

**American Society for Bone and Mineral Research
Statement on Potential Cardiovascular Risks Associated with Calcium Supplements
August 12, 2010**

La supplémentation calcique, longtemps considérée comme anodine, pourrait être grevée d'une surmortalité cardio-vasculaire comme le suggèrent certains travaux récents. **L'ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research), dans l'attente de nouvelles études rappelle 5 éléments clés pour alimenter notre réflexion :**

- 1- De nombreuses études sur le calcium et la vitamine D n'ont pas mis en évidence d'augmentation des complications cardio-vasculaires.
- 2- Un patient qui prend actuellement du calcium ne doit pas arrêter son traitement mais en rediscuter l'intérêt avec son médecin, en ayant bien en tête que la meilleure source de calcium reste l'alimentation et qu'une supplémentation pharmacologique ne doit être mise en œuvre qu'en cas d'impossibilité d'atteindre la ration journalière recommandée.
- 3- Les effets bénéfiques du calcium sont observés avec des quantités relativement faibles. Les patients doivent discuter avec leur médecin de la ration calcique la plus adaptée à leur situation.
- 4- Dans presque toutes les études concernant les traitements anti-ostéoporotiques, une supplémentation en calcium et vitamine D était requise pour optimiser l'efficacité anti-fracturaire.
- 5- Les sujets âgés ainsi que les insuffisants rénaux recevant une supplémentation calcique pourraient avoir un risque majoré de complications cardio-vasculaires.

La FDA (Food and Drug Administration) a débuté une analyse de tolérance de la supplémentation calcique

Ce sont les travaux de Bolland et de son équipe (1, 2) qui ont relancé la polémique, d'une part dans une réanalyse récente de l'étude WHI (2) et d'autre part, il y a trois ans par la publication d'une étude des effets cardio-vasculaires d'un essai thérapeutique initialement destiné à évaluer l'efficacité d'une supplémentation calcique seule chez 1471 femmes ménopausées pour prévenir la perte osseuse et les fractures ostéoporotiques. L'analyse de ce critère secondaire a montré une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde (RR (IC 95%) : 2,24 (1,20 – 4,17) ou d'un critère composite associant infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et mort subite (1,66 (1,15 – 2,40).

De nombreuses critiques de cette analyse ont été publiées par la suite. La première est que la significativité du risque d'infarctus du myocarde disparaît quand les événements n'étaient plus rapportés par la famille mais validés par des bases de données médicales ou administratives. D'autre part, s'il n'y avait pas de disparité initiale dans la répartition des facteurs de risque cardio-vasculaires entre les groupes traités et placebo, on est frappé par la surreprésentation d'un grand nombre de ceux-ci dans le groupe recevant le calcium : tabagisme, hyperlipidémies, antécédents cardiovasculaires ischémiques, consommation d'AINS et de THM.

Trois ans plus tard Bolland enfonce le clou en publiant une méta-analyse à partir d'essais thérapeutiques randomisés contre placebo sur la supplémentation calcique (3). A partir d'une sélection de 190 études potentiellement pertinentes, 15 études publiées

dans 28 articles ont été retenues pour la méta-analyse. Les auteurs retrouvent à nouveau un risque significativement accru d'infarctus du myocarde (RR (IC 95% : 1,31 (1,02 – 1,67).

D'autres études disparates avaient également évoqué un risque potentiel lié au calcium. Des autopsies pratiquées chez patients ayant ulcères peptiques buvant de grandes quantités de lait comparés à des ulcéreux buvant peu de lait et des non ulcéreux objectivaient une augmentation de la fréquence des infarctus du myocarde chez les grands buveurs de lait ce qui a donné naissance à l'hypothèse calcique ("the calcium hypothesis") (4). Ceci est à mettre en parallèle avec les données classiquement observées chez les insuffisants rénaux qui sont à risque augmenté de pathologies cardio-vasculaires et de calcifications vasculaires, peut-être liées à l'utilisation de calcium comme chélateur du phosphore (5). Une autre étude nécropsique avait montré un lien entre les apports de calcium mais aussi de vitamine D et les lésions cérébrales dans une cohorte de 232 sujets âgés de 60 ans et plus souffrant ou non de dépression. Les apports de calcium et de vitamine D étaient significativement corrélés avec le volume des calcifications cérébrales (même après ajustement sur l'âge, l'hypertension, l'existence d'un diabète, pathologies cardio-vasculaires, une éventuelle dépression, les apports caloriques alimentaires.) (6). Enfin, l'étude OSTPRE («population-based Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study») regroupant 10555 femmes de 52 à 62 ans suivies 7 ans, n'ayant pas de problème cardiovasculaire au départ, retrouvait une augmentation du risque de pathologie cardiovasculaire chez les femmes recevant du calcium avec ou sans vitamine D (7).

Ces études qui sont pour la plupart observationnelles ou qui n'ont pas comme critère principal le risque cardiovasculaire ne permettent pas d'établir de façon formelle un lien de causalité entre les apports en calcium et un éventuel risque cardiovasculaire.

Une étude rassurante rapportant les résultats d'un essai randomisé contre placebo en double aveugle d'une durée de 5 ans (Etude CAIFOS : Calcium Intake Fracture Outcome Study) montre qu'une supplémentation calcique de 1200 mg de carbonate de calcium n'augmente pas significativement le risque de maladie vasculaire en rapport avec l'athérosclérose (8).

Toutefois, le principe de précaution voudrait que l'on analyse bien pour chaque patient la balance bénéfico-risque et que l'on ajuste une éventuelle supplémentation calcique aux besoins propres de l'individu en fonction de son âge et de son sexe, selon les recommandations habituelles, après estimation de ses apports alimentaires.

- 1- Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, Gamble GD, Grey A, Reid IR. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-6.
- 2- Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. 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 (doi:10.1136/bmj.d2040)
- 3- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. *BMJ* Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis 2010;341:c3691.
- 4- Seely S. Possible connection between milk and coronary heart disease: The calcium hypothesis. *Med Hypotheses* 2000; 54:701-3.
- 5- Goldsmith D, Ritz E, Covic A. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 2004 ;66:1315-33.

- 6- Payne ME, Anderson JJB, Steffens DC. The FASEB Journal. 2007;21:837.20
- 7- Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, Sandin L, Kröger H, Alhava E, Saarikoski S. Maturitas 2009;63:73-8.
- 8- Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL. 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(1):35-41