

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
22 juin 2016***triméthoprime***DELPRIM 300 mg, comprimé****B/3 (CIP : 34009 300 577 2 8)**

Laboratoire DB PHARMA

Code ATC	J01EA01 (anti-infectieux, antibiotique, diaminopyrimidine)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« DELPRIM 300 mg, comprimé est chez la femme adulte et l'adolescente dans le traitement d'infections urinaires. Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la sensibilité microbiologique aux antibiotiques des bactéries impliquées dans l'infection et sur la sécurité d'emploi du triméthoprime. Il convient tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

SMR	Important.
ASMR	<p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité du triméthoprim, similaire à celle des antibiotiques pouvant être utilisées dans le traitement des cystites aiguës non compliquées, mais - l'absence de donnée sur cette efficacité à la dose de 300 mg pendant 3 jours, vis-à-vis des comparateurs cliniquement pertinents, <p>DELPRIM 300 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement des cystites aiguës non compliquées de la femme adulte et de l'adolescente.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans le traitement des infections urinaires non compliquées chez la femme et l'adolescente, compte tenu des données disponibles par rapport aux autres antiinfectieux, le triméthoprim (DELPRIM 300 mg) représente une alternative supplémentaire à envisager en cas d'évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours) ou de récurrence précoce dans les deux semaines suivant l'instauration du traitement. Son intérêt apparaît essentiellement en cas d'infection documentée à E coli producteur de BLSE, en alternative à l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole afin de réduire le risque de survenue des effets indésirables lié à l'utilisation du sulfamide, et en alternative aux fluoroquinolones.</p> <p>Bien que le risque d'émergence de la résistance au triméthoprim semble être inférieur à celui observé avec les fluoroquinolones, son utilisation comme traitement probabiliste n'est pas actuellement recommandée en raison des incertitudes sur l'épidémiologie de la résistance à cet antibiotique.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 21 mars 1983 (procédure nationale) Rectificatif AMM : 24 février 2016 (indication, posologie)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 J Antiinfectieux systémiques J01 Antibactériens (usage systémique) J01E Sulfamidés et triméthoprimine J04EA Triméthoprimine et dérivés J01EA01 triméthoprimine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités de la spécialité DELPRIM 300 mg, comprimé. Cette spécialité a obtenu une AMM le 21 mars 1983 dans le traitement des infections urinaires dues aux germes sensibles. DELPRIM n'a pas été commercialisé, et le laboratoire qui le commercialisait (SANOFI AVENTIS) a demandé l'abrogation de son AMM, le 21 septembre 2009. Cette demande d'abrogation n'a pas été suivie par l'Afssaps, en décembre 2010 qui, après avis du groupe de travail des anti-infectieux, a considéré que DELPRIM, seule spécialité à base de triméthoprimine (TMP) non associé, présentait un intérêt potentiel dans la stratégie de prise en charge des infections urinaires de l'adulte et l'enfant. L'Afssaps a adressé un courrier au laboratoire SANOFI, en mars 2011, mentionnant les éléments suivants :

- « Sur le plan microbiologique, **les souches bactériennes d'Escherichia coli sensibles au TMP-SMX sont également sensibles en France au TMP seul**, rendant le choix microbiologique du TMP seul compatible aujourd'hui avec une utilisation curative de cet antibiotique »
- « même s'il existe des résistances bactériennes au TMP, cette situation ne constitue pas un obstacle à une utilisation prophylactique du produit »
- « L'évolution des résistances bactériennes impose, notamment avec l'émergence des entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu, un usage raisonné des antibiotiques avec, si possible, une utilisation **d'antibiotiques à spectre étroit ce qui est le cas du TMP** ».
- « [...] l'utilisation du TMP « seul » pouvant être jugée suffisante dans certains créneaux d'indications thérapeutiques, **la toxicité liée au sulfamide pourrait être évitée** ».

La demande d'abrogation de l'AMM a été refusée. L'exploitation de la spécialité a été reprise par le laboratoire LISAPHARM depuis le 24 janvier 2013. L'ANSM a demandé des compléments d'information au laboratoire qui ont justifié une modification de l'AMM. DELPRIM 300 mg, comprimé est désormais indiqué dans le traitement des cystites aiguës non compliquées de la femme et de l'adolescente, à la posologie de 300 mg/j en une prise pendant 3 jours. Cette modification de l'AMM a été assortie d'un engagement du laboratoire à :

- fournir dans les trois mois une revue actualisée de la littérature sur l'utilisation du triméthoprimine seul dans le traitement curatif des cystites à risque de complications dont les cystites gravidiques et les bactériuries asymptomatiques gravidiques,
- à évaluer les possibilités de réaliser un comprimé dosé à 100 mg
- à mettre au point une forme pédiatrique.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« DELPRIM 300 mg, comprimé est chez la femme adulte et l'adolescente dans le traitement d'infections urinaires.

Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la sensibilité microbiologique aux antibiotiques des bactéries impliquées dans l'infection et sur la sécurité d'emploi du triméthopime.

Il convient tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

04 POSOLOGIE

« Chez la femme et l'adolescente :

- Cystites aiguës non compliquées : 300 mg/j en une prise quotidienne pendant 3 jours.

Le schéma d'administration optimal chez le sujet normo-rénal et chez le sujet insuffisant rénal n'est pas établi. [...] Les données sont limitées chez l'adolescente. »

NB. Le RCP précise que « la barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations récentes de la SPILF¹, il convient de distinguer les infections urinaires (IU) « simples » de celles « à risque de complication ». Les infections urinaires simples surviennent chez des patients sans facteur de risque de complication alors que les IU à risque de complication surviennent chez des patients ayant au moins un facteur de risque pouvant rendre l'infection plus grave et le traitement plus complexe.

Ces facteurs de risque de complication sont :

- toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, quelle qu'elle soit (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent...).
- sexe masculin, du fait de la fréquence des anomalies anatomiques ou fonctionnelles sous-jacentes.
- grossesse.
- patients de plus de 65 ans avec plus de trois critères de fragilité (perte de poids involontaire au cours de la dernière année, vitesse de marche lente, faible endurance, faiblesse/fatigue, activité physique réduite) et patients de plus de 75 ans.
- immunodépression grave
- insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min).

Les cystites sont dites récidivantes en cas de survenue d'au moins 4 épisodes pendant 12 mois consécutifs. On parle de colonisation urinaire (bactériurie asymptomatique) en cas de présence d'un micro-organisme dans les urines sans manifestations cliniques associées.

L'objectif du traitement est l'amélioration des symptômes, et non la prévention d'une pyélonéphrite aiguë (PNA), l'évolution d'une cystite simple vers une PNA étant un événement très rare. Malgré une évolution spontanément favorable dans 25-45% des cas, un traitement par antibiotique est

¹ Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. SPILF, Actualisation au 11 décembre 2015 des recommandations initialement mises en ligne en mai 2014.

indiqué car il est supérieur au placebo pour obtenir la guérison clinique. Le traitement antibiotique est probabiliste. Les antibiotiques utilisables doivent avoir un taux de résistance de moins de 20 % dans la population cible. Les antibiotiques utilisables dans le cadre du traitement probabiliste sont la fosfomycine-trométanol recommandée en 1^{ère} intention et le pivmécillinam en 2^{ème} intention. Lorsqu'un antibiogramme est réalisé et met en évidence des souches d'E. coli productrices de bêta-lactamase (BLSE), l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) pendant 3 jours, ainsi que l'association amoxicilline-acide clavulanique pendant 5 à 7 jours peuvent aussi être envisagés

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

.NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
BACTRIM (TMP + SMX)** <i>Roche</i>	Non	26/11/2008	Important		Oui
MONURIL <i>Zambon</i> (fosfomycine-trométanol)	Non	05/01/2011	Important		Oui
URIDOZ <i>Lucien Therabel Pharma</i>					
SELEXID (pivmécillinam) <i>Leo Pharma</i>	Non	03/04/2013	Important	ASMR V compte tenu de l'absence d'étude comparative versus les alternatives actuellement utilisées en France dans le traitement de la cystite aiguë simple de la femme.	Oui
CIFLOX (ciprofloxacine) <i>Bayer</i>	Non		Important		Oui
OFLOCET (ofloxacine) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	06/10/2010	Important		Oui
FURADANTINE FURADOINE <i>Merck Lipha Santé France</i> (nitrofurantoïne)	Non		Important		Oui
MICRODOINE <i>Du Gométrol</i>					
AUGMENTIN <i>GlaxoSmithKline</i> (amoxicilline + acide clavulanique)	Non		Important		Oui
CIBLOR <i>Pierre Fabre Médicament</i>					

*classe pharmaco-thérapeutique

** TMP : triméthoprime ; SMX : sulfaméthoxazole

Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents, la fosfomycine-trométanol étant recommandée en 1^{ère} intention et le pivmécillinam en 2^{ème} intention.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La spécialité DELPRIM 300 mg, comprimé a une AMM uniquement en France.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a présenté un dossier bibliographique, aucune étude n'ayant été réalisée avec la spécialité DELPRIM 300 mg, comprimé.

08.1 Efficacité

Le laboratoire a présenté les résultats de plusieurs études comparatives, randomisées double aveugle dans le traitement des infections urinaires :

- une étude² a comparé triméthoprime (TMP 400 mg/j pendant 7 jours, hors AMM) versus sulphonamide. Les résultats ne sont pas présentés, ce comparateur n'étant pas commercialisé en France.
- une étude³ a comparé l'efficacité du TMP à la posologie (hors AMM) de 200 mg à celles de l'ampicilline (1 g/j), la céphalexine (1 g/j) et **co-trimoxazole**⁴ ([TMP 160 mg + SMX 800 mg] x2/j). La durée du traitement a été de 7 jours. L'infection aiguë était caractérisée par une bactériurie supérieure à 10⁵ micro-organismes/mL d'urine. Le succès était défini par une stérilisation urinaire après 1, 4 et 6 semaines de traitement. Cette étude a inclus 96 patients avec une infection urinaire aiguë vue en médecine générale, 129 femmes enceintes avec une bactériurie asymptomatique (hors AMM) et 75 patients hospitalisés (hors AMM ?). Parmi ces patients, 18 étaient des hommes (hors AMM). Le germe isolé dans les urines a été une souche d'E. coli dans plus de 84% des cas. Le TMP a eu une efficacité similaire aux autres antibiotiques dans ces différents groupes de patients. Les résultats suivants dans la population globale sont les suivants :

	Succès	Echec	Total
Ampicilline	64 (73%)	24	88
Céphalexine	58 (69%)	26	84
Co-trimoxazole	69 (83%)	14	83
TMP	70 (83%)	14	84
Total	261	78	339

- une étude⁵ a comparé le TMP (posologie hors AMM de 100 mg x 2/j) au **co-trimoxazole** ([TMP 100 mg + sulfaméthoxazole 500 mg] x2/j) pendant 5 jours (durée hors AMM) dans le traitement d'infections urinaires et respiratoires. Les résultats entre les deux groupes ont été similaires : il y a eu 13 patients sur 22 guéris dans le groupe triméthoprime (59 %) et 12

² Mabeck CE, Vejlsgaard R. Treatment of urinary tract infections with sulphonamide and/or trimethoprim. A preliminary report from a multipractice study. Infection 1979;7:414-15.

³ Brumfitt W, Pursell R. Double-blind trial to compare ampicillin, cephalixin, co-trimoxazole and trimethoprim in treatment of urinary infection. Br Med J 1972;2:673-6.

⁴ Deux spécialités à base de co-trimoxazole sont commercialisés en France : BACTRIM cp adulte associe sulfaméthoxazole 400 mg (et non 160 mg) + triméthoprime 80 mg (et non 800 mg). La posologie recommandée est de 6 comprimés en prise unique dans le traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans. BACTRIM FORTE associe sulfaméthoxazole 800 mg (et non 160 mg) + triméthoprime 160 mg (et non 800 mg). La posologie recommandée est de 3 comprimés en prise unique dans la même indication.

⁵ Lacey RW et al. Comparison of trimethoprim alone with trimethoprim sulphamethoxazole in the treatment of respiratory and urinary infections with particular reference to selection of trimethoprim resistance. Lancet 1980;1:1270-3.

sur 20 dans le groupe contrôle (60 %), dans le sous-groupe de patients atteints d'infection urinaire, sans comparaison statistique effectué entre les deux groupes.

Deux autres études comparatives, en simple-aveugle, ont été également présentées :

- une étude⁶ a inclus 1 069 patients atteints d'une infection urinaire non compliquée dans 76 centres de médecine générale en Grande Bretagne. Les trois antibiotiques comparés ont été TMP (200 mgx2/j, 5 j, posologie hors AMM), **co-trimoxazole** (160-800 mgx2/j, 5 j) et **ofloxacin** (200 mg/j, posologie hors AMM⁷) pendant 5 jours de traitement. Le critère de jugement principal a été l'intensité des symptômes cliniques, sur une échelle allant de 0 à 4. Parmi les 539 patients sous ofloxacin, 65,7 % des patients ont été guéris cliniquement (plus de symptômes), 66,7 % dans le groupe co-trimoxazole et 67,5 % dans le groupe TMP. En revanche, l'efficacité bactériologique a été supérieure sous ofloxacin (92% d'éradication des germes en cause) versus 81% pour TMP seul ou en association au sulfamide (p = 0,0002). Le nombre de rechute a été inférieur sous ofloxacin.
- Une étude⁸, réalisée en Nouvelle-Zélande, a comparé l'efficacité du TMP (300 mg 1 fois/j) à celle de la **loméfloxacin** (400 mg 1 fois/j) administrés pendant 5 jours (durée recommandée de 3 jours selon l'AMM pour les deux antibiotiques). Parmi les 75 femmes atteintes de cystites incluses, 47 ont été évaluables. Il y a eu un succès clinique chez 100 % des patientes dans le groupe TMP (n=24) et chez 96 % des patientes (N=22) dans le groupe loméfloxacin. Un succès bactériologique a été obtenu dans 96% des cas (dans les deux groupes).
- Une étude⁹ a comparé l'efficacité de la **fosfomycine-trométamol** en dose unique à celle du TMP (400 mg/j pendant 5j, hors AMM) chez 547 femmes ayant une infection urinaire non compliquée. La guérison microbiologique a été obtenue dans 83,3% des cas sous TMP et dans 83% des cas sous fosfomycine-trométamol.

Aucune étude n'a été présentée dans le traitement prophylactique des infections urinaires, notamment en cas de cystite récidivante.

Les données disponibles ne permettent pas d'apprécier la quantité d'effet du triméthoprime à la posologie préconisée par l'AMM. Le triméthoprime à la posologie de 300 mg/prise durant 3 jours devrait néanmoins être efficace dans le traitement des infections urinaires non compliquées de la femme adulte compte tenu de son spectre d'activité antibactérien, des données de pharmacocinétique et des concentrations minimales inhibitrices (C.M.I) pour les principaux germes en cause dans les infection urinaires non compliquées. Selon le RCP, « les concentrations critiques séparant les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes sont les suivantes :

⁶ Spencer RC, Cole TP. Ofloxacin versus trimethoprim and co-trimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in general practice. Br J Clin Pract 1992;46:30-3.

⁷ En France, OFLOCET 200 mg cp et MONOFLOCET (ofloxacin) sont indiqués dans le traitement des cystites aiguës simples non compliquées de la femme adulte non ménopausée à la posologie de 400 mg mg en une seule prise.

⁸ Bailey RR, Smith AH, Peddie BA, General P. Lomefloxacin compared with trimethoprim for the treatment of women with cystitis. Int J Antimicrob Agents 1993;3:129-32.

⁹ Minassian M et al. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents 1998;10:39-47.

Tableau : Recommandations EUCAST (v.5.0.2015.01.01)

Enterobacteriaceae	S ≤ 2 mg/l et R > 4 mg/l
Staphylococcus spp	S ≤ 2 mg/l et R > 4 mg/l
Enterococcus spp	S ≤ 0.03(1) mg/l et R > 1 mg/l
Streptococcus des groupes A,B,C et G	S ≤ 2 (2) mg/l et R > 2 (2) mg/l

(1) L'activité du triméthoprime est incertaine vis-à-vis des entérocoques

(2) Concentrations critiques définies pour *S. agalactiae* (streptocoques du Groupe B)

[...]

L'élimination du triméthoprime est principalement urinaire (60% de la dose administrée en 24h) et se fait surtout sous forme non métabolisée (80% de la dose éliminée). [...] La concentration urinaire en triméthoprime après une prise unique par voie orale de 300 mg se maintient pendant 24 heures au-dessus des C.M.I de la plupart des germes responsables d'infections urinaires (40,5 mcg/ml en moyenne entre la 16ème et la 24ème heure). »

Durée du traitement

Selon les conclusions d'une méta-analyse de la Cochrane¹⁰ prenant en compte les données d'une seule étude pour le triméthoprime dans le traitement du syndrome aiguë de dysurie chez la femme adulte¹¹, une durée de 3 jours est le plus souvent suffisante dans le traitement des cystites aiguës non compliquées.

On dispose aussi d'une étude¹² qui a comparé l'efficacité de 320 mg/j de triméthoprime prescrits selon deux durées de traitement possibles, 1 ou 7 jours. Dans cette étude réalisée en Suède, sur les 613 femmes incluses ayant les symptômes d'infection urinaire basse avec une bandelette urinaire positive, 502 avaient une culture urinaire positive. L'évaluation de l'efficacité clinique et microbiologique a été réalisée aux semaines 2-3 et 5-6. L'efficacité clinique immédiate a été évaluée dans 425 dossiers et l'efficacité secondaire dans 344 dossiers. L'efficacité « immédiate » (semaines 2-3) a été de 82% après dose unique versus 94% après 7 jours de traitement ($p < 0,001$). L'efficacité « secondaire » (semaines 5-6) a été de 71% après dose unique versus 87% après 7 jours de traitement ($p < 0,001$). Les infections dues à *S. saprophyticus* ont guéri plus lentement que celles due à *E. coli* en cas de traitement dose unique ($p < 0,05$).

Par ailleurs, les experts préconisent d'utiliser un traitement en monodose ou de 3 jours maximum dans les infections urinaires non compliquées.

Résistance antibactérienne au triméthoprime

On ne dispose pas de donnée sur la résistance au triméthoprime en France. En Europe, le taux de résistance à *E coli* varierait entre 15 et 48% selon les pays (avis d'expert).

Sur la base d'une étude réalisée en France, entre 13 et 14% des souches d'*E. coli* seraient résistantes au co-trimoxazole (BACTRIM), sachant que la résistance croisée entre le co-trimoxazole et triméthoprime concernerait la majorité des souches d'*E. coli* résistantes (avis d'expert).

¹⁰ Milo G, Katchman E, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD004682. DOI:10.1002/14651858.CD004682.pub2.

¹¹ Gossius G, Vorland L. The treatment of acute dysuria frequency syndrome in adult women: Double-blind, randomized comparison of three-day vs ten-day trimethoprim therapy. Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental 1985;37(1):34-42.

¹² Osterberg E, Aberg H, Hallander HO, Kallner A, Lundin A. Efficacy of single-dose versus seven-day trimethoprim treatment of cystitis in women: a randomized double-blind study. J Infect Dis 1990;161: 942-7.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Données issues des études cliniques

Selon les données des essais cliniques et de l'expérience acquise dans les autres pays, il ressort qu'aux doses usuelles (200 à 400 mg/j), le triméthoprim peut être à l'origine des effets indésirables suivants :

- Troubles gastro-intestinaux sans caractère habituelle de gravité et des hyperkaliémies.
- Manifestations cutanées (prurit, rash maculopapulaire) chez 3 à 7% des patients survenant en général 7 à 14 jours après le début du traitement. Exceptionnellement, des réactions cutanées graves ont été rapportés (érythème polymorphe, nécrose épidermique toxique (syndrome de Lyell), syndrome de Stevens Johnson, érythème pigmenté fixe). Habituellement attribuées au sulfamide de l'association TMP + SMX. Néanmoins, des cas ont été rapportés, avec un lien causal possible avec le TMP seul, dans la littérature^{13,14,15,16}.
- Des atteintes oculaires caractéristiques ont été exceptionnellement rapportées. Il s'agit d'uvéites antérieures bilatérales^{17,18}.
- Des rares cas de réactions anaphylactiques ont été décrits sous triméthoprim¹⁹. Une étude²⁰ randomisée, double-aveugle, avait pour objectif de comparer le profil de tolérance du TMP (400 mg/j en 2 prises) à celui de la nitrofurantoïne (200 mg/j en 4 prises) après un traitement de 10 jours pour une infection urinaire aiguë. Les effets indésirables ont été évalués chez 120 patientes sur 159 incluses. Il y a eu davantage d'effets indésirables dans le groupe TMP (26%) que dans le groupe nitrofurantoïne (12%), $p < 0,05$, notamment en raison de la survenue de réactions cutanées (12% versus 1,3%). Ces réactions cutanées (éruptions cutanées) sont survenues après 7 jours de traitement le plus souvent.

Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus fréquents sont : nausées, vomissements et gastralgies.

Les autres effets indésirables ont une fréquence non déterminée. Il s'agit notamment :

- d'accidents hématologiques : leucopénie, thrombocytopénie, anémie mégalo-blastique) [...] en particulier lors de traitement prolongé ou à forte dose, plus fréquents chez les sujets ayant une carence préexistante en folates.
- de réaction de photosensibilité.
- des variations de la kaliémie, notamment les sujets insuffisants rénaux et les sujets âgés.

¹³ Hughes BR, Holt PJ, Marks R. Trimethoprim associated fixed drug eruption. Br J Dermatol 1987;116(2):241-2.

¹⁴ Nwokolo C1, Byrne L, Misch KJ. Toxic epidermal necrolysis occurring during treatment with trimethoprim alone. Br Med J (Clin Res Ed) 1988;296:970.

¹⁵ Mortimer NJ, Bermingham MR, Chapple SJ, Sladden MJ. Fatal adverse drug reaction to trimethoprim. Aust Fam Physician 2005;34(5):345-6.

¹⁶ Xhafaj K, Fida M, Daja V. Fix drug eruption erythema caused by trimethoprim. Allergy 2011 ;66 :697-698.

¹⁷ Pathak S, Power B. Bilateral acute anterior uveitis as a side effect of trimethoprim. Eye 2007;21(2):252-3.

¹⁸ Arola O, Peltonen R, Rossi T. Arthritis, uveitis, and Stevens-Johnson syndrome induced by trimethoprim. Lancet 1998;11:1102.

¹⁹ Smal MA, Baldo BA, Harle DG. Drugs as allergens. The molecular basis of IgE binding to trimethoprim. Allergy 1988;43:184-91.

²⁰ Sander J et al. The treatment of urinary tract infections in out-patients A double-blind comparison between trimethoprim and nitrofurantoin. J Int Med Res 1981;9(3):181-5.

08.3 Résumé & discussion

Dans le traitement des cystites aiguës non compliquées de la femme et de l'adolescente, sur la base des données disponibles, le triméthoprimé paraît avoir une efficacité similaire à celle des antibiotiques pouvant être utilisées (fosfomycine trométamol, fluoroquinolone).

Dans cette indication, le triméthoprimé paraît aussi efficace que le cotrimoxazole. Néanmoins, les études disponibles sont anciennes ; elles ont évalué des schémas posologiques différents de ceux actuellement recommandés. Ainsi, aucune étude ne permet d'apprécier la quantité d'effet du triméthoprimé à la posologie validée par l'AMM, soit 300 mg/j en une prise quotidienne pendant 3 jours.

Les effets indésirables les plus fréquents sous triméthoprimé sont des nausées, vomissements et gastralgies. Des effets indésirables graves ont été rapportés. Il s'agit d'accidents hématologiques (leucopénie, thrombocytopénie, anémie mégalo-blastique) lors de traitement prolongé ou à forte dose et chez les sujets ayant une carence préexistante en folates. Des troubles cutanés sans caractère habituel de gravité (prurit, rash maculopapulaire) et, exceptionnellement, des réactions cutanées graves (érythème polymorphe, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens Johnson, érythème pigmenté fixe) sont aussi possibles sous triméthoprimé.

08.4 Programme d'études

Le rectificatif AMM en date de février 2016 précise que le laboratoire s'est engagé à fournir rapidement (dans les trois mois selon l'ampliation d'AMM) :

- une revue actualisée de la littérature sur l'utilisation du triméthoprimé seul dans le traitement curatif des cystites à risque de complications dont les cystites gravidiques et les bactériuries asymptomatiques gravidiques,
- à évaluer les possibilités de réaliser un comprimé dosé à 100 mg et mettre au point une forme pédiatrique.

La Commission souhaite être tenue informée par le laboratoire des réponses apportées à ces demandes.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En France, selon les recommandations de la SPILF de décembre 2015, les antibiotiques envisageables dans le traitement de la cystite aiguë non compliquée sont les suivants :

- fosfomycine-trométamol en dose unique en 1^{ère} intention (I-A),
- pivmécilline pendant 5 jours en 2^{ème} intention (I-A),
- en 3^{ème} intention sont possibles :
 - o une fluoroquinolone en prise unique (ciprofloxacine ou ofloxacine, I-A) sachant que cette classe doit être épargnée pour d'autres indications plus graves),
 - o la nitrofurantoïne pendant 5 jours (I-A) (contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 40 ml/min (IV-C)).

Le **triméthoprimé (TMP)**, comme l'association **triméthoprimé-sulfaméthoxazole (TMP-SMX)**, ne sont pas recommandés dans le cadre du traitement probabiliste des infections urinaires non compliquées. Selon cette recommandation, la prescription du triméthoprimé est envisageable en cas d'évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours) ou de récurrence précoce dans les deux semaines. Dans cette situation, après réalisation d'un ECBU positif à *E. coli* producteur de BLSE, il est possible d'utiliser, en plus des antibiotiques cités ci-dessus et selon les données de l'antibiogramme, le triméthoprimé (TMP) ou l'association triméthoprimé-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) pendant 3 jours, ainsi que l'association amoxicilline-acide clavulanique pendant 5 à 7 jours.

Place du triméthoprim

Dans le traitement des infections urinaires non compliquées chez la femme et l'adolescente, compte tenu des données disponibles par rapport aux autres anti-infectieux, le triméthoprim (DELPRIM 300 mg) est une alternative supplémentaire à envisager en cas d'évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours) ou de récurrence précoce dans les deux semaines. Son intérêt apparaît essentiellement en cas d'infection documentée à E coli producteur de BLSE, en alternative à l'association TMP-SMX afin de réduire le risque de survenue des effets indésirables liés à l'utilisation du sulfamide, et en alternative aux fluoroquinolones.

Bien que le risque d'émergence de la résistance au triméthoprim semble être inférieur à celui observé avec les fluoroquinolones, son utilisation comme traitement probabiliste n'est pas actuellement recommandée en raison des incertitudes sur l'épidémiologie de la résistance à cet antibiotique.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les infections urinaires non compliquées sont le plus souvent bénignes, voire spontanément résolutive mais altèrent la qualité de vie de par leurs symptômes.
- ▶ DELPRIM 300 mg entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▶ Compte tenu des incertitudes sur la durée optimale du traitement, le rapport efficacité/effets indésirables du triméthoprim à la posologie de 300 mg pendant 3 jours est mal établi.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de leur fréquence, les infections urinaires non compliquées, bien que le plus souvent sans gravité, représentent un poids sur la santé publique modéré. Leur prise en charge ne représente pas un besoin de santé publique majeur. L'amélioration du bon usage des antibiotiques est par contre un enjeu majeur de santé publique et disposer d'alternatives thérapeutiques dans la prise en charge des infections en ville comme à l'hôpital participe à cet objectif de santé publique.

Dans la cystite aiguë non compliquée, l'impact de DELPRIM 300 mg sur la morbidité est modéré. En l'absence de donnée, son impact sur la qualité de vie n'est pas démontré. Il n'y a pas d'impact attendu de DELPRIM sur l'organisation des soins.

Par ailleurs, la transposabilité à la pratique française des données présentées est discutable, du fait notamment de l'ancienneté et de la localisation des études (pays nordiques), de l'absence de donnée clinique du TMP selon la posologie recommandée par l'AMM, de comparaison aux antibiotiques actuellement recommandés aux posologies actuellement préconisées en France. Aussi, DELPRIM 300 mg ne répond que partiellement au besoin thérapeutique ; il représente une alternative dans cette indication en cas d'infection documentée à E coli producteur de BLSE.

En conclusion, dans les infections urinaires aiguës non compliquées, DELPRIM 300 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DELPRIM 300 mg, comprimé est important dans le traitement des cystites aiguës non compliquées de la femme adulte et de l'adolescente.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription/au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des cystites aiguës non compliquées de la femme adulte et de l'adolescente » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %.**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant :

- l'efficacité du triméthoprim, similaire à celle des antibiotiques pouvant être utilisées dans le traitement des cystites aiguës non compliquées, mais
- l'absence de donnée sur cette efficacité à la dose de 300 mg pendant 3 jours, vis-à-vis des comparateurs cliniquement pertinents,

DELPRIM 300 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement des cystites aiguës non compliquées de la femme adulte et de l'adolescente.

010.3 Population cible

La population cible est définie par les femmes adultes et les adolescentes ayant une infection urinaire non compliquée à germes sensibles au triméthoprim, en cas d'évolution défavorable ou de récurrence précoce.

Estimation

Les infections urinaires regroupent un ensemble hétérogène d'infections de l'arbre urinaire ou de ses annexes dont l'épidémiologie est mal connue. L'incidence estimée²¹ varie de 4 à 6 millions de cas par an en France, la grande majorité étant des cystites. L'incidence est plus élevée chez la femme que chez l'homme.

En l'absence de donnée épidémiologique précise, le nombre de sujets susceptibles de recevoir DELPRIM 300 mg est difficile à évaluer, mais il est vraisemblablement inférieur à l'incidence totale, compte tenu du pourcentage assez faible de sujets éligibles à ce traitement.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Le conditionnement en boîte de 3 comprimés est adapté au schéma posologique recommandé par l'AMM.

²¹ Elkharrat D, Arrouy L, Benhamou F, Dray A, Grenet J, Le Corre A. Epidémiologie des infections urinaires communautaires de l'adulte en France. Springer 2007 ; pp 1-20.