

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 01 novembre 2007

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

- « Essais thérapeutiques » et « Pharmacoépidémiologie » où sont analysées les données de la littérature évaluant l'efficacité et les risques 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 et pharmacoépidémiologie

1.1. Essais thérapeutiques

1.1.1. L'intérêt de prévenir l'entérocolite ulcéronécrosante (ECUN) du nouveau-né par les probiotiques n'est toujours pas démontré

Cette prévention est une priorité compte tenu de la fréquence de l'ECUN (7 % chez les très petits prématurés et 5 % des admissions en néonatalogie) et de sa gravité (mortalité 15 à 30 %). Parmi les facteurs de risque probables (anoxie, hypovascularisation), celui d'une colonisation par des germes pathogènes a conduit à plusieurs études dont 12 essais randomisés. La méta-analyse des 7 essais, comparatifs versus placebo, retenus pour leur qualité méthodologique, montre que les probiotiques réduisent, chez les prématurés pesant moins de 1500 g, le risque d'ECUN (0,36 [0,2–0,65]), le temps de réalimentation orale complète (–2,74 [–5 à –0,5]) et la mortalité globale (0,47 [0,3–

0,73]), mais pas la mortalité due aux ECUN. Ces résultats encourageants doivent être pondérés par la diversité des probiotiques étudiés, les nombreux perdus de vue (> 20 %) et le peu de détail sur les causes de sorties d'essai. Enfin, on dispose de peu de données sur d'éventuelles complications infectieuses alors que des fongémies à *S. boulardii* et des septicémies à *Lactobacillus GG* ont été rapportées avec ces produits. *Lancet* 2007;369:1614–20 et 1578–80.

1.1.2. L'antibioprophylaxie ne réduirait pas les récurrences d'infection urinaire chez l'enfant

En 1999, l'Académie américaine de pédiatrie a recommandé, devant une première infection urinaire, la recherche systématique d'un reflux vésico-urétéral chez les enfants de moins de 2 ans et en présence d'un reflux, une antibioprophylaxie pour prévenir les récurrences. Les preuves de l'intérêt de l'antibioprophylaxie sont cependant limitées. Une très large étude nord-américaine a identifié, 611 enfants âgés de 1 mois à 6 ans, ayant une première infection urinaire sans comorbidité importante associée. Parmi eux, 83 (13,6 %) ont eu une récurrence (61 % dues à *Escherichia coli*), soit une incidence de 0,12/personne/année. Les facteurs de risque de récurrence sont la race blanche (1,97 [1,2–3,2]), l'âge compris entre 2 et 6 ans (2 [1,2–3,4]) et l'existence d'un reflux de grade 4 à 5 (4,4 [1,3–15]). L'antibioprophylaxie (essentiellement cotrimoxazole et amoxicilline) ne modifie pas le risque de récurrence (1,1 [0,5–2]) mais augmente franchement celui d'infection à germes résistants (7,5 [1,6–35]). La forte corrélation entre l'âge à la première infection urinaire, les résultats de l'imagerie et l'exposition aux antibiotiques chez les 83 enfants ayant récidivé témoignent d'un bon suivi des recommandations américaines. Il devient donc prudent de bien réfléchir au risque certain et au bénéfice moins clair de l'antibioprophylaxie et d'envisager un essai randomisé comparant l'antibiothérapie curative en cas de

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

récidive à l'antibioprophyllaxie préventive au long cours. *JAMA* 2007;298:179-86.

1.1.3. Les bénéfiques de l'acide folique continuent à être identifiés chez le fœtus

Parmi les malformations majeures identifiées à la naissance ou lors d'une interruption de grossesse, entre 1993 et 2002 dans 7 provinces canadiennes, 2446 (sur 1,9 millions naissances) étaient une anomalie de fermeture du tube neural (AFTN) essentiellement des spina bifida et des anencéphalies. Trois périodes de supplémentation en acide folique par l'alimentation ont été comparées (avant la mise en place d'une supplémentation, supplémentation partielle et supplémentation totale). La supplémentation totale en acide folique est associée à une réduction de la prévalence des AFTN qui passe de 1,58/1000 naissances avant la supplémentation à 0,86/1000 avec la supplémentation totale. Cet effet est plus marqué pour la prévention des spina bifida que pour celle des anencéphalies et des encéphalocèles. L'importance de cette décroissance est plus importante dans les provinces de l'Est du Canada où la prévalence des AFTN avant la supplémentation était élevée. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:135-42.

1.1.4. En application buccale, les antiseptiques, mais pas les antibiotiques, réduisent l'incidence des pneumonies associées à la ventilation

On sait que l'administration orale d'antibiotiques non résorbés par le tube digestif réduit l'incidence des pneumonies qui compliquent la ventilation assistée (rôle de l'aspiration des bactéries d'origine digestive). En revanche, aucun essai n'avait pu prouver l'intérêt d'une décontamination buccale. La méta-analyse des essais randomisés comparant la décontamination buccale quotidienne (pendant plus de 48 heures et le plus souvent jusqu'à l'extubation) à l'absence de prophylaxie chez des adultes en ventilation assistée a inclus 11 essais, dont 4 avec des antibiotiques ($n = 1098$) et 7 avec des antiseptiques ($n = 2144$) en particulier la chlorhexidine. La décontamination buccale ne modifie pas la mortalité globale, la durée de la ventilation assistée ou la durée de séjour en soins intensifs, mais réduit l'incidence des pneumonies associées à la ventilation (RR : 0,61 [0,45–0,82]). La méta-analyse des 4 essais évaluant des antibiotiques ne montre pas de réduction significative des pneumonies associées à la ventilation (RR : 0,69 [0,41–1,18]) alors que celle des 7 essais évaluant des antiseptiques (RR : 0,56 [0,39–0,8]) montre une réduction significative de ces pneumonies. Il est intéressant de noter que dans les essais réalisés « en double insu » l'effet du traitement est plus modeste que dans les essais ouverts. *BMJ* 2007;334:889-93.

1.2. Pharmacoépidémiologie

1.2.1. Les antipyrétiques sont bien prescrits aux enfants français

Une étude a analysé, chez les enfants âgés de moins de 12 ans, le profil de prescription des antipyrétiques (aspirine,

paracétamol, ibuprofène, kétoprofène) remboursés par la Caisse nationale d'assurance maladie des professions indépendantes en 2003 et tout particulièrement la fréquence de l'association de 2 antipyrétiques sur une même ordonnance. Un total de 513 034 antipyrétiques a été prescrit à 240 720 enfants. Le nombre moyen d'antipyrétiques est le plus élevé chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans. Le paracétamol (seul ou associé) est l'antipyrétique le plus prescrit, mais cette prédominance diminue avec l'âge passant de 81 % avant 3 mois à 57 % entre 6 mois et 12 ans. La prescription d'ibuprofène seul est rare avant 3 mois (1,6 %) et devient maximale entre 2 et 6 ans (16,7 %). L'association ibuprofène–paracétamol est prescrite à partir de 6 mois et sa fréquence est maximale entre 2 et 6 ans (22 % des prescriptions). D'une façon générale, par rapport aux médecins généralistes, les pédiatres prescrivent plus souvent du paracétamol en monothérapie et moins souvent une association paracétamol–ibuprofène. Les limites de cette étude sont essentiellement liées à la source des données puisque seuls sont disponibles les médicaments remboursés, l'âge et la qualité du prescripteur. On ignore en particulier si les antipyrétiques ont été prescrits pour une fièvre ou pour une douleur et si les associations d'antipyrétiques étaient à utiliser de façon systématique ou seulement en cas d'échec d'une monothérapie. La prédominance nette du paracétamol témoigne de la bonne appréciation par les prescripteurs français des bénéfiques et des risques respectifs des différents antipyrétiques. Une étude reste nécessaire pour déterminer si les antipyrétiques prescrits en association sont utilisés simultanément ou seulement en cas d'échec d'une monothérapie. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:812-7.

1.2.2. La prescription de médicaments contre-indiqués est rare chez l'enfant et exceptionnelle si la contre-indication est basée sur un risque particulier

Sur 276 472 ordonnances incluant 1 068 705 médicaments remboursés à des enfants de moins de 16 ans par la Caisse nationale d'assurance maladie, 11 138 ordonnances (4 %) incluaient au moins 1 médicament contre-indiqué pour l'âge (1,2 %). Le pourcentage de prescriptions contre-indiquées augmente avec l'âge. Parmi les 5911 prescripteurs, 48 % ont prescrit au moins 1 médicament contre-indiqué pour l'âge et ce taux est un peu plus élevé parmi les médecins généralistes que parmi les pédiatres. Les classes thérapeutiques les plus fréquemment utilisées en dépit d'une contre-indication sont les médicaments topiques et systémiques à visée ORL (24,5 %), les médicaments topiques contre les douleurs musculaires (20 %), les antihistaminiques (14,5 %) et les AINS (13 %). La raison de la contre-indication chez l'enfant n'était pas donnée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour la majorité des médicaments contre-indiqués (79 %), était un effet toxique particulier (7 %), une insuffisance de données (6,7 %) et une formulation inadaptée aux enfants (6,4 %). Les prescripteurs sont insuffisamment informés des contre-indications puisqu'il existait une alternative autorisée pour 14 % des prescriptions de médicaments contre-indiqués pour l'âge.

Ces prescriptions pourraient être réduites en expliquant dans le RCP les raisons de la contre-indication. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:99-101.

1.2.3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés chez l'enfant sont associés à un risque accru d'hémorragies digestives

Toutes les manifestations gastro-intestinales graves associées à un AINS non salicylé ayant l'autorisation de mise en marché (AMM) chez l'enfant pour le traitement des douleurs modérées ou de la fièvre, spontanément rapportées au système français de pharmacovigilance ou aux firmes, entre la date de commercialisation de chaque produit et le 31 décembre 2000 ont été analysées. Des manifestations gastro-intestinales graves ont été rapportées chez 61 enfants âgés de 11 mois à 15 ans. Il s'agissait de 15 hémorragies digestives hautes et de 46 autres manifestations digestives avec, à l'endoscopie, une gastrite (18), un ulcère gastrique (13) ou duodénal (7), une duodénite (4) et un ulcère de l'œsophage (4). L'AINS concerné était l'acide niflumique (27), l'ibuprofène (23) et l'acide tiaprofénique (11). L'AINS était associé à un salicylé dans 36 % des cas, était donné en automédication parentale dans 6,6 % des cas, et était utilisé en dehors des conditions de l'AMM (dose, durée) dans 33,8 % des cas. *Thérapie* 2007;62:173-6.

1.2.4. Le risque tératogène des IRS (inhibiteurs de recapture de la sérotonine), s'il existe est très faible

Deux études (suédoise et québécoise) avaient montré un risque accru de malformation cardiaque associé à la paroxétine (Déroxat[®]) en particulier si la dose était supérieure à 25 mg/j alors qu'une troisième étude (danoise) avait montré une association entre l'ensemble des malformations et l'ensemble des IRS (1,34 [1–1,8]). Ces données discordantes antérieures sont affinées par 2 études nord-américaines de même méthodologie. L'une compare 9622 enfants, nés entre 1997 et 2002, porteurs de malformations congénitales majeures (cas) à 4492 témoins sans malformation, recrutés dans la même région que les cas. L'exposition fœtale à un IRS définie par toute prise entre le mois précédent et les 3 mois suivant la conception a été recherchée par un entretien téléphonique accepté par respectivement 71 et 69 % des mères des cas et des témoins. Les malformations ont été classées par des généticiens ignorant les traitements maternels. L'exposition fœtale aux IRS pendant le premier trimestre de la grossesse est retrouvée chez 2,4 % des cas et 2,1 % des témoins. Il n'y a pas d'association entre IRS et malformation cardiaque. En revanche, il existe une association entre IRS d'une part, et anencéphalie (2,4 [1–5,1]), craniosynostose (2,5 [1,5–4]), omphalocèle (2,8 [1,3–5,7]) d'autre part. *NEJM* 2007; 356:2684-92.

L'autre étude, chez 9849 cas et 5860 témoins, ne trouve aucune augmentation du risque de malformation cardiaque, de craniosténose ou d'omphalocèle associée aux IRS. En revanche, la sertraline est associée à une fréquence accrue de défauts septaux cardiaques et d'omphalocèles et la paro-

xétine à plus d'obstruction du ventricule droit. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:2675–83.

Les auteurs et l'éditorialiste qui commentent ces 2 études insistent sur certaines significativités probablement dues au hasard des comparaisons multiples (42 pour l'ensemble des IRS et 66 pour la paroxétine et la sertraline). *N. Engl. J. Med.* 2007;356:2732-3.

1.2.5. Excrétion des biphosphonates plusieurs années après leur arrêt chez l'enfant

Chez 7 enfants âgés de 10 à 14 ans au début d'un traitement quotidien par pamidronate (Arédia[®]) par voie orale pendant en moyenne 6 ans pour une ostéoporose (ostéonécrose juvénile, ostéogenèse imparfaite, arthrite juvénile), la concentration urinaire de pamidronate a été mesurée 3 à 12 ans après l'arrêt du médicament. Tous ces enfants avaient une fonction rénale normale. Le pamidronate était détectable dans les urines jusqu'à 8 ans après son arrêt sans relation entre la dose cumulée reçue et l'excrétion urinaire. Cette persistance doit être prise en compte en particulier chez les adolescentes, car on ignore le retentissement fœtal de ce médicament. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:1075-6.

2. Pharmacovigilance

2.1. Littérature

2.1.1. Antidépresseurs IRS : bruxisme

Le bruxisme est un mouvement involontaire de frottement des dents les unes sur les autres pendant le sommeil. Il peut être compliqué d'une atteinte de l'émail dentaire, endommagé par le frottement répété. Cet effet indésirable, assez inhabituel, est rapporté avec tous les antidépresseurs IRS et peut récidiver lors du changement d'IRS. Il atteindrait, avec la venlafaxine, 0,1 à 1 % des patients traités. Le mécanisme est à rapprocher des manifestations extrapyramidales déjà connues avec les IRS. *Prescrire* 2007;27:434-5.

2.2. Informations de l'Afssaps

2.2.1. Mise en ligne des comptes-rendus de la Commission nationale de Pharmacovigilance sur le site <http://www.afssaps.sante.fr> dossier « commissions et groupes de travail »

La réunion du 27 mars 2007 portait sur Mediator[®], Celance[®], Zyvoxid[®], Zyban[®], Arixtra[®]. La réunion du 29 mai 2007 portait sur Stamaril[®], vaccins contre l'hépatite B.

2.2.2. Atarax[®] et Hydroxyzine Renaudin[®] (hydroxyzine) à nouveau autorisés en intraveineuse

Depuis décembre 2005, l'hydroxyzine injectable était réservée à la voie intramusculaire à la suite de cas de thrombophlébite et de nécrose tissulaire rapportés avec ce médicament. Devant le besoin de la voie intraveineuse pour éviter la douleur liée à l'injection intramusculaire ou chez les patients

sous anticoagulants, l'Afssaps a levé la contre-indication de la voie intraveineuse. *Lettre aux prescripteurs 05/07.*

2.2.3. Prévention des erreurs d'administration intrathécale de vinca-alcaloïdes

En raison de 7 décès rapportés en France entre 2000 et 2006 à la suite de l'administration intrathécale de vinca-alcaloïdes destinés à la voie intraveineuse, il est recommandé en cas de chimiothérapie associant des vinca-alcaloïdes par voie intraveineuse et des médicaments à administrer par voie intrathécale :

- de dissocier dans le temps les administrations intrathécale et intraveineuse ;
- de ne jamais mélanger sur le même plateau de soins des préparations destinées à la voie intrathécale et intraveineuse ;
- de préparer les produits destinés à la voie intrathécale uniquement au lit du patient ;
- une double lecture à voix haute de l'étiquette des produits avant l'administration ;
- de diluer les vinca-alcaloïdes destinés à la voie intraveineuse dans des poches de 50 ou 100 ml afin de les administrer en perfusion de 5 à 15 minutes.

Lettre aux prescripteurs 05/07.

2.2.4. Viracept® (nelfinavir) : suspension de l'AMM et organisation du suivi des personnes ayant été traitées

Plusieurs lots de Viracept® ayant été accidentellement contaminés par une impureté (éthyle mésylate) potentiellement génotoxique, cancérigène et tératogène, l'EMA (Agence européenne du médicament) a suspendu l'AMM de ce médicament. L'Afssaps a demandé de substituer Viracept® dans les plus brefs délais par un traitement adapté et a demandé aux praticiens d'identifier tous leurs patients traités par Viracept® depuis sa commercialisation y compris les enfants exposés in utero. Le but est de permettre, un suivi adapté à chaque patient en fonction des données sur le produit (posologie, date de traitement, forme pharmaceutique, numéro de lot). *Communiqué de presse 6 et 22/06/07.*

2.2.5. Cystagon® (cystéamine) : syndrome de type Ehlers-Danlos

Des lésions cutanées ecchymotiques, avec anomalies du collagène et des fibres d'élastine ainsi que des lésions d'angioendothéliomatose (identiques à celles observées dans les maladies du tissu conjonctif de type Ehlers-Danlos), ont été rapportées chez des enfants recevant de fortes doses de Cystagon® pour une cystinose néphropathique. La structure de la cystéamine, proche de la D-pénicillamine, connue pour interférer avec la réticulation des fibres de collagène pourrait expliquer ce phénomène. Il est donc recommandé de surveiller régulièrement la peau des patients traités, le cas échéant, d'envisager des radiographies osseuses et de diminuer la dose de Cystagon® en cas d'atteinte de ce type. *Lettre aux prescripteurs 25/05/07.*

2.2.6. Magnevist® (gadopentate diméglumine) : contre-indiqué dans l'insuffisance rénale sévère

Une première alerte avait informé du risque de fibrose systémique néphrogénique (FSN) dû aux sels de gadolinium, en particulier de l'Omniscan® qui devenait donc contre-indiqué dans l'insuffisance rénale sévère. Magnevist® est un sel de gadolinium utilisé comme produit de contraste d'imagerie par résonance magnétique (IRM). En raison du risque potentiel de FSN, Magnevist®, qui jusque-là devait « être utilisé avec prudence » dans l'insuffisance rénale, est dorénavant « contre-indiqué » dans l'insuffisance rénale sévère (clairance < 30 ml/min). À titre d'information, la FSN se manifeste par une atteinte cutanée et sous-cutanée des membres et du tronc (plaques ou papules indurées et brunâtres, aspect de peau d'orange) qui peut gêner l'extension articulaire. Des polyneuropathies sont parfois associées et des lésions cardiopulmonaires peuvent entraîner le décès. La biopsie cutanée en établit le diagnostic. Cette pathologie, exclusivement observée chez des insuffisants rénaux, est d'origine multifactorielle et affecte les patients de plus de 50 ans. L'amélioration de la fonction rénale semble ralentir l'évolution de la FSN. *Lettre aux prescripteurs 06/07.*

2.2.7. Le piroxicam (Brexin®, Cycladol®, Feldène®, Flexirox®, Inflaced®, Olcam®, Pirotec®, Proxalyoc®, Zofora®) ne doit plus être prescrit dans les radiculalgies, tendinites, bursites ou les douleurs post-traumatiques

La réévaluation bénéfice/risque du piroxicam par l'EMA, reprise par l'Afssaps, nous incite à rappeler que tous les AINS ne sont pas égaux au plan des risques cutanés et digestifs. Les oxicams, dont le piroxicam, sont les AINS les plus à risque digestif et cutané (Lyll, Stevens-Johnson). D'où l'importance particulière de ne pas les prescrire si on a d'autres choix. Ainsi, l'EMA considère que le rapport bénéfice/risque du piroxicam, demeure positif sous réserve :

- de le réserver au traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, et dans ces indications de ne plus l'utiliser en première intention ;
- d'être instauré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints de pathologies rhumatismales dégénératives ou inflammatoires ;
- de reconsidérer le traitement au bout de 14 jours.

Communiqué de presse 26/06/07.

2.2.8. Effets neurologiques graves liés à la toxine botulinique (Botox®, Dysport®, Neurobloc®, Vistabel®)

À la suite de l'évaluation menée par l'EMA, il est rappelé :

- le risque de faiblesse musculaire excessive, dysphagie et pneumopathie d'inhalation, lié à la diffusion de la toxine botulinique à partir de son site d'injection ;
- l'importance particulière de surveiller les patients souffrant de troubles neurologiques ou de difficultés de déglutition ;

- que la toxine botulinique ne doit être administrée que par des médecins en ayant l'expérience ;
- que les unités de toxine botulinique, étant différentes d'une spécialité à l'autre, les doses de ces spécialités ne sont pas interchangeables.

Lettre aux prescripteurs 06/07.

2.2.9. Primpéran® (métoclopramide) : risque majoré d'effets extrapyramidaux en pédiatrie

En raison du risque accru de manifestations extrapyramidaux (crise oculogyre, hypertonie, dystonie, dyskinésie aiguë...) liées au surdosage en métoclopramide, favorisé par une forme pharmaceutique non adaptée à l'enfant ou par un intervalle trop rapproché entre les prises, il est rappelé qu'en dehors des vomissements liés aux anticancéreux :

- la seule forme pharmaceutique autorisée chez l'enfant est la solution buvable de Primpéran® 2,6 mg/ml enfant et nourrisson (comprimés, suppositoires, solution buvable adulte, solution injectable contre-indiqués) ;
- chaque prise ne doit pas dépasser 0,1 mg/kg (soit 1 goutte/kg), la posologie maximale journalière doit rester inférieure à 0,4 mg/kg (4 gouttes/kg par jour) et l'intervalle entre les doses doit être supérieur à 6 heures même en cas de rejet partiel ou total de la précédente dose ;
- le métoclopramide est désormais inscrit sur la liste 1, donc soumis à prescription médicale non renouvelable.

Communiqué de presse 17/07/07.

2.2.10. Acomplia® (rimonabant) : contre-indiqué en cas de dépression

La réévaluation par l'EMA de l'ensemble des données portant sur les effets psychiatriques a conclu que la balance bénéfice/risque d'Acomplia® restait favorable, mais qu'il était contre-indiqué chez les patients ayant une dépression caractérisée et/ou traités par un antidépresseur. L'arrêt d'Acomplia® est bien sûr nécessaire en cas de signes dépressifs. *Communiqué de presse 19/07/07.*

2.2.11. BCG® : suspension de l'obligation vaccinale des enfants et des adolescents

La recommandation de vaccination demeure forte dès le premier mois de vie, chez l'enfant à risque élevé de tuberculose, notamment :

- résidant en Île-de-France ou en Guyane ;
- né dans un pays de forte endémie ;
- devant séjourner au moins 1 mois dans l'un de ces pays ;
- dont l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;
- dont un ascendant ou collatéral direct a eu un antécédent de tuberculose.

Décret du 17/07/07 et BEH 31-32 / 24/07/07 : 269.

2.3. Nouvelles interactions

Les interactions suivantes viennent d'être ajoutées au répertoire des interactions médicamenteuses (consultable sur le site de l'Afssaps) et aux RCP des médicaments concernés (publiés dans le prochain Vidal) :

- **nifédipine et diltiazem** : contre-indication (*risque d'hypotension sévère*) ;
- **acide fusidique et statines** : association déconseillée (*risque majoré de rhabdomyolyse*) ;
- **colchicine et AVK** : contrôle plus fréquent de l'INR, réduction éventuelle de la posologie d'AVK pendant le traitement et 8 jours après l'arrêt de la colchicine (*risque hémorragique*) ;
- **paracétamol (4 g/j pendant plus de 4 jours) et AVK** : contrôle plus fréquent de l'INR pendant le traitement et après l'arrêt du paracétamol ; diminution éventuelle de la posologie de l'AVK (*risque hémorragique*) ;
- **tramadol et AVK** : contrôle plus fréquent de l'INR pendant le traitement par tramadol et après son arrêt, et diminution éventuelle de la posologie de l'AVK (*risque hémorragique*) ;
- **proguanil et AVK** : contrôle plus fréquent de l'INR pendant le traitement et après l'arrêt du proguanil ; diminution éventuelle de la posologie de l'AVK (*risque hémorragique*) ;
- **topiramate (plus de 200 mg/j) et estroprogestatifs ou progestatifs contraceptifs** : utiliser une méthode contraceptive mécanique (*diminution de l'efficacité contraceptive*) ;
- **néбивол et fluoxétine ou paroxétine** : surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de néбивол (*risque de bradycardie*) ;
- **ciprofloxacine et clozapine** : surveillance et réduction éventuelle de la posologie de clozapine.

Répertoire des interactions médicamenteuses :

<http://www.agmed.sante.gouv.fr/hm/10/iam/indiam.htm>

3. Commission de transparence

La Commission de transparence se prononce sur le Service médical rendu (SMR) et sur 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 de la maladie. Elle va servir de base de négociation du prix mais est aussi l'élément le plus utile au prescripteur. L'ASMR est donnée dans chaque indication. Elle est chiffrée en 5 niveaux de I (amélioration « majeure ») à V (« aucune amélioration »). L'avis de la Commission de transparence est sur le site Internet de la Haute Autorité de santé (<http://www.has-sante.fr>) et doit, selon l'article R5047-3 du code de santé publique, « être remis en main propre lors de la visite médicale ».

Avis mis en ligne entre le 1^{er} juin et le 3 août 2007 et concernant la pédiatrie.

3.1. ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Aucun.

3.2. ASMR II : amélioration importante

3.2.1. Nouveaux médicaments

Orfadin[®] 2, 5, 10 mg, gélule (nitisinone). Indiqué dans la tyrosinémie héréditaire de type 1. Probabilité de survie améliorée particulièrement chez les patients traités avant 6 mois. Réduction du risque de carcinome hépatocellulaire (2,3 à 3,7 fois moindre), de tubulopathie avec rachitisme (1/566 patients traités) et de manifestation neurologique aiguë (0/566). En association à un régime alimentaire à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine, ASMR *importante* par rapport au seul régime alimentaire.

3.2.2. Extensions d'indication

Tégéline[®] 50 mg/ml perfusion (immunoglobuline humaine normale). Indiquée dans la neuropathie motrice multifocale. L'efficacité des Ig intraveineuses a été démontrée sur l'amélioration de la force musculaire par la méta-analyse des essais réalisés avec l'ensemble des Ig (dont 40 fois la Tégéline[®]). Dans cette dernière population, chez les patients traités de novo par Tégéline[®], le taux de répondeurs après 6 mois de traitement a été significativement supérieur au taux « historiquement » observé sous placebo. ASMR *importante*.

3.3. ASMR III : amélioration modérée

3.3.1. Nouveaux médicaments

Diacomit[®] 250 et 500 mg gélule, 250 et 500 mg solution buvable (stiripentol). Indiqué en association au valproate de sodium (VPA) et au clobazam dans les convulsions tonicocloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, insuffisamment contrôlés par l'association VPA–clobazam. Le nombre de patients répondeurs à Diacomit[®] associé à VPA–clobazam a été de 15/21 et de 8/12, sans données à long terme permettant d'évaluer l'impact sur le développement psychomoteur. On ne dispose pas de comparaison avec un autre antiépileptique également associé au VPA–clobazam ni d'évaluation de Diacomit[®] en monothérapie ou associé à d'autres antiépileptiques que valproate de sodium–clobazam. Diacomit[®] étant un puissant inhibiteur enzymatique, il ne peut être exclu que son efficacité soit la conséquence d'une augmentation des concentrations plasmatiques des antiépileptiques associés, notamment du clobazam. ASMR *modérée* dans la prise en charge.

3.3.2. Extensions d'indication

- **Prograf**[®] 0,5, 1, 5 mg gélule, 5 mg/ml perfusion (tacrolimus). Indiqué chez l'adulte et l'enfant dans la prévention du rejet après transplantation cardiaque et élargissement de l'indication du traitement du rejet corticorésistant aux formes résistantes aux traitements immunosuppresseurs. En prévention du rejet du greffon, la survenue d'épisodes de rejets à 6 mois de traitement est en faveur du tacrolimus, par rapport à la ciclosporine dans une étude alors que dans une autre étude, il n'y a pas de différence d'incidence des rejets aigus ni de survie du greffon ou du patient. Dans le traitement du rejet, le profil de tolérance du tacrolimus est meilleur que celui de la ciclosporine. ASMR *modérée* en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à la ciclosporine.
- **Zophren**[®] 2 mg/ml, injectable (ondansétron). Indiqué dans :
 - la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'enfant à partir de 1 mois où l'ASMR est *modérée* dans la stratégie thérapeutique (prévention d'épisodes émétiques dans les 24 heures suivant la chirurgie 89 vs 72 % avec placebo) ;
 - le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez l'enfant à partir de 6 mois où l'ASMR est *modérée* dans la stratégie thérapeutique (étude non comparative ne permettant de quantifier l'apport du traitement).

3.4. ASMR IV : amélioration mineure

Aucun.

3.5. ASMR variable selon l'indication

3.5.1. Nouveaux médicaments

IASOdoma[®], injectable (FDOPA). Radiopharmaceutique destinée à la tomographie par émission de positons (TEP) en neurologie (*pas d'ASMR*) et en oncologie (*ASMR modérée*).

3.5.2. Extensions d'indication

Daivobet[®] 50 µg/0,5 mg/g pommade (calcipotriol/bêta-méthasone). Indiqué dans le psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire) relevant d'un traitement topique. ASMR *mineure* déjà accordée en traitement initial de 4 semaines mais *pas d'ASMR* si le traitement est prolongé au-delà de 4 semaines.

3.6. ASMR V : absence d'amélioration

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

3.6.1. Nouveaux médicaments

- **Rectogesic**[®] 4 mg/g pommade rectale (trinitrate de glycéryle) pour soulager les douleurs associées à la fissure anale chronique.

- **Xigris**[®] 5, 20 mg injectable (drotrécogine alfa), dans la sepsis sévère de l'adulte (non recommandée avant 18 ans) avec au moins une défaillance d'organe, principalement dans les situations où le traitement peut être débuté dans les 24 heures suivant la survenue d'une défaillance d'organe. Confirmation de l'absence d'ASMR attribuée le 18 décembre 2002, au vu des résultats de 4 études cliniques et des données de pharmacovigilance.

3.6.2. Extensions d'indication

Atarax[®] 2 mg/ml sirop (hydroxyzine), chez l'enfant de plus de 3 ans, en traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperéveil, après échec des mesures comportementales seules.

Sites utiles

- CRPV Tours : <http://crpv.multimania.com>
- Afssaps : <http://afssaps.sante.fr>
- Has : <http://www.has-sante.fr>
- EMEA : <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>
- FDA : <http://www.fda.gov>

Si vous souhaitez recevoir le bulletin par courrier électronique, merci de le signaler à c.chailleux@chu-tours.fr.

N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.