

- ➔ Il est bien établi que l'administration de **suppléments en acide folique** aux alentours de la conception diminue de 50 à 70% le risque de malformations du tube neural [voir Folia de février 1998, novembre 1998 et juillet 1999]. Cette constatation a conduit bon nombre de pays à promouvoir l'usage de suppléments en acide folique: la dose recommandée est de 0,4 mg p.j. en prévention primaire et de 4 mg p.j. en prévention secondaire, et ce en principe pendant les 8 semaines qui précèdent la conception jusque et y compris le 2<sup>ème</sup> mois de la grossesse. Il ressort néanmoins d'une étude de cohorte rétrospective [*Brit Med J* 2005; 330: 571-3 et 574-5] portant sur plus de 13 millions de naissances que cela n'a pas permis de diminuer la prévalence des malformations du tube neural en Europe depuis 1991, entre autres par manque de suivi de ces recommandations. Les auteurs plaident dès lors pour la promotion de l'utilisation de suppléments en acide folique conjointement à la mise en place d'un programme visant à augmenter la teneur en acide folique dans l'alimentation (par ex. dans la farine). Par ailleurs, on ne dispose d'aucune preuve quant à une éventuelle augmentation du risque de cancer du sein associée à la prise d'acide folique aux alentours de la conception, comme cela a été suggéré antérieurement [*Geneesmiddelenbulletin* 2005; 39: 49-54].
- ➔ Le traitement du trouble maniaco-dépressif (ou trouble bipolaire) a été discuté dans les Folia de décembre 1999, et n'a pas fondamentalement changé depuis. Un article paru récemment dans *La Revue Prescrire* [2005;25:363-7] fait le point sur le **traitement préventif des récidives dans les troubles bipolaires**. Il y est écrit que le lithium reste ici le traitement de référence. La carbamazépine et l'acide valproïque sont des médicaments de deuxième choix, par exemple en cas d'efficacité insuffisante du lithium, mais leur efficacité est nettement moins étayée par rapport au lithium. La lamotrigine, qui est enregistrée comme antiépileptique sous le nom de spécialité Lamictal®, a été enregistrée récemment sous le nom de spécialité Lambipol® pour la prévention des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires [voir Folia d'avril 2005]. La lamotrigine ne paraît pas plus efficace que le lithium et peut provoquer des réactions cutanées graves (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens Johnson). Des neuroleptiques sont souvent prescrits comme traitement d'entretien, mais aucun effet spécifique sur l'humeur n'a été démontré et ils peuvent entraîner de nombreux effets indésirables. L'utilisation prolongée d'antidépresseurs doit être évitée vu le risque de déclenchement de récidives maniaques.

---

*suite de la page 9*

Les données actuelles n'indiquent pas un risque accru d'ostéonécrose de la mâchoire chez les patients traités par un diphosphonate pour ostéoporose. La prudence est toutefois de rigueur vu que, jusqu'à présent, les diphosphonates n'ont que très peu été utilisés par voie intraveineuse dans l'ostéoporose. L'ostéonécrose de la mâchoire est très difficile à traiter, de sorte que toutes les mesures visant à prévenir cette affection sont extrêmement importantes.

## DIPHOSPHONATES ET RISQUE D'OSTÉONECROSE DE LA MÂCHOIRE

Les diphosphonates alendronate (Fosamax<sup>®</sup>), acide ibandronique (Bondronat<sup>®</sup>), pamidronate (Aredia<sup>®</sup>, Merck-Pamidronate<sup>®</sup>, Pamidronaat-Mayne<sup>®</sup>), clodronate (Bonfos<sup>®</sup>, Ostac<sup>®</sup>), étidronate (Osteodidrone<sup>®</sup>), risédronate (Actonel<sup>®</sup>), tiludronate (Skelid<sup>®</sup>) et acide zolédronique (Aclasta<sup>®</sup>, Zometa<sup>®</sup>) sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse ostéoclastique. Ils sont utilisés entre autres dans l'ostéoporose post-ménopausique et pour le traitement de l'hypercalcémie grave dans certaines affections hématologiques et dans des processus tumoraux; les indications mentionnées dans les notices des différents diphosphonates sont variables.

Au cours des dernières années, le Centre Belge de Pharmacovigilance a reçu plus de 100 notifications d'ostéonécrose de la mâchoire (maxillaire inférieur ou supérieur) chez des patients traités par voie intraveineuse par les diphosphonates acide zolédronique et pamidronate. Dans la moitié des cas environ, le patient n'avait été traité que par un seul diphosphonate: le plus souvent l'acide zolédronique, rarement le pamidronate. Dans l'autre moitié des cas, le patient avait été traité successivement par le pamidronate et ensuite par l'acide zolédronique. Un patient était traité pour ostéoporose; tous les autres étaient des patients cancéreux qui, outre le diphosphonate, étaient aussi traités par chimiothérapie et éventuellement par des corticostéroïdes ou de la radiothérapie. Le délai entre le début du traitement et l'apparition de l'ostéonécrose de la mâchoire était très variable (de quelques mois à quelques années).

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (surtout au niveau du maxillaire inférieur) chez des patients traités par des diphosphonates ont aussi été rapportés dans d'autres pays, ou décrits dans la littérature [e.a. *J. Clin Oncol* 2005;23;8580-7; *New Engl J Med* 2005; 353: 99-102]. La plupart des cas rapportés ailleurs concernent l'acide zolédronique et le pamidronate (parfois utilisés de manière séquentielle), mais exceptionnellement aussi l'alendronate (par voie orale), l'étidronate (par voie orale), le risédronate (par voie orale) ou l'acide ibandronique (par voie orale ou intraveineuse).

Il s'agit presque toujours de patients atteints d'un cancer, et d'autres facteurs de risque de survenue d'une ostéonécrose de la mâchoire sont présents: chimiothérapie, corticothérapie, radiothérapie au niveau de la mâchoire, hygiène buccale insuffisante, intervention dentaire (p. ex. extraction dentaire).

Bien que le lien de causalité entre l'utilisation de diphosphonates et la survenue d'une ostéonécrose de la mâchoire ne soit pas clairement établi, il est recommandé, avant d'instaurer un traitement par des diphosphonates chez des patients cancéreux, d'effectuer un examen dentaire approfondi et, si nécessaire, des soins dentaires préventifs, et dans la mesure du possible d'éviter toute intervention dentaire pendant le traitement. En cas de suspicion d'ostéonécrose de la mâchoire, il est important que le patient soit examiné par un spécialiste en soins dentaires.

*suite p. 8*