



ELSEVIER
MASSON

Reçu le :
28 juin 2010
Accepté le :
6 juillet 2010
Disponible en ligne
16 août 2010

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Infos médicaments

Drugs news

E. Autret-Leca

Department of Pharmacology, Hospital Bretonneau, CHRU of Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France

1. Essais thérapeutiques

1.1. L'éthosuximide (Zarontin[®]) est supérieur à la lamotrigine (Lamictal[®]) dans l'épilepsie absence de l'enfant

L'épilepsie absence, la plus fréquente des épilepsies de l'enfant, est traitée en 1^{re} intention par 3 antiépileptiques qui sont du plus ancien au plus récent, l'éthosuximide, l'acide valproïque (Dépakine[®]) et la lamotrigine. Des enfants ayant une épilepsie généralisée à type d'absences pures (sans épilepsie myoclonique), nouvellement diagnostiquée, ont reçu après randomisation en double insu, double placebo, une monothérapie par éthosuximide (10 jusqu'à 60 mg/kg/j), acide valproïque (10 jusqu'à 60 mg/kg/j) ou lamotrigine (0,3 jusqu'à 12 mg/kg/j). L'essai était stratifié sur l'âge (< 6 ans > 6 ans) et sur le centre. Les doses ont été augmentées très progressivement, selon les recommandations, en particulier pour la lamotrigine, jusqu'à disparition des crises ou jusqu'à atteindre la dose maximale ou « tolérable » ou en cas d'échec évident. L'enfant était vu toutes les 4 semaines pendant les 16 semaines de traitement. Le critère principal était « l'absence d'échec » définie à la fois par des critères d'efficacité (absence d'absence et de crise généralisée tonico-clonique) et de bonne tolérance (absence de plaquettes < 50 000/mm³, neutrophiles < 500/mm³, transaminases > 10 N, bilirubine > 5 N, rash, pancréatite, prise de poids excessive) évalué à la semaine 16 ou 20. Les 453 enfants inclus étaient âgés en moyenne de 7,5 ans, 4 % avaient moins de 4 ans, 53 % avaient entre 4 et 8 ans, et 41 % entre 8 et 12 ans. Le critère principal d'évaluation a été observé chez 53, 58 et 29 %, respectivement, des patients traités par éthosuximide, acide valproïque et lamotrigine. L'absence de contrôle des crises était observée chez, respectivement, 14, 12 et 47 % des enfants et une très mauvaise tolérance chez, respectivement, 24, 24 et 17 % des enfants. Les troubles de l'attention, évalués chez 316 enfants

par le test de performance de Conners à la semaine 16 ou 20 (ou avant en cas d'arrêt précoce du médicament) étaient plus fréquents avec l'acide valproïque (49 %) qu'avec l'éthosuximide (33 %) et la lamotrigine (24 %). Cette étude, dont la force est le choix d'un critère principal d'évaluation portant à la fois sur l'efficacité et la tolérance, facteurs essentiels de poursuite d'un antiépileptique, montre la supériorité des 2 plus anciens médicaments autorisés dans les épilepsies absences de l'enfant (éthosuximide, acide valproïque) sur le plus récent (lamotrigine). Compte tenu d'une plus grande fréquence de troubles de l'attention de l'acide valproïque, sa place en 1^{re} intention selon les recommandations européennes devrait être rediscutée au profit de l'éthosuximide. *N Engl J Med* 2010;362:790-9 et 843-5.

1.2. Contre les poux, l'ivermectine par voie orale est supérieure au malathion en lotion

L'infestation par les poux de tête, fréquente chez les enfants entre 3 et 11 ans, est difficile à traiter en raison de la résistance croissante aux pyréthrinés et au malathion. De plus, ces produits utilisés en lotion nécessitent une 2^e application 7 à 11 j plus tard pour tuer les lentes issues des œufs non détruits par la 1^{re} application. L'ivermectine (Stromectol[®], Mectizan[®]), antiparasitaire par voie orale, indiqué dans l'anguillulose, la filariose et la gale, a une action systémique intéressante contre le pou qui se nourrit du sang humain 2 à 6 fois/j. Un essai randomisé par cluster (un cluster étant défini par l'ensemble des personnes vivant sous le même toit) a comparé l'ivermectine (400 µg/kg) à la lotion de malathion 0,5 % (Prioderm[®], Viatrix[®]), ces 2 traitements étant administrés à j1 et j8. Un double placebo était nécessaire pour assurer le double insu. Les patients en échec à j15 recevaient le traitement de l'autre groupe et étaient réévalués à j29. L'essai a été mené en Angleterre (4 centres), en Israël, en France et en Irlande (1 centre dans chacun de ces 3 pays). Les patients inclus étaient âgés de plus de 2 ans, infectés par les poux (présence de poux vivants) et en échec d'un traitement antérieur par

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

pyrèthre ou malathion au cours des 2 à 6 semaines avant l'inclusion chez le cas index ou un membre de sa famille. Dès qu'un cas infecté était diagnostiqué, toutes les personnes vivant sous le même toit recevaient le même traitement attribué par tirage au sort. Le critère principal d'évaluation était la guérison définie par l'absence de poux vivants à j15. Un total de 812 patients représentant 316 familles ont été inclus, soit 398 patients dans 185 familles dans le groupe ivermectine et 414 patients dans 191 familles dans le groupe malathion. 4,3 % des patients ont été perdus de vue et 6,5 % n'ont pas fini l'étude. La population âgée en moyenne de 10 ans était féminine pour 87 %. L'ivermectine augmente le pourcentage de patients guéris à j15 (95,2 vs 85 %) et celui de familles guéries (92 vs 79 %). Parmi les patients en échec à j15 ayant changé le traitement à j29, (100 %) (8/8) traités en 2^e ligne par malathion ont guéri vs 97 % (30/31) de ceux traités en 2^e ligne par ivermectine. La préférence des patients va aux comprimés (78 %) à la lotion (9 %) et aux 2 traitements (8,7 %). Si l'utilisation de l'ivermectine se généralise, la surveillance de la résistance des poux à ce produit sera bien évidemment nécessaire. *N Engl J Med* 2010;362:896–905.

1.3. Corticoïdes avec ou sans antiviral dans la paralysie faciale

L'infection à virus herpès est souvent en cause dans la survenue d'une paralysie faciale, qu'il s'agisse du HSV-1 ou de la réactivation d'un virus varicelle-zona (VZV) qui serait en cause dans un tiers des cas. Le but du traitement est de prévenir les séquelles mais il n'y a pas de consensus sur la prise en charge de cette maladie, comme l'a montré une étude anglaise, dans laquelle 36 % des patients ayant une paralysie faciale recevaient des corticoïdes, 0,6 % un antiviral et 0,4 % l'association des 2. Une 1^{re} revue *Cochrane* n'avait pas montré de bénéfice pour aucun de ces médicaments, tandis que 2 essais plus récents avaient montré un bénéfice des corticoïdes mais pas des antiviraux. Une nouvelle méta-analyse a donc été conduite prenant en compte les essais randomisés évaluant la corticothérapie et/ou un antiviral et pour lesquels on disposait de l'évolution à 4 mois. Les 18 essais analysés, dont 6 ont inclus également des enfants, ont concerné 2786 patients dans 12 pays et 5 continents. Ils étaient répartis en 8 essais comparant la corticothérapie à un placebo ou à l'absence de traitement, 7 essais comparant l'association antiviral/corticothérapie à la corticothérapie ou un placebo en monothérapie, 2 essais comparant 4 groupes (corticothérapie, antiviral, placebo, antiviral/corticothérapie), 1 essai comparant 3 groupes (corticothérapie, placebo, antiviral/corticothérapie). Le critère d'évaluation principal était une « non-guérison complète ». La corticothérapie seule réduit le risque de séquelles (OR 0,69 [0,55–0,87]), alors que les antiviraux seuls ne sont pas efficaces sans corticoïdes (OR 1,14 [0,80–1,62]). Les corticoïdes associés à un antiviral sont supérieurs aux antiviraux seuls (0,48 [0,29–0,79]) mais le gain apporté par l'association est à la limite de la significativité

(0,75 [0,56–1]) par rapport aux corticoïdes seuls. *JAMA* 2009;302:985–93 et 1003–4.

2. Pharmacopidémiologie

2.1. Le rôle des médicaments dans la survenue d'un purpura thrombopénique chez l'enfant reste à confirmer

Les données sur le purpura thrombopénique (PT) de l'enfant sont rares, tant en termes d'épidémiologie que d'étiologie où c'est essentiellement le vaccin rubéole, rougeole, oreillons (ROR) qui a été rapporté comme associé au PT. Une étude conduite dans 4 hôpitaux italiens avait pour but d'étudier chez l'enfant une éventuelle relation entre exposition médicamenteuse et PT. Les enfants inclus étaient ceux âgés de 1 mois à 18 ans hospitalisés pour les 3 situations suivantes : une thrombopénie (plaquettes < 100 000/mm³ définissant le PT), des manifestations neurologiques aiguës ou des lésions gastro-duodénales endoscopiques associées à une hématomatose ou à un méléna. Le même interrogatoire standardisé a recherché les médicaments pris au cours des 3 semaines précédant l'hospitalisation (au cours des 6 semaines précédentes pour les vaccins). Les 387 PT ont été comparés sans appariement aux 1624 autres pathologies ayant motivé l'hospitalisation (1573 maladies neurologiques et 361 atteintes gastro-duodénales). L'âge moyen est de 4,9 ans pour le PT vs 5,7 ans pour les 2 autres pathologies, la durée d'hospitalisation est de 5,5 vs 3,6 j. La fréquence d'exposition à un médicament est de 59 % pour le PT vs 55 % pour les 2 autres pathologies et celle de l'exposition aux vaccins est de 11 vs 10 %. Après ajustement, un risque de PT accru est associé à la prise d'antibiotiques (OR 2,4 [1,8–3,1]), d'AINS (1,5 [1–2,1]) et de paracétamol (1,5 [1,2–2]). Parmi les vaccins, le ROR est associé à un risque accru de PTI (2,4 [1,2–4,7]) mais pas les autres vaccins (0,7 [0,5–1,1]). Cette étude est très critiquable dans la mesure où aucun appariement n'a été réalisé entre les « cas PT » et les « témoins autres pathologies » et que toutes les pathologies tant le PT que les autres, sont très mal définies. Elle a cependant le mérite de quantifier l'accroissement du risque de PT associé au ROR chez l'enfant qui, selon les auteurs, est très inférieur à la prévalence des thrombopénies au cours de la rubéole (1/3000), de la rougeole (fréquentes) et même des oreillons (exceptionnelles), ce qui ne remet pas en cause l'intérêt du vaccin ROR. *Drug Safety* 2010;33:65–72.

2.2. Les conflits d'intérêt ont un impact clair sur la conclusion des articles

La rosiglitazone (Avandia[®], Avandamet[®]) est une glitazone indiquée dans le diabète type 2. En 2007, le *New England Journal of Medicine* publiait la méta-analyse de 42 essais qui concluait à une augmentation (+ 43 %) du risque d'infarctus du myocarde (IM) associé à la rosiglitazone (Avandia[®]). En réponse, la firme GSK commercialisant la rosiglitazone publiait en mai 2007, les

résultats de l'analyse intermédiaire d'une étude (Record) en cours qui concluaient que les données ne permettaient pas d'établir un lien entre rosiglitazone et IM. Sur les 8 co-auteurs, 7 étaient des consultants rémunérés par GSK et le 8^e était employé de GSK. En 2009, les résultats définitifs de l'essai Record montraient une augmentation des insuffisances cardiaques associées à la rosiglitazone mais ne permettaient pas de conclure sur un risque accru d'IM. À la suite de ces données divergentes (proches d'une controverse), de nombreux articles ont été publiés pour commenter le risque d'IM associé à la rosiglitazone. La conclusion de ces articles a été analysée selon les éventuels conflits d'intérêt des auteurs de l'article, soit déclarés par les auteurs, soit recherchés à travers leurs publications des 2 dernières années. Deux lecteurs indépendants et non informés de ces conflits d'intérêt ont classé les conclusions des articles en favorable à la rosiglitazone (la rosiglitazone n'augmente pas le risque d'infarctus), neutre ou défavorable (la rosiglitazone augmente le risque d'infarctus). Dans 53 % des 202 articles qui ont suivi la fameuse « controverse », figurait une déclaration sur les conflits d'intérêt éventuels et 45 % des auteurs déclaraient un conflit d'intérêt financier. Les auteurs des articles de conclusion favorable à la rosiglitazone avaient plus de conflits d'intérêt financiers que ceux ayant une conclusion défavorable. Le « risque » (OR) de conclusion favorable à la rosiglitazone est de 3,4 (2,26–5,6) en cas de conflits avec les firmes fabriquant des antidiabétiques oraux et encore plus élevé (4,29 [2,63–7,02]) en cas de conflits avec la firme qui commercialise la rosiglitazone. Ces constatations sont les mêmes lorsqu'on analyse non plus les conclusions mais les recommandations concernant l'utilisation de la rosiglitazone. Cette corrélation entre conclusion et conflits d'intérêt persiste quand l'unité d'analyse n'est plus les auteurs mais les articles. L'éditorial qui accompagne ce travail s'étonne que les autorités de santé européennes et américaines continuent à considérer que le bénéfice–risque de la rosiglitazone reste positif en dépit de l'avis de plusieurs experts de pharmacovigilance et malgré l'existence de nombreuses alternatives pour traiter le diabète de type 2 et espèrent qu'elles changeront d'avis à la lecture de ces données. *BMJ* 2010;340:785–99 et 842–3.

2.3. Le suivi à 18 mois confirme le bénéfice de l'hypothermie en période néonatale

La méta-analyse des 3 essais ayant évalué l'hypothermie modérée associée aux soins habituels chez des nouveau-nés ayant une encéphalopathie hypoxique ischémique a inclus les 767 enfants pour lesquels on disposait d'un suivi à 18 mois. L'hypothermie réduit le critère composite taux de décès ou de handicap sévère (RR 0,81 [0,71–0,93]), augmente la survie sans anomalie neurologique (RR 1,53 [1,22–1,93]) et réduit chez les enfants survivants à 18 mois le taux de complication neurologique (handicap sévère, paralysie cérébrale, développement mental et psychomoteur). Après ces 3 essais, 7 autres essais ont publié des données de survie permettant l'analyse de la

mortalité chez 1320 enfants qui confirment que l'hypothermie réduit la mortalité (RR 0,78 [0,66–0,93]). *BMJ* 2010;340:409.

2.4. Isotrétinoïne et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

L'isotrétinoïne, dérivé de la vitamine A, est indiquée dans l'acné sévère. Plusieurs cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne mais la seule étude épidémiologique disponible n'avait pas pu confirmer ce risque. Des auteurs ont comparé 8189 patients suivis pour maladie de Crohn ($n = 3664$) ou rectocolite hémorragique ($n = 4428$) à 21 832 témoins sans MICI appariés sur le sexe, l'âge et l'origine géographique et identifiés dans la même base de données. La prise d'isotrétinoïne dans les 12 mois précédents multiplie par 4 le risque de rectocolite hémorragique (OR 4,36 [1,97–9,66]) mais pas celui de maladie de Crohn (OR 0,68 [0,28–1,68]). La rectocolite hémorragique survient dans un délai moyen par rapport au début du traitement par isotrétinoïne de 223 j (47 à 389 j). Une posologie élevée d'isotrétinoïne et une durée de traitement supérieure à 60 j apparaissent comme des facteurs de risque. Dans l'attente d'autres études, il semble préférable d'éviter les posologies hautes et les durées de traitement de plus de 2 mois. *Am J Gastroenterol* 2010;doi:10.1038.

2.5. Interaction clopidogrel (Plavix®) et inhibiteurs de la pompe à protons : enfin des études cliniques

Le Comité européen du médicament a informé, en 2009, les prescripteurs que la prise concomitante du clopidogrel et d'un IPP devait être évitée, dans la mesure où le clopidogrel nécessite d'être métabolisé par le cytochrome P450 2C19 pour être actif et que certains IPP qui inhibent l'activité de ce cytochrome (oméprazole, lansoprazole, rabéprazole, l'ésoméprazole) pourraient diminuer l'activité du clopidogrel. Des données cliniques viennent préciser ce risque.

Une étude a comparé, parmi les 5794 patients ayant eu une pose de stent traités au décours par clopidogrel, les 76 % traités par clopidogrel seul et les 24 % traités par clopidogrel associé à un IPP (ésoméprazole 45 %, pantoprazole 42 %). Après 1 an de traitement, la récurrence d'IM a été moins fréquente chez les patients traités par clopidogrel seul que chez ceux traités par clopidogrel/IPP (16 vs 26 % OR 1,78 [1,55–2,07]), chez les patients traités par clopidogrel et IPP. Les faibles effectifs n'ont pas permis d'évaluer si l'effet différait en fonction de l'IPP utilisé. Ces résultats qui ne prennent pas en compte les variables modifiant le risque d'IM et/ou la décision de prescrire un IPP doivent être interprétés avec prudence. *Clin Cardiol* 2010;33:168–71.

Une autre étude a comparé 1033 patients hospitalisés pour IM ou pose de stent et traités au décours par clopidogrel et IPP à un groupe témoin (1 par cas) hospitalisés pour la même raison, ayant les mêmes caractéristiques, y compris les facteurs de risque cardiovasculaire mais traité par clopidogrel seul. Après

1 an de traitement, le risque de réhospitalisation pour IM ou pose de stent a été plus élevé (HR 1,64 [1,16–2,32]) chez les patients traités par clopidogrel/IPP que chez ceux traités par clopidogrel seul. Dans le sous-groupe où le clopidogrel est associé au pantoprazole qui, paradoxalement ne modifie pas l'activité du cytochrome 2C19, le risque de réhospitalisation est doublé (HR 1,91 [1,19–3,06]). Même si la méthode d'appariement utilisée dans cette étude permet de diminuer les biais méthodologiques, son niveau de preuve n'est pas celui d'un essai clinique. Si l'effet délétère de l'association de cet IPP au clopidogrel était confirmé, un autre mécanisme d'action serait à évoquer. . . *Arch Intern Med* 2010;170:704–10.

2.6. Voriconazole (Vfend®) et cancer cutané

Le voriconazole est un antifongique utilisé dans les infections fongiques graves. Parmi ses effets indésirables rares, figurent les réactions de photosensibilisation, qui surviennent après une durée de traitement de plus de 12 semaines. Des mélanomes et des carcinomes épidermoïdes au niveau des anciennes lésions de photosensibilisation, rapportés chez les patients traités par Vfend® au long cours, incitent à surveiller la peau des patients traités. *Arch Dermatol* 2010;146:81–5 et *J Am Acad Dermatol* 2010;62:31–7.

3. Informations des agences françaises (Afssaps) et européennes (EMA) du médicament

3.1. Commission nationale de pharmacovigilance

Mise en ligne du compte rendu de la réunion du 24 novembre 2009 : méthylphénidate, varenicline (Champix®), orlistat (Alli®); du 26 janvier 2010 : bufexamac, Ferrisat®, buprénorphine haut dosage. <http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-de-commissions>.

3.2. L'eau oxygénée, facteur d'embolie gazeuse

L'eau oxygénée, ou peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), est utilisée dans le nettoyage des plaies. Elle libère des bulles d'oxygène qui peuvent provoquer une embolie gazeuse si l'oxygène ne peut s'évacuer facilement, comme c'est le cas dans une cavité close (abcès, uretère. . .). La déclaration de plusieurs cas d'embolie gazeuse avec arrêt cardiorespiratoire au décours d'un rinçage chirurgical à l'eau oxygénée conduit à rappeler ce risque de complication mortelle, en cas d'instillation d'H₂O₂ dans des cavités closes ou semi-closes ou en cas d'irrigation. *Information du Comité technique – Afssaps – 02 février 2010*.

3.3. Paracétamol injectable : posologie réduite de moitié avant 1 an

Le paracétamol est utilisé par voie intraveineuse (Perfalgan®, Paracétamol Panpharma® 10 mg/ml) lorsque la voie orale

(ou rectale) n'est pas utilisable (période postopératoire, troubles digestifs importants). Des données montrant une réduction de la clairance du paracétamol administré par voie veineuse chez les enfants âgés de moins de 1 an (ou de poids < 10 kg) ont conduit l'EMA à réduire de moitié la posologie chez le nourrisson âgé de moins de 1 an (< 10 kg). La posologie du paracétamol i.v. est désormais avant 1 an (< 10 kg) de 7,5 mg/kg (soit 0,75 ml/kg), 4 fois/j, soit une dose maximale de 30 mg/kg/j ; et après 1 an (> 10 kg), 15 mg/kg (soit 1,5 ml/kg), 4 fois/j, soit une dose maximale de 60 mg/kg/j ou 2 g. Il n'y a pas de donnée cinétique chez les nouveau-nés prématurés. La posologie du paracétamol par voie orale, beaucoup plus souvent utilisée, n'a pas été modifiée, ce qui est curieux compte tenu de la bioéquivalence paracétamol i.v. et oral. Elle reste quel que soit l'âge des enfants : 15 mg/kg, 4 fois/j avec une dose maximale de 80 mg/kg/j. *Information du Centre de pharmacovigilance de Tours – mars 2010*.

3.4. Rapamune® (sirolimus) : impact clinique de la variabilité des méthodes de dosage

Cet immunosuppresseur est indiqué en prévention du rejet du greffon après transplantation rénale. La grande variabilité des méthodes de surveillance des concentrations sanguines de sirolimus peut entraîner des variations cliniquement significatives des résultats et conduire à des ajustements incorrects de la posologie (risque de rejet du greffon si la dose est insuffisante ou d'effets toxiques si la dose est excessive). Le laboratoire Wyeth Pharmaceuticals France, en accord avec l'Afssaps et l'EMA, rappelle que :

- les concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total sont mesurées en utilisant, soit l'HPLC, soit un kit d'immuno-analyse ;
- la posologie du sirolimus doit être ajustée uniquement sur la base d'une connaissance précise de la méthode de dosage utilisée pour mesurer les concentrations résiduelles de sirolimus du patient. *Communiqué de presse – Afssaps – 25 février 2010*.

3.5. Regranex® (bécaplermine) : contre-indication en cas de cancer

Regranex®, facteur de croissance humain, est indiqué dans les ulcères diabétiques chroniques profonds d'une surface inférieure ou égale à 5 cm². Une augmentation de la mortalité par cancer a été mise en évidence chez des patients qui avaient utilisé supérieur ou égal à 3 tubes de bécaplermine par rapport aux patients n'en ayant pas utilisé. Au vu de ces données, de leur plausibilité biologique (facteur de croissance) et de cancers à distance du site d'application de Regranex® rapportés au cours des études cliniques et en post-AMM, les laboratoires Ethicon, en accord avec l'EMA et l'Afssaps informent que Regranex® :

- est contre-indiqué chez les patients atteints d'un cancer ;
- ne doit pas être poursuivi au-delà de 20 semaines ;

- doit être reconsidéré si aucun progrès significatif de la cicatrisation n'est observé, au bout de 10 semaines de traitement continu. *Lettre aux professionnels de santé – Afssaps – 19 mars 2010.*

3.6. Vaccins antirotavirus : 2 alertes en 2 mois

3.6.1. Rotarix[®] : initiation de vaccination non recommandée

Rotarix[®] (GSK) et Rotateq[®] (Sanofi) sont 2 vaccins contre les gastroentérites dues au rotavirus, indiqués par voie orale à partir de 6 semaines de vie. Ils ne sont pas inscrits dans le calendrier vaccinal. Le laboratoire GSK a informé de la présence dans certains lots de Rotarix[®], d'ADN d'un virus porcin. Ce dernier présent également dans certains produits alimentaires ne présenterait pas de danger pour la santé et les autorités de santé (OMS, EMA) estiment que la présence de ces fragments d'ADN viral dans le Rotarix[®] ne nécessite pas d'action particulière. Dans l'attente des informations sur l'origine de cette contamination qui seront examinées au niveau européen fin avril 2010, l'Afssaps recommande de ne pas utiliser Rotarix[®] pour débiter la vaccination, sachant que l'autre vaccin antirotavirus Rotateq[®] (Sanofi) a des tests négatifs de détection d'ADN viral étranger. L'Afssaps n'évoque pas l'attitude à avoir vis-à-vis de la 2^e dose chez un nourrisson qui a eu une 1^{re} dose de Rotarix[®]. *Communiqué de presse – Afssaps – 26 mars 2010.*

3.6.2. Ne pas utiliser Rotarix[®] et « usage attentif et sélectif » de Rotateq[®]

Une nouvelle information renforce celle du 26 mars 2010 (motivée par la présence dans certains lots de Rotarix[®] d'ADN d'un virus porcin), dans l'attente de l'évaluation européenne prévue en juillet 2010. L'Afssaps :

- maintient de ne pas utiliser Rotarix[®] ;
- ajoute que l'usage de Rotateq[®] doit être « attentif et sélectif », prenant en compte les situations de vulnérabilité particulièrement forte aux infections à rotavirus qui nécessitent une vaccination ;
- rappelle le risque d'invagination intestinale aiguë associée à ces vaccins (2/1 000 000 vs 1/10 000 avec Rotashield[®], un autre vaccin jamais commercialisé en France). *Communiqué – Afssaps – 25 mai 2010.*

3.7. Aclasta[®] (acide zolédronique 5 mg, perfusion) : risque d'insuffisance rénale

Des insuffisances rénales, parfois fatales, ont été rapportées après l'administration de ce bisphosphonate, parfois dès la 1^{re} dose. Les facteurs de risque sont une altération préexistante de la fonction rénale, un âge avancé, une prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou de diurétiques et une déshydratation. Le laboratoire Novartis en accord avec l'Afssaps et l'EMA informe que :

- Aclasta[®] est contre-indiqué si la clairance de créatinine est inférieure à 35 ml/min ;
- la clairance de créatinine doit être mesurée avant chaque administration, puis régulièrement chez les patients à risque ;
- la dose ne doit pas excéder 5 mg et la durée de perfusion doit être au minimum de 15 min ;
- les patients doivent être correctement hydratés avant l'administration d'Aclasta[®].

Des précautions d'emploi relatives au risque rénal existent déjà avec d'autres biphosphonates qu'il convient de vérifier dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces médicaments avant leur prescription. *Lettre aux professionnels de santé – Afssaps – 06 avril 2010.*

3.8. Parfénac[®] (bufexamac) : retrait de l'autorisation de mise sur le marché

Le bufexamac est un anti-inflammatoire non stéroïdien indiqué depuis 1974 dans le prurit provoqué par des manifestations inflammatoires cutanées. Des allergies de contact, parfois graves, en particulier des eczémas survenus chez des patients traités par bufexamac ont conduit :

- en 1997, à sa contre-indication en cas d'eczéma, brûlures et dermatite atopique ;
- en 2002, à son inscription en liste II ;
- en 2009, à la réévaluation européenne de son rapport bénéfice/risque ;
- en 2010, à la suspension de l'AMM par l'EMA en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable.

L'Afssaps recommande aux prescripteurs de ne plus instaurer ni renouveler de traitement par Parfénac[®] et aux patients en cours de traitement de prendre avis auprès de leur médecin. *Communiqué de presse – Afssaps – 23 avril 2010.*

3.9. Antipsychotiques : suivi cardiométabolique

Les antipsychotiques (classiques ou atypiques) entraînent une prise de poids et des troubles des métabolismes lipidique et glucidique, dont le diabète, plus particulièrement observé avec olanzapine (Zyprexa[®], Zypadhera[®]) et clozapine (Léponex[®]). Les personnes atteintes de maladie mentale sévère ont, par ailleurs, d'autres facteurs de risque cardiovasculaires : sédentarité, tabac et syndrome métabolique (surpoids, hyperglycémie/diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie), sans que l'on puisse distinguer la part de la maladie elle-même de celle des antipsychotiques. La mise en place et l'adaptation d'un traitement antipsychotique exigent une collaboration étroite entre le psychiatre et le médecin traitant afin d'assurer une prise en charge optimale des patients. Avant la mise sous traitement :

- rechercher les facteurs de risque par l'interrogatoire (antécédents, maladie en cours...), la mesure de l'IMC et de la pression artérielle et le dosage du cholestérol (total, LDL, HDL), des triglycérides et de la glycémie ;

- informer les patients et leur entourage de la nécessité de consulter rapidement en cas de survenue de symptômes évocateurs d'un diabète et de la nécessité de suivre un régime alimentaire équilibré, de surveiller leur poids et de pratiquer une activité sportive régulière.

Pendant le traitement :

- poids (M1, M3 puis trimestriellement), une prise de poids de plus de 7 % doit conduire à rechercher un diabète ;
- pression artérielle (M3, M12 mois, puis annuellement) ;
- glycémie (M3, M12 mois, puis annuellement) ;
- bilan lipidique (M3, puis après 5 ans en cas de bilan normal ou plus fréquemment si prise de poids ou diabète). *Mise au point – Afssaps – 24 avril 2010.*

3.10. Fluidifiants bronchiques et Hélicidine® : contre-indiqués chez le nourrisson

À la suite de cas, parfois graves, de majoration de l'encombrement bronchique et d'aggravation de bronchiolite aiguë chez des nourrissons traités par un fluidifiant bronchique ou de l'Hélicidine®, l'Afssaps contre-indique l'utilisation de ces médicaments chez l'enfant de moins de 2 ans. Dès le 29 avril 2010 :

- les spécialités réservées aux nourrissons de moins de 2 ans (Exomuc® nourrisson, Fluimucil® nourrisson, Mucomyst® nourrisson) devront être retirées du marché ;
- les spécialités dotées d'une AMM chez le nourrisson et chez les enfants plus grands restent sur le marché mais seront contre-indiquées avant 2 ans.

Il s'agit des spécialités à base de carbocistéine (Broncathiol®, Bronchokod®, Bronkirex®, Fluvic®, Médibronc®, Muciclar®, Rhinathiol expectorant®, Rhinathiol prométhazine®, Clarix expectorant carbocistéine®) et leurs génériques (Biogaran®, E.G®, Mylan®, Ratiopharm®, Sandoz®, Teva®, Winthrop®) ; à base d'acétylcystéine (Fluimucil®, Solmucol®) ; à base de benzoate de méglumine (Fluisédal sans prométhazine®, Fluisédal®) et à base d'hélicidine (Hélicidine®). *Lettre au professionnel de santé – Afssaps – 29 avril 2010.*

3.11. Lévothyroxine (LT4) : recommandations en cas de substitution

La lévothyroxine est indiquée dans l'hypothyroïdie et en cas de nécessité de freiner la TSH. L'Afssaps vient d'autoriser plusieurs génériques (Lévothyroxine Biogaran® et Lévothyroxine Ratiopharm®) qui peuvent donc être substitués au Lévothyrox®. Cependant, la lévothyroxine ayant une marge thérapeutique étroite, le changement entre 2 spécialités à base de lévothyroxine (spécialité de référence vers générique, générique vers spécialité de référence, générique vers un autre générique) peut perturber l'équilibre thérapeutique. L'Afssaps informe donc les prescripteurs de la nécessité de surveiller l'équilibre thérapeutique clinique, voire biologique en cas de changement entre 2 spécialités à base de lévothy-

roxine chez les patients à risque (cancer thyroïdien, troubles cardiovasculaires, femmes enceintes, enfants, sujets âgés...) ou chez ceux dont l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à obtenir. La TSH sera ainsi mesurée 6 et 8 semaines après la substitution hormis chez la femme enceinte où les modalités de surveillance sont fonction du terme de la grossesse et de l'évolution de la pathologie thyroïdienne. *Lettre aux professionnels de santé – Afssaps – 25 mai 2010.*

3.12. Ferrisat® (fer dextran) : réactions allergiques graves

Ferrisat® est indiqué dans la carence martiale en cas d'intolérance démontrée ou d'inefficacité au traitement martial oral. Des réactions anaphylactiques sévères (probablement liées à la présence de dextran), observées dès les essais cliniques puis après la mise sur le marché, ont conduit les centres régionaux de pharmacovigilance à analyser les réactions d'hypersensibilité immédiate (réactions anaphylactoïde, anaphylactique ou symptômes évocateurs d'une réaction allergique) associées à l'utilisation de Ferrisat®. Ces manifestations surviennent dans les toutes 1^{res} min de l'administration (10 1^{res} min dans 66 %), le plus souvent dès la 1^{re} injection. Elles se caractérisent par l'apparition brutale d'une détresse respiratoire et/ou d'un collapsus cardiovasculaire. Le taux de notification est de 125/100 000 patients traités (44/100 000 pour les observations mettant en jeu le pronostic vital). En accord avec l'Afssaps, les laboratoires H.A.C. Pharma et Pharmacosmos rappellent :

- le risque de réaction allergique grave lié à l'administration de Ferrisat® ;
- la nécessité de pratiquer une dose test (0,5 ml dilué dans une solution de SG 5 % ou de NaCl à 0,9 % en 15 min) avant d'administrer la 1^{re} dose de Ferrisat®, pendant laquelle une surveillance clinique particulière sera effectuée ;
- l'arrêt immédiat de la perfusion si des manifestations d'hypersensibilité apparaissent, cet arrêt étant définitif en cas de réaction sévère ;
- la nécessité pour le personnel soignant de disposer de matériel de réanimation cardiorespiratoire lors de l'administration de Ferrisat®. *Lettre aux professionnels de santé – Afssaps – mai 2010.*

4. Commission de transparence

E. Autret-Leca

La Commission de transparence se prononce sur le Service médical rendu (SMR) par un médicament mis sur le marché et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR, fonction notamment des performances du produit et de la gravité de la maladie visée, détermine le taux de remboursement qui sera de 65, 35, 15 ou 0 % si le SMR est jugé respectivement

important, modéré, faible ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale. L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants. Elle est cotée de I (amélioration « majeure ») à V (absence de progrès thérapeutique). L'ASMR va servir de base pour la négociation du prix mais est aussi une information très utile au prescripteur. Les avis de la Commission de transparence sont sur le site de la Haute Autorité de santé (<http://www.has-sante.fr>) et doivent être « remis en main propre lors de la visite médicale ».

Ces avis sont pour la plupart l'objet d'une « synthèse d'avis » facile à lire car très courte (1 page) et disponible sur le site HAS (<http://www.has-sante.fr>, « Professionnels de santé », puis « Actes-Produits de santé » puis « Médicaments » puis « Synthèses d'avis »).

Entre le 02 mars et le 1^{er} juin 2010, les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants.

4.1. ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Nouveaux médicaments :

- Fibrogammin[®] 62,5 U/ml, injectable (facteur XIII de coagulation) dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies et des troubles de la cicatrisation chez les patients atteints de déficit congénital en facteur XIII. Chez 19 patients traités en prophylaxie, à la demande ou en alternance prophylaxie/à la demande pendant environ 1 an l'augmentation de l'activité résiduelle du facteur XIII a été en moyenne de 1,88 %/UI/kg. Des épisodes hémorragiques ont été rapportés chez 10 de ces patients. En l'absence d'alternative thérapeutique validée par une AMM l'ASMR est majeure dans la prise en charge ;

- Prévenar 13[®] 0,5 mg, injectable 13-valent dans l'immunisation active pour la prévention des maladies invasives, pneumonies et otites moyennes aiguës causées par les pneumocoques chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans. Prévenar 13[®] est légèrement moins immunogène que Prévenar 7-valent, en particulier pour certains sérotypes (6B, 9 V). La signification clinique de cette observation n'est pas connue. Le profil de tolérance a été comparable à celui de Prévenar 7-valent (réactions au site d'injection, fièvre, irritabilité, perte d'appétit et hypersomnie et/ou sommeil diminué). Il est destiné à se substituer à Prévenar 7. Dans ce contexte, il conserve l'ASMR majeur attribuée en 2002 à Prévenar 7 pour la prévention des infections invasives à pneumocoque et l'absence d'ASMR pour la prévention des otites moyennes aiguës et des pneumonies sans confirmation microbiologique du diagnostic.

4.2. ASMR II : amélioration importante

Aucun.

4.3. ASMR III : amélioration modérée

Aucun.

4.4. ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- Aptivus[®] 100 mg/ml, solution buvable (tipranavir) co-administrée avec le ritonavir dans l'infection à VIH-1 en association avec d'autres agents antirétroviraux, chez les enfants de 2 à 12 ans lourdement prétraités ayant des virus multirésistants aux inhibiteurs de protéase n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques. L'ASMR est mineure en termes d'efficacité dans la prise en charge (charge virale < 50 copies/ml, 42 % à 48 semaines et 37 % à 100 semaines, tolérance médiocre) ;

- Gliolan[®] 30 mg/ml, solution buvable (acide 5-aminolévulinique) indiqué chez le patient adulte dans la visualisation des tissus malins au cours du traitement chirurgical du gliome malin (grade III et IV de l'OMS). L'ASMR est mineure dans la prise en charge. En effet, chez 349 patients relevant d'une chirurgie en raison d'une suspicion radiologique de gliome malin randomisés en Gliolan[®] plus intervention sous lumière bleue ou lumière blanche conventionnelle, le pourcentage sans tumeur résiduelle à l'IRM de contrôle a été de 64 vs 38 %, le pourcentage de patients en survie sans progression 6 mois après la chirurgie a été de 20,5 vs 11 %, sans différence de survie globale.

Extensions d'indication :

- Alimta[®] 100 et 500 mg, perfusion (pémétréxed) en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé. L'ASMR est mineure : gain absolu de 1,7 mois en médiane de survie sans progression (4,3 mois avec Alimta[®] vs 2,6 mois avec placebo) ; gain absolu de 2,8 mois en médiane de survie globale (13,4 vs 10,6 mois). Dans le sous-groupe des tumeurs non épidermoïdes correspondant à la population de l'AMM, le gain est de 1,9 mois pour la survie sans progression et de 5,2 mois pour la survie globale ;

- Inexium[®] 40 mg, solution injectable (ésoméprazole), dans la prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère gastrique ou duodénal. L'ASMR est mineure dans la stratégie thérapeutique : réduction par rapport au placebo des récurrences hémorragiques dans les 72^{1^{res}} h (5,9 vs 10,3 %).

4.5. ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- Cimzia[®] 200 mg, injectable (certolizumab) dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate. Peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate. Pas d'ASMR dans la prise en

charge par rapport aux autres anti-TNF alpha (Enbrel[®], Humira[®], Remicade[®]) ;

- Encépup[®] 1,5 µg/0,5 ml, injectable (virus de l'encéphalite à tiques souches K23) indiqué pour l'immunisation active (prophylactique) contre l'encéphalite à tiques chez les adultes et les enfants à partir de 12 ans. Pas d'ASMR par rapport à Ticovac[®] ;

- Meliane[®], Moneva[®], Phaeva[®] cp (gestodène/éthynylestradiol) dans la contraception orale. Pas d'ASMR par rapport aux contraceptifs oraux de 2^e génération ;

- Osaflexan[®] 1178 mg, solution buvable et Voltaflex[®] 625 mg, cp (glucosamine) dans le soulagement des symptômes d'arthrose légère à modérée du genou. SMR faible. Pas d'ASMR par rapport aux autres antiarthrosiques d'action lente ;

- Quazym[®] LP 10, 20 et 30 mg, gélule à libération modifiée (méthylphénidate) dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans, lorsque les seules mesures correctives se sont avérées insuffisantes. Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités à base de méthylphénidate, à libération immédiate ou prolongée.

Extensions d'indication :

- Aptivus[®] 250 mg, capsules molles (tipranavir), co-administré avec le ritonavir dans l'injection à VIH-1 en association avec d'autres agents antirétroviraux, chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, lourdement prétraités ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase et n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques. Pas d'ASMR dans la prise en charge ;

- Pegasys[®] 135 et 180 µg, injectable (peginterféron alpha-2a) dans l'hépatite C chronique en cas d'échec à un précédent traitement par interféron alfa (pégylé ou non) seul ou en association avec la ribavirine. Pas d'ASMR dans la prise en charge ;

- Pulmodexane[®] 300 mg/100 ml sans sucre, solution buvable (dextrométhorphan), chez l'enfant à partir de 10 ans dans la toux sèche et l'irritation. Pas d'ASMR par rapport aux autres antitussifs opiacés ;

- Smoflipid[®] 200 mg/ml, émulsion. Modification de posologie permettant l'utilisation chez l'enfant dans l'apport d'énergie, d'acides gras essentiels et d'acides gras oméga 3, dans le cadre d'une nutrition parentérale lorsque la nutrition orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée. Présente, en pédiatrie, le même intérêt thérapeutique reconnu antérieurement chez l'adulte par la Commission de la transparence (ASMR V).

4.6. Réévaluation du Service médical rendu

Aldara[®] 5 %, crème (imiquimod) : le SMR reste important dans les condylomes acuminés, dans la kératose actinique non hypertrophique, non hyperkératosique du visage ou du cuir chevelu et dans les petits carcinomes basocellulaires superficiels lorsque la chirurgie est contre-indiquée. En revanche, le SMR est insuffisant dans tous les autres petits carcinomes basocellulaires superficiels.

Éludril[®] (chlorhexidine, chlorobutanol), Paroex[®] (chlorhexidine) et Prexidine[®] (chlorhexidine) solution pour bain de bouche dans le traitement local d'appoint des infections de la cavité buccale et soins postopératoires en stomatologie. Le SMR est passé de modéré (remboursement 35 %) à faible (remboursement 15 %).

Enoxor[®] 200 mg (énoxacine). Le SMR par cette spécialité ne reste important que dans l'indication « cystites non compliquées ». Il devient insuffisant dans les autres indications (cystites aiguës non compliquées de la femme de moins de 65 ans, urétrites gonococciques aiguës non compliquées de l'homme, prostatites à germes sensibles).

4.7. Service médical rendu insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale (non remboursement)

Adartrel[®] 0,25, 0,5, 1 et 2 mg, cp (ropinirole) dans le syndrome des jambes sans repos.

Arixtra[®] 1,5 mg/0,3 ml, injectable (fondaparinux) en cas de fonction rénale altérée, en prévention des événements thromboemboliques veineux : en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur ; en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque ; chez le patient alité pour une affection médicale aiguë et à haut risque. En l'absence de données cliniques suffisantes le SMR est insuffisant.

Exforge HCT[®] (amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide) dans l'hypertension artérielle.

Vitamine B₁ B₆ Bayer[®] cp (thiamine, pyridoxine) dans le traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

Xilanik[®] 100 mg/20 mg et 200 mg/20 mg, gélule (kétoprofène, oméprazole) en relais d'une association antérieure de kétoprofène et d'oméprazole dans le traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires chroniques et de l'arthrose.

Conflit d'intérêt

Aucun.