

ANNÉE 2026 N°102

***LA SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D RÉDUIT-ELLE LA
MORTALITÉ DES PERSONNES ÂGÉES ? UNE REVUE DE
MÉTA-ANALYSE D'ESSAIS CONTRÔLÉS RANDOMISÉS
SELON LA MÉTHODE REB***

***VITAMIN D SUPPLEMENTATION AND MORTALITY IN THE ELDERLY: A
REVIEW OF A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS
USING THE REB METHOD***

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le **4 juin 2026**
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

KOSTAKIS Natalia
Née le 09 octobre 2000 à
Athènes

Sous la direction du Professeur BOUSSAGEON Rémy

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université et du Conseil Académique	Bruno LINA
Vice-Président du Conseil d'Administration	Sandrine CHARLES
Vice-Présidente de la Commission de la Formation et de la Vie Universitaire	Julie-Anne CHEMELLE
Vice-Président de la Commission Recherche	Arnaud BRIOUDE
Vice-Président des Relations Hospitalo-Universitaires	Frédéric BERARD
Vice-Président Ressources Humaines	Fabien DE MARCHI
Vice-Président Transition Ecologique Inclusion et Responsabilité Sociétale	Gilles ESCARGUEL
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTÉ

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Philippe PAPAREL

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Olivier DEZELLUS

Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Christian ROBERT
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Sophie CAVASSILA
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAKAZ BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Classe exceptionnelle 2ème classe)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
ALLAOUCHICHE Bernard	Anesthésie-réanimation urgences
BURILLON Carole	Ophtalmologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GLEHEN Olivier	Chirurgie viscérale et digestive
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale
LAFRASSE RODRIGUEZ- Claire	Biochimie et Biologie moléculaire
LINA Gérard	Bactériologie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
RUFFION Alain	Urologie
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
THOMAS Luc	Dermato –Vénéréologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Classe exceptionnelle 1ère classe)

BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CERUSE Philippe	O.R.L
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie
LANTELME Pierre	Cardiologie
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie viscérale et digestive
LONG Anne	Médecine vasculaire
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation
MION François	Physiologie
PAPAREL Philippe	Urologie
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie
SANLAVILLE Damien	Génétique
SAURIN Jean-Christophe	Hépatogastroentérologie
SERVIEN Elvire	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrique
TAZAROURTE Karim	Médecine Urgence
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BARREY Cédric	Neurochirurgie
BELOT Alexandre	Pédiatrie
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile
COTTE Eddy	Chirurgie générale
COURAUD Sébastien	Pneumologie
DALLE Stéphane	Dermatologie, vénéréologie

DESESTRET Virginie
DEVOUASSOUX Gilles
DISSE Emmanuel
DORET Muriel
FARAH Fadi
FEUGIER Patrick
FRANCO Patricia
FRIGGERI Arnaud
opérateur
KASSAI KOUPI Behrouz
LASSET Christine
LEBECQUE Serge
LEGA Jean-Christophe
LEGER FALANDRY Claire
LUSTIG Sébastien
MAUCORT BOULCH Delphine
MOJALLAL Alain-Ali
NANCEY Stéphane
PASSOT Guillaume
PIALAT Jean-Baptiste
REIX Philippe
RIOUFOL Gilles
ROLLAND Benjamin
ROUSSET Pascal
SERVIEN Elvire
THAI-VAN Hung
THOBOIS Stéphane
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra
TRINGALI Stéphane
WALLON Martine
WALTER Thomas
YOU Benoît

Histo.Embryo.Cytogénétique
Pneumologie
Endocrinologie diabète et maladies métaboliques
Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
Chir.thor. & cardio.
Chirurgie vasculaire
Physiologie – Pédiatrie
Anesthésie-réanimation – Médecine péri-

Pharmacologie Fondamentale, Clinique
Epidémiologie., éco. Santé
Biologie Cellulaire
Thérapeutique – Médecine Interne
Médecine interne, gériatrie
Chirurgie orthopédique et traumatologique
Biostat. Inf. Méd
Chirurgie. Plastique
Gastro Entérologie
Chirurgie Générale
Radiologie. Imag. Méd.
Pédiatrie
Cardiologie
Psychiatrie adulte, addictologie
Radiologie, imagerie médicale
Chirurgie Orthopédique
Physiologies – ORL
Neurologie
Anatomie et cytologies pathologiques
O.R.L.
Parasitologie mycologie
Gastroentérologie – Hépatologie
Cancérologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BACHY Emmanuel	Hématologie
BLET Alice	Anesthésie Réa.Méd
BOHE Julien	Réanimation urgence
BOLZE Pierre-Adrien	Gynécologie Obstétrique
BOSCHETTI Gilles	Gastro-entérologie Hépat.
CAUSSY Cyrielle	Nutrition
CHO Tae-hee	Neurologie
COURAND Pierre-Yves	Cardiologie
DEMILY Caroline	Psy-Adultes
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FASSIER Jean-Baptiste	Méd. Santé au travail
FRIGGERI Arnaud	Anesthésie Réa.Méd.
GHESQUIERES Hervé	Hématologie
GILBERT Thomas	Gériatrie
HAFLON DOMENECH Carine	Pédiatrie
HAUMONT Thierry	Chirurgie Infantile
KEPENEKIAN Vahan	Chirurgie viscérale et digestive
KOPPE Laetitia	Néphrologie
MARIGNIER Romain	Neurologie
MATHIS Thibaud	Ophtalmologie
MEWTON Nathan	Cardiologie
MILOT Laurent	Radiologie Imagerie Médicale
NERI Thomas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
NOSBAUM Audrey	Immunologie
PERON Julien	Cancérologie ; radiothérapie
PETER DEREX Laure	Physiologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie cellulaire
POZZI Matteo	Chir.thor. & cardio.
RASIGADE J. Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
SUJOBERT Pierre	Hématologie – Transfusion
VALOUR Florent	Maladie Infect.
VIEL Sébastien	Immunologie

VISTE Anthony

Anatomie

VOLA Marco

Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire

VUILLEROT Carole

Médecine Physique Réadaptation

PROFESSEUR DES UNIVERSITES – MAIEUTIQUE

Pr DUPONT Corinne

Pr GAUCHER Laurent

PROFESSEUR DES UNIVERSITES – autres disciplines

Pr CHRISTOPHE Véronique

Psychologie de la santé

PROFESSEUR ASSOCIE – Autre Discipline

Pr AUDIGIER Julie

Radiologie-imagerie médicale

Pr BUIRET Guillaume

ORL

Pr GEOFFRAY Marie-Maude

Pédopsychiatrie

Pr MELY Laurent

Pédiatrie

Pr MOREL-JOURNEL Nicolas

Urologie

Pr PERCEAU-CHAMBARD Elise

Médecine palliative

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MÉDECINE GENERALE (1ère Classe)

Pr ERPELDINGER Sylvie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MÉDECINE GENERALE (2ème Classe)

Pr BOUSSAGEON Rémy

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

MILLAT Gilles

Biochimie, biologie moléculaire

RABODONIRINA Meja

Parasitologie et Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Hors Classe)

DECAUSSIN PETRUCCI	Anatomie et Cytologie pathologiques
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
DUMISTRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

(1ère Classe)

AUFFRET Marine	Pharm fond, pharm clin, addiction
BENZERDJEB Nazim	Anat. Cytolo.path.
BOCHATON Thomas	Physiologie
BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hygiène hospitalière
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DANANCHE Cédric	Epid, éco. Santé
DARGENT Auguste	Médecine intensive, réanimation
JAMILLOUX Yvan	Médecine Interne Gériatrie et Addictologie
LEBOSSE Fanny	Gastroentérologie- hépato, addictologie
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie
PERROT Xavier	Physiologie – Neurologie
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique
RAMIERE Christophe	Bactériologie, virologie – Hygiène hospitalière
SUBTIL Fabien	Bio statistiques
WOZNY Anne-Sophie	Biochimie, biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

(2ème Classe)

BIDAULT JOURDAINNE Valeska	Chirur.infantile
CHATRON Nicolas	Génétique
DESTRAS Grégory	Bact.vir. Hyg. Hosp.
DOUPLAT Marion	Méd. Urgence
PHILOUZE Pierre	ORL
PICART Thibaud	Histo.Embryo.Cytogénétique
REY Romain	Psychiat. d'adultes
ROSSIGNOL Guillaume	Chirurgie Infantile
TAUBER Marie	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

STAGIAIRES (2ème Classe)

BRAUN Camille	Immunologie
DUMOT Chloé	Neurochirurgie
DREVET Gabrielle	Chirurgie thoracique et cardiologique
ECONOMOS Guillaume	Médecine palliative
VACHERON Charles-Hervé	Anesthésie-réanimation – Méd péri-opératoire

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MÉDECINE GENERALE

DEPLACE Sylvie
HERSAT DE LA VILLEMARQUE Anne
WELFERT François

MAITRES DE CONFERENCES - MÉDECINE GENERALE (2ème classe)

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales

ECOCHARD René
FESSY Michel-Henri
FLANDROIS Jean-Pierre
GILLY François-Noël
GUEUGNIAUD Pierre Yves
LAVILLE Martine
LAVILLE Maurice
MATILLON Yves
MOURIQUAND Pierre
NICOLAS Jean-François
SIMON Chantal
TEBIB Jacques

Biostatistiques
Anatomie
Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
Chirurgie générale
Anesthésiologie et Réanimation urgence
Nutrition – Endocrinologie
Thérapeutique – Néphrologie
Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
Chirurgie infantile
Immunologie
Nutrition
Rhumatologie

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination. J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ASAT : Aspartate Aminotransférase

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CV : Cardiovasculaire

ECR : Essai Contrôlé Randomisé

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de Confiance

IF : Index de Fragilité

ITT : Intention To Treat

mITT : modified Intention To Treat

MA : Méta-analyse

MMSE : Mini Mental State Examination

NK : Natalia Kostakis

NS : Non Significatif

OR : Odds Ratio

PAL : Phosphatase Alcaline

PICO : Participants Intervention Comparison Outcome

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

RB : Rémy Boussageon

REB : Rebuild the Evidence Base

RevMan : Review Manager

ROB2 : Risk of Bias version 2

RR : Risk Ratio

UI : Unité Internationale

25(OH)D : 25-hydroxyvitamine D

SOMMAIRE

<i>I.INTRODUCTION</i>	15
<i>II.MÉTHODE</i>	16
1. Critères d'éligibilité.....	16
2. Sélection d'études	17
3. Critère de jugement.....	17
4. Évaluation du risque de biais.....	17
5. Mesure de l'effet.....	17
6. Analyse REB	18
<i>III. RÉSULTATS</i>	18
1. Éligibilité des ECR	18
2. Évaluation des risques de biais	18
3. Caractéristiques des ECR.....	19
4. Analyse hypothético-déductive	19
5. Analyse des résultats	20
<i>IV. DISCUSSION</i>	21
<i>V. CONCLUSION</i>	22
<i>VI. ANNEXES</i>	31
<i>VII. BIBLIOGRAPHIE</i>	108
<i>VIII. REMERCIEMENTS</i>	114

La supplémentation en vitamine D réduit-elle la mortalité des personnes âgées ? Une revue de méta-analyse d'essais contrôlés randomisés selon la méthode REB.

Auteurs : Natalia Kostakis, Rémy Boussageon

Résumé

Contexte : Les résultats des essais contrôlés randomisés concernant le bénéfice de la supplémentation en vitamine D sur la réduction de la mortalité totale sont contradictoires. L'objectif de cette étude est d'établir si le niveau de preuve est suffisant à travers une analyse de sensibilité de la méta-analyse de Shah et al. (2024) en utilisant la méthode Rebuilt the Evidence Base (REB).

Méthode : La méta-analyse porte sur les 25 essais contrôlés randomisés (ECR) issus de la méta-analyse de Shah et al. Les critères d'inclusion principaux étaient les essais randomisés en double insu contrôlés par placebo. Les critères d'exclusion étaient les ECR dans lesquels la vitamine D était associée à d'autres compléments et les ECR non publiés.

Le critère de jugement principal était la mortalité totale. Une analyse des biais a été réalisée par la méthode ROB2 et une analyse hypothético-déductive permettant de déterminer si le critère « mortalité totale » était confirmatoire ou exploratoire. La méthode REB a été appliquée pour interpréter les résultats et déterminer le niveau de preuve. Seuls les ECR à bas risque de biais sont inclus dans la méta-analyse.

Résultats : Sur les 25 ECR inclus dans la MA de Shah et al., 8 ECR étaient à bas risque de biais « low » avec 30 320 participants inclus, 7 ECR étaient à risque intermédiaire « some concerns » et 2 ECR étaient à haut risque de biais « high », en lien avec la randomisation (2 essais), les déviations par rapport aux interventions prévues (2 essais), les données manquantes (3 essais), la sélection des résultats (8 essais). Il y avait une différence statistiquement significative entre les groupes pour la mortalité totale : $RR = 0,96$ (IC 95 % [0,92 ; 1,00]) $p = 0,04$. D'après la méthode REB, il y a un signal à confirmer concernant la vitamine D et son bénéfice sur la mortalité des personnes âgées de > 75 ans.

Financement : Aucun financement n'a été déclaré.

Enregistrement : Le protocole n'a pas été préenregistré.

Mots-clés : vitamine D, mortalité, REB, ECR, méta-analyse

I.INTRODUCTION

Rationnel

La société américaine d'endocrinologie établit en juillet 2024, à travers un accord d'experts, des normes de supplémentation et de dosage en vitamine D par groupes d'âges et de populations (1). Elle recommande faiblement (« suggère ») la supplémentation en vitamine D chez les sujets âgés > 75 ans, en se basant entre autres sur un « potentiel bénéfice sur la réduction de la mortalité totale » (recommandation 6, page 1911). Ces recommandations sont appuyées par la méta-analyse de la société d'endocrinologie répondant à 14 questions par catégories d'âge, de population et d'évènements (mortalité, évènements cardiovasculaires, risque de fractures, etc.) (2). Une des analyses porte sur le bénéfice en mortalité totale chez les personnes âgées de > 75 ans : RR = 0,96 (IC 95 % [0,93 ; 1,00]). Cependant, l'intervalle de confiance est proche de l'absence d'effet.

En France, les recommandations actuelles rejoignent la société américaine avec une dose quotidienne de vitamine D3 de 1000 UI chez les personnes âgées > 75 ans (3). Pourtant, un essai contrôlé randomisé (ECR) australien évalue chez 21 315 personnes âgées de > 60 ans une supplémentation mensuelle de vitamine D3 de 60 000 UI sur la mortalité vs placebo (4). Il conclut à l'absence significative d'effet : HR = 1,04 (IC 95 % [0,93 ; 1,18]). Une analyse en sous-groupe chez les participants de > 70 ans conclut à l'absence significative d'effet HR = 1,00 (IC 95 % [0,87 ; 1,15]).

Par ailleurs, une méta-analyse de 50 ECR évaluant la vitamine D versus placebo sur la mortalité totale chez les adultes conclut à l'absence significative d'effet : RR = 0,98 (IC 95 % [0,95 ; 1,02]) (5).

Devant des résultats contradictoires, il est nécessaire d'évaluer rigoureusement le niveau de preuve d'efficacité de la vitamine D sur la réduction de la mortalité totale. Un effet même faible sur la mortalité totale constituerait un argument solide pour en justifier la supplémentation dans cette population.

Objectif

Ce travail est une analyse de sensibilité des ECR inclus dans la méta-analyse (MA) publiée par la société endocrine américaine (1) en utilisant la méthode « Rebuilt the Evidence Base » (REB), qui est une méthode rigoureuse d'interprétation des résultats (6).

II.MÉTHODE

Le protocole de recherche n'a pas été préenregistré.

La rédaction a suivi les lignes directrices PRISMA (Preferred reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). (7)

L'analyse a suivi la méthode REB (6) pour les résultats de la MA de Shah et al.(2) Elle est basée sur la méthode structurée de formulation de question de recherche précise du PICO 6 (Population, Intervention, Comparaison, Outcome) de la MA de Shah et al. (2) qui inclut 25 ECR et qui porte sur les personnes âgées de > 75 ans (P), la supplémentation en vitamine D (I) versus placebo (C), la réduction de la mortalité totale (O). Les recherches dans la MA de Shah et al. (2) pour notre PICO étaient effectuées dans les bases de données Ovid MEDLINER(R) ALL de 1946 jusqu'au 3 mars 2022 ; EBM reviews - Central Register of controlled Trials en janvier 2022 ; Cochrane Database of systematic Reviews de 2005 au 2 Mars 2022 ; Embase de 1974 au 3 mars 2022. Les critères d'inclusion globaux pour la MA de Shah et al. (2) comprenaient des ECR ou essais non randomisés, des populations en bonne santé (sauf obésité et prédiabète pour les PICO en lien), la comparaison entre vitamine D (indépendant de la dose ou fréquence) versus pas de vitamine D, les études dans lesquelles la vitamine D est dosée avant 20 semaines de grossesse.

Les critères d'exclusion incluaient les interventions multiples avec la vitamine D (excluant la supplémentation additionnelle en calcium), les critères de jugement non pertinents à la question de recherche, les études non anglophones, les revues narratives, les études dont le texte complet était indisponible. La méthodologie de Shah et al. (2) est détaillée dans le Tableau 1.

1. Critères d'éligibilité

Pour notre analyse, les critères d'inclusion en utilisant la méthode REB (6) étaient les ECR en double insu et à bas risque de biais selon l'outil Risk Of Bias 2 (ROB2). Les critères d'exclusion étaient les ECR dans lesquels la vitamine D était associée à d'autres compléments rendant impossible la mesure spécifique d'effet de vitamine D et les essais non publiés rendant impossible l'évaluation précise du ROB2 (8).

2. Sélection d'études

Les ECR inclus dans la MA de Shah et al. (2) ont été relus par deux auteurs (NK et RB) afin d'assurer la convenance aux critères de la méthode REB (6). Les données de chaque ECR ont été résumées (tableau 2 et annexe 1).

3. Critère de jugement

Le critère de jugement principal étudié était l'incidence de la mortalité totale, soit la survenue de décès toute cause sur la période de suivi.

4. Évaluation du risque de biais

Le risque de biais de chaque ECR a été évalué par le ROB2 (8). Pour le domaine 1, l'absence de description détaillée de la randomisation conduit à évaluer le risque de biais au minimum en « risque de biais incertain » (« some concerns »). Les chercheurs ont jugé que si le double insu était respecté, l'évaluation du risque de biais global était jugée faible, sous réserve d'autres biais. Pour le domaine 5, l'absence d'enregistrement de protocole conduit à évaluer le risque de biais au minimum en « risque de biais incertain » (« some concerns »). Les deux chercheurs ont considéré que le paragraphe « Méthode » des articles fournissait des informations suffisantes, et le risque de biais global était jugé faible, sous réserve d'autres biais.

Dans les situations limites, comme des événements rares, un nombre de perdus de vue proche de la différence d'événements entre les groupes, un petit échantillon, une p-value proche de 0,05, l'Index de Fragilité (IF) (9) a été calculé à l'aide de l'outil ClinCalc.com. Un IF à 0 ou 1 a été considéré comme validant le risque de biais élevé lié aux données manquantes.

L'interprétation des biais étant subjective (10), nous avons décidé de faire une analyse de sensibilité incluant les ECR à risque intermédiaire « some concerns ».

5. Mesure de l'effet

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Review Manager version 5.4 (RevMan). Le Risque Relatif (RR) avec intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) a été calculé. Un résultat était considéré comme statistiquement significatif si $p < 0,05$. L'hétérogénéité a été évaluée par le τ^2 et l'index I^2 . Un modèle à effet fixe a été utilisé car l'analyse à effet fixe permet de tester de manière valide l'hypothèse nulle d'absence d'effet. De plus, le modèle

d'effets aléatoires nécessite une estimation de la variance inter-études et cette estimation est peu fiable lorsque le nombre d'études est faible (11).

6. Analyse REB

La méthode REB (6) prend en compte le risque global de biais des critères de jugement des ECR, l'hétérogénéité, le biais de publication, le caractère confirmatoire ou exploratoire d'un critère de jugement et le nombre d'ECR concluant (6). La MA ne porte que sur les critères de jugements à bas risque de biais global selon le ROB2 (8).

Un critère confirmatoire est un critère préspecifié dans le protocole et dont l'analyse prend en compte le risque alpha global et la multiplicité des tests. Dans le cas contraire, il s'agit d'un critère exploratoire étant à risque d'être faussement positif et qui ne donne lieu qu'à une hypothèse.

Un essai concluant est un essai qui montre un résultat statistiquement significatif sur un critère de jugement confirmatoire et à bas risque de biais global (6).

Le biais de publication n'a pas été estimé pour notre analyse. La puissance statistique faible d'un funnel plot comportant un nombre insuffisant d'essais ne permettait pas d'estimer le biais de publication de façon fiable (12).

III. RÉSULTATS

1. Éligibilité des ECR

Parmi les 25 ECR inclus dans la MA de Shah et al. (2), 8 ont été exclus parce que 3 n'utilisaient pas de placebo (13–15), 4 n'isolaient pas la vitamine D (16–19), 1 était en simple aveugle (20) (figure 1).

2. Évaluation des risques de biais

Huit ECR étaient à bas risque de biais (« low ») (4,21–27), 7 ECR étaient à risque intermédiaire (« some concerns ») (28–34) et 2 ECR étaient à haut risque de biais (« high ») (35,36) (figure 2). Parmi les 9 ECR à risque intermédiaires et hauts de biais, les risques étaient en lien 2 fois avec la randomisation (32,36), 2 fois avec les déviations par rapport aux interventions prévues (28,35), 3 fois avec les données manquantes (29,31,35), 8 fois avec la sélection des résultats (28–31,33–36).

Les biais en lien avec le domaine 1 étaient dus à une randomisation prévisible suivant le jour de naissance (32), un déséquilibre des caractéristiques des participants entre les groupes en lien avec une randomisation suivant le mois et année de naissance (36). Les déviations par rapport aux interventions prévues concernaient une analyse en intention de traiter modifiée (35), une donnée non analysée (un évènement, seulement observé) (28). Le nombre de perdus de vue (29 % pour Ooms et al. (35)) et le manque d'analyse de sensibilité, ne permettant pas de juger de l'impact de ces données manquantes, constituaient un risque intermédiaire pour 3 ECR (29,31,35). Un index de fragilité calculé à 0 (9), confirmait pour 2 ECR (29,31), le risque intermédiaire. Le risque intermédiaire dans le domaine 5 de ces essais (28–31,33–35) était en lien avec un critère de jugement non préspecifié. Le domaine 5 d'un ECR (36) était classé à haut risque devant un protocole d'étude non prédéfini avec des critères non préspecifiés et une sélection des résultats les plus remarquables.

Nos évaluations du risque de biais divergent sur certains domaines avec les évaluations contenues dans la MA de Shah et al. (2,37). Ces différences sont précisées dans l'Annexe 3.

3. Caractéristiques des ECR

Les caractéristiques des 8 ECR (4,21–27) sont présentées dans le tableau 2 (w1, w2, w7, w14, w16, w17, w19, w23), et plus en détail dans l'Annexe 1. Les essais sélectionnés étaient conduits dans 9 pays et 3 continents, incluaient des participants âgés de 50 ans au minimum. Une majorité de femmes était observée dans 6 ECR(21–26), une majorité d'hommes dans 2 ECR (4,27).

Les doses de vitamine D variaient de 400 (24), 800 (21) et 2000 (22,26) unités internationales (UI) chaque jour ; un bolus hebdomadaire de 10 000 UI 1 fois puis 1000 UI/jour (23) ; 60 000 UI chaque mois (4); 100 000 UI chaque 4 mois (25,27). La durée des essais variait de 2 à 6,1 ans. La mortalité totale était définie comme critère secondaire ou exploratoire dans la majorité des essais (21–25,27) et n'était pas préspecifiée dans 1 essai (26). Elle était définie comme critère principal et confirmatoire dans un essai (4).

4. Analyse hypothético-déductive

Parmi les 8 ECR à bas risque(4,21–27), aucun n'était concluant sur la mortalité totale.

5. Analyse des résultats

Les 8 ECR à bas risque (4,21–27) inclus dans l'analyse contenaient un total de 30 320 participants, dont 15 170 ayant reçu de la vitamine D et 15 150 ayant reçu un placebo.

Les données de 3 ECR (4,26,30) portaient sur des groupes d'âge plus larges. Les données de notre analyse représentent comme pour la MA de Shah et al. (37) les sous-groupes des > 75 ans (26,30) et > 70 ans (4) et non la totalité des participants inclus dans chaque essai.

La méta-analyse a montré un résultat statistiquement significatif concernant le bénéfice de la vitamine D sur la mortalité totale avec un $RR = 0,96$; IC 95 % [0,92 ; 1,00] $p = 0,04$. Il n'y pas d'hétérogénéité établie avec $\tau^2 =$ et un $I^2 = 0$ %. (Figure 3)

L'analyse de sensibilité incluant les ECR à risque intermédiaire « some concerns » (28–34) comportait un total de 35 833 participants dont 17 940 ayant reçu la vitamine D et 17 893 ayant reçu un placebo. L'analyse a montré un résultat statistiquement significatif concernant le bénéfice de la vitamine D sur la mortalité totale avec un $RR = 0,96$; IC 95 % [0,92 ; 1,00] $p = 0,03$. Il n'y avait pas d'hétérogénéité établie avec un $\tau^2 =$ et un $I^2 = 0$ % (Figure 4)

Les chiffres inclus dans notre analyse et celle de Shah et al.(37) divergent pour 2 ECR (24,31). Ces différences sont détaillées dans l'Annexe 4.

Le funnel plot de Shah et al. (37) (page 236) ne mettait pas en évidence d'asymétrie de répartition des études, ne faisant pas suspecter de biais de publication.

D'après la méthode REB (6), étant donné l'absence d'ECR concluant, une MA montrant un résultat statistiquement significatif sans hétérogénéité ni biais de publication suspecté, on peut conclure à un signal à confirmer pour le bénéfice de la supplémentation de la vitamine D chez les personnes âgées de > 75 ans concernant la mortalité totale.

IV. DISCUSSION

L'objectif principal était d'évaluer si avec la méthode REB (6) les résultats de la MA de Shah et al. (2) décrits comme « bénéfice faible avec une haute certitude avec la méthode GRADE », constituaient une donnée probante permettant de recommander la supplémentation en vitamine D chez les sujets âgés. La méthode REB (6) concluant à un signal à confirmer, ne permettait pas de confirmer cette recommandation. Nos résultats sont interprétés de façon différente. Pour Shah et al. (2), le résultat cliniquement significatif avec réduction du risque relatif de 6 pour 1000 est suffisant pour recommander l'administration de vitamine D qui est peu coûteuse et peu pourvoyeuse d'effets indésirables. De notre côté, ce résultat statistiquement significatif n'est, en l'absence d'ECR concluant, pas suffisant pour recommander la vitamine D ce qui différencie la méthode REB (6) de la méthode GRADE (38).

Des divergences existent dans d'autres domaines et situations.

La méthode REB (6) évaluant la MA de Truong et al. (2022) (39) sur le bénéfice sur la mortalité des inhibiteurs de la cholinestérase concluant à une preuve modérée voire élevée selon la méthode GRADE, montrait que la mortalité n'était un critère confirmatoire dans aucun ECR inclus. Malgré une MA positive, cela menait à une absence de preuve. L'exemple du bénéfice de la vitamine D sur l'incidence d'infections respiratoires aiguës (40) était évalué comme absence de preuve avec la méthode REB (6). Parmi 27 ECR, 9 étaient confirmatoires et 1 seul concluant avec une MA négative.

Cela illustre également la réflexion de Bauchner et Ioannidis sur l'interprétation des résultats des études (41), qui conserve une part de subjectivité, potentiellement influencée par des conflits d'intérêts. On note que dans une analyse des guidelines sur la vitamine D, ces conflits d'intérêts sont corrélés aux recommandations de prescription de vitamine D (42).

Un point qui pose question est l'évaluation des risques de biais. Nos évaluations et celles de Shah et al. (2) divergent sur 13 essais parmi les 17 sélectionnés (Annexe 3), ce atteste bien de la subjectivité du ROB2 (10). Sur les 25 ECR de la MA de Shah et al. (2), 10 sont à bas risque « low » (4,14,16,22,25,26,28,29,33,34) avec un poids global de 53,47 % contre 8 dans notre analyse (4,21–27), 11 sont à risque intermédiaire « some concerns » avec un poids de 44,93 % (13,17,18,20,21,23,24,27,30,32,36) contre 8 dans notre analyse (28–34) et 4 sont à haut risque « high » (15,19,31,35) avec un poids de 1,60 % contre 2 dans notre analyse (35,36). En l'absence de justification concernant le jugement du ROB2 (8) par Shah et al. (37), il n'a pas

été possible de comparer ces différences de façon plus approfondie.

Une analyse secondaire présentée dans le dossier supplémentaire de Shah et al. (37) classait les essais par risque de biais. La MA des 10 essais à faible risque de biais « low » comportant 28 987 participants (4,14,16,22,25,26,28,29,33,34) montrait un RR = 0,98 (IC 95 % [0,93 ; 1,03]). Ce résultat non précisé dans la conclusion est contradictoire avec le résultat faible mais certain de bénéfice sur la mortalité, une absence d'effet étant très plausible. Les analyses de sensibilité selon le risque de biais des études sont recommandées pour tester la solidité des résultats incluant des essais à haut risque de biais (43). Une discordance de résultats doit en principe dégrader le niveau de certitude.

L'analyse secondaire (37) montre les effets des études à risque de biais intermédiaires « some concerns » RR = 0,95 (IC 95 % [0,89 ; 1,01]) et élevés « high » RR = 0,75 (IC 95 % [0,55 ; 1,03]). Les intervalles de confiance sont élargis par rapport à celui des essais à risque faible « low » RR = 0,98 (IC 95 % [0,93 ; 1,03]) et tendent vers un bénéfice de l'intervention. L'hétérogénéité étant calculée à $I^2 = 0\%$, cela s'explique par des échantillons plus petits (44) et témoigne de l'effet des petites études « small study effect » (45) qui sont fréquemment à risque plus important de biais et n'apportent pas nécessairement d'information supplémentaire.

Ainsi, notre étude montre qu'il existe une divergence d'évaluation du niveau de preuve de l'efficacité de la vitamine chez les sujets âgés > 75 ans sur la mortalité totale en rapport avec une interprétation subjective des résultats selon la prise en compte ou non du risque de biais et du caractère exploratoire ou confirmatoire des critères de jugement des essais.

La méthode REB (6) a pour but de définir a priori ce qu'est une preuve solide à travers une méthode prédéfinie et transparente d'interprétation et de lecture de résultats reproductibles réduisant le risque de faux positifs.

V. CONCLUSION

La méthode REB appliquée aux essais inclus dans la méta-analyse de Shah et al. (2), permet de conclure à un signal à confirmer concernant le bénéfice de la vitamine D sur la mortalité totale des personnes âgées de plus de 75 ans. La recommandation faible de la société américaine d'endocrinologie ne paraît pas justifiée.

Tableau 1. *Caractéristiques de la méta-analyse de Shah et al.*

Dates d'inclusion	1946 – 28 décembre 2023
Objectif principal	Soutenir le développement des nouvelles lignes directrices de pratique clinique de l'Endocrine Society sur la vitamine D pour la prévention des maladies
Bases de données	MEDLINE(R), Epub Ahead of print, EMBASE, SCOPUS, COCHRANE Central Register of Controlled Trials, COCHRANE Database and systematic reviews Pour le PICO 6: Ovid MEDLINER(R) ALL de 1946 jusqu'au 3 mars 2022; EBM reviews - Central Register of controlled Trials en janvier 2022; Cochrane Database of systematic Reviews de 2005 au 2 Mars 2022; Embase de 1974 au 3 mars 2022
Critères d'inclusion	Essais contrôlés randomisés ou essais non randomisés répondant à au moins une des 14 questions au sujet de la supplémentation en vitamine D (orale ou parentérale) dans divers groupes incluant enfants, femmes enceintes, adultes d'âges différents <50 ans, 50 à 74 ans, > ou = 75 ans) adultes ayant un prédiabète Population en bonne santé (en dehors de l'obésité et du prédiabète pour les questions du PICO en lien) Comparaison entre vitamine D versus pas de vitamine D indépendamment de la dose ou la fréquence (essais contrôlés randomisés ou non) Études dans lesquelles la vitamine D est donnée avant 20 semaines de gestation
Critères d'exclusion	Interventions multiples avec la vitamine D (en dehors du calcium), critères de jugements non pertinents pour les questions de recherche, études non anglophones, études narratives, texte complet indisponible.
Analyse en sous-groupes	Préspécifiées en fonction du risque de biais ROB2, de la concentration sérique en 25(OH)D, du sexe, de l'association au calcium, de la dose de vitamine D, du contexte démographique
Critères de jugement	Pour les enfants et adolescents : infections des voies respiratoires (risque et incidence), tuberculose, asthme Pour les adultes de < 75 ans : densité minérale osseuse, fractures, mortalité toutes causes confondues, cancer, événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC), effets indésirables (calculs rénaux, maladie rénale)

	Pour les adultes de ≥ 75 ans : mortalité toutes causes confondues, chutes (risque et incidence), fractures Pour les femmes enceintes : pré-éclampsie et hypertension gestationnelles, mortalité (intra-utérine et néonatale), naissance prématurée, enfants de petit poids pour l'âge gestationnel Pour les adultes avec prédiabète : progression vers le diabète de type 2, paramètres glycémiques (HbA1c, glycémie à jeun, test de tolérance au glucose), fractures, mortalité, événements cardiovasculaires Pour l'évaluation du dosage : fractures, chutes, infections respiratoires, calculs rénaux.
Nombre de participants	49 879

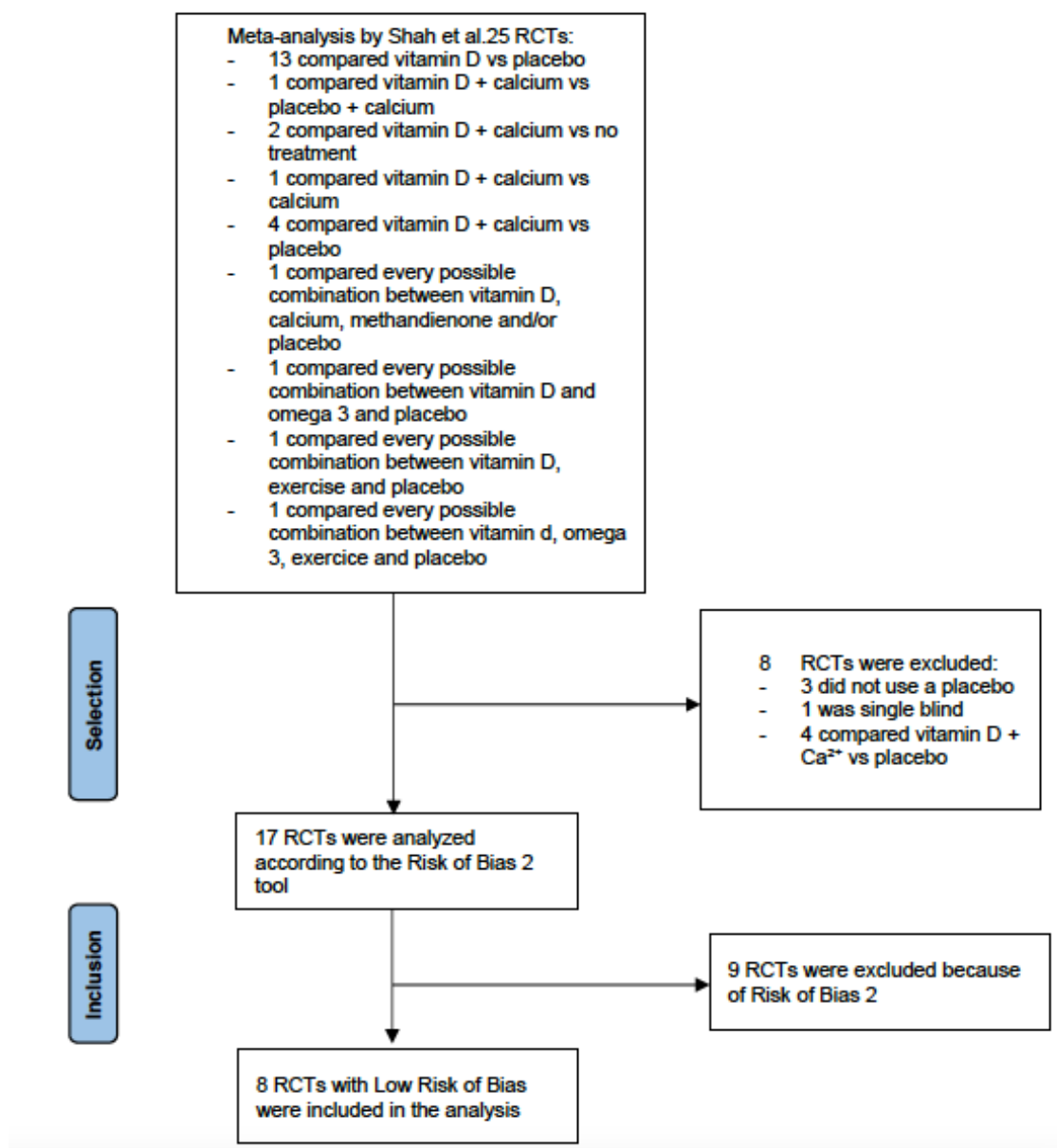


Figure 1. *Diagramme de flux des essais contrôlés randomisés inclus dans l'analyse PRISMA 2020*

Tableau 2. *Résumé des caractéristiques des 25 ECR inclus dans la méta-analyse de Shah et al.*

ECR	Age	Pays	Participants Vitamine D/pas de vitamine D	Intervention	Contrôle	Durée	Mortalité totale
Avenell (2012) (21) [w1]	77	Royaume- Uni	2649/2643	800 UI vitamine D3/j, 1000 mg calcium + vitamine D3/j.	Placebo, placebo + calcium	36 mois à 6,2 ans	Critère secondaire, exploratoire
Biscoff- Ferrari (2020)(22) [w2]	74,9	Suisse, Allemagne , Portugal, Autriche France	1076/1081	8 bras : 2000 UI Vitamine D/j, 1 g omega-3/j, exercice	Placebo, contrôle	3 ans	Critère secondaire, exploratoire
Brazier (2005)(17) [w3]	74,6	France	95/96	800 UI vitamine D + 1000 mg calcium/j	Placebo	1 an	Critère non préspécifié, exploratoire
Burleigh (2007)(14) [w4]	84	Écosse	100/103	800 UI vitamine D + 1200 mg calcium/j	1200 mg calcium/j	30 jours	Critère secondaire, exploratoire
Chapuy (1992)(18) [w5]	84	France	1634/1636	800 UI vitamine D + 1200 mg calcium/j	Placebo	18 mois	Critère non préspécifié, exploratoire
Chapuy (2002)(19) [w6]	85,2	France	393/190	800 UI vitamine D + 1200 mg calcium/j	Placebo	2 ans	Critère non préspécifié, exploratoire
Flicker (2005)(23) [w7]	83.4	Australie	313/312	10 000 UI Vitamine D/semaine 1 fois puis 1000 UI vitamine D + 600 mg calcium/j	600 mg calcium/j + placebo	2 ans	Critère secondaire, exploratoire
Glendennin g (2012)(29) [w8]	76,7	Australie	353/333	150 000 UI vitamine D3/3 mois	Placebo	9 mois	Critère non préspécifié, exploratoire

Harwood (2004)(15) [w9]	81,2	Royaume- Uni	113/37	4 bras 300 000 UI vitamine D3 unique +/- 1 g calcium/j ; 800 UI vitamine D3 + 1000 mg calcium/j	Aucun	1 an	Critère non préspécifié, exploratoire
Houston (2015)(20) [w10]	77,9	Etats-Unis	38/30	100 000 UI vitamine D/mois	Placebo (vitamin e E)	5 mois	Critère non préspécifié, exploratoire
Inkovaara (1983)(36) [w11]	79,5	Finlande	181/146	8 bras : 1000 UI Vitamine D3, 3 g calcium, 2,5 mg méthandiénone/j	Placebo	12 mois	Critère non préspécifié, exploratoire
Khaw (2017)(27) [w12]	65,9	Nouvelle- Zélande	2558/ 2552	200 000 UI vitamine D de charge puis 100 000 UI/mois	Placebo	4 ans	Critère non préspécifié, exploratoire
Lacroix (2009)(16) [w13]	62,4	États-Unis	18176/ 18 106	400 UI vitamine D3 +1000 mg calcium/j	Placebo	7 ans	Critère secondaire, exploratoire
Lips (1996) (24) [w14]	80	Pays-Bas	1291/1287	400 UI vitamine D/j	Placebo	4 ans	Critère secondaire, exploratoire
Lips (2010)(31) [w15]	78.5	Pays-Bas	114/112	8400 UI vitamine D/semaine	Placebo	16 semain es	Pas de données
Lyons (2007)(25) [w16]	84	Royaume- uni	1725/1715	100 000 UI vitamine D/4 mois	Placebo	3 ans	Critère secondaire, exploratoire
Manson (2019)(26) [w17]	67,1	États-Unis	12927/1294 4	4 bras : 2000 UI vitamine D3, 1 g omega-3/j	Placebo	5,3 ans	Critère non préspécifié, exploratoire
Meyer (2002)(32) [w18]	84,7	Norvège	569/575	400 UI vitamine D3/j	Placebo	3 ans	Critère non préspécifié, exploratoire

Neale (2022)(4) [w19]	69,3	Australie	10 661/10 653	60 000 UI vitamine D3/mois	Placebo	5 ans	Critère de jugement principal, confirmatoire
Ooms (1995)(35) [w20]	80,3	Pays-Bas	177/171	400 UI vitamine D3	Placebo	2 ans	Critère non préspécifié, exploratoire
Porthouse (2005) (13) [w21]	77	Royaume- Uni	1321/1993	400 UI vitamine D3 +1000 mg calcium/j	Aucun traiteme nt	25 mois	Critère de jugement secondaire, exploratoire
Sanders (2010)(33) [w22]	76	Australie	1131/1125	500 000 UI vitamine D3/an	Placebo	3-5 ans	Critère non préspécifié, exploratoire
Trivedi (2003)(27) [w23]	74,7	Royaume- Uni	1345/1341	100 000 UI vitamine D3/4 mois	Placebo	5 ans	Critère de jugement secondaire, exploratoire
Uusi-rasi (2015)(34) [w24]	74,1	Finlande	204/205	800 UI vitamine D/J, exercice	Placebo Contrôle	24 mois	Critère non préspécifié, exploratoire
Witham (2013)(28) [w25]	76.8	Royaume- Uni	80/79	100 000 UI vitamine D3/3 mois	Placebo	12 mois	Critère non préspécifié, exploratoire

	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of outcomes	Selection of the reported results	Overall ROB2
Avenell 2012	+	+	+	+	+	+
Bischoff-ferrari 2020	+	+	+	+	+	+
Flicker 2005	+	+	+	+	+	+
Glendenning 2012	+	+	?	+	?	?
Inkovaara 1983	-	+	+	+	-	-
Khaw 2017	+	+	+	+	?	?
Lips 1996	+	+	+	+	+	+
Lips 2010	+	+	?	+	?	?
Lyons 2007	+	+	+	+	+	+
Manson 2019	+	+	+	+	+	+
Meyer 2002	?	+	+	+	+	?
Neale et al. 2022	+	+	+	+	+	+
Ooms 1995	+	?	-	+	?	-
Sanders 2010	+	+	+	+	?	?
Trivedi 2003	+	+	+	+	+	+
Uusi-Rasi 2015	+	+	+	+	?	?
Witham 2013	+	?	+	+	?	?

Figure 2. Évaluation des risques de biais selon le ROB2 pour la mortalité toute cause.

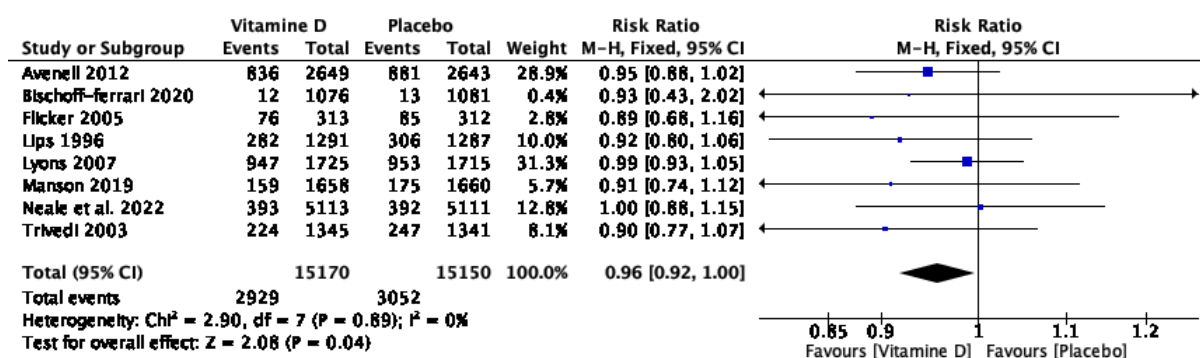


Figure 3. Forest plot : supplémentation en vitamine D sur la mortalité totale

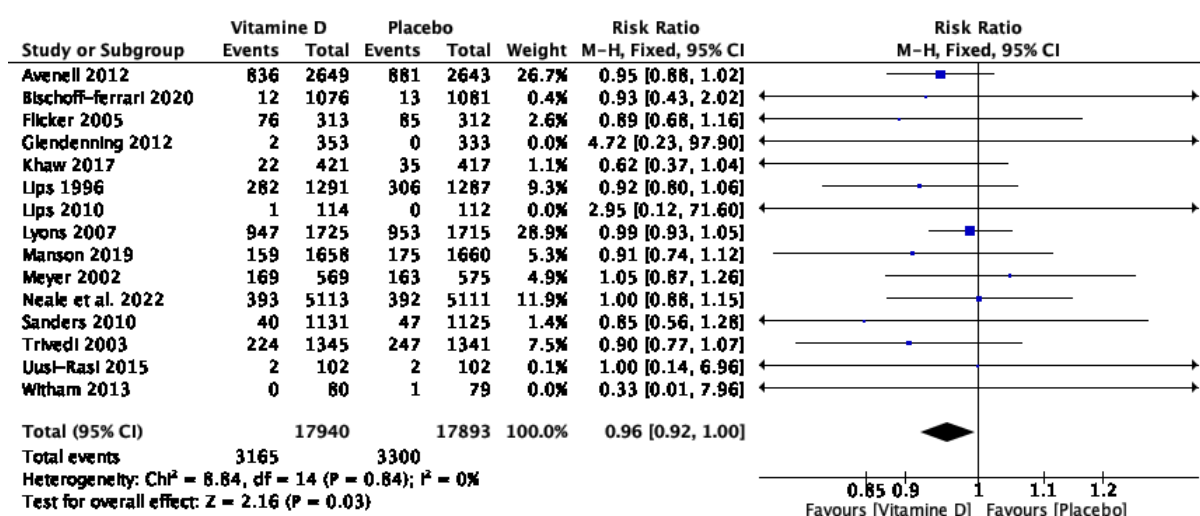


Figure 4. Forest plot : supplémentation en vitamine D sur la mortalité totale essais de risques faibles et intermédiaires selon le ROB2

VI. ANNEXES

Annexe 1 - Caractéristiques des études

Étude	Avenell 2012, Long-term follow-up for mortality and cancer in a placebo controlled trial of vitamin D3 and/or calcium (RECORD TRIAL)
Méthode	Essai randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo, 3 ans de suivi après l'intervention, multicentrique en Angleterre et Écosse, financement : The United Kingdom Medical Research Council, shire pharmaceutical groups plc, Nycomed AS, ISRCTN 51647438 4 bras : - Vitamine D3 et calcium - Vitamine D3 et placebo - Calcium et placebo - Placebo et placebo
Participants	5292 personnes, âge moyen 77 ans, 84,6 % femmes Critères d'inclusion : antécédents de fracture ostéoporotique au cours des 10 dernières années et âge > à 70 ans Critères d'exclusion : cancer susceptible de métastaser dans les os au cours des 10 dernières années, fracture associée à une anomalie osseuse locale préexistante, hypercalcémie connue, calculs rénaux au cours des 10 dernières années, espérance de vie inférieure à 6 mois, prise quotidienne de > 200 UI de vitamine D/> 500 mg de calcium dans des suppléments
Intervention	Vitamine D3 (800 UI/j), calcium (1000 mg/j), combinaison
Contrôle	Placebo
Critère de jugement	Critère de jugement principal : incidence des fractures à faible traumatisme Critère de jugement secondaire : mortalité toutes causes confondues, mortalité cardiovasculaire, mortalité par cancer, incidence des cancers
Résultats	Incidence des fractures à faible traumatisme : 353 fractures/2649 participants dans le groupe vitamine D3 vs 345 fractures/2643 participants dans le groupe sans vitamine D3 HR 1,02 (IC95 % [0,88 ; 1,19]) - Non significatif (NS) Mortalité toutes causes confondues :

	836 décès/2649 participants dans le groupe vitamine D3 vs 881/2643 dans le groupe sans vitamine D3 HR = 0,93 (IC95 % [0,85 ; 1,02]) - NS
Nature des résultats	Mortalité totale : critère secondaire, exploratoire
ROB2	LOW

Étude	Bischoff-Ferrari 2020, Effect of vitamin D3 supplementation, omega 3 fatty-acid supplementation, or a strength training exercise program on clinical outcomes in older adults- The DO-HEALTH randomized clinical trial
Méthode	Essai randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo, 3 ans de suivi, en Suisse, Allemagne, France, Portugal, Autriche, 62 % femmes, financement : University of Zurich, DSM nutritional products, Roche, North Est Silicon Technologies, Pfizer, Streuli, NCT01745263 8 bras : - vitamine D3 et oméga 3 et exercice - Vitamine D3 et omega-3 et contrôle - Vitamine D3 et placebo et exercice - Vitamine D3 et placebo et contrôle - Placebo et oméga 3 et exercice - Placebo et oméga 3 et contrôle - Placebo et placebo et exercice - Placebo et placebo et contrôle
Participants	2157 participants randomisés, âge moyen 74,9 ans, 61,7 % de femmes Critères d'inclusion : être âgé de 70 ans ou plus, avoir un score d'au moins 24 au MMSE (Mini-Mental State Examination), vivre de manière autonome dans la communauté, être suffisamment mobile pour se rendre aux centres d'étude sans aide, capable de marcher 10 m avec ou sans aide et de pouvoir s'asseoir sur une chaise, être capable d'avaler des gélules, être capable et désireux de donner son consentement éclairé et de coopérer avec les procédures de l'étude

	L'étude visait également à inclure au moins 40 % de participants ayant des antécédents de chute au cours des 12 mois précédents afin de représenter les personnes âgées plus à risque de fragilité Critères d'exclusion : Consommation de suppléments d'oméga-3 au cours des 3 mois précédant l'étude et refus d'arrêter leur prise, prise de plus de 1000 UI/jour de vitamine D au cours des 36 mois précédant l'étude et/ou refus de limiter l'apport en vitamine D à 800 UI/jour pendant l'essai, refus de limiter la supplémentation en calcium à 500 mg/jour, diagnostic de cancer (sauf cutané hors mélanome), infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC) ou angine de poitrine au cours des 5 dernières années, insuffisance rénale sévère, hypercalcémie, hypo/hyperparathyroïdie primaire, ostéodystrophie, maladie hépatique sévère, antécédents de maladies granulomateuses, troubles de la marche sévères/hémiplégie, épilepsie ou prise d'antiépileptiques, déficience visuelle ou auditive majeure qui empêcherait la participation, participation actuelle ou récente (dans les 4 derniers mois) à un autre essai clinique.
Intervention	Vitamine D3 2000 UI/j, omega-3 1 g/j, exercice
Contrôle	Flexibilité, placebo
Critère de jugement	Critères principaux : incidence de fracture non vertébrale sur > de 36 mois, déclin fonctionnel/performance physique, variations de pressions artérielles systolique et diastolique, déclin cognitif, incidence d'infections Critères secondaires : incidence de fracture de hanche, incidence de fractures vertébrales, incidence de fractures totales, diminution de densité minérale osseuse, vertébrale, lombaire et hanche, pourcentage de chute, force de préhension et temps de réaction, déclin de masse musculaire, mortalité, etc.
Résultats	Pour la pression artérielle systolique : différence de -0,8 mm Hg (Intervalle de Confiance [IC] à 99 % : -2,1 à 0,5) pour la vitamine D versus pas de vitamine D - NS

	Pour la pression artérielle diastolique : différence de 0 mm Hg (IC 99 % [0,7 ; 0,8]) pour la vitamine D versus pas de vitamine D - NS Pour le déclin cognitif : différence de -0,1 points (IC à 99 % : [- 0,4 ; 0,1]) pour la vitamine D versus pas de vitamine D - NS Pour la performance physique : différence de -0,1 points (IC à 99 % : [- 0,3 ; 0,1]) pour la vitamine D versus pas de vitamine D - NS Pour l'incidence d'infection : 786 infections/272 participants dans le groupe vitamine D3 et 825/270 participants dans le groupe sans vitamine D3, RR = 0,95 (IC à 99 % [0,84 ; 1,08]) pour la vitamine D versus pas de vitamine D -NS Pour la mortalité totale 12 décès/1076 participants dans le groupe avec vitamine D, 13 décès/1081 participants dans le groupe placebo RR = 0,93 IC 95 % [0, 43 ; 2,02]
Nature des résultats	Mortalité totale : critère de jugement secondaire, exploratoire
ROB2	LOW

Étude	Flicker 2005, Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial
Méthode	Essai randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle, durée de 2 ans, en Australie, multicentrique, financement : National Health and Medical Research Council, Victorian Health Promotion Foundation, Wenkart foundation, The royal australasian college of physicians
Participants	625 résidents de maisons de retraite et d'établissements de soins, 95 % de femmes, âge moyen 83,4 ans Critères d'inclusion : personnes âgées résidant dans des foyers-logements (établissements de vie assistée) ou des maisons de soins infirmiers en

	Australie, avoir un taux sanguin de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) situé entre 25 et 90 nmol/L, donner un consentement éclairé écrit Critères d'exclusion : taux de 25(OH)D < 25 nmol/L, taux de 25(OH)D > 90 nmol/L, traitement par warfarine, héparinothérapie chronique, vitamine D au cours des 3 mois précédents, glucocorticoïdes (> 5 mg/j sur > 1 mois au cours de l'année précédente), bisphosphonates, thérapie hormonale substitutive, hyperthyroïdie/hyperparathyroïdie au cours des 3 dernières années, myélome multiple, maladie de Paget osseuse, antécédents de malabsorption, cancer actif intercurrent, autres troubles affectant le métabolisme osseux et minéral
Intervention	Vitamine D 10 000 UI 1 fois par semaine la première semaine puis 1000 UI/jour et calcium 600 mg/jour
Contrôle	Placebo et calcium 600 mg/jour
Critère de jugement	Critère de jugement principal : incidence de chutes Critères de jugement secondaires : risque de faire au moins une chute, risque d'avoir au moins une fracture, temps jusqu'à la première chute, mortalité totale
Résultats	Pour l'incidence de chutes : 665 chutes/313 participants pour le groupe vitamine D et 890 chutes/312 participants dans le groupe placebo, RR = 0,73, (IC 95 % [0,57 ; 0,95]) pour la vitamine D versus pas de vitamine D - Résultat significatif Pour la mortalité totale : 76 décès/313 participants dans le groupe avec vitamine D 85 décès/312 participants dans le groupe sans vitamine D RR = 0,89, IC 95 % [0,68 ; 1,16] pour la vitamine D versus pas de vitamine D - NS
Nature des résultats	Mortalité totale : critère secondaire, exploratoire
ROB2	LOW

Étude	Glendenning 2012, Effect on three-monthly oral 150,000 UI cholecalciferol supplementation on falls, mobility and muscle strength in older postmenopausal women: a randomized controlled trial
Méthode	Essai randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle, financement : Department of health, Western Australia State Health Research Advisory Council Research Translation Project Grant, Sir Charles Gairdner Hospital Research Advisory Committee Grant, Royal Perth Hospital Medical Research Foundation Grant, ACTRN12609000748213
Participants	686 femmes autonomes de > 70 ans 353 dans le groupe vitamine D, 333 dans le groupe placebo Suivi sur 9 mois Critères d'inclusion : femmes âgées de > 70 ans, vivre de manière autonome dans la communauté, résider dans la zone métropolitaine de Perth, en Australie-Occidentale, être enregistrée auprès d'un médecin généraliste, être jugée, de l'avis des investigateurs, comme étant susceptible d'assister aux quatre visites de l'étude sur une période de 9 mois. Critères d'exclusion : être supplémentée en vitamine D > 200 UI/jour MMSE < 24, personnes jugées par les investigateurs, incapables à participer à l'étude
Intervention	150 000 UI de vitamine D (cholécalférol) tous les 3 mois
Contrôle	Placebo
Critère de jugement	Critère de jugement principal : - nombre de chutes Critères de jugement secondaires : - force musculaire, mobilité, taux de 25(OH)D sérique, effets secondaires : cancers, événements cardiovasculaires, hypocalcémie, calculs rénaux
Résultats	Pour l'incidence des chutes : 102 participantes/353 ont fait au moins une chute avec la vitamine D 89 participantes/333 ont fait au moins une chute sans la vitamine D OR =1,06, IC 95 % [0,75 ; 1,49] - NS

	Pour la mortalité : 2 participantes/353 sont décédées vs 0/333 dans le groupe placebo RR = 4,92 (IC 95 % [0,23 ; 97,90]) - NS
Nature des résultats	Mortalité totale : non pré-spécifiée, très peu de données
ROB2	SOME CONCERNS

Étude	Inkovaara 1983, Calcium, Vitamin D and anabolic steroid in treatment of aged bones: double-blind placebo-controlled long term clinical trial
Méthode	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, 12 mois de suivi au total, 8 bras : - Calcium et vitamine D3 et méthandiénone - Vitamine D3 et méthandiénone - Calcium et méthandiénone - Calcium et vitamine D3 - Méthandiénone - Vitamine D3 - Calcium - Placebo
Participants	327 participants dont 57 hommes, > 65 ans, 84% femmes Critères d'inclusion : être un résident de la maison de retraite municipale de Koukkuniemi à Tampere, être âgé de > 65 ans Critères d'exclusion : personnes ayant une créatininémie > 150 mmol/l, une aspartate aminotransférase (ASAT) sérique > 40 UI/l ou une phosphatase alcaline (PAL) sérique > 280 UI/l, des calculs rénaux, une hypercalcémie > 2,80 mmol/l.
Intervention	Calcium 3g/j et vitamine D3 1000 UI/j et méthandiénone 2,5 mg/j
Contrôle	Placebo
Critère de jugement	Non préspecifiés : clarifier les effets du calcium, de la vitamine D et des stéroïdes anabolisants sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose, concentrations sériques de phosphore, calcium, créatinine, ASAT, PAL, incidence des fractures osseuses, poids, mortalité totale et par cause

	spécifique, hospitalisations, effets synergiques/indésirables des combinaisons
Résultats	Pour la mortalité totale : 11 décès/91 participants dans le groupe vitamine D3 versus 11 décès/84 participants dans le groupe placebo. RR = 1,17 (IC 95 % [0,57 ; 2,44]) - NS
Nature des résultats	Mortalité totale : non-pré spécifié, exploratoire
ROB2	HIGH

Étude	Khaw 2017, Effect of monthly high dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial
Méthode	Essai randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle Nouvelle-Zélande, durée de 4 ans, financement: Health Research Council of New Zealand, the Accident Compensation Corporation of New Zealand, ACTRN12611000402943
Participants	5110 adultes, 2558 dans le groupe avec vitamine D et 2552 dans le groupe placebo, 2971 hommes (58 %), âge moyen de 65,4 ans Critères d'inclusion : être âgé de 50 à 84 ans, résident d'Auckland au moment du recrutement, prévoir de résider en Nouvelle-Zélande pendant toute la durée de l'étude, pouvoir donner son consentement Critères d'exclusion : utilisation de suppléments de vitamine D à haute dose au début de l'étude, trouble psychiatrique qui limiterait la capacité à suivre le protocole de l'étude, hypercalcémie, néphrolithiase, sarcoïdose, maladie parathyroïdienne, pontage gastrique, calcémie initiale corrigée > 2,5 mmol/L
Intervention	Dose de charge de vitamine D 200 000 UI puis vitamine D 100 000 UI/mois pendant 4 ans
Contrôle	Placebo
Critère de jugement	Critère de jugement secondaire (principal pas traité dans cet article) : incidence des fractures non vertébrales

	Critère de jugement secondaires non préspecifiés : incidence des chutes, mortalité totale, chutes avec blessure, nombre de chutes par personne, calcémie
Résultats	Pour l'incidence des fractures non vertébrales : 156 participants ont eu une fracture non vertébrale/2558 dans le groupe avec vitamine D et 136 participants ont eu une fracture non vertébrale/2552 dans le groupe sans vitamine D. HR = 1,19 (IC 95 % [0,94 ; 1,50]) - NS Pour la mortalité totale : 65 participants sont décédés/2558 dans le groupe vitamine D 58 participants sont décédés/2552 dans le groupe placebo RR = 1,12 (IC 95 % [0,79 ; 1,59]) - NS
Nature des résultats	Mortalité totale : non-pré spécifié, exploratoire
ROB2	SOME CONCERNS

Étude	Lips 1996, Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons, a randomized, placebo-controlled clinical trial
Méthode	Essai contrôlé randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle, suivi jusqu'à 4 ans, au Pays-Bas, financement : Praeventiefonds, Solvay-Duphar, Inc.
Participants	2578 adultes de plus de 70 ans, 74,2 % femmes Critères d'inclusion : > 70 ans, vivre dans la région d'Amsterdam, soit de manière autonome, soit dans un appartement pour personnes âgées, soit dans une maison de retraite, être raisonnablement en bonne santé, être capable de donner un consentement éclairé Critères d'exclusion : antécédents de fracture de hanche ou de prothèse totale de hanche, hypercalcémie connue, sarcoïdose, lithiases urinaires < 5 ans
Intervention	Vitamine D3 400 UI/jour
Contrôle	Placebo
Critère de jugement	Critère de jugement principal : incidence de fractures de hanche

	Critère de jugement secondaires : incidence d'autres fractures périphériques, mortalité toute cause, concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D
Résultats	Pour les fractures de la hanche : 58 fractures de hanches/1291 dans le groupe avec vitamine D 48 fractures de hanches/1287 dans le groupe avec placebo HR = 1,18 (IC 95 % : [0,81 à 1,71]) - NS Pour les fractures périphériques : 77/1291 dans le groupe avec vitamine D 74/1287 dans le groupe avec placebo HR = 1,03 (IC 95 % : 0,75 à 1,40) - NS Pour la mortalité totale : 282 décès/1291 dans le groupe avec vitamine D 306 décès/1287 dans le groupe avec placebo RR = 0,92 (IC 95 % [0,8 ; 1,06]) - NS
Nature des résultats	Mortalité totale : critère de jugement secondaire, exploratoire
ROB2	LOW

Étude	Lips 2010, Once-weekly dose 8400 IU vitamin D3 compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency
Méthode	Essai randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle, sur 16 semaines, au Pays-Bas, multicentrique, financement : Merck & Co Inc. NCT00242476
Participants	226 adultes de > 70 ans Critères d'inclusion : > 70 ans, insuffisance en vitamine D avec concentrations sériques entre 6 et 20 ng/mL, personnes capables de marcher environ 3 mètres sans aide, score MMSE > ou = à 24

	Critères d'Exclusion : hyperparathyroïdie primaire, maladie thyroïdienne active, insuffisance rénale, ostéomalacie, neuropathie périphérique, infarctus du myocarde < 6 mois, hypertension artérielle non contrôlée, hypotension orthostatique, malabsorption, abus d'alcool.
Intervention	Vitamine D3 8400 UI hebdomadaire
Contrôle	Placebo
Critère de jugement	Critère de jugement principal : oscillation corporelle médiolatérale Critères de jugement secondaires : statut fonctionnel évalué par le Short Physical Performance Battery, sécurité et tolérabilité
Résultats	Pour l'oscillation corporelle médiolatérale : aucune différence significative observée Pour la mortalité totale : 1 décès dans le groupe avec vitamine D/114 participants 0 décès dans le groupe avec vitamine D/112 participants RR = 1,00 (IC 95 % [0,14 ; 6,96]) - NS
Nature des résultats	Pour la mortalité totale : pas de données, non pré-spécifiée, exploratoire
ROB2	SOME CONCERNS

Étude	Lyons 2007, Preventing fracture among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double-blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation
Méthode	Essai randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle, mené au royaume-Uni, multicentrique, sur 3 ans, financement : Wales Office of Research and Development for Health and Social Care, MOO48086119
Participants	3440 adultes, 76,2 % femmes, âge moyen 84 ans, de 62 ans à 107 ans Critères d'inclusion : résident de maison de retraite, maison de soins infirmiers, logement protégé Critères d'exclusion : personne recevant déjà une supplémentation en vitamine D >400 UI/j, contre-indications connues à la supplémentation en vitamine D
Intervention	Vitamine D 100 000 UI tous les 4 mois

Contrôle	Placebo
Critère de jugement	Critère de jugement principal : incidence de la première fracture Critères de jugement secondaires : incidence des fractures de hanche, incidence des fractures sur sites ostéoporotiques courants, taux de mortalité
Résultats	Pour l'incidence des premières fractures : 205 premières fractures/1725 Dans le groupe avec vitamine D, 218 premières fractures/1715 dans le groupe avec placebo HR = 0,95 (IC 95 % [0,79 ; 1,15] - NS Pour la mortalité toute cause : 947 participants sont décédés/1725 dans le groupe avec vitamine D, 953 participants sont décédés/1715 dans le groupe avec placebo RR = 0,99 (IC 95 % [0,93 ; 1,05]) - NS
Nature des résultats	Mortalité totale : critère de jugement secondaire : exploratoire
ROB2	LOW

Étude	Manson 2019: Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease (VITAL Trial)
Méthode	Essai randomisé, multicentrique, contrôlé par placebo, en double aveugle, sur en moyenne 5,3 ans (allant jusqu'à 6,1 ans), financement : the National Institutes of Health, In-Kind Support, Pharmavite Limited Liability Compagny of Northridge, California, Pronova BioPharma of Norway, Badische Anilin Soda Factory Quest Diagnostics, NCT01169259 4 bras : - vitamine D + oméga 3 - vitamine D + placebo - placebo + oméga 3 - placebo + placebo
Participants	25 871 adultes US, âge moyen 67,1 ans, 51 % de femmes Critères d'inclusion : hommes $\geq$ 50 ans, femmes $\geq$ 55 ans, pas d'antécédent de cancer (sauf cancer cutané autre que le mélanome) ou

	maladie cardiovasculaire majeure au moment de l'inclusion, accord pour limiter toute supplémentation extérieure en vitamine D ≤ 800 UI/j Critères d'exclusion : insuffisance rénale ou dialyse, cirrhose hépatique, hypercalcémie
Intervention	Vitamine D3 (2000 UI/j), oméga-3, combinaison
Contrôle	Placebo
Critère de jugement	Critère de jugement principal : incidence de cancers invasifs tous types, événements cardiovasculaires majeurs Critères de jugement secondaires : mortalité par cancer, cancers spécifiques (sein, prostate, colorectal), événements cardiovasculaires autres
Résultats	Incidence des cancers invasifs : 793 événements de cancer/12 927 participants dans le groupe vitamine D3 vs 824/12 944 dans le groupe placebo HR = 0,96 (IC 95 % [0,88 ; 1,06]), p-value = 0,47 - NS Incidence des événements cardiovasculaires majeurs : 396 événements/12 927 participants dans le groupe vitamine D3 vs 409/12 944 dans le groupe placebo HR = 0,97 (IC 95 % [0,85 ; 1,12]) - NS Mortalité totale : 485 événements de mortalité toute cause/12927 participants dans le groupe vitamine D3 vs 493/12 944 dans le groupe placebo HR = 0,99 (IC 95 % [0,87- 1,12]) - NS
Nature des résultats	Mortalité totale : critère non préspecifié, exploratoire
ROB2	LOW

Étude	Meyer 2002, Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial
-------	---

Méthode	Essai randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle, suivi sur 3 ans, multicentrique, en Norvège, financement : Peter Møller, Orkla ASA, Norwegian Dairies, The City Council of Oslo, Odd Fellow
Participants	1144 adultes, âge moyen 84,7 ans, 75 % femmes environs Critères d'inclusion : résidents de l'une des 51 maisons de retraite participantes en Norvège, espérance de vie > 6 mois, ne pas être alité en permanence, ne pas avoir de difficultés à prendre des médicaments Critères d'exclusion : : personnes supplémentées en vitamine D à >10 µg/jour.
Intervention	Vitamine D3 10 µg (400 UI) par jour
Contrôle	Placebo
Critère de jugement	Critères de jugement principaux : fracture de hanche, fractures non vertébrales Critères de jugement secondaires : concentration sérique de marqueurs biologique : calcidiol, ostéocalcine, parathormone, calcium ionisé
Résultats	Pour les fractures de hanche : 50 fractures de hanche/569 dans le groupe avec vitamine D 47 fractures de hanche/575 dans le groupe sans vitamine D RR = 1,09 (IC 95 % [0,73 ; 1,63]) - NS Pour les fractures non vertébrales : 69 fractures non vertébrales/569 dans le groupe avec vitamine D 76 fractures non vertébrales/575 dans le groupe sans vitamine D RR = 0,92 (IC à 95 % [0,66 ; 1,27]) - NS Pour la mortalité totale : 169 décès/569 dans le groupe avec vitamine D 163 décès/575 dans le groupe sans vitamine D RR = 1,05 (IC 95 % [0,87 ; 1,26]) - NS
Nature des résultats	Mortalité totale : planifiée mais n'est pas un critère principal ou secondaire, exploratoire
ROB2	SOME CONCERNS

Étude	Ooms 1995, Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial
Méthode	Essai randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle, sur 2 ans, financement : Praeventiefonds
Participants	348 femmes Critères d'inclusion : femme âgée > 70 ans, résider dans des maisons de retraite ou des appartements pour personnes âgées, mobile Critères d'exclusion : antécédents de fracture de hanche, prothèse totale de hanche, lithiase urinaire récente, hypercalcémie, sarcoïdose
Intervention	Vitamine D 400 UI/jour
Contrôle	Placebo
Critère de jugement	Critères de jugement principaux : densité minérale osseuse (hanches et radius distal), marqueurs biochimiques de métabolisme osseux (statut en vitamine D, parathormone, calcitonine, ostéocalcine...) Critères de jugement secondaires : sécurité et tolérance
Résultats	Pour la densité minérale osseuse : Col Fémoral Gauche : +1,9 % (IC 95 % [0,4 ; 3,4 %]) Col Fémoral Droit : +2,6 % (IC 95 % [1,1 ; 4,0 %]) Trochanter Fémoral : Aucune différence significative Radius Distal : Aucune différence significative Pour les marqueurs biochimiques : résultats à 1 an seulement Significatif 25-hydroxyvitamine D (25OHD) : +35 nmol/L dans le groupe Vitamine D par rapport au groupe placebo 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25-(OH) ₂ D) : +7,0 pmol/L dans le groupe Vitamine D par rapport au groupe placebo Parathormone (1-84) : -0,74 pmol/L dans le groupe Vitamine D par rapport au groupe placebo Ratio Calcium/Créatinine Urinaire : +0,5 % dans le groupe Vitamine D par rapport au groupe placebo

	Les autres marqueurs (ostéocalcine, phosphatases alcalines osseuses, hydroxyproline/créatinine) ont montré une tendance à la baisse dans le groupe Vitamine D, mais ces changements n'étaient pas statistiquement significatifs. Pour la mortalité totale : 11 décès/177 dans le groupe avec vitamine D 22 décès/171 dans le groupe avec placebo RR = 0,51 (IC 95 % [0,25 ; 1,02]) - NS
Nature des résultats	Mortalité totale : critère non-pré-spécifié, exploratoire
ROB2	HIGH

Étude	Sanders 2010 : Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial (VITAL D)
Méthode	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, durée intervention entre 3 et 5 ans, financement : National Health and Medical Research Council, Australian Government Department of Health and Ageing, ACTR12605000658617/ISRCTN834009867
Participants	2256 femmes, âge moyen 76 ans, 100 % de femmes Critères d'inclusion : ≥ 70 ans et facteur de risque de chute (antécédent de fracture, chute, antécédent maternel de fracture de hanche, utilisation d'une aide à la marche, faible apport calcique) Critères d'exclusion : incapacité à consentir ou rapporter les chutes, résidence permanente en institution, hypercalcémie, insuffisance rénale, supplémentation en vitamine D > 400 UI/j, traitement ostéoporose en cours.
Intervention	500 000 UI vitamine D3/an
Contrôle	Placebo
Critère de jugement	Critère de jugement principal : incidence des chutes et des fractures
Résultats	Incidence des chutes :

	837 participantes ont chuté au moins une fois/1131 participantes dans le groupe vitamine D vs 769/1125 dans le groupe placebo. RR = 1,15 (IC95 % [1,02 ; 1,30]) - NS Incidence des fractures : 155 femmes ont subi au moins une fracture/1131 participantes dans le groupe vitamine D vs 125/1125 dans le groupe placebo. RR = 1,26 (IC 95 % [1,00 ; 1,59]) - NS 40 femmes/1131 sont décédées dans le groupe vitamine D 47 femmes/1125 sont décédées dans le groupe placebo RR = 0,85 (IC 95 % [0,65; 1,28]) - NS
Nature des résultats	Mortalité totale : critère non préspecifié, exploratoire
ROB2	SOME CONCERNS

Étude	Trivedi 2003: Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial
Méthode	Essai randomisé, contrôlé par placebo, en double insu, durée d'intervention : 5 ans, financement : Medical Research Council
Participants	2686 personnes, âge moyen 74,7 ans, 24 % de femmes Critères d'inclusion : âge entre 65 et 85 ans, recrutement à partir d'un registre de médecin et d'un registre de médecine générale Critères d'exclusion : prise régulière de vitamine D avant l'inclusion, antécédents de lithiase urinaire, sarcoïdose, cancer actif
Intervention	100 000 UI vitamine D3 tous les 4 mois
Contrôle	Placebo
Critère de jugement	Critère de jugement principal : incidence des fractures Critère de jugement secondaire : mortalité toute cause, mortalité cardiovasculaire (CV), mortalité par cancer, incidence des cancers et des événements CV
Résultats	Incidence des fractures :

	119 fractures/1345 participants dans le groupe vitamine D vs 149/1341 dans le groupe placebo RR = 0,78 (IC 95 % [0,61 ; 0,99]) - résultat significatif Mortalité toutes causes confondues : 224 décès/1345 participants dans le groupe vitamine D vs 247/1341 dans le groupe placebo RR = 0,90 (IC 95 % [0,77- 1,07]) - NS
Nature des résultats	Mortalité totale : critère secondaire, exploratoire
ROB2	LOW

Étude	Uusi-Rasi 2015, Exercice and vitamin D in fall prevention among older women : a randomized clinical trial
Méthode	Essai randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle pour la vitamine D, en ouvert pour l'exercice, en Finlande, sur 2 ans, financement : Academy of Finland, Ministry of Education and Culture, Competitive Research Fund of Pirkanmaa Hospital District, Juho Vainio Foundation, NCT00986466 4 bras : - Placebo sans exercice - Vitamine D sans exercice - Placebo avec exercice - Vitamine D avec exercice
Participants	409 femmes âgées de 70 à 80 ans Critères d'inclusion : femme âgée de 70 à 80 ans, vivre à son domicile, avoir chuté au moins une fois au cours de l'année précédant l'étude, comprendre les procédures de l'étude, informée des doses de rayons X utilisés, ne pas avoir de contre-indication médicale à la pratique de l'exercice physique.

	Critères d'exclusion : pratiquer une activité physique d'intensité modérée à élevée > 2 h/semaine, utilisation régulière de vitamine D, calcium + vitamine D, fracture récente < 12 mois, déclin, contre-indication à l'exercice, MMSE < 18, maladie chronique
Intervention	Vitamine D 800 UI/jour, exercice, combinaison
Contrôle	Placebo
Critère de jugement	Critère de jugement principal : nombre de chutes Critères de jugement secondaire : nombre de chuteurs, masse osseuse, blessures en lien avec les chutes, fonction physique, peur des chutes
Résultats	Pour les chutes : pourcentage de chute par 100 personnes/an 118,2 chutes dans le groupe placebo sans exercice IRR de référence à 1 132,1 chutes dans le groupe vitamine D sans exercice IRR = 1,08 (IC 95 % [0,78 ; 1,52] - NS 120,7 chutes dans le groupe placebo avec exercice IRR = 1,07 (IC 95 % [0,77 ; 1,45]) - NS 113,1 chutes dans le groupe vitamine D avec exercice IRR = 0,99 (IC 95 % [0,72 ; 1,39]) - NS Pour la mortalité totale : 2 décès/102 participants dans le groupe sans exercice sans vitamine D 2 décès/102 dans le groupe vitamine D sans exercice RR = 1,00 (IC 95 % [0,14 ; 7,07])
Nature des résultats	Mortalité totale : pas pré-spécifié, exploratoire
ROB2	LOW

Étude	Witham 2013, Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension the VitDISH randomized controlled trial
Méthode	Essai randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle, au Royaume-Uni, sur 1 an, financement : Chief Scientist Office, Scottish Government, ISRCTN92186858

Participants	159 participants âgés de > 70 ans, < 50 % femmes Critères d'inclusion : pression artérielle systolique >140 mmHg, 25(OH)D sérique <75 nmol/L Critères d'exclusion principaux : pression artérielle diastolique >90 mmHg, pression artérielle systolique > 180 mmHg, débit de filtration glomérulaire estimé (DFG) < 40 ml/min, marqueurs hépatiques > 3 fois la normale, calcium corrigé > 2,60 mmol/L ou < 2,15 mmol/L, antécédents de cancer métastatique, sarcoïdose, ostéomalacie, calculs rénaux, insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire, prise de vitamine D, incapacité à donner un consentement éclairé écrit
Intervention	Vitamine D3 100 000 UI/3 mois
Contrôle	Placebo
Critère de jugement	Critère de jugement principal : variation de tension artérielle systolique au cabinet à 3 mois Critère de jugement secondaires : variation de tension artérielle systolique au cabinet à 0, 6, 9 et 12 mois, variation sur 24 h de tension artérielle moyenne à 0, 3, 6, 9 et 12 mois, fréquence cardiaque à 0,3,12 mois, fonction endothéliale à 0,3,12 mois, taux sériques de 25(OH)D, hormone parathyroïdienne, cholestérol, glucose
Résultats	Pour la pression artérielle systolique mesurée au cabinet à 3 mois : Elle n'était pas statistiquement différente entre les groupes traitement et placebo à 3 mois. L'effet du traitement entre les groupes, après ajustement (âge, diabète, etc.) était de -0,7 mm Hg (IC à 95 % [5,2 ; 3,8]) - NS Pour la mortalité totale 0 participant/80 sont décédés dans le groupe avec vitamine D 1 participant/79 est décédé dans le groupe sans vitamine D RR = 0,33 (IC 95 % [0,01 ; 7,96]) - NS
Nature des résultats	Mortalité totale : pas un critère préspecifié, exploratoire
ROB2	LOW

Étude	Burleigh 2007, Does vitamin D stop inpatients falling? A randomised controlled trial
Méthode	Essai contrôlé randomisé, en double aveugle, sans placebo, durée moyenne de suivi (hospitalisation) 30 jours, Écosse, financement : Strakan pharmaceuticals
Participants	205 participants de > 65 ans, 60,4 % femmes Critères d'inclusion : > 65 ans, nouveau patient des unités d'évaluation et de réadaptation gériatrique Critères d'exclusion : hypercalcémie, urolithiase, insuffisance rénale nécessitant une dialyse, alitement avec altération de conscience, phases terminales, contre-indication à l'alimentation per os, supplémenté en calcium ou vitamine D
Intervention	Vitamine D 800UI + calcium 1200 mg/j
Contrôle	Calcium 1200 mg/j
Critère de jugement	Critères de jugement principaux : Nombre de patients chuteurs et incidence des chutes par personne Critères de jugement secondaires : délais avant la première chute, nombre de fractures, score fonctionnel de mobilité (Barthel), Elderly Mobility Score, score de risque de chute (Cannard), concentrations sériques en vitamine D, calcium, phosphate albumine, mortalité, adhésion au traitement
Résultats	Pour le nombre de chuteurs : 36 participants/100 ont chuté dans le groupe avec vitamine D + calcium. 43 patients/103 ont chuté dans le groupe avec calcium seul. RR = 0,82 (IC 95 % [0,59 ; 1,16]) - NS Pour l'incidence des chutes par personne : 1,040 chutes par personne/100 dans le groupe avec vitamine D. 1,155 chutes par personne/103 d'un groupe sans vitamine D Pour la mortalité totale : 16 décès/100 participants dans le groupe vitamine D + calcium.

	13 décès/103 participants dans le groupe calcium seul. RR = 1,27 (IC 95 % [0,64 ; 2,50]) - NS
Nature des résultats	Mortalité : critère de jugement secondaire, exploratoire
ROB2	

Étude	Brazier 2005, Clinical and laboratory safety of one year's use of a combination calcium + vitamin D tablet in ambulatory elder women with vitamin D insufficiency: results of a multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled study
Méthode	Essai contrôlé randomisé, en double aveugle, multicentrique, financement : Innothera Laboratories, Arcueil, France
Participants	192 Femmes âgées de > 65 ans, suivies pendant 1 an Critères d'inclusion : femme > 65ans, ambulatoire, 25(OH)D < 12 ng/ml Critères d'exclusion : hypercalcémie > 2,62 mmol/L, hyperparathyroïdie primaire, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, avoir reçu dans les 6 mois précédents : bisphosphonates, calcitonine, vitamine D ou métabolite, raloxifène, anticonvulsivants, glucocorticoïde.
Intervention	Vitamine D3 800UI + calcium 1000 mg/jour
Contrôle	Placebo
Critère de jugement	Critères de jugement principaux (non traités dans cet essai) : densité minérale osseuse, marqueurs biochimiques de formation et de résorption osseuse. Critères de jugement secondaires : sécurité clinique et biologique (événements indésirables, constantes, poids, taille, fonction rénale, acide urique, homéostasie calcique)
Résultats	Pour la mortalité totale 3 décès/95 participants dans le groupe avec vitamine D+ calcium vs 1 décès/96 participants dans le groupe placebo RR = 3,03 (IC 95 % [0,32 ; 28,63]) - NS
Nature des résultats	Mortalité totale incluse dans les événements indésirables mais non pré-spécifiée comme critère de jugement dans l'étude : exploratoire
ROB2	

Étude	Chapuy 1992 , Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women
Méthode	Essai contrôlé par placebo, randomisé, en double aveugle, multicentrique, suivi 18 mois, financement : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés-Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Ministre de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur
Participants	3270 femmes Critères d'inclusion : femme en institution, capable de se déplacer, pas de pathologie grave, espérance de vie > 18 mois. Critères d'Exclusion : traitements altérant le métabolisme osseux dans l'année précédentes, sels de fluorures dans les 3 mois précédents, supplémentation en vitamine D/calcium dans les 6 mois précédents
Intervention	Vitamine D3 800UI+ calcium 1,2 g/jour
Contrôle	Placebo
Critère de jugement	Critères de jugement primaires : incidence des fractures de hanche, incidence des fractures non vertébrales Critères de jugement secondaires : concentrations sériques d'hormone parathyroïdienne, de 25(OH) D, densité minérale osseuse au niveau du fémur
Résultats	Pour les fractures de hanche : 80 participantes/1387 ont eu une fracture de hanche dans le groupe avec vitamine D et calcium 110 participantes/1403 ont eu une fracture de hanche dans le groupe placebo OR = 1,7 (IC 95 % [1,0 ; 2,8]) Réduction significative 160 participantes/1387 ont eu une fracture non vertébrale dans le groupe avec vitamine D et calcium 215 participantes/1403 ont eu une autre fracture non vertébrale dans le groupe placebo 26 % moins de fractures dans le groupe contrôle avec une p-value < 0,001, significative

	258 décès/1634 dans le groupe traitement 274 décès/1636 dans le groupe placebo
Nature des résultats	Mortalité totale, critère non préspecifié, exploratoire
ROB2	

Étude	Chapuy 2002,
Méthode	Essai contrôlé par placebo randomisé, en double aveugle, multicentrique, financement : MERCK KGaA
Participants	583 femmes âgées vivant en institution suivies sur 2 ans 3 bras - Calcium + vitamine D3 combinés - Calcium et vitamine D3 séparément - Placebo Critères d'Inclusion : femme, vivre dans l'un des 55 foyers pour personnes âgées participant à l'étude, mobile, avoir une espérance de vie d'au moins 24 mois, donner un consentement éclairé. Critères d'Exclusion : malabsorption intestinale, hypercalcémie > 2,63 mmol/l, insuffisance rénale chronique, prise au cours de l'année précédente de : corticostéroïdes, anticonvulsivants, forte dose de thyroxine, sels de fluorure > 3 mois, bisphosphonates, calcitonine > 1 mois, calcium > 500 mg/jour, vitamine D > 100 UI/jour
Intervention	Calcium 1200 mg, vitamine D3 400 UI/jour
Contrôle	Placebo
Critère de jugement	Critère de jugement principal : incidence des fractures de hanche Critères de jugement secondaires : concentrations sériques en vitamine D et parathormone, densités minérales osseuses du col fémoral et radius distal, autres fractures non vertébrales, évènements indésirables, etc.
Résultats	Pour les fractures de hanche : 27 participantes/393 ont eu une fracture de hanche dans le groupe contrôle

	21 participantes/190 ont eu une fracture de hanche dans le groupe placebo RR =1,69 (IC 95 % [0,93 ; 3,0]) - NS Pour la mortalité totale 71/393 décès dans le groupe vitamine D 45/190 décès dans le groupe placebo RR = 0,76 (IC 95 % [0,55 ; 1,06]) - NS
Nature des résultats	Mortalité totale est un critère de sécurité, non préspecifié : exploratoire
ROB2	

Étude	Harwoord 2004, A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: the Nottingham Neck of femur (NoNOF) study
Méthode	Essai contrôlé randomisé, suivi sur 1 an, ouvert, sans placebo, financement Provalis Healthcare,
Participants	150 femmes hospitalisées pour fracture de hanche 4 bras : - Injection unique de 300 000 UI de vitamine D2 - Injection unique de 300 000 UI de vitamine D2 + 1 g de calcium/jour - Vitamine D3 800 UI + 1 g de calcium/jour - Aucun traitement Critères d'inclusion : femme âgée, chirurgie pour fracture de hanche et hospitalisée dans un service de réadaptation ortho-gériatrique, indépendante dans les activités de la vie quotidienne avant la fracture, non institutionnalisée, absence de trouble cognitif majeur Critères d'exclusion : vie en institution, pathologie de métabolisme osseux ou traitement l'affectant
Intervention	Vitamine D2 300 000 UI, vitamine D3 800 UI, calcium 1 g
Contrôle	Aucun traitement

Critère de jugement	Critère de jugement principaux : Marqueurs biologiques (concentrations sériques en vitamine D et parathormone), densité minérale osseuse (col fémoral, hanche totale, rachis) Critères de jugement secondaires : chutes, mortalité, mobilité, nouvelles fractures
Résultats	Pour la concentration sérique de vitamine D Les niveaux moyens sont : 40 nmol/l dans le groupe injection de vitamine D 44 nmol/l dans le groupe injection de vitamine D + calcium 50 nmol/l dans le groupe vitamine D orale + calcium 27 nmol/l dans le groupe sans traitement Augmentation de la concentration en vitamine D significative en faveur du traitement p-value < 0,0005 Pour la concentration sérique de parathormone : 45 ng/ml dans le groupe injection de vitamine D 41 ng/ml dans le groupe injection de vitamine D + calcium 40 ng/ml dans le groupe vitamine D orale + calcium 56 ng/ml dans le groupe sans traitement Niveaux de parathormone significativement bas en faveur du traitement p-value < 0,003 Pour la densité minérale osseuse : De faibles augmentations mais statistiquement significatives de la DMO ont été observées à la hanche et col du fémur dans les groupes traités par rapport au groupe contrôle (exemple 0,656 g/cm² dans le groupe calcium + vitamine D oral vs 0,627 g/cm² dans le groupe contrôle pour la hanche). Pas d'effet significatif observé au niveau du rachis. Pour la mortalité totale :

	6/31 décès dans les groupes avec vitamine D 5/36 décès dans le groupe contrôle RR = 1,39 (IC 95 % [0,47 ; 4,13]) - NS
Nature des résultats	Mortalité totale, non pré-spécifiée : exploratoire
ROB2	

Étude	Houston 2015, Delivery of a vitamin D intervention in homebound elderly adults using a meels-on-wheels program: a pilot study
Méthode	Essai pilote de 5 mois, en simple aveugle, randomisé en clusters, financement : Wake Forest Translational Science Institute and Center for Integrative Medicine, the Wake Forest University Pepper Center, NCT01410084
Participants	68 adultes, environs 70 % femmes Critères d'Inclusion : âgés de 65 ans et plus, accepter les modalités de l'étude Critères d'Exclusion : prendre de la vitamine D2 sur ordonnance ou plus de 1 000 UI/jour de vitamine D3, hyperparathyroïdie primaire, hypercalcémie ou de calculs rénaux au cours des 2 dernières années, dialyse, déplacement en fauteuil roulant à l'intérieur du domicile
Intervention	Vitamine D3 mensuelle 100 000 UI
Contrôle	Placebo actif : vitamine E
Critère de jugement	Étude pilote visant à évaluer la faisabilité de l'intervention, l'adhésion et l'acceptabilité du régime de supplémentation, le taux d'abandon des participants, l'amélioration du statut en vitamine D, la réduction des chutes.
Résultats	Résultat pour la mortalité totale : 0 décès/33 dans le groupe Vitamine D 3 décès/26 dans le groupe Placebo RR = 0,11 (IC 95 % [0,01 ; 2,10]) - NS
Nature des résultats	Mortalité non prévue au protocole, seulement une observation faite au cours du suivi, exploratoire
ROB2	

Étude	Lacroix 2009, Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Calcium-Vitamin D randomized controlled trial
Méthode	Essai contrôlé par placebo, randomisé, en double aveugle, multicentrique, financement : National Heart, Lung, and Blood Institute of the U.S. Department of Health and Human Services, NCT00000611
Participants	36 282 femmes post-ménopausées, Etats-Unis, suivi de 7 ans Critères d'Inclusion : être une femme ménopausée, être âgées de 50 à 79 ans, déjà inscrite à l'un des autres essais de la Women's Health Initiative Critères d'Exclusion : espérance de vie < 3 ans, antécédents de calculs rénaux, d'hypercalcémie, consommation de corticostéroïdes oraux ou de calcitriol, consommation quotidienne > 600 UI de vitamine D
Intervention	Vitamine D3 400 UI + calcium 1000 mg/jour
Contrôle	Placebo
Critère de jugement	Critère de jugement principal non présenté dans cet article : les fractures de hanche Les critères de jugement ici sont secondaires : la mortalité totale, la mortalité par cause spécifique (maladie cardiovasculaire, cancer, autre cause)
Résultats	744 décès/18 176 participants dans le groupe traitement 807 décès/18 106 participants dans le groupe placebo HR = 0,91 (IC à 95 % [0, 83 ; 1,01]) - NS
Nature des résultats	Mortalité totale : critère de jugement secondaire, exploratoire
ROB2	

Étude	Neale 2022, The D-health trial: a randomized trial of the effect of vitamin D on mortality
Méthode	Essai contrôlé par placebo, randomisé, en double aveugle, financement : National Health and Medical Research Council, Queensland Institute of Medical Research, Berghofer Medical Research Institute, ACTRN12613000743763

Participants	21 315 participants, suivi 5 ans jusqu'à 6 ans, en Australie, âge moyen 69,3 ans, 54,1 % d'hommes Critères d'inclusion : être âgé de 60 à 79 ans, jusqu'à 84 ans pour les volontaires, être inscrit au vote Critères d'exclusion : incapacité à donner le consentement, hypercalcémie, hyperparathyroïdie, calculs rénaux, ostéomalacie, sarcoïdose, prendre > 500 UI de vitamine D/jour, troubles cognitifs, ne pas avoir de téléphone
Intervention	Vitamine D3 60 000 UI/mois pendant 5 ans
Contrôle	Placebo
Critère de jugement	Critère de jugement principal : mortalité toute cause Critère de jugement secondaires : incidence totale de cancers, incidence de cancer colorectal Critères de jugement tertiaires : événements cardiovasculaires, dépression, infections respiratoires hautes, exacerbation d'asthme/broncho-pneumopathie chronique obstructive, hyper-hypothyroïdie etc.
Résultats	Pour la mortalité totale : 562 décès/10661 participants dans le groupe vitamine D 538 décès/10649 participants dans le groupe placebo HR = 1,04 (IC 95 % [0,93 ; 1,18]) - NS Analyse en sous-groupe pour la mortalité totale chez les > 70 ans : 393 décès/5113 participants dans le groupe vitamine D 393 décès/5111 participants dans le groupe placebo HR = 1,00 (IC 95 % [0,88 ; 1,15]) - NS
Nature des résultats	Mortalité totale : critère de jugement principal, confirmatoire
ROB2	LOW

Étude	Porthouse 2005, Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care
-------	--

Méthode	Essai contrôlé randomisé, en ouvert, suivi en moyenne sur 25 mois, financement Northern and Yorkshire NHS research and development, healthy ageing program, Shire, Nycomed. ISRCTN26118436
Participants	3314 femmes de > 70 ans Critères d'inclusion. : être une femme > 70 ans, présenter au moins un facteur de risque de fracture de hanche (poids < 58 kg, antécédent de fracture personnel ou maternel, fumer, état de santé déclaré mauvais ou passable) Critères d'exclusion : incapable de donner un consentement éclairé écrit, être supplémenté en calcium à >500 mg/j, antécédents de calculs rénaux ou vésicaux, insuffisance rénale
Intervention	Vitamine D3 800 UI + calcium 1000 mg
Contrôle	Aucun traitement
Critère de jugement	Critère de jugement principal : incidence de fractures Critères de jugement secondaire : fractures spécifiques (hanche), chutes, qualité de vie, nombre de visites médicales/admissions à l'hôpital, mortalité, adhérence au traitement
Résultats	Pour les fractures : 58 fractures/1321 participants dans le groupe traitement 91 fractures/1993 participants dans le groupe contrôle OR = 1,01 (IC 95 % [0,71 ; 1,43]) - NS Pour la mortalité totale : 57 décès/1321 participants dans le groupe traitement 68 décès/1993 participants dans le groupe contrôle RR = 1,26 (IC 95 % = [0,9 à 1,79]) - NS
Nature des résultats	Mortalité totale : critère de jugement secondaire, exploratoire
ROB2	

Annexe 2 – ROB2

AVENELL (2012)

1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Computer generated randomization, centralized
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Balanced
Risk-of-bias judgement	LOW	
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double blind
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?		
2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	Intention To Treat (ITT)
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	National databases
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		

3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?		
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	National databases
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Objective and blind
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Double blind
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	
5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	N	
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	N	
Risk-of-bias judgement	LOW	

OVERALL ROB2 : LOW

BISCHOFF-FERRARI (2020)

1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Stratified, centralized randomization
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	Recruitment center
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	balanced
Risk-of-bias judgement	LOW	
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PN	Double blind (exercise vs flexibility)
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	Double blind
2.3 <u>If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?		
2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5 <u>If Y/PY/Ni to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	ITT
2.7 <u>If N/PN/Ni to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	
3.2 <u>If N/PN/Ni to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		
3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?		

3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Telephonic calls every 3 months, patients' follow-up
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Double blind
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Pre-specified, pre-registered on clinical trials.gov, no deviations
5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	N	
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	N	
Risk-of-bias judgement	LOW	

OVERALL ROB2 : LOW

FLICKER (2005)

1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Computer generated lists
---	---	--------------------------

1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	
Risk-of-bias judgement	LOW	
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double blind
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?		
2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	ITT
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	“for all subjects”
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		
3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?		
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		

Risk-of-bias judgement	LOW	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	PY	The staff members knew the vital status
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 <u>If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Double blind
4.4 <u>If Y/PY/Ni to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 <u>If Y/PY/Ni to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	
5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	N	
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	N	
Risk-of-bias judgement	LOW	

OVERALL ROB2 : LOW

GLENDENNING (2012)

1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Computer generated randomization sequence
---	---	---

1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	Generated by a pharmacist
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	Higher number of falls in the vitamin D group, in the previous 12months
Risk-of-bias judgement	LOW	
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double blind
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	Double blind
2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?		
2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	ITT
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	20+26 = 46/686 = 6,7% lost to follow-up Mortality status unknown, not investigated Fragility index = 0
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	N	

3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?	Y	
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	N	46 lost to follow-up for other reasons than mortality
Risk-of-bias judgement		SOME CONCERNS
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Adverse event diary, visit every 3 months, phone call, not the optimal method but not inappropriate
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Double blind
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Mortality not planned
5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	N	
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	N	
Risk-of-bias judgement		SOME CONCERNS

OVERALL ROB2 : SOME CONCERNS

INKOVAARA (1983)

1.1 Was the allocation sequence random?	N	8 groups according to year and month of birth
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	N	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Y	
Risk-of-bias judgement	HIGH	
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double blind
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	Double blind
2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?		
2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	ITT
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	327/327 patients

3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		
3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?		
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
Risk-of-bias judgement		LOW
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	NI	
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Double blind
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?		
Risk-of-bias judgement		LOW
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	N	No protocol pre-established, no pre-specified criteria, selection of the most outstanding results
5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	Y	
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	Y	
Risk-of-bias judgement		HIGH

OVERALL ROB2 HIGH

KHAW (2017)

1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Computer generated randomization
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	Unaware of assigned group
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Similar
Risk-of-bias judgement	LOW	
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double-blind
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	Double-blind
2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?		
2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	ITT
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		

3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?		
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Ministry of health mortality files
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	N	Mortality not pre-specified
5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	N	
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	N	
Risk-of-bias judgement		SOME CONCERNS

OVERALL ROB SOME CONCERNS

LIPS (1996)

1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Computer generated
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	Sealed envelopes sent to hospital pharmacy for assignment
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	No statistical differences between groups
Risk-of-bias judgement	LOW	
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double-blind
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	Double-blind
2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?		
2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	ITT
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	14/2578 = 0,5% lost to follow-up: unknown reasons, balanced between groups
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		

3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?		
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Questionnaire for patients Informations as change of address, hip fracture, or death: verified and reported by the general practitioner
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Double-blind
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Double-blind
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	
5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	N	
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	N	

Risk-of-bias judgement	LOW	
------------------------	-----	--

OVERALL ROB2 : LOW

LIPS (2010)

1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Randomized, assigned allocation number
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	
Risk-of-bias judgement	LOW	
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double-blind
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	Double-blind
2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?		
2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	ITT for mortality
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement		LOW
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	14/226 = 6,19% participants missing data 2 + 2 adverse experiences

		3 + 4 other reasons 1 lost follow up Fragility index: 0
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	N	
3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?	Y	
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	N	
Risk-of-bias judgement		SOME CONCERNS
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	NI	Not specified, follow-up of adverse events
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Double-blind
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	N	Mortality not planned in the protocol
5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	N	

5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	N	
Risk-of-bias judgement		SOME CONCERNS

OVERALL ROB2: SOME CONCERNS

LYONS (2007)

1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	Computer generated by the central dispensing pharmacy
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	“Virtually perfect matching of baseline characteristics”
Risk-of-bias judgement		LOW
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double-blind
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants’ assigned intervention during the trial?	N	
2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?		
2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	ITT
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement	LOW	

3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	The outcome doesn't depend on follow up of patients
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		
3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?		
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	National databases: registers All Wales Injury Surveillance System AWISS, Patient Episode Database Wales PEDW
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Objective and centralized
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Double-blind
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	

5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	N	
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	N	
Risk-of-bias judgement	LOW	

OVERALL ROB2 : LOW

MANSON (2019)

1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Computer generated
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Balanced
Risk-of-bias judgement	LOW	
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double-blind
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?		
2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	ITT
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to		

analyze participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	98% data on mortality
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		
3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?		
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	National Death Index
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Double-blind
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Mortality was pre-specified

5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	N	
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	N	
Risk-of-bias judgement	LOW	

OVERALL ROB2 LOW

MEYER (2002)

1.1 Was the allocation sequence random?	N	Based on day of birth
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	N	Concealed by coordinating office
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	No statistical difference
Risk-of-bias judgement		SOME CONCERNS
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double-blind
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	Double-blind
2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?		
2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	ITT
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to		

analyze participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		
3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?		
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Norwegian registry of vital statistics
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Double-blind
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	

5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	N	
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	N	
Risk-of-bias judgement	LOW	

OVERALL ROB2 : SOME CONCERNS

NEALE (2022)

1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Computer generated block randomization with randomly permuted block sizes
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	
Risk-of-bias judgement	LOW	
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double-blind
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?		
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5 If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviation from ITT balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the	Y	ITT

effect of assignment to intervention?		
2.7 If N/PN/Ni to 2.6: Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	5/21315 = 0,02% lost to follow-up, requested to be withdrawn
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	National Death Index
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Double-blind
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome	Y	

data were available for analysis?		
5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	N	
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	N	
Risk-of-bias judgement	LOW	

OVERALL ROB2 : LOW

OOMS (1995)

1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Randomization performed by the hospital pharmacy
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	No substantial differences in characteristics between groups
Risk-of-bias judgement		LOW
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	Double-blind
2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?		
2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviations from ITT balanced between groups?		

2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	N	Modified Intention To Treat (mITT): 22/348 participants excluded
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?	N	Same number of participants excluded in each group, due to contamination
Risk-of-bias judgement		SOME CONCERNS
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	29% lost to follow-up
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	N	
3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?	Y	
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Y	
Risk-of-bias judgement	HIGH	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Death certificate during participants follow-up
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Objective, standardized
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Double-blind
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?		
Risk-of-bias judgement	LOW	

5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PN	Mortality not pre specified in the protocol
5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	N	
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	N	
Risk-of-bias judgement		SOME CONCERNS

OVERALL ROB2 : HIGH

SANDERS (2010)

1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Computer generated randomization
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	Allocation e-mailed to the hospital pharmacist
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	
Risk-of-bias judgement	LOW	
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double-blind
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	Double-blind
2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?		
2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?		

2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	Modified Intention To Treat (mITT): 2251 participants randomized, 2 excluded
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	76 + 63/2258 = 6,1% lost to follow-up, balanced between groups, with similar reasons Fragility Index : 0
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	N	
3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?	N	Other reasons than death
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	NI	
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Double-blind
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?		

Risk-of-bias judgement	LOW	
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	N	Mortality not planned in the protocol
5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	N	
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	N	
Risk-of-bias judgement		SOME CONCERNS

OVERALL ROB2 : SOME CONCERNS

TRIVEDI (2003)

1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Randomization stratified by age and sex
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	
Risk-of-bias judgement	LOW	
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double-blind
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	Double-blind
2.3 <u>If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?		
2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		

2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	ITT
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		
3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?		
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Death certificate on Office of national statistics for mortality
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Nosologist blind to intervention
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?		

Risk-of-bias judgement	LOW	
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Mortality planned in the protocol
5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	N	
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	N	
Risk-of-bias judgement		LOW

OVERALL ROB2 : LOW

UUSI-RASI (2015)

1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Computer generated
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Similar
Risk-of-bias judgement	LOW	
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Blind to vitamin D Open for exercise
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	PN	Blind to vitamin D Open for exercise
2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?	N	No deviation
2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?		

2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	ITT
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		
3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?		
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N/NI	Study follow-up
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Blind
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?		
Risk-of-bias judgement	LOW	
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that	N	Not pre-specified

was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		
5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	N	
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	N	
Risk-of-bias judgement		SOME CONCERNS

OVERALL ROB2 SOME CONCERNS

WITHAM (2013)

1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Stratified randomization with algorithm
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	Telephone based system to conceal
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	
Risk-of-bias judgement		LOW
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double blind
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	Double blind
2.3 <u>If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?		
2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5 <u>If Y/PY/Ni to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	N	1 death, not analysed

2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?	N	No results for mortality
Risk-of-bias judgement		SOME CONCERNS
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		
3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?		
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
Risk-of-bias judgement		LOW
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Follow-up of adverse events
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Double-blind
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?		
Risk-of-bias judgement		LOW
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	N	Mortality was not pre specified

5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	N	
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	N	
Risk-of-bias judgement		SOME CONCERNS

OVERALL ROB2 : SOME CONCERNS

Annexe 3 - Tableau des différences d'évaluation du ROB2 : méta-analyse de Shah et al. versus notre analyse

Étude	Domaines du ROB2, Shah et al.	Domaines du ROB2, notre analyse	Justifications pour notre évaluation
Avenell (2012)	4. Some concerns	4. Low	4. Méthode de mesure de la mortalité appropriée car à partir d'une banque de données nationale (UK) avec un critère dur et en double aveugle
Flicker (2005)	3. Some concerns 4. Some concerns	3. Low 4. Low	3. Données sur la mortalité valables pour tous les participants 4. impossible pour les membres du personnel de ne pas connaître le statut vital, critère dur et en double aveugle
Glendenning (2012)	3. Low 4. Some concerns 5. Low	3 some concerns 4 Low 5. Some concerns	3. 46/ 686 pdv = 6,7 %, pas d'analyse de sensibilité, statut vital non investigué 4. méthode par carnet d'évènements indésirables, visite tous les 3 mois

			5. Mortalité totale non prévue au protocole
Inkovaara (1983)	1. Some concerns 5. Low	1. High 5. high	1. Randomisation par groupes de 8 en fonction de l'année et du mois de naissance. Allocation non dissimulée et différences de caractéristiques entre les groupes en lien avec la randomisation 5. pas de protocole clair pré établi, pas de critère de jugement principal donné, sélection des résultats en fonction du plus « frappant » parmi plusieurs résultats en sous-groupe
Khaw (2017)	4. Some concerns 5. Low	4. Low 5. Some concerns	4. informations par les dossiers du ministère de la santé 5. mortalité non prévue au protocole
Lips (1996)	3. Some concerns 4. Some concerns	3. Low 4. Low	3. 14/2578, 14 données manquantes équilibrées sans raison spécifiée. Worst case scénario pour la mortalité $(282 + 7 \text{ (pdv)}) = 289$ morts dans le groupe vitamine D et 306 morts (les 7 pdv sont vivants) dans le groupe contrôle), le résultat reste non significatif 4. questionnaires pour les patients, vérifiés par le médecin généraliste, en aveugle
Lips (2010)	3. Low 4. Some concerns	3. Some concerns	3. 15/226 données manquantes, pas d'analyse de sensibilité, Index de

	5. Low	4. Low 5. Some concerns	fragilité à 0, pouvant influencer sur le résultat final 4. Oscillation médiolatérale du corps, yeux ouverts, évaluée par la plateforme accuswayplus, en double aveugle et identique entre les groupes 5. Mortalité non prévue au protocole
Meyer (2002)	3. High	3. Low	3. Données pour la mortalité valables pour tous les participants (registre norvégien des statistiques de l'état civil)
Ooms (1995)	5. Low	5. Some concerns	5. Mortalité non prévue au protocole
Sanders (2010)	4. Some concerns 5. Low	4. Low 5. Some concerns	4. Pas d'information sur la mesure mais la mortalité étant un critère dur avec une étude en double aveugle, on estime que la mesure est appropriée 5. Mortalité non prévue au protocole
Trivedi (2003)	1. Some concerns 4. Some concerns	1. Low 4. Low	1. Randomisation stratifiée par âge et genre, double aveugle de l'étude, pas de différence de caractéristiques entre les groupes 4 pour la mortalité : certificats de décès sur l'office national des statistiques approprié, évalué par

			un nosologue en aveugle, critère dur
Uusi-Rasi (2015)	5.Low	5.Some concerns	5. Mortalité non préspecifiée au protocole
Witham (2013)	2.Low 5.Low	2.Some concerns 5.Some concerns	2. Un seul décès rapporté, pas d'analyse 5. Mortalité non préspecifiée au protocole

Annexe 4 - Différences de données incluses dans notre analyse et celle de Shah et al.

ECR	Nos données	Les données de Shah et al.	Raisons pour les différences
Lips et al. 1996	Vitamine D : 282/1291 Placebo : 306/1287	Vitamine D : 223/1291 Placebo : 257/1287	Nos données portent sur la période totale à 4 ans. Les données de Shah et al. sont au point intermédiaire de 3 ans
Lips et al. 2010	Vitamine D : 1/114 Placebo : 0/112	Vitamine D : 1/105 Placebo : 0/97	Nos données sont issues de l'approche en ITT, celles de Shah et al. de l'approche per protocole

Annexe 5 - Article traduit en anglais

VITAMIN D SUPPLEMENTATION AND MORTALITY IN THE ELDERLY: A REVIEW OF A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS USING THE REB METHOD

Natalia Kostakis^{1,2}, Jean-Christophe Lega^{3,4,5,6}, Remy Boussageon^{7,8}

¹Université Claude Bernard Lyon 1, France

²Hospices Civils de Lyon, France

³Université Claude Bernard Lyon 1, Equipe évaluation et modélisation des effets thérapeutiques, laboratoire de biométrie et biologie évolutive, Lyon, France

⁴Lyon Immunopathology Federation (LIFe), Hospices civils de Lyon, France

⁵Service hospitalo-universitaire de pharmacotoxicologie, Hospices Civils de Lyon, France

⁶Service de rhumatologie, Hôpital Lyon Sud, Hospices civils de Lyon, Pierre-Bénite, France

⁷Collège Universitaire de Médecine Générale, UCBL, Lyon 1, France

⁸UMR 5558, LBBE, EMET, CNRS, Université Claude Bernard, Lyon, France

Correspondence

Natalia Kostakis, Université Claude Bernard Lyon 1, Hospices Civils de Lyon, France

Rémy Boussageon, Collège Universitaire de Médecine Générale, 8 avenue Rockefeller, 69003 Lyon, France.

Email: remy.boussageon@univ-lyon1.fr

Abstract

Background: The results of randomized controlled trials (RCTs) regarding the effect of vitamin D supplementation on the reduction of mortality are conflicting.

Objective: The aim of this study was to assess the level of evidence through a sensitivity analysis of the meta-analysis of Shah and al. (2024) using the Rebuilt the Evidence Base (REB) method.

Method: The main inclusion criteria were double-blind, placebo-controlled RCTs. The exclusion criteria were association of vitamin D with other nutrients and unpublished RCTs. The main outcome was all-cause mortality. A bias analysis was performed followed by a hypothetico-deductive analysis to determine the confirmatory or exploratory character of a RCT. The REB method was used to interpret the results and assess the level of evidence.

Results: Among the 25 RCTs included in the meta-analysis of Shah and al., the analysis was

performed on 8 RCTs with low risk of bias including 30 320 participants. Seven RCTs had some concerns and 2 RCTs were at high risk of bias according to ROB2. Bias came from randomization process, deviations from indented interventions, missing outcome data and selection of the reported results. The results were statistically significant, in favor of vitamin D supplementation $RR = 0,96$ (CI 95% [0.92; 1.00]) $p = 0.04$. No RCT was conclusive.

Conclusion: According to the REB method, there is a signal of evidence that remains to be confirmed about the benefit of vitamin D supplementation in the population aged over 75.

Key-words: vitamin D, all-cause mortality, REB method, RCTs, meta-analysis

Word count: Abstract: 249 – Text: 2670 **Number of figures:** 3

Supplementary materials: 1 file

I. INTRODUCTION

The American Society of Endocrinology established in July 2024, through the agreement of a panel of experts, guidelines on supplementation and doses of vitamin D in different populations and age groups ¹. It gives a weak recommendation (“suggests”) vitamin D supplementation among the population aged over 75, based on « its potential to lower the risk of mortality » (recommendation 6, page 1911). These guidelines are supported by the meta-analysis of the Endocrine Society answering 14 questions on age categories, populations, events (mortality, cardiovascular events, risk of fractures, etc.) ². One of them focuses on the benefit on mortality in individuals aged 75 years and older: $RR = 0.96$ (95 % CI [0.93; 1.00]). However, the confidence interval is close to the absence of effect.

In France, the current recommendations align with those of the American society. A daily dose of 1000 IU of vitamin D3 is suggested for individuals aged 75 and older. ³. Yet, an Australian randomized controlled trial (RCT) including 21 315 participants over 60, concludes to the absence of benefit of 60 000 IU monthly supplementation of vitamin D3 on mortality versus placebo ⁴ $HR = 1.04$ (95 % IC [0.93; 1.18]). A subgroup analysis of participants aged over 75 leads to the statistically significant absence of effect $HR = 1.00$ (95 % IC [0.87; 1.15]).

Moreover, a meta-analysis of 50 RCTs assessing the effect of vitamin D versus placebo on all-cause mortality among the adults, concludes to a statistically significant absence of effect $RR = 0.98$ (95 % IC [0.96; 1,02]) ⁵. These conflicting results require to assess rigorously the level of evidence regarding the efficacy of vitamin D supplementation on the reduction of mortality. An effect, even small would constitute a solid argument to justify the supplementation in this specific population.

This study is a sensitivity analysis of the RCTs included in the meta-analysis, published by the

American Endocrine Society ¹ using the « Rebuilt the Evidence Base » (REB) method, which is a rigorous method of interpreting results ⁶.

II. METHODS

The study protocol was not pre-registered

The redaction followed the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis) guidelines ⁷.

The analysis followed the REB method ⁶ on the results of the meta-analysis of Shah and al. ². It is based on the structured method for formulating a precise research question, the PICO 6 (Population, Intervention, Comparison, Outcome) in the meta-analysis of Shah and al.². It includes 25 RCTs on the population aged over 75 (P), vitamin D supplementation (I) versus placebo (C), reduction of all-cause mortality (O). The search in the meta-analysis of Shah and al. ² for our PICO was carried out in the following databases : Ovid MEDLINER(R) ALL from 1946 to March the 3rd, 2022; EBM reviews - Central Register of controlled Trials in January 2022 ; Cochrane Database of systematic Reviews from 2005 to March the 2nd, 2022; Embase from 1974 to March the 3rd, 2022. The main inclusion criteria were RCTs or not randomized trials, populations in good health (except for obesity and prediabetes for the PICO related), comparison between vitamin D (regardless of dose or frequency) versus no vitamin D, trials in which vitamin D was dosed before 20 weeks of pregnancy. The exclusion criteria were multiple interventions with vitamin D (excluding additional calcium supplementation), judgment criteria irrelevant to the research question, non-English studies, narrative reviews, reviews whose full text was unavailable. The methodology of Shah and al. ² is detailed in the Table 1 (supplementary file).

1. Eligibility criteria

The inclusion criteria for our analysis using the REB method ⁶ were double-blind, low-risk RCTs according to the Risk Of Bias 2 (ROB2) tool ⁸. The exclusion criteria were RCTs were association between vitamin D and other nutrients made measurement of the specific effect of vitamin D impossible, unpublished RCTs making impossible an accurate assessment of the ROB2 (8).

2. Selection of studies

The RCTs included in the meta-analysis of Shah and al.² were read fully by two authors (NK and RB) to ensure suitability of the criteria for the REB method⁶. Data of each RCTs were summarized (Table 2 and Appendix 1, supplementary file).

3. Judgment criterion

The primary outcome was the incidence of all-cause mortality which is the occurrence of death from any cause over the follow-up period.

4. Risk of bias assessment

Risk of bias according to the ROB2⁸ was assessed for each RCT. For domain 1, without detailed description of the randomization process, the risk of bias is rated at least as “some concerns”. The researchers considered that if the double-blind was respected, the overall risk of bias was low, unless other bias were identified. For domain 5, without protocol pre-registration, the risk of bias is rated at least as “some concerns”. The researchers considered that if the “method” paragraph was detailed enough, the overall risk of bias judgment was low, unless other bias were identified.

The Fragility Index (FI)⁹ was calculated with ClinCalc.com in certain limited cases as rare events, a number of participants lost to follow-up close to the difference between groups in the number of events, a small sample, a p-value close to 0.05. A FI between 0 and 1 confirms the high risk of bias in missing data.

The bias interpretation being subjective¹⁰, we decided to conduct a sensitivity analysis including the RCTs rated as “some concerns”.

5. Effect measurement

The Review Manager version 5.4 (RevMan) software was used to perform the statistical analysis. The Relative Risk with a 95% confidence interval (95% CI) was calculated. A result with a p-value < 0.05 was considered statistically significant. Heterogeneity was assessed with tau² and the index I².

A fixed effect model was used for the analysis as it constitutes a valid way to test the null hypothesis of absence of effect. In addition, the random effect model requires an estimation of the between-studies-variance which is unreliable with a small number of studies¹¹.

6. REB analysis

The REB method ⁶ considers the overall risk of bias judgment of a specific criterion of a RCT, heterogeneity, publication bias, the confirmatory or exploratory character of a judgment criteria and the number of concluding RCTs ⁶. The meta-analysis includes only judgment criteria with an overall low risk of bias according to the ROB2 ⁸.

A confirmatory criterion is prespecified in the protocol and the analysis considers the global risk alpha and the multiplicity of tests. In other case, it is considered exploratory and at risk of false positive leading only to a hypothesis.

A concluding trial has a significantly significant result on a confirmatory judgment criterion with an overall low risk of bias ⁶.

The publication bias was no estimated in our analysis, the statistical power of a funnel plot being weak when an insufficient number of RCTs is involved, making the estimation unreliable ¹².

III. RESULTS

1. RCTs eligibility

Among the 25 RCTs included in the meta-analysis of Shah et al. ², 8 were excluded because they did not include a placebo ^{13–15}, 4 did not measure the single effect of vitamin D ^{16–19}, 1 was single-blind ²⁰ (figure 1).

2. Risk of bias assessment

Eight RCTs were at low risk of bias ^{4,21–27}, 7 had some concerns ^{28–34} and 2 were at high risk of bias ^{35,36} (figure 2). Among the 9 RCTs with some concerns and high risk, bias were twice related to the randomization process ^{32,36}, twice to the deviations from the indented interventions ^{28,35}, 3 times to missing outcome data ^{29,31,35}, 8 times to selection of the reported result ^{28–31,33–36}.

The bias related to the domain 1 were due to predictable randomizations, according to the day ³², month and year of birth leading to the unbalance of participants characteristics between groups ³⁶. Deviations from the indented interventions were due to a modified intention to treat

analysis³⁵, one single event in the study, that was not analyzed²⁸. Missing data bias were due to a high percentage of lost to follow-up (29 %, Ooms et al.³⁵) and a lack of sensitivity analyses making the impact of the missing data impossible to judge^{29,31,35}.

A fragility index at 0⁹ confirmed that 2 RCTs^{29,31,35} had “some concerns”. Seven RCTs had some concerns in the domain 5^{28–31,33–35} as the judgment criterion was not prespecified. The domain 5 of one RCT³⁶ was at high risk because of a study protocol not predefined, criteria unspecified and a selection of the most outstanding results was suspected.

There are some discrepancies between our risk of bias assessment and the assessment of Shah and al.^{2,37}. These discrepancies are reported in the Appendix 3 (supplementary file).

3. RCTs characteristics

Characteristics of the 8 RCTS^{4,21–27} are presented in table 1 (w1, w2, w7, w14, w16, w17, w19, w23), and more detailed in the Appendix 1 of the supplementary file. The selected RCTs were conducted in 9 countries, 3 continents, including participants with a minimum of 50 years old. A majority of women was observed in 6 RCTs^{21–26}, a majority of men in 2 RCTs^{4,27}.

Doses of vitamin D varied between 400²⁴, 800²¹ and 2000^{22,26} international units (IU); a weekly bolus of 10 000 IU once then 1000 IU/day²³; 60 000 IU monthly⁴; 100 000 UI four-monthly^{25,27}. The study duration varied between 2 and 6,1 years. All-cause mortality was defined as a secondary or exploratory outcome in the majority of the trials^{21–25,27} and was not prespecified in one RCT²⁶. It was defined as a primary and confirmatory outcome in one RCT⁴.

4. Hypothetico-deductive analysis

Among the 8 RCTs with a low risk, none was conclusive on all-cause mortality.

5. Analysis of results

The 8 RCTs with low risk^{4,21–27} had 30 320 participants, including 15 170 in the vitamin D group and 15 150 in the placebo group.

Three RCTs^{4,26,30} included larger age groups. Our analysis, as well as the meta-analysis of Shah et al.³⁷ included only the 75 years and older subgroups^{26,30}, or the 70 years and older subgroup⁴.

Our meta-analyses showed a statistically significant results regarding the benefit of vitamin D supplementation on all-cause mortality with a RR = 0,96 (95 % CI [0.92; 1.00]) p = 0,04. There was no heterogeneity established with a tau² and an I² = 0 % (Figure 3).

The sensitivity analysis including RCTs with some concerns ^{28–34} had a total of 35 833 participants, 17 940 in the vitamin D group and 17 893 in the placebo group. It showed a statistically significant result regarding the benefit of vitamin D supplementation on all-cause mortality with a RR = 0,96 (95 % CI [0.92; 1.00] p = 0.03. There was no heterogeneity established with a tau² and an I² = 0 % (Figure 4 supplementary file).

Our numbers and the ones in the meta-analysis of Shah and al. ³⁷ differ for 2 RCTs ^{24,31}. These differences are detailed in the Appendix 4 (supplementary file).

The funnel plot of Shah et al. ³⁷ (page 236) did not show any asymmetry in the repartition of the studies, therefore no publication bias were suspected.

According to the REB method ⁶, considering the absence of conclusive RCT, a statistically significant meta-analysis without heterogeneity nor suspected publication bias, we can conclude to a signal of evidence to be confirmed regarding the benefit of vitamin D supplementation on all-cause mortality in the 75 years and older adults.

IV. DISCUSSION

The main objective was to assess, using the REB method ⁶ whether the results of the meta-analysis of Shah et al. ² described as a « trend to reduce the risk of mortality » with a “high certainty » with the GRADE method ³⁸, constituted a conclusive evidence allowing to recommend vitamin D supplementation in this population. The REB method ⁶ concluding to a signal of evidence to be confirmed, does not support this recommendation. Our results are interpreted in different ways. Shah et al. ², consider the clinically significant result of reduction of the relative risk of 6 for 1000 sufficient to recommend supplementation which is affordable and causes few side effects. This differentiates the REB method ⁶ from the GRADE method ³⁸. Differences are observed in other domains and situations.

The REB method ⁶ assessing the meta-analysis of Truong and al. (2022) ³⁹ on the benefit of cholinesterase inhibitors on mortality, concluding to a moderate to high certainty of evidence according to the GRADE method ³⁸, shows that mortality was a confirmatory criterion in none of the RCTs included. Despite a positive metanalysis, it leads to an absence of evidence. The example of vitamin D benefit on acute respiratory tract infections ⁴⁰ was assessed as an absence

of evidence according to the REB method ⁶. Among 27 RCTs included, 9 were confirmatory and 1 conclusive, with a negative meta-analysis.

This illustrates as well the thinking of Bauchner and Ioannidis on study results interpretation ⁴¹, that retain a part of subjectivity, potentially influenced by conflicts of interest. In a guideline analysis on vitamin D, these conflicts of interest are related to the recommendation of vitamin D prescriptions ⁴².

A point that raises questions is the assessment of bias risk. Our assessment and Shah and al. ² differ on 13 RCTs among the 17 selected (Appendix 3) which clearly demonstrate the subjectivity of the ROB2 tool ¹⁰. Among the 25 RCTs of Shah et al. ², 10 are at low risk with a 53,47 % weight ^{4,14,16,22,25,26,28,29,33,34} against 8 in our analysis ^{4,21-27}, 11 had some concerns ^{13,17,18,20,21,23,24,27,30,32,36} with a 44,93 % weight against 8 in our analysis ²⁸⁻³⁴ and 4 are at high risk ^{15,19,31,35} with a 1,60 % weight against 2 in our analysis ^{35,36}. Considering the absence of ROB2 ⁸ judgment justification by Shah and al. ³⁷, it had not been possible to compare these differences in a more detail.

A secondary analysis presented in the supplementary file of Shah et al. ³⁷ ranked the RCTs by risk of bias. The meta-analysis of 10 RCTs with low risk ^{4,14,16,22,25,26,28,29,33,34} including 28 987 participants showed a RR = 0.98 (95 % CI [0.93; 1.03]). This result was not reported in the conclusion and was opposed to the trend to reduce mortality with high certainty. It makes an absence of effect very plausible. Sensitivity analysis according to the risk of bias are recommended to test the validity of results including high risk of bias studies ⁴³. A discrepancy of results should downgrade the level of certainty.

The secondary analysis ³⁷ shows the effects of the studies having some concerns RR = 0.95 (95 % CI [0.89; 1.01]) and high risk RR = 0.75 (95 % CI [0.55; 1.03]). The confidence intervals tend to a benefit of supplementation and are larger than the one including low risk RCTs RR = 0.98 (95 % CI [0.93; 1.03]). Because no heterogeneity was observed ($I^2 = 0\%$), smaller samples could explain the large CI ⁴⁴ and attest of the « small study effect » ⁴⁵ that are frequently at higher risk of bias and do not necessarily provide more information.

Thus, our study shows that there is a difference in assessment of the level of evidence in the efficacy of vitamin D in the population aged over 75 on all-cause mortality, associated with a

subjective interpretation of results depending on the consideration of the risk of bias and the exploratory or confirmatory character of a judgment criterion.

The REB method ⁶ aims to define a priori what a solid evidence is, through a predefined and transparent method of interpretation and reading of reproducible results, reducing the risk of false positive.

V. CONCLUSION

The REB method ⁶ applied to the RCTs included in the meta-analyses of Shah et al.², leads to conclude to a signal of evidence regarding the benefit of vitamin D on all-cause mortality in the 75 years and older population. The weak recommendation of the American Society of Endocrinology does not seem justified.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All the authors contributed to the design and development of the study; the analysis and interpretation of the data; the writing of this article; the critical analysis and approved the submitted version.

DATA AVAILABILITY: Original data generated and analyzed during this study are included in this published article or in the data repositories listed in references.

DISCLOSURES: The authors declare that they have no conflict of interests.

ORCID:

Rémy Boussageon: <https://orcid.org/0000-0002-8918-3186>

Natalia Kostakis: <https://orcid.org/0009-0005-2061-8937>

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(8):1907-1947. doi:10.1210/clinem/dgae290
2. Shah VP, Nayfeh T, Alsawaf Y, et al. A systematic review supporting the Endocrine Society clinical practice guidelines on Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(8):1961-1974. doi:10.1210/clinem/dgae312
3. HAS - Direction de l’Evaluation et de l’Accès à l’Innovation. Avis de La Commission de La Transparence Sur UVECAPS (Cholécalciférol) 1 000 et 20 000 UI, Capsule Molle. Haute Autorité de Santé (HAS); 2021. <https://www.has-sante.fr>
4. Neale RE, Baxter C, Romero BD, et al. The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(2):120-128. doi:10.1016/S2213-8587(21)00345-4
5. Zhang Y, Fang F, Tang J, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* Published online August 12, 2019;14673. doi:10.1136/bmj.14673
6. Boussageon R, Blanchard C, Charuel E, et al. Project rebuild the evidence base (REB): A method to interpret randomised clinical trials and their meta-analysis to present solid benefit-risk assessments to patients. *Thérapie.* 2023;78(4):353-365. doi:10.1016/j.therap.2022.10.008
7. PRISMA 2020 statement: an uptdated guideline for reporting systematic reviews. PRISMA statement. Accessed March 1, 2026. <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-statement>
8. Risk of bias tools: RoB 2 tool. Accessed March 1, 2026. <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool>
9. Ridgeon EE, Young PJ, Bellomo R, Mucchetti M, Lembo R, Landoni G. The fragility index in multicenter randomized controlled critical care trials. *Crit Care Med.* 2016;44(7):1278-1284. doi:10.1097/CCM.0000000000001670

10. Murad MH, Mustafa R, Morgan R, Sultan S, Falck-Ytter Y, Dahm P. Rating the quality of evidence is by necessity a matter of judgment. *J Clin Epidemiol.* 2016;74:237-238. doi:10.1016/j.jclinepi.2015.11.018
11. Vickers AJ, Assel M, Dunn RL, MacLennan G, Becker BJ, Riley RD. Guidelines for meta-analyses and systematic reviews in urology. *Eur Urol.* 2025;88(5):421-426. doi:10.1016/j.eururo.2025.07.021
12. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011;343:d4002. doi:10.1136/bmj.d4002
13. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ.* 2005;330(7498):1003. doi:10.1136/bmj.330.7498.1003
14. Burleigh E, McColl J, Potter J. Does vitamin D stop inpatients falling? A randomised controlled trial. *Age Ageing.* 2007;36(5):507-513. doi:10.1093/ageing/afm087
15. Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, Masud T, Hosking DJ. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck Of Femur (NONOF) study. *Age Ageing.* 2004;33(1):45-51. doi:10.1093/ageing/afh002
16. LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium–vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol Ser A.* 2009;64A(5):559-567. doi:10.1093/gerona/ glp006
17. Brazier M, Grados F, Kamel S, et al. Clinical and laboratory safety of one year's use of a combination calcium + vitamin D tablet in ambulatory elderly women with vitamin D insufficiency: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2005;27(12):1885-1893. doi:10.1016/j.clinthera.2005.12.010
18. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 1992;327(23):1637-1642. doi:10.1056/NEJM199212033272305

19. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the DECALYOS II study. *Osteoporos Int.* 2002;13(3):257-264. doi:10.1007/s001980200023
20. Houston DK, Tooze JA, Demons JL, et al. Delivery of a vitamin D intervention in homebound older adults using a meals-on-wheels program: a pilot study. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(9):1861-1867. doi:10.1111/jgs.13610
21. Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, et al. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D3 and/or calcium (RECORD trial). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):614-622. doi:10.1210/jc.2011-1309
22. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, et al. Effect of vitamin D supplementation, omega-3 fatty acid supplementation, or a strength-training exercise program on clinical outcomes in older adults: the DO-HEALTH randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(18):1855-1868. doi:10.1001/jama.2020.16909
23. Flicker L, MacInnis RJ, Stein MS, et al. Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(11):1881-1888. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.00468.x
24. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1996;124(4):400-406. doi:10.7326/0003-4819-124-4-199602150-00003
25. Lyons RA, Johansen A, Brophy S, et al. Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int.* 2007;18(6):811-818. doi:10.1007/s00198-006-0309-5
26. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019;380(1):33-44. doi:10.1056/NEJMoa1809944
27. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community:

- randomised double blind controlled trial. *BMJ*. 2003;326(7387):469.
doi:10.1136/bmj.326.7387.469
28. Witham MD, Price RJG, Struthers AD, et al. Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension: the VitDISH randomized controlled trial. *JAMA Intern Med*. 2013;173(18):1672-1679.
doi:10.1001/jamainternmed.2013.9043
29. Glendenning P, Zhu K, Inderjeeth C, Howat P, Lewis JR, Prince RL. Effects of three-monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility, and muscle strength in older postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2012;27(1):170-176. doi:10.1002/jbmr.524
30. Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):438-447. doi:10.1016/S2213-8587(17)30103-1
31. Lips P, Binkley N, Pfeifer M, et al. Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D3 compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(4):985-991.
doi:10.3945/ajcn.2009.28113
32. Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2002;17(4):709-715. doi:10.1359/jbmr.2002.17.4.709
33. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(18):1815-1822. doi:10.1001/jama.2010.594
34. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, et al. Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):703-711.
doi:10.1001/jamainternmed.2015.0225

35. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(4):1052-1058. doi:10.1210/jcem.80.4.7714065
36. Inkovaara J, Gothoni G, Halttula R, Heikinheimo R, Tokola O. Calcium, vitamin D and anabolic steroid in treatment of aged bones: double-blind placebo-controlled long-term clinical trial. *Age Ageing.* 1983;12(2):124-130. doi:10.1093/ageing/12.2.124
37. Shah V, Nayfeh T, Alsawaf Y, et al. Supplemental file for a systematic review supporting the Endocrine Society clinical practice guidelines on vitamin D. Published online April 30, 2024. doi:10.6084/m9.figshare.25723914.v1
38. GRADE. Cochrane training. Accessed February 24, 2026.
<https://www.cochrane.org/fr/learn/courses-and-resources/cochrane-methodology/grade>
39. Blanchard C, Laforest F, Vaillant-Roussel H, Boussageon R. A Rebuild the Evidence-Base-reading of cholinesterase inhibitors' effect on all-cause mortality in patients with dementia. *J Clin Epidemiol.* 2024;172:111396. doi:10.1016/j.jclinepi.2024.111396
40. Bironneau V, Palamede ML, Charuel E, et al. Vitamin D lacks efficacy: A re-analysis of a systematic review using the REB method. *Fundam Clin Pharmacol.* 2025;39(4):e70011. doi:10.1111/fcp.70011
41. Bauchner H, Ioannidis JPA. The subjective interpretation of the medical evidence. *JAMA Health Forum.* 2024;5(3):e240213. doi:10.1001/jamahealthforum.2024.0213
42. Fraile Navarro D, López García-Franco A, Niño de Guzmán E, et al. Vitamin D recommendations in clinical guidelines: a systematic review, quality evaluation and analysis of potential predictors. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):e14805. doi:10.1111/ijcp.14805
43. Hopewell S, Boutron I, Altman DG, Ravaud P. Incorporation of assessments of risk of bias of primary studies in systematic reviews of randomised trials: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2013;3(8):e003342. doi:10.1136/bmjopen-2013-003342
44. du Prel JB, Hommel G, Röhrig B, Blettner M. Confidence Interval or P-value? *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(19):335-339. doi:10.3238/arztebl.2009.0335

45. Small study effects in diagnostic imaging accuracy: a meta-analysis | radiology | JAMA network open | JAMA network. Accessed February 27, 2026.
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2795632>

VIII. REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

Monsieur le professeur **Jean-Christophe LEGA**, je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir accepté de présider ce jury. C'est un honneur pour moi que vous y apportiez votre regard expert dans le domaine de la thérapeutique.

Monsieur le professeur **Rémy BOUSSAGEON**, pour avoir dirigé cette thèse et pour votre grande aide dans ce travail. Vos conseils avisés, votre disponibilité et votre efficacité m'ont beaucoup inspirée.

Madame la professeure **Sabine MAINBOURG**, je vous remercie d'avoir pris part à ce jury et de me faire l'honneur de juger mon travail. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon respect.

A mes enseignants et chefs

A mes chefs des urgences, **Christophe** pour tes connaissances, ton calme et ta bonté inspirants, **Simon** pour ta bonne humeur et tes blagues, **Caroline** et **Antoine C.** pour votre gentillesse et bienveillance, **Amine** pour ces discussions musicales et jeux de mots, **Claire** pour m'avoir sauvée lors de ma première garde, **Ensaf** pour tes explications limpides et ton soutien.

A mes cheffes préférées **Bérengère** et **Sidonie**, pour avoir été des mentores exceptionnelles. Votre duo à la Troy/McNamara me fera toujours sourire.

J'ai énormément apprécié ce stage en gériatrie à vos côtés qui m'aura tant appris (et amusée) Vous avez mes plus sincères gratitude et respect.

Damien, je me souviendrai toujours des expressions incroyables que tu notes par ci par là et merci pour ta pédagogie professorale.

A l'équipe paramédicale de gériatrie

Tout particulièrement à toi **Isabelle**. Ton gout pour les voyages et la liberté est un bel exemple, peut-être que je viendrai avec toi un de ces quatre pour d'autres moments de fous rires.

Aux prochains stages et aux belles rencontres à venir

Aux enseignants qui m'ont accompagnée de la primaire jusqu'au bac,
On ne vous remercie jamais assez malgré le grand impact que vous avez

A mes amis

A **Chloé**, merci d'avoir traversé tous ces moments difficiles avec moi ainsi que ces moments de joie et de folie. Je serai toujours là pour toi mon poussin.

A **Marine**, j'admire ton investissement et entrain dans tout ce que tu fais, trop de peps. Hâte qu'on se recrame au soleil ensemble.

A **Héloïse**, à tes conseils d'une grande sagesse et nos jeux de cartes. Il faut qu'on se la programme cette soirée depuis le temps.

A **Florentine**, ma copine de dessin par excellence. On ne se voit que peu, je ne sais pas où est-ce que tu crapahutes en ce moment mais j'espère que tu t'amuses.

A nos prochains moments réunies toutes les cinq, idéalement sous un soleil tropical, merci

Aux potes de la salle **Maxime, Lou, Perrine, Julien, Sacha, Aurelien, Pierre, Esteban, Gonzague** vous embellissez toutes mes séances et grâce à vous je sors à 21h au lieu de 19h30

Aux potes de l'externat, je ne citerai le nom de ce groupe ici. **Elo, Gauth, Hono, Thomas, Tanguy, Fab, Chris, Juliette, Emeline, Apo, Damien, Simon, Hannah, Matthieu et Brad Pitt**. A ces soirées et vacances, aux prochains weekend skis que je manquerai probablement.

A mes amies du lycée, **Leyla, Kenza, Eva, Ayline** A ces moments d'insouciance et ces fous rires en cours.

A mes nageuses préférées **Juliette et Alex**.

A mes premières coloc **Koraline, Manon, Camille** et ces soirées passées à rire et danser.

A **Amna**, on ne l'avait pas vu venir ce semestre... A tous ces cafés consommés et ces histoires qui nous ont régallées. Comment espérer meilleure co-interne.

A **Lia**, je n'aurais jamais vu des pupilles aussi dilatées. A nos prochaines retrouvailles.

A **Giannis** pour toutes ces balades en voiture à 5h du mat en écoutant du rap grec.

A **Bibi**, parce que tu es bien la seule à partager mes goûts musicaux.

A **Emma**, on en aura fait du chemin depuis cet anniversaire chez toi à faire des batailles d'eau dans la cour...Hâte de découvrir la suite

A ma famille

A mes chers parents qui ont traversé tant d'épreuves pour en arriver là.

A ma **maman**, pour ta patience, ton soutien, toutes ces 45 minutes de massage pendant que je révisais pour la pl.

Merci de m'avoir appris tant de choses, merci pour toutes ces heures que tu passais au piano avec moi.

A mon **papa**, pour ta sagesse et tes conseils avisés, toutes tes anecdotes qui nous inspirés ou amusés.

Merci de m'avoir transmis ton intérêt pour l'art et pour tous ces plats bien chargés que tu prépares à 6h du matin.

A **Vasil**, ce kite-kiffeur qui aurait pu être fils de ministre. Tu ne le sais probablement pas mais tu as toujours été mon modèle surtout quand tu menaçais avec ton poing les garçons qui nous embêtaient.

Merci d'être un grand frère exceptionnel.

A **Ana**, ma meilleure amie,

Merci pour tous ces souvenirs et les barres qu'on se tape

A tous ces étés à manger du miel (ou un regrettable Souv') à 1h du mat en écoutant Lana Del Rey. Je n'aurais pas imaginé meilleure petite sœur.

A **Theia Irini**, notre deuxième mère,

Merci pour toutes ces journées à la plage accompagnées de tomate feta et nectarines.

Et toutes ces escapades nocturnes à Athènes

A mon oncle **Achilleas**, ta femme et mes cousines **Xenia** et **Silia**

A mes **Papou**, **Giagia**, **Nona Dea** et **Baba Din**, je pense fort à vous. J'aurais tant aimé avoir eu plus de temps avec vous. Merci pour tous les souvenirs d'enfance, je ne vous oublierai jamais.

A ma **nona Tota**, pour m'avoir appris à lire et écrire le grec et **nonos Giannis**

A ma **nona Olga** et mon **nonos Vasilis**, pour tous ces spectacles dans votre jardin, et à vos quatre adorables enfants **Ioanna, Christina, Angelos** et **Christos-Ilias**

A tous mes cousins et cousines **Juna, Tonela, Fabiola, Orion, Olgert, Megi, Juxhin, Evadiolla** et **Rina**

A mes oncles et tantes, **Luljeta, Besnik, Bashkim** et **Zoica**

A mon oncle **Lulo**

A teta **Oli**

A **Pascal**. Je te citerais presque en auteur de cette thèse. Merci d'être aussi solide, de me soutenir et de me tirer vers le haut. Je suis heureuse d'être avec toi. A tous les moments passés et à venir ensemble.

(STP viens au concert de Limp Bizkit)

A **Francisca** et **Philippe**, pour votre accueil chaleureux, votre grande gentillesse et tous ces chocolats.

Nom, prénom du candidat : KOSTAKIS, Natalia

CONCLUSIONS

Les résultats des essais contrôlés randomisés sur la supplémentation en vitamine D et son bénéfice sur la mortalité totale sont contradictoires. En France, la supplémentation chez les personnes âgées de plus de 75 ans est recommandée à hauteur de 1000 unités internationales de vitamine D3 quotidienne. Cela rejoint les recommandations américaines d'endocrinologie qui établit en juillet 2024, à travers un accord d'experts des normes de supplémentation par catégorie d'âge et de populations.

Une méta-analyse publiée en 2024 appuie ces recommandations à travers 14 questions, avec un « potentiel bénéfice sur la réduction de mortalité totale » certain selon la méthode GRADE, chez les personnes de plus de 75 ans, RR = 0,96 (IC 95% [0,93 ; 1,00]). L'intervalle de confiance est proche de l'absence d'effet.

D'autres essais et méta-analyses concluent à l'absence significative d'effet comme l'essai australien incluant 21 315 personnes âgées de plus de 60 ans et l'analyse de sensibilité chez les plus de 70 ans, HR = 1,04 (IC95% [0,87 ; 1,15]).

Le but de notre étude était de d'évaluer le niveau de preuve concernant la supplémentation en vitamine D sur la mortalité des personnes âgées de plus de 75 ans à travers la méta-analyse de Shah et al. (2024) appuyant les recommandations américaines, en utilisant la méthode solide « Rebuilt the Evidence Base » (REB) d'interprétation de résultats.

Sur les 25 essais contrôlés randomisés, 17 étaient des essais randomisés, contrôlés par placebo, en double aveugle, publiés, isolant la vitamine D et répondaient ainsi aux critères de sélection. Parmi ces 17 essais, 8 essais à bas risque selon le ROB2 avec un total de 30 320 participants, étaient analysés avec la méthode REB. Notre méta-analyse mettait en évidence un bénéfice de supplémentation : RR = 0,96 (IC 95% [0,92 ; 1,00]), $p = 0,04$. Il n'y avait pas d'hétérogénéité ($\text{Tau}^2 = \text{I}^2 = 0\%$) ni de biais de publication suspectés. Aucun essai n'était concluant sur la mortalité totale. Ces résultats permettaient de conclure à un signal de preuve à confirmer selon la méthode REB.

Nos résultats et ceux de Shah et al. étaient semblables malgré des évaluations de risque de biais par le ROB2 différentes.

Les analyses de sensibilité de Shah et al. n'incluant que les essais à bas risque « low » ne mettaient pas en évidence d'effet RR= 0,98 (IC 95% [0,93 ; 1,03]). Ce résultat était contradictoire avec le résultat faible mais certain de bénéfice sur la mortalité. Cette analyse, non présentée dans la conclusion, rend l'absence d'effet très plausible. Les analyses de sensibilité selon le risque de biais des études sont recommandées pour tester la solidité des résultats incluant des essais à haut risque de biais. Cette discordance de résultats devrait en principe dégrader le niveau de certitude. Cela illustre la part subjective d'interprétation de résultats qui pourrait être favorisée par des conflits d'intérêt potentiellement corrélés aux recommandations de prescription de vitamine D.

Notre étude montre qu'il existe une différence d'évaluation du niveau de preuve de l'efficacité de la vitamine D chez les sujets âgés de plus de 75 ans sur la mortalité totale en rapport avec une interprétation subjective de résultats selon la prise en compte ou non du risque de biais et du caractère exploratoire ou confirmatoire des critères de jugement des essais.

La méthode REB a pour but de définir a priori ce qu'est une preuve solide à travers une méthode systématisée, prédéfinie et transparente d'interprétation et de lecture de résultats reproductibles réduisant le risque de faux positifs. Cette méthode appliquée aux essais inclus dans la méta-analyse de Shah et al. permet de conclure à un signal à confirmer concernant le bénéfice de la vitamine D sur la mortalité totale des personnes âgées de plus de 75 ans. La recommandation faible de la société américaine d'endocrinologie ne paraît pas justifiée.

Le Président de jury,
Nom, Prénom
Signature

Jean-Christophe LEGA

VU,
Le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux

Professeur Philippe PAPAREL



Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 18.05.16

KOSTAKIS Natalia

La supplémentation en vitamine D réduit-elle la mortalité des personnes âgées ? Une revue de méta-analyse d'essais contrôlés randomisés selon la méthode REB

Vitamin D supplementation and mortality in the elderly: A review of a meta-analysis of randomized controlled trials using the REB method

RESUME Les résultats des essais contrôlés randomisés visant à évaluer la supplémentation en vitamine D chez les personnes âgées concernant le bénéfice sur la mortalité sont discordants. La société américaine d'endocrinologie a établi en 2024 des recommandations de supplémentation en vitamine D à travers un accord d'experts, appuyées par la méta-analyse de Shah et al. parue en 2024. L'objectif de notre étude était d'évaluer le niveau de preuve concernant la réduction de mortalité chez les personnes âgées de plus de 75 ans, à travers la méta-analyse de Shah et al., en utilisant la méthode REB, permettant d'appuyer ou non à travers une méthode d'interprétation solide les recommandations américaines.

Notre méta-analyse était positive et incluait 8 essais contrôlés randomisés à bas risque de biais d'après le ROB2, avec un total de 30 320 participants. Malgré ce résultat, l'absence d'hétérogénéité ou de biais de publication suspectés, nous ne pouvons conclure qu'à un signal à confirmer devant l'absence d'essais concluant. La recommandation de la société américaine ne semble pas justifiée.

The results of randomized controlled trials on the benefit of vitamin D supplementation on mortality in the elderly are conflicting. The American society of endocrinology established in 2024, recommendations through a panel of experts' agreement supported by the meta-analysis of Shah and al., 2024. The aim of our study was to determine the level of evidence on the reduction of mortality in the population aged over 75, through the meta-analysis of Shah and al., using the REB method, to confirm or not the American recommendations through a solid method of interpreting results. Our meta-analysis was positive and included 8 randomized controlled trials with a low risk of bias according to the ROB2 and a total of 30 320 participants. Despite this result, the absence of suspected heterogeneity and publication bias, we conclude to a signal of evidence as none of the study was conclusive. The recommendation of the American society of endocrinology does not seem justified.

MOTS CLES vitamine D, mortalité totale, méthode REB, essais contrôlés randomisés, méta-analyse

JURY

Président : Monsieur le Professeur LEGA Jean-Christophe
Membres : Monsieur le Professeur BOUSSAGEON Rémy
Madame la Professeure MAINBOURG Sabine

DATE DE SOUTENANCE Jeudi 4 juin 2026
