

# Formul R info

## Geneesmiddelenbrief

Editeur: vzw Farmaka asbl  
Année 17 • n° 2 • mai 2010

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

### Introduction

Comme chaque année, la rédaction du Formul R/Info revient sur l'information récente dans le domaine de la pharmacothérapie. Les données, qui ont retenu notre attention, touchent plus particulièrement 'notre' groupe cible, les personnes âgées vulnérables. Cette population croissante est toujours peu étudiée. On se voit donc souvent dans l'obligation d'extrapoler des données provenant d'autres populations.

L'information retenue cette année concerne surtout les effets indésirables des médicaments, sujet non négligeable dans le secteur des soins de santé.

Cette année encore, la rédaction a trouvé son inspiration dans les publications récentes de revues médicales renommées et dans des articles de synthèse tirés de La Revue Prescrire, du Geriatric Pharmacotherapy, du Folia Pharmacotherapeutica, etc...

Ensuite, vous trouverez un avis concernant les problèmes cardiovasculaires qui peuvent survenir lors de l'utilisation d'anticholinergiques dans le traitement de la BPCO.

La rédaction vous souhaite une agréable lecture.

### Table des matières

Affections cardiovasculaires .....	9
Affections respiratoires.....	10
Douleur et inflammation, Soins palliatifs .....	11
Affections neurologiques .....	11
Affections endocrinologiques .....	12
Infections .....	13
Divers .....	13
Effets indésirables .....	13
Nouvelles brèves .....	15

## Nouveautés 2009

### Affections cardiovasculaires

Une étude de cohorte rétrospective suédoise a étudié le lien entre la tension artérielle et la mortalité chez des personnes d'un âge très avancé ('oldest old': 85 ans et plus)<sup>1</sup>. Il en ressort qu'une tension artérielle systolique inférieure à 160 mmHg est associée à une mortalité plus élevée. La courbe de mortalité présente une forme de U. Les auteurs concluent que la tension artérielle optimale pour cette population est probablement supérieure à 140 mmHg.

Il existe plusieurs hypothèses qui permettent d'expliquer cette constatation: une tension artérielle basse pourrait désigner une plus grande fragilité des artères, un processus biologique propre au vieillissement, ou une détérioration générale de l'état de santé due au vieillissement. Les résultats de cette étude sont comparables aux constatations d'études antérieures<sup>2-4</sup>.

Reste à savoir quelle est l'utilité d'instaurer (ou de poursuivre) un traitement antihypertenseur chez des personnes

très âgées. L'étude suédoise n'a pas recherché le lien entre un traitement antihypertenseur et la mortalité. L'étude interventionnelle HYVET<sup>5</sup>, où l'on visait à atteindre une tension artérielle de 150/80 mmHg, a attribué un avantage au traitement antihypertenseur en termes de critères d'évaluation secondaire (comme une diminution de la mortalité totale, l'incidence de l'insuffisance cardiaque et de l'AVC). Le critère d'évaluation primaire (AVC fatal et non-fatal) était à la limite de la signification statistique. Les personnes avec une tension plutôt basse étaient a priori exclues de l'étude, tout comme les personnes atteintes de démence ou avec des antécédents d'AVC récent. L'état de santé de cette population était probablement meilleur que celui de la population 'générale'.

*Conclusion: un traitement antihypertenseur est favorable à la population d'hypertendus très âgés, mais une tension artérielle systolique cible de 150 mmHg semble peut-être plus indiquée.*

Il existe peu de preuves quant à l'administration de vitamine K orale à des patients ayant un INR supratherapeutique (entre 4,5 et 10) sous warfarine et ne présentant pas d'hémorragie. Une étude<sup>6</sup> randomisée nous en dit plus. Les chercheurs n'ont pas trouvé (sur une durée de 90 jours) de différence en ce qui concerne la fréquence de survenue d'hémorragies, de thrombo-embolies ou de mortalité entre les patients avec un INR trop élevé qui recevaient une dose unique faible (1,25 mg) de vitamine K et ceux qui ont reçu un placebo. A noter que la prise de warfarine a été interrompue pendant 1 jour dans les 2 groupes.

*Cette stratégie peut donc apparemment être appliquée, du moins chez les patients qui ne présentent pas d'hémorragie. En cas d'INR plus élevé, la vitamine K est toujours conseillée, à dose suffisamment élevée (et éventuellement répétée). Chez les patients présentant une hémorragie active, l'administration de plasma frais congelé ou d'un concentré de facteurs de coagulation doit être associée à l'administration (répétée) de vitamine K.*

La question de la durée optimale d'un traitement anticoagulant oral après la survenue d'une thrombose veineuse profonde (TVP) n'est pas encore résolue. Une étude randomisée fournit une stratégie pratique permettant d'apporter quelques précisions sur base de données objectives. Les patients inclus ont tous été traités par anticoagulants pendant 3 mois pour un premier épisode de TVP. Un premier groupe a été traité par anticoagulants selon un schéma fixe, déterminé à l'avance: stopper les anticoagulants en cas de TVP secondaire et prolongation de 3 mois en cas de TVP spontanée. Le deuxième groupe a été soumis à un schéma adapté aux données échographiques (persistance de thrombi résiduels): stopper les anticoagulants en cas de veines recanalisées (et arrêt des échographies); sinon poursuite du traitement. Les échographies ont été répétées après 3 et 9 mois en cas de TVP secondaire et après 3, 9, 15 et 21 mois en cas de TVP spontanée. Le traitement et le contrôle échographique ont été suspendus en cas de recanalisation veineuse.

Il ressort de cette étude que la fréquence de récurrence était statistiquement plus élevée dans le groupe 'fixe' par rapport au groupe 'adapté' (respectivement 17,2% et 11,9%) durant la période de suivi (maximum 33 mois). Cette étude n'a pas été menée en double-aveugle; l'échantillon était insuffisant pour atteindre la puissance nécessaire pour mettre en évidence des différences entre les groupes et détecter l'efficacité de l'intervention dans les sous-groupes de patients (TVP secondaires ou spontanées).

*En cas de TVP, il est indiqué d'effectuer une échographie après 3 mois de traitement anticoagulant et d'adapter la stratégie en fonction des résultats obtenus.*

Un point de vue critique dans la revue *Annals of Internal Medicine* remet en question une directive américaine sur l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de sartans chez les patients âgés atteints d'insuffisance rénale chronique. Les auteurs ont constaté qu'environ la moitié des patients qui répondent aux critères de l'insuffisance rénale chronique ont plus de 70 ans. D'autre part, c'est précisément ce groupe démographique qui est sous-représenté dans les études sur l'utili-

sation d'IECA et de sartans dans cette affection. De plus, les patients qui ont été suivis dans ces études ont le plus souvent été inclus par rapport à présence de protéinurie. Or, plus de 85% des plus de 70 ans atteints d'insuffisance rénale ne présente pas de protéinurie. Ces études ont démontré l'efficacité de ces substances sur la progression de la maladie, mais on ne peut se prononcer sur la pertinence de cette donnée dans la population âgée.

*Les auteurs et la rédaction estiment donc que l'administration d'IECA ou de sartans aux personnes âgées atteintes d'insuffisance rénale chronique ne doit pas être considérée comme une priorité.*

Une méta-analyse<sup>9</sup> a étudié l'efficacité de l'acide acétylsalicylique (associé ou non à du dipyridamole) dans la prévention des affections cardiovasculaires chez les patients atteints d'artériopathie périphérique et n'ayant pas d'antécédents d'événements cardiovasculaires. Le critère primaire était une combinaison d'infarctus du myocarde non fatal, d'AVC non fatal et de décès cardiovasculaire. Les critères secondaires comprenaient les éléments individuels du critère primaire ainsi que la mortalité globale et les hémorragies majeures. Une diminution non significative du critère primaire est apparue. Les auteurs estiment que cela peut être imputé à la puissance statistique limitée. La diminution du nombre d'AVC non fatals était par ailleurs significative.

*Toutefois, il ressort de ces résultats que le rôle de l'acide acétylsalicylique chez des personnes atteintes d'artériopathie périphérique est probablement moins important que chez des patients atteints d'une affection coronarienne ou d'une affection cérébrovasculaire.*

## Affections respiratoires

Le lien entre l'utilisation de corticostéroïdes à inhaler chez les patients atteints de BPCO et le risque potentiellement accru de pneumonie est controversé. Cette donnée a été clairement mise en évidence à l'occasion de la publication de l'étude TORCH<sup>10</sup>.

Deux méta-analyses<sup>11,12</sup> ont tenté de résoudre cette controverse. Les deux méta-analyses ont abouti à une conclusion similaire: le risque de pneumonie 'acquise en communauté' augmente de façon significative chez les utilisateurs de corticostéroïdes à inhaler pendant une durée prolongée (dans la méta-analyse de Drummond et al.: RR = 1,34; IC à 95% de 1,03 à 1,75; p = 0,03; dans la méta-analyse de Singh et al.: RR = 1,60; IC à 95% de 1,33 à 1,92; p < 0,001). La cause n'est pas évidente. Dans les deux méta-analyses, il existe une grande hétérogénéité entre les études incluses, ne permettant pas aux auteurs d'aboutir à une conclusion convaincante.

Une méta-analyse<sup>13</sup> n'ayant inclus que des études sur le budésonide dans la BPCO n'a pu montrer aucune différence entre les utilisateurs de budésonide et les personnes n'utilisant pas de corticostéroïdes à inhaler quant à la survenue de pneumonie.

*Le dernier mot n'a pas encore été dit à ce sujet. Il est plus qu'indiqué de suivre les directives et de ne pas utiliser inutilement les corticostéroïdes à inhaler dans la BPCO.*

## Douleur et inflammation, Soins palliatifs

La constipation est très fréquente chez les patients sous morphiniques. L'utilisation adéquate de laxatifs dès l'instauration du traitement ne peut parfois pas l'empêcher. La méthylalotrexone est un antagoniste morphinique conçu pour ne pas franchir la barrière hémato-encéphalique. Elle est proposée (en injection sous-cutanée) dans le traitement de la constipation induite par les opiacés chez les patients en soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels est insuffisante et ce, sans modifier l'effet de l'analgésique narcotique. La méthylalotrexone n'est pas indiquée en prévention de la constipation. L'efficacité de cette substance très onéreuse est limitée et ses effets indésirables sont fréquents (douleurs abdominales, flatulence, diarrhée, nausées). De plus, elle ne réduit pas la consommation de laxatifs. Son efficacité en termes de prévention de fécalome n'est pas connue.

*Tout ceci pris en considération, c'est un médicament cher avec une place très limitée dans le traitement palliatif de malades en fin de vie<sup>14</sup>.*

Le zona peut s'accompagner de douleurs importantes. Il est indiqué d'administrer en premier lieu du paracétamol. Il ressort d'une étude cas-témoins que, par rapport au paracétamol, l'utilisation d'AINS chez des patients atteints de zona (et de varicelle) expose à un risque significativement plus élevé de survenue d'atteintes cutanées graves<sup>15</sup>. Un risque accru d'abcès, de fasciites et d'hypodermes bactériennes nécrosantes a été observé.

## Affections neurologiques

Une récente revue Cochrane ne dispose toujours pas de preuves d'efficacité du Ginkgo biloba dans le traitement des troubles cognitifs et de la démence<sup>16</sup>. Plus récemment, une étude<sup>17</sup> randomisée, en double aveugle et contrôlée a montré que le Ginkgo biloba n'est pas plus efficace qu'un placebo dans la prévention de la démence chez la personne âgée ayant des fonctions cognitives normales ou légèrement diminuées. Une méta-analyse très récente et une revue de la littérature<sup>18</sup> affirment pourtant pouvoir démontrer une meilleure efficacité par rapport au placebo, mais ne se prononcent pas quant à la pertinence clinique de cette affirmation.

*Ces derniers résultats, obtenus par une étude sponsorisée par le producteur d'une préparation à base de Ginkgo biloba, ne changent en rien la place du produit dans la prévention ou dans le traitement des troubles cognitifs.*

La West Friesland Study est une étude de cohorte prospective en première ligne chez des patients de plus de 55 ans présentant une dépression majeure; le suivi était de 3 ans<sup>19</sup>. L'étude a été réalisée afin d'évaluer la durée et l'évolution d'une dépression majeure, mais aussi d'identifier, dans une population âgée, les facteurs de risque potentiels qui peuvent influencer le pronostic.

Dans la population d'étude, une dépression avait en moyenne une durée de 18 mois (33% de guérison dans l'année, 60% dans les deux ans et 68% après trois ans).

Les facteurs de risque pour une dépression de longue durée étaient une dépression sévère au moment du diagnostic, des antécédents familiaux de dépression et une mauvaise condition physique. Les auteurs ont conclu qu'une dépression majeure chez les plus de 55 ans présente un pronostic défavorable et que, tenant compte de la valeur pronostique des facteurs de risque, il faut surtout veiller à traiter les patients qui ont les moins bonnes perspectives. Un facteur qui pourrait avoir favorisé le pronostic défavorable dans cette étude est le fait que la majorité des patients n'avaient encore reçu aucun traitement au moment où ils ont été inclus dans l'étude, notamment parce que le diagnostic n'avait pas été établi. Mentionnons d'autre part que (dans cette étude) aucun lien n'a été trouvé entre le traitement (n'importe lequel) et les chances de récupération; l'étude n'avait pas non plus été réalisée à cette fin.

Des troubles du comportement tels que l'agitation et l'agressivité peuvent survenir chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ces troubles peuvent avoir un retentissement parfois important, voire constituer un danger, pour le patient lui-même ou son entourage. La prise en charge repose d'abord sur des mesures non médicamenteuses. Des causes comme la douleur ou autres, d'origine somatique, doivent être traitées. Aussi, la formation de soignants pour gérer les crises est d'importance capitale. Un neuroleptique peut être envisagé, mais uniquement après échec des mesures non médicamenteuses<sup>20</sup>.

L'halopéridol peut être considéré comme une bonne option; il a une efficacité (modeste) et l'expérience avec ce médicament est grande depuis de nombreuses années. Il n'est cependant pas dénué d'effets indésirables (confusion, risque de chute, aggravation de la démence, symptômes extrapyramidaux, ...). La rispéridone peut également être une option. Bien qu'il n'y ait pas d'études comparatives versus halopéridol dans cette indication particulière, on estime que leur efficacité est similaire. La rispéridone entraîne un peu moins de symptômes extrapyramidaux, mais plus de prises de poids, d'hyperglycémies et de cas de diabète. Chez les personnes âgées démentes, les neuroleptiques ont montré un risque accru d'AVC et un surcroît de décès de cause cardiovasculaire. *Conclusion: aucun argument convaincant nous pousse à préférer la rispéridone à l'halopéridol. Par ailleurs, l'usage de neuroleptiques chez les personnes âgées démentes doit rester limité, tant en ce qui concerne la dose que la durée du traitement.*

Une étude de cohorte prospective a recherché un lien potentiel entre l'utilisation d'anticholinergiques et les troubles cognitifs chez les plus de 65 ans.

L'utilisation d'anticholinergiques et le fonctionnement cognitif ont été évalués au début de l'étude, ensuite après 2 ans et après 4 ans. Après 4 ans, l'utilisation d'anticholinergiques était associée à un langage moins fluide et un déclin du fonctionnement cognitif global chez les femmes. Chez les hommes, une baisse de la mémoire visuelle a surtout été observée. Une détérioration des fonctions cognitives a été clairement démontrée lors d'une utilisation continue d'anticholinergiques, mais pas lors d'une utilisation discontinue. Le risque de survenue d'une démence lors d'une utilisation permanente d'anticholinergiques était également

accru. Les produits ayant des propriétés anticholinergiques les plus utilisés dans cette étude, étaient les antidépresseurs, les antispasmodiques intestinaux, les anxiolytiques, les antihistaminiques H<sub>1</sub>,...

*La prudence est de mise lors de l'utilisation (prolongée) de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques chez les personnes âgées.*

## Affections endocrinologiques

Environ 2 ans après l'arrêt d'un traitement de substitution post-ménopausique, le risque de cancer du sein est comparable à celui obtenu avec un placebo. Ceci ressort de données observationnelles provenant du suivi de l'étude WHI<sup>22</sup> (Women Health Initiative). Les résultats obtenus au terme de la durée d'observation (moyenne de 5,6 ans) ont montré que l'association œstrogène/progestérone expose à un risque significativement plus élevé de cancer du sein par rapport aux non-utilisatrices. Une fois les résultats de l'étude WHI rendus publics, l'utilisation d'hormones a diminué de façon drastique et dans les années qui suivirent, une diminution du nombre de cancers du sein a été observée.

*L'étude de Chlebowski et al. met en évidence que cette baisse de l'incidence du cancer du sein peut bel et bien être associée à l'utilisation réduite de la substitution hormonale.*

Il ressort d'une revue systématique de la littérature concernant l'efficacité des antidiabétiques oraux sur les critères d'évaluation cardiovasculaires (tant chez les diabétiques de type 2 souffrant d'obésité que chez ceux qui n'en souffrent pas<sup>23</sup>) que, comparé à d'autres antidiabétiques ou à un placebo, seulement un traitement par metformine est associé à une mortalité cardiovasculaire réduite. La metformine n'a pas eu d'effet sur la morbidité cardiovasculaire ou sur la mortalité globale. Aucun des autres antidiabétiques n'a eu de plus-value statistiquement significative sur ces critères d'évaluation.

La rosiglitazone a été le seul antidiabétique à avoir été associé à une morbi-mortalité cardiovasculaire accrue, mais cette donnée n'était pas significative. Les auteurs de cette revue signalaient le manque d'études basées sur des critères de jugement forts, mais aussi la qualité modérée de l'étude dans cette problématique: la durée de nombreuses études n'excédait pas les 6 mois et la survenue de critères d'évaluation cardiovasculaires n'a souvent pas été rapportée de façon précise.

*Compte tenu de ses contre-indications, la metformine constitue le traitement de premier choix pour tous les diabétiques de type 2.*

Une étude<sup>24</sup> chez des diabétiques de type 2 mal équilibrés (selon les normes actuelles, HbA1c > 7,5%) a révélé qu'un contrôle glycémique intensif (visant une baisse de l'HbA1c de 1,5%) sur une durée moyenne de 5,6 ans n'était pas significativement plus efficace qu'un traitement standard en termes de critères d'évaluation cardiovasculaire, de mortalité ou de complications microvasculaires. Seule la progression de la protéinurie a été freinée. À partir du sixième mois d'intervention, l'HbA1c s'élevait à 6,9% dans

le groupe sous traitement intensif et à 8,4% dans le groupe contrôle. Les hypoglycémies étaient plus fréquentes dans le groupe intensif.

L'étude ACCORD<sup>25</sup> a déjà démontré que, comparé à un traitement standard, le contrôle intensif de la glycémie (visant à obtenir un taux d'HbA1c inférieur à 6%) entraînait une augmentation de la mortalité. Par contre, dans l'étude ADVANCE<sup>26</sup>, où le contrôle intensif de la glycémie visait à obtenir un taux d'HbA1c inférieur à 6,5%, on a constaté une diminution du critère d'évaluation combiné d'événements cardiovasculaires majeurs et microvasculaires dans le groupe sous traitement intensif: une diminution surtout due à la réduction de la néphropathie. Tant l'étude ACCORD que l'étude ADVANCE ont inclus des patients avec un risque cardiovasculaire élevé.

Une méta-analyse<sup>27</sup> montre également qu'un contrôle strict de la glycémie chez des diabétiques de type 2 réduit bel et bien le risque de certains critères d'évaluation cardiovasculaires (comme les infarctus du myocarde non-fatals), mais que cela n'a aucun effet sur la mortalité cardiovasculaire ou globale. D'autre part, il y a bien un risque accru d'hypoglycémies sévères. Cette méta-analyse regroupe des données provenant d'études (incluant les études ACCORD et ADVANCE) où plusieurs régimes thérapeutiques ont été appliqués (traitement oral et insulinothérapie).

Une prise en charge multifactorielle des diabétiques de type 2 présentant une microalbuminurie, comme démontré dans une étude<sup>28</sup> bien plus petite, mais à long terme, a un effet favorable sur les critères d'évaluation cardiovasculaires et sur la mortalité. On peut s'interroger quant à la faisabilité de la prise en charge multifactorielle dans cette étude (plan de traitement vaste et très strict).

*Conclusion générale: il faut traiter un diabète de type 2 de façon multifactorielle en appliquant une stratégie médicamenteuse, en veillant à une alimentation équilibrée, une activité physique suffisante de manière à obtenir une HbA1c de 7%.*

Une étude de cohorte<sup>29</sup> a évalué sur une période de 27 ans les antécédents médicaux de 16.667 patients âgés, atteints de diabète de type 2. Dans les 4 années suivantes, tous les diagnostics de démence ont été enregistrés. L'objectif de cette étude était de rechercher le lien potentiel entre la survenue d'épisodes d'hypoglycémie sévère (nécessitant une hospitalisation) et le risque de développer une démence plus tard. Au moins 1 épisode d'hypoglycémie sévère a été décrit chez 1465 patients. Deux cent patients ont eu à la fois un épisode d'hypoglycémie sévère et ont développé une démence. Le risque de développer une démence a augmenté avec le nombre d'épisodes d'hypoglycémie (aussi après la correction des résultats de plusieurs covariantes comme l'ethnicité, le sexe, l'éducation, l'IMC, la durée du diabète et certaines comorbidités comme les maladies cardiaques, l'insuffisance rénale, l'hyperlipidémie, l'hypertension, l'AVC). Dans cette étude de cohorte, on a constaté un risque attributif de démence de 2,73% par an chez les diabétiques ayant eu un seul ou plusieurs épisodes d'hypoglycémie sévère par rapport aux diabétiques n'ayant eu aucun épisode d'hypoglycémie.

*Soulignons qu'une étude de cohorte peut démontrer un lien, mais que celui-ci n'est pas nécessairement causal.*

Une méta-analyse<sup>30</sup> a étudié l'utilité de la vitamine D dans la prévention de fractures non-vertébrales et de la hanche chez des plus de 65 ans. Les auteurs ont conclu que cette prévention de fractures est dose-dépendante et qu'une dose de 400 UI par jour semble être la plus faible dose efficace. Des études à long terme avec des doses plus élevées s'avèrent nécessaires.

## Infections

Pour les adultes, il y a actuellement un vaccin (polysaccharides) disponible contre 23 types de pneumocoques. Son utilisation est fortement recommandée chez des patients présentant un risque élevé (splénectomie, immunodépression) et recommandée chez les plus de 65 ans, ou chez les personnes de plus de 50 ans souffrant d'une affection pulmonaire chronique, d'une insuffisance cardiaque congestive ou d'alcoolisme (avis du Conseil Supérieur de la Santé). Il ressort de données d'observation que ce vaccin diminue la survenue d'infections invasives à pneumocoques, mais pas chez les personnes âgées ayant une immunité altérée. Ni les études d'observation, ni les études cliniques n'ont pu démontré de façon pertinente que, dans une population âgée, l'incidence de pneumonie diminue après la vaccination. Tout cela semble désigner que l'efficacité du vaccin diminue avec l'âge. Par ailleurs, l'utilité et la fréquence d'un rappel fait l'objet de discussion. Des données indiquent qu'un rappel après 5 ans, comme il est souvent recommandé, provoque un taux d'anticorps bien plus bas qu'après une première vaccination. La question de savoir si ce taux réduit procure une immunité suffisante reste posée.

Depuis l'introduction aux Etats-Unis d'un vaccin conjugué (protéines-polysaccharides) pour enfants contre un nombre limité (7) de types de pneumocoques, l'incidence d'infections invasives à pneumocoques semble avoir diminué (chez les plus de 65 ans) de 62/100.000 à 40/100.000. Ce changement épidémiologique est dû à une diminution des infections par les sérotypes présents dans ce vaccin conjugué. Cette donnée ouvre de nouvelles perspectives pour l'utilisation du vaccin conjugué (c'est un vaccin dans lequel les polysaccharides bactériens sont liés à une protéine porteuse) dans la population âgée. Néanmoins, aucune donnée ne permet de se prononcer quant aux conséquences cliniques potentielles<sup>31</sup>.

Les inhibiteurs de la neuraminidase sont proposés comme traitement ou prophylaxie des infections de grippe. L'oseltamivir est la substance la plus utilisée. Une étude américaine<sup>32</sup> a révélé que pour la saison 2007-2008, de plus en plus d'infections, au virus H1N1 résistants à l'oseltamivir, ont été constatées. 12,3% des virus testés se sont avérés résistants au médicament. De plus, la résistance n'a pas semblé être liée à une utilisation antérieure d'oseltamivir. La gravité des maladies causées par les virus résistants n'était pas plus importante que celle des maladies causées par des virus non-résistants. Une résistance à l'oseltamivir a également été constatée en Europe début 2008; le pourcentage de souches résistantes était souvent bien plus

élevé (Norvège: 67%; France: 47%; Pays-Bas et Luxembourg: environ 30%; aucun chiffre connu pour la Belgique)<sup>33</sup>. Ici aussi, aucun lien avec l'utilisation d'oseltamivir ne peut être démontré. Quelques cas de résistance du virus pandémique H1N1 ont également été constatés.

## Divers

L'obésité constitue un facteur de risque pour la survenue d'incontinence urinaire. Une étude randomisée<sup>34</sup> a comparé deux groupes de femmes obèses (IMC de  $36 \pm 6$ ) et d'incontinence urinaire ( $24 \pm 18$  épisodes d'incontinence par semaine). Le groupe d'intervention a suivi un programme d'amaigrissement intensif (régime, exercices physiques et thérapie comportementale); le groupe de contrôle a suivi un programme structuré d'éducation thérapeutique. Après 6 mois, le groupe d'intervention a perdu en moyenne 8% du poids corporel (soit 7,8 kg) et le groupe de contrôle 1,6% (soit 1,5 kg). Dans le groupe d'intervention, le nombre d'épisodes d'incontinence a diminué de 47% versus 28% dans le groupe contrôle. Cette différence était significative mais uniquement pour l'incontinence d'effort, pas pour l'incontinence d'urgence.

*La conclusion des auteurs et de la rédaction est que la perte de poids en cas d'obésité a un effet favorable sur l'incontinence urinaire d'effort.*

## Effets indésirables

Une étude prospective observationnelle a été conduite afin de rechercher la fréquence et l'issue des hospitalisations d'origine médicamenteuse<sup>35</sup>. Des 13.000 hospitalisations inattendues qui ont été évaluées (excluant les enfants et les patients psychiatriques), 5,6% semblent être liées à l'utilisation de médicaments. Presque la moitié auraient pu être évitées. Les principaux facteurs déterminants de ces hospitalisations d'origine médicamenteuse que l'on pourrait éviter étaient: fonctions cognitives altérées, 4 comorbidités ou plus, dépendance de tiers, fonction rénale diminuée, suivi incorrect des prescriptions médicamenteuses et polymédication.

*Comme démontré dans des études antérieures, les médicaments qui ont le plus été à l'origine d'hospitalisations sont: les anticoagulants, les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les antidiabétiques, les AINS et des médicaments ayant une action spécifique sur le système nerveux central.*

Il ressort d'une étude de cohorte rétrospective<sup>36</sup> que ce n'est pas tant l'âge avancé, comme facteur indépendant, qui joue un rôle dans la survenue d'effets médicamenteux indésirables entraînant des hospitalisations répétées, mais plutôt la présence d'affections chroniques (comorbidité). L'insuffisance cardiaque congestive, le diabète, l'artériopathie périphérique, les affections pulmonaires chroniques, la cardiopathie rhumatismale, les affections rénales et hépatiques, et les affections malignes semblent être liés au risque élevé d'hospitalisation pour effets indésirables médicamenteux.

Les auteurs d'une étude de cohorte rétrospective<sup>37</sup> affirment pouvoir démontrer que l'utilisation de corticostéroïdes à inhaler (pour le traitement de l'asthme ou de la BPCO) expose à un risque légèrement accru d'effets indésirables gastro-intestinaux.

Une cohorte de patients traités par l'association corticostéroïdes à inhaler/salbutamol a été comparée à une cohorte de patients traités par salbutamol seul. La survenue de critères d'évaluation gastro-intestinaux comme les gastrites, œsophagites, ulcères et hémorragies a été observée. Le diagnostic a été établi sur base des examens cliniques, radiologiques ou endoscopiques. Les patients ont été exposés en moyenne 1 an aux médicaments. Au moins un de ces critères d'évaluation a été atteint chez 6,4% des patients traités par l'association, alors que cela n'a été le cas que chez 2,5% des patients sous salbutamol. Le risque s'est avéré moins important chez les patients qui ont utilisé une chambre d'expansion pour inhaler leur corticostéroïde (risque réduit de 66%, statistiquement significatif).

*L'incidence d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinal, dus à l'utilisation de corticostéroïdes à inhaler est globalement faible. Un argument de plus pour recommander l'utilisation d'une chambre d'expansion. À savoir, si l'utilisation de poudres à inhaler est bénéfique par rapport à ce risque, reste incertain.*

L'oseltamivir peut provoquer différents effets indésirables. Des problèmes ophtalmologiques ont été décrits comme des diplopies et autres troubles visuels. Des troubles cardiaques ont également été notifiés, en particulier des troubles du rythme: fibrillations auriculaires, palpitations, tachycardies ventriculaires et supra-ventriculaires. Ces effets indésirables sont rares mais leur fréquence réelle reste à déterminer<sup>38,39</sup>.

*Ces constatations sont insuffisantes et ne permettent pas d'encourager l'utilisation d'oseltamivir.*

On sait depuis longtemps que l'utilisation de tamsulosine en préopératoire peut être à l'origine d'un « syndrome de l'iris hypotonique » peropératoire au cours d'une chirurgie de cataracte<sup>40</sup>. Il ressort d'une étude cas-témoins<sup>41</sup> portant sur des hommes traités par tamsulosine ou autre  $\alpha$ -bloquant et qui ont subi une intervention chirurgicale de la cataracte, que des complications postopératoires peuvent survenir. Les résultats ont montré un risque nettement accru de complications sévères (décollement de la rétine, opacification de la lentille, endophtalmie) chez les patients ayant pris de la tamsulosine dans les 15 jours qui précédaient l'intervention. Ceci n'a pas été décrit avec les autres  $\alpha$ -bloquants.

*Bien que le risque absolu soit faible (les auteurs ont obtenu un NNH de 225), ces complications semblent pouvoir être évitées assez facilement.*

Il est connu que les psychotropes sont susceptibles de provoquer des comportements violents. C'est entre autre décrit lors de l'utilisation d'antidépresseurs, d'agonistes dopaminergiques, de benzodiazépines. D'autres classes de médicaments peuvent également entraîner des comportements violents: c'est le cas de la méfloquine (Lariam®), certains antiviraux, les IPP, le montélukast, les corticostéroïdes, de l'isotrétinoïne<sup>42</sup>,...

Le ranélate de strontium est utilisé dans le traitement de l'ostéoporose. Des hallucinations et des états de confusion lors de son utilisation ont été rapportés récemment. D'autres effets indésirables ayant pour origine le système nerveux central se sont déjà manifestés: céphalées, troubles de la conscience, perte de la mémoire et convulsions.

*Il est dès lors difficile de défendre la place de cette substance qui n'apporte pas d'avantage évident par rapport aux bisphosphonates et qui peut occasionner aussi d'autres effets indésirables tels que des douleurs musculaires, thrombo-embolies et hypersensibilité<sup>43</sup>.*

La prégabaline, un antiépileptique analogue de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA), est remboursée dans le traitement de la névralgie post-herpétique et de la neuropathie diabétique en cas d'efficacité insuffisante ou de contre-indication de l'amitryptiline. Son utilisation peut entraîner, bien que rarement, des troubles irréversibles du champ visuel. Cet effet indésirable grave peut survenir après moins d'un mois de traitement.

*Il semble judicieux d'informer les patients, à qui l'on prescrit ce médicament, du risque auquel ils sont exposés<sup>44</sup>.*

Des données de pharmacovigilance ont montré que l'utilisation de corticostéroïdes par voie nasale peut occasionner des effets systémiques indésirables. Il s'agit d'effets indésirables cutanés (prurits, éruptions maculopapuleuses, urticaires), des réactions d'hypersensibilité (œdèmes du visage, chocs anaphylactiques) et autres troubles à distance (ostéonécrose, ostéoporose avec fracture, atteintes tendineuses avec ruptures parfois, céphalées, hyperglycémies, diabètes, glaucome). L'administration de corticostéroïdes par voie nasale est inévitablement suivie d'une absorption systémique, variable selon les individus. Il est bon de rechercher la dose minimale efficace et d'informer les patients des effets indésirables potentiels<sup>45</sup>.

Divers sirops en vente libre, délivrés sans prescription (OTC), contiennent de la guaifénésine, un « mucolytique ». Celle-ci n'a néanmoins pas d'efficacité démontrée sur la toux au-delà de l'effet placebo, mais elle expose à des troubles digestifs<sup>46</sup>.

*Il est plus prudent de déconseiller l'utilisation de cette substance. De plus, aucun sirop n'a pu prouver un effet antitussif.*

Une publication de la FDA<sup>47</sup> a fait état de 24 cas d'insuffisance rénale (sur une durée de moins d'un an) et d'insuffisance rénale aiguë ayant été mises en rapport avec l'administration intraveineuse de zolédronate dans le traitement ou la prévention de l'ostéoporose. Sept patients sont décédés, dont 4 pour cause d'insuffisance rénale. Les plaintes ont été rapportées en moyenne 11 jours après l'instauration du traitement. La moitié des patients souffraient d'une affection pouvant favoriser l'apparition d'insuffisance rénale (aiguë): diabète, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance rénale chronique ou étaient sous traitement potentiellement néphrotoxique (p. ex. AINS).

*Il est recommandé de ne pas administrer de zolédronate par voie intraveineuse aux patients ayant une fonction rénale altérée (clairance de la créatinine < 35 ml/min), de*

mesurer la créatininémie avant d'instaurer un traitement et de veiller à ce que les patients soient suffisamment hydratés avant de les perfuser.

La mémantine, un dérivé de l'amantadine, est utilisée dans la maladie d'Alzheimer malgré un intérêt incertain. Ses effets indésirables sont surtout liés à ses effets atropiniques

et dopaminergiques. Au cours d'essais cliniques, l'incidence d'insuffisance cardiaque est apparue plus élevée avec la mémantine, c'est-à-dire survenant chez au moins 1% des patients. Une raison de plus de ne pas l'utiliser<sup>48</sup>.

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

## Nouvelles brèves

### Avis concernant la sécurité des anticholinergiques dans le traitement de la BPCO

Analyse de:

- Ogale SS, Lee TA, Au DH et al. Cardiovascular events associated with ipratropium bromide in COPD. *Chest* 2010; 137:13-9.
- Celli B, Decramer M, Leimer I et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2010;137:20-30.

Depuis quelques années déjà, des données indiquent qu'il existe un lien entre l'utilisation d'anticholinergiques à inhaler dans la BPCO et un risque accru de morbidité et mortalité cardiovasculaires<sup>1</sup>. L'utilisation d'ipratropium (anticholinergique à courte durée d'action) semblerait particulièrement exposer à ce risque<sup>2</sup>, ce qui ne serait pas le cas du tiotropium (anticholinergique à longue durée d'action)<sup>3</sup>. Il n'existe pourtant pas de différence pharmacologique évidente entre les deux substances en ce qui concerne leur mécanisme d'action.

Deux études récentes ont tenté d'éclaircir le sujet.

Une première, étude de cohorte non sponsorisée par l'industrie<sup>4</sup>, a été réalisée chez des vétérans américains à qui l'on a établi un premier diagnostic de BPCO. Il s'agit d'une étude de grande envergure (82.717 patients), avec un suivi de maximum 5 ans. Les patients ont été suivis jusqu'à leur première hospitalisation suite à un événement cardiovasculaire (syndrome coronarien aigu, insuffisance cardiaque ou troubles du rythme cardiaque), jusqu'à leur décès ou la fin de l'étude. Ont été prises en considération, les covariantes pouvant influencer le risque et la gravité d'un événement cardiovasculaire (âge, sexe, race, distance jusqu'à l'hôpital le plus proche, antécédents d'événements cardiovasculaires, hypertension, hyperlipidémie, diabète). L'administration d'ipratropium été exprimée en « équivalents de 30 jours » (c.-à-d. 36 µg/ jour pendant 30 jours).

Sur tous les patients inclus dans l'étude, il y a eu 2,2 événements cardiovasculaires par 100 années-patients. Le risque relatif d'un événement cardiovasculaire a augmenté de 29% chez les personnes ayant utilisé de l'ipratropium au courant de l'année précédente (tant lors de l'utilisation de plus ou moins de 4 « équivalents de 30 jours »). Ce risque a, plus particulièrement, augmenté de façon significative chez les personnes ayant utilisé la substance dans les 6

derniers mois; ce qui n'a pas été le cas chez les personnes l'ayant utilisé plus de 6 mois auparavant.

Ces résultats d'étude doivent être interprétés avec une certaine réserve car cette étude a présenté certaines limites: il n'y avait notamment aucune donnée concernant le statut tabagique, pas de valeurs précises pour le cholestérol ou encore pas d'IMC (des facteurs de risque importants). Il est également probable que dans cette étude non-randomisée, beaucoup de patients se sont vus prescrire un anticholinergique afin de ne pas être exposés à des bêta-mimétiques (en raison d'un risque cardiovasculaire accru).

Une deuxième étude<sup>5</sup>, quant à elle sponsorisée par l'industrie pharmaceutique, a fait état des événements cardiovasculaires comme mentionné dans la 'clinical safety database' du tiotropium. Différents coauteurs sont employés par le producteur de tiotropium.

Les 19.545 patients suivis, provenaient tous de 30 études en double aveugle et contrôlées par placebo. La durée variait de 20 jours à 4 ans. Les personnes avec des antécédents d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque, des antécédents de troubles du rythme ou d'infarctus du myocarde ont toutefois été exclues des études originales. La grande étude UPLIFT<sup>3</sup>, portant sur 5.992 patients et d'une durée de 4 ans, pèse lourd dans la méta-analyse.

Le critère d'évaluation primaire dans cette méta-analyse combinait plusieurs événements cardiovasculaires majeurs. Pour la population sélectionnée, la fréquence d'événements cardiovasculaires majeurs s'est avérée significativement plus faible dans le groupe sous tiotropium par rapport au groupe placebo (respectivement 4,25 et 3,44 événements cardiovasculaires graves par 100 années-patients).

*Commentaire de la rédaction:*

*Les études présentent toutes deux des limites importantes qui nous empêchent de tirer des conclusions réelles et n'incitent donc pas à modifier l'utilisation actuelle des anticholinergiques dans le traitement de la BPCO.*

*Une étude de cohorte, aussi méthodologiquement correcte qu'elle puisse être, ne peut qu'indiquer une tendance ou avancer des hypothèses. Des études randomisées prospectives sont nécessaires pour confirmer ou non p. ex. la thèse affirmant que l'utilisation d'ipratropium peut exposer à un risque accru d'événements cardiovasculaires graves. Il nous semble peu probable que de telles études soient menées un jour.*

La deuxième étude est également limitée. Non seulement, la population a été sélectionnée, occasionnant la possibilité que la plupart des patients sous tiotropium présentaient un profil de risque cardiovasculaire plus faible. L'étude peut également être biaisée vu la 'dépendance industrielle' de l'étude. La différence démontrée est très faible et une des études est prédominante.

Ces études ne permettent pas d'avancer qu'il existe bel et bien un risque cardiovasculaire accru avec l'ipratropium et pas avec le tiotropium. Aucune comparaison directe entre l'ipratropium et le tiotropium n'est disponible. Il est de plus surprenant d'apprendre que 2 médicaments ayant une similitude pharmacologique si importante, aient un profil d'innocuité si différent. La rédaction est d'avis que l'ipratropium reste un bon premier choix pour traiter la BPCO.

1. Singh S, Loke Y, Furberg C. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:1439-50.
2. Lee T, Pickard T, Au D et al. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2008;149:380-90.
3. Tashkin D, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
4. Ogale SS, Lee TA, Au DH et al. Cardiovascular events associated with ipratropium bromide in COPD. *Chest* 2010;137:13-19.
5. Celli B, Decramer M, Leimer I et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2010;137:20-30.

### Dénominations communes internationales et noms des spécialités citées dans ce Formul R/info

<i>budésonide:</i>	Miflonide®, Pulmicort®, Novolizer Budesonide®, Budesonide Easyhaler Sandoz®; en association: Symbicort®	<i>vaccin anti-pneumococcique (polysaccharides contre 23 types):</i>	Pneumo 23®
<i>Ginkgo biloba:</i>	Tanakan®, Tavonin®	<i>prégabaline:</i>	Lyrica®
<i>guaïfénésine:</i>	Vicks Vaposyrup Expectorant®; en association: Acatar®, Inalpin®, Longbalsem®, Nortussine®, Noscaflex Expectorans®, Toplexil®	<i>rispéridone:</i>	Risperdal®, Risperidone EG®, Risperidone-Ratiopharm®, Risperidone Sandoz®, Risperidone Teva®, Risperidone Ranbaxy®
<i>halopéridol:</i>	Haldol®	<i>rosiglitazone:</i>	Avandia®; en association: Avandamet®
<i>isotrétinoïne:</i>	Roaccutane®, Isotretinoïne EG®, Isosupra Lidose®, Isocural®, Isotretinoïne Sandoz®	<i>ranélate de strontium:</i>	Protelos®
<i>metformine:</i>	Glucophage®, Metformine Mylan®, Metformax®, Metformine Teva®, Metformine Sandoz®; en association: Glucovance®, Avandamet®, Eucreas®	<i>tamsulosine:</i>	Omic®, Tamsulosine Mylan®, Tamsulosine HCl Yamanouchi®, Tamsulosine EG®, Tamsulosine Sandoz®, Tamsulosine Teva®, Doc Tamsulosine®, Ranomax®
<i>méfloquine:</i>	Lariam®	<i>vitamine D (cholécalférol):</i>	D-Cure®; en association: Cacit Vitamine D3®, Sandoz Ca-D®, CaD3mylan®, D-Vital®, Steovit D3®
<i>mémantine:</i>	Ebixa®	<i>vitamine D<sub>3</sub>:</i>	
<i>méthylaltréxone:</i>	Relistor®	<i>vitamine K (phytoménadione):</i>	Konaktion®
<i>montélukast:</i>	Singulair®, Montelukast Teva®, Montelukast EG®, Montelukast-Ratio®	<i>zolédrionate:</i>	Zometa®, Aclasta
<i>oseltamivir:</i>	Tamiflu®		

### Erratum

Une erreur s'est glissée dans le paragraphe, concernant l'euthanasie, de notre dernier Formul R/info de février 2010. Nous tenons à souligner le fait que, aussi bien dans le cadre MRS qu'au domicile, le législateur n'impose pas au médecin de se faire assister par un infirmier référent en soins palliatifs. L'aide de celui-ci peut cependant constituer un plus non négligeable. Cette erreur a été corrigée dans la version en ligne.

Dr Joel Baguet

**Rédacteur en chef:** Jean Pierre Sturtewagen

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

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

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

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

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

**Site web:** www.formularium.be

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





## Références

1. Molander L, Lövheim H, Norman T et al. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:1853-9.
2. Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S et al. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ* 1998;316:1780-4.
3. Satish S, Freeman DH Jr, Ray L et al. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:367-74.
4. Rastas S, Pirttilä T, Viramo P et al. Association between blood pressure and survival over 9 years in a general population aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:912-8.
5. Becket N, Peters R, Fletcher A et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
6. Crowther M, Ageno W, Garcia D et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin. *Ann Intern Med* 2009;150:293-300.
7. Prandoni P, Prins M, Lensing A et al. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2009;150:577-85.
8. O'Hare A, Kaufman J, Covinsky K et al. Current guidelines for using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II-receptor antagonists in chronic kidney disease: is the evidence base relevant to older adults? *Ann Intern Med* 2009;150:717-24.
9. Berger J, Krantz M, Kittelson J et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009;301:1909-19.
10. Calverley P, Anderson J, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
11. Drummond M, Dasenbrook E, Pitz M et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2008;300:2407-16.
12. Singh S, Amin A, Loke Y. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29.
13. Din D, Tashkin D, Zhang X et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009;374:712-9.
14. Anonymous. Méthylalantrexone. Constipation sous morphinique: guère plus efficace qu'un placebo. *Rev Prescrire* 2009;29:172-3.
15. Anonymous. Varicelle ou zona et anti-inflammatoires non stéroïdiens: complications cutanées graves. *Rev Prescrire* 2009;29:906-7.
16. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD003120. DOI: 10.1002/14651858.CD003120.pub3.
17. DeKosky S, Williamson J, Fitzpatrick A et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2253-30.
18. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics* 2010;10:14.
19. Licht-Strunk E, Van Marwijk H, Hoekstra T et al. Outcome of depression in later life in primary care: longitudinal cohort study with three years' follow up. *BMJ* 2009;338:a3079.
20. Anonymous. Rispéridone et agressivité liée à une démence de type Alzheimer. *Rev Prescrire* 2009;29:487.
21. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J-F et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population. The 3-city study. *Arch Intern Med* 2009;169:1317-24.
22. Chlebowski R, Kuller L, Prentice R et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009; 360:573-87.
23. Selvin E, Bolen S, Yeh H et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications. A systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:2070-80.
24. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-39.
25. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 358:2545-59.
26. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
27. Kelly T, Bazzano L, Fonseca V et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394-403.
28. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:580-91.
29. Whitmer R, Karter A, yaffe K et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-72.

30. Bischoff-Ferrari H, Willett W, Wong J et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:551-61.
31. Jackson L, Janoff E. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. *Clin Infect Dis* 2008;47:1328-38.
32. Dharan N, Gubareva L, Meyer J et al. Infections with oseltamivir-resistant A (H1N1) virus in the United States. *JAMA* 2009;301:1034-41.
33. Anonymous. Vaccination contre l'influenza: hiver 2008-2009. *Folia Pharmacotherapeutica* 2008;35:67. [www.cbip.be](http://www.cbip.be)
34. Subak L, Wing R, Smith West D et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med* 2009;360:481-90.
35. Leendertse A, Egberts A, Stoker L et al. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2008;168:1890-6.
36. Zhang M, Holman C, Price S et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ* 2009;338:a2752.
37. Hansen R, Tu W, Wang J et al. Risk of adverse gastrointestinal events from inhaled corticosteroids. *Pharmacotherapy* 2008;28:1325-34.
38. Anonymous. Oséltamivir: troubles visuels et cardiaques. *Rev Prescrire* 2009;29:107.
39. Anonymous. Oséltamivir: quelle est la fréquence des troubles visuels et cardiaques? *Rev Prescrire* 2009;29(308):476-1.
40. Anonymous. Tamsulosine et syndrome de l'iris hypotonique peropératoire. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:9. [www.cbip.be](http://www.cbip.be)
41. Bell C, Hatch W, Fischer H et al. Association between tamsulosin and serious ophthalmic adverse events in older men following cataract surgery. *JAMA* 2009;301:1991-6.
42. Anonymous. Comportement violent: parfois dû au médicament. *Rev Prescrire* 2009;29:828.
43. Anonymous. Strontium: confusions et hallucinations. *Rev Prescrire* 2009;29:432.
44. Anonymous. Prégabaline: anomalies du champ visuel. *Rev Prescrire* 2009;29:22.
45. Anonymous. Corticostéroïdes par voie nasale: gare aux effets à distance. *Rev Prescrire* 2009;29:834.
46. Anonymous. Médicaments en « libre accès »: liste allongée avec des spécialités à écarter. *Rev Prescrire* 2009;29:257.
47. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm167883.htm>
48. Anonymous. Mémantine: insuffisance cardiaque. *Rev Prescrire* 2009;29:349.