



ELSEVIER
MASSON

Reçu le :
19 mars 2010
Accepté le :
7 avril 2010
Disponible en ligne
21 mai 2010

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Infos médicaments

Drugs news

E. Autret-Leca

↓ *Département de pharmacologie, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France*

1. Essais thérapeutiques

La monothérapie par paracétamol reste la référence en cas de fièvre chez l'enfant.

La méta-analyse par la « Cochrane library » des essais randomisés comparant une monothérapie à une bithérapie dans le traitement de la fièvre de l'enfant a identifié 2 essais avec administration combinée d'ibuprofène et de paracétamol (tous 2 pris au même moment) et 3 avec administration alternative de ces 2 médicaments. Les 2 études avec administration combinée sont de faible validité méthodologique (faibles effectifs, pas en aveugle, prise de température trop espacée). Leur méta-analyse montre que l'efficacité de l'administration combinée n'est pas différente de celle de l'ibuprofène seul et supérieure mais de façon marginale à celle du paracétamol seul. Dans 3 autres études, l'alternance toutes les 3 à 4 h d'ibuprofène et de paracétamol est supérieure à la monothérapie par ibuprofène ou paracétamol dans 2 études et marginalement supérieure au paracétamol seul dans la 3^e étude. Par ailleurs, la différence de température entre l'alternance et la monothérapie ($< 1^\circ$) n'est pas cliniquement pertinente. Là-encore, ces études sont de médiocre qualité méthodologique (faibles effectifs, pas de placebo, non respect du double insu). Une étude est en cours en Australie chez des enfants fébriles comparant malheureusement toujours « en ouvert », l'ibuprofène seul, l'association ibuprofène/paracétamol et l'alternance ibuprofène/paracétamol. Compte tenu de ces résultats, le Nice comme la France continue de recommander une monothérapie et de réserver la bithérapie paracétamol/ibuprofène aux situations de réponse insuffisante, l'alternance étant alors préférée à l'association. *BMJ* 2009;339:b3540.

Ni l'insulinothérapie intensive ni la fludrocortisone ne réduisent la mortalité du choc septique.

Le sepsis sévère s'accompagne d'une hyperglycémie, majorée par la corticothérapie à faible dose souvent prescrite dans le choc septique. Depuis un premier essai en réanimation chirurgicale montrant un bénéfice sur la survie avec une normalisation de la glycémie, l'hyperglycémie justifie souvent une insulinothérapie lorsqu'elle dépasse 180 mg/dL mais ses modalités sont variables. Un essai randomisé, factoriel 2×2 , a comparé en ouvert une insulinothérapie intensive (glycémie cible 80 à 110 mg/dL) à une insulinothérapie conventionnelle (à la demande en cas de glycémie > 150 mg/dL). De plus était évalué l'intérêt d'associer de la fludrocortisone à l'hydrocortisone. L'étude réalisée dans 11 services de soins intensifs français a inclus 509 adultes ayant un choc septique avec une défaillance de plusieurs organes qui tous avaient reçu de l'hydrocortisone avant l'inclusion. Quatre groupes de traitement ont été comparés : insuline intensive/hydrocortisone, insuline intensive/hydrocortisone/fludrocortisone, insuline conventionnelle/hydrocortisone, insuline conventionnelle/hydrocortisone/fludrocortisone. Tous les patients recevaient l'hydrocortisone (50 mg toutes les 6 h) en bolus pendant 7 j. Ceux des groupes fludrocortisone (50 µg/j) étaient traités par voie orale pendant 7 j. Les patients des groupes insuline intensive par rapport à ceux des groupes conventionnelle, ont, comme cela était prévisible, une glycémie plus basse, passent plus de temps dans la zone de glycémie 80 à 110 mg/dL et reçoivent des quantités plus élevées d'insuline (71 UI/j vs 46 UI/j). Le taux de décès à l'hôpital n'est pas différent entre l'insuline intensive (46 %) et l'insuline conventionnelle (43 %). Les autres critères en particulier les surinfections ne sont pas différentes entre les groupes. En revanche, il y a plus d'épisodes d'hypoglycémie sévère (< 40 mg/dL) dans le groupe traitement insuline intensive (16,4 % vs 7,8 %). La mortalité n'est pas différente entre les patients traités par fludrocortisone (43 %) et ceux non traité (46 %). Ces résultats n'incitent pas à maintenir la glycémie entre 80 et 110 mg/dL en cas de choc

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

septique recevant une corticothérapie ni à utiliser de façon routinière la fludrocortisone. Il est intéressant de noter que la sévérité de la maladie et la mortalité globale sont plus importantes que celles des patients inclus dans l'étude « corticus » évaluant la corticothérapie dans le choc septique, ce qui suggère que les réanimateurs traitent déjà leurs patients avec un glucocorticoïde par anticipation aux recommandations. JAMA 2010;303:341-8 et 365-6.

Dans l'otite séreuse, l'observation du patient reste le meilleur traitement.

L'otite séreuse bilatérale est assez fréquente chez l'enfant, n'a aucun traitement médical et guérit en général au bout de 3 mois en laissant parfois une surdité séquellaire. Les corticoïdes par voie nasale en diminuant la sécrétion des médiateurs de l'inflammation pourraient avoir un intérêt. Un essai randomisé a comparé un cortico  ide en spray (mom  tason [Nasonex[®]]) 50 µg une fois par jour dans chaque narine) pendant 3 mois à un placebo chez 217 enfants âgés de 4 à 11 ans ayant eu au moins un épisode d'otite moyenne dans les 12 mois précédents et une otite séreuse bilatérale confirmée par otoscopie et microtympantom  trie. Le cortico  ide par voie nasale n'est pas un traitement efficace de l'otite puisqu'à 3 mois le taux de guérison est de 58 % versus 52 % avec le placebo et    9 mois de 56 % versus 65 %. L'adhésion au traitement a été de 96 % dans le groupe cortico  ide versus 90 % dans le groupe placebo. Les recommandations d'attendre 3 mois avant toute intervention et de n'envisager la chirurgie qu'en cas de perte auditive ou d'aggravation importante qui sont celles du Nice méritent donc d'être suivies. BMJ 2010;340:83 et 60-1.

La bithérapie lithium/valproate et le lithium seul sont plus efficaces que la monothérapie par valproate dans la psychose maniacod  pressive quelle que soit la sévérité de la maladie initiale et cela se maintient pendant 2 ans.

Un essai randomisé non aveugle a comparé pendant 24 mois le lithium seul, le valproate seul (D  pakote[®]) et l'association lithium/valproate chez des patients ayant une psychose maniacod  pressive. Les patients n'étaient randomisés qu'après une période de 4 à 8 semaines testant la tolérance de l'association lithium/valproate. Chez les patients que le tirage au sort attribuait à une monothérapie, le 2   médicament était diminué sur 4 semaines. Sur 459 patients entrés dans la phase d'étude de la tolérance, 330 ont été randomisés dont environ 25 % n'avaient jamais eu de traitement de maintenance par norme thymique. Un nouvel épisode de modification de l'humeur (critère principal d'évaluation) est survenu chez 54 % des patients du groupe lithium/valproate, 69 % du groupe valproate et 59 % du groupe lithium soit une différence significative en faveur de l'association par rapport à la monothérapie par valproate mais pas par rapport à la monothérapie par lithium. Ces données ne sont pas modifiées par la prise en compte des facteurs de confusion (sévérité de la maladie, nature des

  pisodes de modification de l'humeur). Il en est de même lorsque l'on restreint l'analyse aux malades très adhérents à leur traitement, ce qui confirme la robustesse des résultats. Le risque d'admission à l'hôpital est également plus faible avec l'association qu'avec le valproate. Les effets indésirables graves ont touché 4, 6 et 5 % des patients respectivement des groupes lithium/valproate, valproate et lithium. Une tentative de suicide s'  st produite chez respectivement 4, 5 et 2 % des patients. La monothérapie par valproate n'est donc pas un traitement de 1   intention du trouble bipolaire, comme le dit bien son AMM qui réserve le valproate aux contre-indications ou intolérances au lithium. En revanche, en cas de rechute avec le lithium seul, l'adjonction de valproate semble une bonne alternative. Lancet 2010;375:385-95.

1.1. Pharmac  pid  miologie/Pharmacovigilance

Les antagonistes de l'acide folique (AAF) augmentent le risque malformatif.

La supplémentation en acide folique 2 mois avant et 2 mois après la conception réduit le risque d'anomalie de fermeture du tube neural (AFTN). Il n'est donc pas illogique de craindre que les médicaments AAF augmentent le risque d'AFTN. Pour tenter de documenter ce risque, les données de plusieurs fichiers d'une même région d'Isra  el ont été croisées : celles de l'assurance maladie pour connaître les médicaments délivrés ; celles d'un centre médical qui assure la majorité des accouchements pour connaître les données médicales, obstétricales et néonatales ; celles d'un centre qui collecte toutes les interruptions de grossesse de cette région. Les femmes âgées de 15 à 49 ans, ayant accouché entre janvier 1998 et mars 2007, ont été séparées entre celles ayant eu au moins 1 prescription (groupe exposé) pendant le 1   trimestre de la grossesse (groupe exposé) pendant le 1   trimestre de la grossesse d'un AAF et les autres. Les AAF étaient séparés en inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (triméthoprime [TMP], sulfasalazine, méthotrexate) et les « autres antifoliques » qui agissent par un autre mécanisme d'action (colestyramine, certains antiépileptiques comme carbamazépine, phénytoïne, lamotrigine, acide valpro  ique, phénobarbital). Sur 84 823 accouchements, 0,62 % des femmes ont été exposées à au moins un AAF pendant le 1   trimestre soit 349 à un inhibiteur de la dihydrofolate réductase (346 TMP) et 179 à un « autre antifolique » (112 carbamazépine, 35 acide valpro  ique, 21 phénobarbital, 14 phénytoïne, 8 lamotrigine, 1 colestyramine). La durée du traitement par inhibiteur de la dihydrofolate réductase est de 7,5 j alors que celle des « autres antifoliques » dure tout le trimestre. Sur 998 avortements, 44 fœtus avaient été exposés aux AAF au cours du 1   trimestre. Le taux de femmes ayant eu une prescription d'acide folique pendant le 1   trimestre était de 22 % dans l'ensemble de la population mais plus élevé chez celles exposées à un AAF (35 %). Les AAF n'augmentent pas le risque de morbidité périnatale mais sont associés à une augmentation du risque de malformations majeures : 5,3 % chez l'ensemble

des femmes, 14,5 % chez celles exposées aux AAF et 6,2 % chez celles non exposées (OR 2,43 [CI 1,92–3,08]). Ce risque persiste après ajustement sur les facteurs de risque comme l'âge maternel, la parité, le tabac, le diabète, l'ethnicité. Les AAF sont associés à une augmentation du risque d'AFTN (OR 6,30 [CI 4,34–9,15]) et de malformations cardiovasculaires (1,76 [CI 1,05–2,95]). Les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase sont associés à une augmentation du risque de malformation urinaire (OR 3,05 [CI 1,13–8,23]). Les limites de cette étude sont celles d'un cas-témoin mais sa force est qu'elle a inclus non seulement les enfants nés et mort-nés mais également les produits d'avortements. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:956–62.

La venlafaxine (Effexor®) à dose thérapeutique serait moins cardiotoxique qu'attendu.

Le risque des antidépresseurs en surdosage est un problème fondamental étant donné le risque élevé de suicide chez les déprimés. La bonne tolérance des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (IRSS) en surdosage par rapport à celle des imipraminiques est une des raisons de la prescription fréquente des IRSS. La venlafaxine, inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) mais aussi de la noradrénaline, est considérée pour cette raison comme dotée d'une toxicité cardiovasculaire comprise entre celle des tricycliques et celles des IRSS. Dans la base des généralistes anglais (UKGPRD), les 207 000 patients âgés de 18 à 89 ans, ayant eu une première prescription d'antidépresseur (venlafaxine, fluoxétine Prozac®, citalopram Séropram® ou dosulépine Prothiaden®) entre janvier 1995 et février 2005 pour une dépression ou une anxiété ont été identifiés. Ces patients ont été suivis pendant une moyenne de 3,3 ans. Chaque cas de mort subite ou malaise grave évoquant une tachycardie ventriculaire (568 cas) a été apparié à 30 témoins (14 812 témoins). L'exposition à la venlafaxine n'est pas plus fréquente chez les cas (3,2 %) que chez les témoins (3,7 %), ce qui signifie que la venlafaxine n'augmente pas le risque de décès ou accident grave d'origine cardiaque par rapport aux 3 autres antidépresseurs (OR 0,77 [0,46–1,30]). Si les restrictions d'utilisation de la venlafaxine sur la base de sa toxicité cardiovasculaire sont peut-être excessives, il n'en demeure pas moins que ce médicament est probablement plus cardiotoxique que les autres IRS en surdosage. *BMJ* 2010;340:352 et 327.

À vouloir trop bien faire, parfois on nuit.

Des études d'intervention ont conduit à s'interroger sur la pertinence de vouloir absolument normaliser la glycémie du diabétique de type II. Dans la base des généralistes anglais (UKGPRD), ont été identifiés les diabétiques âgés de plus de 50 ans ayant nécessité une intensification récente du traitement par metformine par l'adjonction soit d'un second anti-diabétique oral (ADO) (cohorte 1 de 27 965 patients suivis pendant 4,5 ans) soit d'insuline (cohorte 2 de 20 005 patients suivi pendant 5,2 ans). Pendant le suivi, il y a eu moins de décès dans la cohorte 1 que dans la cohorte 2 (16,2 versus 27,2/

1000 personnes/année). Les HbA1c les plus basses (6,4 % [6,2–6,6] dans la cohorte 1 et 6,4 % [6,1–6,6] dans la cohorte 2) sont associées à une augmentation du risque de mortalité globale. Il en est de même pour les HbA1c les plus élevées. Ces mortalités extrêmes lorsque l'HbA1c est dans des valeurs extrêmes perdurent après ajustement sur les facteurs de confusion (âge, sexe, tabagisme, cholestérol, risque cardiovasculaire, morbidité générale). Le risque de mortalité globale est plus élevé (1,49 [1,39–1,59]) chez les patients traités par l'association ADO/insuline que chez ceux traités par 2 ADO. La survenue d'un premier accident vasculaire sur un gros vaisseau (AVC infarctus, revascularisation coronaire, carotidienne ou artérielle périphérique) est plus fréquente chez les patients traités par l'association ADO/insuline (11,9 %) que chez ceux traités par 2 ADO (8,2 %). Ainsi, une hémoglobine glyquée d'environ 7,5 % est associée à la plus faible mortalité et progression de la maladie vasculaire. La diminution de l'hémoglobine glyquée ne diminue pas ce risque, quel que soit le type d'intensification proposé, mais augmente le risque de mortalité. L'interprétation de ces données est bien difficile mais elles montrent qu'il est temps de réécrire les recommandations du traitement du diabète de type II en fonction d'une hémoglobine glyquée cible moins basse. *Lancet* 2010;375:481–9.

Vaccin contre le Rotavirus : risque chez l'immunodéprimé.

Les 2 vaccins commercialisés en France Rotateq® et Rotarix® ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie. Il s'agit d'un vaccin vivant et à ce titre, ils sont contre-indiqués chez les sujets sévèrement immunodéprimés. Or la vaccination doit être débutée dès l'âge de 2 mois alors que certains déficits immunitaires ne sont pas encore connus, en particulier le déficit immunitaire combiné sévère (SCID). Une maladie grave et prolongée avec portage du *Rotavirus* vaccinal est rapportée après vaccination par *Rotavirus* chez 3 jeunes nourrissons atteints d'un SCID. En revanche, il n'y a pas eu de donnée permettant de dire que le vaccin *Rotavirus* est dangereux chez les enfants atteints de sida ou séropositif pour le VIH, mais il est clair que cela mérite d'être surveillé. *N Engl J Med* 362;4:314–9 et 358–60.

Le propylthiouracile (Proracyl®) est le meilleur antithyroïdien pendant la grossesse.

Le carbimazole (Néomercazole®) a des effets tératogènes en particulier l'aplasie du cuir chevelu, l'atrésie des choanes ou de l'œsophage, la fistule esotrachéale, la dysmorphie faciale et l'anomalie de la paroi abdominale. Le propylthiouracile ou PTU est donc le traitement de choix de l'hyperthyroïdie pendant la grossesse mais les données sur son retentissement sur la thyroïde fœtale étaient peu nombreuses. L'évolution de la grossesse de 115 femmes enceintes traitées par PTU (dont 80 pendant le 1^{er} trimestre) a été comparée à celle de 1141 femmes exposées à un médicament non tératogène (paracétamol...). Les nouveau-nés exposés au PTU in utero avaient un poids de naissance plus faible (3145 g vs 3300 g). En revanche, l'incidence des fausses-couches spontanées (11 %

vs 6,7 %), des malformations majeures (1,2 % vs 3,2 %) et de la prématurité (10 % vs 4,9 %) n'été pas différente entre les 2 groupes. L'échographie thyroïdienne foetale réalisée chez 51 patientes, était anormale 5 fois (10 %). Les 16 dysthyroïdies diagnostiquées chez les nouveau-nés étaient une hypothyroïdie 7 fois (dont 4 associées à un goitre) et une hyperthyroïdie 9 fois. La fonction thyroïdienne s'est normalisée sans traitement au cours du 1^{er} mois de vie sauf chez 2 nouveau-nés qui ont nécessité un traitement par L-thyroxine. Cette étude conforte sur le choix du PTU pendant la grossesse puisque l'incidence de l'hypothyroïdie néonatale est celle habituellement rapportée (10 à 12 %) et qu'elle exclut un risque accru de malformation grave en cas d'exposition au 1^{er} trimestre. Br J Clin Pharmacol 2009;68:609–17.

Absence d'arguments forts pour associer de l'acide folique (ou folinique) au méthotrexate.

Le méthotrexate, inhibiteur non spécifique de la dihydrofolate réductase, est utilisé dans les pathologies inflammatoires, en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis sévère. Afin de limiter sa toxicité hématologique, digestive et hépatique, une supplémentation en acide folique est fréquemment préconisée. Les 6 essais totalisant 648 patients randomisés versus placebo (chez 257 patients) ayant évalué l'intérêt de cette supplémentation (1 à 5 mg/j d'acide folique chez 198 patients, 1 à 5 mg/sem d'acide folinique chez 193 patients) chez les patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde ou un psoriasis (avec ou sans atteinte articulaire) ont été analysés. Par rapport au placebo, l'ajout d'acide folique ou d'acide folinique au méthotrexate réduit significativement l'incidence des atteintes hépatiques (transaminases > 2 N) (49 % vs 9 % ; OR 0,36 [0,25–0,47]), mais ne diminue pas celle des effets cutanéomuqueux (45 % vs 37 %), digestifs (61 % vs 54 %) et hématologiques (2 % vs 2 %). Les effets de cette supplémentation sur l'efficacité du méthotrexate, n'a pas pu être réalisé dans cette étude, même si les auteurs citent 3 études dans lesquelles la dose de méthotrexate requise pour obtenir une réponse clinique était plus faible dans le groupe placebo que dans le groupe supplémenté. Br J Dermatol 2009;160:622–8.

Troubles de la vision : chercher le médicament responsable.

Les médicaments susceptibles d'induire myopie, hypermétropie, troubles de l'accommodation, sont à connaître dans la mesure où leur arrêt conduit à la régression des troubles. Les atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, phénothiazines, antispasmodiques, anti-H1 anticholinergiques, ipratropium [Atrovent[®]], néfopam [Acupan[®]]...) paralysent l'accommodation et entraînent une mydriase (presbytie fonctionnelle) et un glaucome par fermeture de l'angle. Les médicaments cholinergiques tels que la néostigmine (Prostigmine[®]), le donépézil (Aricept[®]), la rivastigmine (Exelon[®]), la varéncine (Champix[®]) et l'irinotécan (Campto[®]), provoquent un spasme de l'accommodation et un myosis (myopie). D'autres médicaments sont à l'origine de myopie ou de troubles de

l'accommodation. Il s'agit surtout du topiramate (Epitomax[®]) avec lequel les troubles visuels sont fréquents, des diurétiques comme l'acétazolamide (Diamox[®]), du sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim[®]), du métronidazole (Flagyl[®]) mais aussi des tétracyclines, lithium, flécaïnide (Flécaïne[®]), bromocriptine (Parlodel[®]), carbamazépine (Tégrétol[®]), éthosuximide (Zarontin[®]), glibenclamide (Daonil[®]) et isotrétinoïne (Curacne[®], Procuta[®]...). Des troubles de l'accommodation surviennent quelques heures après la 1^{re} prise chez 1 % des patients traités par télichromycine (Kéték[®]), durent quelques heures et réapparaissent lors des prises suivantes. Prescrire 2010;30:24–6.

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

Trimétazidine (Vastarel[®] et autres) : risque particulier chez les patients âgés.

La trimétazidine est indiquée dans le traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine, dans le traitement symptomatique d'appoint des vertiges, des acouphènes, des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire. La commission de transparence lui a attribué lors de sa réévaluation, un SMR modéré dans les vertiges et les acouphènes et un SMR insuffisant dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité visuelle. Une enquête de pharmacovigilance sur 300 effets indésirables notifiés en France confirme qu'au-delà des thrombopénies et des syndromes extrapyramidaux déjà connus, des atteintes cutanées parfois graves (œdème de Quincke, PEAG) des malaises avec vertiges, des bouffées vasomotrices (77 cas), des troubles digestifs et des hépatites cytolytiques sont possibles. Les patients les plus âgés dont la fonction rénale est toujours altérée sont probablement les plus à risque, la trimétazidine étant éliminée en grande partie sous forme inchangée par voie rénale. Le bénéfice-risque de ce médicament est donc en cours de réévaluation. Afssaps, enquête officielle – Commission nationale de pharmacovigilance, 19 mai 2009.

Alli[®] (orlistat) : néphropathie et interaction avec lévothyroxine et antiépileptiques.

Alli[®] médicament d'automédication, indiqué dans le surpoids (IMC > 28 kg/m²), est le même principe actif mais à demi-dose que Xenical[®]. L'EMA, l'Afssaps et le fabricant (GSKCH) signalent qu'Alli[®] peut entraîner : une hyperoxalurie et une néphropathie à l'oxalate, les patients ayant une maladie rénale doivent donc consulter leur médecin avant de prendre ce médicament ; une pancréatite ; des interactions avec la lévothyroxine (hypothyroïdie par diminution de l'absorption des sels iodés ou de la lévothyroxine), certains antiépileptiques comme la lamotrigine et le valproate (sous-dosage par diminution de leur absorption). Le bénéfice-risque de ce médicament reste dans l'ensemble favorable. Lettre d'information, Laboratoire GSK, 25 novembre 2009.

Produits de contraste à base de sel de gadolinium : minimisation du risque de fibrose néphrogénique systémique.

Ces produits de contraste sont classés en 3 niveaux de risque de fibrose néphrogénique systémique* (FNS) : risque élevé, modéré et faible. L'ensemble des produits de contraste a un risque de FNS et ce risque est accru chez les patients âgés en raison de leur fonction rénale réduite. Produits à risque élevé (Omniscan[®], Magnevist[®]) : contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère, chez les patients en attente ou ayant reçu une transplantation hépatique, chez les nouveau-nés ; bilan rénal complet chez tous les patients avant l'examen, en particulier si > 65 ans ; arrêt de l'allaitement pendant 24 h après administration. Produits à risque modéré (Multi-hance[®]) et faible (Gadovist[®], Prohance[®], Dotarem[®]) : utiliser la plus petite dose chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, chez les patients en attente ou ayant reçu récemment une transplantation hépatique, chez les nouveau-nés et chez les enfants ; nouvelle administration espacée d'au moins 7 j. Point d'information, Afssaps, décembre 2009.

Gels de kétoprofène : suspension d'AMM elle-même suspendue par le conseil d'État.

L'Afssaps a décidé de suspendre l'AMM de tous les médicaments à base de gels de kétoprofène (Kétum[®], Profénid[®] gel, Toprec[®] et génériques de kétoprofène). Cette suspension prenait effet le 12 janvier 2010 et s'accompagnait d'un rappel des lots disponibles sur le marché. En effet, le rapport bénéfice-risque du kétoprofène gel a été considéré défavorable, en raison du risque de survenue de réactions rares, mais graves, de photo-allergie avec allergie croisée à l'octocrylène (cosmétique...) et d'une efficacité faible à modérée. Il était demandé aux professionnels de santé de ne plus instaurer/renouveler/délivrer de traitement par gel de kétoprofène, des alternatives thérapeutiques, pour lesquelles un tel effet n'a pas été observé, étant disponibles. Cette décision a été depuis suspendue par le conseil d'État à la demande du laboratoire Ménarini. Communiqué de presse, Afssaps, décembre 2009.

Antiviraux utilisés dans le cadre de la grippe A(H1N1) : Tamiflu[®] (oseltamivir), Relenza[®] (zanamivir) et Zanamivir IV (en ATU). Le 2^e bulletin de suivi de pharmacovigilance ne remet pas en cause leur balance bénéfice-risque. Afssaps, 7 janvier 2010.

Vaccins antigrippaux A(H1N1) : Pandemrix[®], Panenza[®], Celvapan[®] et Focetria[®].

Le 12^e bulletin de pharmacovigilance ne remet pas en cause la balance bénéfice-risque de ces vaccins. Afssaps, 21 janvier 2010.

Sibutral[®] (sibutramine) :

Risque cardiovasculaire : la sibutramine est un médicament anti-obésité (IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² avec d'autres facteurs de risque). Les résultats préliminaires d'une étude évaluant l'impact à long terme de la sibutramine chez les personnes ayant des facteurs de risques cardiovasculaires semblent indiquer une augmentation du risque de complica-

tions cardiovasculaires. Dans l'attente de l'évaluation européenne attendue en janvier 2010, l'Afssaps avait rappelé que :

- la durée du traitement par Sibutral[®] ne doit pas dépasser un an ;
 - Sibutral[®] ne doit pas être prescrit en présence d'antécédents cardiovasculaires ou d'hypertension artérielle insuffisamment contrôlée ;
 - la pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement ;
 - enfin, il est vivement déconseillé d'acheter des médicaments antiobésité vendus en dehors des pharmacies car certains (ex : Best-Life, Venom Hyperdrive) contiennent de la sibutramine.
- Communiqué de presse, Afssaps, 18 décembre 2009.
- Suspension d'AMM : cette décision européenne était prévisible et due à un risque cardiovasculaire (AVC, infarctus du myocarde) associé à une efficacité modeste de ce traitement d'appoint de l'excès de poids associé à un diabète type 2 ou à une hyperlipidémie. L'Afssaps recommande : de ne plus instaurer de Sibutral[®] et d'arrêter les traitements en cours par Sibutral[®]. Communiqué de presse, Afssaps, 21 janvier 2010.

MabThera[®] (rituximab) : nouveaux cas de LEMP.

MabThera[®] est indiqué dans la LLC, certains lymphomes et en dernière ligne dans la polyarthrite rhumatoïde. Une alerte Afssaps, relayée par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Tours, sur le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) avait été émise en novembre 2008. La LEMP est liée à la réactivation du virus JC présent sous forme latente chez 40 % des sujets sains. Le diagnostic est posé par l'IRM et la détection du virus JC dans le LCR. Cette nouvelle information de l'Afssaps est motivée par le fait que parmi les 126 cas mondiaux de LEMP, MabThera[®] a été parfois prescrit en dehors de ses indications (LEAD, vascularite, PTI...) ou encore dans la polyarthrite rhumatoïde mais en première ligne. L'Afssaps recommande :

- de prescrire MabThera[®] conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP) en particulier pour ses indications ;
 - d'être attentif aux signes de LEMP débutante (troubles cognitifs, du comportement, de vision...)
 - l'arrêt du MabThera[®] avec avis neurologique dès suspicion d'une LEMP ;
 - de remettre au patient la carte de surveillance du MabThera[®] qui précise le risque de LEMP.
- Point d'information, Afssaps, 21 janvier 2010.

Tysabri[®] (natalizumab) : LEMP.

Tysabri[®] est indiqué dans la sclérose en plaques. Les premiers cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associés au Tysabri[®] avaient déjà motivé, en août 2008, une information de l'Afssaps relayée par le CRPV de Tours. La LEMP est liée à la réactivation du virus JC et ses premiers symptômes peuvent être difficiles à différencier de ceux d'une poussée de sclérose en plaques (SEP). En 2010, 31 cas de LEMP (dont 4 en

France) ont été rapportés chez des patients traités par Tysabri® (dont 8 sont décédés), soit un taux de notification de 1/1000 patients traités pendant au moins 2 ans. Ce risque augmente avec la durée du traitement surtout après 2 ans. Après réévaluation, l'EMA considère que le bénéfice-risque de Tysabri® dans la SEP reste positif mais recommande :

- information des patients sur le risque de LEMP non seulement avant le début de ce traitement mais aussi au bout de 2 ans ;
- réévaluation de la pertinence du maintien de Tysabri® au bout de 2 ans ;
- IRM dans les 3 mois précédant le début du Tysabri® puis tous les ans ;
- arrêt du Tysabri® dès suspicion d'une LEMP.

Point d'information, Afssaps, 22 janvier 2010.

Lamictal® et génériques (lamotrigine) : risque d'éruption cutanée grave.

La lamotrigine est indiquée dans l'épilepsie et la prévention des épisodes dépressifs chez les patients ayant un trouble bipolaire. Les toxidermies associées à la lamotrigine, mettant en jeu le pronostic vital (syndrome de Lyell et de Stevens Johnson), sont imprévisibles mais favorisées par l'association à l'acide valproïque et par une posologie soit d'emblée trop élevée, soit dont l'augmentation a été trop rapide. Ces éruptions continuent d'être rapportées chez des patients chez lesquels les précautions d'utilisation de la lamotrigine n'ont pas été respectées. En conséquence l'Afssaps rappelle que :

- la posologie de la lamotrigine doit être augmentée de façon très progressive, conformément au RCP ;
- le schéma posologique de la lamotrigine doit être modifié en cas d'association au valproate, au divalproate ou au valpromide, qui doublent la demi-vie de la lamotrigine ;
- la lamotrigine doit être immédiatement arrêtée en cas d'éruption cutanée a fortiori si elle s'accompagne de signes d'hypersensibilité (fièvre, adénopathies, œdème de la face...);
- si la lamotrigine a été interrompue en raison d'une éruption, il est recommandé de ne pas la reprendre ;
- il est nécessaire d'informer les patients et leur famille du risque d'éruption cutanée grave et des signes d'hypersensibilité, de leur apprendre à les reconnaître et de consulter en urgence dans ces situations.

Lettre aux professionnels de santé, Afssaps, 2 février 2010.

Protopic® (tacrolimus) : rappel sur les risques et recommandations pour le suivi du traitement.

À l'occasion de sa récente extension d'indication chez l'enfant et l'adulte dans le traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère le fabricant, l'Afssaps et l'EMA rappellent aux dermatologues et aux pédiatres les mises en garde et les précautions d'emploi liées aux risques du tacrolimus (infections herpétiques, immunosuppression, lésions cutanées malignes en particulier). Lettre aux prescripteurs, Afssaps, 11 février 2010.

Lamictal® (lamotrigine) et Lamisil® (terbinafine) : erreurs de délivrance.

Cinq cas de délivrance de Lamictal® à la place de Lamisil® (ou inversement), rapportés à l'Afssaps ont eu des conséquences graves : réactions cutanées sévères chez les patients ayant reçu Lamictal® à la place de Lamisil® et crises convulsives chez les patients épileptiques traités par Lamictal® mais ayant reçu du Lamisil®. L'Afssaps demande donc aux pharmaciens :

- d'être très vigilants lors de la délivrance de Lamictal® ou de Lamisil® ;
- de vérifier auprès du médecin, en cas de doute, l'indication pour laquelle le médicament est prescrit.

Information de pharmacovigilance, Afssaps, 16 février 2010.

Perfalgan® nourrissons et enfants : risque de surdosage par confusion entre mg et ml.

Des doses de paracétamol 10 fois plus importante que celles prescrites ont été administrées à des nouveau-nés et nourrissons âgés de moins de 1 an dont 1 est décédé. Ces surdosages accidentels massifs en paracétamol chez des nouveau-nés et des nourrissons traités par Perfalgan® 10 mg/ml étaient dues à une confusion entre les milligrammes qui est l'expression de la prescription et les millilitres qui est l'expression de l'administration. Le laboratoire Bristol-Myers Squibb, en accord avec l'Afssaps : rappelle que 1 ml de la solution pour perfusion de Perfalgan® nourrissons et enfants contient 10 mg de paracétamol, incite les professionnels de santé à la plus grande vigilance lors de la prescription et la préparation de la quantité de Perfalgan® nourrissons et enfants 10 mg/ml à administrer. Lettre aux professionnels de santé, Laboratoire Bristol-Myers Squibb, février 2010.

Préviscan® 20 mg et Lisinopril EG® 20 mg : risque de confusion entre les comprimés.

Une nouvelle forme de comprimé quadrisécable en forme de trèfle de Préviscan® 20 mg (fluindione) commercialisée depuis novembre 2009 est très ressemblante à celle du Lisinopril EG® 20 mg. Le risque de confusion entre ces médicaments est élevé, des cas ont déjà été signalés. L'Afssaps : demande aux pharmaciens de ville d'informer les patients du changement de forme des comprimés de Préviscan® lors de leur délivrance et aux pharmaciens hospitaliers de relayer l'information auprès des professionnels de santé de leur établissement ; recommande aux patients traités avec ces 2 médicaments, de les conserver dans leur plaquette de présentation de manière à pouvoir les identifier au moment de la prise et ainsi éviter toute confusion. Lettre aux professionnels de santé, Afssaps, 8 mars 2010.

Isotrétinoïne : mise en place d'un carnet patiente.

L'isotrétinoïne (Contracné®, Procuta®, Curacné®, Isotrétinoïne Teva®) indiquée dans l'acné sévère est un tératogène puissant. Des enquêtes successives menées par les centres de pharmacovigilance depuis 1996 ont montré la persistance de grossesses exposées à l'isotrétinoïne et même leur augmen-

tation (+30 %) dans la dernière enquête. Ces situations sont presque toujours évitables puisqu'un non respect des conditions de prescription et de délivrance est mis en évidence. Afin que les conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'isotrétinoïne orale soient mieux respectées, l'Afssaps a mis en place depuis septembre 2009, un « carnet-patiente » pour les femmes en âge de procréer chez lesquelles une prescription d'isotrétinoïne est envisagée. Ce carnet (distribué par les laboratoires qui commercialisent l'isotrétinoïne) doit être remis à toutes les patientes en âge de procréer qui devront le présenter à chaque consultation et lors de chaque délivrance d'isotrétinoïne. Le prescripteur doit y noter la date et le résultat du test de grossesse ainsi que la méthode de contraception (mentions obligatoires). Le pharmacien ne doit délivrer l'isotrétinoïne que s'il a vérifié que ces mentions obligatoires figurent bien dans le carnet et que la prescription date de moins de 7 j. Lettre aux professionnels de santé, Afssaps, 9 mars 2010.

2. Commission de transparence

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 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 27 novembre 2009 et le 1^{er} mars 2010, les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants :

2.1. ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Aucun.

2.2. ASMR II : amélioration importante

Aucun.

2.3. ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments : Mozobil[®] 20 mg/ml (plérixafor). Indiqué en association avec le G-CSF pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple dont les cellules se mobilisent mal. L'ASMR est modérée. En effet, le pourcentage de répondeurs dans 2 études est plus élevé dans le groupe G-CSF/Mozobil[®] que dans le groupe G-CSF seul (59 % vs 20 % et 72 % vs 34 %).

Extensions d'indication : Prezista[®] 75, 150, 300 et 600 mg, cp (darunavir). Extension d'indication en pédiatrie dans l'infection par le VIH-1 des enfants et adolescents prétraités par des antirétroviraux (ARV), à partir de l'âge de 6 ans et pesant au moins 20 kg. ASMR modérée (réponse immunovirologique comparable à celle décrite dans la population adulte lourdement prétraitée, profil de tolérance favorable, nombre limité d'alternatives).

2.4. ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- Abraxane[®] 5 mg/ml, injectable (paclitaxel lié à l'albumine) dans le cancer du sein métastatique, chez les patients en échec du traitement de 1^{re} ligne, et pour qui le traitement standard incluant une anthracycline n'est pas indiqué. L'ASMR est mineure par rapport à Taxol[®] (paclitaxel). En effet, le pourcentage de réponse confirmée (31,4 % vs 16,4 %), la médiane du temps jusqu'à progression de la maladie (22,7 semaines vs 16,6 semaines, $p = 0,002$), la médiane de survie sans progression (23 semaines vs 17 semaines) sont supérieurs avec Abraxane[®] par rapport à paclitaxel. En revanche, la médiane de survie globale n'a pas différé entre les 2 traitements ;
- Afinitor[®] 5 et 10 mg, cp (évérolimus) dans le cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF. L'ASMR est mineure dans la stratégie thérapeutique. En effet, la médiane de survie sans progression est allongée par rapport au placebo (4,9 vs 1,9 mois) alors que le pourcentage de réponse objective, la survie globale et la qualité de vie ne sont pas modifiés. Les événements indésirables plus fréquents dans le groupe Afinitor[®] sont pneumopathies (10 % vs 0 %), hyperglycémies (12 % vs 2 %), dyslipidémies ;
- Ellaone[®] 30 mg, cp (ulipristal) dans la contraception d'urgence dans les 120 h (5 j) suivant un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive. L'ASMR est mineure par rapport à Norlevo[®]. Le taux de grossesses observé sous Ellaone[®] est inférieur au taux de grossesses attendu et à la valeur-seuil de 4 %. La non infériorité est démontrée par rapport au lévonorgestrel ;
- Valdoxan[®] 25 mg, cp (agomélatine) est un agoniste des récepteurs de la mélatonine et antagoniste des récepteurs 5HT_{2c} de la sérotonine, indiqué pour le traitement des

épisodes dépressifs majeurs (caractérisés) de l'adulte. L'ASMR est mineure dans la prise en charge : efficacité modeste, bonne tolérance susceptible de favoriser une meilleure adhésion au traitement. Cependant, une surveillance régulière des transaminases est recommandée, à l'instauration du traitement, puis toutes les 6 semaines ;

- Victoza® 6 mg/ml, injectable en stylo prérempli (liraglutide) dans le diabète de type 2 en bithérapie (en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant) et en trithérapie (en association à metformine/sulfamide ou à metformine/thiazolidinedione). Globalement, la réduction du taux d'HbA1c est du même ordre de grandeur que celle observée avec les alternatives existantes et recommandées. ASMR mineure dans la prise en charge (réduction du risque hypoglycémique et de la prise de poids, une seule injection par jour, à n'importe quel moment de la journée).

Extensions d'indication :

- Botox® 50, 100 et 200 unités Allergan, poudre (toxine botulinique de type A) chez l'enfant de plus de 2 ans pour le traitement symptomatique local de la spasticité des membres. L'ASMR est mineure en termes d'efficacité dans la prise en charge. En effet, le pourcentage de patients répondeurs, (amélioration > 2 du score composite du schéma de la marche) est plus élevé avec Botox® qu'avec placebo (55 % vs 32 %) ;

- Xolair® 75 et 150 mg, injectable (omalizumab). Extension d'indication chez l'enfant de 6 à 11 ans, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme allergique persistant sévère, avec test cutané positif ou réactivité in vitro à un pneumallergène per-annuel et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta-2 agoniste inhalé à longue durée d'action, a des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. L'ASMR est mineure dans la prise en charge. L'omalizumab évite 1 exacerbation tous les 2,7 ans, ne réduit pas la consommation de bronchodilatateur de secours ni les symptômes nocturnes. L'effet sur la consommation de corticoïdes oraux n'a pas été recherché et l'omalizumab n'a pas été comparé à la corticothérapie orale. Les risques anaphylactiques, cancérigène à long terme, hématologique (thrombocytopenie) et de mésusage seront évalués dans un plan de gestion des risques européen ;

- Zavesca® 100 mg, gélules (miglustat), pour les manifestations neurologiques progressives des adultes et des enfants atteints de maladie de Niemann-Pick type C. L'ASMR est mineure. En effet, même si l'efficacité est modeste, il s'agit du seul traitement disponible. Une stabilisation de la marche, de la manipulation, de l'articulation du langage et de la déglutition, a été observée chez plus de 60 % de patients. Une aggravation a été observée chez 20 à 25 % des patients. Les effets indésirables sont diarrhée, perte de poids et tremblements. Son intérêt serait plus notable dans les formes modérées et moins évolutives de la maladie.

2.5. ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- Conebilox® 5 mg/12,5 mg et 5 mg/25 mg, cp (nébivolol, hydrochlorothiazide) dans l'hypertension artérielle essentielle. Pas d'ASMR par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants pris séparément à même dose unitaire ;

- Décapeptyl® LP 22,5 mg, injectable à libération prolongée (IM) (triptoréline) dans le cancer de la prostate hormonodépendant localement avancé ou métastatique. Pas d'ASMR par rapport aux autres analogues de la GnRH ;

- Desobel® 150 µg/20 µg et 150 µg/30 µg, cp (désogestrel/éthinyloestradiol) dans la contraception orale. Pas d'ASMR par rapport aux contraceptifs oraux de 2^e génération.

- Désogestrel Ethinyloestradiol Biogaran® 150 µg/20 µg et 150 µg/30 µg, cp (désogestrel 150 µg/éthinyloestradiol 20 µg et 30 µg) dans la contraception orale. Pas d'ASMR par rapport aux contraceptifs oraux de 2^e génération ;

- Dolenio® 1178 mg, cp (glucosamine) dans le soulagement des symptômes d'arthrose légère à modérée du genou. Le SMR est faible donc le taux de remboursement n'est que de 15 %. Pas d'ASMR par rapport aux autres antiarthrosiques d'action lente ;

- Eporatio® 1000 UI/0,5 ml, 2000 UI/0,5 ml, 3000 UI/0,5 ml, 4000 UI/0,5 ml, 5000 UI/0,5 ml, 10 000 UI/1 ml, 20 000 UI/1 ml, 30 000 UI/1 ml, injectable (époétine thêta) chez l'adulte dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique et de l'anémie symptomatique des patients atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie. Pas d'ASMR par rapport aux autres agents stimulant l'érythropoïèse ;

- Evicel® solution pour colle de fibrine (protéines humaines coagulables contenant principalement du fibrinogène et de la fibronectine, thrombine humaine) utilisé comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes et indiqué comme renforcement de suture pour l'hémostase en chirurgie vasculaire. Pas d'ASMR ;

- Instanyl® 50, 100 et 200 µg/dose, solution pour pulvérisation nasale (fentanyl) dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Pas d'ASMR par rapport aux morphiniques d'action rapide indiqués dans la prise en charge de ces accès douloureux paroxystiques ;

- Javlor® 25 mg, injectable (vinflunine) en monothérapie pour le traitement du carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine. Pas d'ASMR dans la prise en charge ;

- Leeloo® 0,1 mg/0,02 mg, cp (lévonorgestrel 0,1 mg/éthinyloestradiol 0,02 mg) dans la contraception orale. Pas d'ASMR par rapport aux autres contraceptifs oraux de 2^e génération ;

- Onglyza[®] 5 mg, cp (saxagliptine) dans le diabète de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant ou une glitazone. Pas d'ASMR dans la prise en charge ;
- Removab[®] 10 et 50 µg, perfusion (catumaxomab). Anti-corps monoclonal indiqué pour le traitement intrapéritonéal de l'ascite maligne chez les patients atteints de carcinomes EpCAM-positifs lorsque le traitement standard n'est pas disponible ou lorsque celui-ci n'est plus utilisable. Pas d'ASMR dans la prise en charge ;
- Sifrol[®] 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 2,1 mg et 3,15 mg, cp LP (pramipexole) dans la maladie de Parkinson idiopathique, en monothérapie ou en association à la lévodopa. Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités de pramipexole ;
- Theracap¹³¹ gélule (iodure de sodium (¹³¹I)) dans l'hyperthyroïdie et le carcinome thyroïdien. Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités radiopharmaceutiques à usage thérapeutique à base d'iode (¹³¹I) ;
- Zomorph[®] LP 20, 40, 60, 120 et 200 mg, gélule (sulfate de morphine) dans la douleur sévère, chronique et stable. Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités à base de sulfate de morphine par voie orale à libération prolongée.

Extensions d'indication :

- Ledertrexate[®] 5, 25 mg, injectable (méthotrexate) dans les formes sévères, actives de polyarthrite rhumatoïde (PAR) de l'adulte, les formes polyarticulaires sévères et actives de l'arthrite idiopathique juvénile, lorsque la réponse au traitement par anti-inflammatoire stéroïdiens (AINS) est

jugée insatisfaisante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis vulgaire sévère et généralisé de l'adulte en cas de non réponse aux traitements conventionnels. Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités injectables à base de méthotrexate ;

- Prezista[®] 75, 150 mg, cp (darunavir), dans l'infection par le VIH-1 chez les adultes prétraités. Pas d'ASMR ;
- Tachosil[®] éponge médicamenteuse (éponge de collagène équin imbibée de thrombine et fibrinogène humains stabilisés par l'albumine) pour favoriser le collage tissulaire et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire. Pas d'ASMR.

2.6. SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale (non remboursement)

Fonlipol[®] 400 mg, cp (tiadérol) dans l'hypercholestérolémie (insuffisance méthodologique des études ne permettant pas d'apprécier l'effet, nombreuses alternatives).

Intrinsa[®] 300 µg/24 h, dispositif transdermique (testostérone), en association à une estrogénothérapie, dans la baisse du désir sexuel chez des femmes qui ont subi une ovariectomie bilatérale et une hystérectomie (ménopause induite chirurgicalement).

Princi B[®] cp (thiamine, pyridoxine) dans le traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

Solaraze[®] 3 % gel (diclofénac) dans le traitement local des kératoses actiniques.