

# Formul R info

## Geneesmiddelenbrief

Editeur: vzw Farmaka asbl  
Année 17 • n° 3 • septembre 2010

Bureau de dépôt Gent X  
P 408505  
paraît 4 x par an (février, mai, septembre, novembre)

## Vitamines et minéraux

### Préface

L'utilisation de suppléments de vitamines est répandue. Un nombre croissant de plaintes et de troubles physiques et psychiques, difficiles à expliquer, ont été mis en relation avec des carences vitaminiques. L'administration de vitamines s'avère donc logique. De plus, des effets préventifs sur des affections graves (cancers, affections cardiovasculaires,...) ont été attribués à certaines d'entre elles. Ce fait est souvent pris comme argument pour l'utilisation de suppléments de vitamines. On part souvent du principe que si les vitamines « ne font pas de bien », elles ne peuvent nuire.

Les minéraux sont, outre les indications classiques de l'anémie ferriprive et de l'ostéoporose, de plus en plus souvent proposés dans la prévention ou le traitement de certaines affections (par exemple le magnésium et le sélénium).

Dans bon nombre de cas, les preuves, qui étayaient l'administration de suppléments de vitamines et minéraux, sont peu évidentes. En se basant sur des études de littératures de qualité, l'équipe de rédaction de ce Formul R/info tente d'apporter de la clarté en la matière.

Un manque considérable d'études fiables et cohérentes nous est apparu. Les absences régulières de consensus sur les critères diagnostiques de carences vitaminiques, voire sur les conséquences éventuelles et la nécessité d'un traitement, ne nous permettent pas de nous prononcer sur l'utilité de l'un ou l'autre supplément vitaminique. En revanche, l'administration de certaines vitamines ne s'est pas toujours avérée innocente et, parfois, elle peut causer des dégâts sans être vraiment bénéfique.

Il est surprenant de constater que l'utilisation de ces produits est toujours recommandée et encouragée par bon nombre de professionnels de la santé, sans porter d'attention particulière à leur utilité réelle et leur sécurité. Mais aussi, leurs coûts sont loin d'être anodins, certes pas pour la communauté, mais bien pour l'utilisateur individuel, car les préparations à base de vitamines sont chères et généralement administrées de façon prolongée. Les personnes âgées vulnérables (le groupe cible aux yeux de notre rédaction) peuvent notamment en être « victimes ».

La rédaction souhaite que ce regard critique contribue à établir et à illustrer un état des lieux. Elle vous souhaite une lecture agréable.

### Introduction

Les déficiences vitaminiques graves sont rares dans nos régions sauf pour certains groupes à risque (par ex. les alcooliques). Chez les personnes âgées, on observe souvent des carences moins prononcées en certaines vitamines (vitamine B6, acide folique, vitamine B12 et vitamine D), mais nous ne disposons pas de chiffres de prévalence univoques vu les manques de standardisation des tests et de consensus concernant les valeurs limites. De plus, les risques pour la santé que peuvent entraîner ces carences ne sont pas bien connus. Les dernières années, beaucoup d'études randomisées se sont penchées sur le rôle éventuel des vitamines dans la prévention et dans le traitement d'affections chroniques comme les affections cardiovasculaires, les cancers, la démence et la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Dans ce Formul R/info, nous recherchons les indications dans lesquelles les suppléments en vitamines et en minéraux peut être utile dans une population âgée. Une utilisation sélective est indiquée, d'autant plus qu'il y a de nombreux effets indésirables.

Dans la chapitre des vitamines, la première partie aborde les différentes vitamines, leurs sources alimentaires principales, leur dose journalière recommandée et les retentissements potentiels des carences sur la santé. Ensuite, on résume les indications pour lesquelles les suppléments ont fait l'objet d'études et quels en sont les résultats. Enfin, on porte une attention aux effets indésirables qui peuvent survenir lors de la prise de suppléments de vitamine et aux conséquences éventuelles d'un surdosage. La deuxième partie se penche plus particulièrement sur les effets du supplément vitaminique dans les différentes affections qui ont fait l'objet d'études.

# 1. Vitamines

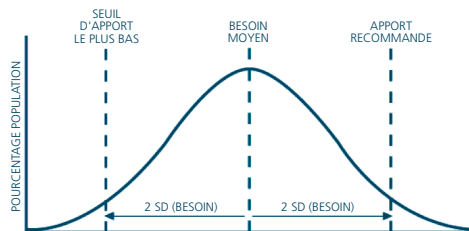
## 1.1. Discussion par vitamine

Sommaire des doses journalières recommandées chez les plus de 60 ans<sup>1</sup>

Vit A	600 µg (exprimée en équivalents rétinol [ER]: 1 µg de rétinol = 1ER; 1 unité internationale [UI] = 0,3µg de rétinol; 1 µg de β-carotène [provitamine de la vitamine A]= 0,167 ER)
Vit D	15 µg ou 600 UI (1 µg = 40 UI)
Vit E	15 mg (en équivalents α-tocophérol [TE]; auparavant UI: 1,49 UI = 1 mg α-TE)
Vit K	50-70 µg
Vit B1 (thiamine)	1,1 mg
Vit B2 (riboflavine)	♂ : 1,6 mg ♀ : 1,3 mg
Vit B3 (nicotinamide)	16 mg (exprimée en équivalents niacine)
Vit B5 (acide pantothénique)	5-12 mg
Vit B6 (pyridoxine)	♂ : 2,0 mg ♀ : 1,8 mg
Vit B8 (biotine)	30-70 µg
Vit B11 ou B9 (acide folique)	200 µg (exprimé en folate alimentaire avec une biodisponibilité de 50% par rapport à celle de l'acide folique)
Vit B12	1,4 µg
Vit C (acide ascorbique)	110 mg

Lorsqu'on établit l'apport journalier recommandé (AJR), on part du principe que les besoins individuels se répartissent pour la plupart des nutriments suivant une courbe semblable à la courbe de Gauss. Projeter des recommandations consiste à choisir une seule valeur supérieure de deux déviations standard au besoin moyen. L'apport nutritionnel recommandé couvre ainsi les besoins de presque tous les membres du groupe (> 97,5%). Contrairement à l'idée largement répandue, l'apport nutritionnel recommandé n'est pas un niveau minimum souhaitable mais une valeur supérieure au besoin individuel de la majorité de la population<sup>1</sup>. Les données concernant le besoin moyen sont toutefois, dans de nombreux cas, indisponibles<sup>2,3</sup>.

Fig. 1: Détermination de l'Apport Journalier Recommandé (AJR)



Source : Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations nutritionnelles pour la Belgique. Révision 2009. [www.health.fgov.be/CSS\\_HGR](http://www.health.fgov.be/CSS_HGR)

### 1.1.1. Vitamine A

La vitamine A sous forme de rétinol se trouve dans les produits d'origine animale (comme le foie de jeunes animaux, le jaune d'œuf, le lait entier, les produits laitiers et le beurre, les huiles de foie de poissons comme l'huile de foie de morue). Sous forme de provitamine A (par ex. β-carotène), on la retrouve dans des produits d'origine végétale (les légumes à feuilles vertes, les légumes rouges et jaunes et les fruits jaunes et oranges)<sup>1</sup>. Une alimentation variée garantit un apport suffisant en vitamine A<sup>4</sup>. Une carence en vitamine A est un phénomène rare dans les pays occidentaux. Elle peut, entre autre, occasionner une cécité nocturne<sup>5</sup> et est toujours associée à une malabsorption sévère. Des suppléments sont recommandés chez les patients présentant une cholestase ou d'autres formes de malabsorption des graisses comme la mucoviscidose<sup>6</sup>.

Le β-carotène (associée aux vitamines C, E et au zinc) pourrait avoir une place dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge<sup>7</sup>. Aucun effet favorable n'a été démontré dans les préventions des affections cardiovasculaires<sup>8-10</sup> et du cancer<sup>10-14</sup>. Chez des fumeurs, on a même observé une incidence accrue de cancer du poumon après l'administration supplémentaire de β-carotène<sup>15,16</sup>. Les suppléments sont donc à éviter dans cette population.

Une méta-analyse a montré un taux de mortalité accru avec la vitamine A et le β-carotène à doses élevées<sup>17</sup>. Par ailleurs, des études d'observation ont associé ostéoporose et fractures de hanche avec un apport chronique (plusieurs années, par l'alimentation ou des suppléments) de vitamine A en quantités relativement basses (1500 µg d'équivalents rétinol)<sup>1,18</sup>. Une dose journalière de 7.500 à 15.000 µg peut entraîner une intoxication chronique avec, entre autre, des symptômes d'atteintes hépatiques et neurologiques. Chez les adultes, un apport supérieur à 300.000 µg entraîne une hypervitaminose A aiguë avec œdème cérébral<sup>1,5</sup>. Il ne semble pas y avoir de risque de toxicité avec la provitamine A (par ex. β-carotène)<sup>19</sup>.

**La vitamine A n'a pas de place dans les préventions de la mortalité cardiovasculaire et du cancer. Sous forme de  $\beta$ -carotène, elle pourrait avoir une place dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Les suppléments de vitamine A sont à éviter chez les fumeurs. Les doses élevées de vitamine A ne sont pas sans danger.**

### 1.1.2. Vitamine D

Au sens strict du terme, la vitamine D n'est pas une vitamine étant donné que dans nos contrées, d'avril à octobre, elle est synthétisée par la peau sous l'effet du soleil. Durant cette période, il est recommandé de s'exposer au soleil une quinzaine de minutes par jour. L'exposition au moins du visage et des mains serait suffisant, mais une brève exposition de plus grandes parties du corps comme les bras et les jambes entraîne une production plus importante. Le restant de l'année, le taux 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)<sup>1,20</sup>.

La teneur plasmatique en 25-hydroxyvitamine D (ou calcidiol) est considérée comme un marqueur de choix pour apprécier le statut en vitamine D<sup>1</sup>. Chez les adultes, une carence importante en vitamine D (<25 nmol/l ou 10ng/ml) peut conduire à l'ostéomalacie<sup>21</sup>. Une carence modérée en vitamine D peut, en présence d'une hyperparathyroïdie secondaire, également provoquer une perte de la masse osseuse, et joue probablement un rôle dans le développement de l'ostéoporose. Le lien entre carence en vitamine D et risque de fracture n'est toutefois pas clair<sup>20</sup>. Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur le taux optimal de vitamine D, des sources récentes proposent 50 nmol/l (20 ng/ml) comme valeur cible minimale pour les femmes à partir de 50 ans et les hommes à partir de 70 ans. Ce chiffre est basé sur les résultats de plusieurs RCT qui ont observé un risque moindre de fractures avec une association de vitamine D et de calcium (voir plus loin), et où, dans le groupe d'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 États-Unis auraient une carence en vitamine D et aux Pays-Bas, il s'agirait de 50%. Des études de cohorte ne donnent par ailleurs pas de tableau univoque quant au taux minimum de calcidiol sérique nécessaire pour réduire le risque fracturaire<sup>20,22</sup>. Les principaux groupes à risque 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 autre des troubles chroniques de la fonction rénale et un régime très déficient ou une malabsorption des graisses<sup>20,23</sup>.

Les absences d'un test standardisé et de consensus international quant au taux optimal, ne nous permettent actuellement pas de formuler des recommandations concernant le dépistage<sup>21</sup>. Quant à savoir qui devrait recevoir un supplément, aucune réponse précise n'est actuellement disponible. Le Conseil Néerlandais de la Santé fait des recommandations extrêmes concernant la substitution, il conseille 400 UI aux femmes de plus de 50 ans<sup>20</sup>. Bien qu'une carence en vitamine D soit fréquente, le lien avec les fractures n'est pas univoque et un effet favorable de la substitution sur l'incidence de fractures de la hanche n'a été clairement démontré que dans la population de personnes âgées institutionnalisées, à qui l'on recommande des suppléments quotidiens de 800 UI<sup>24</sup>. En ce qui concerne les autres critères d'évaluation importants comme les affections cardiovasculaires, le cancer et le taux de mortalité, il y a un manque de preuve quant à une efficacité cliniquement pertinente de la vitamine D<sup>21,25,26</sup>.

Il est recommandé de ne pas dépasser les 2000 UI de vitamine D par jour. Il est probable que la dose toxique soit bien plus élevée, mais celle-ci n'est pas connue<sup>20</sup>. L'intoxication à la vitamine D est caractérisée par une précipitation de phosphate de calcium dans les reins (calculs rénaux et néphrocalcinose, qui peuvent 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 accru peut provoquer nausées, vomissements, constipation, polydipsie, polyurie et une diminution de l'état de conscience<sup>5</sup>. L'exposition prolongée au soleil n'amène pas de surdosage en vitamine D parce que la prévitamine D3 est alors transformée en stérols sans activité vitaminique<sup>20</sup>.

**Le lien entre les déficits modérés en vitamine D et le risque de fracture n'est pas clair. Les suppléments en vitamine D à une dose suffisamment élevée n'ont montré un effet favorable sur l'incidence de fractures que chez des personnes âgées institutionnalisées. Les suppléments de vitamine D n'ont pas d'effet prouvé sur l'incidence des affections cardiovasculaires ou du cancer, ni sur le taux de mortalité.**

### 1.1.3. Vitamine E

La vitamine E est abondante dans les aliments d'un régime équilibré (e.a. graisses végétales, céréales, légumes et fruits), une carence est donc plutôt rare<sup>5</sup>. Des suppléments de vitamine E sont recommandés chez les patients présentant une cholestase ou d'autres formes de malabsorption des graisses comme la mucoviscidose<sup>6</sup>.

La vitamine E (en association avec la vitamine C, le  $\beta$ -carotène et le zinc) pourrait avoir une place dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge<sup>7</sup>. Aucun effet favorable n'a été démontré dans les préventions d'affections cardiovasculaires<sup>8-10,27-29</sup> et de cancer<sup>10,13-15,27,29-31</sup>. Il n'y a pas non plus de preuve d'efficacité sur la fonction cognitive<sup>32-35</sup>. Deux RCT n'ont pas trouvé d'effet préventif sur les infections respiratoires<sup>36,37</sup>.

Une méta-analyse a trouvé un taux de mortalité accru avec des doses élevées de vitamine E<sup>17</sup>. Il ressort de l'étude HOPE que les suppléments en vitamine E sont associés à un risque accru d'insuffisance cardiaque chez les patients atteints de diabète ou de maladie vasculaire<sup>29</sup>. Il est probable que des doses élevées de vitamine E renforcent l'effet des antagonistes de la vitamine K<sup>6</sup>.

**Il n'est pas prouvé que les suppléments en vitamine E aient un effet favorable sur l'incidence des affections cardiovasculaires, du cancer ou de l'altération cognitive. La vitamine E pourrait avoir une place dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Les suppléments en vitamine E chez des personnes atteintes d'affections cardiovasculaires ou de diabète appellent à une certaine prudence en raison d'un risque potentiellement accru d'insuffisance cardiaque.**

#### 1.1.4. Vitamine K

La vitamine K est largement présente dans l'alimentation générale (surtout dans les choux, les épinards et le soja) et est produite par les bactéries de la flore intestinale<sup>1</sup>. Une hypovitaminose K par prise insuffisante est rare. L'utilisation prolongée d'antibiotiques à large spectre peut entraîner une diminution de la production de vitamine K par la flore intestinale. La résorption de la vitamine K est perturbée dans certaines situations pathologiques comme l'obstruction des voies biliaires<sup>6</sup>. La carence en vitamine K est caractérisée par une diathèse hémorragique<sup>5</sup>.

Il n'y a pas suffisamment de preuves disponibles quant à l'efficacité de supplément en vitamine K dans la prévention de fractures ostéoporotiques<sup>38</sup>. La vitamine K sert d'antidote en cas de surdosage en dérivés coumariniques. Après administration de doses élevées de vitamine K, l'effet des antagonistes de la vitamine K est inhibé pendant plusieurs jours, et il sera dès lors parfois nécessaire d'administrer temporairement de l'héparine<sup>6</sup>.

**Le surdosage en dérivés coumariniques est la seule indication d'administration de vitamine K.**

#### 1.1.5. Vitamine B1 (thiamine)

Les principales sources alimentaires sont les viandes et volailles, les poissons, les céréales complètes et les légumes crus<sup>1</sup>. Dans les pays occidentaux industrialisés, les carences vitaminiques sont surtout observées en cas d'alcoolisme avec alimentation déficitaire continue ou en cas de nutrition parentérale exclusive. Diverses carences vitaminiques, notamment en thiamine, peuvent survenir en cas d'alcoolisme<sup>39</sup>. Parmi les complications neurologiques secondaires à une carence en thiamine, le syndrome de Wernicke-Korsakoff est le plus connu et réfère à 2 syndromes. L'encéphalopathie de Wernicke est un syndrome neurologique aigu (caractérisé par des nystagmus, ataxies et syndromes amnésiques), réversible si elle est traitée directement par administration parentérale de thiamine à dose élevée (500 mg par jour pendant 3 à 5 jours). Sans traitement rapide et adéquat, des lésions cérébrales irréversibles peuvent survenir avec d'importants troubles de la mémoire, on parle alors de syndrome de Korsakoff<sup>40-42</sup>.

Dans les formes graves d'alcoolisme, les directives recommandent d'administrer des suppléments de thiamine par voie orale. Une directive britannique recommande une dose d'entretien de 50 mg/jour<sup>39,43</sup>. Une carence en thiamine, lors du sevrage, peut causer de petites hémorragies cérébrales pouvant entraîner des dommages irréversibles. Ainsi le NHG recommande d'administrer 100 mg de thiamine, 1 à 2 fois par jour, en cas de sevrage et d'apport insuffisant. Une fois que le patient a retrouvé une alimentation équilibrée, la dose peut être réduite endéans le mois<sup>39</sup>. Une neuropathie périphérique survient souvent chez les alcooliques. On recommande alors, entre autre, un supplément en thiamine par voie orale, une amélioration concomitante de l'alimentation et le sevrage éthylique<sup>44</sup>. Ceci est toutefois peu documenté<sup>45</sup>. Rien n'indique qu'une carence en thiamine puisse influencer l'apparition de maladies chroniques<sup>2</sup>.

La prise de thiamine n'est associée à aucune toxicité, excepté un risque minime de réactions anaphylactiques en cas d'administration parentérale<sup>1,42</sup>.

**La carence en thiamine est la plus importante des carences vitaminiques chez les alcooliques. Un supplément est recommandée en cas de dépendance à l'alcool sévère. L'administration rapide de doses élevées de thiamine est nécessaire lors de l'apparition d'une encéphalopathie de Wernicke.**

#### 1.1.6. Vit B2 (riboflavine)

La riboflavine est largement présente dans l'alimentation, entre autre dans la viande, le poisson, les œufs, le lait, les légumes et la levure alimentaire<sup>46</sup>. Les produits laitiers apportent près de 40% de l'apport nécessaire<sup>1</sup>. Une carence en riboflavine (rare) peut entraîner des maux de gorge ou une stomatite, et dans les cas les plus graves, une glossite ou une chéilite (lèvres rouges et douloureuses).

La vitamine B2 est parfois prescrite pour traiter les crampes musculaires, mais il n'existe aucune preuve de son efficacité dans cette indication. Un alcoolisme important peut provoquer une carence en vitamine B2<sup>5</sup>. Une étude chinoise a montré que la prise de riboflavine et de nicotinamide pendant plus de cinq ans n'influçait pas le taux de mortalité totale ou de mortalité d'origine cancéreuse. Aucune toxicité n'a été rapportée<sup>2</sup>.

### 1.1.7. Vitamine B3 (nicotinamide)

La nicotinamide est largement présente dans l'alimentation, entre autre dans la viande, la levure alimentaire, les céréales, les légumes<sup>46</sup>. Une carence en vitamine B3 peut causer la pellagre (« les 3 d »: dermatite, diarrhée, démence), mais c'est un phénomène rare. Il s'agit le plus souvent de personnes alcooliques qui ont une mauvaise alimentation ou de personnes qui présentent une association de sous-alimentation et de déficit d'absorption au niveau du tube digestif. Les carences en vitamine B2 et B3 sont souvent liées<sup>5</sup>.

Rien n'indique qu'une carence puisse influencer l'apparition de maladies chroniques et aucune toxicité n'a été rapportée<sup>2</sup>.

### 1.1.8. Vitamine B5 (acide pantothénique)

Les carences sont très rares pour cette vitamine largement répandue dans les aliments (e.a. le jaune d'œuf, le brocoli, le lait, les pommes de terre et les céréales)<sup>5,46</sup>. Rien n'indique qu'une carence puisse influencer l'apparition de maladies chroniques<sup>2</sup>.

### 1.1.9. Vitamine B6 (pyridoxine)

On retrouve la vitamine B6 dans de nombreux aliments (e.a. la viande, les céréales, les légumes et les noix)<sup>46</sup>. Une carence en pyridoxine est bien plus fréquente qu'une carence en riboflavine ou en nicotinamide. Un abus d'alcool important associé à une alimentation déficiente peut provoquer une carence en pyridoxine. On estime que 20 à 30% des personnes alcooliques présentent un certain degré de carence en pyridoxine. Une carence peut également survenir en cas d'administration chronique d'isoniazide. Les symptômes sont, e.a., anémie, dermatite, stomatite, glossite, neuropathie périphérique et convulsions<sup>5,19</sup>. Des taux plasmatiques relativement bas sont souvent observés chez les personnes âgées, mais l'extrapolation des données biochimiques de jeunes adultes est incertaine. Il n'y a pas non plus d'indications que ces carences peuvent avoir des conséquences cliniques pertinentes<sup>47</sup>. Il n'existe pas de preuve d'efficacité sur la fonction cognitive<sup>48</sup>, les préventions cardiovasculaire<sup>49,50</sup> et du cancer<sup>51,52</sup>. Il est probable que la vitamine B<sub>6</sub>, en association avec de l'acide folique et de la vitamine B12, ait une place limitée dans la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge<sup>53</sup>.

Un surdosage en vitamine B6 peut être toxique et provoquer une neuropathie<sup>5</sup>. Des doses égales ou supérieures à 1000 mg par jour sont très nocives, mais des cas de neuropathie ont déjà été rapportés avec des doses de 100 à 300 mg par jour<sup>54</sup>.

**Il n'est pas prouvé que les suppléments en vitamine B6 aient un effet favorable sur la fonction cognitive et sur l'incidence des affections cardiovasculaires et celle du cancer. La vitamine B6 pourrait avoir une place dans la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Un surdosage en vitamine B6 peut causer une neuropathie.**

### 1.1.10. Vitamine B8 (biotine ou vitamine H)

La biotine est largement présente dans l'alimentation (e.a. dans la levure alimentaire, les pois, les lentilles, les noix, le pain, les produits laitiers, la viande, le poisson, les légumes et les fruits). Les carences sont donc très rares. Les symptômes sont, e.a., anorexie, nausées, vomissements, glossite, dermatite squameuse, pâleur, dépression mentale et alopecie<sup>1,5</sup>.

Rien n'indique qu'il y ait une influence sur l'apparition de maladies chroniques et aucune toxicité n'a été rapportée<sup>2</sup>.

### 1.1.11. Acide folique (Vitamine B11 ou B9)

On retrouve l'acide folique tant dans les aliments végétaux qu'animaux (surtout dans le foie, les asperges, les épinards, les aliments complets et les légumineuses). Puisqu'il est rarement question d'une réserve d'acide folique dans le corps, une carence en acide folique peut rapidement apparaître en cas d'apport insuffisant ou de consommation accrue. Pour le folate sérique, la plus courante des valeurs de référence minimales est de 3 µg/l. Pour mesurer la réserve d'acide folique, le taux érythrocytaire (valeur de référence minimale la plus courante: 180 µg/l) constitue théoriquement un meilleur indicateur que les valeurs sériques puisque ce taux reste constant pendant toute la durée de vie du GR et qu'il n'est pas influencé par un régime récent ou des médicaments. L'acide folique érythrocytaire est plus influencé par le statut de la vitamine B12 que le folate sérique et la détermination du taux est moins précise en raison des méthodes d'analyse utilisées. Ainsi, la littérature américaine donne la préférence à la détermination du taux érythrocytaire<sup>55</sup>. La valeur diagnostique de ces tests n'est pas bien connue vu l'absence de référence<sup>56</sup>.

Une carence en acide folique est le plus souvent due à un apport alimentaire insuffisant, à l'alcoolisme ou à un traitement médicamenteux interférant avec le métabolisme de l'acide folique comme le méthotrexate, le pyriméthamine, le triméthoprime et la phénytoïne. Le tableau clinique évoque le plus souvent une anémie macrocytaire. Les globules rouges restent environ 4 mois dans la circulation sanguine, l'anémie macrocytaire peut mettre plusieurs mois avant d'apparaître<sup>57</sup>.

Le traitement par acide folique ne peut en principe être instauré qu'après avoir exclu une carence en vitamine B12.



L'ingestion d'acide folique peut améliorer l'anémie mais pas les symptômes neurologiques dus à une carence en vitamine B12<sup>5,6</sup>. Cette constatation n'a toutefois été observée que chez des patients présentant une déficience grave en vitamine B12 secondaire à une anémie pernicieuse (affection auto-immune), la vitamine B12 n'est alors pratiquement pas absorbée et la carence en vitamine B12 est souvent bien plus grave que chez les autres personnes âgées, les végétaliens et macrobiotes<sup>57</sup>. Chez les personnes âgées, le pourcentage du taux d'acide folique insuffisant varie de 2 à 23%; les personnes ne vivant pas de manière autonome et les personnes affaiblies étant celles qui courent le plus grand risque d'avoir un taux d'acide folique insuffisant. Les pourcentages sont par ailleurs difficiles à comparer, notamment en raison de valeurs limites variables. De plus, les conséquences cliniques sont incertaines<sup>57</sup>. Bien qu'il n'y ait pas de preuve, certaines directives recommandent la détermination du taux d'acide folique chez les personnes âgées souffrant de délire ou de démence<sup>58-60</sup>. Une étude montre, l'effet positif de supplément d'acide folique sur la fonction cognitive de personnes âgées sans démence avec un hyperhomocystéinémie et un taux normal de vitamine B12. La pertinence clinique de cet effet est probablement faible d'autant plus que cette population est très sélective<sup>61</sup>. L'acide folique n'a pas de place dans les préventions des affections cardiovasculaires<sup>49,50,62</sup> ou du cancer<sup>52,62-65</sup>. Certaines études signalent même un risque accru de cancer<sup>66,67</sup>. L'acide folique pourrait, en association avec de la vitamine B6 et B12, avoir une place limitée dans la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge<sup>53</sup>.

L'acide folique comme supplément est généralement bien supporté. Des symptômes gastro-intestinaux et des réactions allergiques surviennent rarement. Quelques cas de concentrations sériques réduites de phénytoïne ont été rapportés lors de prise supplémentaire d'acide folique, avec une possibilité de convulsions<sup>19,68</sup>.

**La carence en acide folique entraîne l'apparition d'une anémie macrocytaire. Le traitement par acide folique n'est instauré qu'après exclusion d'une carence (grave) en vitamine B12. Il y a très peu de preuves en faveur d'administration supplémentaire d'acide folique chez des personnes âgées présentant un délire ou des fonctions cognitives altérées. L'acide folique n'a pas de place dans les préventions des affections cardiovasculaires et du cancer mais pourrait en avoir une dans la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.**

### 1.1.12. Vitamine B12

Les sources de vitamine B12 sont exclusivement d'origine animale comme la viande, le poisson, les fruits de mer, les œufs et les produits laitiers<sup>1</sup>. Le foie peut stocker une quantité importante de vitamine B12, suffisamment pour une période de 2 ans ou plus. Une carence en vitamine B12 suite à un apport alimentaire insuffisant est inhabituel et ne survient en principe qu'après plusieurs années de régime végétarien strict. La malabsorption est souvent la cause du déficit<sup>5</sup>. Chez le sujet âgé, le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (ND B12) est la cause principale (60 à 70%) de carence, l'anémie pernicieuse classique ne représente que 15 à 20% des cas. Cette dernière est une affection auto-immune dans laquelle le patient présente dans le sérum des anticorps contre le facteur intrinsèque et contre les cellules pariétales de l'estomac, l'absence de facteur intrinsèque empêchant ainsi l'absorption de vitamine B12. Le syndrome de ND B12 serait principalement associé à des formes plus modérées et asymptomatiques de carences en vitamine B12<sup>69</sup>. Dans cet ensemble, le manque d'acide gastrique a pour conséquence que la vitamine B12 ne peut plus se détacher du facteur intrinsèque. Les raisons principales sont la gastrite atrophique (associée ou non une infection à *Helicobacter pylori*) et l'utilisation chronique d'antiacides et de metformine<sup>70,71</sup>. Le diagnostic différentiel avec l'anémie pernicieuse se fait en principe par le test de Schilling – le résultat est négatif en cas de malabsorption de vitamine B12 non causée par l'anémie pernicieuse. Ce test est assez complexe pour le patient, il n'est plus effectué en Belgique. Les chiffres de prévalence de carence en vitamine B12 chez les personnes âgées varient de 5 à 40%, mais ces chiffres sont peu significatifs en raison des différentes méthodes de mesure et des valeurs limites utilisées.

Les carences graves en vitamine B12 se manifestent par des troubles hématologiques (anémie macrocytaire) et neurologiques. Ceux-ci peuvent se manifester aussi bien au niveau des nerfs périphériques (paresthésies), de la moelle épinière (ataxie) que du cerveau (troubles cognitifs). Certains auteurs associent également la carence en vitamine B12 avec des troubles neuropsychiatriques comme la confusion et la dépression<sup>59,72</sup>. La plupart des patients ayant une faible concentration sérique en vitamine B12 sont toutefois souvent asymptomatiques. La signification clinique des carences asymptomatiques en vitamine B12 n'est pas claire<sup>56,69,70,73</sup>. En présence de symptômes hématologiques et neurologiques classiques, une détermination du taux de vitamine B12 et un traitement adéquat sont indiqués. Ceci n'est pas évident pour les patients atteints de troubles neuropsychiatriques comme la démence, le délire et la dépression. La carence en vitamine B12 est une cause extrêmement rare (1/10.000 cas) mais réversible de démence. Certaines directives recommandent de déterminer le taux de vitamine B12 en cas de démence<sup>58,59,74</sup>. Les carences en vitamine B12 sont très souvent observées chez les patients atteints de démence mais les rares études qui se sont penchées sur le sujet n'ont pas montré d'effet des suppléments de vitamine B12 sur la démence<sup>74</sup>. Certaines directives recommandent de déterminer le taux d'acide folique et de vitamine B12 chez les personnes âgées présentant un délire mais le bien fondé de cette mesure n'a pas été prouvé<sup>60,75</sup>. Il y a peu de littérature disponible concernant l'utilité d'un dépistage éventuel et d'un traitement en cas de dépression chez les personnes âgées.

Les conséquences cliniques d'une carence asymptomatique en vitamine B12, déterminée par examen biochimique, ne sont pas connues et il n'y a pas non plus de preuve d'un éventuel effet préventif de suppléments sur la morbidité cardiovasculaire<sup>49,50,62</sup>, la démence<sup>74</sup> et le cancer<sup>52,62</sup>. Une étude a montré un risque accru de cancer avec l'association de vitamine B12 et d'acide folique. La vitamine B12 pourrait, en association avec la vitamine B6 et l'acide folique, avoir une place limitée dans la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge<sup>53</sup>.







Si un traitement est nécessaire, la vitamine B12 est alors administrée par voie intramusculaire. La substitution orale est possible étant donné que 1% de la dose orale de vitamine B12, indépendamment de la dose administrée, est absorbé par diffusion passive, en absence du facteur intrinsèque<sup>71,76</sup>. Une revue Cochrane suggère que l'administration orale de vitamine B12 à dose suffisamment élevée est d'efficacité égale à celle d'un traitement parentéral, mais les études qui le prouvent sont de petite taille et présentent des limites méthodologiques. L'administration intramusculaire étant potentiellement douloureuse chez des patients maigres et potentiellement dangereuse chez des patients anticoagulés, l'administration orale constitue une alternative intéressante. Ce mode d'administration est potentiellement meilleur marché étant donné que les patients ne doivent plus avoir recours à un professionnel de la santé<sup>77</sup>. Les doses élevées ne sont, en théorie, nécessaires qu'en cas d'anémie pernicieuse, la seule à être caractérisée par l'absence de facteur intrinsèque<sup>71</sup>. Ce diagnostic différentiel est toutefois rarement posé (voir plus haut). En raison de la variabilité individuelle d'absorption, de la faible différence de prix et de l'absence de toxicité, on administre généralement des doses élevées (p. ex. 1 mg) à tous les patients présentant une déficience en vitamine B12<sup>71,76</sup>. Jusqu'à présent, hormis quelques rares réactions anaphylactiques en cas d'administration parentérale, aucune toxicité de la vitamine B12 n'a été décrite même lors de l'administration prolongée orale ou parentérale de doses importantes de cette vitamine<sup>1,6,78</sup>.

**Chez les personnes âgées, la carence en vitamine B12 est souvent secondaire à des troubles de l'absorption de vitamine B12 liés au facteur intrinsèque, souvent modérés et asymptomatiques. Les carences graves entraînent des troubles hématologiques et neurologiques, nécessitant absolument l'administration de suppléments. L'utilité de ceux-ci chez des personnes présentant des symptômes neuropsychiatriques et une carence modérée n'est pas claire. En cas de carence asymptomatique en vitamine B12, il n'y a pas de preuve que des suppléments aient un effet préventif sur la morbidité cardiovasculaire, les fonctions cognitives ou l'incidence de cancers, mais pourraient en revanche être efficaces dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. En principe la vitamine B12 est administrée par voie intramusculaire, mais des doses élevées peuvent également être administrées par voie orale.**

### 1.1.13. Vitamine C (acide ascorbique)

On retrouve la vitamine C, e.a., dans les agrumes, les tomates, les pommes de terre, le brocoli et les épinards. Une carence en vitamine C peut, sous sa forme la plus grave, causer le scorbut dont les signes cliniques sont des œdèmes et des hémorragies, buccales entre autres. Bien que le syndrome de scorbut soit très rare de nos jours, des cas latents d'hypovitaminose C ou de légères manifestations de carence (pétéchies et prolongation du temps de saignement causées par une fragilité capillaire) ont été observés dans certaines populations comme les personnes alcooliques<sup>1,5,46</sup>.

Plusieurs études ne montrent pas d'efficacité de la vitamine C sur les affections cardiovasculaires, le taux de mortalité et le cancer<sup>9,10,13,14,17,28,31</sup>. La vitamine C n'a pas d'effet préventif sur l'apparition de rhinites infectieuses dans la population générale, bien que des études ont montré que la durée et la gravité des rhinites avaient baissé. Par ailleurs dans une population spécifique de gens confrontés à de périodes d'efforts physiques intenses (p.ex. les marathoniens), la vitamine C a bien un effet préventif sur l'apparition de rhinites. Aucun effet thérapeutique n'a été rapporté<sup>79</sup>. En ce qui concerne l'efficacité de la vitamine C en cas de pneumonie, nous disposons de trop peu d'études de qualité. Quelques études, non randomisées dans la plupart des cas et dans des populations bien spécifiques (p.ex. des soldats), ont trouvé des effets thérapeutiques et prophylactiques<sup>80</sup>.

La vitamine C est généralement bien supportée. Des doses importantes peuvent, e.a., causer de la diarrhée et un risque accru de lithiases rénales d'oxalate. L'effet de la vitamine C sur le métabolisme du fer (le fer trivalent est réduit en fer bivalent, plus assimilable) incite à une grande prudence en cas de maladies avec surcharge en fer, telles que l'hémochromatose, la polycythémie et la leucémie<sup>5,19</sup>. Les conséquences à long terme d'un apport élevé ne sont pas connues<sup>1</sup>.

**La vitamine C n'a pas d'effet préventif sur la morbi-mortalité cardiovasculaire et sur le cancer. Dans la population générale, aucun effet préventif sur l'incidence de rhinites infectieuses et de pneumonies n'a été constaté.**

### 1.1.14. Complexes multivitaminés

Il est difficile de se prononcer sur l'utilité des suppléments de multivitamines parce que leur composition varie. Étant donné que les études randomisées sur les suppléments de monovitamines ont rarement montré des résultats pertinents, on n'en attend pas plus des associations. Différentes études ne trouvent pas d'effet préventif sur les infections et sur le cancer<sup>81-83</sup>.

Vu les effets indésirables potentiellement graves de certaines vitamines et le manque de preuve d'efficacité, ces suppléments sont déconseillés.



## 1.2. L'efficacité des vitamines dans les affections/critères d'évaluation spécifiques

### 1.2.1. Affections cardiovasculaires

L'oxydation du cholestérol LDL étant un facteur clé du développement de l'athérosclérose, l'éventualité, que les **antioxydants**, comme la vitamine C, E et le  $\beta$ -carotène, aient un effet préventif, a été rigoureusement examinée dans des RCT, sans beaucoup de résultats toutefois. Plusieurs études portant sur des nombres importants de patients n'ont pas montré d'efficacité convaincante en prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire. On a signalé une légère hausse du taux de mortalité (globale et cardiovasculaire) avec le  $\beta$ -carotène<sup>8-10,27-29</sup>. L'étude HOPE montre un risque accru d'insuffisance cardiaque après un traitement par vitamine E chez les patients atteints d'un diabète ou d'une maladie vasculaire<sup>29</sup>.

Dans des études observationnelles, des taux élevés d'homocystéine sont associés à un risque cardiovasculaire élevé. L'administration **d'acide folique, de vitamine B6 et/ou de vitamine B12** peut réduire le taux d'homocystéine. La prévalence de l'hyperhomocystéinémie est estimée à 5% dans la population générale, et de 13 à 47% chez les patients souffrant d'une athérosclérose symptomatique. Les causes de l'hyperhomocystéinémie sont principalement des anomalies génétiques, des affections rénales, ainsi qu'une carence en acide folique, en vitamines B6 ou B12<sup>84</sup>. Une méta-analyse Cochrane de 8 RCT portant sur un total de 24.210 patients ne montre toutefois pas d'efficacité d'un traitement visant à diminuer le taux d'homocystéine (vitamine B6, B12 ou acide folique)<sup>49</sup>, ce qui a ensuite été confirmé par des études encore plus récentes<sup>50,62</sup>.

Les preuves concernant l'efficacité de la **vitamine D** (en association éventuelle avec du calcium) dans la prévention cardiovasculaire sont insuffisantes<sup>21,25,26</sup>.

**Tant les antioxydants ( $\beta$ -carotène, vitamine C et vitamine E) que le traitement visant à diminuer le taux d'homocystéine (vitamine B6, vitamine B12, acide folique) n'apportent aucun effet favorable en prévention cardiovasculaire.**

### 1.2.2. Le cancer

Il est admis que le stress oxydatif joue un rôle dans la pathogénèse des cancers. Des études épidémiologiques attribuent également un rôle aux **antioxydants** dans la prévention du cancer. De nombreuses études randomisées et de grande envergure ne trouvent toutefois pas d'effet positif des antioxydants (vitamine A, C, E,  $\beta$ -carotène et sélénium) dans la prévention du cancer (généralisé, gastro-intestinal, prostatique, pulmonaire). Deux RCT ont trouvé un risque accru de cancer du poumon, chez les fumeurs et les personnes ayant été exposées à l'amiante, lorsqu'ils ont pris pendant plusieurs années des suppléments de  $\beta$ -carotène<sup>10-17,27,29-31</sup>.

Une étude récente suggère que **l'acide folique** (1 mg par jour) augmente le risque du cancer de la prostate<sup>66</sup>. Une analyse de deux RCT trouve un risque accru de cancer avec **une association d'acide folique et de vitamine B12** chez des patients à haut risque cardiovasculaire (antécédents de maladie cardiaque ischémique, 70% de fumeurs ou d'ex-fumeurs)<sup>67</sup>. Dans deux autres grandes études, avec des associations semblables, aucune différence n'a toutefois été trouvée en ce qui concerne la survenue de cancer chez des patients à haut risque cardiovasculaire<sup>52,62</sup>. Les suppléments en acide folique ne semblent pas influencer la récurrence des adénocarcinomes colorectaux<sup>63-65</sup>. Une étude chinoise montre que la prise supplémentaire de **riboflavine et de nicotinamide** pendant plus de cinq ans n'influence pas la mortalité totale ni la mortalité d'origine cancéreuse<sup>2</sup>.

L'efficacité de la **vitamine D** (associée ou non à du calcium) dans la prévention du cancer n'est pas suffisamment documentée<sup>21,25,26</sup>.

**Aucun complexe vitaminé (antioxydants, acide folique, vitamines du groupe B) ne fait baisser l'incidence du cancer. Dans certains cas, les suppléments en acide folique semblent même augmenter le risque de cancer.**

### 1.2.3. Mortalité

Une méta-analyse regroupant toutes les RCT sur les **antioxydants** en prévention primaire ou secondaire a trouvé un risque légèrement accru de mortalité avec la vitamine A, le  $\beta$ -carotène et la vitamine E (en monothérapie ou en association avec d'autres vitamines). Pour la vitamine C et le sélénium, aucun effet néfaste n'a été trouvé en termes de mortalité. Notons que dans beaucoup d'études, les doses utilisées étaient plus élevées que l'apport journalier recommandé. Une relation dose-réponse a été trouvée entre différentes vitamines et le taux de mortalité<sup>17,85</sup>.

Il ressort d'une méta-analyse de bonne qualité que la **vitamine D** n'a pas d'effet sur le taux de mortalité<sup>21,25,26</sup>.

**Les antioxydants et la vitamine D n'influencent pas le taux de mortalité total.**

### 1.2.4. La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

La DMLA est fréquente et la prévalence augmente progressivement avec l'âge (20 à 30% des plus de 75 ans)<sup>86</sup>. La rétine est particulièrement vulnérable aux dommages causés par le processus de stress oxydatif associé à l'absorption de la lumière, ce qui





jouerait un rôle important dans l'apparition de la DMLA. Deux caroténoïdes, la lutéine et la zéaxanthine, sont des composants de la rétine. Les **antioxydants** pourraient éviter ces dommages<sup>87</sup>. Deux revues Cochrane ont examiné cette hypothèse en faisant une méta-analyse de plusieurs RCT. La première revue n'a pas trouvé d'effet préventif avec le  $\beta$ -carotène ou la vitamine E. Les études disponibles sont pourtant nombreuses: un total de plus de 20.000 patients ont reçu des suppléments pendant 4 à 12 ans. Pour les autres antioxydants comme la lutéine et la zéaxanthine, aucune RCT n'a été trouvée<sup>88</sup>. Une revue récente de la littérature regroupant des études observationnelles n'a pas trouvé de preuve d'un effet préventif des antioxydants (vitamine A, vitamine C, vitamine E, lutéine, zéaxanthine,  $\alpha$ -carotène,  $\beta$ -carotène,  $\beta$ -cryptoxanthine et lycopène)<sup>89</sup>. Un deuxième revue Cochrane conclut que les antioxydants (association de 15 mg de  $\beta$ -carotène, de 500 mg de vitamine C, de 400 UI de vitamine E, de 80 mg de zinc et de 2 mg de cuivre; le cuivre a été ajouté pour éviter l'apparition d'une anémie induite par le zinc) pourraient avoir un effet et ralentir modérément la progression de la DMLA. Les résultats favorables sont basés essentiellement sur une étude américaine. Des directives britanniques recommandent de discuter de cette option avec le patient. Ce traitement est déconseillé chez les fumeurs ou ex-fumeurs en raison du risque accru de cancer du poumon (avec le  $\beta$ -carotène); chez les patients atteints de diabète ou d'une affection vasculaire, il faut prendre en considération le risque accru d'insuffisance cardiaque (avec de la vitamine E)<sup>90</sup>. Le zinc, séparément, pourrait avoir un effet préventif modéré, mais les résultats des différentes études étaient inconsistants. Les données disponibles concernant la vitamine E, la lutéine et la zéaxanthine, séparément, sont insuffisantes<sup>7</sup>.

Des données épidémiologiques exposent un lien direct entre le taux d'homocystéine et la DMLA. Une RCT a examiné l'efficacité d'un traitement quotidien associant **2,5 mg d'acide folique, 50 mg de vitamine B6 et 1 mg de vitamine B12** dans un groupe de femmes à haut risque cardiovasculaire et a trouvé un effet préventif avec un NST d'environ 91 pour l'ensemble des DMLA et de 164 pour la DMLA avec signes visuels significatifs sur une période moyenne de 7,3 ans. L'effet bénéfique sur l'incidence commence à se manifester après 2 ans de traitement<sup>53,86</sup>.

**Il n'y pas de preuve d'un effet préventif des antioxydants sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Il y a bien des preuves limitées (dans une population sélective) d'un effet préventif avec un traitement associant de l'acide folique, de la vitamine B6 et de la vitamine B12. Une association de  $\beta$ -carotène, de vitamine C, de zinc et de cuivre pourrait ralentir la progression de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.**

### 1.2.5. Cataracte

Plusieurs études n'ont pas trouvé d'effet avec certaines vitamines (vitamine A, vitamine E,  $\beta$ -carotène, vitamine C) dans la prévention de la cataracte<sup>91,92</sup>.

### 1.2.6. Neuropathie périphérique

Une revue Cochrane montre un manque de preuve concernant l'utilisation de complexe de vitamines B (de plusieurs types) en cas de neuropathie périphérique, principalement diabétique<sup>45</sup>. La benfotiamine est un dérivé synthétique de la vitamine B1. Deux RCT (durée d'étude de 3 à 6 semaines) portant sur 205 patients souffrant de neuropathie diabétique douloureuse ont trouvé un effet favorable. Sa place dans le traitement est limitée pour le moment en raison du manque d'études à plus long terme<sup>93</sup>.

### 1.2.7. Démence et fonction cognitive

Le stress oxydatif pourrait jouer un rôle dans la pathogénèse de la démence. La plupart des études cliniques ne montrent toutefois pas d'efficacité des **antioxydants** comme la vitamine C, le  $\beta$ -carotène et la vitamine E après 3 à 7 ans de prise d'une dose supplémentaire, le plus souvent chez des patients sans troubles cognitifs. Les investigateurs de la Physician Health Study II n'ont pas trouvé d'effet significatif quant à la prise de  $\beta$ -carotène pendant une courte durée (moyenne d'un an), mais la prise prolongée (moyenne de 18 ans) a été associée à un score significativement meilleur aux tests cognitifs. Cette étude comporte toutefois d'importantes limites méthodologiques et, notamment, d'importants biais de sélection<sup>32-35,94,95</sup>.

L'altération de la fonction cognitive serait associée à des carences vitaminiques, ainsi qu'à l'hyperhomocystéinémie. La plupart des études randomisées et contrôlées par placebo n'ont pas montré d'effet de **l'acide folique, de la vitamine B12 ou de la vitamine B6** sur les fonctions cognitives chez les personnes âgées. Une étude portant sur des sujets âgés de 50 à 70 ans (sans démence) avec un taux d'homocystéine plasmatique élevé et un statut B12 suffisant fait exception à la règle. Cette étude où l'on a administré un supplément de 800  $\mu$ g d'acide folique par jour pendant trois ans a montré un effet positif sur la mémoire et les fonctions responsables du traitement de l'information. Les résultats semblent toutefois montrer peu de pertinence clinique et il s'agit d'une population très sélective<sup>48,61,74,96-99</sup>.

**Les preuves d'un effet favorable des antioxydants et d'un traitement visant à diminuer le taux d'homocystéine sur la fonction cognitive sont insuffisantes.**



### 1.2.8. Fractures ostéoporotiques

Il ressort d'une méta-analyse que **l'association de calcium et de vitamine D** baisse le risque de fractures de la hanche. Ceci n'a été clairement prouvé que chez des femmes institutionnalisées qui ont pris quotidiennement 700 à 800 UI de vitamine D et 1200 mg de calcium élémentaire. Il s'agit ici de deux études portant sur un total de 3.853 patients où le taux de vitamine D dans les 2 groupes d'intervention, lors de l'inclusion, s'élevait à 40 et 21 nmol/l<sup>24</sup>.

Les suppléments de vitamine D (avec ou sans calcium) diminuent également le risque de chute d'environ 20% chez les femmes ménopausées<sup>100</sup>. C'est pourquoi l'on recommande un supplément de vitamine D (800 UI, c.-à-d. 200 UI de plus que l'apport journalier recommandé actuel) et de calcium (1200 mg) à l'ensemble des personnes âgées institutionnalisées et, par extension, de l'envisager chez les personnes âgées résidant à domicile ou exposées à un risque important de carence en vitamine D (par ex. les femmes voilées). Lorsque la prise de calcium répond aux normes alimentaires, on suppose que la vitamine D seule combat aussi la perte osseuse chez la femme, mais il n'y a aucune preuve formelle<sup>20</sup>. Le NHG-standaard sur l'ostéoporose recommande la consommation quotidienne d'environ 4 produits laitiers (verres de lait, tranches de fromage de 20 g)<sup>101</sup>.

Un effet préventif sur la survenue de fractures de la hanche a été suggéré avec la **vitamine K**, mais le niveau de preuve des études existantes est insuffisant. Une méta-analyse récente montre un effet favorable dans la prévention des fractures ostéoporotiques, mais les études incluses étaient de mauvaise qualité et il s'agissait uniquement de patients japonais. Les auteurs affirment qu'un régime riche en vitamine K pourrait être utile pour les patients à risque élevé de fractures ostéoporotiques<sup>38</sup>.

L'hyperhomocystéinémie est associée à un risque accru de fractures. Les preuves concernant l'effet préventif des vitamines abaissant le taux d'homocystéine (**acide folique, vitamine B6, vitamine B12**) sont actuellement insuffisantes<sup>102,103</sup>.

**Les preuves tangibles d'un effet favorable de la vitamine D (en dose suffisante et associée à du calcium) sur l'incidence de fractures de la hanche ne concernent que des femmes institutionnalisées. Dans cette indication, les preuves d'efficacité des vitamines abaissant le taux d'homocystéine et de la vitamine K sont insuffisantes.**

## 2. Minéraux

### 2.1. Calcium

L'association de calcium et de vitamine D a un effet prouvé sur la prévention de fractures ostéoporotiques. Un supplément quotidien est recommandé notamment à l'ensemble des personnes âgées institutionnalisées (voir plus haut). La prise quotidienne (alimentation incluse) ne peut pas dépasser les 2.500 mg de calcium par jour, afin d'éviter l'hypercalcémie, les calculs rénaux et un risque de dégradation de la fonction rénale<sup>1</sup>.

Le carbonate de calcium (2,5 g = 1 g de Ca élémentaire)<sup>6</sup> est administré de préférence pendant ou après le repas vu l'amélioration de sa biodisponibilité en milieu gastrique acide. Chez les patients présentant une achlorhydrie et peut-être aussi chez ceux traités par un inhibiteur de la pompe à protons, il est préférable de ne pas administrer de carbonate de calcium, mais plutôt du citrate de calcium (4,74 g = 1 g de Ca élémentaire)<sup>19</sup> par ex., dont la résorption ne dépend pas du pH gastrique. Lorsque ces facteurs sont pris en considération, les différences de biodisponibilité entre les sels calciques ne sont probablement pas importantes. Il est généralement recommandé de prendre les suppléments de calcium le soir<sup>104</sup>.

Une méta-analyse parue très récemment montre une augmentation significative de l'incidence des infarctus du myocarde (risque relatif de 1,3) après un traitement par suppléments de calcium d'une durée de 2 à 5 ans. Cette méta-analyse regroupe 15 RCT portant sur un total d'environ 12.000 patients, principalement des femmes blanches âgées en moyenne d'environ 75 ans. La plupart des études a comparé le calcium en monothérapie avec un placebo. Les études ayant comparé une association de vitamine D et de calcium avec un placebo n'ont pas été reprises. Aucune étude n'avait établi les résultats cardiovasculaires comme critère d'évaluation primaire. La signification précise de ces données n'est actuellement pas encore connue, mais les suppléments de calcium en monothérapie semblent actuellement déconseillés sur base de ces données. Il est généralement recommandé de faire preuve de prudence avec le calcium chez les patients avec un risque cardiovasculaire accru. On devrait pouvoir s'attendre à ce qu'une incidence accrue d'infarctus du myocarde se présente uniquement avec des suppléments et non avec le calcium nutritionnel<sup>105</sup>.

**Le calcium, en association avec un supplément de vitamine D, a un effet préventif sur les fractures ostéoporotiques.**

### Magnésium

L'administration de magnésium ne se justifie qu'en présence d'une carence avérée en magnésium, ce qui est rare en première ligne et se présente essentiellement chez des patients hospitalisés<sup>6,106</sup>. Les causes peuvent être divisées en deux groupes, les causes gastro-intestinales (p.ex. malabsorption, diarrhée chronique) et les causes rénales (p.ex. toxicité à l'éthanol, néphropathie diabétique, diurétiques de l'anse, thiazides, aminoglycosides, digoxine, utilisation prolongée d'IPP)<sup>106,107</sup>. Les manifestations cliniques de l'hypomagnésémie sont, entre autres, des spasmes musculaires (signes de Chvostek et de Trousseau) ou une faiblesse musculaire. Paresthésies, tremblements, ataxie, apathie, perte de conscience et convulsions peuvent également faire partie de tableau cli-

rique<sup>106</sup>. La carence en magnésium peut être dépistée en mesurant le taux de magnésium sérique, mais une valeur sérique normale n'exclut pas entièrement une carence intracellulaire en magnésium<sup>107</sup>. L'hypomagnésémie est souvent associée à l'hypokaliémie et l'hypocalcémie<sup>106</sup>.

Les crampes musculaires sans carence en magnésium ne sont pas une indication pour en administrer<sup>1,6,108</sup>. La consommation excessive de magnésium est peu nuisible, vu qu'il est éliminé efficacement par les reins. Une hypermagnésémie toxique, caractérisée par de l'hypotension et de la faiblesse musculaire, ne se rencontre qu'avec des apports en magnésium supérieurs à 2.500 mg par jour<sup>1</sup>.

**Les carences en magnésium sont rares en première ligne. Les crampes musculaires sans carence en magnésium ne sont pas une indication pour administrer du magnésium supplémentaire.**

## Fer

L'absorption au niveau du tractus intestinal se fait en fonction des réserves de l'organisme: 10% du fer alimentaire est absorbé en cas de réserve normale, 20 à 30% en cas de réserve faible. Un âge avancé ne montre pas de diminution de l'absorption intestinale mais bien une résorption diminuée de fer par les globules rouges<sup>109</sup>.

Les formes les plus indiquées en cas d'anémie ferriprive sont les composés de fer bivalent (Fe++) tels que le fumarate, le gluconate et le sulfate ferreux puisque le fer est essentiellement absorbé sous cette forme<sup>110</sup>. Le fumarate et le sulfate ferreux, sous forme de préparation à libération non prolongée, ne sont pas disponibles en Belgique. On recommande généralement 100 à 150 mg de fer élémentaire par jour<sup>110-113</sup>. Il ressort d'une RCT, auprès de personnes âgées de plus de 80 ans, que l'administration de fer à une dose de 15 mg a le même effet sur le taux d'hémoglobine (mais avec moins d'effets indésirables) que des doses de 50 et 150 mg. Au lieu d'instaurer le traitement classique avec des doses élevées, on peut aussi opter pour une dose faible et éventuellement l'augmenter progressivement en cas de réponse insuffisante. À l'inverse, on peut aussi diminuer la dose en cas d'effets indésirables<sup>115,116</sup>. La prise de fer pendant un repas diminue les effets gastro-intestinaux indésirables mais également son absorption de 40%, nécessitant ainsi une dose supérieure<sup>110,112</sup>.

Les effets indésirables principaux sont les troubles digestifs, la diarrhée, la constipation et des selles noires. Des plaintes gastro-intestinales peuvent survenir chez 10 à 20%, le traitement est alors souvent arrêté prématurément<sup>114</sup>. Les interactions médicamenteuses avec les sels de fer sont nombreuses<sup>6</sup>. Théoriquement, les comprimés effervescents donneraient un contact local plus intensif des ions de fer avec la paroi intestinale. Reste à savoir si cela entraîne une augmentation plus rapide du taux d'hémoglobine avec moins d'effets indésirables par rapport aux comprimés ordinaires<sup>113</sup>. Le fer est presque exclusivement absorbé dans la première partie de l'intestin, et vu que la plus grande partie des formes à libération prolongée est absorbé dans la partie distale, les préparations orales à libération prolongée ne sont théoriquement pas recommandées à cause d'une moindre absorption<sup>110,112,113</sup>.

Un suivi de l'efficacité du traitement est nécessaire. Le taux d'hémoglobine augmente d'abord (jusqu'à 1 à 1,5 g/dl après 4 semaines), augmentant ainsi lentement la réserve de fer. La durée de traitement totale est d'au moins 3 à 6 mois jusqu'à l'obtention d'un taux de ferritine sérique s'élevant à au moins 100 µg/l<sup>114</sup>.

**Les suppléments en fer sont recommandés en cas d'anémie ferriprive. Le fer doit être administré sous forme de fer bivalent et le traitement doit être poursuivi suffisamment longtemps. Une dose de fer inférieure à la dose conventionnelle serait aussi efficace et accompagnée de moins d'effets indésirables, du moins chez les personnes âgées.**

## Zinc

Le rôle potentiel du zinc en association avec le β-carotène, la vitamine C et la vitamine E dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge est discuté plus haut. Le zinc par voie orale est parfois proposé en cas d'ulcère variqueux mais les preuves d'efficacité sont insuffisantes<sup>117</sup>. Les arguments pour recommander des préparations (orales) à base de zinc en cas de « refroidissement » sont insuffisants. Les gels à usage nasal seraient par ailleurs efficaces<sup>118</sup>.

L'intoxication au zinc s'accompagne entre autre de nausées, de vomissements, de céphalées, de léthargie, de carence en cuivre et d'ulcères gastriques<sup>68,110</sup>.

## Sélénium

Le rôle du sélénium dans la prévention des affections cardiovasculaires et du cancer n'est pas prouvé, de même que son efficacité en termes de mortalité<sup>10,14,17,30</sup>.

L'analyse secondaire des résultats d'une RCT suggère un risque accru de diabète<sup>119</sup>. La toxicité se caractérise cliniquement par des ongles et des cheveux cassants entre autres<sup>1</sup>.

La liste de références peut être consultée sur le site web: [www.formularium.be](http://www.formularium.be)

## Nouvelles brèves

### Doses élevées versus doses faibles de colchicine par voie orale dans la prise en charge précoce de la crise de goutte.

Discussion de:

- Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High- vs low-dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four hour outcome results of the first randomized, placebo-controlled, dose comparison colchicine trial. *Arthritis & Rheumatism* DOI 10.1002/art.27327

Bien que son usage remonte à l'Antiquité, les preuves de l'efficacité de la colchicine restent néanmoins limitées. En effet, nous ne disposons que d'une seule RCT qui avait comparé l'efficacité de la colchicine à un placebo. L'étude, réalisée sur un petit nombre de patients (43 patients), avait montré une réduction « significative » de la douleur après 48 h par rapport au placebo (RR: 2.00; IC à 95%: 1.09 – 3.68)<sup>1</sup>.

Les recommandations actuelles relayent la colchicine en seconde choix derrière l'ibuprofène vu son profil d'effets indésirables. En effet, dans la même RCT, les auteurs avaient mis en évidence que la totalité des patients sous colchicine avaient développé des effets indésirables à savoir diarrhée, vomissements ou les deux<sup>1</sup>.

L'originalité de cette nouvelle étude multicentrique (n = 184), randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo est de rechercher si en limitant les doses de colchicine, on ne pouvait pas maintenir une efficacité suffisante de la colchicine tout en gardant un profil d'effets indésirables acceptable.

Trois groupes ont été constitués: un premier groupe qui a reçu des doses élevées de colchicine (4,8 mg répartis en 1,2 mg initialement suivi de 0,6 mg par heure pendant 6 heures), un second groupe traité avec des doses plus faibles (1,8 mg réparti en 1,2 mg initialement suivi de 0,6 mg une heure après) et un troisième groupe placebo. Le critère d'évaluation primaire était le nombre de répondeurs à la thérapie (les personnes avec une réduction de plus de 50% de la douleur à 24 h (sur une échelle de 0 à 10), sans prise d'autres analgésiques de recours). Dans le groupe à faible dose, 37,8% ont été considérés comme répondeurs, comparé à 32,7% dans le groupe à haute dose et 15,5% dans le groupe placebo. Les deux doses de colchicine étaient significativement plus efficaces que le placebo (p = 0,005 pour la dose faible et p = 0,034 pour la dose élevée). Il manque des données statistiques de la comparaison des deux doses de colchicine. Comparées aux doses faibles, les doses élevées sont associées de manière significative à une majoration des effets indésirables (76,9% vs 36,5%; OR: 5,8; IC à 95%: 2,6 – 12,9). Pour le groupe faible dose le profil d'effets indésirables ne diffère pas significativement du groupe placebo (OR: 1,5; IC à 95%: 0,7 – 3,2).

Les auteurs expliquent l'efficacité des doses plus faibles dans la prise en charge précoce de la crise de goutte par un pic sérique ( $C_{max}$ ) de colchicine comparable à celui des doses élevées, alors que l'exposition à la colchicine (AUC) plus basse avec les doses faibles, peut expliquer la fréquence plus basse des effets indésirables avec les doses faibles.

### Commentaires de la rédaction:

Les résultats de cette étude de bonne qualité, mais de courte durée, financée par l'industrie pharmaceutique, sont prometteurs. D'autres études indépendantes sont nécessaires pour réévaluer la place et la dose de la colchicine dans la prise en charge de la crise de goutte. Il nous semble néanmoins acceptable de commencer par des doses moins élevées de colchicine chez nos patients âgés plus sensibles aux effets indésirables. Une attention particulière aux différentes interactions médicamenteuses ainsi qu'à l'insuffisance rénale, préexistante ou induite reste également de mise.

1. Underwood M. Gout. *BMJ Clinical Evidence*, search date June 2008 [online]. [www.clinicalevidence.bmj.com](http://www.clinicalevidence.bmj.com).

**Rédacteur en chef:** Jean Pierre Sturtewagen

**Responsable d'édition:** J. Vandenhoven

**Rédaction:** J. Baguet, D. Boudry, T. Christiaens, A. Courtens, K. D'Hollander, T. Gilliet, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, I. Tigra, S. Vanderdonck, J. Van Elsen, K. Verhofstadt.

**Adresse de contact concernant le contenu du Formul R info:** [redact@formularium.be](mailto:redact@formularium.be); fax 09/265 76 49

**Adresse de contact pour les abonnements, changement d'adresses:** Kleindokkaai 3-5, 9000 Gent; tél 09/265 76 40; fax 09/265 76 49; e-mail: [secret@formularium.be](mailto:secret@formularium.be)

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

**Site web:** [www.formularium.be](http://www.formularium.be)

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



## Liste de références

1. Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations nutritionnelles pour la Belgique. Révision 2009. [www.health.fgov.be/CSS\\_HGR](http://www.health.fgov.be/CSS_HGR)
2. Gezondheidsraad. Voedingsnormen: calcium, vitamine D, thiamine, riboflavine, niacine, pantotheenzuur en biotine. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/12.
3. Gezondheidsraad. Voedingsnormen: energie, eiwitten, vetten en verteerbare koolhydraten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/19.
4. Gezondheidsraad. Naar een adequate inname van vitamine A. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatie nr. 2008/26.
5. College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas. Hoofdstuk "Vitamines en mineralen". <http://www.fk.cvz.nl/>
6. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Répertoire Commenté des Médicaments 2009. [www.cbip.be](http://www.cbip.be)
7. Evans JR. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD000254. DOI: 10.1002/14651858.CD000254.pub2.
8. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-23.
9. Cook NR, Albert CM, Gaziano JM. A randomized factorial trial of vitamins C and E and Beta Carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the women's antioxidant cardiovascular study. *Arch Intern Med* 2007;167:1610-8.
10. Hercberg S, Galan P, Preziosi P et al. The SU.VI.MAX Study: : a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;164:2335-42.
11. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1145-9.
12. Lee IM, Cook NR, Manson JE et al. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:2102-6.
13. Lin J, Cook NR, Albert C et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:14-23.
14. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD004183. DOI: 10.1002/14651858.CD004183.pub3.
15. ATBC (The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group). The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330:1029-35.
16. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Effects of combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1150-5.
17. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD007176. DOI: 10.1002/14651858.CD007176.

18. Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(2):191-201.
19. Martindale: the complete drug reference. 36th edition. ©2009 The Pharmaceutical Press.
20. Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatie nr 2008/09.
21. Medical Advisory Secretariat. Clinical utility of vitamin D testing: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser [Internet]. 2010 Feb [cited 2010 06 01]; 10(2) 1-95. Available from: [http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev\\_vitamin\\_d\\_201002.pdf](http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_vitamin_d_201002.pdf)
22. Holick FH. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
23. Anonymous. Prévention et traitement de l'ostéoporose postménopausique. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:55-9. [www.cbip.be](http://www.cbip.be)
24. 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.
25. Simon JA. Review: evidence for the effectiveness of vitamin D and calcium for reducing CV outcomes, cancer and death is limited. *ACP Journal Club* 2009;151:JC5-5; analyse de Chung M, Balk EM, Brendel M et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess* 2009;183:1-420.
26. Chung M, Balk EM, Brendel M et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess* 2009;183:1-420.
27. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study. *JAMA* 2005;294:56-65.
28. Sesso HD, Buring JE, Christen WG et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2123-33.
29. Lonn E, Bosch J, Yusuf S et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer. *JAMA* 2005;293:1338-47.
30. [Lippman SM](#), [Klein EA](#), [Goodman PJ](#) et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301:39-51.
31. [Gaziano JM](#), [Glynn RJ](#), [Christen WG](#) et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:52-62.
32. [Sano M](#), [Ernesto C](#), [Thomas RG](#) et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997;336:1216-22.
33. [Yaffe K](#), [Clemons TE](#), [McBee WL](#) et al. Impact of antioxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2004;63:1705-7.
34. [Kang JH](#), [Cook N](#), [Manson J](#) et al. A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. *Arch Intern Med* 2006;166:2462-8.
35. [Kang JH](#), [Cook NR](#), [Manson JE](#) et al. Vitamin E, vitamin C, beta carotene, and cognitive function among women with or at risk of cardiovascular disease: The Women's Antioxidant and Cardiovascular Study. *Circulation* 2009;119:2772-80.



36. [Meydani SN](#), [Leka LS](#), [Fine BC](#) et al. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:828-36.
37. [Graat JM](#), [Schouten EG](#), [Kok FJ](#). Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:715-21.
38. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:1256-61.
39. Meerkerk GJ, Aarns T, Dijkstra RH et al. NHG-standaard Problematisch alcoholgebruik (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2005;48(6);284-85.
40. Raistrick D, Heather N, Godfrey C. Review of the effectiveness of treatment for alcohol problems. National Treatment Agency for Substance Misuse. *NHS* November 2006. Available from [http://www.nta.nhs.uk/uploads/nta\\_review\\_of\\_the\\_effectiveness\\_of\\_treatment\\_for\\_alcohol\\_problems\\_fullreport\\_2006\\_alcohol2.pdf](http://www.nta.nhs.uk/uploads/nta_review_of_the_effectiveness_of_treatment_for_alcohol_problems_fullreport_2006_alcohol2.pdf)
41. Charness ME, So YT. Wernicke's encephalopathy. *UpToDate* 2010. Available from [www.uptodateonline.com](http://www.uptodateonline.com)
42. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. The management of harmful drinking and alcohol dependence in primary care. *SIGN* Publication n° 74, September 2003. [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
43. Clinical Knowledge Summaries. Alcohol – problem drinking. *CKS* 2007. [www.cks.nhs.uk](http://www.cks.nhs.uk)
44. Charness ME. Overview of the chronic neurologic complications of alcohol. *UpToDate* 2010. Available from [www.uptodateonline.com](http://www.uptodateonline.com)
45. [Ang CD](#), [Alviar MJ](#), [Dans AL](#) et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD004573. DOI: 10.1002/14651858.CD004573.pub3.
46. Pazirandeh S, Lo CW, Burns D. Overview of water-soluble vitamins. *UpToDate* 2009. Available from [www.uptodateonline.com](http://www.uptodateonline.com)
47. Gezondheidsraad. Voedingnormen: vitamine B6, foliumzuur en vitamine B12. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/04.
48. Malouf R, Grimley Evans J. Vitamin B6 for cognition. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004393. DOI: 10.1002/14651858.CD004393.
49. [Martí-Carvajal AJ](#), [Solà J](#), [Lathyris D](#), Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub2.
50. Heinz J, Kropf S, Domröse U et al. B vitamins and the risk of total mortality and cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Circulation* 2010;121:1432-8.
51. Ebbing M, Bleie O, Ueland PM et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography. *JAMA* 2008;300:795-804.
52. [Zhang SM](#), [Cook NR](#), [Albert CM](#) et al. Effect of combined folic acid, vitamin B6, and vitamin B12 on cancer risk in women: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:2012-21.
53. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: [the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study](#). *Arch Intern Med* 2009;169:335-41.

54. Katan M. Hoeveel vitamine B6 is toxisch? *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2545.
55. Joosten E. De anemische geriatrische patiënt: diagnostische benadering. *Tijdschr voor Geneesk* 2002;58:379-88.
56. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *Arch Intern Med* 1999;159:1289-98.
57. Gezondheidsraad. Voedingsnormen: Naar een optimaal gebruik van foliumzuur. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatie nr 2008/02.
58. Clinical Knowledge Summaries. Dementia. CKS 2010. [www.cks.nhs.uk](http://www.cks.nhs.uk)
59. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with dementia. SIGN Publication n° 86, February 2006. [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
60. British Geriatrics Society. Guidelines for the prevention, diagnosis and management of delirium in older people in hospital. Published January 2006. Available from <http://www.bgs.org.uk>
61. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD004514. DOI:10.1002/14651858.CD004514.pub2.
62. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors. *JAMA* 2010;303:2486-94.
63. Cole BE, Baron JA, Sandler RS et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007;297:2351-9.
64. Logan RE, Grainge MJ, Shepherd VC et al. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2008;134:29-38.
65. Wu K, Platz EA, Willett WC et al. A randomized trial on folic acid supplementation and risk of recurrent colorectal adenoma. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1623-31.
66. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:432-5.
67. Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA* 2009;302:2119-26.
68. Van Vlierberghe H, Bogaert M. Vitaminen en mineralen: wetgeving en toxiciteit. *Tijdschr voor Geneesk* 2003;58:1455-9.
69. Carmel R. Cobalamin, the stomach and aging. *Am J Clin Nutr* 1997;66:750-9.
70. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 2009;102:17-28.
71. Joosten E, Fabri R. Is er plaats voor perorale therapie bij vitamine-B12-tekort? *Tijdschr voor Geneesk* 2000;56:451-6.
72. Titeca K, Van Heeringen C. Een delirium ten gevolge van een vitamine-B12-deficiëntie. *Tijdschr voor Geneesk* 2001;57:379-81.
73. Wiersinga WJ, De Rooij SEJA, Huijmans JGM et al. De diagnostiek van vitamine-B12-deficiëntie herzien. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2789-94.

74. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD004394. DOI: 10.1002/14651858.CD004394.
75. Van der Weele GM, Van Dijk A, Eekhof JAH et al. NHG-Standaard Delier bij ouderen. *Huisarts Wet* 2003;46(3):141-6.
76. Duyvendak M, Veldhuis GJ. Vitamine B12-suppletie liever oraal dan parenteraal. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:2107-11.
77. Vidal-Alaball J, Butler C, Cannings-John R et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004655. DOI: 10.1002/14651858.CD004655.pub2.
78. Anonymous. Oral or intramuscular vitamin B12. *Drug Ther Bull* 2009;47:19-21.
79. Hemilä H, Chalker E, Douglas B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD000980. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub3.
80. Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005532. DOI: 10.1002/14651858.CD005532.pub2.
81. El-Kadiki A, Sutton A. Role of multivitamins and mineral supplements in preventing infections in elderly people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2005;330:871.
82. Avenell A, Campbell MK, Cook JA et al. Effect of multivitamin and multimineral supplements on morbidity from infections in older people (MAVIS trial): pragmatic, randomized, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2005;324-9.
83. Neuhouwer ML, Wassertheil-Smoller S, Thomson C et al. Multivitamin use and risk of cancer and cardiovascular disease in the Women's Health Initiative Cohorts. *Arch Intern Med* 2009;169:294-304.
84. Anonymous. Hyperhomocystéinémie et risque d'affections cardio-vasculaires. *Folia Pharmacotherapeutica* 2000;27:53-4. [www.cbip.be](http://www.cbip.be)
85. Hackam DG. Review: antioxidant supplements for primary and secondary prevention do not decrease mortality. *ACP J Club* 2007 Jul-Aug;147(1):4.
86. Laekeman G. Dégénérescence maculaire chez la femme : traitement antioxydant efficace? *Minerva* 2009; 8(9):120-1. [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)
87. Hall NF, Gale CR. Prevention of age related macular degeneration. *BMJ* 2002;325:1-2.
88. Evans JR, Henshaw KS. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD000253. DOI: 10.1002/14651858.CD000253.pub2.
89. Chong EW, Wong TY, Kreis AJ et al. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:755-9.
90. Clinical Knowledge Summaries. Age related macular degeneration. *CKS* 2010. [www.cks.nhs.uk](http://www.cks.nhs.uk)
91. Anonymous. Vitamins for cataract prevention. *The Medical Letter* 2008;50:46-7.
92. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY et al. Vitamin E and age-related cataract in a randomized trial of women. *Ophthalmology* 2008;115:822-9.

93. Huysman F, Mathieu C. Behandeling van pijnlikediabetischeneuropathie: overzicht. *Tijdschr voor Geneesk* 2009;7:275-81.
94. Grodstein F, Kang JH, Glynn RJ et al. A randomized trial of beta carotene supplementation and cognitive function in men: the Physicians' Health Study II. *Arch Intern Med* 2007;167:2184-90.
95. Anonymous. Mise à jour Fiches de transparence Janvier 2009. [www.cbip.be](http://www.cbip.be)
96. Balk E, Raman G, Tatsioni A et al. Vitamin B6, B12 and folic acid supplementation and cognitive function. *Arch Intern Med* 2007;167:21-30.
97. Aisen PS, Schneider LS, Sano M et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease. *JAMA* 2008;300:1774-83.
98. Laekeman G. Vitamine B6, B12 ou acide folique: efficace sur les capacités cognitives? *Minerva* 2007;6(8):124-5. Analyse de Balk 2007. [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)
99. Anonymous. Traitement médicamenteux de la démence. *Fiche de transparence* juillet 2008. [www.cbip.be](http://www.cbip.be)
100. 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.
101. Elders PJM, Leusink GL, Graafmans WC et al. NHG-standaard osteoporose (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2005;48(11):559-570. <http://nhg.artsenet.nl>
102. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J et al. Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke. *JAMA* 2005;293:1082-88.
103. Sawka, AM, Ray, JG, Yi, Q, et al. Randomized clinical trial of homocysteine level lowering therapy and fractures. *Arch Intern Med* 2007; 167:2136.
104. Anonymous. Prévention et traitement de l'ostéoporose postménopausique. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:64-70. [www.cbip.be](http://www.cbip.be)
105. 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.
106. [van der Sijs IH](#), [Ho-Dac-Pannekeet MM](#). The treatment of hypomagnesemia. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:934-8.
107. Doornebal J, Bijlsma R, Brouwer RML. Een onbekende, maar potentieel ernstige bijwerking van protonpomprenners: hypomagnesiëmie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A711.
108. Young G. Leg cramps. *BMJ Clin Evid* [online] 2009 [cited June 30]. [www.clinicalevidence.bmj.com](http://www.clinicalevidence.bmj.com)
109. Semla T, Beizer J, Higbee M. Geriatric dosage Handbook. 8th Edition. Lexi-Comp Inc. 2004.
110. College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas 2009. Anemie door ijzerebrek, ijzerpreparaten. [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)
111. Van Wijk MAM, Mel M, Muller PA et al. NHG-Standaard Anemie. *Huisarts Wet* 2003;46(1):21-9. Rectificatie algoritme *Huisarts Wet* 2003;46(3):147.
112. Clinical Knowledge Summaries. Anaemia – Iron deficiency. *CKS* 2008. [www.cks.nhs.uk](http://www.cks.nhs.uk)
113. Anonymous. Ijzerpreparaten bij ijzerebreksanemie. *Geneesmiddelenbulletin* 2009;43:13-8.

114. Joosten E. Diagnostiek en therapie van niet-oncologische anemie bij ouderen. *Tijdschr voor Geneeskunde* 2010;66:611-7.
115. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med* 2005;118:1142-7.
116. Ioannou G, Debley C. Low dose iron supplementation was effective in older patients with iron deficiency anaemia. *Evid Based Med* 2006;11:89. Discussion of: Rimon E, Kagansky N, Kaansky M et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med* 2005;118:1142-7.
117. Wilkinson EAJ, Hawke CC. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 4. Art. No.: CD001273. DOI: 10.1002/14651858.CD001273.
118. Arrol B. Common cold. *BMJ Clin Evid* [online] 2008 [cited June 30]. [www.clinicalevidence.bmj.com](http://www.clinicalevidence.bmj.com)
119. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2007;147:217-23