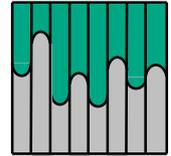




INFOS



Numéro 58 – septembre 2003

Bulletin d'information du Département de Pharmacologie du CHU de Bordeaux

. Traitement hormonal substitutif et cancer du sein

Les résultats de la *Million Women Study* (MWS) sur le traitement hormonal substitutif (THS), qui confirment et précisent les risques de cancer du sein, viennent d'être publiés (1). Cette étude anglaise, menée de 1996 à 2001 auprès de plus d'un million de femmes ménopausées de 50 à 64 ans, montre que les risques de cancer du sein et de décès liés à ces cancers sont plus élevés chez les femmes traitées. Alors que l'étude américaine WHI (voir Infos n°50, décembre 2002, évaluait une association œstroprogestative peu utilisée en France (œstrogènes équins sulfoconjugués (Prémarin®) et acétate de médroxyprogestérone), l'étude anglaise porte sur des traitements habituellement utilisés en Europe, tant pour les types d'œstroprogestatifs que pour leurs voies et modes d'administration.

L'augmentation du risque de cancer du sein serait de 12 cas supplémentaires par an pour 10 000 femmes traitées pendant 5 ans par œstroprogestatif, de 3 cas de cancer du sein supplémentaires par an pour 10 000 femmes traitées pendant 5 ans par œstrogène seul (chez les femmes ayant eu une hystérectomie). Ces chiffres sont comparables à ceux de l'étude WHI. L'étude MWS montre également que 5 ans après l'arrêt du THS, le risque de cancer du sein redevient identique à celui observé chez les femmes non traitées.

Les recommandations sur le THS diffusées en janvier 2003 par l'Agence des produits de santé seront actualisées prochainement. Par ailleurs, l'Agence a demandé que ce dossier soit examiné au niveau européen.

Françoise Haramburu

1. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27

. ettlsvp*: respectons la réglementation (et les pharmaciens)☐

Une étude récente sur les prescriptions d'antalgiques opiacés, menée par les Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance au niveau national, montre les difficultés auxquelles sont confrontés les pharmaciens face au grand nombre d'ordonnances non conformes. Le pharmacien engage sa responsabilité lorsqu'il délivre des médicaments si l'ordonnance n'est pas conforme à la réglementation (mais il est souvent conduit à délivrer puisqu'il s'agit la plupart du temps d'antalgiques indispensables). La prescription d'un médicament inscrit sur la liste des stupéfiants doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée. Le dosage et la posologie du stupéfiant doivent être inscrits en toutes lettres (et jamais en chiffres). La «Règle du chevauchement» est par ailleurs de moins en moins respectée. (Le carnet à souche était beaucoup plus pratique pour le respect de cette mention obligatoire.) F.H.

* en toutes lettres s'il vous plaît (NdR)

. Ostéoporose aux corticoïdes

L'Agence des produits de santé a récemment publié des recommandations de bonne pratique sur cette complication d'un traitement corticoïde au long cours, la plus fréquente des ostéoporoses secondaires. Seuls 14 % des malades traités au long cours recevraient un traitement préventif ou curatif de l'ostéoporose.

Il y a une augmentation rapide du risque de fracture dans les six premiers mois d'un traitement corticoïde par voie générale. Le risque diminue trois mois après l'arrêt du traitement.

L'effet sur l'os de la corticothérapie par voie générale est une réduction de l'activité ostéoblastique. La diminution de l'ostéoformation résulte d'une action directe des corticoïdes sur les ostéoblastes, avec diminution de la prolifération des précurseurs et diminution des fonctions de synthèse. Il existe également une réduction indirecte de l'activité d'ostéoformation par inhibition de la production d'hormones sexuelles, de gonadotrophines hypophysaires et par diminution de la synthèse et de l'activité des facteurs de croissance ostéoblastique. Ces anomalies s'accompagnent d'une augmentation de la résorption osseuse.

La prévention de l'ostéoporose doit être systématiquement envisagée lors d'une corticothérapie par voie générale de plus de trois mois.

Les trois biphosphonates actuellement commercialisés (alendronate, étidronate, risédronate) ont une AMM dans l'indication ostéoporose aux corticoïdes. Ils sont destinés à maintenir ou augmenter la masse osseuse, à prévenir la perte osseuse chez les malades recevant une corticothérapie supérieure à 3 mois par voie générale, à posologie supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone.

L'apport de calcium et de vitamine D à doses physiologiques, l'hormonothérapie substitutive chez les sujets hypogonadiques (femmes ménopausées, hypogonadisme chez l'homme) ont une justification physiopathologique.

Les recommandations générales et systématiques sont rappelées :

- . utiliser la corticothérapie par voie générale à la dose la plus faible possible, pendant la durée la plus courte possible, et préférer lorsque c'est possible les voies d'administration locales,
- . rechercher et traiter les autres facteurs de risque d'ostéoporose,
- . rechercher et traiter une carence en calcium ou en vitamine D,
- . prévenir le risque de chute.

F.H.

. Mitoxantrone dans la sclérose en plaques

La mitoxantrone (Novantrone®) est utilisée depuis 1985 dans les leucémies et en cancérologie. Cinq cas de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ont été rapportés au cours des 4 dernières années en France, chez des malades traités pour sclérose en plaques. Ces cas concernent des patients âgés de 30 à 49 ans, chez lesquels la leucémie est survenue 20 à 39 mois après le début du traitement. Dans deux cas, l'évolution a été rapidement fatale. Deux autres patients sont en rémission, dont un en attente de greffe. Deux autres cas ont été observés au plan mondial. Rappelons que des cas de leucémies chez des femmes traitées pour cancer du sein sont également connus (voir Infos n°42, mars 2002).

L'Agence des produits de santé a évalué les données d'efficacité et de sécurité disponibles, dans la perspective d'une indication dans les formes agressives de sclérose en plaques. Compte tenu du profil de toxicité de la mitoxantrone (toxicité hématologique aiguë ou subaiguë - neutropénie, thrombopénie – ou à distance – risque de leucémie aiguë myéloïde ; toxicité cardiaque dose-dépendante et cumulative, aiguë (troubles du rythme auriculaire et/ou ventriculaire), subaiguë (myocardites) ou chronique (insuffisance cardiaque par altération du tissu myocardique) ☐ risque de stérilité définitive chez l'homme et chez la femme), l'Agence des produits de santé recommande de ☐

- . informer les malades du risque hématologique, cardiaque et de celui de stérilité définitive,
- . surveiller numération-formule sanguine et plaquettes avant et en cours de traitement. Une surveillance trimestrielle hématologique doit être faite pendant au moins 5 ans après l'arrêt du traitement et une surveillance clinique au-delà,
- . mesurer la fraction d'éjection ventriculaire par échocardiographie avant et à la fin du traitement puis tous les ans pendant 5 ans,
- . prescrire une contraception efficace chez la femme (jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement) et chez l'homme (jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement). Un test de grossesse plasmatique doit être fait avant et régulièrement pendant traitement, puis 3 mois après l'arrêt chez les femmes en âge de procréer.

F.H.

. Ténofovir : nouvelle posologie chez l'insuffisant rénal

Une étude pharmacocinétique sur le ténofovir (Viread®) réalisée chez des sujets non infectés par le VIH ayant une fonction rénale normale ou non a conduit à modifier la posologie chez l'insuffisant rénal. Pour une clairance de la créatinine entre 30 et 49ml/mn, le ténofovir doit être administré toutes les 48 heures ☐ pour une clairance de la créatinine entre 10 et 29ml/mn, le ténofovir doit être administré toutes les 72 à 96 heures. Chez les malades hémodialysés, l'administration doit être faite tous les sept jours, à la fin d'une séance d'hémodialyse.

En l'absence d'études sur l'efficacité et la tolérance du ténofovir chez l'insuffisant rénal, une surveillance de la charge virale plasmatique, de la créatininémie et de la phosphatémie est nécessaire chez ces malades. Par ailleurs, des cas de tubulopathie proximale (y compris de syndrome de Fanconi), d'insuffisance rénale et d'augmentation de la créatinine ont été signalés.

F.H.

. Pilsuryl® ☐ un nouveau cas d'insuffisance rénale

Malgré la suspension d'AMM et le rappel des lots en juin 2003, un nouveau cas d'insuffisance rénale grave, avec troubles de la conscience est survenu fin août. Il s'agit d'un homme ayant acheté le médicament avant le retrait du marché, mais qui n'a commencé le traitement que plusieurs semaines plus tard. L'Agence des produits de santé a diffusé un nouveau communiqué de presse. Ce cas souligne la difficulté à informer le public lors du retrait d'un médicament (voir Infos n°57, juillet-août 2003).

F.H.

Les communiqués de presse ou lettres sur les sujets traités dans ce numéro sont disponibles sur le site de l'Agence des produits de santé (www.afssaps.sante.fr)

Infos est désormais sur le site web du département de pharmacologie: www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr. Si vous souhaitez recevoir un message vous avertissant de la mise en ligne, envoyez un message, en précisant vos coordonnées professionnelles à ☐ pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr

Pour tout renseignement sur les effets indésirables des médicaments ☐

Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament Tél : 05 56 98 16 07

Pour tout renseignement sur l'abus et la dépendance (médicaments ou autres substances) ☐

Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance Tél : 05 57 57 62 84

Hôpital Pellegrin - 33076 Bordeaux Cedex - télécopie : 05 57 57 46 60