

# Folia

## Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel  
Décembre 2010  
Volume 37  
Numéro 12

---

Fiches de transparence: mise à jour  
> **p. 100**

---

Courrier du lecteur  
Fonction rénale et médicaments  
> **p. 105**  
Choix d'un traitement  
contraceptif  
> **p. 106**

---

Annonce: usage rationnel des  
benzodiazépines  
> **p. 106**

---

Bon à savoir: paracétamol et  
asthme chez l'enfant: aucun  
argument en faveur d'une relation  
de causalité  
> **p. 107**

---

Informations récentes novembre 2010  
> **p. 107**

---

Pharmacovigilance  
Allopurinol et  
gingivo-stomatite  
> **p. 108**  
Suppléments en calcium: risque  
d'infarctus du myocarde ?  
> **p. 108**

---

## CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Dans les Folia du mois de juin dernier est parue la première partie de la mise à jour des Fiches de transparence. Comme nous vous l'annoncions alors, vous retrouverez dans le présent numéro la deuxième partie de la mise à jour. La publication dans les Folia, tous les six mois, des mises à jour des Fiches de transparence vous permet de rester informés, en quelques pages, des nouvelles données concernant toute une série de sujets essentiels.

Ce numéro reprend également deux courriers de lecteurs. La rédaction remercie les lecteurs qui nous envoient leurs réactions. Cela nous aide à rectifier des erreurs ou à apporter des informations supplémentaires intéressantes.

---

## REMERCIEMENT AUX EXPERTS

Les Folia sont édités sous la responsabilité du C.B.I.P. Les trois rédacteurs en chef sont assistés par les membres du Comité de rédaction et de nombreuses autres personnes. Lors de la préparation des articles, ceux-ci sont régulièrement revus par des experts. Nous les en remercions ainsi que tous les collaborateurs de la rédaction. Nous remercions particulièrement les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires en 2010: Y. Antonissen, H. Beele, W. Betz, J. Bosmans, D. Boudry, R. Cauwels, K. Cauwerts, P. Chevalier, T. De Backer, J. De Hoon, F. De Keyser, J.J. Delaey, J. Delanghe, M. De Meyere, P. De Paepe, A. De Sutter, M. De Vos, M. Dhont, K. Elinck, R. Fiase, E. Florence, F. Froyman, H. Habraken, P. Hainaut, J. Hamdani, A. Herchuelz, C. Hermans, M. Jadoul, R. Kinget, M. Marinello, C. Mathieu, M.A. Mouyart, P. Neels, F. Nobels, A. Persu, W. Peetermans, B. Pirotte, M. Ponchon, M. Temmerman, F. Toussaint, J. Van Bouchaute, P. Van Crombrugge, P. Van Damme, J. Vandenhoven, F. Van Gompel, J. Vanobbergen, M. Van Ranst, J. Verhaegen, G. Verpooten, H. Verstraelen, A. Verstraete, A.M. Vints, M. Vroenhove, J. Warlin. Nous espérons qu'ils ne seront pas offensés si toutes leurs suggestions n'ont pas été retenues. Nous vous prions de nous excuser en cas d'omission éventuelle.

Les rédacteurs en chef  
Prof. Dr. T. Christiaens

Dr. G. De Loof

Prof. Dr. J.M. Maloteaux

---

**VISITEZ NOTRE SITE WEB [www.cbip.be](http://www.cbip.be) ou [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)**

### ADRESSES DE CORRESPONDANCE

#### Rédaction

(à propos du contenu des publications du C.B.I.P.)  
C.B.I.P.

c/o Campus Heymans - Blok B, 1<sup>er</sup> étage  
De Pintelaan 185, 9000 Gent  
E-mail: [redaction@cbip.be](mailto:redaction@cbip.be)

#### Administration et problèmes techniques

C.B.I.P.

c/o Agence Fédérale des Médicaments et  
des Produits de Santé (AFMPS)

Eurostation, bloc II, 8<sup>ème</sup> étage  
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles  
Adresses e-mail:

[specialites@cbip.be](mailto:specialites@cbip.be) (à propos des spécialités reprises dans le Répertoire Commenté des Médicaments)  
[administration@cbip.be](mailto:administration@cbip.be) (changements d'adresse postale pour les pharmaciens, changements d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du Répertoire; en ce qui concerne les médecins et les dentistes, les changements d'adresse postale se font automatiquement par la Banque Carrefour de la Sécurité Sociale)  
[informatique@cbip.be](mailto:informatique@cbip.be) (à propos des aspects techniques concernant le site Web et les versions électroniques du Répertoire)

### COMITE DE REDACTION

T. Christiaens (Université Gent), G. De Loof (Domus Medica) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), rédacteurs en chef

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert, M.L. Bouffieux (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé), P. De Paepe (Université Gent), N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Université Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge), K. Vantiegheem.

---

Les Folia Pharmacotherapeutica sont publiés sous l'égide et la responsabilité du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie), a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS)

Editeur responsable:  
J.M. MALOTEAUX  
Chaussée de Bruxelles, 633  
6210 Les Bons Villers

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-  
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises  
sans l'autorisation du Bureau de rédaction. Elles ne  
peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

Un index récapitulatif des dernières années est inséré annuellement dans les Folia de décembre.

## FICHES DE TRANSPARENCE: MISE A JOUR

Seules les adaptations les plus pertinentes pour la pratique sont mentionnées ici. Vous trouverez plus d'informations dans la rubrique "Fiches de transparence" sur notre site Web [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

### Prise en charge des troubles anxieux

- La **buspirone** a été retirée du marché belge en février 2010 [voir Folia de mars 2010].  
- En France, la **duloxétine** n'est plus remboursée dans le trouble anxieux généralisé étant donné son profil de risque plus défavorable que celui des ISRS. La duloxétine pourrait être associée à davantage d'effets indésirables graves. [*La Revue Prescrire* 2009;314:895]

### Prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)

L'association de tamsulosine et de dutastéride offre un intérêt limité par rapport à la tamsulosine en monothérapie en ce qui concerne les complications liées à l'HBP; aucune amélioration cliniquement significative des symptômes n'a été observée par rapport à la monothérapie.

- Chez les hommes présentant une hypertrophie de la prostate ( $\geq 30 \text{ cm}^3$ ), l'**association de tamsulosine et de dutastéride** aboutit après 4 ans de traitement à une réduction du risque de rétention aiguë ou de chirurgie liée à l'HBP, comparé à la tamsulosine seule: 13 patients devaient être traités pendant 4 ans avec l'association pour prévenir un cas supplémentaire de rétention aiguë ou de chirurgie, comparé à la tamsulosine seule. Aucune différence significative n'a pu être démontrée par rapport au dutastéride seul. L'association entraîne en outre une amélioration statistiquement significative des symptômes, comparé à la monothérapie avec chacun de ces médicaments; la différence est cependant minime et

n'est probablement pas cliniquement significative. Le dutastéride était plus fréquemment associé à des troubles de l'érection, une éjaculation rétrograde et une diminution de la libido. [*Eur Urol* 2010;57:123-31]

- Une étude récente confirme la place limitée de l'ajout d'un **anticholinergique** au traitement chez des hommes présentant des symptômes de vessie hyperactive malgré un traitement par un alpha-bloquant. Après 12 semaines de traitement avec la toltérodine à libération prolongée, une amélioration minime et ayant peu d'impact clinique a été observée au niveau des symptômes d'hyperactivité vésicale, (par exemple miction nocturne avec notion d'urgence: 1 miction de moins toutes les 5 nuits). [*Eur Urol* 2009;56:534-43]

### Prise en charge de l'insomnie

Les résultats d'une méta-analyse récente concernant la diminution progressive d'un traitement aux **benzodiazépines** confirment que la diminution progressive est associée aux plus grandes chances de réussite, qu'il n'y a pas de preuves convaincantes en faveur de la plus-value des médicaments d'appoint, et que l'accompagnement psychologique augmente les chances de réussite. Une intervention minimale de la part du médecin généraliste (envoi d'une lettre invitant le patient à arrêter le traitement ou envoi d'une brochure) peut aboutir, au moins pour une partie des patients, à une diminution progressive du traitement avec succès (entre 8 et 40% selon l'étude) [*La Revue Prescrire* 2010;319:372].

## Rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins)

- La plus longue étude concernant la **désensibilisation par voie sublinguale** avec un extrait allergénique de pollen de graminées chez des adultes a étudié l'effet d'un traitement de 3 ans et a constaté une plus-value statistiquement significative, mais avec un impact clinique limité, en ce qui concerne les symptômes et l'utilisation de médicaments. Une étude menée auprès d'enfants a trouvé des résultats comparables. Les patients inclus dans les études avaient encore toujours besoin d'un traitement d'appoint. Le médicament est enregistré mais n'est pas disponible en Belgique (situation au 01/12/2010). [*Drug Ther Bull* 2010;48:54-6]

- Le **montélukast** diminue les symptômes nasaux et conjonctivaux de la rhino-conjonctivite allergique et améliore la qualité de vie, comparé au placebo. Quelques données limitées révèlent que le montélukast est aussi efficace que les antihistaminiques H<sub>1</sub> oraux ou que les vasoconstricteurs oraux. Le montélukast est toutefois moins efficace que les corticostéroïdes par voie nasale pour soulager les symptômes de rhinite. Des études récentes confirment que l'association d'antagonistes des récepteurs aux leucotriènes et d'antihistaminiques oraux n'apporte aucun avantage clinique par rapport à chacun de ces traitements utilisé en monothérapie. [Hay fever in adolescents and adults. *BMJ Clin Evid* (version en ligne, consultée le 04/10/2010)].

## Prise en charge de la fibrillation auriculaire

En cas de fibrillation auriculaire, un "rate control" (consistant à diminuer la fréquence ventriculaire sans viser un retour en rythme

sinusal) peut être d'application. Il ressort d'une étude randomisée qu'un contrôle très strict de la fréquence ventriculaire (visant à maintenir la fréquence cardiaque au repos en dessous de 80/minute) n'est pas plus efficace qu'un contrôle moins strict (fréquence cardiaque au repos < 110/minute) dans la prévention d'accidents cardio-vasculaires majeurs (mortalité, embolies, hémorragies et arythmie) [voir Folia de septembre 2010].

## Prise en charge du diabète de type 2

### *Glinides*

Chez les patients non obèses déjà traités à l'insuline, l'ajout de metformine paraît aussi efficace que l'ajout de répaglinide en ce qui concerne le contrôle de la glycémie et le besoin en insuline. La prise de poids était moins fréquente chez les patients traités par la metformine. [*BMJ* 2009;339:b4324]

### *Incrétinomimétiques*

L'exénatide sous une forme à usage hebdomadaire n'est pas disponible en Belgique. Cette forme a un effet pro-arythmogène potentiel.

Il ressort d'études que le liraglutide (en association à des antidiabétiques oraux) est un peu plus efficace que d'autres antidiabétiques oraux en ce qui concerne le contrôle de la glycémie et la perte de poids. Etant donné l'absence de données à long terme en ce qui concerne leur efficacité sur les complications micro- et macrovasculaires du diabète ainsi que leurs effets indésirables, la place des incréto-mimétiques reste limitée.

Le **liraglutide** est enregistré pour le traitement du diabète de type 2, en association à des antidiabétiques oraux [voir Folia de septembre 2010]. Il ressort de trois études

comparatives que le liraglutide (en association à des antidiabétiques oraux) est un peu plus efficace que le glimépiride, l'exénatide ou la sitagliptine (différences d'HbA1c 0,3-0,6%). Comparé à d'autres antidiabétiques, la perte de poids était toujours en faveur du liraglutide: les patients traités par le liraglutide perdaient en moyenne 3 kg. Une hypoglycémie sévère était rare; les effets indésirables les plus fréquents étaient des nausées, des vomissements et de la diarrhée. [*Geneesmiddelenbulletin* 2010;44:49-55 ; *Drug Ther Bull* 2010;48:50-3 ; *Lancet* 2010;375:1447-56]

#### *Inhibiteurs de la DPP-4*

L'effet des inhibiteurs de la DPP-4 sur les complications à long terme du diabète n'est pas connu, c'est pourquoi leur place reste limitée.

La saxagliptine est enregistrée, tout comme la sitagliptine et la vildagliptine, pour le traitement du diabète de type 2, en association à d'autres antidiabétiques oraux [voir Folia de septembre 2010]. L'indication de la sitagliptine a été récemment élargie à l'usage en monothérapie en cas de contre-indications à la metformine. Ces dernières années, de nombreuses études ont été publiées au sujet des inhibiteurs de la DPP-4. Elles sont généralement de courte durée et n'ont pas de critères d'évaluation forts. L'effet des inhibiteurs de la DPP-4 sur le contrôle de la glycémie et le poids du patient, ainsi que leurs effets indésirables, sont comparables à ceux des autres antidiabétiques oraux. Il n'y a pas d'études comparatives entre les différents inhibiteurs de la DPP-4 [*Geneesmiddelenbulletin* 2010;44:49-55; *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006739. DOI: 10.1002/14651858.CD006739.pub2.].

#### *Traitement "très intensif" versus traitement "intensif" du diabète*

Il n'y a toujours pas d'arguments en faveur d'un traitement "très intensif" du diabète de type 2 par rapport à un traitement "intensif" en ce qui concerne l'apparition des complications micro- et macrovasculaires du diabète.

Il y a de plus en plus d'arguments pour dire qu'un contrôle "très strict" de la glycémie (HbA1c < 6 à 6,5%), de la tension artérielle (tension systolique < 120 mmHg) et des lipides, n'est pas plus avantageux qu'un contrôle "strict" de ces facteurs de risque (HbA1c < 7%; tension < 130/80 mmHg) en ce qui concerne l'apparition d'accidents cardio-vasculaires majeurs [mise à jour 2009 des Fiches de transparence et Folia de novembre 2010]. Dans deux autres publications sur l'étude ACCORD, l'effet d'un traitement "très intensif" du diabète a été étudié au niveau des complications microvasculaires du diabète (rétinopathie, néphropathie) [*N Engl J Med* 2010;363:233-44; *Lancet* 2010;376:419-30]. Les résultats ne sont pas univoques et n'apportent aucun argument en faveur d'un traitement "très intensif" systématique du diabète dans le but de réduire les complications microvasculaires du diabète.

#### **Traitement médicamenteux de la démence**

##### *Prévention de la démence*

##### *Généralités*

Une conférence de consensus organisée par les *National Institutes of Health* aux Etats-Unis conclut, sur base d'une revue approfondie de la littérature, que pour aucun facteur de risque ou aucune intervention (médicamenteuse ou non), on ne dispose à ce jour de preuves suffisantes d'un effet favorable sur le risque de démence d'Alzhei-

mer ou sur la régression cognitive. [<http://consensus.nih.gov/2010/alzstatement.htm>; *Ann Intern Med* 2010;153:176-81]

#### *Traitement non médicamenteux*

- Les investigateurs d'une étude observationnelle récente ont constaté qu'un **régime** riche en légumes (tomates, légumes verts et légumes de la famille des choux), et fruits, poisson, volaille, noix et assaisonnements, et un régime pauvre en produits laitiers gras, beurre, viande rouge et abats, était associé à un risque plus faible d'Alzheimer. [*Arch Neurol* 2010;67:699-706]

- L'étude randomisée la plus longue et la plus grande jusqu'à ce jour concernant les **suppléments alimentaires à base d'acides gras oméga-3** n'a pas pu démontrer d'effet préventif sur l'incidence de la démence d'Alzheimer. [*Am J Clin Nutr* 2010;91:1725-32] Dans le groupe traité activement comme dans le groupe placebo, pratiquement aucune régression cognitive n'a été constatée après un suivi de 2 ans.

#### *Traitement médicamenteux*

- Une grande étude randomisée avait déjà révélé que le **Ginkgo biloba** n'avait pas d'effet préventif sur l'apparition de la démence (voir aussi la mise à jour de 2009). [*JAMA* 2008;300:2253-62] Les données détaillées de cette étude concernant la régression cognitive viennent d'être publiées. Après un suivi de 6,1 ans en moyenne, on n'a pas constaté d'effet significatif, quel que soit le critère d'évaluation cognitif. [*JAMA* 2009;302:2663-70]

- Il ressort d'une grande étude observationnelle avec un suivi de 4 ans en moyenne chez des hommes de plus de 65 ans que les **sartans** ont un effet favorable sur l'incidence et la progression de la maladie d'Alzheimer. Que

ce soit en comparaison aux patients ayant pris du lisinopril ou aux patients ayant pris d'autres médicaments cardio-vasculaires (autres que les IECA et statines), les patients ayant pris des sartans présentaient un risque significativement plus faible d'apparition et de progression de la maladie d'Alzheimer [*BMJ* 2010;340:b5465]. Jusqu'à ce jour, on ne dispose cependant d'aucune étude randomisée ayant analysé l'effet des sartans sur l'incidence de la maladie d'Alzheimer. Pour le moment, les preuves ne sont donc pas suffisantes pour préférer les sartans aux IECA ou aux autres antihypertenseurs dans le traitement de l'hypertension, sous prétexte d'un risque plus faible de démence. [*Evid Based Ment Health* 2010;13:75]

#### *Traitement de la démence*

- Il ressort d'une étude observationnelle que l'association **d'inhibiteurs de la cholinestérase** avec la **mémantine** retarde significativement l'institutionnalisation, comparé à une monothérapie à base d'inhibiteurs de la cholinestérase. Ces derniers retarderaient à leur tour significativement l'institutionnalisation, comparé à l'absence de traitement. [*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:600-7] Les différences démontrées entre les trois groupes (inhibiteurs de la cholinestérase seuls, inhibiteurs de la cholinestérase + mémantine, pas de traitement) sont étonnamment grandes et n'ont pas été confirmées par d'autres études observationnelles, et elles sont clairement en contradiction avec les quelques données provenant d'études randomisées. Ceci pourrait s'expliquer par les grandes différences qui existent entre les groupes étudiés en ce qui concerne les variables démographiques, la co-morbidité, les scores sur divers questionnaires neuropsychiatriques ou concernant les activités de la vie quotidienne, et l'utilisation concomitante de médicaments. Il n'est

cependant pas clair si ces différences sont la cause ou plutôt la conséquence de la maladie et/ou du traitement instauré. Cette étude observationnelle ne permet donc pas de tirer des conclusions solides. Une étude randomisée avec un suivi suffisamment long est nécessaire pour déterminer les effets des inhibiteurs de la cholinestérase et/ou de la mémantine sur des critères d'évaluation tels que le délai d'institutionnalisation. [*Minerva* 2010;9:48].

- Il ressort d'une *Revue Cochrane* qu'il n'existe pas suffisamment de données en ce qui concerne les **statines** dans le traitement de la démence. [*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD007514. DOI: 10.1002/14651858.CD007514.pub2.]

### **Traitement des troubles comportementaux en cas de démence**

Une revue de la littérature réalisée à la demande de l'agence des médicaments canadienne (CADTH) n'a trouvé aucune étude ayant comparé les benzodiazépines à d'autres interventions dans le traitement des troubles comportementaux chez les personnes démentes. [[www.cadth.ca/media/pdf/k0209\\_managing\\_agitation\\_older\\_patients\\_htis\\_1-5.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/k0209_managing_agitation_older_patients_htis_1-5.pdf)]. L'utilisation de benzodiazépines dans cette indication, comme alternative aux mesures non médicamenteuses ou aux antipsychotiques, n'est pas suffisamment étayée.

### **Antimigraineux**

L'acide acétylsalicylique a une place dans le traitement en première ligne de la crise migraineuse aiguë. L'ajout de métoclopramide à l'acide acétylsalicylique semble surtout avoir un intérêt chez les patients présentant des nausées et des vomissements.

Une *Revue Cochrane* a comparé l'**acide acétylsalicylique** (900 – 1000 mg) avec

d'autres médicaments et avec un placebo dans le traitement d'une crise migraineuse aiguë. Comparé au placebo, l'acide acétylsalicylique, que ce soit en monothérapie ou en combinaison au métoclopramide, s'est avéré statistiquement significativement plus efficace sur tous les principaux critères d'évaluation de la douleur ainsi que sur les symptômes associés. L'ajout de métoclopramide à l'acide acétylsalicylique ne diminuait pas davantage la douleur, mais entraînait une diminution significativement plus marquée des nausées et des vomissements. L'acide acétylsalicylique et le sumatriptan à 50 mg aboutissaient aux mêmes scores en ce qui concerne le critère d'évaluation "sans douleur après 2 heures". Le sumatriptan à 100 mg était toutefois plus efficace que l'acide acétylsalicylique (associé au métoclopramide) en ce qui concerne ce même critère d'évaluation. La fréquence des symptômes associés ne différait pas entre les groupes traités par l'acide acétylsalicylique et ceux traités par le sumatriptan, sauf en ce qui concerne les vomissements qui étaient mieux contrôlés par l'association « acide acétylsalicylique-métoclopramide » que par le sumatriptan. Comparé au placebo, l'acide acétylsalicylique était associé à un peu plus d'effets indésirables. Le sumatriptan à 100 mg était associé à un nombre significativement plus élevé d'effets indésirables que l'acide acétylsalicylique.

[*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art. No.: CD008041. DOI: 10.1002/14651858.CD008041.pub2.; *Minerva Analyses en ligne*, 28/08/2010. <http://www.minerva-ebm.be/fr/review.asp?id=26>]

### **Dermatomycoses**

Il n'y a pas de nouveautés notables pour la mise à jour de cette fiche de transparence.

FONCTION RENALE ET MEDICAMENTS

Suite à l'article "Fonction rénale et médicaments" paru dans les Folia d'août 2010, nous avons reçu plusieurs commentaires de lecteurs d'une part au sujet des formules proposées pour calculer la clairance de la créatinine (au moyen d'une collecte urinaire de 24 heures) et le débit de filtra-

tion glomérulaire au moyen de la formule MDRD, et d'autre part sur certaines limites de cette formule MDRD.

Certaines formules mentionnées dans l'article des Folia ne sont en effet pas tout à fait correctes. Les formules correctes sont les suivantes.

$$\text{Clairance de la créatinine (en ml/min)} = \frac{U_{\text{creat}} \times V}{S_{\text{creat}} \times 1440}$$

$U_{\text{creat}}$  = concentration urinaire en créatinine (mg/dl)

$V$  = volume urinaire de 24 heures (ml/24 heures)

$S_{\text{creat}}$  = créatinine sérique (mg/dl)

1440 = 24 heures, exprimé en minutes

$$\text{Débit de filtration glomérulaire (en ml/min/1,73m}^2\text{)} = 175 \times (S_{\text{creat}})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203}$$

(x 0,742 chez la femme) (x 1,212 chez les personnes de race noire)

$S_{\text{creat}}$  = créatinine sérique (mg/dl)

Quelques commentaires en ce qui concerne la formule MDRD.

Cette formule a été établie sur base des données de l'étude *Modification of Diet in Renal Disease*, réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique modérée à sévère.

La formule MDRD a l'avantage de pouvoir détecter assez vite une diminution de la fonction rénale sur base de la créatinine sérique, de l'âge, du sexe et de la race, et ce sans devoir tenir compte du poids du patient. La plupart des laboratoires d'analyses médicales calculent et mentionnent systématiquement le débit de filtration glomérulaire à partir de la formule MDRD. Lors de l'interprétation de ces résultats, il convient toutefois d'être conscient des limites de la formule.

- Les valeurs supérieures à 60 ml/min/1,73m<sup>3</sup> sont moins fiables et ne permettent donc pas de détecter une légère diminution de la fonction rénale.

- L'estimation du débit de filtration glomérulaire par la formule MDRD nécessite un état stable et la formule n'est dès lors applicable que dans le cas d'une insuffisance rénale chronique stable (donc pas en insuffisance rénale aiguë ou en cas de dialyse).

- La formule n'a pas été validée chez les patients âgés de moins de 18 ans ou de plus de 75 ans, les patients avec des poids extrêmes (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup> ou > 30 kg/m<sup>2</sup>), les femmes enceintes, les patients atteints d'une maladie musculaire, paraplégiques ou quadriplégiques, les patients sous-alimentés ou suivant un régime végétarien ainsi que dans des groupes ethniques autres que les caucasiens et les personnes de race noire.

### CHOIX D'UN TRAITEMENT CONTRACEPTIF

A propos de l'article "Choix d'un traitement contraceptif" paru dans les Folia de juillet 2010, un médecin nous a écrit en soulignant l'intérêt de certaines méthodes contraceptives non hormonales, et plus particulièrement de la méthode NFP<sup>1</sup> (*Natural Family Planning*) [synonymes: FAB (*Fertility Awareness Based methods*) ou STM (*symptothermal methods*)]. La méthode NFP consiste à détecter les jours fertiles et non fertiles du cycle sur base de l'observation d'une part de la température corporelle matinale et d'autre part de la glaire cervicale. Si l'évaluation de la glaire cervicale s'avère difficile, une alternative consiste à examiner soi-même le col de l'utérus (hauteur, consistance, ouverture). Peu d'études rigoureuses ont évalué l'efficacité des méthodes naturelles de contraception, et il existe beaucoup de préjugés au sujet de leur efficacité en général. Appliquée selon des règles strictes, la méthode NFP semble toutefois pouvoir avoir un intérêt

à des fins contraceptives, ou au contraire pour augmenter les chances de grossesse en cas de problèmes de fertilité. Dans une étude de cohorte prospective, réalisée en Allemagne, chez 900 femmes, âgées de 19 à 45 ans et répondant à un certain nombre de critères (p. ex. cycle régulier), la méthode NFP est apparue aussi efficace que les contraceptifs hormonaux. Le taux d'abandon en raison d'insatisfaction de la méthode était cependant élevé [*Hum Reprod* 2007; 22(5):1310-9].

Par rapport aux contraceptifs hormonaux, cette méthode présente l'avantage de ne pas avoir d'effets indésirables, mais elle implique, outre une bonne connaissance du cycle, de tenir compte de facteurs (p. ex. des médicaments) pouvant influencer l'interprétation des paramètres, et de devoir renoncer aux relations sexuelles certains jours du cycle.

<sup>1</sup> Voir [www.pfn.be](http://www.pfn.be) (en français) et [www.nfp.be](http://www.nfp.be) (en néerlandais)

---

### USAGE RATIONNEL DES BENZODIAZEPINES

La Belgique est leader mondial en matière de consommation de benzodiazépines.

Depuis quelques années déjà, des initiatives ont été prises par le SPF Santé publique et le Fonds de lutte contre les Assuétudes afin de promouvoir la prise en charge non médicamenteuse des troubles du sommeil et de l'anxiété, et de diminuer l'usage des benzodiazépines.

Diverses sessions sont proposées aux médecins dans le cadre des GLEM ou des groupes de formation continue. Les différentes problématiques y sont abordées de façon très pratique par un médecin généraliste et un psychologue.

Pour plus d'informations :

- en Belgique francophone:  
Pascale Steinberg 02/650.33.42,  
[psteinebe@ulb.ac.be](mailto:psteinebe@ulb.ac.be);
- en Belgique néerlandophone:  
Hanne Creupelandt 09/332.24.97,  
[hanne.creupelandt@ugent.be](mailto:hanne.creupelandt@ugent.be)

A partir du 1<sup>er</sup> décembre 2010, une formation en ligne sera également disponible en Belgique néerlandophone (la formation en ligne francophone est prévue pour 2011). Les médecins peuvent s'inscrire gratuitement à l'adresse suivante [benzoconsult@gmail.com](mailto:benzoconsult@gmail.com) (une accréditation est prévue).

### PARACETAMOL ET ASTHME CHEZ L'ENFANT: AUCUN ARGUMENT EN FAVEUR D'UNE RELATION DE CAUSALITE

Il a été suggéré sur base d'études d'observation que l'utilisation de paracétamol pendant les premières années de vie pourrait être associée à l'apparition d'asthme, d'eczéma ou de rhinoconjonctivite pendant l'enfance [voir Communiqué du 21/10/08 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web]. Aucune de ces études n'a toutefois pu déterminer si l'association observée entre la prise de paracétamol et le risque accru d'asthme était due à un effet réel du paracétamol ou si elle s'expliquait par les affections pour lesquelles le paracétamol avait été administré. Il est établi en effet que les antécédents d'infections respiratoires – surtout inférieures – constituent un facteur de risque d'asthme, et celles-ci sont souvent traitées par le paracétamol.

Une étude de cohorte prospective récente [BMJ 2010; 341:c 4616], réalisée chez des enfants présentant un risque élevé de

développer une atopie (en raison d'antécédents familiaux), a analysé si l'utilisation de paracétamol avant l'âge de 2 ans influençait le développement ultérieur d'asthme. Après correction des variables confondantes liées aux infections respiratoires, les résultats de cette étude n'ont pas montré d'association entre l'utilisation de paracétamol et le risque de développer ultérieurement de l'asthme. Une telle association n'a pas non plus été observée chez les enfants qui avaient pris du paracétamol dans d'autres indications que les infections respiratoires. Cette étude d'observation avec à nouveau toutes ses limites n'apporte aucun argument en faveur d'une relation de causalité entre la prise de paracétamol pendant la petite enfance et la survenue ultérieure d'asthme. Le paracétamol reste donc le premier choix dans la prise en charge de la fièvre chez l'enfant.

### INFORMATIONS RECENTES NOVEMBRE 2010

▼: médicament à base d'un nouveau principe actif ou nouveau médicament biologique, pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée

Deux nouveaux médicaments à usage hospitalier (**Berinert**®▼ et **Firazyr**®▼; chapitre 14.11.) sont disponibles pour le traitement des crises aiguës d'**angio-œdème héréditaire (AOH)**. L'angio-œdème héréditaire est une maladie provoquée par l'absence ou le dysfonctionnement de l'inhibiteur de la C1 estérase, et

les crises d'angio-œdème s'accompagnent d'une libération accrue de bradykinine à l'origine des symptômes cliniques. Berinert® est un inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine, et Firazyr® (acétate d'icatibant) est un antagoniste de certains récepteurs de la bradykinine. Firazyr® est un médicament orphelin.

- Le Centre Belge de Pharmacovigilance a été informé d'un cas de **gingivo-stomatite** avec **aphtose** et de **chéilite** pouvant être liées à la prise d'**allopurinol**. Il concerne un homme de 44 ans, diabétique de type 1 et atteint d'une insuffisance rénale. L'arrêt temporaire de la prise d'allopurinol a permis une régression significative des lésions linguales qui sont réapparues lors de la reprise du médicament. Vu que la stomatite et des réactions d'hypersensibilité mucocutanées sont décrites dans la littérature pour l'allopurinol, et vu la réapparition des symptômes lors de la réadministration de l'allopurinol (« rechallenge positif »), il est possible qu'il y ait un lien causal.

En cas d'apparition de réactions buccales, comme des aphtes, il convient d'envisager une étiologie médicamenteuse. Il faut noter qu'une atteinte des muqueuses peut dans certains cas être l'un des signes d'un syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson [voir Folia octobre 2009] qui se caractérisent aussi par un décollement de la peau et une dégradation de l'état général. Il est établi que l'allopurinol peut être à l'origine de ces syndromes.

Il est utile de notifier au Centre de pharmacovigilance des cas bien documentés d'effets indésirables qui ne sont pas mentionnés comme tels dans la notice [concernant les effets indésirables qui sont importants à notifier au Centre, voir Folia d'avril 2010].

- La possibilité d'un **risque accru d'infarctus du myocarde** avec les **suppléments en calcium** a déjà été évoquée en 2008 [voir Folia de juillet 2008]. Une méta-analyse récente d'études randomisées portant sur des suppléments en calcium

(sans ajout de vitamine D) utilisés dans le cadre de l'ostéoporose, montre également une incidence accrue d'infarctus du myocarde dans le groupe ayant reçu des suppléments en calcium par rapport au groupe placebo (risque relatif: 1,31; intervalle de confiance à 95% 1,02 à 1,67; suivi médian: 3,6 ans) [*Brit Med J* 2010; 341:c3691, avec un éditorial c3856]. Des investigations complémentaires s'avèrent toutefois nécessaires avant d'arriver à une conclusion. Il y a en effet des limitations à l'interprétation de ces résultats : dans aucune des études reprises dans la méta-analyse, l'infarctus du myocarde ne constituait un critère d'évaluation primaire, et les données concernant les critères d'évaluation cardio-vasculaires n'ont pas été rassemblées de manière standardisée. Plusieurs courriers de lecteurs critiques ont été publiés [*Brit Med J* 2010; 341: c4993, c4995, c4997-8 et c5003].

L'association de calcium et de vitamine D n'a jusqu'à présent jamais été mise en rapport avec l'infarctus du myocarde.

L'utilité du calcium chez les patients ostéoporotiques suscite beaucoup d'incertitudes et de discussions. A l'heure actuelle, la recommandation consistant à envisager la prise de calcium (1 à 1,2 g p.j.) en association à la vitamine D (800 U.I. p.j.) chez les personnes présentant un déficit avéré ainsi que chez les personnes très âgées et les personnes âgées vivant en institution chez lesquelles un déficit est quasiment inévitable, reste d'application. Du calcium et de la vitamine D doivent aussi toujours être administrés aux patients qui prennent un médicament contre l'ostéoporose (p.ex. des diphosphonates).

