

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**  
**AVIS**  
**21 AVRIL 2021**

*sulfadiazine argentique*  
**FLAMMAZINE, crème**

**Nouvelle indication**

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans la prévention et le traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré chez les adultes et les enfants de plus de 2 mois.

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la prise en charge.

► **Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

A la phase initiale de la prise en charge locale des brûlures profondes, l'objectif est de couvrir les zones brûlées dans le but de limiter la douleur, l'hypothermie et le risque de contamination microbienne jusqu'à l'obtention d'un avis spécialisé.

Le pansement devra être réalisé dans un environnement adapté en termes d'hygiène, et nécessitera le plus souvent une analgésie puissante voire une anesthésie générale. Un nettoyage mécanique des brûlures avec de l'eau de distribution, du liquide salé isotonique ou un antiseptique précèdera la pose du pansement.

Le choix du type de pansement dépend notamment de la surface brûlée, de l'aspect local de la brûlure et de l'état général du patient, mais aussi des disponibilités locales. L'utilisation systématique de crèmes ou pommades avant l'interface est optionnelle. Il y a peu de preuves cliniques permettant

d'établir la supériorité d'un pansement particulier. Un pansement antiseptique peut être opportun en cas de brûlure étendue ou contaminée.

Les antibiotiques topiques ou systémiques sont à réserver aux cas d'infection avérée. Une antibioprofylaxie systémique ne peut s'envisager qu'en période péri-opératoire car elle expose au risque de sélectionner des bactéries multirésistantes.

La sulfadiazine argentique et les pansements argentiques peuvent être utilisés dans la phase initiale de la prise en charge, ils sont privilégiés par rapport à la povidone iodée en raison de l'effet algique de ce produit. Les compresses et crèmes à la sulfadiazine argentique associée à l'acide hyaluronique ayant le statut de dispositifs médicaux ne sont actuellement pas pris en charge par l'assurance maladie.

En pratique, la prise en charge peut être variable d'un centre à l'autre, bien que les pratiques tendent à s'harmoniser sur la base des données cliniques disponibles. Il existe deux approches, l'une macérative permettant un certain développement bactérien qui contribue à la détersion de la plaie et l'autre, utilisée en pédiatrie, laissant la plaie à l'air libre après nettoyage et favorisant son assèchement et l'asepsie. Les tulles-gras sont proscrits en pédiatrie.

#### **Place du médicament :**

##### Compte tenu :

- de données peu robustes étayant l'efficacité de la sulfadiazine argentique dans la prévention et le traitement des infections dans la prise charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 mois,
- d'un risque d'effets indésirables graves cutanés, hématologiques et rénaux, notamment chez le jeune enfant,

##### mais considérant :

- le caractère exceptionnel des effets indésirables graves au regard de l'exposition cumulée,
- un besoin médical partiellement couvert, notamment en cas de brûlure étendue ou de brûlure atteignant des zones corporelles pour lesquelles les pansements antiseptiques ne sont pas adaptés (visage, mains),
- l'intérêt de disposer de la sulfadiazine argentique sous forme de crème apportant un confort d'application au patient (effet antalgique et rafraîchissant, changement de pansement moins douloureux qu'avec les pansements imprégnés de solutions antiseptiques), cet intérêt restant toutefois à démontrer,

la Commission de la Transparence considère que la spécialité FLAMMAZINE, crème (sulfadiazine argentique) est un traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique de prévention et de traitement des infections dans la prise en charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré chez les adultes et les enfants de plus de 2 mois.

La Commission rappelle que les brûlures prises en charge en médecine de ville n'ayant pas cicatrisé après 15 jours de traitement doivent faire l'objet d'un avis médical auprès d'un service de soins hospitalier spécialisé dans la prise en charge des brûlés conformément au RCP de FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique).

<b>Motif de l'examen</b>	<p>Modification des conditions d'inscription faisant suite à la modification du libellé des indications à la demande du laboratoire.</p> <p>Evaluation de la spécialité dans sa nouvelle indication à la demande de la Direction de la sécurité sociale en application de l'article R. 163-19 du code de la sécurité sociale.</p>
<b>Indication concernée</b>	<p>Nouvelle indication (rectificatif d'AMM du 11/04/2019) :  FLAMMAZINE est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 2 mois pour la prévention et le traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>
<b>SMR</b>	<b>FAIBLE</b>
<b>ASMR</b>	<p><u>Prenant en compte</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le besoin médical partiellement couvert, notamment en cas de brûlure étendue ou de brûlure atteignant des zones corporelles pour lesquelles les pansements antiseptiques ne sont pas adaptés (visage, mains),</li> <li>- l'intérêt potentiel mais non démontré de la formulation en crème de FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) en termes de confort pour le patient (effet antalgique et rafraîchissant, changement de pansement moins douloureux qu'avec les pansements imprégnés de solutions antiseptiques),</li> </ul> <p><u>mais compte tenu</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de données peu robustes étayant l'efficacité de la sulfadiazine argentique en crème dans la prévention et le traitement des infections dans la prise charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 mois,</li> <li>- d'un risque d'effets indésirables graves, bien que rares au regard de l'exposition cumulée,</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère que la spécialité FLAMMAZINE, crème (sulfadiazine argentique) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) dans la stratégie thérapeutique de prévention et de traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures par partir du 2<sup>nd</sup> degré chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 mois.</p>
<b>ISP</b>	FLAMMAZINE, crème (sulfadiazine argentique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p><u>Compte tenu</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de données peu robustes étayant l'efficacité de la sulfadiazine argentique dans la prévention et le traitement des infections dans la prise charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 mois,</li> <li>- d'un risque d'effets indésirables graves cutanés, hématologiques et rénaux, notamment chez le jeune enfant,</li> </ul> <p><u>mais considérant</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le caractère exceptionnel des effets indésirables graves au regard de l'exposition cumulée,</li> <li>- un besoin médical partiellement couvert, notamment en cas de brûlure étendue ou de brûlure atteignant des zones corporelles pour lesquelles les pansements antiseptiques ne sont pas adaptés (visage, mains),</li> <li>- l'intérêt de disposer de la sulfadiazine argentique sous forme de crème apportant un confort d'application au patient (effet antalgique et rafraîchissant, changement de pansement moins douloureux qu'avec les pansements imprégnés de solutions antiseptiques), cet intérêt restant toutefois à démontrer,</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère que la spécialité FLAMMAZINE, crème (sulfadiazine argentique) est un traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique de prévention et de traitement des infections dans la prise en charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré chez les adultes et les enfants de plus de 2 mois.</p> <p>La Commission rappelle que les brûlures prises en charge en médecine de ville n'ayant pas cicatrisé après 15 jours de traitement doivent faire l'objet d'un avis médical auprès d'un service de soins hospitalier spécialisé dans la prise en charge des brûlés conformément au RCP de FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique).</p>
<b>Population cible</b>	Le nombre de brûlures en France est estimé à environ 800 000 par an ; entre 7000 et 8000 patients par an seraient hospitalisés pour brûlures.

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'incidence des brûlures relevant de l'indication de FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) prises en charge en médecine de ville.

## 02 CONTEXTE

---

FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique), crème est inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités depuis 1984 pour la présentation en tube de 50 g et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités depuis 1993 pour la présentation en pot de 500 mg, dans les indications suivantes :

- Traitement antiseptique d'appoint des plaies infectées et des brûlures,
- Traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.

Dans son dernier avis de réévaluation du 02/10/2012, la Commission a considéré que le servicemédical rendu (SMR) par FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) restait faible dans ces indications.

En 2017, la réévaluation du rapport bénéfice/risque de FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) par l'ANSM, faisant suite à des alertes de pharmacovigilance, notamment chez le jeune enfant, a conduit à la modification de l'indication AMM selon le libellé suivant :

« **FLAMMAZINE est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 2 mois pour la prévention et le traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré** » (rectificatif du 11/04/2019).

De plus, il a été ajouté à la rubrique « Posologie » du RCP une mention recommandant **un avis spécialisé auprès d'un service de brûlés dans le cas où les brûlures n'ont pas cicatrisé après 15 jours d'évolution** et FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) est dorénavant inscrite sur la Liste I.

En 2018, un dossier de renouvellement d'inscription a été déposé par le laboratoire. Celui-ci déposé antérieurement à la notification de la modification d'AMM, portait sur les indications initiales de FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique). Ce dossier n'avait pas été complété d'un dossier de demande de modification des conditions d'inscription, nécessaire à la prise en compte du rectificatif du 14/04/2019.

En janvier 2020, constatant une modification de l'indication dans l'AMM de FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) pouvant être de nature à modifier les conditions d'inscription et de prise en charge de cette spécialité, la Direction de la sécurité sociale a saisi la Commission de la transparence pour qu'elle procède à la réévaluation complète de cette spécialité, en application de l'article R. 163-19 du code de la sécurité sociale.

Le dossier actualisé fourni par le laboratoire fait l'objet du présent examen.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indication

« FLAMMAZINE est indiqué **chez les adultes et les enfants de plus de 2 mois pour la prévention et le traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré.** »

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

## 03.2 Posologie

### « Posologie

#### *Population pédiatrique*

**FLAMMAZINE est contre-indiqué chez le prématuré, le nouveau-né, et le nourrisson de moins de 2 mois) (voir rubrique 4.3 du RCP).**

#### Mode d'administration

Voie cutanée.

- La crème peut être, soit préalablement appliquée sur une gaze stérile, soit étalée directement sur la plaie en couche de 2 à 3 mm d'épaisseur environ. Avant de renouveler les applications (en principe toutes les 24 heures), il convient de nettoyer la plaie par lavage à l'eau ou avec une solution saline isotonique.
- **Les brûlures n'ayant pas cicatrisé après 15 jours d'un traitement par FLAMMAZINE doivent faire l'objet d'un avis médical auprès d'un service de soins hospitalier spécialisé dans la prise en charge des brûlés. »**

## 04 BESOIN MEDICAL

---

La brûlure est une pathologie circonstancielle fréquente, le plus souvent accidentelle, touchant tous les âges de la vie. Les brûlures sont majoritairement bénignes, relevant d'un simple traitement ambulatoire<sup>1</sup>.

Le nombre de brûlures en France est estimé à environ 800.000 par an (dont 70 % d'accidents de la vie courante et 30 % d'accidents du travail ou de la circulation)<sup>2</sup>. En France, les formes les plus graves sont à l'origine d'environ 10.000 séjours hospitaliers par an, dont la moitié nécessite le recours à un centre spécialisé, et 25 % des séjours hospitaliers concernent des enfants de moins de 5 ans<sup>1</sup>.

Les enfants de 1 à 2 ans représentent 55 % des enfants de moins de 5 ans hospitalisés pour brûlure<sup>3</sup>. A la différence des adultes, qui sont principalement brûlés par les flammes, les enfants sont majoritairement brûlés par des liquides (85 % des cas) ou par contact avec des solides chauds (10 % des cas)<sup>4</sup>, ce qui induit des brûlures moins profondes chez l'enfant avec plus de brûlures du 2<sup>ème</sup> degré.

Selon la définition de la circulaire de la DHOS du 29 octobre 2007, les brûlures sont définies comme « le résultat d'un traumatisme de la peau et de certaines muqueuses, voire des tissus sous-jacents, par des agents thermiques, chimiques, électriques et par des radiations<sup>5</sup>. Ce sont des lésions dont l'impact initial est cutané, mais qui ont des conséquences très diversifiées et de gravité très variable. En effet, elles sont à l'origine d'une réaction inflammatoire qui devient générale lorsque les brûlures sont étendues. Il s'ajoute alors à la lésion locale un retentissement au niveau de tous les grands systèmes de l'organisme et qui exige donc une thérapeutique associée adaptée ».

La gravité de la brûlure dépend notamment de différents facteurs :

- la surface corporelle atteinte
- la profondeur de la lésion exprimée en degrés

---

<sup>1</sup> SFAR, SFB, SFMU, ADARPEF. Prise en charge du brûlé grave à la phase aiguë chez l'adulte et l'enfant. Recommandations de pratiques professionnelles. 2019. Disponible sur <https://sfar.org/prise-en-charge-du-brule-grave-a-la-phase-aigue-chez-ladulte-et-lenfant/>

<sup>2</sup> HAS. Avis de la CNEDIMTS. IALUSET PLUS daté du 25 septembre 2012.

<sup>3</sup> Rigou A and Thélot B. Hospitalisations pour brûlures à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information – France métropolitaine. Santé Publique Fr. (2008)

<sup>4</sup> Paget L et Thélot B. Les victimes de brûlures hospitalisées en France métropolitaine en 2014 et évolution depuis 2009. Synthèse. Santé Publique Fr. (2008)

<sup>5</sup> Livre Blanc de la Société francophone de brûlologie. Prévention des brûlures – Soins aux brûlés (2019). [http://www.sfb-brulure.com/docs/2019/livre-blanc-societe-francophone-de-brulologie\\_mai-2019.pdf](http://www.sfb-brulure.com/docs/2019/livre-blanc-societe-francophone-de-brulologie_mai-2019.pdf)

- l'agent causal, notamment dans le cadre des brûlures chimiques
- l'inhalation de fumées
- le passage d'un courant électrique à travers le corps responsable de lésions profondes
- le siège de la lésion
- l'âge de la victime
- les antécédents médicaux.

Dans la circulaire de la DHOS, il est aussi considéré « qu'aucune brûlure ne peut, a priori, être considérée comme bénigne. Le risque cicatriciel est tel qu'une petite brûlure initialement superficielle peut, si elle est mal prise en charge et si elle s'approfondit, représenter un handicap important pour l'avenir du patient, soit du fait d'un retentissement fonctionnel ou en raison des conséquences esthétiques. Tout patient ayant un diagnostic principal de brûlure quelle qu'en soit l'importance, mais dont la durée moyenne de séjour hospitalier est supérieure à 12 jours ou lorsque la cicatrisation n'est pas acquise au bout de 15 jours, doit faire l'objet d'un avis de la part d'un praticien d'un centre de traitement des grands brûlés. »

On distingue 4 degrés d'atteinte et l'évolution des brûlures dépend de leur profondeur (Tableau 1)<sup>6</sup>.

**Tableau 1 : Degrés d'atteinte et d'évolution des brûlures en fonction de la profondeur de la lésion**

	Niveau d'atteinte	Aspect clinique	Evolution
<b>1<sup>er</sup> degré</b>	Atteinte superficielle épidermique	Lésion érythémateuse douloureuse	Guérison sans cicatrice en 4 à 5 j après desquamation
<b>2<sup>ème</sup> degré superficiel (2a)</b>	Atteinte totale de l'épiderme Ecrêtement de la membrane basale Atteinte du derme papillaire	Phlyctènes à parois épaisses suintantes Fond rose /rouge Douleurs intenses. Saignement à la scarification	Guérison sans cicatrice en 10 à 14 j Dyschromies possibles
<b>2<sup>ème</sup> degré profond (2b)</b>	Destruction de l'épiderme excepté au niveau des follicules pileux Destruction de la membrane basale plus ou moins complète atteinte du derme réticulaire	Phlyctènes inconstantes à fond rouge brun, Quelques zones blanchâtres Anesthésie partielle Phanères adhérents	En l'absence d'infection, guérison lente en 21 à 35 j avec cicatrices majeures S'approfondit en cas d'infection
<b>3<sup>ème</sup> degré</b>	Destruction de la totalité de l'épiderme Destruction complète de la membrane basale Atteinte profonde du derme et parfois de l'hypoderme	Couleurs variables : du blanc au brun, parfois noire cartonné Lésion sèche, cartonnée Aspect de cuir avec vaisseaux apparents sous la nécrose Absence de blanchiment à la vitropression Pas de saignement à la scarification Anesthésie à la piqûre Phanères non adhérents	Traitement chirurgical obligatoire

A partir de 30 % de surface corporelle atteinte, le traumatisme est à l'origine d'un syndrome inflammatoire diffus, d'une immunodépression, de dénutrition, d'infections locales et systémiques, et de multiples complications avec des défaillances multiviscérales et des troubles hémodynamiques, rendant les brûlures potentiellement mortelles.

Chez le brûlé grave, les complications par infections représentent une des principales causes de mortalité au cours de l'hospitalisation passés les premiers jours<sup>7,8</sup> et concernent environ 50 % de ces patients admis dans les centres prenant en charge les brûlés<sup>9</sup>.

<sup>6</sup> Détermination de la profondeur d'une brûlure, juin 2006. Accessible sur : <http://www.sfetb.org>

<sup>7</sup> Brusselaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot S. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. Crit Care, 2010;14:R188

<sup>8</sup> Fitzwater J, Purdue GF, Hunt JL, O'Keefe GE. The risk factors and time course of sepsis and organ dysfunction after burn trauma. J Trauma, 2003;54:959-66.

<sup>9</sup> Santucci SG, Gobara S, Santos CR, Fontana C, Levin AS. Infections in a burn intensive care unit: experience of seven years. J Hosp Infect, 2003;53:6-13.

La diminution des défenses immunitaires liée à l'inflammation systémique, la dénutrition et la rupture de la barrière cutanée favorisent le développement d'infections sévères chez les patients brûlés. A cela s'ajoute les risques liés aux techniques de réanimation invasives.

Les infections sont d'étiologie bactérienne dans la majorité des cas<sup>9,10</sup> mais les infections fongiques invasives sont également une source importante de morbi-mortalité chez le brûlé grave<sup>11,12,13</sup>. Le traitement des infections à champignons filamenteux est problématique car ils ont un fort tropisme vasculaire par la progression des hyphes dans les vaisseaux, sources de thromboses et de nécroses et le taux de mortalité demeure élevé<sup>14,15</sup>.

L'immunodépression contemporaine de la brûlure peut être responsable de la réactivation de virus restés quiescents<sup>16,17,18</sup>. L'infection à Herpès virus 1 est la plus fréquemment rencontrée. Elle doit être traitée chez les patients les plus graves.

Les brûlures peuvent être à l'origine de séquelles physiques et psychologiques graves avec des répercussions sévères pour les victimes (handicap) et leur entourage, notamment chez les enfants dont la croissance peut accentuer les séquelles<sup>5</sup>.

### **Prise en charge locale des brûlures**

Dans les recommandations de la SFAR (Société française d'anesthésie réanimation) en association avec les sociétés SFB (Société française de brûlologie), SFMU (Société française de médecine d'urgence) et ADARPEF (Association des anesthésistes-réanimateurs pédiatriques d'expression française) de 2019<sup>1</sup> sur la prise en charge du brûlé grave à la phase aiguë chez l'adulte et l'enfant<sup>1</sup>, les experts suggèrent de couvrir les zones brûlées dès la phase initiale dans l'objectif de limiter l'hypothermie et le risque de contamination jusqu'à l'obtention d'un avis spécialisé.

Dans les brûlures peu étendues et propres, les pansements sans antiseptique sont recommandés. Les pansements antiseptiques (pansements à base de chlorhexidine, povidone iodée) et les pansements à base d'argent peuvent être utilisés en cas de brûlure étendue ou contaminée. Les antibiotiques topiques ne devraient être pas être utilisés en première intention mais sont à réserver aux cas d'infection cutanée avérée.

En pratique, povidone iodée est le seul antiseptique ayant une AMM dans la prise en charge des brûlures avec une indication limitée aux brûlures superficielles et peu étendues. En raison du caractère algique de son application, elle ne peut être utilisée dans la phase initiale de la prise en charge. Elle existe sous différentes formes galéniques (pommade, tulle, compresse imprégnée, solution).

Parmi les antibiotiques topiques, seuls FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) et FLAMMACERIUM (association sulfadiazine argentique + nitrate de cérium) ont une AMM spécifique pour le traitement des infections cutanées dans le cadre des brûlures. FLAMMACERIUM est cependant réservé aux cas particuliers de brûlures étendues et profondes pour lesquelles la chirurgie d'exérèse ou de greffe doit être retardée, l'effet tannant du nitrate de cérium permettant la formation d'une croûte protectrice dans l'attente du geste chirurgical.

Les données de pharmacovigilance de la sulfadiazine argentique ont mis en évidence des risques importants, notamment des effets indésirables cutanés sévères tels que des réactions bulleuses à type de syndrome de Stevens Johnson et syndrome de Lyell, des effets indésirables hématologiques

<sup>10</sup> Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. Clin Microbiol Rev. 2006;19:403-34.

<sup>11</sup> Pruitt BA, Jr., McManus AT. The changing epidemiology of infection in burn patients. World J Surg, 1992;16:57-67.

<sup>12</sup> Pruitt BA, Jr., McManus AT, Kim SH, Goodwin CW. Burn wound infections: current status. World J Surg, 1998;22:135-45.

<sup>13</sup> Horvath EE, Murray CK, Vaughan GM, Chung KK, Hospenthal DR, Wade CE, et al. Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. Ann Surg, 2007;245:978-85.

<sup>14</sup> Mitchell TA, Hardin MO, Murray CK, Ritchie JD, Cancio LC, Renz EM, et al. Mucormycosis attributed mortality: a seven-year review of surgical and medical management. Burns, 2014;40:1689-95.

<sup>15</sup> Schaal JV, Leclerc T, Soler C, Donat N, Cirrode A, Jault P, et al. Epidemiology of filamentous fungal infections in burned patients: A French retrospective study. Burns, 2015;11.

<sup>16</sup> Bourdarias B, Perro G, Cutillas M, Castede JC, Lafon ME, Sanchez R. Herpes simplex virus infection in burned patients: epidemiology of 11 cases. Burns, 1996; 22:287- 90.

<sup>17</sup> Gallagher WF. Burn-wound infection with viruses. N Engl J Med, 1970;282:1272.

<sup>18</sup> Sheridan RL, Schulz JT, Weber JM, Ryan CM, Pasternack MS, Tompkins RG. Cutaneous herpetic infections complicating burns. Burns, 2000;26:621-4.



graves, en particulier chez le jeune enfant, tels qu'une cytopénie (leucopénie, neutropénie, agranulocytose) et un ictère chez le nouveau-né et le nourrisson, et une insuffisance rénale aiguë. Par conséquent, la sulfadiazine argentique est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 2 mois.

Il existe également des compresses et des crèmes associant la sulfadiazine argentique à l'acide hyaluronique (gamme IALUSET PLUS et gamme EFFIDIA PLUS) et des pansements à l'argent qui ont le statut de dispositif médical. La sulfadiazine argentique et les pansements argentiques sont utilisés dans la phase initiale de la prise en charge. Les pansements argentiques ont pour intérêt de diminuer la douleur de la phase aiguë, contrairement à la bétadine, cependant, ils ne permettent pas de traiter des brûlures étendues contrairement à la sulfadiazine argentique en crème ;

Il convient de noter que la prise en charge peut être variable d'un centre à l'autre, bien que les pratiques tendent à s'harmoniser sur la base des données cliniques disponibles. Il existe deux approches, l'une macérative permettant un certain développement bactérien qui contribue à la détersion de la plaie et l'autre, plutôt utilisée en pédiatrie, laissant la plaie à l'air libre et favorisant son assèchement et l'asepsie.

En cas d'infection bactérienne ou fongique déclarée, le traitement sera systémique par antibiotique ou antifongique, choisi sur base d'un antibiogramme ou de l'identification du champignon responsable de l'infection dans une biopsie.

**Le besoin médical dans la prévention et le traitement des infections dans le cadre des brûlures à partir du 2<sup>ème</sup> degré est actuellement partiellement couvert dans la phase initiale par les pansements à l'argent, les médicaments et dispositifs médicaux à base de sulfadiazine argentique avec ou sans acide hyaluronique et secondairement par la bétadine pommade.**

**Il persiste un besoin de disposer de traitements efficaces et bien tolérés (en particulier chez le jeune enfant) dans la prise en charge des brûlures à partir du second degré, notamment pour les surfaces étendues et les zones corporelles pour lesquelles les pansements imprégnés d'antiseptiques ne sont pas adaptés (visage, mains).**

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) sont les thérapeutiques utilisées chez les adultes et les enfants de plus de 2 mois pour la prévention et le traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2<sup>ème</sup> degré.

### 06.1 Médicaments

Seule la spécialité FLAMMACERIUM (sulfadiazine argentique et nitrate céreux hexahydraté – laboratoire Alliance Pharma France S.A.S.), crème stérile, a une AMM dans la prévention et le traitement des infections dans les brûlures étendues avec des lésions profondes. Cette spécialité est uniquement agréée aux collectivités depuis 1992. Toutefois, elle ne peut être considérée comme un comparateur cliniquement de FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) dans la mesure elle n'est pas utilisée dans les mêmes situations cliniques en raison de la présence de nitrate de cérium qui a un effet tannant exploité pour faire une croûte protectrice pour les plaies profondes qui ne peuvent être excisées ou greffées dans l'immédiat (voir RCP de FLAMMACERIUM).

Les pansements imprégnés de solutions antiseptiques (chlorhexidine, povidone iodée, hexamidine) sont recommandés par les sociétés savantes : SFAR, SFB, SFMU et ADARPEF (2019)<sup>1</sup>. Parmi les solutions antiseptiques, seule la povidone iodée a une AMM dans le cadre du traitement des brûlures superficielles et peu étendues en tant que traitement d'appoint.

La gamme BETADINE (povidone iodée, laboratoire Mylan) comporte différentes formes galéniques qui sont inscrites uniquement aux Collectivités :

- BETADINE 10 %, gel (SMR faible – avis du 19/02/2014)
- BETADINE 350 mg, compresse (SMR faible – avis du 19/02/2014)
- BETADINE DERMIQUE 10 %, solution pour application cutanée (SMR faible – avis du 19/02/2014)
- BETADINE TULLE 10 %, pansement (SMR faible – avis du 20/07/2016)

Il existe également la spécialité POVIDONE IODEE 10 % TEVA, solution pour application cutanée. Toutefois, ces médicaments ne peuvent être retenus comme comparateurs cliniquement dans la mesure où ils ne sont pas utilisés en début de prise en charge en raison du caractère douloureux de leur application.

### 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les pansements à base d'argent (hydrofibres argentiques, plaques d'hydrocellulaires argentiques) et les crèmes et compresses à base d'une association sulfadiazine argentique + acide hyaluronique sont utilisés dans la prévention et le traitement des brûlures étendues ou contaminées.

Parmi les pansements à base d'argent, seuls les pansements proposés par le laboratoire URGO Medical sont inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR).

Concernant les crèmes et compresses à base de sulfadiazine argentique et d'acide hyaluronique :

- la gamme EFFIDIA PLUS n'est pas inscrite sur la liste LPPR dans l'indication du traitement des brûlures du 2<sup>nd</sup> degré superficiel et du 2<sup>nd</sup> degré profond (avis défavorable de la CNEDIMTS du 22/03/2011 en raison de données insuffisantes),
- la gamme IALUSET PLUS n'est plus inscrite sur la liste LPPR depuis le 30/04/2019 (avis défavorable de la CNEDIMTS du 15/05/2018 en raison de données d'efficacité insuffisantes et des données de pharmacovigilance faisant état d'événements indésirables graves (notamment de cytopénies et d'atteintes rénales).

Il existe aussi des pansements à base de polymère d'alginate dans une matrice de polyéthylène glycol (PEG) intégré dans un complexe enzymatique antimicrobien GLG (glucose oxydase combiné à la peroxidase et stabilisé par du gâïacol), FLAMINAL HYDRO et FLAMINAL FORTE (laboratoire

Abbott Products France), ayant eu un avis favorable de la CNEDIMTS (avis du 15/05/2015), dans le « traitement des plaies complexes de cicatrisation difficile, notamment les plaies aiguës complexes à type de brûlure étendue et profonde », mais non inscrit sur la liste LPPR. Ces pansements ne sont pas considérés comme comparateurs pertinents dans la mesure où les fonctions revendiquées par le laboratoire sont la détersion et la cicatrisation et non la prévention ou le traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures.

## ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) sont, dans l'indication de l'AMM, des dispositifs médicaux :**

- **pansements à l'argent (seuls les pansements à l'argent de la gamme URGO sont actuellement pris en charge) ;**
- **compresses ou crèmes à base de l'association sulfadiazine + acide hyaluronique (gamme EFFIDIA PLUS et gamme IALUSET PLUS), non prises en charge.**

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

### 07.1 Efficacité

Le laboratoire a principalement fourni à l'appui de sa demande :

- L'étude Rashaan et al. (2019<sup>19</sup>) : étude clinique randomisée, ouverte, multicentrique ayant comparé FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) à FLAMINAL FORTE (pansement à base d'alginate, de PEG et d'un complexe enzymatique antimicrobien) dans les brûlures du 2<sup>nd</sup> degré en termes de délai de cicatrisation ;
- une revue Cochrane (Norman, 2017<sup>20</sup>) dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des antiseptiques dans le traitement des brûlures dans tous les cadres de soin en termes de délai de cicatrisation, de pourcentage de cicatrisations complètes, de changement de statut infectieux (critère principal de tolérance).

En complément de ces données, le laboratoire a fourni :

- les données cliniques transmises à l'ANSM pour la réévaluation du rapport bénéfice/risque ;
- 4 méta-analyses publiées dont une seule peut être prise en compte :
  - Nimia et al (2019)<sup>21</sup> : son objectif était de comparer l'effet de la sulfadiazine argentique avec d'autres matériaux avec ou sans argent, pour le traitement topique des brûlures du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degré en lien avec la cicatrisation et la prévention de la survenue d'infection. les trois autres méta-analyses ne seront pas décrites :
  - Nherera et al. (2017)<sup>22</sup> : son objectif était d'évaluer l'efficacité de l'argent en nanocristaux en comparaison d'autres systèmes de libération d'argent (sulfadiazine argentique et nitrate d'argent) chez des adultes et des enfants atteints de brûlures superficielles ou profondes du 2<sup>nd</sup> degré. L'argent en nanocristaux ne faisant pas partie des traitements recommandés ou inscrits sur la liste LPPR, il ne sera pas tenu compte de cette méta-analyse.

---

<sup>19</sup> Rashaan ZR, Krijnen P, Kwa KAA et al. Flaminal® versus Flamazine® in the treatment of partial thickness burns: a randomized controlled trial on clinical effectiveness and scar quality (FLAM study). *Wound Rep Reg.* 2019;257–67.

<sup>20</sup> Norman G, Christie J, Liu Z, Westby MJ, Jefferies JM, Hudson T, et al. Antiseptics for burns (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;7

<sup>21</sup> Nimia HH, Carvalho VF, Isaac C, Avila Souza F, Gemperli R, Paggiaro AO. Comparative study of silver sulfadiazine with other materials for healing and infection prevention in burns: a systematic review and meta-analysis. *Burns* 2019;45:282-92.

<sup>22</sup> Nherera LM, Trueman P, Roberts CD, Berg L. A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes associated with nanocrystalline silver use compared to alternative silver delivery systems in the management of superficial and deep partial thickness burns. *Burns.* 2017;43:939-48.

- Maciel et al. (2019)<sup>23</sup> dont l'objectif était d'évaluer la sulfadiazine argentique 1 % versus d'autres traitements en termes de cicatrisation chez les patients brûlés. Cette méta-analyse n'ayant pas fait de distinction entre les différents traitements auxquels la sulfadiazine a été comparée et compte de la mauvaise qualité méthodologique de cette méta-analyse, il ne peut en être tenu compte.
- Aboelnaga et al. (2019)<sup>24</sup> dont l'objectif était de comparer la cellulose microbienne à la sulfadiazine argentique dans la prise en charge des brûlures du 2<sup>nd</sup> degré. La cellulose microbienne ne faisant pas partie des pansements recommandés ou inscrits sur la liste LPPR, il ne sera pas tenu compte de cette méta-analyse.

### 7.1.1 Etude Rashaan et al. (2019) versus le pansement FLAMINAL FORTE (alginate)

Référence	Rashaan et al (2019) <sup>19</sup> versus FLAMINAL FORTE
Clinicaltrials.gov EudraCT	N° d'enregistrement : 2013-000901-21
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité clinique et la qualité de la cicatrice de FAMINAL FORTE à celles FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique en crème) dans les brûlures du second degré.
Type de l'étude	Etude comparative de supériorité, randomisée (1 :1), ouverte, multicentrique (2 centres). Note : le double aveugle était impossible car les deux traitements sont totalement différents et facilement reconnaissables et largement utilisés dans les centres d'étude.
Date et durée de l'étude	Février 2014 à septembre 2015 Etude réalisée dans deux centres de brûlés aux Pays-Bas
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Age ≥ 18 ans</li> <li>▪ Surface atteinte d'au moins 1 % de la surface corporelle totale</li> <li>▪ Admission dans les 48 heures suivant la survenue de la brûlure</li> <li>▪ Patient conscient ou inconscient (en raison d'une sédation ou d'une intubation)</li> <li>▪ Consentement écrit éclairé</li> </ul>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients âgés de moins 18 ans</li> <li>▪ Surface corporelle atteinte supérieure à 30 %</li> <li>▪ Brûlures provoquées par des produits chimiques, une électrocution ou des radiations</li> <li>▪ Traitement local déjà débuté</li> <li>▪ Patients ne se contraignant pas au protocole de l'étude</li> </ul>
Schéma de l'étude	Avant de recevoir les traitements étudiés, les plaies ont été nettoyées et rincées avec la solution antiseptique PRONTOSAN (polyhexanide 0,1 %, surfactant bétaine).
Traitements étudiés	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>FLAMINAL FORTE (complexe guaiacol glucose oxydase-lactoperoxydase, 50 g dans 5,5 % d'alginate) (FF)</b> : pose d'une couche de 4-5 mm sur un pansement non adhésif appliqué sur la brûlure. Bandage effectué pour assurer le maintien du pansement. Pansement changé quotidiennement les 3 premiers jours puis tous les deux jours ensuite jusqu'à cicatrisation ou chirurgie.</li> <li>▪ <b>sulfadiazine argentique 10 mg/g en crème hydrophile (SDA crème)</b> : application sur la plaie et pose d'un bandage. Procédure répétée quotidiennement jusqu'au sixième jour suivant la brûlure. Par la suite des pansements à la Furacine soluble (Furacine 2 mg/g) ont été appliqués sur la plaie un jour sur deux et FLAMMAZINE a été appliquée en alternance l'autre jour jusqu'à cicatrisation complète ou intervention.</li> </ul>

<sup>23</sup> Da Silva Maciel AB, Ortiz JF, Santos Siqueira B, Zanette GF. Tissue healing efficacy in burn patients treated with 1% silver sulfadiazine versus other treatments: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. An Bras Dermatol. 2019;94:204-10.

<sup>24</sup> Aboelnaga A, Elmasry M, Adly OA, Elbadawy MA, Abbas AH, Abdelrahman I, et al. Microbial cellulose dressing compared with silver sulphadiazine for the treatment of partial thickness burns: a prospective, randomized, clinical trial. Burns. 2018;44:1982-8.

	<p>En cas de colonisation ou d'infection de la plaie, le traitement par le pansement FF ou par SDA crème a été changé en fonction des résultats de la culture bactérienne, avec changement quotidien du pansement.</p> <p>Le besoin de greffe cutanée a été évalué entre 10 et 14 jours après la brûlure. Les brûlures non susceptibles de cicatriser dans un délai de 21 jours ont été greffées afin d'éviter des cicatrices hypertrophiques.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<b>Délai de cicatrisation</b> , défini par le nombre de jours jusqu'à réépithélialisation complète (> 95 %) de la zone lésée, selon deux experts brûlologues lors de chaque changement de pansement.
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nécessité de réaliser une chirurgie, déterminé entre 10 et 14 jours après la survenue de la brûlure et si la brûlure n'est pas supposée cicatriser convenablement ;</li> <li>▪ Pourcentage de la zone lésée ayant guérie avec la greffe de peau ;</li> <li>▪ Complications post-chirurgicales ;</li> <li>▪ Durée de l'hospitalisation ;</li> <li>▪ Colonisation de la plaie ;</li> <li>▪ Infection de la plaie (établie après prélèvement quotidien) ;</li> <li>▪ Utilisation d'antibiotiques systémiques ;</li> <li>▪ Douleur ;</li> <li>▪ Anxiété ;</li> <li>▪ Prurit.</li> <li>▪ Qualité de la cicatrice évaluée à 3, 6 et 12 mois après la brûlure en consultation externe par plusieurs moyens : <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'échelle POSAS (« Patient and Observer Scar Assessment Scale ») avec une échelle de 1 (peau normale) à 10 (pire cicatrice possible). C'est un outil validé pour valider la qualité de la cicatrice à la fois par les professionnels et les patients. Le questionnaire consiste en une double échelle à 6 points (douleur, démangeaison, couleur, rigidité, épaisseur et irrégularité pour le patient ; vascularisation, pigmentation, épaisseur, relief, souplesse et surface pour l'observateur) ;</li> <li>- Le Dermaspectrometer®, outil validé utilisé pour mesurer l'érythème (couleur) de la cicatrice et la mélanine (pigmentation) ;</li> <li>- Le Cutometer® utilisé pour évaluer l'élasticité et l'extension maximale de la cicatrice.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Sur la base d'une étude rétrospective ayant inclus 70 patients atteints de brûlures du second degré, il a été attendu une cicatrisation des plaies de 11 jours en moyenne avec la SDA crème et de 6 jours en moyenne avec FLAMINAL (écart-type combiné de 7,5 jours). Afin d'identifier une telle différence significative en termes de réépithélialisation complète entre les groupes de traitements (avec une puissance de 80 % et un risque alpha de 5 %), il a été calculé que 41 patients par groupe étaient nécessaires. En prenant en considération un taux d'attrition de 10 %, la taille d'échantillon a été fixée à 45 patients pour chaque groupe.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>Les données ont été analysées dans la population ITT.</p> <p>La différence en termes de durée de réépithélialisation complète a été comparée dans les deux groupes de traitement et analysée à l'aide des courbes de Kaplan-Meier et du test de log-rank. Afin de d'apporter des corrections pour les variables confondantes, une analyse de régression multivariée de Cox a été réalisée afin de confirmer l'analyse principale.</p> <p>Les critères secondaires cliniques et résultants de données issues des patients ont été comparés entre les groupes en utilisant un test t bilatéral ou un test de Mann-Whitney pour les données continues et un test du Chi<sup>2</sup> bilatéral ou un test exact de Fischer pour les données catégorielles. Les paramètres mesurés de façon répétée (douleur, prurit et qualité de la cicatrice) ont été analysés en utilisant un modèle linéaire mixte avec le traitement en effet fixe et le patient en effet aléatoire.</p> <p>Afin de vérifier les facteurs modifiant l'effet des différences de traitement par le temps, un terme d'interaction (traitement * temps) a été ajouté dans les modèles.</p>

## Résultats :

### ► Effectifs

Un total de 90 patients a été randomisé dont 45 patients dans chacun des groupes. Après la randomisation, 12 patients ont été exclus. Après accord du Comité d'éthique et de recherche médicale, 12 patients supplémentaires ont été recrutés. En définitive, 48 patients ont reçu la SDA crème et 42 patients, le pansement FLAMINAL FORTE (FF). Dans le groupe FF, 1 patient a arrêté l'étude en raison d'une violation majeure au protocole (patient du groupe FF qui a changé de traitement pour recevoir la SDA crème). L'analyse a porté sur 48 patients dans le groupe SDA crème et 41 patients dans le groupe FF.

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients inclus sont présentées dans le Tableau 2.

La moyenne d'âge des patients était de 50,2 ans dans le groupe FF et de 42,6 ans dans le groupe SDA crème et les patients étaient majoritairement des hommes (78 % et 81 % respectivement). Les brûlures étaient majoritairement du 2<sup>nd</sup> degré et couvraient en médiane 3 % de la surface corporelle. Les brûlures profondes couvraient en médiane 0,25 % et 0,18 % de la surface corporelle dans les groupes FF et SDA crème respectivement.

L'origine de la brûlure était principalement la flamme (49 % dans le groupe FF et 44 % dans le groupe SDA crème). Les parties les plus atteintes étaient le tronc antérieur (24 % et 13 % respectivement) et les extrémités hautes (39 % et 50 % respectivement). A l'admission, la brûle était colonisée chez 10 % des patients du groupe FF et 17 % du groupe SDA crème.

Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

	Groupe FF (N = 41)	Groupe SDA crème (N = 49)
<b>Âge (années)</b>		
Moyenne (Ecart-type)	50,2 (15,4)	42,6 (16,2)
<b>Sexe masculin, n (%)</b>	32 (78)	39 (81)
<b>% surface totale corporelle atteinte, médiane (intervalle) :</b>		
Brûlures du second degré	3 [0,75 ; 10]	3 [0,5 ; 16]
Superficielle	1 [0 ; 9]	1 [0 ; 4]
Intermédiaire	0,25 [0 ; 3,5]	0,8 [0 ; 7]
Profonde	0,25 [0 ; 4]	0,18 [0 ; 15]
<b>Sous ventilation, n (%)</b>	6 (15)	8 (17)
<b>Durée en jours, médiane (intervalle)</b>	3 [1 ; 19]	3,5 [1 ; 10]
<b>Mécanisme traumatique, n (%)</b>		
Ebouillement	4 (10)	7 (15)
Flamme	20 (49)	21 (44)
Huile bouillante	2 (5)	4 (8)
Vapeur chaude	3 (7)	0 (0)
<b>Localisation, n (%)</b>		
Tête et cou	1 (2)	1 (2)
Tronc (antérieur)	10 (24)	6 (13)
Tronc (postérieur)	6 (15)	2 (4)
Extrémités hautes	16 (39)	24 (50)
Extrémités basses	8 (20)	15 (31)
<b>Comorbidité, n (%)</b>		
Diabète	2 (5)	3 (6)
Cardiovasculaire	8 (20)	3 (6)
Maladie rénale	0 (0)	1 (2)
Obésité	2 (5)	1 (2)
Affections psychiatriques	6 (15)	2 (4)
Tumeur	2 (5)	0 (0)
<b>Colonisation à l'admission, n (%)</b>	4 (10)	8 (17)



### ► Critère de jugement principal : délai de cicatrisation

Dans la population ITT, le délai médian de cicatrisation a été de 18 jours [8 ; 49] dans le groupe FF et de 16 jours [7 ; 48] dans le groupe SDA crème ( $p = 0,44$ , NS) (figure ci-après).

Les patients étant plus jeunes dans le groupe SDA crème, un modèle des hasards proportionnels de Cox a été réalisé pour ajuster selon l'âge. Dans cette analyse, il n'a pas mis en évidence de différence entre les deux groupes : HR = 0,89 (IC<sub>95%</sub> = [0,58 ; 1,35] ;  $p = 0,58$ , NS).

### ► Critères de jugement secondaires

En l'absence de différence significative sur le critère de jugement principal et en l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les critères de jugements secondaires ne peuvent être analysés.

## 7.1.2 Revue Cochrane (Norman, 2017<sup>20</sup>)

L'objectif de cette revue Cochrane était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des antiseptiques dans le traitement des brûlures dans tous les cadres de soins.

La recherche bibliographique a ciblé les études (publiées ou non) comparatives, randomisées, voire les études croisées si les résultats à l'issue de la première période étaient disponibles, ayant comparé différents types de traitements chez des patients de tous âges ayant des brûlures de tous types, sévérité et étendues, quel que soit le statut infectieux et le lieu de la prise en charge. Les études réalisées chez des patients ayant d'autres types de plaies ont été incluses si au moins 75 % de la population avait de brûlures.

Les traitements étudiés étaient les antiseptiques topiques. Ils pouvaient être comparés au placebo, un autre antiseptique, ou d'autres traitements tels que les antibiotiques (SDA) ou l'isolement du patient, un traitement standard ou l'absence de traitement.

Le critère de jugement principal était la cicatrisation qui pouvait être appréciée par :

- le délai de cicatrisation complète (analysé en utilisant une approche de survie et de délai de survenue d'un événement). Idéalement, le résultat était ajusté selon les covariables appropriées (par exemple surface de la plaie initiale, degré, durée) ;
- le pourcentage de plaies totalement cicatrisées ;

Le critère de jugement principal de tolérance était le changement en termes de statut infectieux. En cas de caractère infectieux initial, l'incidence de nouvelles infections a été évaluée. En cas d'absence de caractère infectieux initial, c'est l'incidence des septicémies qui a été recherchée.

Les critères de jugement secondaires cliniques étaient :

- les événements indésirables
- la douleur (EVA)
- la qualité de vie (SF-36, EQ-5D)
- la mortalité

L'hétérogénéité des résultats entre les études a été évaluée par le test du Chi<sup>2</sup> (l'hétérogénéité a été considérée comme statistiquement significative pour une valeur de  $p < 0,10$ ) et le test I<sup>2</sup> déterminant le pourcentage de la variation totale entre les études qui est due à l'hétérogénéité plutôt qu'au hasard, des valeurs de  $I^2 \leq 25$  % indiquant une faible hétérogénéité et  $\geq 75$  %, une forte hétérogénéité.

### **Résultats :**

Un total 56 études regroupant une population de 5 807 patients ont été inclus. Dans la majorité des études, la méthode était peu détaillée, rendant difficile l'analyse du risque de biais. Dans de nombreuses études, les résultats en termes de cicatrisation et d'infections n'étaient pas disponibles ou incomplètement rapportés.

La majorité des études avait inclus des patients atteints de brûlures récentes du second degré, touchant moins de 40 % de la surface corporelle totale, principalement des adultes.

Les traitements utilisés ont été : des produits à base d'argent (différents types de pansements à l'argent et nitrate d'argent), du miel, de l'aloë vera, des produits à base d'iode, de la chlorhexidine ou du polyhexanide (biguanides), de l'hypochlorite de sodium, de la merbromine, du lactate d'éthacridine, du nitrate de cérium et de l'Arnebia euchroma.

La plupart des études a comparé un antiseptique avec un antibiotique topique, principalement la sulfadiazine argentique.

### ► Antiseptiques à base d'argent versus sulfadiazine argentique

Les études ayant comparé les traitements antiseptiques à base d'argent aux antibiotiques topiques, la SDA étant la seule représentante de la classe, ont concerné 16 études et 1 368 patients.

#### **Critère de jugement principal : cicatrisation de la plaie**

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les antiseptiques à base d'argent et la SDA en termes de délai d'obtention de la cicatrisation complète : HR = 1,25 (IC<sub>95%</sub> = [0,94 ; 1,67] ; I<sup>2</sup> = 0 %) (3 études, 259 patients).

Les résultats en termes de d'obtention de la cicatrisation après 21 ou 28 jours sont faveur des antiseptiques à base d'argent mais non significatifs et avec une hétérogénéité des résultats modérée : RR = 1,17 (IC<sub>95%</sub> = [1,00 ; 1,37] ; I<sup>2</sup> = 45 %) (5 études, 408 patients).

Les antiseptiques à base d'argent pourraient en moyenne diminuer le délai de cicatrisation de -3,33 jours par rapport à la SDA (IC<sub>95%</sub> = [-4,96 ; -1,70] ; I<sup>2</sup> = 87 %) (10 études, 979 patients).

Cependant, ces résultats ont un faible niveau de certitude en raison de l'imprécision du résultat, du risque de biais des études ou de l'hétérogénéité des résultats.

#### **Critère de jugement principal de tolérance : infections**

Les résultats ne permettent pas de conclure à une fréquence moindre de survenue des infections avec les pansements argentiques comparativement à la SDA : RR = 0,84 ; IC<sub>95%</sub> = [0,48 ; 1,49] ; I<sup>2</sup> = 0 % (4 études).

#### **Critères de jugement secondaires :**

##### Evènements indésirables :

Huit études ont rapporté des données relatives aux événements indésirables (EI) dont 6 avec des pourcentages de patients ayant des EI.

Aucune différence n'a été mise en évidence en termes d'incidence des EI : RR = 0,86 ; IC<sub>95%</sub> = [0,63 ; 1,18] ; I<sup>2</sup> = 0 %).

##### Douleur (EVA) :

La douleur a été évaluée dans 11 études. Les principales mesures correspondaient à la douleur en général et à la douleur lors du changement des pansements.

Les traitements antiseptiques à base d'argent pourraient diminuer la douleur en comparaison de la SDA lors du changement des pansements (différence standardisée entre les moyennes) : -1,20 (IC<sub>95%</sub> = [-1,92 ; -0,49] ; I<sup>2</sup> = 81 %). Toutefois, le niveau de certitude est faible en raison de l'imprécision du résultat et de l'hétérogénéité des résultats est forte, bien que tous les résultats soient en faveur des pansements argentiques.

Une mesure générale de la douleur a été rapportée dans 3 études. Les scores de la douleur pourraient être légèrement inférieurs pour les patients avec des pansements à l'argent comparativement à la SDA (différence standardisée entre les moyennes) : -1,66 (IC<sub>95%</sub> = [-2,06 ; -1,27] ; I<sup>2</sup> = 0 %). Toutefois, le niveau de certitude est faible en raison du biais d'attrition affectant plus de la moitié des patients et en raison de l'imprécision du résultat.

##### Critère secondaire : mortalité

La mortalité a été évaluée dans 3 études. Les résultats ne permettent pas de conclure à une mortalité moindre avec les pansements argentiques comparativement à la SDA : RR = 1,59 ; IC<sub>95%</sub> [0,20 ; 12,64] ; I<sup>2</sup> = 0 %). Ces études comportaient de nombreux biais et l'imprécision du résultat est très importante.



## 07.2 Autres données

### 7.2.1 Données cliniques fournies lors de la réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'ANSM

Le laboratoire avait déposé à l'ANSM un ensemble de données d'efficacité (voir les références en annexe) issues de la littérature dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la sulfadiazine argentique. Une recherche systématique avait été effectuée sur la période 2010 – 2017. Une partie de ces études a été incluse dans la revue Cochrane de Norman et al. (2017).

Selon les conclusions de l'ANSM, ces études ne sont pas démonstratives, toutefois, du fait d'un usage consacré dans le domaine de la prévention et du traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré, car FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) permet d'avoir un pansement qui n'adhère pas à la peau lésée et en raison du risque d'effets indésirables graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir les détails dans le chapitre 04.2 Tolérance), un rapport bénéfice/risque favorable a été maintenu dans une population qui a été restreinte à l'adulte et l'enfant de plus de 2 mois pour la prévention et le traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré.

### 7.2.2 Méta-analyse de Nimia et al (2019)<sup>21</sup>

L'objectif de cette méta-analyse de comparer l'effet de la sulfadiazine argentique à d'autres pansements, avec ou sans argent, pour le traitement topique des brûlures du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degré en termes de cicatrisation et de prévention de la survenue d'infection.

Une revue systématique des études randomisées publiées en portugais, en espagnol et en anglais a été réalisée à partir de plusieurs bases de données. La qualité de la description des études (outil CONSORT) ainsi que des risques de biais (guide Cochrane) ont été évalués pour chaque étude. Les études ont été séparées en 2 groupes : celles ayant comparé la SDA à des pansements à l'argent et celles ayant comparé la SDA à des pansements sans argent.

#### **Résultats :**

Un total de 24 études a été inclus dans la méta-analyse dont 8 ont analysé les 2 critères de jugement, 2 ont analysé uniquement le critère infection et 14 ont analysé uniquement le critère cicatrisation.

Une grande majorité des études a utilisé la sulfadiazine argentique comme groupe comparateur dans le but d'évaluer d'autres types de pansements (20 types différents au total).

Pour l'ensemble des études, la majorité de l'échantillon était composé de patients atteints de brûlures superficielles ou profondes du 2<sup>ème</sup> degré.

Les patients adultes étaient prédominants et 5 essais ont été réalisés chez des patients pédiatriques.

En général, la qualité méthodologique des essais inclus a été relativement faible, bien que certains d'entre eux n'ont qu'un faible risque de biais.

Lors de l'évaluation du risque de biais, les critères Cochrane ont indiqué un haut risque relatif de biais pour les questions relatives à l'aveugle et à l'allocation des traitements.

#### **Résultats sur la cicatrisation**

Sur les 22 études initialement incluses ayant évalué la cicatrisation, seules 9 études ont pu être utilisées pour effectuer la méta-analyse.

Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative en faveur des pansements à l'argent par rapport à la sulfadiazine argentique en termes de jours de cicatrisation nécessaires (différence moyenne : 3,83 jours ; IC<sub>95%</sub> = [2,03 ; 5,62] ; p < 0,0001).

Une différence statistiquement significative a également été mise en évidence pour les pansements sans argent (différence moyenne : 2,9 jours ; IC<sub>95%</sub> = [0,81 ; 5,00] ; p < 0,007).

## **Résultats sur la survenue d'infections**

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les pansements à l'argent et la sulfadiazine argentique (11,34 % vs 7,35 % respectivement ;  $p = 0,05$ , 4 études).

Une différence significative a été mise en évidence en faveur des pansements sans argent (12,97 % vs 25,29 % ;  $p = 0,005$ , 6 études).

Le faible nombre de publications ayant évalué l'infection, la faible qualité méthodologique des études et leur description succincte ne permettent de conclure avec certitude sur ce critère.

## **07.3 Tolérance**

### **► Données de pharmacovigilance**

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de pharmacovigilance de FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) :

- PSUR couvrant la période du 01/10/2010 au 30/06/2016
- PSUR couvrant la période du 01/07/2016 au 31/12/2019
- Données de la base EudraVigilance au 31/12/2019.

#### **PSUR couvrant la période du 01/10/2010 au 30/06/2016 :**

Au cours de la période du 01/10/2010 au 30/06/2016, le nombre de patients exposés à FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) a été de 2 150 250 patients dont 9 556 patients pour la présentation en pot (vente de 47 781 kg en pot et utilisation moyenne de 5 kg/patient pour les surfaces étendues) et 2 140 694 patients pour la présentation en tube de 50 g (vente de 107 034, 715 kg en tube et utilisation moyenne de 0,05 g/patient).

Un total de 48 cas individuels d'EI (32 graves et 16 non graves) a été notifié. Il s'agissait principalement d'affections de la peau et du tissu sous-cutané (22 EI dont 16 graves).

Sur la période comprise entre le 23/09/1999 et le 30/06/2016, l'exposition cumulée à FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) a été estimée à 38 882 536 patients. Pendant cette même période, 40 cas graves correspondant à 83 effets indésirables graves ont fait l'objet d'une notification. Parmi ces effets indésirables graves :

1. Effets hématologiques, 13 cas graves (correspondant à 14 effets indésirables) ont été rapportés :
  - Agranulocytose : 2 cas
  - Neutropénie : 1 cas
  - Neutropénie fébrile : 1 cas
  - Leucopénie : 1 cas
  - Anémie : 1 cas
  - Thrombopénie : 2 cas
  - Pancytopenie : 3 cas
  - Methémoglobinémie : 3 cas
2. Effets cutanés, 18 cas graves (correspondant à 28 effets indésirables) ont été rapportés :
  - Nécrolyse épidermique toxique : 2 cas
  - Syndrome de Stevens-Johnson : 2 cas
  - Argyrie : 1 cas
  - Dermatite exfoliante : 2 cas
3. Effets rénaux, 3 cas graves (correspondant à 7 effets indésirables) rapportés
  - Insuffisance rénale : aucun cas rapporté.

#### **PSUR couvrant la période du 01/07/2016 au 31/12/2019**

À l'issue de la période allant du 01/07/2016 au 31/12/2019, l'estimation du nombre de patients exposés a été de 7 514 830 patients et l'exposition cumulée entre le 23/09/1999 et le 31/12/2019 a été estimée à 46 397 366 patients.

A l'issue de la période allant du 01/07/2016 au 31/12/2019, 57 cas d'EI, correspondant à 113 EI (dont 45 graves et 68 non graves), ont été rapportés dans la base ALLIANCE PHARMA. Il s'agissait principalement :

- d'affections de la peau et du tissu sous-cutané (17 graves et 26 non graves),
- d'affections hématologiques (6 graves)
- d'infections et infestations (6 graves et 1 non grave)
- de troubles généraux et d'anomalies au site d'administration (4 graves et 17 non graves)
- d'affections du système nerveux (3 graves et 2 non graves).

Huit cas d'utilisation hors AMM et de mésusage intentionnel ont été notifiés.

Aucun cas de décès n'a été rapporté au cours de cette période.

Aucun nouvel effet indésirable n'a été mis en évidence.

Les risques importants identifiés pour FLAMMAZINE sont des effets indésirables cutanés sévères, la méthémoglobinémie, l'ictère nucléaire chez les nouveau-nés, l'utilisation chez des patients ayant un déficit en G6PD et l'absorption systémique.

#### Base EudraVigilance :

Au 31/12/2019, 218 cas d'effets indésirables ont été notifiés dans la base EudraVigilance (18 décès, 111 cas graves et 89 cas non graves).

La distribution des cas est comparable à celle de la base de pharmacovigilance d'ALLIANCE PHARMA. Les principales classes d'organes concernées sont :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : 25 % ;
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : 20 % ;
- Infections et infestations : 7 %.

Parmi ces cas, 53 ont été notifiés en France (dont 3 décès, 30 cas graves, 20 cas non graves).

Une revue des 18 cas de décès indique que pour 7 d'entre eux, le produit suspecté a été non correctement codé en tant que sulfadiazine argentique, à la place de sulfadiazine argentique + nitrate de cérium ou sulfadiazine orale. Concernant la distribution des décès par indication pour les 11 cas restants, la sulfadiazine argentique a été utilisée pour traiter des brûlures thermiques dans 4 cas. L'indication dans les autres cas était : syndrome de fuite capillaire (1), *aplasia cutis congenita* (1), pemphigus (1), ulcère variqueux (1), ulcère de la peau (1), cathéter veineux central (1) et cathéter jugulaire (1).

La distribution des cas par motif de décès rapporté a été la suivante : septicémie / choc septique (3), défaillance multi-viscérale (2), absence d'effet (2), réaction anaphylactique (1), agranulocytose (1), *aplasia cutis congenita* (1), cancer du cerveau métastatique et pneumopathie par aspiration (1), colite pseudomembraneuse et mégacolon (1), aggravation d'une nécrolyse épidermique toxique (1), acidose lactique et insuffisance rénale aiguë (1), augmentation du taux d'argent plasmatique avec coma (1), cause inconnue de décès (2).

Aucun motif spécifique n'a été observé, dans la plupart des cas, les rôles respectifs de la sulfadiazine argentique et de la pathologie sous-jacente ne pouvaient être distingués.

En conclusion de l'analyse des données de pharmacovigilance pour la période du 01/07/2016 au 31/12/2019, les risques importants identifiés sont les réactions cutanées graves, l'utilisation chez les enfants de moins de 2 mois et l'absorption systémique. Aucun risque important potentiel n'a été retenu.

#### ► Réévaluation de la sulfadiazine argentique par l'ANSM

Dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'ANSM de la sulfadiazine argentique (toutes spécialités confondues), les données de tolérance issues de la littérature et des PSUR couvrant la période 1999-2016, ainsi que les cas déclarés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ont été analysées.

Cent cinq cas ont été comptabilisés dans la BNPV, dont 8 décès, 54 cas graves, et 43 cas non graves. Parmi ces cas, 91 ont été notifiés pour FLAMMAZINE. Deux cas supplémentaires de décès ont été rapportés dans les PSUR. La mortalité était essentiellement due à la gravité de la pathologie, toutefois, le rôle de la toxicité hématologique dans la mortalité ne peut être exclu.

Les affections de la peau et des tissus sous-cutanés, suivies des affections hématologiques sont majoritaires dans les cas observés. Le même profil est observé pour la sulfadiazine argentique *per*

os ce qui indique qu'il y a un passage systémique lors d'une application locale, conforté par les études pharmacocinétiques.

Les autres toxicités relevées dans la BNPV, ont concerné 2 cas de convulsions, 1 encéphalopathie argentique, 4 cas de toxicité rénale (dont 3 pour lesquels aucun autre médicament suspect n'avait été prescrit), et 3 cas de toxicité hépatique, dont l'analyse n'était pas concluante.

Concernant les populations spécifiques, 17 cas notifiés dans la BNPV ont concerné des enfants âgés de 15 jours à 16 ans avec 9 cas de toxicité hématologique et 7 cas de toxicité cutané. Un cas supplémentaire de méthémoglobinémie a été rapporté dans les PSUR.

En conclusion, les modifications suivantes ont été apportées au RCP le 11/04/2019 (voir les détails en Annexe) :

- Rubrique 4.2 (« Posologie et mode d'administration ») :
  - Ajout de la mention : « Flammazine est contre-indiqué chez le prématuré, le nouveau-né, et le nourrisson de moins de 2 mois (voir rubrique 4.3<sup>25</sup>) ».
  - Ajout de la mention « Les brûlures n'ayant pas cicatrisé après 15 jours d'évolution doivent faire l'objet d'un avis spécialisé auprès d'un service de brûlés. » ;
- Rubrique 4.3 (« Contre-indications ») : ajout d'une contre-indication pour les enfants de moins de 2 mois et pendant l'allaitement si l'enfant est atteint d'un déficit en G6PD et/ou si l'enfant a moins d'un mois ;
- Rubrique 4.8 (« effets indésirables ») : ajout des termes « réactions bulleuses à type de Stevens Johnson et syndromes de Lyell », « cytopénies (leucopénie, neutropénie et plus rarement agranulocytose) » et « insuffisance rénale »,
- Rubrique 5.1 (« Propriétés pharmacodynamiques ») : ajout de la mention « le niveau de preuve d'efficacité de la spécialité Flammazine, crème est faible, mais son utilisation est consacrée par l'usage et s'appuie sur des recommandations de bonne pratique dans la prise en charge des brûlures ».

Par ailleurs, FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) est dorénavant inscrite sur la Liste I.

#### ■ **Données issues du RCP**

- Affections hématologiques et du système lymphatique :
  - Cytopénie (leucopénie, neutropénie, agranulocytose) : fréquence inconnue
- Affections du système immunitaire :
  - Hypersensibilité à type d'urticaire, œdème, réaction anaphylactoïde : fréquence inconnue
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
  - Argyrie, dyschromie cutanée, rash, prurit, éruption cutanée, eczéma, photosensibilisation : fréquence inconnue.
  - Réactions bulleuses sévères à type de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et nécrolyse épidermique toxique (NET) (Cf. rubrique 4.4) : fréquence très rare
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
  - Brûlure au site d'application, suintement : fréquence inconnue
  - Affections du rein et des voies urinaires : Insuffisance rénale aiguë

#### Pédiatrie :

Des effets indésirables hématologiques graves (cytopénie) ont été observés notamment chez les enfants de moins de 2 ans ; dans cette catégorie d'âge, FLAMMAZINE doit être utilisée avec prudence (Cf. rubrique 4.4).

En raison de l'immaturation de leurs systèmes enzymatiques et du risque consécutif d'ictère nucléaire, FLAMMAZINE est contre-indiqué chez le nouveau-né, le prématuré, le nourrisson de moins de 2 mois et chez la femme durant le 1er mois d'allaitement (Cf. rubriques 4.3 et 4.6).

---

<sup>25</sup> Du RCP.

## 07.4 Résumé et discussion

L'évaluation de la sulfadiazine argentique dans la prise en charge des brûlures du 2<sup>nd</sup> et 3<sup>ème</sup> degré repose d'une part sur les données anciennes (29 études publiées de 2010 à 2017) fournies à l'ANSM dans le cadre de la réévaluation de son rapport bénéfice/risque et d'autre part sur des données nouvelles comportant une étude clinique récente publiée en 2019 (étude de Rashaan et al., 2019<sup>19</sup>) et 2 méta-analyses, l'une ayant comparé les antiseptiques topiques à d'autres types de traitements dont la sulfadiazine argentique (revue Cochrane de Norman et al., 2017<sup>20</sup>) et l'autre ayant comparé la sulfadiazine argentique aux pansements comportant ou non de l'argent (Nimia et al., 2019<sup>21</sup>). Selon les conclusions de l'ANSM, les études présentées n'étaient pas démonstratives, toutefois, du fait d'un usage consacré dans le domaine de la prévention et du traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré, car FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) permet d'avoir un pansement qui n'adhère pas à la peau lésée et en raison du risque d'effets indésirables graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital, un rapport bénéfice/risque favorable a été maintenu dans une population qui a été restreinte à l'adulte et l'enfant de plus de 2 mois pour la prévention et le traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré. De plus, il a été ajouté à la rubrique « Posologie » du RCP une mention recommandant **un avis spécialisé auprès d'un service de brûlés dans le cas où les brûlures n'ont pas cicatrisé après 15 jours d'évolution** et la spécialité FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) est dorénavant inscrite sur la Liste I.

L'étude plus récente de Rashaan et al. (2017)<sup>19</sup> a comparé la sulfadiazine argentique au pansement FLAMINAL FORTE à base d'alginate, sans antiseptique (dispositif médical disponible en France), chez 90 adultes ayant des brûlures du 2<sup>nd</sup> degré concernant au moins 1 % de la surface corporelle dont l'origine principale du traumatisme était la flamme. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes en termes de délai de la cicatrisation (critère de jugement principal) : 18 jours dans le groupe FLAMINAL FORTE et 16 jours dans le groupe sulfadiazine argentique crème ;  $p = 0,44$ , NS).

Dans la revue Cochrane de Norman et al. (2017)<sup>20</sup>, la sulfadiazine a été comparée aux antiseptiques à base d'argent (différents types de pansements à l'argent et nitrate d'argent) dans 3 études. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur le délai d'obtention de la cicatrisation complète : HR = 1,25 (IC<sub>95%</sub> = [0,94 ; 1,67] ; I<sup>2</sup> = 0 %). Les résultats en termes de pourcentage de cicatrisation complète après 21 ou 28 jours, en termes de délai moyen de cicatrisation et en termes de réduction de la douleur ne permettent pas de conclure avec certitude à la supériorité des antiseptiques à base d'argent, notamment en raison de l'imprécision des résultats, du risque de biais des études ou de l'hétérogénéité importante des résultats. Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur la survenue des infections.

Dans la méta-analyse de Nimia et al. (2017)<sup>21</sup>, la sulfadiazine argentique a été comparée à des pansements avec ou sans argent (20 types différents) dans 24 études randomisées. Les pansements à l'argent ont été supérieurs à la sulfadiazine argentique en termes de délai jusqu'à la cicatrisation avec une différence moyenne de 3,83 jours (IC<sub>95%</sub> = [2,03 ; 5,62] ; 4 études ; I<sup>2</sup> : 21 % ;  $p < 0,0001$ ). De même, les pansements sans argent ont été supérieurs à la sulfadiazine argentique sur ce critère : différence moyenne : 2,9 jours (IC<sub>95%</sub> = [0,81 ; 5,00] ; 5 études ; I<sup>2</sup> = 87 % ;  $p < 0,007$ ). Ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de la faible qualité méthodologique des études incluses pour un grand nombre d'études et des risques de biais nombreux.

En termes de tolérance, l'analyse des données de pharmacovigilance (période 2010-2016) lors de la réévaluation du bénéfice/risque par l'ANSM avait mis en exergue les risques d'effets indésirables graves cutanés et hématologiques, notamment chez l'enfant lié au passage systémique de la sulfadiazine argentique en application locale. Dans une moindre mesure, une toxicité rénale a été également observée. Ces données ont conduit à la modification du RCP de FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) pour restreindre son utilisation à partir de 2 mois, limiter la durée d'utilisation à 15 jours et compléter le profil de tolérance par l'ajout des réactions bulleuses à type de Stevens Johnson et syndromes de Lyell, des cytopénies (leucopénie, neutropénie et plus



rarement agranulocytose) et de l'insuffisance rénale. Les données de pharmacovigilance plus récentes (période 2016-2019) ont confirmé ce profil de tolérance et n'ont pas mis en évidence de nouveaux effets indésirables.

Au total, l'analyse des données disponibles a appelé les remarques suivantes :

- les études disponibles sont, dans l'ensemble, de faible qualité méthodologique ;
- elles comportent un biais de sélection dans la mesure où la sulfadiazine a été utilisée comme comparateur, celle-ci étant considérée comme le produit de référence, et non comme médicament à évaluer, ce qui introduit un risque de sélection préférentielle d'études qui ont démontré la supériorité ou la non-infériorité par rapport à la sulfadiazine argentique ;
- beaucoup de ces études ont été réalisées dans des pays où les pratiques cliniques sont différentes des pratiques cliniques françaises ;
- les critères de jugement des études étaient le plus souvent le délai jusqu'à obtention de la cicatrisation plutôt que l'évaluation de la survenue des infections, qui correspond à l'AMM de FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) et aux objectifs de la prise en charge locale de la brûlure, c'est-à-dire baisser l'inoculum pour préparer la plaie à un geste chirurgical et éviter une septicémie ;
- le terme de brûlure recouvre des situations cliniques très hétérogènes en termes d'âge, de surface lésée, de zone atteinte et de profondeur des lésions et de comorbidités, qui rendent très difficile la réalisation d'études de qualité dans des groupes homogènes ;
- les études n'ont pas inclus de patients ayant des brûlures étendues, l'inclusion de ces patients étant complexe du fait du fort caractère morbide, de l'instabilité des paramètres hémodynamiques et de la grande variabilité cicatricielle chez un même patient ;
- les études ont inclus majoritairement des patients ayant des brûlures du 2<sup>ème</sup> degré superficielles, qui sont moins à risque de s'infecter, rendant difficile la démonstration d'une efficacité en termes de prévention des infections ;
- les effets indésirables graves sont rares au regard du nombre de patients traités (plus de 46 millions de patients entre le 23/09/1999 et le 31/12/2019) et des quantités de FLAMMAZINE utilisées (5 kg par patient en moyenne en cas de surface étendue) ;
- les effets indésirables graves sont exceptionnellement observés en pratique clinique en France,
- les méthémoglobinémies observées avec la sulfadiazine argentique sont plus généralement dues à l'utilisation de la spécialité FLAMMACERIUM qui associe le nitrate de cérium à la sulfadiazine argentique ;
- le lien de causalité entre la survenue des effets indésirables graves et la sulfadiazine argentique est difficile à établir dans la mesure où les brûlures, notamment les brûlures étendues, peuvent conduire à des complications graves avec, en particulier, des désordres hématologiques importants ;
- seule la spécialité FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique), en raison de sa présentation en crème, permet une application sur des surfaces étendues et des zones particulières comme le visage et les mains contrairement aux pansements antiseptiques ;
- la présentation en crème de la sulfadiazine argentique a également pour intérêt d'apporter un effet antalgique et rafraîchissant (objectif de rafraîchissement de la brûlure au début de la prise en charge) contrairement à la povidone iodée, douloureuse à l'application avec un effet chauffant, ce qui ne permet pas son utilisation en début de prise en charge,
- les enfants de moins de 15 ans représentent 35 % des hospitalisations pour brûlure et les enfants de 1 à 2 ans représentent 55 % des enfants de moins de 5 ans hospitalisés pour brûlure<sup>26</sup>, cependant, à la différence des adultes, qui sont principalement brûlés par les flammes, les enfants sont majoritairement brûlés par des liquides (85 % des cas) ou par contact avec des solides chauds (10 % des cas)<sup>27</sup>, ce qui induit des brûlures moins étendues et moins profondes chez l'enfant (brûlures du 2<sup>ème</sup> degré principalement).

Compte tenu des données cliniques d'efficacité peu robustes et du risque d'effets indésirables graves, quoique rares, notamment chez le jeune enfant, l'impact supplémentaire de FLAMMAZINE

<sup>26</sup> Rigou A and Thélot B. Hospitalisations pour brûlures à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information – France métropolitaine. Santé Publique Fr. (2008)

<sup>27</sup> Paget L et Thélot B. Les victimes de brûlures hospitalisées en France métropolitaine en 2014 et évolution depuis 2009. Synthèse. Santé Publique Fr. (2008)

(sulfadiazine argentique) en termes de morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré. L'impact en termes de qualité de vie (notamment le confort pour le patient lié à un effet antalgique et rafraîchissant de l'application de la sulfadiazine argentique sous forme de crème et lié au changement de pansement moins douloureux qu'avec les pansements imprégnés de solutions antiseptiques) n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié, notamment en cas de brûlures de 2<sup>nd</sup> degré étendues ou atteignant des zones corporelles pour lesquelles les pansements imprégnés de solutions antiseptiques ne sont pas adaptés (visage, mains).

## 08 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Selon les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR), de la Société Francophone de Brûlologie (SFB), de la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) et de l'Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française (ADARPEF) publiées en 2019 sur la « Prise en charge du brûlé grave à la phase aiguë chez l'adulte et l'enfant »<sup>28</sup>, les experts, dans un accord fort, suggèrent pour la réalisation d'un pansement chez le patient brûlé grave à la phase initiale, de couvrir les zones brûlées dès la phase initiale dans l'objectif de limiter la douleur, l'hypothermie et le risque de contamination microbienne jusqu'à l'obtention d'un avis spécialisé.

Le pansement devra être réalisé dans un environnement adapté en termes d'hygiène, et nécessitera le plus souvent une analgésie puissante voire une anesthésie générale. Un nettoyage mécanique des brûlures avec de l'eau de distribution, du liquide salé isotonique ou un antiseptique précède la pose du pansement. De manière générale, le choix du type de pansement dépend notamment de la surface brûlée, de l'aspect local de la brûlure et de l'état général du patient, mais aussi des disponibilités locales. L'utilisation systématique de crèmes ou pommade avant l'interface est optionnelle. Il y a peu d'évidence permettant d'établir la supériorité d'un pansement particulier. Dans ces recommandations, il est considéré que la sulfadiazine argentique est associée à une cicatrisation moins bonne en cas d'utilisation prolongée sur des brûlures superficielles sur la base des résultats d'une revue Cochrane de 2013<sup>29</sup>. Un pansement antiseptique peut être opportun en cas de brûlure étendue ou contaminée. Les antibiotiques topiques ne devraient pas être utilisés en première intention : ils sont à réserver aux cas d'infection cutanée avérée. L'antibioprophylaxie systémique n'est pas recommandée en dehors de la période péri-opératoire car elle expose au risque de sélectionner des bactéries multirésistantes.

Dans les brûlures peu étendues et propres, les pansements recommandés selon l'importance de l'exsudat (ordre croissant) sont :

- les interfaces neutres (Jalonet, Urgotul...)
- les hydrocolloïdes (Duoderm, Laluset, Comfeel...)
- les hydrofibres (Aquacel...)
- les hydrocellulaires (Mepilex, Allevyn, Biostain...)
- les alginates (Algostérel, Flaminal...).

Dans les brûlures étendues ou contaminées, les pansements antiseptiques recommandés sont :

- pansement à base d'antiseptique (chlorhexidine, povidone iodée...)
- pansements à base d'argent (Flammazine, Flammacérium, plaques d'hydrofibres argentiques, plaques d'hydrocellulaires argentiques...).

---

<sup>28</sup> SFAR, SFB, SFMU, ADARPEF. Prise en charge du brûlé grave à la phase aiguë chez l'adulte et l'enfant. Recommandations de pratiques professionnelles. 2019. Disponible sur <https://sfar.org/prise-en-charge-du-brule-grave-a-la-phase-aigue-chez-ladulte-et-lenfant/>

<sup>29</sup> Wasiak J, Cleland H, Campbell F, Spinks A. Dressings for superficial and partial thickness burns (review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013(3):CD002106

En pratique, la povidone iodée est le seul antiseptique ayant une AMM dans la prise en charge des brûlures. En raison du caractère algique de son application, elle ne peut être utilisée dans la phase initiale de la prise en charge. Elle existe sous différentes formes galéniques (pommade, tulle gras, compresse imprégnée, solution).

Parmi les antibiotiques topiques, seuls FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) et FLAMMACERIUM (association sulfadiazine argentique + nitrate de cérium) ont une AMM spécifique pour le traitement des infections cutanées dans le cadre des brûlures. FLAMMACERIUM est cependant réservé aux cas particuliers de brûlures étendues et profondes pour lesquelles la chirurgie d'exérèse ou de greffe doit être retardée, l'effet tannant du nitrate de cérium permettant la formation d'une croûte protectrice dans l'attente du geste chirurgical. Il existe également des compresses et des crèmes associant la sulfadiazine argentique à l'acide hyaluronique (gamme IALUSET PLUS et gamme EFFIDIA PLUS) et des pansements à l'argent qui ont le statut de dispositif médical. Ces dispositifs ne sont pas inscrits sur la liste LPPR. La sulfadiazine argentique et les pansements argentiques sont utilisés dans la phase initiale de la prise en charge, chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 mois. Les pansements argentiques ont pour intérêt de diminuer la douleur de la phase aiguë, contrairement à la povidone iodée.

Il convient de noter que dans la pratique, la prise en charge peut être variable d'un centre à l'autre, bien les pratiques tendent à s'harmoniser sur la base des données cliniques disponibles. Il existe deux approches, l'une macérative permettant un certain développement bactérien qui contribue à la détersion de la plaie et l'autre, utilisée en pédiatrie, laissant la plaie à l'air libre après nettoyage et favorisant son assèchement et l'asepsie. Les tulles-gras sont proscrits en pédiatrie.

En cas de complication infectieuse systémique bactérienne ou fongique déclarée, le traitement sera systémique par antibiotique ou antifongique, choisi sur la base d'un antibiogramme ou de l'identification du champignon responsable de l'infection dans une biopsie.

Par ailleurs, la sulfadiazine argentique est le produit recommandé et mis en réserve pour les situations d'afflux massif de blessés et brûlés en cas d'intoxication à l'ypérite et autres moutardes vésicantes (Afssaps, 2010)<sup>30</sup>. Elle est inscrite sur la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5121-31 du code de la santé publique, fixée par l'arrêté du 27 juillet 2016 publié au JO du 02/08/2016, dans la classe D06 - ANTIBIOTIQUES ET CHIMIOTHERAPIE A USAGE DERMATOLOGIQUE.

### **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :**

#### Compte tenu :

- de données peu robustes étayant l'efficacité de la sulfadiazine argentique dans la prévention et le traitement des infections dans la prise en charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 mois,
- d'un risque d'effets indésirables graves cutanés, hématologiques et rénaux, notamment chez le jeune enfant,

#### mais considérant :

- le caractère exceptionnel des effets indésirables graves au regard de l'exposition cumulée,
- un besoin médical partiellement couvert, notamment en cas de brûlure étendue ou de brûlure atteignant des zones corporelles pour lesquelles les pansements antiseptiques ne sont pas adaptés (visage, mains),
- l'intérêt de disposer de la sulfadiazine argentique sous forme de crème apportant un confort d'application au patient (effet antalgique et rafraîchissant, changement de pansement moins douloureux qu'avec les pansements imprégnés de solutions antiseptiques), cet intérêt restant toutefois à démontrer,

la Commission de la Transparence considère que la spécialité FLAMMAZINE, crème (sulfadiazine argentique) est un traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique de prévention et de traitement des infections dans la prise en charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré chez les adultes et les enfants de plus de 2 mois.



La Commission rappelle que les brûlures prises en charge en médecine de ville n'ayant pas cicatrisé après 15 jours de traitement doivent faire l'objet d'un avis médical auprès d'un service de soins hospitalier spécialisé dans la prise en charge des brûlés conformément au RCP de FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique).

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 09.1 Service Médical Rendu

► Les brûlures graves et étendues sont responsables de perturbations locales avec perte des fonctions de la peau et systémiques multiples. Elles nécessitent une prise en charge hospitalière. Elles s'accompagnent d'une dégradation marquée de la qualité de vie et peuvent engager le pronostic vital.

► FLAMMAZINE, crème (sulfadiazine argentique) entre dans le cadre d'un traitement préventif et curatif des infections liées aux brûlures.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est au mieux faible compte tenu des données cliniques d'efficacité peu robustes étayant l'efficacité de la sulfadiazine argentique dans la prévention et le traitement des infections dans la prise en charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré et d'un risque d'effets indésirables graves, bien que rares au regard de l'exposition cumulée.

► Cette spécialité est un traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique de prévention et de traitement des infections dans la prise en charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré chez les adultes et les enfants de plus de 2 mois (cf rubrique 09 de cet avis).

► Les alternatives thérapeutiques sont des dispositifs médicaux à base de sulfadiazine argentique et d'acide hyaluronique (non-inscrits sur la liste LPPR) ou des pansements à base d'argent, toutefois ces alternatives ne sont pas adaptées à toutes les situations cliniques (brûlures étendues, visage, mains).

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré, notamment lorsqu'elles sont étendues et profondes, en raison du risque de complications infectieuses pouvant aller jusqu'à une septicémie,
- de l'incidence importante des brûlures toutes sévérités confondues, estimée à environ 800 000 brûlures par an dont 7000 à 8000 nécessitent une hospitalisation,
- du besoin médical partiellement couvert identifié, notamment en cas de brûlures de 2<sup>nd</sup> degré étendues ou atteignant des zones corporelles pour lesquelles les pansements imprégnés de solutions antiseptiques ne sont pas adaptés (visage, mains),
- de la réponse partielle au besoin médical en raison d'impact supplémentaire de FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) en termes de morbi-mortalité non démontré. Son efficacité est au mieux faible (données peu robustes) et son utilisation est associée à des risques importants, bien que rares, en termes de tolérance (atteintes cutanées, hématologiques et rénales),
- de l'absence d'impact démontré en termes d'organisation des soins et de parcours de soins et/ou de vie des patients,
- de l'absence d'impact démontré en termes de qualité de vie des patients,

FLAMMAZINE, crème (sulfadiazine argentique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLAMMAZINE, crème (sulfadiazine argentique) est faible dans la nouvelle indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

### Prenant en compte :

- le besoin médical partiellement couvert, notamment en cas de brûlure étendue ou de brûlure atteignant des zones corporelles pour lesquelles les pansements antiseptiques ne sont pas adaptés (visage, mains),
- l'intérêt potentiel mais non démontré de la formulation en crème de FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) en termes de confort pour le patient (effet antalgique et rafraîchissant, changement de pansement moins douloureux qu'avec les pansements imprégnés de solutions antiseptiques),

### mais compte tenu :

- de données peu robustes étayant l'efficacité de la sulfadiazine argentique en crème dans la prévention et le traitement des infections dans la prise en charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 mois,
- d'un risque d'effets indésirables graves, bien que rares au regard de l'exposition cumulée, la Commission de la Transparence considère que la spécialité FLAMMAZINE, crème (sulfadiazine argentique) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prévention et de traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 mois.

## 09.3 Population cible

La population cible de FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique) correspond aux adultes et aux enfants à partir de 2 mois relevant de la prévention et du traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré.

L'enquête *Santé et Protection sociale (SPS)*, réalisée en population générale, en 2000 et 2002 sur les accidents de la vie courante citée dans l'avis de la CNEDIMTS sur IALUSET PLUS (avis du 25/09/2012) et le Rapport d'évaluation de la HAS de 2013<sup>31</sup>, indique un taux d'incidence annuel en 2000 de 18 accidents de la vie courante pour 100 personnes, dont 5,1 % de brûlures.

Les données 2002 sont du même ordre, avec un taux d'incidence trimestriel de 5,8 accidents pour 100 personnes, ce qui correspond à un taux annuel d'environ 18 accidents pour 100 personnes, et un pourcentage de brûlures de 4,9 %. L'application de ces taux à la population française (données INSEE 2021) permet d'estimer le nombre annuel d'accidents de la vie courante à près de 11,3 millions et le nombre annuel de brûlures à environ 560 000.

Ces données ne prennent pas en compte les brûlures provenant d'un accident de la circulation ou d'un accident du travail, ni celles provoquées lors d'une tentative de suicide. Dans les centres de grands brûlés, les accidents de la vie courante représenteraient plus de 70 % des cas, les accidents du travail 18 % et les tentatives de suicide 5,6 %, alors que les victimes d'accidents de la circulation seraient peu nombreuses.

Ainsi, en faisant l'hypothèse que les brûlures consécutives à un accident de la vie courante (soit 260 000 à 560 000 brûlures) représentent 70 % de l'ensemble des brûlures (c'est-à-dire quel que

<sup>31</sup> HAS. Vêtements compressifs sur mesure pour grands brûlés. Rapport d'évaluation 2013  
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique  
Avis version définitive

soit leur type de prise en charge et leur gravité), le nombre de brûlures en France serait d'environ 800 000 par an.

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision l'incidence des brûlures à partir du 2<sup>nd</sup> degré.

A titre indicatif, le rapport de Santé publique France de 2018<sup>32</sup> indique une incidence des patients hospitalisés pour brûlure (brûlures les plus graves) de 12,3/100 000 en 2014 soit 8120 patients. Il convient de noter que l'incidence a diminué entre 2009 et 2014 en raison de l'adoption de mesures préventives telles que la réduction de la température maximale de l'eau chaude du robinet et l'obligation d'installer des détecteurs avertisseurs de fumée. En 2019, le nombre de patients hospitalisés pour brûlure a été de 7339 patients (données du PMSI<sup>33</sup>).

**Par conséquent, l'incidence totale des brûlures en France peut être estimée à 800 000 brûlures par an, les plus graves nécessitant une hospitalisation représentant entre 7000 et 8000 patients par an. Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'incidence des brûlures relevant de l'indication de FLAMMAZINE (sulfadiazine argentine) prises en charge en médecine de ville.**

## 010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnement

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>32</sup> PagetL-M et Thélot B. Les victimes de brûlure hospitalisées en France métropolitaine en 2014 et évolution depuis 2009. Santé publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/traumatismes/brulures/documents/rapport-synthese/les-victimes-de-brulures-hospitalisees-en-france-metropolitaine-en-2014-et-evolution-depuis-2009>

<sup>33</sup> Programme de médicalisation des systèmes d'information.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen : 7 avril 2021 Date d'adoption : 21 avril 2021
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<u>FLAMMAZINE, crème</u> Tube de 50 g (CIP : 34009 320 702 2 8) Pot de 500 mg (CIP : 34009 320 703 2 9)
<b>Demandeur</b>	ALLIANCE PHARMA FRANCE S.A.S.
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) : présentation en tube Collectivités (CSP L.5123-2) : présentations en tube et en pot
<b>AMM</b>	10 janvier 1977 (procédure nationale) Rectificatif du 11 avril 2019 modifiant le libellé de l'indication de l'AMM et différentes rubriques du RCP.
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I
<b>Classification ATC</b>	D06BA01

**012.1 Références bibliographiques**

1. Tang H, Lv G, Fu J, Niu X, Li Y, Zhang M, et al. An open, parallel, randomized, comparative, multicenter investigation evaluating the efficacy and tolerability of Mepilex Ag versus silver sulfadiazine in the treatment of deep partial-thickness burn injuries. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78:1000-7.
2. Adhya A, Bain J, Ray O, Hazra A, Adhikari S, Dutta G, et al. Healing of burn wounds by topical treatment: a randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and nano-crystalline silver. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy.* 2015;6:29-34.
3. Malic C, Verchere C, Arneja JS. Inpatient silver sulphadiazine versus outpatient nanocrystalline silver models of care for pediatric scald burns: A value analysis. *Plast Surg.* 2014;22:99-102.
4. Rashaan ZM, Krijnen P, Klamer RR, Schipper IB, Dekkers OM, Breederveld RS. Nonsilver treatment vs. silver sulfadiazine in treatment of partial-thickness burn wounds in children: a systematic review and meta-analysis. *Wound Repair Regen.* 2014;22:473-82
5. Maghsoudi H, Nezami N, Mirzajanzadeh M. Enhancement of burn wounds healing by platelet dressing. *Int J Burns Trauma.* 2013;3:96-101.
6. Shahzad MN, Ahmed N. Effectiveness of Aloe Vera gel compared with 1% silver sulphadiazine cream as burn wound dressing in second degree burns. *J Pak Med Assoc.* 2013;63:225-30
7. Hoeksema H, Vandekerckhove D, Verbelen J, Heyneman A, Monstrey S. A comparative study of 1% silver sulphadiazine (Flammazine®) versus an enzyme alginogel (Flaminal®) in the treatment of partial thickness burns. *Burns.* 2013;39:1234-41.
8. Black JS, Drake DB. A prospective randomized trial comparing silver sulfadiazine cream with a water-soluble polyantimicrobial gel in partial-thickness burn wounds. *Plast Surg Nurs.* 2015;35:46-9.
9. Yarboro DD. A comparative study of the dressings silver sulfadiazine and Aquacel Ag in the management of superficial partial-thickness burns. *Adv Skin Wound Care.* 2013;26:259-62.
10. Dokter J, Boxmaon H, Oen IMM, van Baar ME, van der Vlies CH. Reduction in skin grafting after the introduction of hydrofiber dressings in partial thickness burns: a comparison between a hydrofiber and silver sulphadiazine. *Burns.* 2013;39:130-5.
11. Saeidinia A, Keihanian F, Lashkari AP, Lahiji HG, Mobayyen M, Heidarzade A, Golchai J. Partial-thickness burn wounds healing by topical treatment: A randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and centiderm. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e6168.
12. Wattanaploy S, Chinaronchai K, Namviriyachote N and Muangman P. Randomized controlled trial of polyhexanide/betaine gel versus silver sulfadiazine for partial-thickness burn treatment. *The International Journal of Lower Extremity Wounds.* 2017;16:45-50.
13. Huang SH, Lin CH, Chang KP, Wu SH, Lin SD, Lai CS, Ou SF, Lee SS. Clinical evaluation comparing the efficacy of aquacel Ag with vaseline gauze versus 1% silver sulfadiazine cream in toxic epidermal necrolysis. *Adv Skin Wound Care.* 2014;27:210-5.
14. Ostlie DJ, Juang D, Aguayo P, Pettiford-Cunningham JP, Erkmann EA, Rash DE, et al. Topical silver sulfadiazine vs collagenase ointment for the treatment of partial thickness burns in children: a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg.* 2012;47:1204-7
15. Oen IM, van Baar ME, Middelkoop E, Nieuwenhuis MK; The Facial Burns Group. Effectiveness of cerium nitrate-silver sulfadiazine in the treatment of facial burns: a multicenter, randomized, controlled trial. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130:274e-283e
16. Gupta SS, Singh O, Bhagel PS, Moses S, Shukla S, Mathur RK. Honey dressing versus silver sulfadiazine dressing for wound healing in burn patients: a retrospective study. *J Cutan Aesthet Surg.* 2011;4:183-7.
17. Chang SC, Hsu CK, Tzeng YS, Teng SC, Fu JP, Dai NT, et al. Deep sole burns in several participants in a traditional festival of the firewalking ceremony in Kee-lung, Taiwan--clinical experiences and prevention strategies. *Burns.* 2012;38:1079-83.
18. Silverstein P, Heimbach D, Meites H, Latenser B, Mazingo D, Mullins F, et al. An open, parallel, randomized, comparative, multicenter study to evaluate the cost-effectiveness, performance, tolerance, and safety of a silver-containing soft silicone foam dressing (intervention) vs silver sulfadiazine cream. *J Burn Care Res.* 2011;32:617-26.
19. Piatkowski A, Drummer N, Andriessen A, Ulrich D, Pallua N. Randomized controlled single center study comparing a polyhexanide containing bio-cellulose dressing with silver sulfadiazine cream in partial-thickness dermal burns. *Burns.* 2011;37:800-4
20. Malik KI, Malik MA, Aslam A. Honey compared with silver sulphadiazine in the treatment of superficial partial-thickness burns. *Int Wound J.* 2010;7:413-7.
21. Mostaque AK, Rahman KB. Comparisons of the effects of biological membrane (amnion) and silver sulfadiazine in the management of burn wounds in children. *J Burn Care Res.* 2011;32:200-9.

22. Radu CA, Gazyakan E, Germann G, Riedel K, Reichenberger M, Ryssel H. Optimizing Suprathel®-therapy by the use of Octenidine-Gel®. *Burns*. 2011;37:294-8.
23. Ryssel H, Gazyakan E, Germann G, Hellmich S, Riedel K, Reichenberger MA, Radu CA. Antiseptic therapy with a polylacticacid-acetic acid matrix in burns. *Wound Repair Regen*. 2010;18:439-44.
24. Grippaudo FR, Carini L, Baldini R. Procutase versus 1% silver sulphadiazine in the treatment of minor burns. *Burns*. 2010;36:871-5.
25. Kolios L, Striepling E, Kolios G, Rudolf KD, Dresing K, Döriges J, et al. The nitric acid burn trauma of the skin. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63:e358-63.
26. Muangman P, Pundee C, Opananon S, Muangman S. A prospective, randomized trial of silver containing hydrofiber dressing versus 1% silver sulfadiazine for the treatment of partial thickness burns. *Int Wound J* 2006;7:271-6. Ou 2010
27. Moharamzad Y, Panahi Y, Beiraghdar F, Feizi I. Clinical efficacy of a topical herbal cream (Aloe vera, Geranium robertianum and Lavandula stoechas) in second-degree burn wounds. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2010;107(S1):466.
28. Panahi Y, Beiraghdar F, Akbari H, Bekhradi H, Taghizadeh M, Sahebkar A. A herbal cream consisting of Aloe vera, Lavandula stoechas, and Pelargonium roseum as an alternative for silver sulfadiazine in burn management. *Asian Biomedicine*. 2012;6:273-8.
29. Singh O, Gupta SS, Soni M, Moses S, Shukla S, Mathur RK. Collagen dressing versus conventional dressings in burn and chronic wounds: a retrospective study. *J Cutan Aesthet Surg*. 2011;4:12-6.

## 012.2 Tableau comparatif des RCP de FLAMMAZINE en vigueur au 03/10/2016 et au 11/04/2019

LIBELLE du RCP du 3 octobre 2016	LIBELLE du RCP du 11/04/2019
<p><b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b></p> <p><b>FLAMMAZINE, crème</b></p>	<p><b>DENOMINATION DU MEDICAMENT</b></p> <p><b>FLAMMAZINE, crème</b></p>
<p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b></p> <p>Sulfadiazine argentique ..... 1 g</p> <p style="text-align: center;">Pour 100 g de crème</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>	<p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b></p> <p>Sulfadiazine argentique..... 1 g</p> <p style="text-align: center;">Pour 100 g de crème</p> <p>Excipient(s) à effet notoire : chaque gramme de Flammazine contient 70 mg de propylèneglycol (E1520) et 40 mg d'alcool cétylique.</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
<p><b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b></p> <p><b>CRÈME.</b></p>	<p><b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b></p> <p><b>CRÈME.</b></p>
<p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b></p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement antiseptique d'appoint des plaies infectées et des brûlures.</li> <li>Traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.</li> </ul> <p>Les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants : ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>	<p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b></p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>FLAMMAZINE est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 2 mois pour la prévention et le traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2nd degré.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p>

<p><b><u>Mode d'administration</u></b></p> <p>Voie externe.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La crème peut être, soit préalablement appliquée sur une gaze stérile, soit étalée directement sur la plaie en couche de 2 à 3 mm d'épaisseur environ. Avant de renouveler les applications (en principe toutes les 24 heures), il convient de nettoyer la plaie par lavage à l'eau ou avec une solution saline isotonique.</li> <li>• Les taches sur le linge ou la literie disparaissent facilement au lavage.</li> </ul>	<p><u>Posologie</u></p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p><u>Flammazine est contre-indiqué chez le prématuré, le nouveau-né, et le nourrisson de moins de 2 mois (voir rubrique 4.3).</u></p> <p><b><u>Mode d'administration</u></b></p> <p>Voie <b>cutanée</b>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La crème peut être, soit préalablement appliquée sur une gaze stérile, soit étalée directement sur la plaie en couche de 2 à 3 mm d'épaisseur environ. Avant de renouveler les applications (en principe toutes les 24 heures), il convient de nettoyer la plaie par lavage à l'eau ou avec une solution saline isotonique.</li> <li>• <b>Les brûlures n'ayant pas cicatrisé après 15 jours d'un traitement par FLAMMAZINE doivent faire l'objet d'un avis médical auprès d'un service de soins hospitalier spécialisé dans la prise en charge des brûlés.</b></li> </ul>
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité aux sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p> <p>Ne pas utiliser chez le nouveau-né et le prématuré.</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité <b>à la sulfadiazine argentique</b>, aux sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p> <p><b>Enfant de moins de 2 mois : prématuré, nouveau-né, nourrisson de moins de 2 mois (Cf. rubrique 4.8).</b></p> <p><b>Pendant l'allaitement si l'enfant est atteint d'un déficit en G6PD et/ou si l'enfant a moins d'un mois (Cf. rubriques 4.6 et 4.8).</b></p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><b><u>Mise en garde</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bien que la résorption transcutanée soit faible, on ne peut exclure le risque des effets systémiques. Ils sont d'autant plus à redouter que l'antiseptique est utilisé sur une grande surface, sous pansement occlusif sur une peau lésée (notamment brûlée), une muqueuse, une peau de prématuré ou de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches au niveau du siège)</li> <li>• Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.</li> </ul> <p><b><u>Précautions d'emploi</u></b></p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><b><u>Mises en garde</u></b></p> <p><b>En raison d'un risque de dyschromie cutanée, il doit être conseillé aux patients d'éviter de s'exposer au soleil (voir section 4.8).</b></p> <p><b>Des réactions cutanées mettant en jeu le pronostic vital telles que syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été rapportées avec la sulfadiazine.</b></p> <p><b>Il convient de rappeler aux patients les signes et les symptômes associés et de surveiller étroitement toutes réactions cutanées.</b></p>



Chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique, éviter l'application sur les plaies ouvertes, surtout les ulcères (voir rubrique 4.8).

Ce médicament contient du propylèneglycol et peut provoquer des irritations cutanées.

Le risque de survenue est le plus élevé durant les premières semaines de traitement. En cas de survenue de symptômes ou signes de SJS ou NET (par exemple éruption cutanée progressive souvent associée à des cloques ou lésions des muqueuses), le traitement par Flammazine doit être arrêté.

Les meilleurs résultats dans la gestion d'un SJS ou d'une NET dépendent d'un diagnostic précoce et de l'arrêt immédiat de tout médicament suspect. L'arrêt précoce est associé à un meilleur pronostic.

Si le patient a développé un SJS ou une NET sous Flammazine, Flammazine ne doit jamais être ré-administré à ce patient.

En raison de la variabilité de la résorption transcutanée, le risque d'effets systémiques ne peut être exclu. Ceux-ci sont d'autant plus à redouter que Flammazine est utilisée sur une grande surface et/ou en traitement prolongé, sous pansement occlusif, sur une peau lésée (notamment brûlée), sur une muqueuse ou sur une peau de nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet de l'occlusion des couches au niveau du siège). Aussi, Flammazine doit être utilisée avec prudence chez le jeune enfant de moins de 2 ans en raison du passage systémique accru.

Le passage systémique de la sulfadiazine expose au risque de complications générales des sulfamides : hématologiques, rénales, immunologiques et cutanées ; une insuffisance rénale ou hépatique majore ce risque (voir rubrique 4.8).

Des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés chez des sujets déficitaires en G6PD avec la sulfadiazine administrée par voie locale. Sa prescription doit donc être de principe écartée, et le recours à une alternative thérapeutique, si elle existe, est fortement recommandé. En l'absence d'alternative, la décision doit prendre en compte pour chaque patient, le risque d'hémolyse et le bénéfice potentiel attendu du traitement. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle devra être dépistée.

Dès l'ouverture du conditionnement d'une préparation à visée antiseptique, une contamination microbienne est possible.

#### **Précautions d'emploi**

Utiliser avec précaution chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère.

Utiliser avec précaution chez les acétyleurs lents et chez les patients souffrants d'une insuffisance hépatique sévère.

	<p>Ce médicament contient du propylène glycol et peut causer des irritations cutanées.</p> <p>Ce médicament contient de l'alcool cétylique pouvant provoquer des irritations cutanées (par exemple dermatite de contact)</p> <p>Les tâches de crème sur le linge ou la literie disparaissent facilement au lavage.</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><b><u>Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR</u></b></p> <p>De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><b><u>Association faisant l'objet de précautions d'emploi</u></b></p> <p><b>+METHOTREXATE</b></p> <p>Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate.</p> <p>Précaution d'emploi : dosage des concentrations de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.</p> <p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p><b>+ AUTRES MÉDICAMENTS MÉTHÉMOGLOBINISANTS</b> (acetylsulfafurazol, benzocaïne, dapsonne, flutamide, metoclopramide, prilocaïne, sodium (nitroprussiate de), sulfadoxine, sulfafurazol, sulfaguanidine, sulfaméthizol, sulfaméthoxazole) : Risque d'addition des effets méthémoglobinisants.</p> <p><b>+ ANTIVITAMINES K</b> (acenocoumarol, fluindione, warfarine) : ANTI-INFECTIEUX ET INR</p> <p>De nombreux cas d'augmentation de l'activité des <b>antivitamines K</b> ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, <b>qui imposent, dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.</b></p> <p><b>+ VACCIN ORAL VIVANT ATTENUÉ CONTRE LA TYPHOÏDE</b> : Flammazine doit être évité 3 jours avant et 3 jours après l'administration de ce vaccin.</p>
<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>À éviter durant la grossesse et l'allaitement faute de données cliniques et expérimentales exploitables.</p>	<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p><b><u>Grossesse</u></b></p> <p><i>Données liées à l'argent</i></p>

	<p>Les données animales et cliniques liées à l'argent sont insuffisantes. La survenue d'effets indésirables fœtaux et néonataux en cas d'administration prolongée n'a pas été évaluée.</p> <p><i>Données liées à la sulfadiazine</i></p> <p>La sulfadiazine passe le placenta à tous les stades de la grossesse. Il existe des données limitées sur l'utilisation de la sulfadiazine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure à une toxicité de la reproduction avec la sulfadiazine. Certains sulfamides ont mis en évidence un effet tératogène (fentes palatines).</p> <p>Par conséquent, l'utilisation de Flammazine ne peut être envisagée qu'en l'absence d'alternative thérapeutique, et plus particulièrement durant le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. En effet, une exposition pendant le dernier trimestre de grossesse expose au risque potentiel d'ictère grave voire nucléaire chez le nouveau-né par déplacement de la bilirubine. De plus, en cas de déficit congénital en G6PD, la survenue d'une hémolyse néonatale est possible si le traitement est administré en fin de grossesse. Dans le cas d'un traitement en fin de grossesse, une surveillance néonatale (ictère, hyperbilirubinémie) s'impose.</p> <p><b><u>Allaitement</u></b></p> <p>Le passage de l'argent dans le lait maternel est inconnu. La sulfadiazine passe dans le lait maternel.</p> <p>L'allaitement est contre-indiqué dans le cas où l'enfant présente un déficit en G6PD afin de prévenir la survenue d'hémolyse (Cf. rubrique 4.3).</p> <p>Des ictères graves voire nucléaires ont été rapportés chez le nouveau-né avec certains sulfamides. En conséquence, l'allaitement est contre-indiqué chez le nouveau-né de moins d'un mois en raison de l'immaturation de son système enzymatique (Cf. rubriques 4.3 et 4.8). Au-delà de cet âge, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement prolongé ou sur des surfaces étendues.</p>
<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Sans objet.</p>	<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Flammazine n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quelques eczématisations de contact ont été signalées.</li> <li>• Photosensibilisation.</li> </ul>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables sont listés ci-dessous par discipline médicale (System Organ Class (SOC)) et par fréquence.</p>

- En cas de plaies ouvertes, le passage systémique de la sulfadiazine expose au risque de complications générales des sulfamides : hématologiques, rénales, intestinales et cutanées ; une insuffisance rénale ou hépatique majore ce risque.
- On a observé de rares cas de leucopénies associés au traitement avec Flammazine.
- Bien qu'il n'ait pas été rapporté d'effet d'argyrisme, ce risque ne peut être exclu (cf. rubrique 4.4).
- Il peut se produire à la surface de la plaie un exsudat stérile.
- Flammazine ne modifie pas la balance électrolytique.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

Les fréquences sont définies ci-après : très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rares ( $< 1/10\ 000$ ), et fréquence inconnue (impossible à estimer sur la base des données disponibles).

<b>Classification par discipline médicale (SOC)</b>	<b>Effets indésirables</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Fréquence inconnue</i>  Cytopénie (leucopénie, neutropénie, agranulocytose)
Affections du système immunitaire	<i>Fréquence inconnue</i>  Hypersensibilité à type d'urticaire, œdème, réaction anaphylactoïde
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquence inconnue</i>  Argyrie, dyschromie cutanée, rash, prurit, éruption cutanée, eczéma, photosensibilisation  <i>Très rare</i>  Réactions bulleuses sévères à type de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et nécrolyse épidermique toxique (NET) (Cf. rubrique 4.4)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Fréquence inconnue</i>  Brûlure au site d'application, suintement

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence inconnue

Insuffisance rénale aiguë

#### **Population pédiatrique**

Des effets indésirables hématologiques graves (cytopénie) ont été observés notamment chez les enfants de moins de 2 ans ; dans cette catégorie d'âge, FLAMMAZINE doit être utilisée avec prudence (Cf. rubrique 4.4).

En raison de l'immaturation de leurs systèmes enzymatiques et du risque consécutif d'ictère nucléaire, FLAMMAZINE est contre-indiqué chez le nouveau-né, le prématuré, le nourrisson de moins de 2 mois et chez la femme durant le 1<sup>er</sup> mois d'allaitement (Cf. rubriques 4.3 et 4.6).

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

#### 4.9. Surdosage

Un passage systémique n'est pas exclu et dépendra de l'étendue de la gravité de lésions traitées, des doses et de la durée du traitement.

L'augmentation des niveaux sériques d'argent après une utilisation prolongée de doses élevées de sulfadiazine argentique peut entraîner des symptômes d'origine neurologique, rénale, hépatique, respiratoire, gastro-intestinale, hématologique.

Par ailleurs, une décoloration bleu-gris de la peau et des yeux peut être observée.

Le traitement du surdosage doit comprendre l'arrêt de toutes les substances contenant de l'argent et les mesures traditionnelles de soin.

#### 4.9. Surdosage

Un passage systémique n'est pas exclu et dépendra de l'étendue de la gravité de lésions traitées, des doses et de la durée du traitement.

#### **Symptômes :**

L'augmentation des niveaux sériques d'argent après une utilisation prolongée de doses élevées de sulfadiazine argentique peut entraîner des symptômes d'origine neurologique, rénale, hépatique, respiratoire, gastro-intestinale, hématologique.

Par ailleurs, une décoloration bleu-gris de la peau et des yeux peut être observée.

#### **Traitement :**

Le traitement du surdosage doit comprendre l'arrêt du médicament et un traitement symptomatique. Si nécessaire, une surveillance ambulatoire de la fonction rénale et de l'hémogramme doit être instaurée. La sulfadiazine absorbée est rapidement dialysable, par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactérien, sulfamide local, code ATC : D06BA01

#### **Mécanisme d'action**

On considère que la sulfadiazine argentique libère peu à peu l'ion argent dont le pouvoir bactéricide s'associe au pouvoir bactériostatique de la sulfonamide libérée ; Flammazine est essentiellement efficace sur les germes gram négatifs, tels que *Pseudomonas aeruginosa* (bacille pyocyanique) *Aerobacter aerogenes* (*Enterobacter*), *Klebsiella pneumoniae* (bacille de Friedlaender ou bacille de Neumann) ainsi que sur le staphylocoque doré. L'application de la crème n'est pas douloureuse.

#### *Spectre d'activité antibactérienne de la sulfadiazine :*

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières résistances :

S ≤64 mg/l et R >256 mg/l

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces.

Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Antibactérien, sulfamide local, code ATC : D06BA01**

Le niveau de preuve d'efficacité de la spécialité Flammazine crème est faible, mais son utilisation est consacrée par l'usage et s'appuie sur des recommandations de bonnes pratiques concernant la prise en charge des brûlures.

#### **Mécanisme d'action**

On considère que la sulfadiazine argentique libère peu à peu l'ion argent dont le pouvoir bactéricide s'associe au pouvoir bactériostatique de la sulfonamide libérée. Flammazine est essentiellement efficace sur les germes gram négatifs, tels que *Pseudomonas aeruginosa* (*bacille pyocyanique*), *Aerobacter aerogenes* (*Enterobacter*), *Klebsiella pneumoniae* ainsi que sur le staphylocoque doré. L'application de la crème n'est pas douloureuse.

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (>10%) (valeurs extrêmes)
<b>ESPÈCES SENSIBLES</b>	
<b>Aérobies à Gram positif</b>	
<i>Corynébactéries</i>	10 - 30 %
<i>Listeria</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 - 80 %
<i>Staphylococcus à coagulase négative</i>	20 - 90 %
<i>Streptococcus</i>	10 - 40 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 - 70 %
<b>Aérobies à Gram négatif</b>	
<i>Citrobacter freundii</i>	10 - 40 %
<i>Enterobacter</i>	10 - 40 %
<i>Escherichia coli</i>	10 - 60 %
<i>Haemophilus</i>	10 - 50 %
<i>Klebsiella</i>	20 - 60 %
<i>Morganella</i>	10 - 30 %
<i>Pasteurella</i>	
<i>Proteus</i>	10 - 30 %
<i>Salmonella</i>	
<i>Shigella</i>	
<i>Vibrio cholerae</i>	
<b>Anaérobies</b>	
<i>Peptostreptococcus</i>	
Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (>10%) (valeurs extrêmes)
<b>Autres</b>	
<i>Borrelia</i>	
<i>Pneumocystis carinii</i>	
Spirochètes	
<i>Toxoplasma</i>	
<b>ESPÈCES RÉSISTANTES</b>	
<b>Aérobies à Gram positif</b>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	
<i>Lactobacillus</i>	
<b>Autres</b>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	

<p>Remarque : ce spectre correspond à celui de la forme systémique de ce principe actif. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues <i>in situ</i> sont très supérieures aux concentrations plasmatisques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations <i>in situ</i>, sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit <i>in situ</i>.</p>	
<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>Après application externe :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dans le sang <ul style="list-style-type: none"> <li>○ la concentration de l'argent est inférieure à 5ng/g chez le sujet à peau saine et à 300ng/g chez le sujet brûlé ;</li> <li>○ la sulfamidémie est de 0,2 à 5 mg pour 100 ml chez le sujet brûlé</li> </ul> </li> <li>• dans les urines <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chez les grands brûlés recevant 5 à 10 g de sulfadiazine argentique (500 g à 1 kg de crème), on retrouve la sulfamide à des taux variant de 5 à 200 mg/100 ml, soit 50 mg à 2 g par 24 heures.</li> </ul> </li> </ul>	<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p><b><u>Absorption</u></b></p> <p>Après application externe :</p> <p>dans le sang  la concentration de l'argent est inférieure à 5 ng / g chez le sujet à peau saine et à 300 ng / g chez le sujet brûlé ;  la sulfamidémie est de 0,2 à 5 mg pour 100 ml chez le sujet brûlé</p> <p><b><u>Distribution</u></b></p> <p>L'argent est distribué aux tissus de l'organisme tels que le foie, les reins et le cerveau. La sulfadiazine se lie aux protéines.</p> <p><b><u>Biotransformation</u></b></p> <p>La sulfadiazine est acétylée dans le foie.</p> <p><b><u>Élimination</u></b></p> <p>La sulfadiazine et l'argent sont excrétés par les reins.</p> <p>Après application externe chez les grands brûlés recevant 5 à 10 g de sulfadiazine argentique (500 g à 1 kg de crème), on retrouve la sulfadiazine dans les urines à des taux variant de 5 à 200 mg/100 ml, soit 50 mg à 2 g par 24 heures.</p> <p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Non renseigné.</p>