

Infos médicaments

Drugs news

E. Autret-Leca

Service de pharmacologie, centre hospitalier régional de Tours, 2, boulevard Tonnelé, 37004 Tours cedex 09, France

Disponible sur internet le 24 août 2007

Cette rubrique est une sélection des informations récentes du domaine thérapeutique qui nous ont semblées particulièrement utiles pour les lecteurs. Elle comprend 3 parties :

- « *Essais thérapeutiques* » où sont analysées les données de la littérature évaluant l'efficacité des médicaments ;
- « *Pharmacovigilance* » où sont rapportées des études et les informations de l'Afssaps sur la tolérance des médicaments ;
- « *Commission de transparence* » où sont résumés les avis de la commission de transparence.

1. Essais thérapeutiques

1.1. L'acide folique réduit le risque de fente labiale, mais pas celui de fente palatine isolée

On sait l'effet préventif de l'acide folique pris en période périconceptionnelle sur les anomalies de fermeture du tube neural, mais on ignorait son effet sur les autres malformations. Une étude norvégienne cas témoins réalisée entre 1996 et 2001 sur 300 000 accouchements a identifié 667 enfants nés porteurs d'une fente orofaciale. La participation à l'étude a été excellente, puisque 573 parents l'ont acceptée permettant l'inclusion de 573 cas répartis en 377 fentes labiales avec ou sans fentes palatines et 196 fentes uniquement palatines. L'interrogatoire des parents a été proche de l'accouchement (délai de 3 à 4 mois) et s'est fait à l'aide d'une présentation des différents conditionnements de médicaments et de multivitamines. La prise d'acide folique a été considérée présente si la dose était supérieure à 400 µg/j et avait eu lieu entre le mois précédant les dernières règles et les 5 à 6 premières semaines de grossesse

pour les fentes labiales et les 7 à 10 premières semaines pour les fentes palatines. Ces cas ont été comparés à 763 témoins tirés au sort dans une cohorte d'enfants nés dans les 6 semaines par rapport aux cas. L'acide folique (> 400 µg/j) pris en début de grossesse est associé à une diminution du risque (OR : 0,61 [0,39–0,96]) de fente labiale (avec ou sans fente palatine) après ajustement sur les facteurs de confusion déjà identifiés (régime, multivitamines, tabac, alcool). Indépendamment de la supplémentation en acide folique, les multivitamines et les régimes riches en folates réduisent également le risque de fente labiale. Le risque le plus bas est observé chez les femmes ayant un régime riche en folates et prenant des suppléments d'acide folique et de multivitamines (OR : 0,36 [0,17–0,77]). En revanche, la prise d'acide folique n'est pas associée à une réduction des fentes palatines isolées (OR : 1,07 [0,56–2,03]). *BMJ* 2007;334:464-7.

1.2. L'association sumatriptan (Imigrane®)–naproxène (Apranax®) est supérieure à la monothérapie dans la crise de migraine

Deux études de même *design* ont inclus chacune, dans 118 centres nord-américains, environ 1800 migraineux ayant entre 2 et 6 crises par mois pendant les 3 mois précédents, mais pas de traitement de fond par un dérivé ergoté ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) depuis 3 mois. Quatre traitements ont été comparés : association dans le même comprimé de sumatriptan (80 mg) et de naproxène (500 mg), sumatriptan (80 mg), naproxène (500 mg) et placebo. La consigne était de traiter la crise comme d'habitude (dose supplémentaire si nécessaire). L'incidence de soulagement à 2 h est respectivement dans ces 4 groupes de 65, 55, 44 et 28 %, celle de la disparition de la migraine à H24 est de 25, 16, 10 et 8 %, celle de la disparition de la douleur à H2 est de 34, 25, 15 et 9 %. Les résultats sont également meilleurs avec l'association

Adresse e-mail : autret-leca@med.univ-tours.fr (E. Autret-Leca).

sumatriptan–naproxène pour les signes associés, en particulier les nausées et la photophobie. La tolérance est très correcte avec plus de vertiges et de paresthésies dans les 2 groupes sumatriptan. *JAMA* 2007;297:1443-54.

1.3. La méthylprednisolone (Médrol®) 12 heures avant une extubation programmée réduit la réintubation

Il s'agit d'un vrai progrès thérapeutique puisque si l'extubation trachéale se passe en général bien, elle est parfois mal supportée obligeant à une réintubation qui augmente la mortalité. Les quelques études sur la corticothérapie préventive chez l'adulte n'ont pas donné de résultats convaincants. Les patients ayant plus de 36 heures d'intubation, et dont l'extubation était programmée, ont reçu de la méthylprednisolone (20 mg p.o. ou 80 mg i.v.) toutes les 4 heures jusqu'à extubation. L'essai était randomisé, mais pas vraiment aveugle (le placebo était du sérum physiologique et l'infirmière connaissait le traitement). La comparabilité des groupes est bonne sauf que l'intubation nasale est plus fréquente avec la méthylprednisolone qu'avec le placebo (10 vs 6 %). La durée médiane d'intubation était de 6 jours. Les facteurs de risque de réintubation sont le sexe féminin, la taille du tube, l'intubation orotrachéale, mais pas la durée de l'intubation. La méthylprednisolone réduit, par rapport au placebo, l'incidence de l'œdème laryngé (8,7 vs 20 %) et de la réintubation (3,7 vs 7,6 %). *Lancet* 2007;369:1083-9.

1.4. Pas de drotrécogine alfa (Xigris®) chez l'enfant et encore moins avant l'âge de 2 mois

La drotrécogine alfa, protéine C activée, a une Autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le choc septique de l'adulte en adjonction bien sûr aux antibiotiques et à la prise en charge symptomatique. Un essai randomisé non aveugle l'a évaluée chez des enfants âgés de 1 jour à 17 ans ayant une infection bactérienne suspectée ou prouvée, des manifestations de sepsis avec dysfonction cardiovasculaire ou pulmonaire datant de moins de 12 heures, inclus dans 104 centres de 18 pays. Ont été exclus les enfants à risque d'hémorragie intracérébrale ou de décès avant j28, ou encore ceux atteints d'insuffisance rénale ou hépatique terminale. Le médicament ou du sérum salé était administré en i.v. avant la 42^e heure suivant l'atteinte viscérale et avant 24 heures suivant une atteinte cardiovasculaire ou pulmonaire. La durée du traitement était de 96 heures. Le reste du traitement était laissé au choix des investigateurs. La mortalité attendue à j28 étant plus faible chez l'enfant que chez l'adulte, elle n'a pas été retenue comme critère principal d'évaluation qui était donc un score composite du temps de résolution des défaillances d'organes. Pour réduire de 15 % ce critère, il fallait inclure 600 patients. Les groupes n'étaient pas comparables à l'inclusion, traduisant le caractère « non aveugle » de l'attribution des traitements. En particulier, les enfants du groupe drotrécogine étaient plus gravement malades (plus de CIVD, détresse respiratoire sévère, défaillance d'organes) et étaient plus fréquemment des garçons. Les germes Gram-positifs étaient prédominants. L'étude a été arrêtée

après la première analyse intermédiaire des 477 premiers inclus en raison de l'absence de différence entre les groupes pour le critère principal d'évaluation et la mortalité hospitalière à j14 et à j28 y compris après ajustement sur les facteurs de mortalité (sexe masculin, complexe thrombine–antithrombine, score de gravité). En revanche, les effets indésirables graves ont été plus fréquents dans le groupe drotrécogine (5 vs 0,8 %), en particulier les hémorragies graves du système nerveux central (4,2 vs 0,8 %). Ce risque d'hémorragie cérébrale est particulièrement accru chez les nourrissons âgés de moins de 60 jours. Comment une revue aussi prestigieuse que le *Lancet* peut-elle laisser conclure les auteurs que si l'efficacité n'est pas démontrée (c'est le moins que l'on puisse dire) la bonne tolérance de Xigris® est confirmée ? *Lancet* 2007;369:836-43 et 803-4.

1.5. Les génériques des antiépileptiques ou... les neurologues contre la FDA

Le débat résumé ci-dessous existe déjà en France, mais a été publié aux États-Unis. Il oppose des neurologues qui constatent l'inefficacité d'antiépileptiques jusqu'alors efficaces après leur substitution par un générique. Une telle situation pourrait s'expliquer. En effet, les antiépileptiques ayant une marge thérapeutique étroite, l'exigence pour les génériques d'avoir une biodisponibilité de plus ou moins 20 % par rapport au princeps est compatible avec une inefficacité clinique (le patient peut ne recevoir que 80 % de la dose du princeps lorsqu'il prend le générique). Malheureusement, si ces observations cliniques ont un lien temporel en faveur du rôle du changement de médicament, il faudrait, pour le prouver, bien sûr, s'assurer d'une bonne compliance, mais surtout objectiver des concentrations plasmatiques d'antiépileptiques abaissées au moment de la survenue d'une crise. La conviction définitive serait obtenue en reproduisant ces événements après 6 demi-vies de réadministration du générique. Le retour au princeps serait alors pleinement justifié. L'Académie américaine de neurologie a cependant décidé de s'opposer à la substitution par un générique sans l'accord du prescripteur. *Neurology* 2007;68:1249-50 et 1245-6.

1.6. Pas de corticoïdes au stade précoce de la maladie de Kawasaki (MK)

Le lien entre la maladie de Kawasaki (MK) dans l'enfance et la survenue d'une pathologie coronarienne à l'âge adulte est une grande inconnue et un défi dans la prise en charge de cette maladie. L'Académie américaine de cardiologie recommande de suivre les MK jusqu'à l'âge adulte au plan lipidique, tensionnel, myocardique et valvulaire. En dépit des immunoglobulines (Ig) qui sont le traitement standard dans les 10 premiers jours de la maladie, 5 % des MK se compliquent d'anévrisme coronarien. L'intérêt des corticoïdes au stade précoce de la maladie est mal évalué et ne fait pas l'objet de recommandation. Un excellent essai randomisé en double insu fait avancer le problème. Chez des enfants atteints de MK et fébriles depuis 4 à 10 jours, le placebo a été comparé à la méthylprednisolone

(Médrol® 30 mg/kg en 2 ou 3 heures). Tous ces enfants recevaient également des Ig (2 g/kg en 10 heures) et de l'aspirine (80 à 100 mg/kg par jour jusqu'à 48 heures d'apyrexie suivi de 2 à 5 mg/kg par jour en traitement d'entretien). Chez les 199 enfants inclus dont la médiane d'âge était de 3 ans, les glucocorticoïdes n'améliorent pas le devenir coronaire à 1 et 5 semaines et ne modifient pas le nombre de jours passés à l'hôpital, ni la fréquence des rechutes ou de cures supplémentaires d'Ig. En revanche, la méthylprednisolone réduit la durée de certains marqueurs biologiques d'inflammation (VS, C réactive protéine) et la durée de la première hospitalisation. Ces résultats décevants appellent cependant d'autres essais chez les MK graves. En effet, une analyse en sous-groupe (donc non extrapolable) montre que si l'on ne considère que les enfants ayant eu besoin d'une deuxième cure d'Ig (donc restant fébriles 36 heures après la première cure d'Ig), les corticoïdes sont associés à une diminution de la fréquence des anomalies coronaires à S1 et S5. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:663-75 et 659-61.

2. Pharmacovigilance

2.1. Littérature

2.1.1. Parmi les causes de démence curable, pensez à l'acide valproïque (Dépakine®)

Des cas de troubles cognitifs d'installation insidieuse et progressive, pouvant réaliser un tableau complet de syndrome démentiel, et parfois associés à un syndrome extrapyramidal, sont décrits chez des patients épileptiques traités par acide valproïque. Cet effet indésirable, certes rare, survient plus fréquemment chez le sujet âgé après quelques semaines à plusieurs années de traitement, ne paraît pas dose-dépendant, mais régresse en quelques semaines à quelques mois à l'arrêt de l'acide valproïque. Il faut donc penser à arrêter l'acide valproïque devant l'apparition de troubles cognitifs inexpliqués. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2007;55:628; *Pharmacopsychiatry* 2006;39:9-12 et *Thérapie* 2000;55:629-34.

2.1.2. Vaccin BCG : bientôt du nouveau ?

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France a rendu, dans sa séance du 9 mars 2007, un avis relatif à la suspension de l'obligation de vaccination par le vaccin BCG chez les enfants et les adolescents, la vaccination n'étant plus recommandée que chez certains enfants considérés comme à risque (cf. texte complet sur le site). Mais il ne s'agit que d'un avis et le BCG restera obligatoire aussi longtemps qu'un décret n'aura pas abrogé l'obligation vaccinale. <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf>.

2.1.3. La minocycline ne doit plus être utilisée en première intention dans l'acné

Les cyclines sont les antibiotiques de choix utilisés dans l'acné. Parmi eux, la minocycline (Mynocine®, Mestacine®, Minolis Gé®, Paroline®, Zacnan Gé®) est fréquemment prescrite en raison d'une efficacité supposée supérieure dans cette indication. Cependant, une méta-analyse de 27 essais cliniques

ayant comparé la minocycline à d'autres traitements (en particulier d'autres cyclines) dans l'acné vulgaire de la face ou du tronc n'a retrouvé une efficacité supérieure aux autres tétracyclines que dans 2 études, malheureusement menées en ouvert, et à la méthodologie discutable. Par ailleurs, en plus des effets indésirables communs à toutes les cyclines, la minocycline peut être à l'origine d'hépatites, de réactions lupiques et de DRESS syndrome (Drug Rash or Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), réaction allergique rare mais grave, qui survient dans un délai de 2 à 6 semaines et associe une éruption cutanée fébrile, une hyperéosinophilie, des adénopathies et une atteinte viscérale (hépatique, rénale, pulmonaire, cardiaque...). Il est donc préférable, en raison de sa moins bonne tolérance, de ne pas utiliser la minocycline en première intention dans l'acné. *BMJ* 2007;334:154 et *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003;:CD002086.

2.1.4. Jamais d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ni de sartan pendant la grossesse

L'exposition fœtale à un IEC ou un sartan pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse pouvant entraîner une insuffisance rénale néonatale quelquefois irréversible et un oligoamnios ou anamnios source d'hypoplasie pulmonaire, ces 2 familles d'antihypertenseur sont formellement contre-indiquées à partir du deuxième trimestre de la grossesse. Par ailleurs, une augmentation du risque de malformation cardiovasculaire et neurologique en cas d'exposition au premier trimestre est également suspectée. Il est donc impératif d'arrêter tout antihypertenseur appartenant à l'une de ces 2 classes dès que la grossesse est découverte, et la prudence voudrait même qu'ils ne soient pas utilisés chez la femme en âge de procréer, en cas de désir de grossesse. *Prescrire* 2007;27:356-7.

2.2. Informations de l'Afssaps

2.2.1. Mise en ligne des comptes-rendus de la Commission nationale de pharmacovigilance du 28 novembre 2006 et du 30 janvier 2007 (<http://afssaps.sante.fr> dossier « commissions et groupes de travail »)

Ainsi sont disponibles des données sur :

- le vaccin BCG SSI® (tolérance et propositions de la commission d'audition publique concernant l'obligation vaccinale) ;
- les antalgiques de palier II (intoxications volontaires) ;
- les effets indésirables neuropsychiatriques de l'Agéal® (véralipride : mesures prises dans les états européens) ;
- le Zyvoxid® (linézolide : sécurité d'emploi) ;
- le Neuriplège® (chlorproéthazine : retrait d'AMM).

2.2.2. Sels de gadolinium, en particulier Omniscan® : prudence extrême en cas d'insuffisance rénale

Des fibroses systémiques néphrogéniques (épaississement de la peau et du tissu sous-cutané avec parfois atteinte pulmonaire, hépatique, cardiaque ou musculaire) sont rapportées

après l'utilisation de gadodiamide (Omniscan®) chez des insuffisants rénaux.

L'Agence européenne du médicament a décidé de :

- contre-indiquer l'Omniscan® chez les insuffisants rénaux sévères (clairance < 30 ml/m) et chez les patients ayant eu ou devant avoir une transplantation hépatique ;
- déconseiller l'Omniscan® chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 1 an en raison de leur immaturité rénale ;
- recommander la prudence chez les insuffisants rénaux sévères avec tous les autres produits contrastes à base de gadolinium (Multihance®, Magnevist®, Artirem®). *Communiqué de presse 07/02/2007.*

2.2.3. Neuriplège® crème (chlorproéthazine) : retrait d'AMM

En raison d'effets cutanés graves (eczéma de contact, photosensibilisation) et d'une efficacité insuffisante de Neuriplège® crème dans ses indications (traitement d'appoint des douleurs musculaires et tendinologiques) la commission d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) a demandé le retrait de son AMM. *Communiqué de presse 19/02/2007.*

2.2.4. Tamiflu® : troubles neuropsychiatriques graves en pédiatrie

Le Tamiflu® (oseltamivir) est un antiviral indiqué en traitement préventif et curatif de la grippe chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an. De nouveaux cas de manifestations neuropsychiatriques graves (comportement inhabituel, hallucinations et troubles de conscience pouvant conduire au décès) signalés au Japon chez des enfants et des adolescents traités par Tamiflu® ont conduit les autorités de santé européennes à informer les prescripteurs et les patients sur ce risque. Ainsi, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice patient de Tamiflu® feront désormais mention de :

- la survenue possible de convulsions, troubles de conscience ou du comportement, hallucinations, délires pouvant conduire à des blessures accidentelles ;
- la nécessité de surveiller étroitement les patients traités, particulièrement les enfants et adolescents. *Communiqué de presse 23/03/2007.*

2.2.5. Codenfan® sirop (codéine) : posologie maximale 6 mg/kg par jour

À la suite d'erreurs de prescription, il est rappelé que la posologie initiale est de 0,50 mg/kg par prise. Elle peut être augmentée à 1 mg/kg par prise sans dépasser 6 mg/kg par jour. *Lettre aux prescripteurs 05/03/2007.*

2.2.6. Érythro-poïétines (Eprex®, Néorecormon®, Aranesp®) : risque cardiovasculaire et progression tumorale

Des données suggèrent une augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (hémoglobine cible > 12 g associée à une augmentation de la morbidité cardiovasculaire) et la possibilité de pro-

gression tumorale des patients cancéreux. Dans l'attente de l'évaluation de la sécurité d'emploi de ces médicaments par l'Agence européenne, l'Afssaps rappelle :

- la nécessité du *respect strict de la posologie*, des indications et des mises en garde-précautions d'emploi définies dans le RCP ;
- leur utilisation possible chez les patients atteints de tumeurs solides sous chimiothérapie mais *pas chez les patients cancéreux sans chimiothérapie* ;
- que l'hémoglobine doit être régulièrement mesurée afin d'assurer aux insuffisants rénaux la dose minimale permettant de contrôler les symptômes de l'anémie ;
- d'éviter absolument une augmentation hémoglobine cible supérieure à 12 g. *Communiqué de presse 02/05/2007.*

2.2.7. Baraclude® (entécavir) chez les patients co-infectés VIH-VHB : sélection d'une mutation de résistance du VIH

La prudence est recommandée lorsque Baraclude® est utilisé en monothérapie chez un patient co-infecté VIH-VHB ne recevant pas, de façon concomitante, des antirétroviraux pour le VIH. Un cas de sélection d'une mutation de résistance du VIH a été rapporté chez un patient traité par Baraclude® pour une hépatite à VHB et non traité pour son infection par le VIH. *Lettre aux prescripteurs 12/03/2007.*

2.2.8. Zavesca® (miglustat) : cancérigène chez l'animal ?

Une augmentation de l'incidence des lésions inflammatoires ulcéreuses (colites), des adénocarcinomes du côlon, des hyperplasies cellulaires interstitielles testiculaires et des adénomes testiculaires a été mise en évidence chez les animaux traités par Zavesca® (médicament indiqué dans la maladie de Gaucher de type 1). Ces informations et leurs conséquences ont été ajoutées dans les rubriques « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « données de sécurité précliniques ». *Lettre aux prescripteurs 03/04/2007.*

2.2.9. Zyvoxid® (linézolide) : modification des modalités de prescription

En raison d'une augmentation de mortalité dans le groupe linézolide (21 vs 16 %) dans un essai le comparant à d'autres antibiotiques (vancomycine, cloxacilline ou oxacilline), ses modalités de prescription ont été modifiées. Dans les infections compliquées peau et tissus mous, le linézolide doit être utilisé uniquement lorsque l'infection a été microbiologiquement documentée à bactérie à Gram positif sensible. En cas d'infection à Gram positif associée à une infection à Gram négatif documentée ou suspectée, le linézolide ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique et associé à un traitement couvrant les germes à Gram négatif. Dans la pneumonie, le linézolide est indiqué dans le traitement des pneumonies nosocomiales et communautaires lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries à Gram positif sensibles. Un traitement spécifique des germes à Gram négatif doit être initié de

façon concomitante si un germe à Gram négatif est documenté ou suspecté. *Lettre aux prescripteurs 29/03/2007.*

2.2.10. Plan de gestion des risques (PGR) ou le renforcement de la pharmacovigilance habituelle

À la suite du retrait du marché de la cérvastatine (Staltor[®], Cholstat[®]) et du rofécoxib (Vioxx[®]), la surveillance de certains médicaments est intensifiée sous la forme de PGR décidés dès la mise sur le marché. L'objectif est de proposer des actions afin de mieux connaître le profil de sécurité du médicament et de permettre une évaluation constante du rapport bénéfice/risque du médicament dans les conditions réelles d'utilisation. Le PGR peut inclure, si nécessaire, un plan de minimisation du risque comprenant des actions de communication à destination des professionnels de santé et des patients visant à mieux maîtriser la sécurité d'emploi et le bon usage du produit. Un PGR a ainsi été mis en place pour : Intrinsa[®] (testotérone), Champix[®] (varenicline), Acomplia[®] (rimonabant), Tysabri[®] (natalizumab) et buprénorphine Merck[®].

2.2.11. Raptiva[®] (éfalizumab) : polyradiculonévrites

Des polyradiculonévrites inflammatoires aiguës (syndrome de Guillain-Barré ou de Miller-Fisher), d'évolution favorable à l'arrêt du Raptiva[®] sont rapportées avec cet immunosuppresseur indiqué dans le psoriasis. *Lettre aux prescripteurs 09/03/2007.*

2.2.12. MabThera[®] (rituximab) : leucoencéphalopathie multifocale progressive

À la suite de 3 cas mortels de leucoencéphalopathie multifocale progressive chez des patients traités hors AMM par MabThera[®] pour un lupus érythémateux disséminé ou une vascularite, l'Afssaps informe que *la survenue de symptômes neurologiques chez un patient traité par Mabthera[®] doit faire évoquer le diagnostic de leucoencéphalopathie multifocale progressive.* Un examen par un neurologue, une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et une ponction lombaire doivent alors être envisagés. *Lettre aux prescripteurs 11/04/2007.*

3. Commission de transparence

Les avis de la commission de transparence apprécient le service médical rendu (SMR) et son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR définit le taux de remboursement (important 65 %, modéré ou faible 35 % et insuffisant 0 %). L'ASMR place le médicament par rapport à ses alternatives thérapeutiques ou à la prise en charge. C'est donc l'élément le plus utile au prescripteur. L'ASMR est donnée dans chaque indication. Elle est évaluée en 5 niveaux de I (amélioration « majeure ») à V (« aucune amélioration ») qui concerne l'efficacité et/ou la tolérance, et/ou la commodité d'emploi. L'avis de la commission de transparence est sur le site Internet de la Haute Autorité de santé (<http://has-sante.fr> ; espace grand public) et « doit être remis en main propre lors de la visite médicale » (Article R5047-3 du code de santé publique).

Entre le 17 février et le 31 mai 2007, les avis suivants ont été mis en ligne.

3.1. ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Aucun.

3.2. ASMR II : amélioration importante

Nouveaux médicaments :

- *Élaprase[®]* (idursulfase) 2 mg/ml, perfusion. Première thérapie de substitution enzymatique pour la mucopolysaccharidose de type II (MPS II) ou syndrome de Hunter. Bénéfice neurologique clinique non démontré, mais amélioration du test de la marche à 6 minutes supérieure au placebo (19 ± 6,5 m). ASMR *importante* dans la prise en charge.

Extensions d'indication :

- *Busilvex[®]* (busulfan) 6 mg/ml, i.v. Traitement de conditionnement, suivi du cyclophosphamide ou du melphalan, à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent. Une étude non comparative sur 55 patients montre une durée médiane de la neutropénie de 18,5 jours dans le cas des allogreffes et de 5 jours dans le cas des autogreffes. Un chimérisme complet a été observé chez 93 % des patients allogreffés. On ne dispose pas de comparaison avec l'alternative médicamenteuse représentée par la forme orale de busulfan déjà disponible qui ne permet pas d'adapter de façon précise la posologie chez l'enfant. L'ASMR est *importante*, en termes d'efficacité et de tolérance, par rapport à la forme orale ;
- *Curosurf[®]* (fraction phospholipidique extraite de poumon de porc) 120 et 240 mg/1,5 ml, intratrachéal ou intrabronchique. Indiqué chez les nouveau-nés prématurés à haut risque de présenter un syndrome de détresse respiratoire (SDR) par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines). Les études confirment l'intérêt d'une administration curative précoce par rapport à une administration retardée, mais ne soutiennent pas une administration prophylactique systématique. Aucune donnée à long terme sur la réduction des séquelles respiratoires et neurologiques. ASMR *importante* dans la prise en charge des nouveau-nés prématurés de moins de 28 semaines d'aménorrhée.

3.3. ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

- *Gardasil[®]* (vaccin papillomavirus humain types 6, 11, 16, 18), injectable. Premier vaccin recombinant indiqué dans la prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), des cancers du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et des verrues génitales

externes (condylomes acuminés) dus aux papillomavirus humains (HPV) de types 6, 11, 16 et 18. Chez les femmes non infectées, l'efficacité vaccinale a été de 100 % dans les CIN 2/3, les adénocarcinomes in situ (AIS) dus aux HPV 16 ou 18, dans les VIN 2/3 dus aux HPV 6, 11, 16 ou 18, de 98,9 % dans les condylomes acuminés dus aux HPV 6, 11, 16 ou 18. Chez les femmes infectées ou non par 1 ou plusieurs HPV ciblé(s) par le vaccin, l'efficacité vaccinale a été très inférieure. Chez les femmes déjà infectées, pas de protection contre les maladies dues aux HPV ciblés par le vaccin. L'efficacité vaccinale n'a pas été évaluée chez les hommes. Ne sont pas établis : le maintien de l'efficacité vaccinale au-delà de 5 ans, la prévention des cancers du col de l'utérus, l'immunogénicité chez les immunodéprimés, l'interaction avec d'autres vaccins autres que le vaccin hépatite B. ASMR *modérée* dans les populations recommandées par le Comité technique des vaccinations et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (avis du 09 mars 2007) ;

- *Savene*[®] (dexrazoxane) 20 mg/ml, perfusion. Indiqué dans l'extravasation des anthracyclines. L'ASMR est *modérée* dans la prise en charge ;
- *Tysabri*[®] (natalizumab) 300 mg, perfusion. Indiqué en monothérapie dans la sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente — dans la forme très active malgré un traitement par interféron bêta — et dans la forme sévère d'évolution rapide. Chez les patients ayant eu au moins une poussée sous interféron, il diminue par rapport au placebo, le taux annualisé de poussées à 1 an (0,38 vs 0,82) et 2 ans (0,34 vs 0,75), augmente le nombre de patients indemnes de poussées (67 vs 46 %), mais modifie peu la proportion de patients ayant eu une progression du handicap à 2 ans (23 vs 29 %). Chez les patients ayant au moins une poussée au cours de l'année précédente, le natalizumab diminue par rapport au placebo le taux annualisé de poussées à 1 an (0,26 vs 0,81 %) et 2 ans (0,24 vs 0,73 %), diminue le pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap à 2 ans (17 vs 29 %) et augmente le nombre de patients indemnes de poussée (76 vs 53 %). Compte tenu des réserves concernant la tolérance (infection, cancer, hypersensibilité, leucoencéphalopathie multifocale progressive), l'ASMR est *modérée* dans la prise en charge.

Extensions d'indication :

- *Actosolv urokinase*[®] (urokinase) 100 000 et 600 000 UI, injectable. Indiqué dans la restauration de la perméabilité des cathéters veineux (centraux ou dialyse) en cas d'obstruction liée à un thrombus en formation ou récemment formé chez l'adulte et chez l'enfant. Cette indication officialise une pratique recommandée par certaines sociétés savantes, en particulier dans le cadre de l'hémodialyse. En effet, l'urokinase entraîne un risque allergique moindre que la streptokinase utilisée sans AMM dans cette indication. L'ASMR est *modérée* dans la stratégie thérapeutique.

3.4. ASMR IV : amélioration mineure

Extensions d'indication :

- *Singulair*[®] (montélukast) 5 mg, cp. à croquer. Indiqué en alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les patients présentant un asthme persistant léger sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïdes inhalés est démontrée. Non inférieur à la fluticasone inhalée (pourcentage de jours sans soins de secours) après 1 an de traitement. ASMR *mineure* en termes d'efficacité et de tolérance dans la prise en charge.

3.5. ASMR variable selon l'indication

Nouveaux médicaments :

- *Aloxi*[®] (palonosétron) 250 µg, injectable. Indiqué dans la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses :
 - *modérément émétisantes* (ASMR *mineure* en termes d'efficacité par rapport à l'ondansétron) ;
 - *hautement émétisantes* (*pas d'ASMR* par rapport à l'ondansétron).

Extensions d'indication :

- *Glivec*[®] (imatinib) 100 mg gélules et cp., 400 mg cp. Médicament orphelin indiqué dans :
 - la leucémie aiguë lymphoïde (LAL) Ph+ nouvellement diagnostiquée en association à la chimiothérapie où l'ASMR est *majeure* en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge habituelle (taux de réponse hématologique complète 93 %, taux de réponse moléculaire complète 48 %, taux de survie sans événement 60 % à 1 an et à 87 % à 2 ans dans une autre étude) ;
 - dans la LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie où l'ASMR est *importante* en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge habituelle (durée médiane du temps jusqu'à progression 2,6 mois et de la survie globale 5 mois).
- *Keppra*[®] (lévétiracétam) 250, 500, 1000 mg, cp. ; 100 mg/ml solution buvable et perfusion. Indiqué :
 - en monothérapie dans les crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients adultes avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée où l'ASMR est *mineure* en termes de tolérance par rapport à la carbamazépine (non-infériorité et moins d'arrêt du traitement secondaire à un événement indésirable) ;
 - en association dans les crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans où l'ASMR est *modérée* dans la prise en charge (taux de répondeurs plus important sans plus d'effets indésirables qu'avec le placebo).

3.6. Amélioration non établie

Nouveaux médicaments :

- *Champix*[®] (varénicline) 0,5 et 1 mg, cp. Indiqué dans l'aide au sevrage tabagique. Son efficacité à 12 semaines est supérieure à celle du placebo et du bupropion (*Zyban*[®]) et se maintient à 52 semaines par rapport au placebo. À 1 an, ses résultats sont discordants par rapport à ceux du bupropion. Aucune comparaison avec les traitements de substitution nicotinique n'est disponible. *Champix*[®] est un moyen supplémentaire permettant un sevrage tabagique ;
- *Riamet*[®] (artéméther–luméfantrine) 20 mg/120 mg, cp. Indiqué dans l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez les sujets de plus de 12 ans ou de plus 35 kg. Son efficacité est satisfaisante à la fois sur les souches multirésistantes d'Asie du Sud-Est et modérément chimiorésistantes d'Afrique subsaharienne. Les risques sont ceux liés à l'arthéméter (neurotoxicité) et à la luméfantrine (cardiotoxicité). Seule combinaison comprenant un dérivé de l'artémisinine qui bénéficie d'une AMM européenne. Alternative satisfaisante à *Malarone*[®] (atovaquone–proguanil).

Extensions d'indication :

- *Factane*[®] (facteur VIII de coagulation humaine) 100 UI/ml, injectable. Indiqué pour le traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immunitaire (ITI). Cette spécialité confirme sa place dans la stratégie thérapeutique et représente un moyen thérapeutique utile pour l'ITI des patients ayant développé des inhibiteurs après traitement par *Factane*[®].

3.7. ASMR V : absence d'amélioration

Ne sont pas cités les copies, les génériques, les nouvelles présentations et compléments de gamme.

Nouveaux médicaments :

- *Buccobet*[®] (valérate de bêtaméthasone) 0,1 mg, cp. à sucer, dans le traitement local des inflammations de la muqueuse buccale et de l'oropharynx ;
- *Dynepo*[®] (époïétine delta) 1000, 2000, 3000, 4000, 10000 UI, injectable, dans l'anémie des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (sous dialyse et non encore dialysés) ;
- *Loramyc*[®] (miconazole) 50 mg, cp. mucoadhésif, dans les candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés ;
- *Omnitrope*[®] (somatotropine) 5 mg/ml, injectable, dans le retard de croissance et le syndrome de Prader-Willi chez l'enfant ; dans le déficit somatotrope sévère chez l'adulte ;
- *Pabal*[®] (carbétocine) 100 µg/ml, injectable, dans la prévention de l'atonie utérine suivant un accouchement par césarienne sous anesthésie péridurale ou rachianesthésie.

Adresse de sites utiles :

- CRPV Tours : <http://crpv.multimania.com> ;
- Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/> ;
- Agence européenne du médicament (EMA) : http://www.europa.eu/agencies/community_agencies/ema/index_fr.htm ;
- FDA : <http://www.fda.gov/>.