minimum de calcidiol après substitution s'élevait à 50 nmol/l. Selon ce postulat (< 50 nmol/l), 40 à 100% des personnes âgées non-institutionnalisées en Europe et aux Etats-Unis auraient une carence en vitamine D; aux Pays-Bas, il s'agirait de 50% de ces personnes. Des études de cohorte ne donnent par ailleurs pas de tableau univoque quant au taux minimum de calcidiol sérique nécessaire pour réduire le risque fracturaire⁵.

Suivant la technique de laboratoire utilisée, le taux mesuré de vitamine D peut être différent. Le seuil de vitamine D protecteur de fracture n'est pas universellement admis.

1.3 Utilité de doser la vitamine D ?

L'absence d'un test standardisé et de consensus international quant au taux optimal, ne permet actuellement pas de formuler des recommandations universellement admises concernant le dépistage d'une carence en vitamine D⁶.

Un guide de pratique récent⁷ recommande un dépistage uniquement chez les personnes à risque de déficience: ostéomalacie ou ostéoporose identifiée, insuffisance rénale ou hépatique chronique, syndrome de malabsorption, hyperparathyroïdie,

consommation chronique de certains médicaments (glucocorticoïdes e.a.), personnes âgées avec antécédent de chute, de fracture non traumatique, personnes obèses (IMC > 30kg/m²), pathologie granulomateuse (tuberculose e.a.). Ce guide, comme les autres guides, n'apporte pas de preuve de l'utilité de baser le traitement sur ce dosage.

L'utilité d'un dosage systématique de la vitamine D chez les personnes âgées n'est pas établie.

1.4 Carence en vitamine D

Chez les adultes, une carence fort importante en vitamine D (25OHD < 25 nmol/l ou 10ng/ml) peut conduire à une ostéomalacie⁶, mais des chiffres aussi bas ne sont pas nécessairement associés à une ostéomalacie⁸.

En présence d'une hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale, une carence modérée en vitamine D peut provoquer une perte de la masse osseuse. Une telle carence joue probablement aussi un rôle dans le développement de l'ostéoporose. Le lien entre carence en vitamine D et risque de fracture n'est toutefois pas clair¹.

Les principaux groupes à risque de carence sont les personnes âgées vivant en institution, les personnes très âgées en général, les personnes à peau foncée et les femmes voilées. Les autres causes de carence sont, entre autres, des troubles chroniques de la fonction rénale et un régime globalement très déficient ou une malabsorption des graisses¹⁹.

1.5 Intérêts prouvés de l'administration de suppléments de vitamine D

1.5.1 En prévention des fractures de fragilité

Déterminer une population pouvant bénéficier en termes de prévention

des fractures d'une administration de suppléments de vitamine D n'est pas facile sur base des données de la littérature, parfois non concordantes¹⁰. Cette question concernant aussi l'intérêt de l'ajout de suppléments de calcium à ceux de vitamine D, l'argumentation sera reprise après le chapitre concernant le calcium.

1.5.2 En prévention des chutes

L'administration de suppléments de vitamine D (avec du calcium) pour la prévention des chutes pourrait être efficace chez les femmes âgées.

Selon une méta-analyse publiée en 2009 (8 RCTs en double aveugle, 2.426 patients, moyenne d'âge d'au moins 65 ans), l'administration de suppléments de 700 à 1.000 UI de vitamine D par jour (avec ou sans calcium) diminue chez les femmes ménopausées le risque de chute relativement de 19% (en valeurs absolues: 44% versus 54%, RAR de 9,4% pour un traitement de 2 à 36 mois (pour l'ensemble des études))¹¹.

Une autre synthèse de la littérature, datant de 2010 (9 RCTs, 5.809 participants), montre une réduction du risque de chute relativement de 17% (IC à 95% de 11 à 23%, chiffres absolus non mentionnés) sur 6 à 36 mois de suivi, sans influence de l'âge, du sexe (majorité de femmes), des antécédents ou des facteurs de risque de chute sur les résultats¹².

Une RCT publiée en 2010 concerne une population de 302 femmes âgées de 70 à 90 ans non institutionnalisées, ayant précédemment chuté et avec faiblesse musculaire et moins bonne mobilité initiale, chez lesquelles le taux de 25OHD était < 24 ng/ml. Elle montre que l'administration quotidienne de 1 000 UI de vitamine D₂ avec 1 gr de calcium améliore la force musculaire et la mobilité¹³.

Une synthèse plus récente (publiée en 2011) de la littérature concernant la vitamine D et la prévention des chutes (26 RCTs, 45.782 patients, moyenne d'âge de 76 ans, 78% de femmes)

montre une efficacité de l'administration de vitamine D: OR pour au moins une chute de 0,86 (IC à 95% de 0,77 à 0,96). L'efficacité est plus importante chez les sujets initialement déficients en vitamine D et dans les études avec administration conjointe de suppléments calciques. Les auteurs insistent cependant sur le fait que les preuves sont faibles à modérées au vu de l'hétérogénéité des études et d'un biais de publication¹⁴.

L'administration tous les 3 mois de 150.000 UI de colécalciférol (D₃) avec incitation à consommer davantage de sources de calcium alimentaire à 686 femmes âgées de plus de 70 ans non institutionnalisées, durant 9 mois, ne modifie ni la fréquence des chutes ni la force musculaire versus placebo malgré une augmentation du taux sérique de 25OHD¹⁵. Dans une RCT incluant 2.256 femmes âgées d'au moins 70 ans et non institutionnalisées, l'administration d'une très forte dose annuelle unique (500.000 UI par an durant 3 à 5 ans) de vitamine D s'est par contre montrée nocive, augmentant le risque de chute (et de fracture)¹⁶. Ces deux études incitent à ne pas recommander l'administration intermittente de plus fortes doses de vitamine D.

Une synthèse de la littérature publiée en 2011 a aussi évalué l'efficacité de suppléments de vitamine D en fonction de la dose administrée et de son effet en termes de force musculaire, de marche, d'équilibre. Elle reprend les résultats de 13 RCTs (n = 2.268), incluant en majorité des femmes, avec un âge moyen de 78 ans; 7 études se déroulent hors institutionnalisation et 6 en institutionnalisation. Elle conclut que des doses de 800 à 1.000 unités quotidiennes de vitamine D montrent de façon concordante un bénéfice en termes de force musculaire et d'équilibre. Un effet sur la marche n'est lui pas prouvé¹⁷.

Sur base principale de la synthèse de la littérature publiée en 2010¹², un consensus étatsunien publié en 2012

recommande, dans le cadre de la prévention des chutes, l'administration de vitamine D chez les adultes non institutionnalisés âgés d'au moins 65 ans et à risque accru de chute¹⁸. La récente mise à jour de la synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration sur la prévention des chutes pour les personnes âgées non institutionnalisées somme les résultats de 159 RCTs (n = 79.193 participants). Cette étude incite à une conclusion plus nuancée sur base des données de la littérature pour les personnes non institutionnalisées: des suppléments en vitamine D ne semblent pas réduire les chutes mais pourraient cependant être efficaces chez des sujets avec taux bas de vitamine D avant l'initiation du traitement¹⁹.

Pour la prévention des chutes chez les personnes âgées non institutionnalisées, nous ne disposons pas de preuves suffisantes de l'intérêt d'une administration systématique de vitamine D.

Pour les personnes en maison de repos, une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration publiée en 2010 montre l'intérêt de l'administration de vitamine D pour réduire la fréquence des chutes (rapport de fréquence de 0,72 (IC à 95% de 0,55 à 0,95; 4 RCTs, n = 4512)), mais non le risque de chutes (RR de 0,98 (IC à 95% de 0,89 à 1,09; 5 RCTs, n = 5095))²⁰.

Pour des personnes résidant en maison de repos et à risque de chutes, l'administration de vitamine D réduit la fréquence des chutes.

1.5.3 Pour l'amélioration du bien-être mental ou en prévention de la dépression

Une synthèse méthodique suggère un lien entre des capacités cognitives plus faibles et un risque accru de survenue d'une maladie d'Alzheimer d'une part, et des concentrations faibles en vita-

mine D d'autre part²¹. Un lien de causalité pourrait aussi être inversé: des fonctions cognitives altérées peuvent conduire à un déficit nutritionnel et à une moindre exposition au soleil.

L'étude déjà citée dans laquelle une dose annuelle unique de 500.000 UI de colécalciférol est administrée à 2.256 femmes âgées d'au moins 70 ans non institutionnalisées, ne montre pas d'amélioration du bien-être mental¹⁶. Dans l'importante RCT Women's Health Initiative concernant le calcium (1000 mg/j) et la vitamine D (400 UI/j) administrés à 36.282 femmes âgées de 50 à 80 ans, aucune efficacité préventive des troubles dépressifs n'est observée²².

Une RCT incluant 243 patients âgés de 30 à 75 ans avec taux initial de 25OHD > 55nmol/l, et avec groupe témoin, montre qu'un taux bas de calcidiol est lié à une plus grande fréquence de symptômes dépressifs mais que l'administration de vitamine D (40.000 UI par semaine durant 6 mois) ne prévient pas ces troubles²³.

Nous ne disposons pas de preuve de l'intérêt d'administrer de la vitamine D en prévention des troubles dépressifs ni pour améliorer le bien-être mental.

1.5.4 En prévention cardiovasculaire

Une efficacité cardiovasculaire préventive de l'administration de suppléments de vitamine D a été évoquée sur base de données épidémiologiques montrant un risque accru de pathologies vasculaires et de décès en cas de déficit en vitamine D et sur base d'études de laboratoire suggérant que la vitamine D peut influencer le système cardiovasculaire au niveau de différents sites²⁴. Une synthèse narrative publiée en 2011 conclut que peu de RCTs ont évalué l'effet de suppléments en vitamine D sur les événements cardiovasculaires et que les résultats ne permettent pas de conclusions ou sont contradictoires²⁵.

Une synthèse méthodique de la littérature publiée également en 2011 somme les résultats de 51 études évaluant l'intérêt de la vitamine D versus absence de suppléments de vitamine D. La méta-analyse ne montre aucun bénéfice significatif pour la vitamine D en termes de décès, d'infarctus du myocarde, d'AVC²⁶. La qualité de ces études, avec hétérogénéité minime, est cependant faible ou au mieux modérée.

Une petite RCT récente incluant 114 femmes d'un âge moyen de 64 ans ne montre pas d'intérêt d'administrer 2.500 UI de vitamine D₃ par jour versus placebo sur des critères intermédiaires de risque cardiovasculaire (fonction endothéliale, rigidité des artères, CRP)²⁷. Une autre petite RCT récente incluant 305 femmes ménopausées ne montre pas d'intérêt de l'administration de 400 ou 1.000 UI de vitamine D durant 1 an sur différents facteurs de risque cardiovasculaire (lipides sanguins et lipoprotéines, CRP ultrasensible, IL-6, pression artérielle)²⁸.

Une précédente méta-analyse suggérait une réduction du risque cardiovasculaire sous vitamine D mais dans un contexte particulier (5 études sur 6 chez des patients dialysés)²⁹.

La littérature n'apporte pas de preuve de l'intérêt d'une administration de vitamine D en prévention cardiovasculaire.

1.5.5 En prévention des cancers

Pour la prévention de cancers, les données de la littérature sont contradictoires: rares RCTs suggérant que des doses de 1.000 UI de vitamine D/j réduisent le taux global de cancers; données d'observation montrant un risque accru avec des doses plus élevées de 25OHD. L'effet pourrait être différent selon les types de cancer. Les auteurs d'une méta-analyse mentionnent que l'absence de données suffisamment robustes ne permet pas de conclure³⁰.

Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure quant à un effet favorable de l'administration de vitamine D pour la prévention de certains cancers.

1.5.6 Pour diminuer la mortalité

Pour ce qui est d'une réduction de la mortalité, parmi les formes de vitamine D évaluées pour ce critère de décès (vitamine D₃ ou colécalciférol, vitamine D₂ ou ergocalciférol, vitamines D dites actives, l'alphacalcidol et le calcitriol), seul le colécalciférol (D₃) se montre efficace dans une méta-analyse de 50 RCTs (n = 94.148, 79% de femmes, âge moyen de 74 ans, personnes fréquemment institutionnalisées) pour réduire le nombre global de décès avec un NST de 161 (IC à 95% de 107 à 481), sur une durée de traitement en général de 2 ans³¹. Au point de vue effets indésirables, notons que des suppléments de vitamine D₃ + calcium augmentent le risque de néphrolithiase (RR de 1,17 avec IC à 95% de 1,02 à 1,34) et que l'alphacalcidol et le calcitriol augmentent le risque de développer une hypercalcémie (RR de 3,18 avec IC à 95% de 1,17 à 8,68; I² 17%). Pour des mortalités plus spécifiques, cardiovasculaires, par cancer, aucune différence significative n'est observée.

Dans une méta-analyse sur données individuelles (N = 13, 70.528 patients, 87% de femmes, âge moyen de 70 ans (IQR 62-77) l'administration de vitamine D et de calcium réduit la mortalité de 9% (IC à 95% pour le HR de 0,84 à 0,98, NST de 151 sur une durée de 3 ans)³². La vitamine D seule ne se montre pas efficace pour ce critère. L'interprétation d'un tel résultat doit rester très prudente: le critère mortalité n'est jamais un critère primaire dans ces études ciblant la prévention des fractures. Les auteurs eux-mêmes suggèrent comme conclusion que «l'administration de vitamine D n'est pas nocive pour la survie».

Les résultats de différentes synthèses de la littérature ne sont pas concordants pour montrer une réduction de la mortalité consécutive à l'administration de vitamine D sans suppléments calciques.

1.6 Suppléments de vitamine D : pour qui ?

Les consensus (locaux) ne sont pas univoques pour désigner les personnes devant recevoir des suppléments de vitamine D. Sur la base des preuves actuellement disponibles, il existe un consensus d'experts aux USA pour ne pas recommander une administration systématique, non ciblée, de suppléments de vitamine D^{33,34}. Par contre, le Conseil Néerlandais de la Santé fait les recommandations les plus maximalistes concernant la substitution : il conseille l'administration de 400 UI/jour aux femmes de plus de 50 ans¹.

Au vu des données actuelles de la littérature, nous ne disposons pas des preuves nécessaires pour recommander l'administration de suppléments de vitamine D à toutes les personnes âgées de plus de 50 ou de 65 ans.

1.7 Dose de suppléments en vitamine D

En cas d'administration de suppléments de vitamine D, il est recommandé de ne pas dépasser les 2.000 UI de vitamine D par jour. Il est probable que la dose toxique soit bien plus élevée, mais celle-ci n'est pas connue¹.

Dans une RCT incluant 2.256 femmes âgées d'au moins 70 ans et non institutionnalisées, l'administration d'une très forte dose annuelle unique (500.000 UI par an durant 3 à 5 ans) de vitamine D s'est montrée nocive, augmentant le risque de chute et de fracture¹⁶.

Une dose d'au moins 800 UI/j mais inférieure à 2.000 UI paraît nécessaire pour la prévention des fractures selon une méta-analyse récente sur données individuelles³⁵. Il faut souligner que l'observance au traitement est plus grande dans le groupe de patients prenant cette dose d'au moins 800 UI par jour que dans le groupe de patients avec une dose moindre, ce qui fausse peut-être l'interprétation des données.

Une méta-analyse récente montre que l'administration de vitamine D₃ est plus efficace que l'administration de vitamine D₂ pour obtenir des concentrations en 25OHD plus élevées³⁶.

L'intoxication à la vitamine D est caractérisée par une précipitation de phosphate de calcium dans les reins (calculs rénaux et néphrocalcinose), qui peut conduire à une insuffisance rénale, dans le cristallin (cataracte), dans les parois des vaisseaux sanguins, les poumons, le pancréas et la peau. Un taux de calcium sérique élevé peut provoquer des nausées, vomissements, constipation, polydipsie, polyurie et une diminution de l'état de conscience³⁷.

Une dose quotidienne de vitamine D₃ (colécalciférol) d'au moins 800 UI mais inférieure à 2.000 UI est probablement la dose la plus adéquate pour la prévention des fractures (avec un apport suffisant en calcium).

2 LE CALCIUM

2.1 Sources et quantités de calcium

La principale source de calcium alimentaire est représentée par les produits laitiers. Un apport de quatre à cinq unités de produits laitiers (verres de lait ou tranches de fromage) par jour est recommandé chez un adulte comme source suffisante de calcium, sans ajout nécessaire de suppléments^{37,38}.

Pour les suppléments de calcium par voie orale, différents sels de calcium peuvent être utilisés : le carbonate, le citrate, le glubionate, le gluconate et le lactate. En préparation magistrale, ce sont le carbonate et l'acétate qui sont utilisés en Belgique. Le calcium est activement absorbé par l'intestin grêle, absorption régulée par de nombreux facteurs, entre autres la vitamine D ; environ un tiers de la quantité ingérée est résorbée. Le carbonate de calcium (2,5 g = 1g de calcium élémentaire) est administré de préférence pendant ou après le repas au vu de l'amélioration de sa biodisponibilité en milieu gastrique acide³⁹. Chez les patients présentant une achlorhydrie et peut-être aussi chez ceux traités par un inhibiteur de la pompe à protons, il serait préférable de ne pas administrer de carbonate de calcium, mais plutôt du citrate de calcium (4,74 g = 1 g de Ca élémentaire) par ex., dont la résorption ne dépend pas du pH gastrique⁴⁰. Les preuves scientifiques d'une telle recommandation sont cependant insuffisantes⁴¹. Lorsque ces différents facteurs sont pris en considération, les différences de biodisponibilité entre les sels calciques ne sont probablement pas importantes.

Tous les sels de calcium administrés per os peuvent causer de la constipation. Le carbonate de calcium provoquerait plus d'éructions³⁸. Il est généralement recommandé de prendre les suppléments de calcium le soir^{42,43}. La prise quotidienne (alimentation incluse) ne peut pas dépasser les 2.500 mg de calcium afin d'éviter une hypercalcémie, la formation de calculs rénaux et un risque de dégradation de la fonction rénale².

2.2 Interactions avec les sels de calcium

Les sels de calcium administrés par voie orale réduisent l'absorption des tétracyclines (pas de la doxycycline ni de la minocycline), des quinolones,

des fluorides, des bisphosphonates et de l'estramustine³⁸.

2.3 Calcium et risque cardiovasculaire

Une méta-analyse publiée en 2010 (15 RCTs, n = 12.000, principalement des femmes de race blanche, âgées en moyenne d'environ 75 ans) montre une augmentation significative de l'incidence des infarctus du myocarde (risque relatif de 1,31) après un traitement par suppléments de calcium sur une durée de 2 à 5 ans⁴⁴. Les nombreuses limites de cette méta-analyse ont été soulignées, principalement le fait que les sources utilisées ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre la prise de calcium et les événements cardiovasculaires survenus⁴⁴. Une analyse avec mise en perspective des données de l'étude Women's Health Initiative Calcium/Vitamin D Supplementation Study distingue les femmes prenant des suppléments calciques au départ de l'étude (8.429 recevant en cours d'étude du calcium plus de la vitamine D et 8.289 un placebo) de celles n'en prenant initialement pas (9.747 recevant en cours d'étude du calcium plus de la vitamine D et 9.817 un placebo). Les résultats montrent, dans le premier groupe, un risque accru de survenue d'infarctus du myocarde ou de revascularisation coronaire (HR 1,16 avec IC à 95% de 1,01 à 1,34), mais pour tous les autres critères cardiovasculaires les IC à 95% ne sont guère significatifs⁴⁶. Les auteurs de cette publication combinent ensuite les résultats de cette étude avec ceux de 2 RCTs associant calcium et vitamine D, pour montrer un risque accru d'infarctus du myocarde, d'AVC, des deux combinés, mais la borne inférieure de l'IC à 95% est toujours fort proche de la valeur 1 pour le risque relatif, valeur qui signe une absence de différence, ce qui jette un doute sur la pertinence clinique de ces résultats. Dans une méta-analyse

de toutes les études avec suppléments calciques avec ou sans vitamine D, les auteurs montrent aussi une augmentation du risque d'infarctus (RR de 1,24 avec IC à 95% de 1,07 à 1,45), d'AVC (RR de 1,15 avec IC à 95% de 1,00 à 1,32), des infarctus et AVC (RR de 1,15 avec IC à 95% de 1,03 à 1,27)⁴⁶. A nouveau ces chiffres sont peu convaincants et le fait d'associer les études avec calcium sans vitamine D avec celles calcium + vitamine D n'aide pas le clinicien à se forger une opinion.

Une étude plus récente (RCT sur 5 ans puis observation sur 4,5 années supplémentaires) n'observe pas d'augmentation des décès ou des hospitalisations pour motif cardiovasculaire chez 1.460 femmes d'âge moyen initial de 75 ans; les résultats suggèrent même une diminution de risque pour les femmes ayant déjà présenté un incident cardiovasculaire⁴⁷. Une étude de cohorte prospective sur 11 ans montre des résultats non univoques selon les comparaisons entre quartiles de consommation totale de calcium (alimentation + suppléments) pour le critère survenue d'un infarctus du myocarde⁴⁸.

Il est généralement recommandé de faire preuve de prudence avec les suppléments de calcium chez les patients avec un risque cardiovasculaire accru. Une augmentation de l'incidence d'infarctus du myocarde n'est probablement possible que lors de l'administration de suppléments de calcium et non avec le calcium nutritionnel⁴⁴. Dans l'étude de cohorte prospective précitée le risque d'infarctus du myocarde est accru chez les consommateurs de suppléments calciques versus non utilisateurs, particulièrement en cas de prise de suppléments sans consommation alimentaire⁴⁸. Il reste aussi à mettre en balance, dans des études à long terme avec puissance suffisante, ce potentiel risque cardiovasculaire avec les bénéfices pour la prévention des fractures et leurs conséquences.

Nous ne disposons pas de preuves suffisantes pour exclure un risque cardiovasculaire accru lors de l'administration de suppléments calciques; un tel risque n'est pas identifié pour la calcium d'origine alimentaire.

3 OSTÉOPOROSE

3.1 Calcium et vitamine D pour la prévention des fractures ostéoporotiques

Une méta-analyse publiée en 2007 montre l'intérêt de l'administration de calcium à une dose d'au moins 1.200 mg par jour avec ou sans vitamine D à des personnes âgées de plus de 50 ans (forte majorité de femmes) en prévention des fractures ostéoporotiques⁴⁹. Une méta-analyse de la Cochrane Collaboration montre en 2009 que l'association de calcium et de vitamine D réduit le risque de fractures de la hanche, la vitamine D seule n'étant pas efficace. Cette efficacité n'était cependant clairement prouvée que chez des femmes institutionnalisées prenant quotidiennement 700 à 800 UI de vitamine D et 1200 mg de calcium élémentaire, dans deux études incluant un total de 3.853 patientes dont le taux de vitamine D était bas à l'inclusion (respectivement à 40 et 21 nmol/l dans les 2 groupes avec intervention)⁵⁰. Cette méta-analyse de la Cochrane Collaboration a été récemment retirée.

Une méta-analyse sur données individuelles (7 études, 68.516 personnes), publiée en 2010 montre chez des personnes d'un âge moyen de 70 ans (62 à 85), avec forte majorité de femmes (85%), une réduction de toute fracture (NST de 213 pour 3 ans de traitement, de 111 après l'âge de 70 ans) et de fracture de hanche (NST de 255 pour les plus de 70 ans, de 548 pour les patients sans précédente fracture), lors de l'administration préventive de 10 µg (400 UI) de vitamine D avec du

calcium⁵¹. L'administration de vitamine D seule (sans supplément de calcium) ne se montre pas efficace en analyse de sous-groupes.

Une méta-analyse incluant 15 RCTs (n=52.915, moyenne d'âge de 53 à 85 ans, 24 à 100% de femmes) montre une réduction des fractures avec l'association vitamine D plus calcium (NST de 76; IC à 95% de 44 à 909) mais pas pour la vitamine D seule³⁰. Les auteurs de cette méta-analyse soulignent que l'effet de l'administration de vitamine D avec des suppléments calciques est probablement plus faible chez les personnes non institutionnalisées que chez celles qui le sont.

Une récente méta-analyse sommant les résultats individuels de 31.022 personnes âgées de plus de 65 ans (moyenne de 76 ans, 91% de femmes) évalue la dose de vitamine D (avec ou sans calcium) nécessaire pour prévenir les fractures³⁵. Elle montre que, pour toute dose de vitamine D administrée, la réduction de fracture de hanche n'est pas statistiquement significative (HR de 0,90; IC à 95% de 0,80 à 1,01) au contraire de la réduction de l'ensemble des fractures non vertébrales (HR de 0,93; IC à 95% de 0,87 à 0,99). En réanalysant les données en fonction de la dose de vitamine D, pour une dose moyenne de 800 UI/j (écarts de 792 à 2.000 UI) les réductions deviennent significatives: HR de 0,70 (IC à 95% de 0,58 à 0,86) pour les fractures de hanche, HR de 0,86 (IC à 95% de 0,76 à 0,96) pour toute fracture non vertébrale. Ces résultats sont concordants pour les sous-groupes en fonction de l'âge, du contexte de vie, de taux de 25-hydroxyvitamine D initial, de prise de suppléments de calcium.

Pour rappel, l'administration d'une très forte dose unique (500.000 UI) de vitamine D à des femmes âgées d'au moins 70 ans et non institutionnalisées s'est montrée nocive, augmentant le risque de chute et de fracture¹⁶.

Le récent NHG-Standaard recommande également l'administration de vitamine D (avec apport suffisant en calcium) en cas de risque fracturaire élevé³⁷. Le risque fracturaire est élevé, après 50 ans, en cas de précédente fracture vertébrale ou de fracture non vertébrale récente sur chute ou traumatisme mineur. Il peut également être plus élevé en suivant un algorithme prenant en compte un âge \geq 60 ans, un faible poids (IMC $<$ 20 kg/m² ou poids $<$ 60 kg), une fracture non vertébrale non récente après 50 ans et un parent avec antécédent de fracture de hanche. La dose de supplément calcique à administrer éventuellement est à adapter en fonction de l'apport calcique alimentaire. La dose de vitamine D recommandée est de 800 UI par jour.

Pour la prévention des fractures ostéoporotiques, en fonction des données de la littérature, l'administration d'un supplément de vitamine D (800 UI à 2.000 UI/j) avec apport suffisant de calcium (1200 mg/j) peut être recommandée pour l'ensemble des personnes âgées institutionnalisées et en cas de risque fracturaire élevé. Une durée du traitement n'est précisée (limitée) dans aucune recommandation.

Pour les personnes (âgées) non institutionnalisées, les preuves sont insuffisantes pour juger de la balance bénéfique/risque de l'administration de $>$ 400 UI de vitamine D₃ avec 1.000 mg de calcium pour la prévention primaire de fractures chez des femmes ménopausées³⁴ et la recommandation est faite de ne pas prescrire de dose de vitamine D \leq 400 UI avec du calcium à ces personnes.

Lorsque la prise de calcium répond aux normes alimentaires, la vitamine D seule (sans supplément calcique) est supposée empêcher la perte osseuse chez la femme, mais il n'y a aucune preuve formelle de cette affirmation¹. Rappelons que pour avoir un apport

calcique alimentaire suffisant, la prise de 4 (ou 5 selon la source) unités de produits laitiers par jour (verres de lait, tranches de fromage de 20 g) est recommandée^{37,38}.

La littérature actuelle n'apporte pas de preuve de l'intérêt d'administrer systématiquement des suppléments de vitamine D et de calcium à des personnes âgées non institutionnalisées.

3.2 Chez des personnes avec ostéoporose traitée

Le traitement de référence de l'ostéoporose avec risque fracturaire est un bisphosphonate³⁷, traitement le mieux étudié. Pour l'évaluation de l'intérêt des différents bisphosphonates, nous renvoyons le lecteur au chapitre «Pathologies ostéo-articulaires» du Formulaire MRS.

Un traitement par bisphosphonates doit toujours s'accompagner de l'administration de suppléments de calcium et de vitamine D si les apports alimentaires sont insuffisants. Dans les études cliniques avec l'alendronate par exemple, les patients ont reçu un supplément calcique de 500 mg par jour (en respectant un intervalle de plusieurs heures après la prise d'alendronate).

La liste de références peut être consultée sur le site web: www.formularium.be

NOUVELLES BRÈVES

TIOTROPIUM VERSUS β_2 -MIMÉTIQUES À LONGUE DURÉE D'ACTION DANS LA BPCO

Analyse de :

- Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD009157. DOI: 10.1002/14651858.CD009157.pub2.
- Dong YH, Lin HH, Shau WY et al. Comparative study of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2013;68:48-56.

Le traitement d'entretien de la BPCO a pour objectifs de d'améliorer les symptômes, de réduire la fréquence et la gravité des exacerbations, d'améliorer l'état de santé général et la qualité de vie et de réduire le taux de mortalité¹. Différents guides de pratique accordent une place au tiotropium parmi les bronchodilatateurs dans le traitement d'entretien de la BPCO stable^{1,2}. Dans le Formulaire MRS, dans cette indication, nous sélectionnons un β_2 -mimétique à longue durée d'action³.

Plusieurs synthèses méthodiques ont été publiées cette année^{4,5,6}, évaluant e.a. de manière comparative le tiotropium et les β_2 -mimétiques à longue durée d'action. Les études incluses étaient des RCTs d'une durée de 3 à 12 mois, comparant le tiotropium avec les différents β_2 -mimétiques à longue durée d'action, le salmétérol, le formotérol et l'indacatérol. Malgré l'hétérogénéité des populations incluses

et des critères de jugement, tâchons de tirer les enseignements fournis par ces études. Soulignons aussi qu'à peu près toutes les études ont été financées par l'industrie pharmaceutique, ce qui augmente un risque de biais.

Il n'y a pas de différence significative entre le tiotropium et les β_2 -mimétiques à longue durée d'action en termes de contrôle des symptômes, à l'exception de l'indacatérol 300 μ g qui dans une comparaison directe, entraîné un meilleur contrôle que le tiotropium sur ce critère de jugement (OR de 0,60 [IC à 95%: 0,43-0,83])⁵. Dans deux méta-analyses, le tiotropium permet de diminuer le nombre des exacerbations (OR de 0,86 [IC à 95%: 0,79-0,93]⁴ et de 0,87 [IC à 95%: 0,80-0,94]⁵) et les hospitalisations pour exacerbations (OR de 0,87 [IC à 95%: 0,77-0,99]⁴ et de 0,76 [IC à 95%: 0,65-0,89]⁵) par rapport aux β_2 -mimétiques à longue durée d'action. En termes de qualité de vie, l'IQWiG conclut qu'il n'y a pas de différence significative entre le tiotropium et les β_2 -mimétiques à longue durée d'action en tant que classe médicamenteuse (à l'exception de l'indacatérol)⁵. Une autre synthèse de la littérature mentionne que les résultats dépendent du type de β_2 -mimétique à longue durée d'action⁴. Le nombre d'effets indésirables graves semble, selon une synthèse méthodique, être moindre chez les patients traités par tiotropium par rapport aux β_2 -mimétiques à longue durée d'action (OR de 0,88 [IC à 95%: 0,78-0,99])⁴, alors que l'autre synthèse n'observe aucune différence significative⁵.

Il n'y a pas de différence significative en termes de mortalité entre le tiotropium et les β_2 -mimétiques à longue durée d'action^{4,5}. Toutes les études incluses dans les synthèses méthodiques ici reprises ont été réalisées avec le dispositif Handihaler (poudre pour inhalation). Par contre, plusieurs études⁶⁻⁸ ont constaté un risque de mortalité accru lors de l'utilisation de

l'inhalateur Respimat soft mist (aérosol doseur): OR de 1,51 [IC à 95%: 1,06-2,19] versus placebo et OR de 1,65 [IC à 95%: 1,13-2,43] par rapport au dispositif Handihaler⁶. Le risque le plus important concerne la mortalité d'origine cardiovasculaire, chez les patients atteints de BPCO sévère et à des doses quotidiennes plus élevées. Aucun risque supplémentaire n'a été constaté avec le dispositif Handihaler ou les β_2 -mimétiques à longue durée d'action⁶. Suite à cette méta-analyse et aux études publiées auparavant, des voix s'élèvent pour retirer l'inhalateur Respimat soft mist du marché⁸.

Commentaire de la rédaction

Les preuves ne sont pas univoques quant à une supériorité ou non du tiotropium versus β_2 -mimétiques à longue durée d'action dans le traitement d'entretien de la BPCO. Le tiotropium est plus efficace que les β_2 -mimétiques à longue durée d'action dans la prévention des exacerbations et des hospitalisations liées à la BPCO, mais il n'y a aucune différence significative en termes de nombre total d'hospitalisations ou de mortalité dans les études. Le soulagement des symptômes est similaire dans les deux groupes de traitement. Par contre, le prix du tiotropium est environ deux fois plus élevé que celui de salmétérol. Nous ne voyons aucune raison de modifier la sélection du Formulaire MRS.

Références

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2011. <http://www.goldcopd.org>.
- National Institute of Health and Clinical Excellence. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline CG101, June 2010. <http://guidance.nice.org.uk/>

- CGI01/Guidance/pdf/English.
- 3 Rédaction Formulaire MRS. Traitement d'entretien de la BPCO. Chapitre «Système respiratoire». Formulaire MRS 2012;74-78.
 - 4 Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD009157. DOI: 10.1002/14651858.CD009157.pub2.
 - 5 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Tiotropiumbromid bei COPD. IQWiG Projekt A05-18, 2012. https://www.iqwig.de/download/A05-18_Executive-summary-of-final-report_Tiotropium-bromide-for-COPD.pdf.
 - 6 Dong YH, Lin HH, Shau WY et al. Comparative study of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2013;68:48-56.
 - 7 van Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL et al. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir Med* 2009;103:22-9.
 - 8 Beasley R, Singh S, Loke YK et al. Call for worldwide withdrawal of tiotropium Respimat mist inhaler. *BMJ* 2012;345:e7390.

MALADIE D'ALZHEIMER: DONÉPÉZIL + MÉMANTINE ?

Analyse de:

- Howard R, McShane R, Lindsay J et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366:893-903.

Dans le Formulaire MRS nous avons déjà souligné l'efficacité faible des inhibiteurs des cholinestérases et de la mémantine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Les résultats de l'étude DOMINO viennent d'être publiés. Cette étude évalue l'intérêt de poursuivre le donépézil et/ou d'y ajouter de la mémantine chez 295 patients non institutionnalisés évoluant vers une forme modérée à sévère (score de 5 à 13 au MMSE standardisé, score moyen de 9 soit une maladie d'Alzheimer sévère pour laquelle le donépézil ne possède pas l'indication), sur une période de 12 mois. Les patients inclus sont tous des sujets sous donépézil pris depuis au moins 3 mois, à dose de 10 mg depuis au moins 6 semaines. Il s'agit donc en fait de «répondeurs» au donépézil que 73% d'entre eux prennent depuis 12 à 60 mois mais qui évoluent vers une aggravation de leur maladie. Chez de tels patients, 4 évolutions de traitement sont évaluées: l'arrêt de tout médicament anti-Alzheimer, la poursuite du donépézil, le remplacement du donépézil par de la mémantine, l'ajout de mémantine au donépézil, toujours avec placebo correspondant (protocole factoriel 2 x 2).

Deux critères de jugement primaires sont choisis: l'évolution au score MMSE standardisé (seuil de modification d'importance clinique minimale de 1,4 points) et l'évolution au score Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS) (seuil de 3,5 points). Ces seuils d'importance clinique minimale sont basés sur un écart-type de 0,4 pour les résultats initiaux des 127 pre-

miers participants; il ne s'agit donc pas réellement d'un seuil de pertinence clinique correctement évalué. Seule la poursuite du donépézil permet, versus placebo, d'empêcher une dégradation du MMSE ou une aggravation du BADLS (= score plus élevé) cliniquement pertinente. Echec donc pour la mémantine ou pour l'association de la mémantine au donépézil. Il faut cependant noter une moindre détérioration temporaire (à 30 semaines) du MMSE sous cette association versus donépézil seul et aussi que c'est dans le groupe mémantine seule qu'il y a le plus d'arrêts de traitement (20%).

Pour le critère secondaire score au Neuropsychiatric Inventory, l'association des 2 médicaments est statistiquement plus efficace que les monothérapies.

Commentaire de la rédaction

Les résultats de cette étude ne sont donc pas beaucoup plus convaincants que l'ensemble de la littérature à propos des médicaments contre la maladie d'Alzheimer.

BÉNÉFICE D'UNE SUBSTITUTION HORMONALE DE LA MÉNOPAUSE EN PRÉVENTION DE PROBLÈMES CHRONIQUES

Analyse de:

- Nelson HD, Walker M, Zakher B. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. preventive services task force recommendations. *Ann Intern Med* 2012;157:104-13.

Dans le chapitre «Système hormonal» du Formulaire MRS nous concluons que «les inconvénients de la substitution hormonale sont plus importants que les avantages» et ne sélectionnons donc aucun médicament dans ce domaine exception faite pour l'estriol en application locale pour le traitement de l'atrophie vaginale et des infections urinaires récidivantes.

Une nouvelle synthèse de la littérature vient d'être publiée. Elle vise à mettre à jour nos connaissances concernant l'efficacité de ce traitement hormonal substitutif en termes de réduction de survenue de problèmes chroniques et d'effets indésirables, tout en analysant d'éventuelles différences selon des sous-groupes.

Les auteurs ont rassemblé les résultats de 9 études dont l'étude Women's Health Initiative^{1,2} qui reste la plus importante, sur 11 ans de suivi. L'association estroprogestative réduit le nombre de fractures (46 en moins pour 10.000 années-femme) mais augmente le risque de cancer du sein invasif (8 en plus), d'AVC (9 en plus), de thrombose veineuse profonde (12 en plus), d'embolie pulmonaire (9 en plus), de décès par cancer du poumon (5 en plus), de pathologie vésiculaire (20 en plus), de démence (22 en plus) et d'incontinence urinaire (872 en plus). Une estrogénothérapie isolée réduit le nombre de fractures (56 en moins pour 10.000 années-femme), de cancer du sein invasif (8 en moins), de

décès (2 en moins), mais augmente le risque d'AVC (11 en plus), de thrombose veineuse profonde (7 en plus), de pathologie vésiculaire (33 en plus) et d'incontinence urinaire (1271 en plus). Les données ne sont pas différentes selon l'âge ou les comorbidités.

Les auteurs soulignent que l'observance est faible dans ces études avec abandons fréquents, puissance inadéquate pour l'incidence de certains événements et évaluation limitée à peu de schémas thérapeutiques.

Commentaire de la rédaction
Cette nouvelle synthèse de la littérature montre, avec les limites des études incluses, l'absence d'un bénéfice clinique net d'une substitution hormonale de la ménopause.

Références

- 1 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- 2 Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-12.

SÉDATION PALLIATIVE: PAS D'INFLUENCE SUR LA DURÉE DE LA SURVIE EN FIN DE VIE ?

Analyse de:

- Maltoni M, Scarpì E, Rosati M et al. Palliative sedation in the end-of-life care and survival: a systematic review. *J Clin Oncol* 2012;30:1378-83.

La sédation palliative est parfois considérée comme un processus qui raccourcit la durée de la (sur)vie, alors parfois qualifiée d'euthanasie lente¹. Qu'en est-il ?

Cette synthèse méthodique de la littérature tente de clarifier cette question. Les auteurs ont recueilli des données de 11 études dans lesquelles la survie a été comparée avec ou sans sédation palliative chez des patients en phase terminale. Aucune des études sélectionnées n'était randomisée, 7 étaient rétrospectives, 4 étaient prospectives. La plupart des études ont été menées dans le but d'évaluer les différents symptômes et leur prévalence chez les patients en phase terminale, mais la survie a aussi été comparée chez les patients avec sédation avec celle des sujets sans sédation. La structure de soins de santé proposée et la façon dont les données ont été rassemblées dans les différentes études étaient très hétérogènes.

Les indications de la sédation étaient essentiellement le délire, la dyspnée et/ou la douleur. La détresse psychologique a aussi souvent été évoquée comme raison de la sédation palliative. Les auteurs de cette étude considèrent cette dernière indication comme controversée (e.a. parce que cette problématique peut survenir à chaque phase – même initialement – d'une maladie dont l'issue est fatale et qu'elle a un caractère très imprévisible et changeant). Le midazolam a été le plus largement utilisé. La sédation palliative n'a pas toujours été effectuée selon les mêmes modalités: allant

d'une administration intermittente de sédatifs jusqu'à l'obtention d'une sédation profonde continue, ceci dans une petite minorité des cas. Dans les études incluses, la sédation palliative a le plus souvent été utilisée pour de courtes périodes.

Pour autant que les deux groupes puissent être comparés sur base de cette synthèse de la littérature, la survie ne semble pas différer chez les patients avec sédation et chez les sujets sans sédation. Les auteurs affirment que lorsque la sédation palliative est uniquement utilisée pour le soulagement des symptômes, c'est-à-dire de façon intermittente, ce processus n'influence pas la survie en fin de vie.

Commentaire de la rédaction

Le fait que le processus de sédation palliative évalué dans les études incluses dans cette synthèse de la littérature soit fort différent engendre un doute quant à la définition exacte de la sédation palliative. Dans le Formulaire MRS, nous partons du principe qu'une fois la sédation palliative est instaurée, elle doit être maintenue jusqu'au décès. Les auteurs de la synthèse de la littérature analysée ici semblent manifestement avoir une autre opinion à ce sujet: pour eux, la sédation palliative est considérée comme une prise en charge symptomatique de plaintes considérées comme non traitables et non comme un choix décisif pour la fin de vie. La réponse à la question de savoir si la sédation palliative affecte ou non la durée de (sur)vie semble ainsi dépendre de la définition donnée aux termes de sédation palliative.

Références

- 1 Billings JA, Block SD. Slow euthanasia. *J Palliat Care* 1996;12:21-30.

EFFETS INDÉSIRABLES EXTRAPYRAMIDAUX DES NEUROLEPTIQUES DE PREMIÈRE ET DE DEUXIÈME GÉNÉRATION

Analyse de:

- Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TR and Jones PB. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry* 2012;200:387-92.

Les antipsychotiques atypiques ont été durant de nombreuses années considérés comme provoquant moins d'effets indésirables extrapyramidaux. Des données de recherche récentes tendent à contredire cette affirmation.

L'étude CUtLass 1 a inclus 227 patients atteints de schizophrénie dont le traitement neuroleptique a dû être modifié en raison d'une efficacité insuffisante ou d'effets indésirables. Les participants ont été randomisés et ont reçu soit un neuroleptique de la première génération (neuroleptique classique) ou un neuroleptique de la deuxième génération (neuroleptique atypique, à l'exception de la clozapine). Pour chacune de ces classes, le médecin traitant était libre de choisir un médicament spécifique. Seul l'évaluateur de l'efficacité et des effets indésirables du traitement ignorait le choix du médicament (insu). La qualité de vie était le critère de jugement primaire. Une analyse secondaire a été effectuée afin de déterminer s'il y avait une différence en termes de survenue d'effets indésirables extrapyramidaux comme la dystonie aiguë, l'acathisie, un parkinsonisme et une dyskinésie tardive. Un odds-ratio (OR) de 2 ou de 0,5 a été défini comme montrant un effet cliniquement pertinent, c'est à dire: un doublement ou une réduction de moitié du risque d'effets indésirables extrapyramidaux des neuroleptiques de deuxième génération, par rapport aux neuroleptiques de première génération. Une évaluation a eu lieu à 12 semaines et à 52 semaines.

Après 12 semaines, les auteurs constatent, selon les critères prédéfinis, une apparition moins importante et cliniquement pertinente de parkinsonisme et d'acathisie, mais cette différence n'est plus statistiquement significative après 52 semaines. À l'inverse, la dyskinésie tardive était plus fréquente de façon cliniquement pertinente après 12 semaines avec le traitement par neuroleptiques de deuxième génération, mais dans ce cas aussi cette différence n'est plus statistiquement significative après 52 semaines. À 12 et à 52 semaines, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux classes de neuroleptiques en termes d'amélioration des syndromes extrapyramidaux existants.

Un changement de classe de neuroleptique était admis en cours d'étude. Dans l'analyse en intention de traiter, les patients qui ont changé de classe ont été comptabilisés dans la classe initiale de neuroleptiques fixée lors de la randomisation. Selon les auteurs, cela pourrait expliquer la disparition de la différence à 52 semaines.

Commentaire de la rédaction

Cette petite étude conclut qu'il n'y a pas de différence pour la survenue de symptômes extrapyramidaux entre la première et la deuxième génération de neuroleptiques. Notre conception erronée d'un risque majoré pour la première génération versus la deuxième pourrait être expliquée par le fait que dans les études précédentes, les neuroleptiques de deuxième génération étaient souvent comparés à l'halopéridol à forte dose.

NOUVEAUX CRITÈRES DE BEERS

Analyse de:

- The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert panel. AGS updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31.

En 1991, Marc Beers, un gériatre américain, et une équipe d'experts ont publié une première liste de médicaments potentiellement dangereux chez les personnes âgées résidant dans un établissement de soins. En 1997 et 2003, des mises à jour et extensions de cette liste ont été effectuées, liste qui depuis lors est également destinée à toute personne âgée de plus de 65 ans, qu'elle soit institutionnalisée ou non. Les recommandations sont principalement destinées aux cliniciens pour leur pratique.

La liste de Beers a régulièrement fait l'objet de critiques: de nombreux médicaments figurant sur la liste n'étaient soit plus disponibles ou étaient à peine utilisés.

La Société Américaine de Gériatrie a pris l'initiative de mettre à jour la liste de Beers. Les nouveaux critères sont maintenant publiés. La révision de la liste de Beers était nécessaire et les auteurs considèrent cette mise à jour comme un progrès majeur par rapport aux recommandations précédentes. Une plus grande importance

à été accordée aux preuves disponibles, avec une indication claire du degré de preuve et une plus grande transparence au niveau du processus décisionnel. La sous-représentation des personnes âgées dans les essais cliniques pose toujours problème, ce qui a poussé les auteurs à se baser également sur des résultats issus d'études d'observation.

La liste de Beers n'est pas le seul outil d'aide pour un usage sûr des médicaments chez les personnes âgées. Les critères STOPP et START², qui recouvrent en grande partie les critères de Beers, sont une contribution très utile lors de la prise de décisions dans un contexte clinique.

Même si ces critères sont particulièrement utiles dans le processus décisionnel concernant l'utilisation ou non de médicaments spécifiques chez les personnes âgées, il ne faut pas leur faire une confiance aveugle: des recommandations ne peuvent remplacer un jugement professionnel et la prise de décision pour un patient individuel³.

Commentaire de la rédaction

Les critères STOPP et START sont, comme les critères de Beers, d'inspiration anglo-saxonne. Il est intéressant de mentionner que nous pouvons depuis peu disposer de critères START et STOPP adaptés aux recommandations hollandaises. Ces critères sont mieux adaptés à notre réalité pharmacothérapeutique⁴.

Références

- 1 Fick D, Todd P. 2012 American Geriatrics Society Beers criteria: new year, new criteria, new perspective. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:614-5.
- 2 Gallagher P, Ryan C, Byrne S et al. STOPP and START. Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:72-83.
- 3 Resnick B, Pacala J. 2012 Beers criteria. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:612-3.
- 4 Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen. 2012. http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/Multidisciplinaire-Richtlijnen.htm.

Rédacteur en chef: J.P. Sturtewagen

Responsable d'édition: J. Vandenhoven

Rédacteur en chef adjoint: P. Chevalier

Rédaction: T. Christiaens, H. Decat, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, M.A. Van Bogaert, J. Van Elsen, C. Veys

Collaborateurs: D. Boudry, S. Vanderdonck

Adresse de contact concernant le contenu du Formul R info: redact@formularium.be; fax 09 265 76 49

Adresse de contact pour les abonnements, changement d'adresses: Kleindokkaai 3-5, 9000 Gent; tel 09 265 76 40; fax 09 265 76 49; e-mail: secret@formularium.be

Editeur responsable: K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

Site web: www.formularium.be

Le Formul R info est réalisé avec le soutien financier de l'INAMI qui respecte l'indépendance de la rédaction.



1. Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatie nr 2008/15. <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200815c.pdf>.
2. Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations nutritionnelles pour la Belgique. Révision 2009. CSS n° 8309. http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/18014679_fr.pdf.
3. Chausmer AB. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women. (Letter). *Ann Intern Med* 2012;157:384.
4. Barake M, Daher RT, Salti I et al. 25-hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:835-43.
5. Holick FH. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
6. Medical Advisory Secretariat. Clinical utility of vitamin D testing: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* February 2010;10:1-95. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_vitamin_d_201002.pdf.
7. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
8. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86:50-60.
9. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Prévention et traitement de l'ostéoporose postménopausique. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:55-9. <http://www.cbip.be/PDF/Folia/2007/P34F07B.pdf>.
10. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL et al. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. The National Academies Press, Washington DC, 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/pdf/TOC.pdf>.
11. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stahelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
12. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS et al. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2010;153:815-25.
13. Zhu K, Austin N, Devine A, et al. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:2063-8.
14. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO et al. The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2997-3006.
15. Glendenning P, Zhu K, Inderjeeth C et al. Effects of three monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility and muscle strength in older postmenopausal women: a randomised controlled trial. *J Bone Miner Res* 2012;27:170-6.
16. 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.
17. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults : a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2291-300.
18. Moyer VA, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Prevention of falls in community-dwelling older adults: US preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:197-204.
19. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD007146. DOI:10.1002/14651858.CD007146.pub3.

20. Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD et al. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art.No.: CD005465. DOI: 10.1002/14651858.CD005465.pub2.
21. Balion C, Griffith LE, Striffler L et al. Vitamin D, cognition, and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012;79:1397-405.
22. Bertone-Johnson ER, Powers SI, Spangler L et al. Vitamin D supplementation and depression in the Women's Health Initiative Calcium and vitamin D trial. *Am J Epidemiol* 2012;176:1-13.
23. Kjaergaard M, Waterloo K, Wang CE et al. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2012;201:360-8.
24. Reid IR, Bolland MJ. Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease. *Heart* 2012;98:609-14.
25. McGreevy C, Williams D. New insights about vitamin D cardiovascular disease. A narrative review. *Ann Intern Med* 2011;155:820-6.
26. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1931-42.
27. Gepner AD, Ramamurthy R, Krueger DC et al. A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk. *PloS One* 2012;7:e36617.
28. Wood AD, Secombes KR, Thies F et al. Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors. A parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3557.
29. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic Review: Vitamin D and Calcium Supplementation in Prevention of Cardiovascular Events. *Ann Intern Med* 2010;152:315-23.
30. Chung M, Lee J, Terasawa T et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2011;155:827-38. Avec discussion : Ott SM. Review : Vitamin D with calcium reduces fractures in adults. *ACP Journal Club* 2012;156:JC6-7.
31. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.:CD007470. DOI: 10.1002/14651858.CD007470.pub2.
32. Rejnmark L, Avenell A, Masud T et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2670-81.
33. Grey A, Bolland M. Vitamin D supplementation and fracture risk. *Arch Intern Med* 2011;171:265-6.
34. U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin D and Calcium Supplementation to Prevent Cancer and Osteoporotic Fractures in Adults: Draft Recommendation Statement (june 2012). AHRQ Publication No. 12-05163-EF-2.
<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf12/vitamind/draftrecvitd.htm>.
35. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40-9.
36. Tripkovic L, Lambert H, Hart K et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1357-64.
37. Elders PJM, Dinant GJ, Van Geel T et al. NHG-Standaard Fractuurpreventie (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2012;55:4562-8.
http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/Samenvattingskaartje-NHGStandaard/M69_svk.htm.
38. Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen. "Vitamines en mineralen". *Farmacotherapeutisch Kompas* 2011. <http://www.fk.cvz.nl>.

39. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Répertoire Commenté des Médicaments 2011. <http://www.cbip.be>.
40. Martindale: The complete drug reference. 36th edition. 2009 The Pharmaceutical Press.
41. de Jonghe HJM, Gans ROB, Huls G. Calciumsuppletie bij patiënten met maagzuurremmers. Calciumcitraat of calciumcarbonaat ? *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A4343.
42. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Prévention et traitement de l'ostéoporose postménopausique. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:64-70. <http://www.cbip.be/PDF/Folia/2004/P31F08B.pdf>.
43. Topal C, Algun E, Sayarlioglu H, et al. Diurnal rhythm of urinary calcium excretion in adults. *Renal Failure* 2008;30:499-501.
44. 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.
45. Singh S, Furberg CD. Systematic review: Calcium supplements increase risk of myocardial infarction. *EBM* 2010;15:181.
46. Bolland MJ, Grey A, Avenell A et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040.
47. Lewis JR, Calver J, Zhu K et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5 year follow-up. *J Bone Miner Res* 2011;26:35-41.
48. Li K, Kaaks R, Linseisen J et al. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European prospective Investigation into Cancer and nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 2012;98:920-5.
49. 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.
50. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D-analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub3.
51. The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68.500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010;340:b5463.