



Reçu le :
30 décembre 2011
Accepté le :
10 janvier 2012
Disponible en ligne
25 février 2012

Disponible en ligne sur

SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Infos médicaments : spécial néonatalogie

Drugs news: Special neonatology

E. Autret-Leca*, A.-P. Jonville-Béra

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

1. Essais thérapeutiques

1.1. Les immunoglobulines n'améliorent pas le pronostic des infections néonatales

L'infection est une cause de morbi-mortalité néonatale élevée particulièrement chez les prématurés. Les immunoglobulines G (IgG) ont été évaluées dans plusieurs essais dont aucun, ni leur méta-analyse, n'a pu conclure de façon convaincante sur leur utilité. Un nouvel essai académique (non financé par l'industrie), a comparé en double insu IgG IV (500 mg/kg, 2 doses à 48 h d'intervalle) et placebo administré en 4 à 6 h. Les patients inclus étaient des nouveau-nés prématurés de poids de naissance inférieur à 1500 g, ayant une infection suspectée ou prouvée (culture positive du sang du LCR ou d'un autre fluide habituellement stérile) ou ayant besoin d'une ventilation assistée. Tous étaient également traités par une antibiothérapie adaptée. Il a été calculé qu'il fallait 5000 enfants pour montrer une réduction comprise entre 14 % et 25 % du risque de décès ou de handicap grave en considérant une fréquence de base de ces événements de l'ordre de 15 % à 30 % dans la population étudiée. Des sous-groupes avaient été définis avant la randomisation pour l'ajustement des résultats : poids inférieur ou supérieur à 1500 g, taille pour l'âge gestationnel inférieur au 10^e ou supérieur au 10^e percentile, âge gestationnel 26 semaines, 26 à 27 semaines, 28 à 29 semaines ou supérieurs à 30 semaines, sexe, présence ou non d'une chorio amniotite, protéine C maternelle inférieure ou supérieure à 80 mg/L, durée de la rupture des membranes, risque de décès, type d'infection (précoce, tardive, post chirurgicale). Le critère principal d'évaluation était la survenue soit d'un décès soit d'un handicap majeur à 2 ans après ajustement sur l'âge gestationnel. En cours d'étude, compte tenu de la fréquence plus élevée

qu'attendue du critère principal, le comité de surveillance a décidé de diminuer à 3500 le nombre d'enfants à inclure. En 6 ans, 3493 nouveau-nés ont été recrutés dans 113 hôpitaux répartis en Europe, Australie, Argentine, Nouvelle-Zélande. Les IgG ne réduisent pas le critère principal d'évaluation (39 % versus 39 % OR 1 [0,92–1,8]) ni aucun des critères secondaires : décès à 2 ans (18,3 % versus 17,6 %), handicap majeur à 2 ans (25,3 % versus 26 %), supplémentation en oxygène à j28 (56 % versus 57 %), sepsis confirmé après l'entrée (26 % versus 26,4 %) quel que soit le germe en cause. Le critère principal d'évaluation n'a pas été différent entre IgG et placebo dans les différents sous-groupes étudiés.

New Engl J Med 2011;365:1201–11.

1.2. Avancée dans le traitement de l'herpès néonatal par la prévention des lésions neurologiques

L'herpès néonatal à virus simplex (HSV) est, malgré le traitement antiviral, extrêmement grave dans sa forme disséminée (mortalité 30 %, séquelles neurologiques 20 %). De plus, HSV s'établit dans les ganglions et peut donner lieu à des réactivations ou récurrences périodiques à l'origine de séquelles neurologiques. Dans la mesure où le traitement antiviral prévient la récurrence des manifestations localisées de l'herpès chez les patients ayant un herpes génital ou orolabial, il a été évalué l'intérêt d'un traitement préventif par aciclovir oral au décours d'une infection néonatale à HSV. Pendant 10 ans, chez des nouveau-nés âgés de moins de 28 j et pesant au moins 800 g, ayant une maladie herpétique, 2 essais ont été conduits l'un chez les enfants ayant une atteinte du système nerveux central (documentation bactériologique du LCR ou LCR positif à HSV détecté par PCR ou signes anormaux en neuro-imagerie ou à l'EEG et normalisation du LCR ou de la PCR avant inclusion) et l'autre chez ceux ayant une atteinte cutanée, oculaire ou buccale. Tous les enfants ont été traités initialement pour la maladie herpétique par aciclovir parentéral pendant 14 j en cas

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

de maladie localisée ou 21 j en cas d'atteinte neurologique. Ils ont ensuite été randomisés pour recevoir soit de l'aciclovir oral (300 mg/m² 3 fois/j) pendant 6 mois soit un placebo. La survenue d'une récurrence en particulier cutanée était traitée après levée de l'aveugle par aciclovir oral y compris chez les patients du groupe placebo. Le critère principal d'évaluation était le neuro-développement à 1 an évalué par l'échelle de Bayley. Quarante-cinq enfants (dont 8 avec une atteinte disséminée) ont été inclus dans l'essai concernant l'atteinte du système nerveux central et 29 dans celui avec atteinte cutanée oculaire ou buccale. À l'inclusion, les groupes n'étaient pas équilibrés en dépit de la randomisation, probablement en raison des petits effectifs. Ce déséquilibre pénalise le groupe aciclovir puisque dans ce groupe les enfants ont un poids et un périmètre crânien à la naissance plus petits que dans le groupe placebo. Chez les enfants ayant à l'inclusion une atteinte du système nerveux central, le score moyen de développement mental à l'âge de 1 an est plus élevé chez les 16 enfants du groupe aciclovir que chez les 12 du groupe placebo qui ont pu être évalués (82 versus 68). Cela correspond dans le groupe aciclovir à un développement neurologique normal, une atteinte minimale, modérée et sévère chez respectivement 69 %, 6 %, 6 % et 19 % alors que dans le groupe placebo ces proportions sont de 33 %, 8 %, 25 % et 33 %. En revanche, chez les enfants ayant une atteinte cutanée, oculaire ou buccale à groupe l'aciclovir et le placebo. Dans la mesure où la récurrence cutanée n'est pas en lien avec la classification de la maladie à HSV, les données des 74 enfants des 2 essais ont été combinées pour l'analyse des effets de l'aciclovir sur la récurrence cutanée. Cet effet est positif dans la mesure où la durée du traitement étudié (en lien avec la survenue d'une récurrence cutanée) est prolongée de 2,5 mois chez les patients randomisés dans le groupe aciclovir par rapport à ceux du groupe placebo. En termes de tolérance, le seul effet notable est la neutropénie dans le groupe aciclovir. Une prophylaxie orale pendant au moins 6 mois au décours du traitement aigu d'une atteinte neurologique néonatale liée au HSV paraît donc tout à fait pertinente alors que l'intérêt de ce traitement est moins évident lorsque l'atteinte est périphérique.

New Engl J Med 2011; 365:1284–92 et 1338–9.

2. Pharmacoépidémiologie

2.1. Quel est le risque réel de l'exposition fœtale aux antidépresseurs IRS?

Il est admis que l'exposition fœtale aux IRS au cours du 1^{er} trimestre majorait le risque de malformation cardiaque et peut-être d'HTAP néonatale en cas d'exposition en fin de grossesse. Des données nouvelles suggèrent un risque neuro-développemental associé à l'exposition plus tardive au cours de la grossesse.

BMJ 2011;343:d5060.

Les IRS semblent avoir un effet réversible sur les acquisitions motrices.

Une étude danoise a comparé les enfants de 3 groupes de femmes : 415 déprimées traitées par antidépresseur (IRS 81 %) pendant la grossesse, 489 déprimées mais non traitées par antidépresseur et 81 000 non déprimées non traitées par antidépresseur. Les enfants exposés au second ou au 3^e trimestre à un antidépresseur acquièrent la tenue assise et de la marche avec un retard respectivement de 16 et 29 j par rapport aux enfants de mères non exposées aux antidépresseurs (déprimées ou non) mais ces acquisitions restent dans des délais normaux. De même, il y a moins d'enfants capables de se tenir assis sans aide à 6 mois et de s'occuper seul à 19 mois parmi les enfants exposés au second ou au 3^e trimestre à un antidépresseur. Les autres paramètres étudiés ne sont pas différents entre les groupes.

Pediatrics 2010;125:e599–e608.

L'exposition aux IRS augmenterait le risque d'autisme.

Une étude cas-témoin californienne a comparé 298 paires mères/enfants autistes à 1507 paires mères/enfants témoins non autistes. Un traitement maternel par antidépresseurs IRS dans l'année précédant la naissance était identifié chez 6,7 % des enfants autistes versus 3,3 % chez les enfants non autistes (OR 2,2 [1,1–4,3]). Le risque serait encore plus élevé lorsque l'exposition a lieu au cours du premier trimestre (OR 3,8 [1,8–7,3]).

Published online 4 July. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.73.

BMJ 2011;343:d4551:1–15.

3. Commission de Transparence

La Commission de Transparence se prononce sur le service médical rendu (SMR) par un médicament 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. 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 de 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 et doivent être « remis en main propre lors de la visite médicale ». Ils sont pour la plupart suivis d'une « synthèse d'avis » facile à lire car très courte (1 page) et disponible sur le site HAS (<http://www.has-sante.fr>).

Entre le 07 septembre 2011 et le 02 novembre 2011, les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants (ne sont pas cités les génériques, les compléments de gamme et les réévaluations si elles n'ont pas entraîné de modification du SMR ou de l'ASMR) :

3.1. Amélioration du service médical rendu I : progrès thérapeutique majeur

Aucun.

3.2. Service médical rendu II : amélioration importante

Aucun.

3.3. Amélioration du service médical rendu : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

Pediaven AP-HP[®] nouveau-né 1 perfusion (glucose, acides aminés, électrolytes et oligo-éléments) indiqué pour la nutrition parentérale lorsque l'alimentation entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée chez le nouveau-né lors des 24 à 48 premières heures de vie, qu'il soit prématuré ou non. L'ASMR est modérée dans la prise en charge : avancée en termes de commodité et de sécurité d'emploi et permettant un apport nutritionnel conforme aux recommandations.

3.4. Amélioration du service médical rendu IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

Pediaven AP-HP[®] nouveau-né 2 perfusion (glucose, acides aminés, électrolytes et oligo-éléments) indiqué pour la nutrition parentérale lorsque l'alimentation entérale est impossible,

insuffisante ou contre-indiquée chez le nouveau-né à partir du 2^e jour de vie jusqu'à l'âge d'un mois (en âge corrigé pour les prématurés). L'ASMR est mineure dans la prise en charge (qualité et sécurité pharmaceutiques plus importantes que pour les préparations hospitalières et plus faible risque de contamination septique).

3.5. Amélioration du service médical rendu V : absence d'amélioration

Aucun.

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

Aucun.

3.7. Médicaments déjà commercialisés : réévaluation ayant modifié service médical rendu ou amélioration du service médical rendu

Aucun.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.