

particulier du cancer invasif du col utérin et du cancer cérébral/hypophysaire a cependant été constatée; le risque de cancer ovarien était également plus faible chez ces femmes.

Quelques remarques.

- Il s'agit d'une étude d'observation, avec les limites connues en raison des biais et des variables confondantes.
- Cette étude porte sur des femmes qui ont commencé à prendre un contraceptif oral à la fin des années '60, alors que la plupart des contraceptifs oraux étaient fortement dosés en estrogènes ($\geq 50 \mu\text{g}$). Il est peu probable que ces données puissent être extrapolées aux femmes qui prennent ou commencent à prendre des contraceptifs oraux couramment utilisés pour le moment: ces contraceptifs sont généralement plus faiblement dosés en estrogènes ($< 50 \mu\text{g}$).
- Dans les Folia de décembre 2002, l'attention a été attirée sur les effets indésirables des contraceptifs oraux.

- En ce qui concerne le risque de cancer du sein, nous avons écrit que, bien que certaines données étaient encourageantes (l'étude discutée ici en fait partie), une méta-analyse de 54 études d'observation, publiée en 1996, a montré un risque légèrement accru de cancer du sein chez les utilisatrices de la pilule, surtout chez celles de moins de 35 ans.
- En ce qui concerne le risque de cancer du col utérin, nous avons écrit: «Il existe de plus en plus de preuves que, chez les femmes qui sont positives pour l'ADN du papillomavirus humain (HPV), les contraceptifs oraux augmentent le risque de carcinome cervical. » L'étude discutée ici indique également une faible augmentation du risque lors d'une utilisation prolongée, mais il n'existe aucune donnée concernant l'infection par le HPV.

L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS LIMITE L'EMPLOI DU NIMESULIDE

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 8/10/2007]

En mai 2007, il a été décidé en Irlande de retirer du marché les spécialités à base de l'anti-inflammatoire non stéroïdien nimésulide (Mesulid®), après que les autorités irlandaises de la santé aient été mises au courant de la survenue d'une hépatotoxicité grave (avec nécessité de transplantation hépatique chez certains patients) [voir communiqué du 16/5/2007 dans la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web]. Suite à cela, une réévaluation de la balance bénéfices-risques du nimésulide a été débutée par l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency* ou EMEA) et en

Belgique. Déjà en 2002, le nimésulide avait fait l'objet d'une réévaluation par l'EMA, suite au retrait du médicament en Finlande et en Espagne, également en raison de notifications d'une hépatotoxicité grave [voir Folia d'août 2002].

L'EMA a fait connaître le 21 septembre 2007 les résultats de son évaluation (via www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/43260407en.pdf). D'après l'EMA, les bénéfices du nimésulide contrebalancent toujours les risques de toxicité hépatique; l'EMA propose toutefois de limiter la

durée du traitement à un maximum de 15 jours. Cette opinion de l'EMA doit encore être validée par la Commission européenne.

Dans l'avis de l'EMA, il est signalé que le mécanisme de toxicité hépatique du nimésulide est inconnu, et qu'il n'est donc pas possible de prévoir quelles sont les personnes qui courent un risque élevé de toxicité hépatique. Une atteinte hépatique grave a par ailleurs été observée avec le nimésulide, peu de temps après l'instauration du traitement. Il n'est pas possible d'affirmer avec

certitude si une hépatotoxicité est plus fréquente avec le nimésulide qu'avec d'autres AINS. Le nimésulide, comme le sulindac, le diclofénac et le bromfénac, apparaît toutefois d'après certaines sources comme un des AINS ayant le risque le plus élevé de toxicité hépatique [voir Folia d'août 2002, *Clin Ther* 2006;28:1123-32].

Vu le risque de toxicité hépatique, le nimésulide ne semble pas être un premier choix, pas même dans ses indications limitées.

En Belgique, l'évaluation du nimésulide est encore en cours. Nous vous tiendrons au courant.

En bref

- L'attention a été attirée récemment sur l'association entre une **surmortalité** et la prise de **galantamine** (Reminyl®), un inhibiteur des cholinestérases [voir entre autres www.fda.gov/cder/drug/infopage/galantamine/default.htm]. La galantamine a, comme deux autres substances de cette classe [donépézil (Aricept®) et rivastigmine (Exelon®)], un effet positif limité sur les fonctions cognitives chez certains patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer. La surmortalité a été constatée en 2005 lors de l'analyse de deux études randomisées, contrôlées par placebo, réalisées chez environ 2000 patients âgés atteints de troubles cognitifs légers (ne répondant pas aux critères de la maladie d'Alzheimer; l'utilisation de galantamine chez de tels patients ne figure pas dans la notice). Dans ces études, aucun bénéfice clinique n'a été observé avec la galantamine après 2 ans, mais une surmortalité a été constatée dans le groupe traité par la galantamine (15 décès versus 5

décès dans le groupe placebo); environ la moitié des décès étaient d'origine vasculaire (entre autres infarctus du myocarde). Les études contrôlées par placebo concernant l'utilisation de galantamine chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer n'ont pas mis en évidence de surmortalité, mais ces études n'ont duré que 6 mois au maximum. De plus, la mortalité est élevée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, même chez ceux qui ne sont pas traités, ce qui peut rendre plus difficile la possibilité de montrer une surmortalité due à un médicament. Bien qu'on ignore s'il existe un lien avec les observations faites dans les deux études précitées, il est utile de mentionner que des effets indésirables cardiaques (surtout bradycardie et bloc AV) peuvent survenir avec les inhibiteurs des cholinestérases [voir Folia de juin 2006]. Il a été décidé d'ajouter les informations relatives aux deux études précitées dans la notice de Reminyl®.