

Reçu le :
6 janvier 2009
Accepté le :
4 février 2009
Disponible en ligne
24 mars 2009

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Infos médicaments

Drugs news

E. Autret-Leca

*Service de pharmacologie, centre hospitalier régional de Tours, 2, boulevard Tonnelé,
37044 Tours cedex 09, France*

1. Essais thérapeutiques

1.1. L'effet placebo de l'acupuncture existe aussi... et la relation médecin-malade est la part la plus importante de la réponse thérapeutique

L'effet placebo a 2 grandes composantes, un effet lié au rituel du médicament (ou du soin) et un effet lié à la relation médecin/malade. Chez 262 patients ayant un syndrome du côlon irritable, 3 prises en charge différentes ont été comparées après randomisation. Un groupe ne recevait aucun traitement. Le second groupe avait un placebo d'acupuncture (2 fois par semaine) avec un contact médecin-malade minimum (< 5 min de consultation avec le clinicien). Le 3^e groupe avait un placebo d'acupuncture (2 fois par semaine) avec une relation médecin-malade importante (consultation avec le clinicien de 45 min et de qualité). Autrement dit, aucun patient n'avait un « vrai » traitement et un seul groupe bénéficiait d'une relation médecin-malade correcte. Après 3 semaines de traitement, une amélioration modérée ou importante des symptômes digestifs était observée chez 3 %, 20 % et 37 % des patients respectivement dans les 3 groupes. Il en était de même pour la sévérité des symptômes, l'amélioration globale et la qualité de vie. Ainsi 28 %, 40 % et 60 % des patients respectivement dans les 3 groupes témoignaient à 3 semaines d'un soulagement adéquat des symptômes. Ces résultats perduraient après 6 semaines. Ces différences sont statistiquement significatives et cliniquement pertinentes puisque avec le placebo d'acupuncture associé à une relation médecin-malade correcte, 60 % des patients témoignaient à 3 et 6 semaines d'un soulagement adéquat supérieur à celui habituellement observé avec les médicaments utilisés dans le syndrome du côlon irritable. Il est donc montré que, même avec les médecines dites alternatives (acupuncture), l'absence de

toute prise en charge donne de moins bons résultats qu'un placebo qui est lui-même inférieur à un échange médecin-malade de bonne qualité qui demeure la part la plus importante de la réponse thérapeutique.

BMJ 2008;336:999-1003 et 967-8.

1.2. Éviter les glucocorticoïdes en prophylaxie et les discuter en curatif dans les syndromes de détresse respiratoire aiguë

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une infection respiratoire sévère par atteinte pulmonaire directe (inhalation, pneumonie) ou indirecte systémique (sepsis, traumatisme). Il s'agit d'un problème de santé publique par sa gravité et son incidence (200 000 cas par an aux États-Unis). La méta-analyse des 9 essais randomisés évaluant les glucocorticoïdes, soit en préventif avant le début du SDRA, soit en curatif, montre que globalement il y a une preuve « modérément forte » pour ne pas les utiliser à visée préventive. En effet, dans les 4 essais en prévention, les glucocorticoïdes sont associés à une tendance à l'augmentation de survenue d'un SDRA (OR 1,55 [0,58-4]) et à celle de la mortalité (OR 1,52 en cas de SDRA [0,3-5,94]). Il y a un faible niveau de preuve en faveur du traitement glucocorticoïde en curatif dès le début du SDRA. En effet, dans les 5 essais en curatif, chez les patients traités par un glucocorticoïde par rapport à ceux non traités, il existe une tendance à la diminution de la mortalité (OR 0,62 [0,23-1,26]) et à l'augmentation du nombre de jours sans ventilation assistée (4,05 j [0,22-8,7 j]) sans créer de nouvelles infections (0,78 [0,41-1,69]) ou des pneumopathies (0,59 [0,14-2,82]). En pratique, au Canada du moins, les cliniciens ont abandonné les glucocorticoïdes en prévention ou en traitement précoce des SDRA pour ne les réserver qu'aux situations de non-résolution du SDRA.

BMJ 2008;336:1006-9 et 969-70.

e-mail : autret-leca@med.univ-tours.fr.

1.3. Le paracétamol est-il à l'origine d'asthme ?

Des enfants âgés de 6 à 7 ans ont été choisis par tirage au sort dans les écoles de 31 pays. Leurs parents ont complété 2 questionnaires. L'un portait sur l'existence de manifestations d'asthme, de rhinoconjonctivite ou d'eczéma. Le second portait sur l'existence de facteurs environnementaux supposés à risque ou protecteurs vis-à-vis des maladies allergiques, en particulier d'asthme. Parmi ces facteurs, on trouve le tabagisme passif, la pollution liée à la circulation des voitures mais aussi, et cela est plus surprenant, la prise de paracétamol au cours de la 1^{re} année de vie et dans les 12 derniers mois précédant la réponse au questionnaire chez les enfants âgés de 6 à 7 ans. L'exposition au paracétamol était dite absente (aucune prise), mineure (une prise par an), ou élevée (une prise par mois). Chez les 205 500 enfants inclus, l'exposition au paracétamol est associée à un risque modérément accru entre 6 et 7 ans d'asthme (OR 1,5 [1,4–1,6]), de rhinoconjonctivite (1,5 [1,4–1,6]) et d'eczéma (1,3 [1,2–1,4]). L'effet semble lié à la dose puisque le risque par rapport à l'absence de prise de paracétamol augmente entre une exposition modérée (1,61 [1,46–1,77]) et une exposition élevée (3,23 [2,91–3,6]). La force de cette étude est son effectif important, la standardisation de la méthode de mesure des facteurs de risque et les résultats concordants pour les manifestations de type allergique en dépit des variations selon le pays de la prévalence de l'utilisation du paracétamol (comprise entre 9 et 91 %) et de l'asthme (comprise entre 2,5 et 23 %). Ses défauts sont ceux des études de cohorte (biais de mémorisation concernant les prises de médicaments plusieurs années plus tôt, biais de signalement liés à la maladie, etc.). Cette étude manque cruellement de données sur les autres antalgiques/antipyrétiques, en particulier l'ibuprofène. Les données de ce travail sont donc insuffisantes pour envisager de changer les recommandations du traitement de la fièvre et de la douleur de l'enfant qui font du paracétamol le traitement de 1^{re} intention. Si le risque de maladies allergiques en particulier d'asthme était confirmé, il conviendrait de le mettre en balance avec les risques des autres antalgiques/antipyrétiques, en particulier digestifs et hémorragiques de l'ibuprofène.

Lancet 2008;372:1039–48 et 1011–2.

1.4. Le fait de faire mieux avec 2 antipyrétiques qu'avec 1 seul conduit à 2 publications et à un éditorial très critique dans le British Medical Journal

Les essais évaluant l'intérêt de l'association ibuprofène/paracétamol pour traiter une fièvre de l'enfant par rapport

à une monothérapie n'ont jamais été concluants mais ils ont été réalisés après une dose unique et à l'hôpital. Un essai randomisé en double insu a donc comparé 3 groupes : ibuprofène (10 mg/kg 3 à 4 fois/j), paracétamol (15 mg/kg 4 à 6 fois/j) ou leur association à la même dose qu'en monothérapie. Les antipyrétiques étaient donnés régulièrement pendant les 24 premières heures d'une fièvre supérieure à 37,8°, puis en fonction de la température entre H24 et H48. La 1^{re} prise était supervisée par une infirmière, puis les autres étaient données en ambulatoire. La température axillaire était prise toutes les 30 secondes pendant 24 h. Les 156 enfants étaient âgés de 6 mois à 6 ans et avaient une température moyenne à l'inclusion de 38,5°. Au cours des 4 premières heures suivant la première prise d'antipyrétique, avec l'association ibuprofène/paracétamol, la température était abaissée plus vite et plus longtemps qu'avec ces 2 médicaments en monothérapie et les enfants passaient 55 min de plus sans fièvre par rapport à ceux du groupe paracétamol seul. Les enfants sous ibuprofène seul passaient 39 min de plus sans fièvre par rapport à ceux du groupe paracétamol seul. Au cours des 24 premières heures, l'association ibuprofène–paracétamol épargnait 4,4 h de fièvre par rapport au paracétamol et 2,5 h par rapport à l'ibuprofène. Les auteurs concluaient que l'ibuprofène, voire l'association ibuprofène/paracétamol, doit être le traitement de 1^{re} intention de l'hyperthermie de l'enfant. Pour renforcer leurs arguments, une analyse médicoéconomique montrait que pour une maladie fébrile de 5 j, l'association ibuprofène/paracétamol pourrait réduire les coûts par rapport à une monothérapie. L'éditorialiste de la revue n'est pas du tout d'accord, arguant la meilleure tolérance du paracétamol par rapport à l'ibuprofène, l'absence d'amélioration du confort de l'enfant qui est la principale raison de soigner la fièvre et le risque supérieur puisque 31 enfants avaient eu un surdosage en médicament alors que l'on était en situation d'essai, donc de risque très contrôlé.

BMJ 2008;337:729–33, 734–7, 593 et 701–2.

1.5. Deux essais récents ont évalué des anti-TNF dans la polyarthrite juvénile idiopathique (PJI)

Un essai, financé par le fabricant (BMS), a comparé en double insu l'abatacept (Orancia® 10 mg/kg i.v. sans AMM chez l'enfant) au placebo 1 fois/mois pendant 6 mois chez des enfants âgés de 6 à 17 ans, ayant plus de 5 articulations atteintes et une maladie active sans réponse adéquate ou intolérants à un autre médicament modifiant la maladie rhumatismale (AINS, méthotrexate, autre anti-TNF). Sur les 197 enfants éligibles, 47 n'ayant pas répondu (amélioration de

l'ARC < 30 %) à l'abatacept i.v. pendant 4 mois en ouvert n'ont pas été inclus. Les 120 autres enfants ont été randomisés. Pendant les 6 mois de traitement, une poussée inflammatoire articulaire a été observée chez 53 % enfants (33 sur 62) du groupe placebo et chez 20 % (12 sur 60) du groupe abatacept. Le temps médian avant une nouvelle poussée a été de 6 mois avec le placebo et non mesurable dans le groupe abatacept en raison du faible nombre de poussées inflammatoires.

Lancet 2008;372:383-91.

L'autre étude, également financée par le fabricant (Abbott), a comparé, après randomisation et stratification sur la présence ou l'absence de traitement par méthotrexate, l'adalimumab (Humira® 24 mg/m² sans AMM chez l'enfant SC) 1 semaine sur 2 au placebo pendant 8 mois chez des enfants âgés de 4 à 17 ans déjà traités par AINS. Pour être inclus, les enfants devaient avoir eu une réponse à l'adalimumab donné en ouvert pendant 4 mois (amélioration de l'ARC ≥ 30 %). Les patients randomisés représentaient 74 % des éligibles de la strate non traitée par méthotrexate et 94 % de celle traitée par méthotrexate. Pendant les 8 mois de traitement chez les répondeurs à l'adalimumab, ce médicament a diminué, par rapport au placebo, la fréquence de survenue d'une poussée inflammatoire chez les enfants non traités par méthotrexate (43 % vs 71 %, $p = 0,03$) et chez ceux traités par méthotrexate (37 % vs 65 %, $p = 0,02$).

N Engl J Med 2008;359:810-20.

1.6. Les anticholinergiques inhalés augmentent le risque cardiovasculaire

La bronchopneumopathie chronique est souvent traitée par des anticholinergiques inhalés de durée d'action courte (ipratropium Atrovent®) ou longue (tiotropium Spiriva®). La FDA a récemment soulevé le risque accru d'AVC associé à ces anticholinergiques sur la base d'une méta-analyse dans laquelle la prévalence des AVC était de 8 sur 1000 par an avec ipratropium et de 6 sur 1000 par an avec un placebo. Une nouvelle méta-analyse a inclus les essais répondant au critère suivant : essai randomisé comparant pendant au moins 30 j un anticholinergique inhalé à un placebo ou à un autre traitement actif (bêta agoniste ou corticoïde inhalé) et ayant des données sur les effets cardiovasculaires graves, tels que infarctus du myocarde, AVC et décès cardiovasculaires. Les 17 essais identifiés (12 avec tiotropium et 5 avec ipratropium) concernent 17 800 patients. Les comparateurs étaient le placebo dans 9 essais et un traitement actif inhalé dans 8 essais (albutérol, salmétérol Sérevent® seuls ou associés à fluticasone Flixotide®). Cinq essais ont duré plus de 48 semaines et 12 essais de 6 à 26 semaines. Les

anticholinergiques augmentent le risque du critère composite AVC (1,8 % vs 1,2 % ; $p < 0,01$), le risque d'infarctus du myocarde (1,2 % vs 0,8 % ; $p = 0,03$) et de décès cardiovasculaire (0,9 % vs 0,5 % ; $p = 0,08$).

En revanche, les anticholinergiques n'augmentent ni les AVC (0,5 % vs 0,4 % ; $p = 0,2$), ni la mortalité globale (2 % vs 1,6 % ; $p = 0,06$). Ces augmentations de risque observées avec ipratropium ou tiotropium ne sont pas retrouvées lorsque seuls les 12 essais de courte durée de traitement sont analysés mais le sont lorsque les 5 essais de durée supérieure à 48 semaines sont seuls pris en compte. Les auteurs suggèrent soit un effet protecteur des comparateurs, peu probable puisque l'on redoute plutôt un excès d'évènements cardiovasculaires avec les bêta-2 agonistes, soit plutôt l'effet vagolytique des anticholinergiques dont on sait qu'ils augmentent l'incidence des tachycardies supraventriculaires.

JAMA 2008;300:1439-50.

2. Pharmacovigilance

2.1. Littérature

2.1.1. La spironolactone : nouvelle cause d'hémorragie digestive ?

La spironolactone (Aldactone®) est largement utilisée, en particulier dans l'insuffisance cardiaque. Dans un précédent numéro (n° 70 ; 2006), nous avons résumé une étude cas-témoin suggérant une augmentation dose-dépendante du risque d'ulcère et d'hémorragie digestifs chez les patients traités par spironolactone. Une nouvelle étude cas-témoins vient confirmer cette hypothèse. Cette étude danoise a inclus 3652 patients hospitalisés entre 1995 et 2006 pour un ulcère gastroduodénal ou une gastrite compliquée d'hémorragie et confirmés par endoscopie ou chirurgie. À la différence de l'étude précédente, les patients porteurs de varices œsophagiennes étaient exclus. Leur consommation médicamenteuse avant la survenue de l'hémorragie a été comparée à celle de 36 502 témoins (10 par cas) appariés sur le sexe et l'âge en prenant en compte les pathologies et les médicaments associés pouvant favoriser la survenue d'une hémorragie digestive. Le risque d'hémorragie digestive est environ 3 fois plus élevé (OR 2,7 [2,2-3,2]) chez les patients traités par spironolactone que chez les témoins. En effet, la proportion de sujets exposés à la spironolactone est respectivement de 5,6 % et 1,5 %. Le risque est dose-dépendant passant de 2,1 [1,7-2,7], 2,8 [1,9-4,2] à 5,4 [6,3-8,6]) avec respectivement 25, 50 et 100 mg/j de spironolactone. Le risque d'hémorragie digestive est également augmenté mais de façon moindre

(1,9 [1,7–2,1]) chez les patients traités par diurétiques de l'anse.

Br J Clin Pharmacol 2008;66:294–9.

2.1.2. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments en France

Une nouvelle étude, transversale, menée en 2007 par les centres régionaux de pharmacovigilance, a porté sur 63 services de spécialités médicales tirés au sort dans les CHU et centres hospitaliers. Parmi les 2692 malades inclus (âge moyen 52,3 ans), 97 (3,6 %) avaient été admis pour effet indésirable (EI). L'EI était grave dans 33 % et était survenu à la suite d'un traitement non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (31 %). Les EI les plus fréquents étaient cardiovasculaires, incluant les hémorragies (20,6 %), neurologiques (11,3 %) ou gastro-intestinaux (9,3 %). Les médicaments les plus fréquemment en cause étaient ceux du système nerveux central (26 %), cardiovasculaires (21,6 %), les antinéoplasiques et immunomodulateurs (16,8 %). Dans 30 % des cas, l'EI était secondaire à une interaction médicamenteuse. Ainsi, le nombre annuel moyen de journées d'hospitalisation dues à un EI médicamenteux a été estimé à 1 480 885 (soit 3,60 % des hospitalisations). Les antivitamines K (AVK) ont été les médicaments à l'origine du plus fort taux d'hospitalisations, ce qui a conduit l'Afssaps à relancer une campagne d'information sur le bon usage des traitements AVK.

http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/1/fiche_presse_avk_emir.pdf.

2.1.3. Informations des agences française (Afssaps) et européenne (EMA) du médicament

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

La réunion du 1^{er} juillet 2008 portait sur :

- le Champix[®] (varenicline), données nationales après 14 mois de suivi ;
- l'Acomplia[®] (rimonabant), données nationales après 1 an de commercialisation ;
- l'Ezetrol[®] (ezetimibe) et Inegy[®] (ezetimibe/simvastatine), suivi national ;
- l'acide alendronique (princeps et génériques), synthèse des effets indésirables digestifs.

La réunion du 30 septembre 2008 portait sur :

- les vaccins contre l'hépatite B ;
- l'Isotrétinoïne (Roaccutane[®] et génériques), enquête officielle sur les grossesses exposées et enquête auprès des pharmaciens.

2.1.4. Glucocorticoïde intrarachidien et paraplégie/tétraplégie

Des cas de paraplégie/tétraplégie faisant suite à des injections radioguidées de glucocorticoïdes au niveau du rachis lombaire et cervical ayant été rapportés, l'Afssaps, en collaboration avec la Société française de rhumatologie et celle de radiologie, recommande d'utiliser les glucocorticoïdes injectables dans le respect strict de l'AMM : ainsi, le cortivazol (Altim[®]) et la prednisolone (Hydrocortancyl 2,5 %[®]) sont seuls à disposer d'une AMM par voie épidurale dans le traitement des radiculalgies. La prednisolone est autorisée par voie intradurale dans le traitement des radiculalgies résistantes aux injections épidurales. Les autres glucocorticoïdes (triamcinolone, acétate de méthylprednisolone...) sont indiqués uniquement en usage extrarachidien (intra-articulaire, périarticulaire et parties molles).

Lettre aux prescripteurs Afssaps 8 octobre 2008.

2.1.5. Acomplia[®] : suspension d'AMM

En situation réelle de prescription, l'efficacité d'Acomplia[®] (rimonabant) dans le traitement des patients obèses ou en surpoids avec facteurs de risque est moindre que celle attendue sur la base des essais cliniques et des troubles dépressifs (385 sur 220 000 patients traités) parfois sévères survenus, y compris chez des patients sans antécédents psychiatriques. Le rapport bénéfice/risque d'Acomplia[®] étant considéré comme défavorable, l'Agence européenne d'évaluation des médicaments a donc recommandé la suspension de son AMM. Les patients traités par d'Acomplia[®] sont invités à consulter sans urgence leur médecin sauf en présence de signes de dépression, d'anxiété ou d'agressivité, devant conduire à un contact rapide avec le médecin traitant. Enfin, l'essai en cours (Crescendo) dont l'objectif était d'évaluer l'effet préventif du rimonabant sur la survenue du risque cardiovasculaire chez les personnes obèses à haut risque de complication cardiovasculaire a été arrêté.

Communiqué de presse Afssaps 23 octobre 2008.

2.1.6. Gélules Best life : ne pas consommer

Ces gélules revendiquent une efficacité dans la perte de poids et sont vendues illégalement en dehors du circuit pharmaceutique. Les résultats des analyses ont montré la présence de sibutramine (Sibutral[®] commercialisé en France dans la perte de poids) mais dont l'incorporation dans les préparations magistrales a été interdite en 2007 en raison du risque de survenue d'effets indésirables cardiovasculaires ; de phénolphtaléine interdite dans les médicaments en

France depuis 1999 ; de substances contenues dans des plantes présentant des propriétés laxatives.

Communiqué de presse Afssaps 6 novembre 2008.

2.1.7. Anticorps monoclonaux et leuco-encéphalopathie multifocale progressive

2.1.7.1. Raptiva® (efaluzumab)

Le risque de survenue de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez des patients traités par Raptiva®, anticorps monoclonal humanisé indiqué dans le psoriasis, a conduit les agences françaises (Afssaps) et européenne (EMA) du médicament à souligner la nécessité chez les patients traités par Raptiva :

- de rechercher la survenue ou l'aggravation de signes pouvant évoquer une LEMP (troubles cognitifs, visuels, hémiparésie, altération de l'état mental...) ;
- d'arrêter Raptiva® tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu (IRM, recherche d'ADN du virus JC dans le LCR) ;
- d'informer les patients et leur entourage de ce risque.

Communiqué de presse Afssaps 3 novembre 2008.

2.1.7.2. MabThera® (rituximab)

Environ 80 cas de LEMP suspectée ou confirmée ont été enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance chez des patients traités par MabThera® pour des indications validées (traitement du lymphome non-hodgkinien et de la polyarthrite rhumatoïde) ou non par l'AMM. Il est donc rappelé :

- de rechercher l'apparition ou aggravation de signes pouvant évoquer une LEMP (troubles cognitifs, visuels, hémiparésie, altération de l'état mental) chez les patients traités par MabThera® ;
- d'arrêter MabThera® tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu (IRM recherche d'ADN du virus JC dans le LCR) ;
- d'informer les patients et leur entourage de ce risque.

Lettre aux professionnels de santé Afssaps 10 novembre 2008.

2.1.8. ARAI et IEC : contre-indication formelle au cours des 2^e et 3^e trimestres de grossesse

L'exposition à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) ou à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse peut être à l'origine d'une insuffisance rénale fœtale (et/ou néonatale) quelquefois irréversible se manifestant par un oligoamnios (voire un anamnios), parfois compliqué d'anomalies des membres, d'hypoplasie pulmonaire et de mort in utero. Ce risque a conduit à contre-indiquer les ARAI et les IEC au cours

des 2^e et 3^e trimestres de grossesse. Par ailleurs, ces médicaments sont déconseillés au 1^{er} trimestre en raison d'un doute sur une augmentation du risque de malformations en particulier cardiaques. La persistance de grossesses exposées aux ARAI ou aux IEC, en dépit de la contre-indication, a conduit l'Afssaps à rappeler cette contre-indication mais aussi la nécessité :

- d'informer les patientes en âge de procréer traitées par ARAI ou IEC du risque fœtal ;
- de modifier le traitement antihypertenseur en cas de désir de grossesse ;
- de substituer immédiatement les ARAI ou IEC quel que soit le stade de la grossesse par une autre classe d'antihypertenseur.

Lettre aux prescripteurs Afssaps 13 novembre 2008.

2.1.9. Bleu Patenté et réactions anaphylactiques

En raison de réactions anaphylactiques (urticaires, angio-œdèmes) parfois sévères (chocs anaphylactiques) observées à la suite de l'injection de Bleu Patenté V Guerbet 2,5 %®, indiqué dans le repérage des vaisseaux lymphatiques et des territoires artériels (et parfois utilisé dans le repérage des ganglions satellites), il est indispensable de rechercher des antécédents allergiques ou d'intolérance avant l'injection de Bleu Patenté et de la réaliser dans une structure capable de prendre en charge un choc anaphylactique.

Lettre aux prescripteurs Afssaps 22 novembre 2008.

2.1.10. Le fluor : actualisation des recommandations avant 18 ans

Les fluorures ont une efficacité supérieure lorsqu'ils sont administrés après l'éruption dentaire. L'efficacité protectrice est maximale avec des apports faibles mais réguliers. Chez les enfants de moins de 6 mois, la prescription systématique de fluor par voie orale est inutile. Chez l'enfant de plus de 6 mois, l'usage du fluor par voie orale doit être modulé en fonction du risque de carie. En cas de risque réduit, un brossage des dents avec un dentifrice fluoré (teneur en fluor adaptée à l'âge) au minimum 2 fois par jour est recommandé. En cas de risque plus élevé, outre le brossage des dents, un apport médicamenteux de fluor par voie orale est conseillé dès l'apparition des premières dents. La quantité de fluor à apporter en supplément est décidée après un bilan personnalisé des apports journaliers en fluor.

Afssaps 26 novembre 2008.

2.1.11. Equanil® IM : restriction des indications

La réévaluation du bénéfice/risque d'Equanil 400 mg/5 ml® solution injectable IM (méprobamate) a conduit l'Afssaps :

- à une contre-indication formelle de son administration par voie intraveineuse en raison du risque d'insuffisance respiratoire et de coma ;
- à limiter son indication au *traitement de 2^e intention des états aigus d'anxiété ou d'agitation* avec une durée de traitement limitée à 3 j maximum ;
- à déconseiller son utilisation lors de la phase aigüe des accidents vasculaires cérébraux ;
- à réduire la posologie chez le sujet âgé.

Lettre aux prescripteurs Afssaps 12 décembre 2008.

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 qui est de 65 %, 35 % ou 0 % si le SMR apporté par le médicament est jugé respectivement important, modéré/faible ou insuffisant. L'ASMR quantifie l'apport (efficacité, tolérance) du médicament par rapport à ses alternatives thérapeutiques (ou à défaut à la prise en charge de la maladie). Elle est chiffrée en 5 niveaux de I (amélioration « majeure ») à V (« aucune amélioration »). Une ASMR est attribuée à chaque nouvelle indication et peut donc être variable pour un même médicament. L'ASMR va servir de base de négociation du prix mais est aussi *l'élément le plus utile au prescripteur*. *L'avis de la Commission de Transparence* est sur le site Internet de la Haute Autorité de santé (<http://www.has-sante.fr>) et, selon l'article R5047-3 du Code de santé publique, « *doit être remis en main propre lors de la visite médicale* ».

Entre le 18 septembre et le 8 décembre 2008 les avis pouvant concerner les enfants mis en ligne concernent les médicaments suivants.

3.1. ASMR IV : amélioration mineure

3.1.1. Extensions d'indication

Les extensions d'indication sont :

- Meronem[®] : 1 g, injectable (méro-pénème), dans les infections bronchopulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Burkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose. ASMR *mineure* dans la prise en charge actuelle, compte tenu du profil de résistance évolutif de *P. aeruginosa* aux carbapénèmes ;
- Riamet[®] : 20 mg/120 mg cp (artéméthér/luméfántrine). Extension d'indication chez l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum*. ASMR *faible* dans la prise en

charge (taux de guérison parasitaire à 28 j 86,5 %, du même ordre que celle décrite chez l'adulte).

3.2. ASMR V : absence d'amélioration

3.2.1. Nouveaux médicaments

Les nouveaux médicaments sont :

- Baseal[®] : 5 mg/g gel et 5 mg/ml solution pour application cutanée (chlorhexidine) dans l'antisepsie des plaies superficielles et de faible étendue. *Pas d'ASMR* par rapport aux antiseptiques indiqués dans le traitement de l'antisepsie des plaies superficielles ;
- Privigen[®] : 100 mg/ml perfusion (immunoglobuline humaine normale). *Pas d'ASMR* par rapport aux autres immunoglobulines intraveineuses ;
- Wystamm[®] : 10 mg cp (rupatadine) dans la rhinite allergique et l'urticaire chronique idiopathique à partir de 12 ans.

3.2.2. Extensions d'indication

Les extensions d'indication sont :

- Apidra[®] : 100 UI/ml, injectable (insuline glulisine), dans le diabète de l'adolescent et l'enfant à *partir de 6 ans* nécessitant un traitement par insuline. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge (moyen thérapeutique supplémentaire) ;
- Aranesp[®] : injectable (darbepoétin alfa), dans le traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique *chez l'enfant* (levée de la restriction d'utilisation chez les enfants de moins de 11 ans). *Pas d'ASMR* par rapport aux autres érythropoïétines ;
- Octafix[®] : 100 UI/ml injectable (facteur IX de coagulation humain), suppression de la contre-indication chez l'enfant de moins de 6 ans dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX). *Pas d'ASMR* par rapport aux autres spécialités à base de facteur IX de coagulation humain dont l'utilisation est autorisée chez l'enfant de moins de 6 ans ;
- Rebetol[®] : 200 mg gelule (ribavirine). Extension d'indication *chez les patients co-infectés avec une infection VIH stable*, en association avec peginterféron alfa-2b dans le traitement des adultes atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traitée, en l'absence de décompensation hépatique, avec des ALAT élevées, et qui ont un ARN-VHC sérique positif, *Pas d'ASMR* par rapport à l'association Pegasys[®]/Copegus[®] ;
- Viraferonpeg[®] : 50 µg/0,5 mg injectable et 50, 80, 100, 120, 150 µg stylo (peginterféron alfa 2b), dans l'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique

positif ou des anticorps anti-VHC positifs, y compris les patients naïfs co-infectés avec une infection VIH stable. Pas d'ASMR de l'association Viraferon Peg[®]/Rebetol[®] par rapport à l'association Pegasys[®]/Copegus[®] ;

- Zerit[®] : 15, 20, 30, 40 mg gélule et 1 mg/ml suspension orale chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 3 mois

infectés par le VIH en association avec d'autres antirétroviraux pour les patients.

Conflits d'intérêts

Aucun.