

Infos médicaments

E. Autret-Leca

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

1. Essais thérapeutiques

1.1. La dexaméthasone ne réduit pas l'hospitalisation immédiate ou retardée du premier épisode de bronchiolite aiguë modérée à sévère ni n'améliore l'état respiratoire, que l'enfant ait ou non des marqueurs d'atopie

En dépit des recommandations, 1 enfant sur 4 ayant une bronchiolite reçoit des corticoïdes. Cette mauvaise adhésion aux recommandations traduit la discordance des résultats des nombreuses études sur le sujet. Un nouvel essai randomisé, a comparé en double insu, une dose unique (1 mg/kg) de dexaméthasone (DMT) orale à celle d'un placebo. Les nourrissons âgés de 2 à 12 mois étaient jusque-là bien portants et avaient un 1^{er} épisode de bronchiolite datant de moins de 7 j à l'arrivée aux urgences. La bronchiolite devait être sévère ou modérée (score de détresse respiratoire supérieur à 6 sur une échelle allant de 0 à 17). Ont été exclus les enfants ayant une maladie respiratoire ou cardiaque, les anciens prématurés et les enfants asthmatiques. Sur les 8686 bronchiolites vues en 4 ans dans 20 services d'urgence pédiatrique, 7352 n'ont pas été inclus essentiellement en raison d'antécédents de *wheezing* ou d'un score de gravité trop faible. L'administration de bronchodilatateurs inhalés était libre. Finalement, 600 enfants d'âge moyen 5 mois ont été randomisés. Il s'agit en majorité de garçons (60 %), leur score moyen de gravité était à 9, leur SaO₂ à 96 %. Les 305 enfants du groupe DMT étaient comparables à l'inclusion aux 295 enfants du groupe placebo. La DMT par rapport au placebo ne modifie ni la fréquence d'hospitalisation dans les 4^{tes} h (critère principal d'évaluation) (3,7 % versus 41 %), y compris dans le sous-groupe d'enfants ayant un eczéma (26 % des inclus) ou une histoire d'asthme familial (56 % des inclus) ni la durée d'hospitalisation (2,55j versus 2,27j) ni la nécessité d'hospitalisation secondaire dans les 7 j suivants (4,2 % versus 3,8 %). Le score de détresse respiratoire s'est amélioré au cours des 4 h suivant le traitement dans les 2 groupes (réduction de 4,4 et 3,9 points respectivement). Ces

résultats confortent la recommandation de l'Académie américaine de pédiatrie de 2006 de ne pas utiliser les corticoïdes en routine dans la bronchiolite. Les résultats de cette étude ne sont bien sûr pas extrapolables à l'ensemble des bronchiolites puisque 93 % des bronchiolites vues aux urgences ont été exclues de cette étude. Ces résultats sont du reste contradictoires avec ceux d'une étude précédente qui avait montré un bénéfice de la DMT (0,6 mg/kg) mais chez des nourrissons plus âgés traités en ambulatoire. Le suivi des enfants enrôlés dans cet essai permettrait de répondre à la question essentielle de savoir si une dose de corticoïde au cours d'une bronchiolite limite la récurrence de *wheezing* qui survient après un 1^{er} épisode de bronchiolite chez 20–50 % des enfants.

N Engl J Med 2007;357:331–9 et 402–4

1.2. L'antibiothérapie par voie orale serait une alternative à la voie veineuse dans la pyélonéphrite de l'enfant

La voie intraveineuse est actuellement recommandée pour le traitement initial de la pyélonéphrite aiguë de l'enfant mais elle complique bien évidemment la prise en charge. Sa pertinence méritait donc d'être évaluée. Un essai randomisé, stratifié sur le sexe et l'âge (plus ou moins 2 ans), dans 28 services italiens de pédiatrie a comparé l'amoxicilline-acide clavulanique (amox-clav) per os (50 mg/kg/j en 3 prises) pendant 10 j au traitement habituel ceftriaxone intraveineux (50 mg/kg/j en 1 fois) pendant 3 j suivie d'amox-clav per os (50 mg/kg/j en 3 prises) pendant 7 j. Les enfants âgés de 1 mois à 7 ans avaient une pyélonéphrite aiguë sans sepsis ni signe de gravité (déshydratation, vomissement, malformation) et devaient avoir une échographie et une scintigraphie dans les 10 j suivant l'antibiothérapie. Le critère principal d'évaluation était la présence de cicatrices rénales 12 mois plus tard. Il s'agit d'un essai d'équivalence avec une marge d'équivalence de 10 % et un pourcentage attendu de 15 % d'enfants ayant des cicatrices rénales dans le groupe témoin.

Sur les 502 enfants randomisés, 12 ont été inclus par erreur et 40 avaient une culture des urines négative. Le germe en cause était un *Escherichia coli* dans 94 % des cas. Les germes étaient résistants à l'antibiotique chez 6 % des patients du groupe amox-clav per os et chez 1 % des patients du groupe ceftriaxone intraveineux. Sur l'ensemble des inclus, le temps avant la défervescence thermique (36,9 h versus 34,3 h), le pourcentage de stérilisation des urines (99 %), sont similaires dans les 2 groupes, y compris dans le sous-groupe des 278 enfants ayant une pyélonéphrite confirmée par une scintigraphie à l'entrée. Sur les 400 enfants ayant eu une scintigraphie rénale à 12 mois (soit 20 % de perdus de vue), le taux de cicatrices rénales est de 13,7 % avec amox-clav per os et 17,7 % avec ceftriaxone intraveineux. Cette équivalence entre antibiothérapie per os et intraveineux n'est extrapolable que pour la population de cette étude, c'est-à-dire sans sepsis majeur, sans malformation urinaire et sans insuffisance rénale (Cc inférieur à 70 ml par min pour 1,73 m²). Cependant, même dans cette population, le nombre élevé de perdus de vue empêche de conclure définitivement à l'équivalence des traitements. Cette étude témoigne tout de même qu'une pyélonéphrite peut être traitée en ambulatoire avec l'amox-clav per os qui a l'intérêt de pouvoir être débuté immédiatement après le prélèvement urinaire. Le taux de résistance de l'ordre de 6 % doit faire reconsidérer sa pertinence en cas d'absence de réponse clinique après 48-60 h.

BMJ 2007;335:386 et 395-7

1.3. La répétition hebdomadaire de bétaméthasone (Célestène®) en cas de menace d'accouchement prématuré ne semble pas majorer le risque de retard de croissance ou neurodéveloppemental mais son innocuité n'est pas définitivement établie

Un essai australien, stratifié sur le centre et le nombre de fœtus (ACTORDS) chez des femmes ayant une menace d'accouchement prématuré à moins de 32 semaines de grossesse avait comparé en double insu, la bétaméthasone (BMT 11,4 mg/kg intramusculaire) en dose unique ou répétée 1 fois par semaine jusqu'à 32 semaines de grossesse. Les doses répétées de BMT réduisaient la fréquence des détresses respiratoires (33 % versus 41 %), des maladies pulmonaires sévères (12 % versus 20 %) et de la morbidité néonatale (20 % versus 26 %). Une tendance à la réduction du poids et du périmètre crânien dans le groupe doses répétées de BMT avait justifié le suivi à 2 ans dont les résultats viennent d'être publiés. Sur les 1085 enfants vivants à 2 ans, 96 % ont été revus. Le taux de survie sans handicap majeur (critère principal d'évaluation) n'est pas différent entre les groupes doses

répétées (84,4 %) et dose unique (81 %) de BMT. De plus il n'y a pas de différence entre les groupes pour la pression artérielle, les mesures anthropométriques (poids, taille, périmètre crânien), le score de développement de Bayley, les atteintes pulmonaires et l'utilisation des soins. La seule différence est une augmentation de la fréquence des troubles de l'attention dans le groupe doses répétées (6 % versus 3,2 % ; $p = 0,04$).

N Engl J Med 2007;357:1179-89

On dispose également du suivi des enfants d'une étude américaine chez des femmes ayant une menace d'accouchement prématuré entre 23 et 31 semaines de grossesse ayant reçu une première dose de BMT chez lesquelles avait ensuite été comparée en double insu la BMT (12 mg intramusculaire répétée 24 h plus tard) en cure unique ou hebdomadaire. Les cures répétées de BMT avaient un bénéfice néonatal immédiat par rapport à la cure unique sur le critère principal composite (détresse respiratoire sévère, hémorragie intraventriculaire grade III ou IV, maladie pulmonaire chronique, leucomalacie périventriculaire) mais réduisaient le poids de naissance. Sur les 556 enfants vivants entre 2 et 3 ans, 87 % ont été examinés et 83 % ont eu un test de développement de Bayley. Les mesures anthropométriques et les scores de Bayley ne sont pas différents entre les groupes. En revanche, la fréquence des paralysies cérébrales est un peu plus élevée dans le groupe doses répétées (2,9 % versus 0,5 %). Le fait que tous les enfants ayant une paralysie cérébrale ont eu un total de 4 ou 5 de cures de BMT suggère une toxicité neurologique dose-dépendante de la BMT. Il semble donc prudent, si on décide, pour un bénéfice néonatal, de répéter la BMT, de préférer une dose plus faible comme les 12 mg de la 1^{er} étude plutôt que les 24 mg de la 2nde étude. Il semble également nécessaire d'informer les parents des données limitées sur le devenir à long terme et d'évaluer ces enfants à long terme.

N Engl J Med 2007;357:1190-8 et 1248-50

1.4. La thérapie comportementale n'est pas la panacée dans la dépression de l'adolescent

Un essai randomisé anglais chez 208 adolescents âgés de 11-17 ans atteints d'une dépression modérée à sévère a comparé la fluoxétine (Prozac® 10 mg/j pendant une semaine augmenté à 20 mg pendant 5 semaines puis à 60 mg en cas de non réponse) seule ou associé à une thérapie comportementale toutes les semaines pendant 3 mois. Les adolescents ayant des idées suicidaires, une psychose ou des troubles de conduite n'ont pas été exclus. Le taux de réponse est le même dans les 2 groupes à 3 mois

(40 %) et à 7 mois (60 %). Les auteurs et l'éditorialiste soulignent que ces résultats confirment ceux des études précédentes dont 2 sur 3 n'avaient pas montré de bénéfice en associant la thérapie comportementale aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS). L'association de la thérapie comportementale aux IRS pourrait réduire les idées suicidaires mais cela n'a pas été démontré dans ces 4 études. Ces résultats sont donc en désaccord avec les recommandations de la plupart des autorités de santé qui préconisent d'associer les IRS à un traitement psychologique. On peut par ailleurs, s'interroger sur la pertinence de la thérapie comportementale dans la dépression sévère dans laquelle une psychothérapie de type analytique semble plus adaptée. *BMJ* 2007;335:142-6 et 106-7

2. Pharmacopidémiologie

2.1. Vers une réhabilitation des IRS chez l'adolescent. . .

On sait que les antidépresseurs de 2nde génération sont associés à un risque accru de suicide ou d'idées suicidaires chez l'enfant et l'adolescent. Bien que ce risque semble faible, les recommandations européennes et américaines déconseillent l'utilisation des IRS chez l'adolescent. Afin de clarifier et d'actualiser les données disponibles les 27 essais comparant un antidépresseur de 2nde génération (IRS, venlafaxine [Effexor[®]], nefazodone, imirtzapine [Norset[®]]) au placebo chez les adolescents âgés de moins de 19 ans ont fait l'objet d'une méta-analyse. Elle montre une efficacité claire des antidépresseurs mais moins marquée dans les dépressions sévères (61 % avec antidépresseur versus 50 % avec placebo) que dans les TOC (52 % versus 32 %) et les autres troubles de l'anxiété (69 % versus 39 %). Les idées suicidaires sont plus fréquentes avec les antidépresseurs particulièrement au cours des dépressions sévères (3 % versus 2 %) mais il n'y a eu aucun suicide. *BMJ* 2007;335:607

2.2. Risque cardiovasculaire des glitazones : les méta-analyses se multiplient et le débat fait rage

Sur 3048 études disponibles évaluant une glitazone, 7 essais ont été retenus dans une méta-analyse parce qu'ils étaient randomisés, en double insu et avaient des résultats de morbi-mortalité cardiovasculaire. Ces 7 essais correspondent à environ 20 000 patients ayant un prédiabète ou un diabète de type II. Le groupe témoin était le placebo (40 % des essais rosiglitazone, 92 % des essais pioglitazone), la metformine (18 % des essais rosiglitazone), le glibenclamide (18 % des

essais rosiglitazone), le glimepiride (8 % des essais pioglitazone) et metformine plus sulfonuré (28 % des essais rosiglitazone). Les patients traités par glitazones ont par rapport aux témoins une fréquence accrue d'insuffisance cardiaque congestive (2,3 % versus 1,4 % RR 1,72, 1,21-2,42) mais pas de la mortalité cardiovasculaire (0,7 % dans les 2 groupes). Le risque d'insuffisance cardiaque congestive est augmenté dans les 5 essais (14 500 patients) avec la rosiglitazone (RR 2,18, 1,44-3,32) et les 2 essais (5700 patients) avec la pioglitazone (RR 1,32, 1,04-1,68).

Lancet 2007;370:1129-336 et 1103-4

Sur 140 essais randomisés évaluant la rosiglitazone (Avandia[®] et Avandamet[®]) chez des patients ayant un prédiabète ou un diabète de type II, 5 essais ont été sélectionnés pour une méta-analyse parce que le suivi des patients était supérieur à 12 mois et que cet essai comportait de données de morbi-mortalité cardiovasculaire. Cette méta-analyse, financée par la firme commercialisant la rosiglitazone confirme une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque (1,58 % versus 0,78 % RR 2,09, 1,52-2,88) et d'infarctus du myocarde (1,46 % versus 1,05 % RR 1,42, 1,06-1,91) mais pas de la mortalité cardiovasculaire.

JAMA 2007;298:1189-95

Sur 41 études évaluant la pioglitazone (Actos[®]), 19 ont été retenues pour une méta-analyse parce qu'elles étaient randomisées en double insu comparant la pioglitazone au placebo (dans 3 essais et 865 patients) ou à un comparateur actif (sulfonurée dans 6 essais et 5100 patients, metformine dans un essai et 1170 patients). La durée de traitement variait de 4 mois et 3,5 ans. Cette méta-analyse, financée par la firme commercialisant la pioglitazone, montre que la pioglitazone par rapport à ses comparateurs augmente la fréquence de l'insuffisance cardiaque sévère (2,3 % versus 1,8 % RR 1,41, 1,14-1,76) sans modifier celle des décès (2,44 % versus 2,86 %), des infarctus du myocarde (1,53 % versus 2 %) ou des AVC (1,22 % vs 1,67 %).

JAMA 2007;298:1180-8

Les 2 glitazones (pioglitazone et rosiglitazone) augmentent donc le risque d'insuffisance cardiaque mais seule la rosiglitazone augmenterait le risque ischémique cardiovasculaire. Pour les éditorialistes, il est urgent que les autorités réévaluent le bénéfice/risque des glitazones qui n'ont montré d'efficacité que sur la baisse de l'Hb1Ac ce d'autant que des alternatives thérapeutiques existent. La question que doit se poser le prescripteur est de savoir si son patient a besoin d'une glitazone. Si la réponse est positive, il va dorénavant s'interroger sur la pertinence de préférer (choisir ou substituer) la pioglitazone à la rosiglitazone. En effet, à ce jour seule la rosiglitazone s'est vue assortir de précautions

d'emploi drastiques de la part de la FDA et l'EMA mais on ignore l'impact de ces mesures. L'histoire des glitazones rappelle étrangement celle des anti-COX 2. Lorsqu'il existe des alternatives thérapeutiques disponibles (comme dans la classe des hypoglycémiantes), l'AMM de nouveaux médicaments ne devrait être accordée que sur la base d'un critère clinique (morbi-mortalité) et non intermédiaire (baisse de Hb1Ac). Cette inadéquation du critère « Hb1Ac » est évident dans l'essai ADOPT où sa diminution est plus importante avec la rosiglitazone qu'avec la metformine ou les sulfonurés, tandis que le risque d'insuffisance cardiaque congestive et d'ischémie est plus élevé. Il est donc urgent que les autorités d'enregistrement exigent un marqueur d'évaluation autre que l'Hb1Ac. Des études post-AMM en conditions réelles de vie et sur un nombre important de patients doivent conditionner l'autorisation de mise sur le marché et son maintien devrait dépendre des résultats de ces études. Le rapport bénéfice-risque de la rosiglitazone vient d'être jugé positif par la FDA mais on ignore comment il a été mesuré puisqu'on ne dispose pas d'outils de mesure fiable (cf. info EMA). Finalement, il y a des médicaments qui baissent l'Hb1Ac et 2 antidiabétiques qui baissent l'Hb1Ac et ont une efficacité clinique : la metformine (diminution de la mortalité et des complications liées au diabète) et la glibenclamide (diminution des complications). Dit comme cela aux médecins et aux malades, le choix est facilité. JAMA 2007;298:1216-8 et N Eng J Med 2007;357:844-6
Bien évidemment tous ces résultats méritent d'être pris avec réserve. D'une part les études n'ont pas été bâties pour évaluer le risque cardiovasculaire, en 2nd lieu ces méta-analyses n'ont retenues que peu d'études par rapport au nombre d'études réalisées et enfin il est probable que les études montrant un accroissement du risque ont été plus facilement publiées que les études négatives ne montrant pas de risque cardiovasculaire. Lancet 2007;370:1101

2.3. La metformine est le seul antidiabétique qui n'est pas dangereux chez l'insuffisant cardiaque et qui réduit la mortalité globale

Une méta-analyse a inclus 8 études répondant aux critères suivants : essai randomisé (1), cohorte rétrospective (4), et prospective (1), analyse posthoc d'un essai randomisé (2) évaluant un hypoglycémiant chez des diabétiques ayant une insuffisance cardiaque et comportant des données sur les décès ou les hospitalisations. L'insuline est associée à une augmentation du risque de mortalité globale par rapport aux autres hypoglycémiantes ou au régime seul dans 3/4 d'études la concernant. La metformine est associée à une réduction de

la mortalité globale par rapport aux autres hypoglycémiantes et à l'insuline dans 2/3 des études et la tendance est similaire dans la 3^e étude. La metformine n'est pas associée à une augmentation du risque d'hospitalisation, y compris pour insuffisance cardiaque. Les glitazones sont associées dans 4 études à une réduction de mortalité globale (OR 0,83 [0,71-0,97]) et à une augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (OR 1,13 [1,04-1,22]). Les 2 études avec les sulfonurés ont des résultats opposés probablement en raison de différence de comparateurs. BMJ 2007;335:497-501

2.4. L'insuffisance cardiaque n'est probablement pas une contre-indication absolue à la metformine (Glucophage®)

En dépit de bénéfices clairs chez les diabétiques de type II, la prescription de metformine est limitée en cas d'insuffisance cardiaque par la crainte d'une acidose lactique. Les faits devraient cependant relativiser cette contre-indication. En effet, d'une part, l'acidose lactique est très rare chez le diabétique qu'il soit ou non traité par metformine, tant dans les essais cliniques que dans la population traitée hors essai. D'autre part, le risque d'acidose lactique reste très faible même en cas d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale. Ainsi, dans un essai évaluant la metformine, un seul patient a eu une acidose lactique en dépit d'une contre-indication (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque ou rénale) présente chez 24 % des 4000 diabétiques inclus. BMJ 2007;335:508-12

2.5. Émergence, depuis la commercialisation du Prévenar®, d'une souche de pneumocoque multirésistante

Cette souche otopathogène n'est pas une des 7 valences du vaccin antipneumococcique Prévenar®. Pendant 3 ans, (septembre 2003 à juin 2006), 1816 enfants ont consulté aux États-Unis pour une otite moyenne aiguë (OMA) et 212 ont eu une paracentèse. Les 162 germes isolés étaient *H. influenzae* (58 %) et *S. pneumoniae* (36 %). Les enfants porteurs de *S. pneumoniae* qui représentent 3,2 % des OMA avaient tous été correctement vaccinés par Prévenar®. La proportion de *S. pneumoniae* de sérotype inclus dans le vaccin diminue au cours des 3 années de suivi passant de 57-26 %, tandis que celle de sérotype non inclus augmente de 43-74 %. La proportion des sérotypes pén-R inclus dans le vaccin est restée stable (75 %) au cours des 3 ans de suivi tandis que celle des non inclus a augmenté de 25-93 %. Parmi les 59 *S. pneumoniae*, 9 (15 %) étaient un sérotype 19A résistant à tous les antibiotiques indiqués aux États-Unis dans l'OMA,

mais sensible aux fluoroquinolones. Parmi ces 9 cas, 5 ont nécessité une fluoroquinolone et 4, l'insertion d'un tube de tympanostomie après échec des antibiotiques.

JAMA 2007;298:1772-8

Cette émergence du sérotype 19A est d'autant plus préoccupante qu'il est le pneumocoque le plus virulent et qu'il est souvent mis en cause dans les syndromes hémolytiques et urémiques associés aux infections graves à *S. pneumoniae*.

AAP Grand Rounds 2007;18:37-8

3. Pharmacovigilance

3.1. Littérature

3.1.1. Troubles psychiques avec les corticoïdes inhalés

Les troubles psychiatriques (euphorie, délire, manie, dépression...) associés aux corticoïdes par voie systémique sont bien connus. Ils sont également possibles avec les corticoïdes inhalés puisque 383 effets neuropsychiatriques ont été rapportés à l'OMS chez des patients âgés de 2 à 92 ans. Ces troubles allaient de la simple instabilité émotionnelle (parfois associée à une insomnie ou à une anxiété) jusqu'à des confusions ou dépressions. Les symptômes, qui régressent à l'arrêt du corticoïde, réapparaissent fréquemment en cas de reprise. Tous les corticoïdes étaient concernés notamment : fluticasone (Flixonase[®], Flixotide[®], Flixovate[®]...), béclo métasone (Becotide[®], Prolair[®], Qvar[®]...), mométasone (Nasonex[®]), budésonide (Pulmicort[®], Entocort[®]...). Rev Prescrire 2007;27:749

3.2. Informations des Agences françaises (Afssaps) et Européenne (EMA) du médicament

3.2.1. Kenacort retard[®] : mésusage

Des cas d'endophtalmie, d'inflammation oculaire, d'augmentation de la pression intraoculaire et de troubles visuels incluant des cécités ont été observés à la suite de l'administration intravitréenne hors AMM du Kenacort[®]. Il est rappelé que seules les voies intramusculaire, intralésionnelle et intra-articulaire sont autorisées. Lettre aux prescripteurs 06/08/07

3.2.2. Kaletra[®] (lopinavir/ritonavir) solution buvable : erreur d'administration

Le décès d'un très jeune enfant provoqué par un surdosage (erreur d'administration) conduit à rappeler les suivants :

- sa contre-indication avant 2 ans ;
- la nécessité d'une grande vigilance lors de l'administration de ce médicament et notamment la lecture attentive de sa notice d'utilisation ;

- que la dose chez l'enfant de plus de 2 ans est au maximum 400 mg de lopinavir et 100 mg de ritonavir, soit 5 ml 2 fois/j. Lettre aux prescripteurs 13/08/07

3.2.3. Retrait de certains lots de médicaments dérivés du sang (Alfalastin[®], Clottagen[®], Factane[®], Tégéline[®], Vialebex[®])

Ce retrait est dû au diagnostic probable d'une maladie de Creutzfeldt-Jacob sporadique chez un donneur de sang dont le plasma est entré dans la préparation de ces lots.

Communiqué de presse 18/09/07

3.2.4. Hormones de croissance : étude sur la tolérance à long terme

L'Afssaps, la DGS et l'INCa mettent en place une étude épidémiologique (questionnaire envoyé aux patients concernés) dont l'objectif est d'évaluer l'état de santé des jeunes adultes traités dans leur enfance par l'hormone de croissance. Communiqué de presse 19/09/07

3.2.5. Nexen[®] (nimésulide) : risque hépatique

Cet anti-inflammatoire non stéroïdien est indiqué dans le traitement des douleurs aiguës, dans le traitement symptomatique des arthroses douloureuses et dans le traitement des dysménorrhées primaires. Il est déjà contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique et doit être interrompu en cas de symptômes évoquant une atteinte hépatique ou d'anomalie du bilan biologique hépatique. Dans ces situations, le nimésulide ne doit pas être réintroduit. À la suite de notification d'effets indésirables hépatiques graves, l'EMA a renforcé les précautions d'emploi du nimésulide : durée de traitement inférieure à 15 j ; contre-indication en association à d'autres substances hépatotoxiques et chez les patients alcooliques.

Communiqué de presse 21/09/07

3.2.6. Érythropoïétines chez des patients traités pour une infection à VHC

Il s'agit d'une utilisation hors AMM et il n'est pas formellement établi que le recours aux érythropoïétines pour compenser l'anémie liée au traitement du VHC (ribavirine plus alpha-2b interféron), se traduise par un bénéfice clinique. En revanche, ce traitement est associé à un risque accru d'accidents thrombotiques, d'érythroblastopénies et stimule probablement la prolifération tumorale. L'utilisation hors AMM est cependant jugée acceptable chez les patients dont l'hémoglobine (Hb) est inférieure à 10 g/dl et sous certaines conditions de surveillance de traitement définies dans un Protocole thérapeutique temporaire du Néorecormon[®] (30 000 UI par semaine) qui débutera début 2008 :

bilan à la recherche d'autres causes d'anémie avant initiation d'une érythropoïétine, surveillance régulière de l'Hb afin de diminuer les doses d'érythropoïétine si la concentration augmente de plus de 1 g/dl en 2 semaines ou de plus de 2 g/dl en 4 semaines et enfin arrêt du traitement dès que l'Hb atteint 12 g/dl. Communiqué de presse 10/07

3.2.7. Trasylol® (aprotinine) : maintien de l'AMM dans l'attente de l'évaluation européenne

Les laboratoires Bayer avaient souhaité suspendre la commercialisation mondiale à la suite des résultats d'une étude canadienne (BART) évaluant l'aprotinine en prévention des saignements majeurs. En effet, chez des patients devant subir une chirurgie cardiaque la mortalité est plus élevée avec aprotinine qu'avec acide tranéxamique ou acide aminocaproïque. Cependant, dans les situations cliniques où il n'existe aucune alternative thérapeutique (chirurgie cardiaque chez l'adulte à haut risque hémorragique et chez l'enfant pour lesquels un vrai besoin thérapeutique spécifique est identifié), l'EMA considère qu'il est nécessaire, dans l'attente de l'examen des résultats définitifs de l'étude BART, que les cliniciens puissent continuer à utiliser cet antifibrinolytique, inhibiteur de protéinases. Communiqué de presse 05 et 14/11/07

3.2.8. Keppra® (lévétiracétam) injectable : erreur d'administration

À la suite de 8 cas d'erreurs d'administration de cet anti-épileptique, rapportés en France et bien qu'aucun effet grave n'ait été associé, une modification des mentions de l'étiquetage des flacons et de la boîte de Keppra® pour perfusion est en cours, afin que soit clairement indiqué la dose de lévétiracétam par flacon (500 mg). Lettre aux professionnels de santé 15/11/07

3.2.9. Isotrétinoïne (Roaccutane® et génériques) : dispositif renforcé de pharmacovigilance

Un nouveau cas de suicide survenu sous isotrétinoïne a conduit l'Afssaps à réfléchir aux mesures qui permettraient de renforcer encore plus l'information vis-à-vis de ce médicament. En effet, des mises en garde sur les précautions d'emploi en cas de dépression, tentatives de suicide et de suicide ont déjà été renforcées dans le RCP et la notice destinée au patient, respectivement en 1989, 1997, 1998 et 2004. Communiqué de presse 20/11/07

4. Commission de transparence

La Commission de transparence se prononce sur le Service médical rendu (SMR) et sur son éventuelle amélioration

(ASMR). Le SMR définit le taux de remboursement (important 65 %, modéré ou faible 35 % et insuffisant 0 %). L'ASMR place le médicament par rapport à ses alternatives thérapeutiques ou à la prise en charge de la maladie. Elle va servir de base de négociation du prix mais est aussi l'élément le plus utile au prescripteur. L'ASMR est donnée dans chaque indication. Elle est chiffrée en 5 niveaux de I (amélioration « majeure ») à V (« aucune amélioration »). L'avis de la Commission de transparence est sur le site Internet de la Haute autorité de Santé (<http://www.has-sante.fr>) et doit, selon l'article R5047-3 du Code de Santé publique, « être remis en main propre lors de la visite médicale ».

Avis mis en ligne entre le 3 août et le 16 novembre 2007 et concernant la pédiatrie.

4.1. ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Aucun

4.2. ASMR II : amélioration importante

4.2.1. Nouveaux médicaments

4.2.1.1. Isotrétinoïne (Roaccutane® et génériques) : dispositif renforcé de pharmacovigilance

Un nouveau cas de suicide survenu sous isotrétinoïne a conduit l'Afssaps à réfléchir aux mesures qui permettraient de renforcer encore plus l'information vis-à-vis de ce médicament. En effet, des mises en garde sur les précautions d'emploi en cas de dépression, tentatives de suicide et de suicide ont déjà été renforcées dans le RCP et la notice destinée au patient, respectivement en 1989, 1997, 1998 et 2004.

4.2.1.2. Extensions d'indication

Communiqué de presse 20/11/07

4.3. ASMR III : amélioration modérée

4.3.1. Nouveaux médicaments

Prezista® 300 mg, cp (darunavir). Indiqué en association à d'autres antirétroviraux dans l'infection par le VIH-1 chez les adultes lourdement prétraités ayant échoué à plus d'un traitement comportant un inhibiteur de protéase (IP). ASMR modérée en termes d'efficacité virologique (efficacité virologique supérieure et tolérance comparable aux IP) dans la prise en charge des patients ayant des virus multirésistants aux IP et un profil génotypique incluant au moins une mutation primaire.

Revlimid[®] 5, 10, 15, 25 mg, gélule (lénalidomide). Prescription réservée à certains spécialistes (oncologie hématologie). Structuellement proche du thalidomide il nécessite un test de grossesse tous les mois dans les 3 j précédant la prescription. Indiqué en association à la dexaméthasone (DMT), dans le myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement. Le bénéfice thérapeutique semble comparable à celui du Velcade[®] auquel il n'a pas été comparé de façon directe. ASMR *modérée* dans la prise en charge : l'ajout de lénalidomide à la DMT par rapport à DMT seule, augmente la médiane de temps jusqu'à progression (48 semaines versus 20 semaines), le taux de réponse globale (61 % versus 22 %), de survie globale à 1 an (82 % versus 75 %) et malheureusement aussi la toxicité hématologique, cardiaque et thromboembolique.

4.3.2. Extensions d'indication

Tracleer[®] 62,5 et 125 mg, cp (bosentan). Extension d'indication dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger. L'ASMR est *modérée* dans la prise en charge diminution modérée des résistances vasculaires pulmonaires par rapport à l'inclusion. Cependant, l'amélioration de la distance de marche à 6 min ou de la classe fonctionnelle NYHA aurait été plus pertinente pour évaluer le bénéfice clinique.

4.4. ASMR IV : amélioration mineure

La réévaluation de l'ASMR est comme suit :

- *Ebixa*[®] 10 mg, cp et 10 mg/g, buvable (mémantine). La réévaluation dans les formes *modérément sévères à sévères* de la maladie d'Alzheimer conclut à une ASMR *mineure* dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie.

Les extensions d'indication sont comme suit :

- *Ebixa*[®] 10 mg, cp et 10 mg/g, buvable (mémantine). Indiqué dans la forme *modérée* de la maladie d'Alzheimer ou l'ASMR est *mineure* dans la prise en charge globale de la maladie (bénéfice marginal sur les troubles cognitifs sans impact sur le comportement et les activités quotidiennes) ;
- *Keppra*[®] 250, 500, 1000 mg, cp ; 100 mg/ml solution buvable et à diluer pour perfusion (lévétiracetam). Indiqué en association dans le traitement des crises généralisées tonicocloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique. L'ASMR est *mineure* : réduction plus importante qu'avec le placebo de la fréquence des crises (56,5 % versus 28,2 %), augmentation des répondeurs (72,2 % versus

45,2 %) et des patients libres de crises (24,1 % versus 7,1 %). Les troubles de l'humeur sont fréquents.

4.5. Amélioration variable selon l'indication

Aucun

4.6. Amélioration non établie

Aucun

4.7. ASMR V : absence d'amélioration

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

Les nouveaux médicaments sont les suivants :

- *Isofudine*[®] 250, 500, 1000 ml, perfusion (chlorure de sodium, chlorure de potassium, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de calcium dihydraté, acétate de sodium trihydraté, acide malique). Remplacement des pertes de liquide extracellulaire en cas de déshydratation isotonique lorsqu'une acidose est imminente ou déjà déclarée ;
- *Luminess*[®] 150 µl/ml, injectable (perflutren), agent de contraste pour échographie cardiaque ;
- *Uvadex*[®] 20 µg/ml, solution pour la modification de la fraction sanguine (méthoxalène). Traitement de photochimiothérapie extracorporelle administré exclusivement par l'intermédiaire du système de photophérese UVAR XTS.

La réévaluation de l'ASMR est comme suit :

- *Tragretin*[®] 75 mg, capsule molle (bexarotène), dans les manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT), au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique.

Les extensions d'indication sont comme suit :

- *Enantone*[®] LP 3,75 et 11,25 mg, injectable (leuproréline), dans le cancer de la prostate localement avancé ;
- *Infracyanine*[®] 25 mg/10 ml, injectable (vert d'indocyanine). Modification du libellé des indications de l'AMM précisant l'indication « étude des vaisseaux choroïdiens par angiographie oculaire en infrarouge » ;
- *Symbicort turbuhaler*[®] 100/6, 200/6 µg/dose, inhalation (budésonide). Nouvelle modalité de traitement en continu et en cas de besoin, pour soulager les symptômes chez les adultes asthmatiques ;
- *Umatrope*[®] 6, 12, 24 mg, injectable (somatropine) dans le retard de croissance (inférieur à -2,5 DS et taille des parents ajustée inférieure à -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (poids et/ou une taille de naissance inférieure à -2 DS), n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus.

5. Sites utiles

CRPV Tours (www.chu-tours.fr/site_pro/pharmacovigilances),
Afssaps (<http://afssaps.sante.fr>), HAS (www.has-sante.fr),

EMA (www.emea.europa.eu/human/epar/a.htm), FDA
(www.fda.gov). Si vous souhaitez recevoir le bulletin par cour-
rier électronique, merci de le signaler à [c.chailleux@chu-
tours.fr](mailto:c.chailleux@chu-tours.fr). N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.