

Séance n°4
Commission de suivi du rapport
entre les bénéfiques et les risques
des produits de santé

Compte rendu de la séance du 11 avril 2017

Membres de la Commission présents :

Pierre AMBROSI
Joël ANCELLIN
Sylvain BOUQUET
Pascale DUGAST
Catherine DUMARTIN
Lise DURANTEAU
Agnès FOURNIER
Bernard GLATT
Annie Pierre JONVILLE-BERA
Véronique OLIVIER
Claude SICHEL
Nathalie TEINTURIER
Philippe TRACOL

Membres de la Commission absents ou excusés :

Francis ABRAMOVICI
Antoine PARIENTE
Marie-Christine PERAULT-POCHAT
Estelle POINTAUX
Catherine SGRO

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Béatrice POROKHOV, direction de la surveillance (SURV), pôle pharmacovigilance, addictovigilance, évaluateur surveillance bénéfique/risque

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction scientifique et de la stratégie européenne-DSSE, pôle affaires scientifiques et coordination des instances [ASCI]) :

Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire
Patricia ESTRELLA, gestionnaire
Marie-Lise MIGUERES, responsable du pôle
Émilie NENOFF, coordonnateur des affaires scientifiques et des instances

Intervenants de l'ANSM :

Laura ANDREOLI, direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (NEURHO), équipe produits neurologie, psychiatrie, anesthésie et médicaments de l'addiction à l'alcool (SYNAPS), évaluateur vigilances
Brigitte BRIAND, Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS), équipe produits dispositifs médicaux d'orthopédie & autres chirurgies, évaluateur contrôle de conformité
Khodor CHATILA, direction NEURHO, équipe produits (SYNAPS), évaluateur clinique efficacité et sécurité
Sandrine COLAS, direction scientifique et de la stratégie européenne (DSSE), pôle épidémiologie des produits de santé, évaluateur épidémiologiste
Cédric COLLIN, DSSE, Pôle épidémiologie des produits de santé, évaluateur épidémiologiste
Catherine DEGUINES, direction NEURHO, chef équipe produits SYNAPS

Nathalie DUMARCET, direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, et des maladies métaboliques rares (INFHEP), chef équipe produits dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares

Gwennaëlle EVEN, direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie (CARDIO), chef équipe produits cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie et stomatologie

Brigitte HEULS, directrice DMTCOS,

Adrien INOUBLI, direction NEURHO, équipe produits antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac, évaluateur conformité qualité pharmaceutique et coordonnateur de projet

Jessika JEAN-JACQUES, direction DMTCOS, équipe produits dispositifs médicaux d'orthopédie & autres chirurgies, évaluateur matériovigilances

Aude LE MONNIER, direction CARDIO, évaluateur pharmacovigilance

Marc MARTIN direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles (ONCOH), chef équipe produits hématologie, immunotransplantation, néphrologie

Cyndie PICOT, direction SURV, équipe produits pharmacovigilance, addictovigilance, évaluateur grossesses et toxicovigilance

Jean-Michel RACE, directeur CARDIO

Martine REIDIBOYM, direction CARDIO, équipe produits endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie, évaluateur clinique efficacité et sécurité

Marie-Laure VEYRIES, direction SURV, évaluateur

Autres participants ANSM

Théo BLAISE, direction CARDIO, équipe produits cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie et stomatologie, interne

Céline CHARTIER, direction ONCOH, équipe produits hématologie, immuno-transplantation, néphrologie, évaluateur vigilances

Tiphaine CANARELLI, direction de la communication et de l'information, chef de pôle information des professionnels et du public

Philippe CAVALIÉ, direction SURV, Référent économie des produits de santé

Céline DRUET, directrice adjointe CARDIO

Françoise GOEBEL, direction CARDIO, équipe produit cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie, évaluateur vigilances (pharmacovigilance)

Hanane LAOUAR, DSSE, pôle épidémiologie des produits de santé, interne

Sara MIRANDA, DSSE, pôle épidémiologie des produits de santé, évaluateur épidémiologiste

Camille PIZZOFERRATO, direction INFHEP, équipe produits dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares, interne

Philippe VELLA, directeur NEURHO

Autres participants externes

Adeline JOUAN, Codexa, rédactrice

Nicolas BOHIN, Films de l'Arche

Audrey MOTTIER, Films de l'Arche

Docteur Françoise BAVOUX, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Paris Cochin pour le dossier relatif à la spécialité Théralène® (alimémazine)

En audioconférence :

Docteur Françoise HARAMBURU, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux pour le dossier relatif à la spécialité Ginkor fort® (troxérutine, chlorhydrate d'heptaminol et extrait de ginkgo biloba)

Docteur Nadine PETITPAIN, membre du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Nancy pour le dossier relatif aux spécialités suxaméthonium (Célocurine® 50 mg/ml, solution injectable/Suxaméthonium Aguetant® 50 mg/ml, solution injectable/Suxaméthonium Biocodex® 50 mg/ml, solution injectable [Chlorure de suxaméthonium])

Autres participants externes auditionnés :

Docteur Christian DELAUNAY, président du Conseil national professionnel de la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (CNP-SOFCOT) pour le dossier relatif aux prothèses de hanches avec tige à col modulaire

Docteur Jean-Alain EPINETTE, représentant la Société Française de la Hanche et du Genou (SFHG) pour le dossier relatif aux prothèses de hanches avec tige à col modulaire

En audioconférence :

Professeur Francis BONNET, président de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) pour le dossier relatif aux spécialités à base de suxaméthonium (Célocurine® 50 mg/ml, solution injectable/Suxaméthonium Aguetant® 50 mg/ml, solution injectable/Suxaméthonium Biocodex® 50 mg/ml, solution injectable (Chlorure de suxaméthonium))

Ordre du jour réalisé

1	COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 13 DECEMBRE 2016 (AVIS)	5
2	ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (INFORMATION)	5
3	DOSSIERS THEMATIQUES	5
3.1	Arrêt de commercialisation	5
3.1.1	Arrêt de la spécialité Péthidine Renaudin®, 50mg/ml solution injectable en ampoule (chlorhydrate de péthidine) (information)	5
3.1.2	Arrêt de commercialisation de la spécialité Covatine® 50mg (chlorhydrate de captodiamine) (information)	6
3.2	Révision/réévaluation du rapport bénéfice risque des produits de santé (Avis)	6
3.2.1	Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de la spécialité Théralène® (alimémazine) (Avis)	6
3.2.2	Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de la spécialité Ginkor fort® (troxérutine, chlorhydrate d'heptaminol et extrait de ginkgo biloba) (Avis)	13
3.3	Vigilance et surveillance des produits de santé (par exemple les mesures à prendre suite à des signaux de vigilance, des erreurs médicamenteuses ou des usages non conformes de produits de santé ou suite à des études de pharmaco-épidémiologie)	17
3.3.1	Vasoconstricteurs oraux : effets indésirables graves cardiovasculaires et neurologiques (Avis)	17
3.3.2	Usages hors autorisation de mise sur le marché (AMM) et risque tératogène du mycophénolate (Cellcept® et génériques, Myfortic®) : mesures à prendre (Avis)	21
3.3.3	Prothèses de hanche avec tiges à col modulaire (Avis)	25
3.4	Modifications substantielles des autorisations de mise sur le marché de médicaments et notamment des modifications des conditions de prescription et de délivrance des produits (CPD) et des résumés des caractéristiques des produits (RCP)	30
3.4.1	Spécialités à base de suxaméthonium (Célocurine® 50 mg/ml, solution injectable/Suxaméthonium Aguetant® 50 mg/ml, solution injectable/Suxaméthonium Biocodex® 50 mg/ml, solution injectable (Chlorure de suxaméthonium) : réévaluation du rapport bénéfice/risque et mesures à prendre (Avis)	30
4	QUESTIONS DIVERSES	32

Le Président ouvre la séance à 9 heures 40.

Le quorum est atteint avec 9 membres présents, puis 13 (arrivée de Pascale DUGAST au cours du point 3.1.1, puis de Philippe TRACOL et Sylvain BOUQUET au cours du point 3.2.1, puis de Bernard GLATT au cours du point 3.3.2)

1 Compte rendu de la séance du 13 décembre 2016 (Avis)

Le compte rendu de la séance du 13 décembre 2016 est adopté à l'unanimité¹.

2 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Concernant les membres de la Commission, une situation de conflit d'intérêts de type 2 a été retenue pour Nathalie TEINTURIER sur le dossier sur les usages hors autorisation de mise sur le marché (AMM) et risque tératogène du mycophénolate.

Concernant les agents de l'ANSM, une situation de conflit d'intérêts de type 2 a été retenue pour Béatrice POROKHOV sur les dossiers vasoconstricteurs oraux et usages hors AMM et risque tératogène du mycophénolate.

Concernant les experts externes auditionnés, une situation de conflit d'intérêts de type 2 a été retenue pour le Docteur Christian DELAUNAY, sur le dossier des prothèses de hanche.

3 Dossiers thématiques

3.1 Arrêt de commercialisation

3.1.1 Arrêt de la spécialité Péthidine Renaudin®, 50mg/ml solution injectable en ampoule (chlorhydrate de péthidine) (information)

Un EVALUATEUR rappelle que la péthidine est un agoniste pur des récepteurs μ , qui présente une action analgésique cinq à dix fois inférieure à celle de la morphine. Elle est disponible sous forme de solution injectable. La spécialité Péthidine Renaudin® a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en août 1997.

Dans le cadre du programme de l'Agence de révision/réévaluation de la balance bénéfice/risque des médicaments, il avait été constaté que la Haute autorité de santé (HAS) avait identifié, pour cette spécialité, un rapport efficacité/effets indésirables faible. S'y ajoute un service médical rendu (SMR) limité dans certaines de ses indications, comme les douleurs chroniques sévères non cancéreuses. La spécialité est actuellement indiquée dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.

La Péthidine Renaudin® reste toutefois autorisée et commercialisée en Europe. En France, les chiffres de ventes font état d'une faible utilisation et d'une tendance à la baisse.

Les données cliniques sur l'efficacité de la spécialité versées dans le dossier s'avèrent très limitées, le visa de commercialisation datant de 1974.

Une recherche d'utilisation particulière ou hors AMM a été menée en 2016. Deux utilisations potentielles, en obstétrique et en soins palliatifs, ont ainsi été identifiées.

Il indique que le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs (SFAP) ont estimé que ce produit ne présentait plus d'intérêt, notamment en raison de la toxicité d'un métabolite.

Une réévaluation a ensuite été demandée afin de compléter les données d'évaluation, notamment en matière d'efficacité et de sécurité. Le Laboratoire titulaire de l'AMM a indiqué, par courrier d'octobre 2016, qu'il suspendrait la commercialisation de cette spécialité à l'épuisement des stocks, prévu en septembre 2018. Le Laboratoire a également précisé qu'aucune nouvelle production ne serait réalisée, et qu'il demanderait l'abrogation de l'AMM à cette date.

Enfin, en raison de l'existence d'alternatives thérapeutiques nombreuses et présentant un rapport bénéfice/risque clairement établi, l'ANSM ne s'oppose pas à cette abrogation d'AMM.

¹ Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, et Nathalie TEINTURIER.

Pascale DUGAST rejoint la séance.

Pierre AMBROSI insiste sur l'importance, lorsqu'un médicament fait l'objet d'un arrêt de commercialisation, d'abroger également l'AMM, pour le cas où le produit ressurgirait sous un autre nom depuis un autre pays.

L'évaluateur quitte la séance.

Un évaluateur et Catherine DEGUINES rejoignent la séance.

3.1.2 Arrêt de commercialisation de la spécialité Covatine® 50mg (chlorhydrate de captodiamine) (information)

Un EVALUATEUR rappelle que la spécialité Covatine® (chlorhydrate de captodiamine) est un psychotrope indiqué dans le traitement de l'anxiété. Elle a été commercialisée en France en 1974 et n'est plus disponible depuis 2014, sa production ayant été interrompue fin 2012.

Le rapport bénéfice/risque de cette spécialité a été réévalué dans le cadre du programme de révision/réévaluation des médicaments dont les autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005. La réévaluation faite avec le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Nice conclut à un rapport bénéfice/risque défavorable, en raison d'un manque de données d'efficacité.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France a été informé des conclusions de cette réévaluation, et l'AMM a été abrogée en décembre 2016.

3.2 Révision/réévaluation du rapport bénéfice risque des produits de santé (Avis)

3.2.1 Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de la spécialité Théralène® (alimémazine) (Avis)

Le Docteur Françoise BAVOUX, représentante du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Paris Cochin) et un évaluateur rejoignent la séance.

Un EVALUATEUR explique que le Théralène®, contenant de l'alimémazine, est commercialisée en France depuis 1960 sous trois formes pharmaceutiques :

- Théralène 5mg®, comprimé, en boîte de 50 comprimés ;
- Théralène 4 %®, solution buvable en gouttes, en flacon de 30 ml muni d'une pipette graduée en gouttes, une goutte correspondant à 1mg d'alimémazine base ;
- Théralène 0,05 %®, sirop, en flacon de 150 ml muni d'un gobelet doseur gradué à 2,5, 5, et 10 ml.

Les indications thérapeutiques figurant dans les autorisations de mise sur le marché (AMM) actuelles en France sont :

- en cas d'insomnie occasionnelle et transitoire, à partir de six ans pour les comprimés et de trois ans pour la solution buvable en gouttes et le sirop ;
- le traitement des manifestations allergiques, rhinite, conjonctivite et urticaire, à partir de six ans pour les comprimés et de trois ans pour les deux autres formes ;
- le traitement des « toux non productives gênantes, en particulier à prédominance nocturne », à partir de six ans pour la forme comprimés et de deux ans pour les solutions buvables ;
- en prémédication avant l'anesthésie générale de l'enfant, à partir d'un an pour la forme solution buvable en gouttes uniquement.

La concentration en alimémazine de la solution buvable 4% en gouttes est 80 fois plus élevée que celle du sirop (0.05%). (A noter que la concentration en alimémazine est exprimée dans la dénomination en pourcentage et pas en mg/ml).

Les conditions de prescription et de délivrance (CPD) sont les suivantes :

- les comprimés et les gouttes sont soumis à prescription médicale obligatoire (PMO- inscrits sur la liste II des substances vénéneuses) ;
- le sirop est accessible en prescription médicale facultative (PMF).

Il est à noter que les CPD relèvent d'arrêtés respectifs de 1957 et 1958 et n'ont pas fait l'objet de discussions depuis.

Les données de ventes en France :

- les chiffres de ventes de la forme gouttes sont environ dix fois plus importants que ceux de la forme sirop ;
- les ventes globales restent relativement stables depuis 2005.

Les données IMS-HEALTH révèlent que la spécialité est majoritairement utilisée dans des indications neuropsychiatriques. Les utilisations en traitement des « manifestations allergiques » et de la « toux » restent extrêmement marginales, tout comme les utilisations chez les enfants de moins de six ans.

L'alimémazine est un dérivé de la phénothiazine possédant une chaîne latérale aliphatique. Elle possède des propriétés antihistaminiques H1 de première génération avec une activité sédatrice très importante, ainsi qu'une activité neuroleptique, anti-dopaminergique, adrénolytique, et anticholinergique périphérique. Concernant l'action antitussive, les références de la littérature sont très anciennes et les auteurs évoquent un effet sédatif voire neuroleptique, plus qu'un réel effet antitussif.

Françoise BAVOUX présente les données de sécurité d'emploi.

Le bilan réalisé par le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Paris Cochin sur la période allant de 1985 à février 2012 fait état de 889 cas, dont 301 retenus (dont 262 cas adultes et 39 cas enfants), pour 525 effets indésirables (EI) dont 176 graves.

Les effets indésirables graves rapportés sont :

- majoritairement neurologiques (70 cas sur 176) : somnolence et sédation, syndrome parkinsonien et troubles moteurs apparentés, et syndrome malin des neuroleptiques ;
- psychiatriques : confusions et hallucinations ;
- anticholinergiques, incluant des complications ischémiques digestives sévères.

Philippe TRACOL rejoint la séance.

Elle précise que 94 dossiers sur 176 sont liés aux propriétés pharmacodynamiques autres qu'anti-H1 de la molécule :

- L'activité anti-dopaminergique a donné lieu à 49 cas graves, dont 19 pour lesquels l'alimémazine était la seule molécule suspecte ;
- Les propriétés anticholinergiques digestives ont causé 37 cas d'occlusions, de fécalomes et de colites ischémiques ;
- L'effet alpha-1 bloquant a entraîné essentiellement des hypotensions artérielles.

Trente-neuf cas pédiatriques (dont 2 décès d'imputabilité douteuse) incluant 27 enfants âgés de moins de deux ans. L'utilisation de la forme gouttes a été impliquée dans 29 dossiers, avec une erreur médicamenteuse (confusion) entre la forme gouttes et la forme sirop pour 18 dossiers.

Les observations chez les personnes âgées, représentent 45 % des cas signalés (136 cas) ce qui démontre la nécessité d'informer, en particulier concernant les risques de chutes.

Trente-deux décès ont été constatés, dont quatre non dus à l'effet du médicament. Dans la majorité de ces cas, un médicament sédatif, comme les benzodiazépines, était associé au Théralène®.

Il y a une banalisation de la forme gouttes, qui est pourtant extrêmement concentrée, entraînant une sévérité des effets indésirables potentiellement importante.

Sylvain BOUQUET rejoint la séance.

Françoise BAVOUX souligne que, pour les trois formes pharmaceutiques, le Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) a recommandé :

- la suppression de l'indication « traitement des manifestations allergiques »,
- l'inscription en liste I,
- l'harmonisation de la contre-indication chez l'enfant de moins de deux ans,
- l'amélioration des résumés des caractéristiques du produit (RCP),
- la réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Le CTPV a proposé qu'en cas de bénéfice reconnu dans l'indication « l'insomnie », le nombre de comprimés par boîte passe de 50 à 10. Il a aussi suggéré la suppression de la forme gouttes si le bénéfice de cette dernière n'était pas confirmé pour la prémédication avant l'anesthésie.

La revue des données de sécurité a été complétée par l'Agence avec les données issues de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) sur la période du 28 février 2012 au 22 septembre 2016 : Sur cette période, il y avait 469 cas, dont 379 graves :

- prédominance des effets indésirables du Système Organe-Classe (SOC) neurologique ;
- effets de type anti-dopaminergique (syndrome parkinsonien et moteur apparenté) et anticholinergique constatés (notamment 18 cas d'occlusions et 8 cas de rétention urinaire sévère) ;
- spécialité fréquemment associée à des spécialités présentant des caractéristiques pharmacodynamiques similaires, telles que le Tercian® (cyamémazine) ;
- l'alimémazine est seule suspect dans 57 cas ;
- les personnes âgées de plus de 65 ans représentent 28 % des cas ;
- 22 cas d'allongement du QT ;

- plusieurs cas (26/32) de surdosages liés à une confusion entre les deux formes liquides.

Elle conclut en précisant que la plupart des effets indésirables sont liés aux propriétés pharmacodynamiques centrales et périphériques de l'alimémazine. L'ensemble des cliniciens semble méconnaître les risques d'effets indésirables graves et la nature neuroleptique de la molécule ; il paraît nécessaire de mettre en exergue le risque de syndrome extrapyramidal et de syndrome malin des neuroleptiques et de mentionner toutes ces informations sur les RCP et sur les notices. L'information relative aux risques d'interactions médicamenteuses nécessite également d'être renforcée, de même que l'information sur les propriétés pharmacodynamiques. Elle insiste sur le risque d'erreur entre la forme gouttes et la forme sirop, et sur les mises en garde à mettre en place pour la pédiatrie et les patients âgés, en respectant les doses maximales par 24 heures (40 mg chez l'adulte) et par prise.

L'EVALUATEUR présente ensuite les données d'efficacité de Théralène® dans les indications « traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses » et « Traitement symptomatique des toux non productives gênantes ». Les AMM étant très anciennes, ces indications ne reposent sur aucune étude clinique conduite avec l'alimémazine, mais sont en relation avec les effets pharmacodynamiques des phénothiazines antiH1 sédatifs. Considérant le profil de sécurité d'emploi de Théralène® et les alternatives que constituent d'une part les antihistaminiques H1 de 2ème génération de meilleure tolérance et d'autre part l'existence d'antitussif plus performants, l'Agence considère que le rapport bénéfice/risque dans ces deux indications est défavorable. Il est à noter que le laboratoire Titulaire de l'AMM a déclaré qu'il renonçait à l'indication « traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses ».

Un EVALUATEUR présente les données d'efficacité de Théralène® dans l'indication « insomnie ». Même si l'on ne dispose pas de données d'efficacité robustes, les effets sédatifs des anti-H1 sont connus. Les recommandations de la Société de formation thérapeutique du généraliste (SFTG) et de la Haute autorité de santé (HAS) pour la prise en charge et le traitement de l'insomnie chez l'adulte, en ambulatoire, citent l'alimémazine parmi les anti-H1 indiqués. Le service médical rendu (SMR) est considéré comme faible par la HAS dans les insomnies occasionnelles et les insomnies transitoires. D'après les avis recueillis auprès de plusieurs experts, psychiatres, pédiatres, pédopsychiatres et neurologues, la molécule conserve toutefois sa place dans l'arsenal thérapeutique. Enfin, il est nécessaire de se montrer vigilant quant à un éventuel report vers des traitements alternatifs de type benzodiazépines. Pour l'ANSM, le rapport bénéfice/risque reste favorable pour l'insomnie, sous réserve de modifier le RCP et la notice, notamment chez l'enfant, en précisant que le médicament doit être prescrit pour des traitements inférieurs à quinze jours, en deuxième intention, pour traiter des insomnies d'endormissement, après l'échec des mesures comportementales. Le RCP devrait également prendre en compte les effets indésirables présentés dans le cadre du bilan de pharmacovigilance. Enfin, les conditions de prescription et de dispensation de la forme sirop devraient être modifiées afin de rendre la prescription médicale obligatoire.

Pour ce qui est de l'indication « prémédication avant l'anesthésie générale chez l'enfant », on ne dispose pas de données d'efficacité et le SMR a été considéré comme insuffisant par la HAS. En outre, selon la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), cette molécule n'est pas utilisée en prémédication chez l'enfant en France, et des alternatives thérapeutiques mieux tolérées sont disponibles. Ainsi, le rapport bénéfice/risque est considéré comme défavorable par l'Agence, qui ne souhaite pas le maintien de cette indication.

Il énonce les questions posées à la Commission :

« 1 — Estimez-vous que le rapport bénéfice/risque des spécialités Théralène (alimémazine) **sirop, 0,05 %, comprimé pelliculé sécable, 5 mg et solution buvable en gouttes 4 %** reste favorable dans l'indication « **insomnies occasionnelles et insomnies transitoires** », sous réserve :

- ❖ des modifications suivantes des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et rubriques équivalentes des notices :
 - rubrique 4.1 : chez l'enfant, précision des indications « insomnies occasionnelles/transitoires » : « Traitement de courte durée (sans excéder 15 jours) et de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules » ;
 - rubrique 4.8 : mise à jour des mentions relatives aux effets indésirables en incluant notamment « syndrome malin des neuroleptiques, sédation majeure, effets indésirables extrapyramidaux, neuropsychiatriques, dyskinésie et effets anticholinergiques digestifs graves (occlusion, colite ischémique) ».
- ❖ de la modification des conditions de prescription et de délivrance de la forme sirop actuellement en PMF vers la PMO.

2 — Estimez-vous que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Théralène (alimémazine) **4 %, solution buvable en gouttes** est défavorable dans l'indication « **prémédication avant l'anesthésie générale chez l'enfant** » ? »

Pascale DUGAST souhaite obtenir des précisions sur les modifications que l'Agence propose d'apporter aux conditionnements extérieurs afin de réduire les risques d'erreur entre les formes sirop et gouttes. Elle constate que la concentration de chaque spécialité en mg/ml n'apparaîtrait pas sur les nouvelles boîtes sous le nom de la spécialité. Elle demande en outre pourquoi, dans la solution sirop, une seringue n'a pas été préférée au gobelet doseur, dont l'utilisation n'est plus recommandée. Enfin, elle souhaite savoir comment la pipette fournie avec la forme gouttes serait graduée.

Un EVALUATEUR précise que le laboratoire propose de différencier les conditionnements extérieurs de la forme sirop et de la forme gouttes par des couleurs et des logos distincts pour chaque conditionnement afin de parer au risque de confusion entre les deux formes pharmaceutiques. Les concentrations de chacune des présentations buvables (gouttes et sirop) seront mentionnées plus explicitement sur les emballages extérieurs avec représentation graphique de chacun des dispositifs d'administration. Elle précise que la pipette actuelle est graduée par tranches de cinq gouttes.

Françoise BAVOUX ajoute que les deux logos actuellement utilisés sont très similaires. Par ailleurs, la pipette disponible pour les gouttes ne permet pas d'administrer de faibles doses, et le flacon de 30 ml a un volume trop important au regard de la concentration élevée du médicament.

Lise DURANTEAU reste partagée quant au rapport bénéfice/risque dans l'indication « insomnie », en l'absence de données d'efficacité. Par ailleurs, elle s'étonne que le RCP ne mentionne ni la concentration d'alcool ni l'allongement du QT.

Enfin, elle observe que la taille du flacon de la forme gouttes passerait, selon le nouveau conditionnement, de 30 ml à 100 ml, ce qui lui paraît constituer un volume extrêmement important.

Un EVALUATEUR répond que la place des antihistaminiques de première génération dans le traitement de l'insomnie a fait l'objet d'un débat récent dans le cadre d'une procédure européenne pour la spécialité Atarax®. La place des antihistaminiques (comme celle d'Atarax®) dans cette indication n'a pas été remise en cause, même en l'absence de données scientifiques robustes. Ces molécules ne présentent pas certains risques associés aux benzodiazépines, tels que l'abus et la dépendance.

Pierre AMBROSI relève qu'aucune observation, en dehors d'un cas de surdosage, ne suggère que le Théralène seul aurait allongé le QT, ce qui explique pourquoi cet effet potentiel n'est pas mentionné dans le RCP.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA relève que le Théralène agit surtout comme un neuroleptique, plus que comme un anti-H1. Elle n'est donc pas certaine que l'étude menée à l'échelle européenne sur cette thématique s'avère totalement pertinente.

Elle demande par ailleurs si des données précliniques sont disponibles à propos de l'allongement du QT. Le produit étant fréquemment prescrit à des personnes âgées, qui consomment souvent d'autres médicaments allongeant le QT, il conviendrait d'ajouter cet effet possible dans les rubriques « Interactions avec d'autres médicaments » (4.5 du RCP), « précautions d'emploi » (4.4 du RCP) ainsi que « surdosage » (4.9 du RCP), cette donnée étant particulièrement importante pour les services d'urgence.

Par ailleurs, si la décision était prise de ne conserver que l'indication « insomnie », elle estimerait préférable d'abandonner la forme gouttes et de ne conserver que la forme sirop, qui constitue la forme la plus sûre.

Sylvain BOUQUET annonce qu'un travail est en cours avec notamment la HAS, la CNAMTS (caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés) et l'Agence sur la diminution des prescriptions de benzodiazépines dans l'insomnie. Le fait de retirer des outils qui ne créent pas de phénomène de dépendance, s'avérerait problématique.

Il signale en outre que le Théralène sous forme buvable en gouttes est utilisé, en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), pour traiter des personnes incapables d'avaler des comprimés.

En revanche, il s'interroge sur l'intérêt qu'il y aurait à conserver deux formes buvables.

Pascale DUGAST confirme qu'une seule forme buvable permettrait d'éviter des erreurs de prescription et de délivrance.

Par ailleurs, elle insiste sur le fait que la forme sirop contient une grande quantité d'alcool (5 ml de sirop contiennent 190 mg d'alcool). Elle serait donc favorable à une révision de l'âge autorisé pour utiliser cette spécialité et estime nécessaire d'indiquer clairement, en mg/ml, la dose d'éthanol contenue dans le produit, (2,19 mg/goutte).

Concernant le maintien d'une seule forme buvable, elle indique que les quantités de sirop qui seraient nécessaires pour atteindre les doses prescrites pour un adulte lui semblent exclure l'utilisation de cette forme.

Pierre AMBROSI estime en outre que l'utilisation du sirop pourrait s'avérer problématique pour les patients diabétiques.

Claude SICHEL constate un report de prescription de ce médicament en pédiatrie, comme antitussif. En effet, la recommandation de ne plus prescrire d'antitussif aux enfants de moins de quatre ans semble conduire certains médecins à prescrire du Théralène, pour son effet sédatif afin de calmer la toux.

S'agissant de la problématique d'erreur d'administration, la mise au point de pipettes doses/poids pourrait permettre de réduire les risques en pédiatrie.

Plus généralement, il estime que ce produit ne présente pas une réelle utilité, dans la mesure où des alternatives existent.

Pierre AMBROSI souhaite savoir pourquoi le CRPV propose de passer le régime de prescription obligatoire à la forme sirop, qui ne semble pas faire partie des causes d'effets indésirables graves.

Françoise BAVOUX répond que la prescription pédiatrique d'alimémazine a fortement diminué, et que le sirop est désormais très peu utilisé, les erreurs consistant principalement à administrer des gouttes en appliquant la posologie du sirop.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA ajoute que les spécialités en prescription médicale facultatives sont moins sujettes à déclaration de pharmacovigilance.

Sylvain BOUQUET ajoute que le fait de passer le sirop en PMO permettrait d'éviter l'automédication pour des symptômes qui ne nécessitent pas de traitement, tels que la toux.

Il demande par ailleurs, s'il serait possible de demander au laboratoire de concevoir une forme entre le sirop et les gouttes, afin de réduire les doses d'alcool.

Pascale DUGAST se dit favorable au passage en PMO de ce produit.

Un EVALUATEUR souligne que les RCP, très anciens, seront mis à jour pour inclure notamment les effets indésirables, l'allongement du QT en cas de surdosage, le taux d'alcool, etc. Elle confirme en outre qu'il est administrativement possible de demander au laboratoire de mettre à disposition une forme buvable dont la concentration serait modifiée par rapport aux formes actuelles et de diminuer la concentration en alcool, si cela est possible en terme de stabilité/conservation de produit fini. Elle ajoute que la mise en production d'une nouvelle présentation requiert au minimum un ou deux ans, voire plus.

Nathalie TEINTURIER estime nécessaire qu'une mention soit apposée sur le conditionnement de la spécialité sous forme de gouttes, type pictogramme, afin d'alerter le patient sur l'importance de l'utilisation de la pipette et non d'une cuillère.

Véronique OLIVIER rejoint les autres participants sur le fait d'abandonner l'indication « traitement symptomatique des manifestations allergiques ». En revanche, elle n'est pas favorable à la prescription médicale obligatoire pour la forme sirop, qui, pour elle, enlèverait un espace de liberté aux parents. En effet, les erreurs d'utilisation lui semblent pouvoir être corrigées par une meilleure différenciation entre les formes pharmaceutiques.

Pascale DUGAST remarque que d'autres anti-H1, ne présentant pas le même niveau de risque, peuvent être utilisés pour des indications antiallergiques et antihistaminiques. Il ne lui semblerait donc pas opportun de laisser les familles accéder aussi facilement à un médicament potentiellement dangereux.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA ajoute qu'une boisson composée d'anti-H1, associé à de la codéine et des sodas, appelée « purple drank », fait l'objet de nombreux abus chez de jeunes adolescents. Elle demande si le Théralène® est lui aussi concerné par cette dérive, que la prescription obligatoire pourrait permettre de combattre.

Sylvain BOUQUET se déclare également très favorable à la PMO, d'autant qu'un travail de fond est en cours pour démedicaliser le traitement de l'insomnie.

Joël ANCELLIN s'étonne de constater que les gouttes sont administrées à l'aide d'une seringue, alors que ces dernières sont habituellement utilisées pour administrer un volume.

Véronique OLIVIER confirme qu'un compte-gouttes permettrait d'administrer des doses plus importantes lorsque cela s'avère nécessaire, tout en présentant des garanties de sécurité importante.

Pascale DUGAST confirme que les compte-gouttes sont calibrés pour une spécialité donnée, ce qui permet de contrôler le volume des gouttes administrées.

Françoise BAVOUX, les évaluateurs et Catherine DEGUINES quittent la séance.

Pierre AMBROSI met au vote le premier projet d'avis :

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,
Considérant les alternatives thérapeutiques existantes mieux tolérées,
Considérant le faible usage de la spécialité Théralène® 4%, solution buvable en gouttes,
Considérant l'avis de la Haute autorité de santé (HAS) du 19 octobre 2016, qui juge le service médical rendu (SMR) de la spécialité Théralène® 4%, solution buvable en gouttes comme insuffisant dans l'indication « prémédication avant l'anesthésie générale de l'enfant »,*

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime, à l'unanimité², que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Théralène® 4%, solution buvable en gouttes (alimémazine) est défavorable dans l'indication « prémédication avant l'anesthésie générale de l'enfant »

Pierre AMBROSI soumet au vote la deuxième proposition d'avis :

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, souhaite par 9 voix pour, 1 voix contre et 2 abstentions³, la modification des conditions de prescription et de délivrance de la spécialité Théralène® 0,05%, sirop (alimémazine). Elle recommande que cette spécialité, actuellement en prescription médicale facultative (PMF), soit soumise à prescription médicale obligatoire (PMO).

Catherine DUMARTIN insiste d'ailleurs sur l'intérêt de privilégier une durée très courte de traitement, et la nécessité de réfléchir à l'adoption d'une forme unique, afin d'éviter les risques de confusion.

Pierre AMBROSI se déclare favorable à la PMO pour la prise en charge de l'insomnie par des professionnels de santé.

Il soulève ensuite la question des éléments de présentation des deux formes liquides qui permettraient d'éviter les confusions. Il cite notamment les couleurs différentes sur les emballages externes, la mention des concentrations des produits en mg/ml, l'identification de la forme sirop comme une forme pédiatrique, et l'interdiction d'administration de gouttes aux enfants de moins de cinq ans.

Pascale DUGAST souligne cependant que le traitement prescrit pour un enfant de trois ans représente huit gouttes, qui peuvent être aisément administrées sans commettre d'erreur. Elle rappelle en outre que le sirop contient davantage d'alcool que les gouttes.

Sylvain BOUQUET propose de supprimer la forme sirop, et de ne conserver que les gouttes qui peuvent être prescrites aussi bien aux enfants de 3 ans qu'à une personne âgée.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA remarque toutefois que cette suppression n'empêchera pas certains parents d'administrer des doses excessives dès lors que le flacon dispose d'un bouchon ouvert.

Nathalie TEINTURIER propose un compte-gouttes intégré au bouchon de la bouteille pour éviter les erreurs d'administration.

Claude SICHEL ajoute que le flacon de 100 ml pour la forme gouttes pourrait s'avérer problématique, dans la mesure où il augmente le risque de confusion avec le sirop qui se présente en flacon de 150 ml.

Lise DURANTEAU propose en effet de conserver le conditionnement de 30 ml, au moins pour les jeunes enfants.

Sylvain BOUQUET maintient qu'il paraîtrait possible de ne conserver qu'une seule forme du produit, la solution buvable en gouttes, à condition que le laboratoire mène une réflexion sur la mise au point d'un compte-gouttes sécurisé, permettant d'administrer des doses très réduites en pédiatrie.

²Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.

³Voix pour : Pierre AMBROSI, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Claude SICHEL, et Nathalie TEINTURIER
Abstentions : Joël ANCELLIN, et Philippe TRACOL.

Voix contre : Véronique OLIVIER

Pierre AMBROSI s'interroge sur la place de la forme sirop dans les prescriptions de Théralène® à des enfants. Il regrette l'absence de psychiatres ou de pédopsychiatres pour éclairer la Commission sur ce point.

Sylvain BOUQUET répond qu'il est utilisé en pédopsychiatrie pour certaines pathologies.

Pierre AMBROSI propose donc de recommander une seule forme buvable du Théralène® et de consulter des pédopsychiatres et la Société française de pédiatrie.

Pierre AMBROSI met au vote la troisième proposition d'avis :

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,
Considérant les erreurs médicamenteuses entre les formes sirop et solution buvable en gouttes*

*La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, souhaite à l'unanimité⁴, la mise à disposition d'une forme buvable unique, disposant d'un compte-gouttes sécurisé (intégré au bouchon) de la spécialité Théralène® (alimémazine).
Elle recommande que cette spécialité contienne le moins d'éthanol (alcool) possible.*

Par ailleurs, la Commission recommande que le conditionnement de grand volume soit réservé à l'usage des collectivités et que le volume mis à disposition des patients en pharmacie d'officine soit plus faible.

Catherine DUMARTIN relève par ailleurs que les recommandations d'emploi actuelles évoquent un traitement de cinq jours avant la prise en charge par un médecin. Elle propose donc de retirer de la notice la mention « sans excéder quinze jours ».

Claude SICHEL signale quant à lui que la boîte de 50 comprimés autorise les traitements largement supérieurs à quinze jours, et représente par ailleurs une dose suffisante pour provoquer une autolyse.

Sylvain BOUQUET rappelle que, dans le cadre du travail en cours sur la démedicalisation du traitement de l'insomnie, ils militent pour des conditionnements n'excédant pas sept jours, sans renouvellement possible. Si un conditionnement inférieur à 50 comprimés est acté, la durée des traitements courts serait ainsi respectée, et les personnes s'étant vu prescrire un traitement de plus longue durée garderaient la possibilité d'acheter plusieurs boîtes si nécessaire.

Pascale DUGAST suggérerait en outre d'ajouter un conditionnement unitaire des comprimés dans la boîte, c'est-à-dire de faire apparaître le nom complet du médicament et la date de péremption sur le blister de chacun des comprimés.

Pierre AMBROSI met au vote la quatrième proposition d'avis :

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,
Considérant la durée de traitement de 7 jours préconisée dans le traitement des insomnies occasionnelles et/ou insomnies transitoires,*

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, recommande, à l'unanimité⁵, qu'un conditionnement de 14 comprimés de la spécialité Théralène® (alimémazine) 5 mg comprimé pelliculé sécable soit mis à disposition en pharmacie d'officine, en remplacement de celui actuellement sur le marché de 50 comprimés.

Pierre AMBROSI met au vote la cinquième proposition d'avis :

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité et notamment les cas d'effets indésirables (EI) observés,

*Considérant le taux d'éthanol (alcool) contenu dans les formes sirop et solution buvable en gouttes,
Considérant les risques d'erreurs médicamenteuses telles que la confusion entre les formes sirop et solution buvable en gouttes (prescription, délivrance, administration) provoquant notamment des surdosages dans la population pédiatrique,*

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, estime à l'unanimité⁶, que le rapport bénéfice/risque des spécialités Théralène® (alimémazine)

⁴ Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.

⁵ Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.

⁶ Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.

0,05%, sirop, 5 mg comprimé pelliculé sécable et 4% solution buvable en gouttes reste favorable dans l'indication « insomnies occasionnelles et insomnies transitoires ».

Par ailleurs, la Commission souhaite que les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et des rubriques équivalentes des notices soient modifiés de la manière suivante :

- Rubriques 2 « composition qualitative et quantitative » et 6.1. « Liste des excipients » : le titre alcoolique et la quantité d'éthanol (alcool), doivent être indiqués :
- Rubrique 4.1. « Indications thérapeutiques » : chez l'enfant, précision de l'indication « insomnies occasionnelles et insomnies transitoires » : « Traitement de courte durée et de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyper-éveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules ». ;
- Rubriques 4.4. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.5. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : ajouter le cas d'allongement de l'intervalle Q-T :
- Rubrique 4.8. « Effets indésirables » : mise à jour des mentions relatives aux effets indésirables en incluant notamment « syndrome malin des neuroleptiques, sédation majeure, effets indésirables extrapyramidaux, neuropsychiatriques, dyskinésie et effets anticholinergiques digestifs graves (occlusion, colite ischémique) ».

Enfin, dans l'attente d'une forme buvable unique, la Commission souhaite que l'emballage extérieur (conditionnement secondaire) des formes sirop et solution buvable en gouttes, soit différencié par des couleurs.

En outre, elle souhaite l'apposition d'un logo sur le conditionnement secondaire mettant en garde contre l'effet sédatif de l'alimémazine et la mention du titre alcoolique et de la quantité d'éthanol (alcool).

Pierre AMBROSI met au vote le dernier projet d'avis :

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité⁷, que des pédiatres, pédopsychiatres et neurologues soient interrogés afin de connaître l'âge raisonnable à partir duquel les spécialités Théralène® (alimémazine) 0,05%, sirop et 4% solution buvable en gouttes peuvent être prescrites dans l'indication « insomnies occasionnelles et insomnies transitoires »

3.2.2 Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de la spécialité Ginkor fort® (troxérutine, chlorhydrate d'heptaminol et extrait de ginkgo biloba) (Avis)

Nathalie DUMARCET, Gwennaëlle EVEN et Jean-Michel RACE rejoignent la séance.

Le Docteur Françoise HARAMBURU, représentante du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux, intervient en audioconférence.

Gwennaëlle EVEN explique que le Ginkor fort® est un vasculoprotecteur, associant le ginkgo biloba, la troxérutine, et l'heptaminol, indiqué dans le traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veinolympatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus), et des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

Il est commercialisé depuis 1971 en France. Il est également commercialisé dans 22 pays dans le monde.

La Haute autorité de santé (HAS) a jugé, en 2006, le service médical rendu (SMR) de la spécialité comme insuffisant dans les deux indications.

Les données de ventes restent relativement stables depuis 2011.

Un cas marquant de réaction anaphylactique en septembre 2015 a conduit l'Agence à mettre en place une enquête de pharmacovigilance puis une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la spécialité (de juin 2016 à février 2017). Une personne a présenté, deux heures après la prise de deux gélules, un choc anaphylactique de grade III, avec urticaire diffuse, œdème du visage, œdème laryngé avec dyspnée, et malaise ayant nécessité une hospitalisation de six jours. Un prick-test ultérieur a été positif au Ginkor fort®.

Les données d'efficacité dans le traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veinolympatique s'appuient sur :

⁷ Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.

- quatre études contrôlées randomisées en double insu versus placebo. Le critère de jugement principal correspondait à un composite de six à huit symptômes et signes cliniques. Les effectifs concernés étaient inférieurs ou égal à 76 patients, et le suivi a été assuré sur une période de 40 à 80 jours. Ces études ont démontré une supériorité sur les symptômes significative de Ginkor Fort® par rapport au placebo, et une tolérance relativement bonne.

- quatre études menées en ouvert et non contrôlées, qui reposaient sur des critères de jugement composites. Elles ont porté sur des effectifs beaucoup plus importants, pouvant atteindre jusqu'à 2 000 patients. La durée de suivi pouvait quant à elle atteindre 120 jours. Ces études ont mis en avant une amélioration des symptômes et une tolérance jugée satisfaisante.

Elle précise que les composants de Ginkor Fort® sont également cités dans les recommandations de prise en charge de l'insuffisance veino-lymphatique.

Nathalie DUMARCET présente les données d'efficacité disponibles dans l'indication de la crise hémorroïdaire :

- deux études randomisées en double aveugle versus placebo ont été réalisées. Ces études, qui incluaient entre 50 et 68 patients et prévoyaient un suivi sur un ou trois mois, ont évalué l'efficacité de la spécialité sur des critères relatifs aux signes fonctionnels ou physiques. Elles ont mis en avant une amélioration statistiquement significative de ces signes.

- deux études randomisées en double aveugle versus produit de référence (Daflon®, Esberiven®) ont reposé sur un effectif comparable et un critère de jugement principal identique. L'évaluation à une semaine a permis de mettre en avant une efficacité globalement favorable de Ginkor Fort®.

- Une étude ouverte versus troxérutine, menée sur 110 patients, avec une évaluation à une semaine, démontre en revanche une absence de différence entre les deux traitements.

- quatre études supplémentaires portant sur un nombre de patients compris entre 22 et 1 781 et prévoyant une évaluation à une semaine ont fait état d'une amélioration globale des symptômes des patients traités avec Ginkor Fort®.

Malgré leur faible robustesse, les études réalisées suggèrent donc un effet positif de Ginkor Fort® dans le traitement de la crise hémorroïdaire.

Elle précise que la Société Nationale Française de colo-proctologie (SNFCP) ainsi que la Société Nationale Française de Gastro-entérologie (SNFGE) citent les veinotoniques comme moyen de traitement de la crise hémorroïdaire, sans toutefois les recommander à proprement parler.

Françoise HARAMBURU présente les données de sécurité d'emploi recueillies par le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux à partir de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), du dernier rapport périodique actualisés de sécurité (PSUR) du princeps couvrant la période du 1^{er} mai 2011 au 30 avril 2014, d'une revue de la sécurité d'emploi fournie par les laboratoires dont un rapport de septembre 2016 qui porte sur les effets indésirables au cours des essais cliniques et les notifications spontanées, ainsi que les données de la littérature. La vérification effectuée dans la BNPV à la fin du mois de décembre 2016 n'a pas fait apparaître de nouveaux cas depuis le mois de mai 2016. Enfin, l'Agence a sollicité l'avis du groupe de travail « reproduction, grossesse et allaitement » de l'ANSM.

Elle précise que parmi les effets indésirables, quelques cas d'hypertension, de réactions anaphylactiques, et de saignements ont été constatés. Le nombre de cas d'effets indésirables au regard du grand nombre de boîtes vendues chaque année, reste faible, le principal problème concernant les cas d'anaphylaxie, rarissimes, mais potentiellement mortels.

Jusqu'à la réévaluation bénéfique/risque, le médicament était utilisé durant la grossesse. Les veinotoniques sont en effet généralement perçus comme sans risque bien qu'il y ait très peu de données sur l'utilisation pendant la grossesse. La publicité est désormais interdite pendant la durée de la réévaluation du bénéfique/risque. Le registre hongrois sur les malformations résultant de l'administration d'hydroxyéthylrutinosides (dont fait partie la troxérutine) fait état de cas de colobome, d'antotie et de microtie. En revanche l'étude menée au sein de la cohorte EFEMERIS de Toulouse sur les veinotoniques n'a pas montré d'augmentation du taux de malformations. L'étude en cours sur la troxérutine ne montre, elle non plus, aucune augmentation des anomalies.

Le groupe de travail « reproduction, grossesse et allaitement » de l'ANSM a quant à lui indiqué que les données relatives au ginkgo biloba, à l'heptaminol et à la troxérutine sont insuffisantes et recommande donc de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse, compte tenu en outre des propriétés vasoactives de l'heptaminol et antiagrégantes du ginkgo biloba. Les femmes en âge de procréer sont donc invitées à utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Elle conclut donc à la nécessité de peser le risque d'anaphylaxie potentiellement mortelle, pour un médicament dont l'efficacité n'est pas suffisamment démontrée et de modifier le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et rubriques équivalentes de la notice. La rubrique 4.2 devrait notamment mentionner le fait qu'il n'existe pas de données sur l'utilisation chez l'enfant. La rubrique 4.4 devrait faire apparaître la possibilité

de réaction anaphylactique sévère, ainsi qu'une mise en garde relative aux patients présentant un terrain hémorragique, aux patients épileptiques, et à l'utilisation concomitante avec l'éfavirenz. Les effets indésirables devraient également mentionner les risques relatifs à la grossesse, à l'hypertension artérielle, et à l'anaphylaxie. Enfin, elle estime qu'il ne faudrait pas conserver cette spécialité en prescription médicale facultative (PMF).

Gwennaëlle EVEN souligne donc que les conclusions de la réévaluation bénéfique/risque consistent à maintenir les indications, avec une mise à jour des informations mentionnées aux rubriques 4.2 (« Posologie et mode d'administration »), 4.4 (« Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), 4.5 (« Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »), 4.6 (« Grossesse et allaitement »), 4,8 (« Effets indésirables ») et 5.3 (« Données de sécurité préclinique ») du RCP.

Elle indique que la Commission est interrogée sur les deux questions suivantes :

1. Considérez-vous que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Ginkor Fort® est positif dans les indications de l'AMM avec les modifications du RCP et de la notice proposées ?
2. Considérez-vous que ce médicament peut rester en prescription médicale facultative ? »

Pierre AMBROSI souhaite savoir comment se présentent les angioœdèmes évoqués dans les cas de réaction anaphylactique.

Françoise HARAMBURU répond qu'ils correspondent pour la plupart à des œdèmes des paupières ou des lèvres, sans manifestation respiratoire. Un cas de choc anaphylactique grave a été constaté chez une personne ne présentant aucun terrain topique.

Sylvain BOUQUET demande en quoi le fait d'opter pour la prescription médicale obligatoire (PMO) permettra de diminuer ce risque, sachant que les réactions anaphylactiques ne sont pas prévisibles.

Françoise HARAMBURU explique que le médicament, qui se trouve actuellement en PMF, fait l'objet d'une certaine promotion au sein des pharmacies d'officine.

Pascale DUGAST souhaite s'assurer que les chocs anaphylactiques ont bien été causés par la combinaison des trois molécules. Elle demande si les risques liés aux traitements par troxérutine seule ou par heptaminol seul sont connus.

Françoise HARAMBURU répond qu'à l'heure actuelle, aucun argument ne permet d'attribuer le risque à une des trois molécules en particulier.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA s'interroge sur l'existence d'autres cas de réactions immuno-allergiques graves.

Françoise HARAMBURU indique que le cas rapporté représente le seul cas d'œdème laryngé, les autres correspondant à des réactions anaphylactiques de grades I ou II. Les 154 effets indésirables graves mentionnés dans le rapport ont été constatés depuis la commercialisation du médicament et ne correspondent pas uniquement à des réactions anaphylactiques. Au total, moins d'une dizaine de cas sont signalés chaque année. Toutefois, il est possible que ce médicament fasse l'objet d'une sous-notification importante.

Nathalie TEINTURIER signale que l'heptaminol, qui se retrouve de façon plus concentrée dans le Ginkor Fort® que dans l'Hept-A-Myl®, provoque également des éruptions cutanées et des œdèmes de Quincke.

Lise DURANTEAU demande si des données d'efficacité plus solides sont connues concernant la troxérutine.

Gwennaëlle EVEN répond qu'une réévaluation du rapport bénéfice/risque telle que celle discutée ce jour pour Ginkor fort® n'a pas été réalisée spécifiquement pour la troxérutine dans ces indications. Plus généralement, elle reconnaît que les études disponibles ne permettent de dégager, dans les deux indications, qu'un niveau de preuve faible.

Lise DURANTEAU estime nécessaire, compte tenu du profil de sécurité de ce médicament, de poser précisément la question de son efficacité.

Jean-Michel RACE relève tout de même que les quatre études, malgré leurs défauts, mettent en avant, de façon cohérente, l'amélioration permise par le médicament. Il serait donc erroné de considérer qu'aucun élément de preuve n'existe.

Agnès FOURNIER demande si des traitements répondant aux mêmes indications existent en PMF.

Gwennaëlle EVEN confirme que plusieurs veinotoniques sont disponibles en PMF.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA souligne que la HAS a conclu à un SMR insuffisant pour cette spécialité dont le bénéfice n'est pas établi. Il lui semble difficile de justifier l'utilisation d'un médicament provoquant des chocs anaphylactiques et des cas graves, alors même que son efficacité n'est pas démontrée. De la même façon, elle ne comprend pas comment une contraception obligatoire efficace peut être recommandée pour permettre la prise d'un médicament ne présentant aucun bénéfice.

Jean-Michel RACE assure que cette partie du RCP pourrait être modifiée (possibilité de supprimer la mention relative à la contraception). En revanche, il paraissait important de signaler que l'usage de médicament n'était pas recommandé pendant la grossesse.

Lise DURANTEAU abonde en ce sens. Elle se déclare également favorable à la communication d'une information beaucoup plus solide concernant cette spécialité.

Sylvain BOUQUET ajoute qu'il lui semblait que le fait de le dérembourser avait permis d'en faire baisser la consommation. Le passer en PMO risquerait au contraire de le mettre en avant par rapport aux traitements équivalents.

Gwennaëlle EVEN, Nathalie DUMARCET et Jean-Michel RACE quittent la séance.

Le Docteur Françoise HARAMBURU quitte la séance en audioconférence.

Pierre AMBROSI, qui a déjà participé à la rédaction d'un rapport sur les veinotoniques en 1999, estime que ces derniers correspondent à des médicaments de confort, répondant à un réel besoin, et sont susceptibles d'éviter des reports vers des molécules plus dangereuses. Le rapport bénéfice/risque lui semble rester favorable, dans la mesure où les effets indésirables préoccupants restent très rares au regard de la consommation. En revanche, il rejoint les membres de la Commission sur la nécessité de faire preuve d'une extrême prudence quant à l'utilisation du médicament pendant la grossesse.

Catherine DUMARTIN souhaiterait savoir si une réévaluation récente du rapport bénéfice/risque des autres veinotoniques a été effectuée. Il lui paraît en effet difficile de se positionner sans disposer des éléments relatifs aux reports potentiels sur d'autres molécules.

Véronique OLIVIER demande si la notice du Ginkor Fort® mentionne l'allaitement.

Pascale DUGAST répond que l'utilisation du médicament est déconseillée, à l'instar des autres veinotoniques.

Claude SICHEL suggère de reprendre, pour le Ginkor Fort®, l'intégralité du RCP de l'Hept-A-Myl®, qui s'avère plus complet concernant les risques relatifs à la grossesse et à l'allaitement.

Pierre AMBROSI met aux voix le premier projet d'avis :

Vu le règlement intérieur de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé et notamment son article 11-4 qui prévoit que le résultat des votes est acquis à la majorité des voix des membres présents (les abstentions, les votes blancs et les votes nuls sont comptabilisés), soit 7 voix (12 membres présents),

Considérant les données d'efficacité et de sécurité d'emploi disponibles,

Concernant le rapport bénéfice/risque de la spécialité Ginkor Fort® dans les indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : « Traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus...). » et « Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire », le résultat des votes de la Commission est le suivant : 4 voix pour un rapport bénéfice/risque favorable, 5 voix contre et 3 abstentions.⁸

Pierre AMBROSI met au vote le projet d'avis suivant :

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, est défavorable, par 9 voix contre et 3 abstentions⁹ à la modification des conditions de prescription

⁸ Voix pour : Pierre AMBROSI, Pascale DUGAST, Claude SICHEL, et Nathalie TEINTURIER.

Voix contre : Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Lise DURANTEAU, Annie-Pierre JONVILLE-BERA et Philippe TRACOL
Abstentions : Catherine DUMARTIN, Agnès FOURNIER, et Véronique OLIVIER.

⁹ Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Agnès FOURNIER, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, et Nathalie TEINTURIER.
Abstentions : Lise DURANTEAU, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, et Philippe TRACOL.

et de délivrance de la spécialité Ginkor Fort® (Troxérutine-Heptaminol-Ginkgo Biloba). Elle ne souhaite pas que cette spécialité, actuellement en prescription médicale facultative (PMF), soit soumise à prescription médicale obligatoire (PMO).

Pierre AMBROSI met au vote le troisième projet d'avis :

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,
Considérant les propriétés vasoactives de l'heptaminol et antiagrégantes du ginkgo biloba,
Considérant la tératogénicité (embryon de poulet) et la fœtotoxicité du ginkgo biloba chez l'Animal,
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité¹⁰, que la rubrique 4.6 « Grossesse et allaitement » du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la rubrique équivalente de la notice de la spécialité Ginkor Fort® (Troxérutine-Heptaminol-Ginkgo Biloba) soit modifiée de la manière suivante :

RCP actuel

Grossesse

L'expérimentation animale ne retrouve aucun effet tératogène. Dans l'espèce humaine, en l'absence d'étude au premier trimestre de la grossesse, le risque n'est pas connu.

Cependant, à ce jour, aucun effet malformatif particulier n'a été retrouvé.

Allaitement

~~En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'utilisation est déconseillée pendant l'allaitement.~~

Modification du libellé :

« Grossesse »

Il est déconseillé, par mesure de précaution, d'utiliser Ginkor Fort® au cours de la grossesse. En effet, les données cliniques et expérimentales sont insuffisantes.

« Allaitement »

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel de l'heptaminol, par mesure de prudence, éviter d'administrer Ginko fort® au cours de l'allaitement.

Pierre AMBROSI met au vote le dernier projet d'avis :

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, souhaite, à l'unanimité¹¹ que les rubriques suivantes du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité Ginkor Fort® (Troxérutine-Heptaminol-Ginkgo Biloba) et celles équivalentes de la notice soit ainsi modifiées :

Rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » : ajout de la mention suivante concernant la population pédiatrique : « l'efficacité et la tolérance chez les enfants et les adolescents ne sont pas établies. Aucune donnée n'est disponible » ;

Rubrique 4.5 « Interactions médicamenteuses » : mise à jour sur la monographie européenne du ginkgo biloba ;

Rubrique 4.8 « Effets indésirables » : ajout d'hypertension et de réactions anaphylactiques ;

Rubrique 5.3 « Données de sécurité préclinique » : ajout de mentions sur les données non-cliniques disponibles.

3.3 Vigilance et surveillance des produits de santé (par exemple les mesures à prendre suite à des signaux de vigilance, des erreurs médicamenteuses ou des usages non conformes de produits de santé ou suite à des études de pharmaco-épidémiologie)

3.3.1 Vasoconstricteurs oraux : effets indésirables graves cardiovasculaires et neurologiques (Avis)

Absence de Béatrice POROKHOV qui est en situation de conflit d'intérêts de type 2 pour ce dossier.

Deux évaluateurs et Jean-Michel RACE rejoignent la séance.

¹⁰ Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.

¹¹ Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.

Jean-Michel RACE explique que les vasoconstricteurs (VC) oraux sont des décongestionnants sympathomimétiques, qui présentent une action vasoconstrictrice au niveau de la muqueuse nasale. Ils sont indiqués dans le traitement de la congestion nasale et de la rhinite. La substance active est la pseudoéphédrine (PE) en association avec des antihistaminiques, des antalgiques ou des anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS). Ces spécialités sont disponibles en prescription médicale facultative (PMF). Les vasoconstricteurs par voie nasale sont quant à eux sur prescription médicale obligatoire (PMO).

Malgré une diminution de 16 % par rapport à 2012, ces spécialités restent très utilisées en France (13 millions d'unités vendues en 2015).

Il explique cette baisse par le déremboursement de certains vasoconstricteurs oraux en 2012, par la communication sur les risques diffusée par l'ANSM en 2012, et par l'arrêt de la commercialisation de la PE seule, avant son listage en 2012.

Bernard GLATT rejoint la séance.

Jean-Michel RACE rappelle que certains effets indésirables graves liés à l'utilisation de vasoconstricteurs oraux ont été mentionnés dès 2002, ainsi que le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et la dangerosité de l'association de plusieurs vasoconstricteurs.

En 2008, la Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) a effectué un bilan des effets cardiovasculaires et neurologiques centraux des vasoconstricteurs, et a rendu un avis défavorable au listage, par manque de données. Elle a en revanche demandé une harmonisation des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et des rubriques équivalentes des notices, qui comportent désormais un nombre très élevé de précautions d'emploi et de contre-indications. Un courrier aux professionnels de santé (Direct Healthcare Professional Communications-DHPC) a également été envoyé pour leur rappeler le bon usage des vasoconstricteurs et la dangerosité de leur combinaison.

Un point d'information de l'Afssaps a été diffusé en 2011, date à laquelle la Haute autorité de santé (HAS) a décidé du déremboursement des derniers vasoconstricteurs oraux.

Le Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) et la CNPV ont souhaité, en 2012, actualiser les résultats de l'enquête de pharmacovigilance de 2008. Les discussions ont porté sur l'harmonisation des différents RCP, la contre-indication de ces substances avant l'âge de quinze ans, et la persistance d'effets indésirables graves malgré la sous-notification inhérente à tout médicament accessible en PMF. Il est aussi apparu que l'information réalisée auprès des médecins sur le bon usage de ces médicaments s'avérait insuffisante, et que la banalisation des vasoconstricteurs oraux auprès du grand public pouvait s'avérer problématique. Les discussions ont également permis de souligner l'inadéquation entre la complexité du RCP et le phénomène d'automédication, ainsi que le manque de cohérence entre les modes de prescription des formes nasales et orales.

La CNPV avait recommandé, en novembre 2012, le listage des vasoconstricteurs oraux, une information aux professionnels de santé, une réévaluation de la sécurité d'emploi de ces spécialités sur deux ans, et une éventuelle réévaluation du rapport bénéfice/risque. Les laboratoires avaient donc été sollicités pour mener une étude épidémiologique parmi la population concernée par l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Un EVALUATEUR revient sur les effets indésirables graves (EIG). Elle indique que la requête effectuée dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) entre le 1^{er} janvier 2012 et le 15 janvier 2017 a fait ressortir 40 cas, soit 53 effets indésirables dont 40 graves. Deux décès par AVC hémorragique et par trouble du rythme, ont été constatés.

Les patients concernés, dont 60 % étaient des hommes âgés en moyenne de 43 ans. Ils présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire dans 45 % des cas. Les mésusages ont quant à eux concerné 35 % des cas : prise de vasoconstricteurs oraux pendant plus de cinq jours, et prise simultanée de plusieurs vasoconstricteurs.

Les 53 effets indésirables constatés se sont répartis entre le « System Organ Class » (SOC) « affections cardiaques et vasculaires », pour 21 cas, dont 10 cas survenus chez des patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire connu, et le SOC « affections du système nerveux », dans 32 cas, dont 13 cas constatés chez des patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire connu.

Un EVALUATEUR présente ensuite les résultats de l'étude épidémiologique demandée aux laboratoires pour déterminer si l'utilisation de vasoconstricteurs pouvait être associée à un risque d'infarctus du myocarde et d'AVC chez des sujets à faible risque cardiovasculaire (sur la période 2014-2016).

La méthodologie retenue a été celle de type « case-crossover » (chaque sujet est considéré comme son propre témoin) chez des sujets âgés de 18 à 70 ans. D'après les données issues du registre PGRx, 1 394 cas d'infarctus du myocarde et 1 403 cas d'AVC inauguraux sont survenus entre 2014 et 2016. Le risque a été mesuré à partir de l'ODD-ratio (OR) qui estime la probabilité d'exposition à un vasoconstricteur la semaine

précédant la survenue de l'évènement considéré *versus* au cours d'une période de référence (6 semaines avant l'évènement).

Les résultats de cette étude ne montrent aucune association significative entre l'exposition à un vasoconstricteur et un risque d'infarctus ou d'AVC. Ils ne mettent en évidence aucune modification de cette association selon le type d'évènement, l'âge, le sexe, la présence d'antécédents d'exposition aux vasoconstricteurs, les modalités de l'interview, ou la présence d'une hypertension artérielle traitée. Ces résultats ont été confirmés par de nombreuses analyses complémentaires, et validés par le groupe de travail « Épidémiologie des produits de santé » de l'ANSM en décembre 2016.

En revanche, il insiste sur le fait que les cas sélectionnés dans l'étude correspondent à des infarctus n'ayant entraîné ni décès précoce ni séquelles majeures. Les résultats obtenus ne s'appliquent qu'à des populations à faible risque cardiovasculaire, et ne peuvent pas être extrapolés à une population à plus haut risque. La méthodologie de l'étude ne permet pas d'exclure un sur-risque d'évènement cardiovasculaire invalidant, voire létal.

Jean-Michel RACE conclut qu'au vu des résultats de cette étude, l'Agence ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque de ces molécules. Toutefois, il rappelle les 40 cas rares, mais graves, d'accidents cardiovasculaires chez des patients jeunes. Il ajoute que les vasoconstricteurs font probablement l'objet d'une sous-notification des cas de pharmacovigilance. Il existe de nombreuses contre-indications et précautions d'emploi pour des produits en libre accès. Un mésusage important a été constaté.

Au vu de la proportion élevée, parmi les cas constatés, des personnes présentant un facteur de risque cardiovasculaire parfois non connu, il propose cependant de lister les vasoconstricteurs oraux, afin de s'assurer, autant que possible, qu'ils soient uniquement utilisés par une population non à risque.

Il rappelle enfin que la rhinite est une pathologie d'origine virale, bénigne, qui évolue spontanément vers la guérison. Les vasoconstricteurs oraux sont donc un traitement de confort.

La Commission est donc appelée à se prononcer sur la question, ainsi que sur la proposition d'une mesure d'impact réalisée à deux ans.

Pascale DUGAST rappelle qu'en 2012, la Commission de pharmacovigilance avait rendu un avis positif à l'inscription de la forme orale des vasoconstricteurs sur liste II. Or, cette mesure n'a pas été prise. Elle serait ainsi favorable à ce que ce soit fait. En outre, elle souhaiterait qu'une réévaluation du bénéfice/risque des vasoconstricteurs soit lancée, voire que ces molécules soient supprimées du marché.

Jean-Michel RACE explique que la demande formulée en 2012 par la Commission de pharmacovigilance consistait à mener une étude pour décider entre un listage et une réévaluation du rapport bénéfice/risque. Cette étude a depuis été menée, et conduit l'ANSM à recommander un listage.

Pascale DUGAST maintient que l'Agence aurait pu modifier les conditions de prescription et de délivrance en rendant la prescription médicale obligatoire de ces produits dès 2012, sans attendre une éventuelle réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA ajoute que la Commission de pharmacovigilance avait demandé, à cette occasion, que l'étude porte sur l'ensemble des patients, y compris les patients à risque, notamment en raison d'une crainte de sous-notification importante des cas survenant parmi les sujets présentant un terrain à risque.

Un EVALUATEUR répond qu'il aurait été difficile de constituer un échantillon suffisamment large de sujets à plus haut risque.

Jean-Michel RACE ajoute qu'aucun tri n'a été effectué, dans le cadre de l'étude, pour éliminer les personnes présentant des facteurs de risque. Les cas exclus furent ceux des personnes présentant des antécédents d'accidents cardiaques, coronariens, ou vasculaires, qui constituent une contre-indication à la prise de ces produits. Le traitement en sous-groupe des patients sujets à un facteur de risque n'a d'ailleurs mis en évidence aucun élément significatif.

Sylvain BOUQUET insiste sur le fait que ces spécialités sont uniquement destinées à améliorer légèrement les symptômes d'une maladie bénigne guérissant spontanément. À ce titre, il estime que quarante cas graves dont deux décès en cinq ans est excessif.

Bernard GLATT relève le caractère peu probant des données d'efficacité disponibles des vasoconstricteurs. Il regrette en outre que les mesures recommandées quatre ans plus tôt n'aient pas été adoptées et soient à nouveau soumises à l'avis de la Commission.

Lise DURANTEAU remarque que l'étude épidémiologique ne contient aucune analyse des effets constatés en fonction du dosage et de la durée de traitement.

Jean-Michel RACE répond qu'en fonction des produits, la posologie quotidienne de pseudoéphédrine recommandée s'échelonne entre 90 et 240 mg au maximum.

Un EVALUATEUR ajoute que la période à risque considérée portait sur la semaine précédant la date du cas. Le recueil portait donc uniquement sur la prise d'un vasoconstricteur durant cette période.

Sylvain BOUQUET s'enquiert de l'impact du listage des vasoconstricteurs par voie nasale sur les ventes de ces médicaments.

Jean-Michel RACE répond que cet impact est difficilement quantifiable, en raison du caractère progressif et très ancien de ce listage.

Catherine DUMARTIN souligne que, malgré les communications importantes réalisées sur la dangerosité de ces produits, les cas de mésusage restent nombreux, ce qui démontre que, même en rendant la prescription médicale obligatoire, un investissement important devra être consenti en information et en communication. Elle s'interroge sur le maintien de ces produits.

Jean-Michel RACE la rejoint sur la nécessité d'effectuer un soigneux rappel auprès des prescripteurs sur le mésusage et les facteurs de risque. Le fait que d'autres spécialités ne contenant pas de vasoconstricteurs restent accessibles en prescription médicale facultative pourrait inciter les utilisateurs à se reporter sur ces produits plutôt que de consulter leur médecin en cas de rhume. La prescription médicale obligatoire permettrait en outre de lutter contre le sentiment selon lequel ces médicaments peuvent être utilisés par tous les membres de la famille.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA observe par ailleurs que ces spécialités contiennent généralement plusieurs molécules, au-delà des vasoconstricteurs. Le mésusage lié à la combinaison de ces médicaments accessibles en vente libre est probablement peu documenté.

Sylvain BOUQUET abonde en ce sens. Il insiste donc sur le rôle revenant aux pharmaciens qui seront confrontés à ce type de demandes.

Les évaluateurs et Jean-Michel RACE quittent la séance.

Pierre AMBROSI propose d'inclure, dans la mesure d'impact qui serait menée à deux ans, une étude de l'impact du listage sur les effets indésirables graves recensés. Cette étude permettrait, le cas échéant, de poser la question du rapport bénéfice/risque.

Pascale DUGAST doute que le listage ait un réel impact sur la survenue des effets indésirables graves.

Pierre AMBROSI estime que l'impact résidera dans la diminution des ventes que devrait générer la prescription médicale obligatoire.

Le Président met au vote le premier projet d'avis.

*Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,
Considérant les effets indésirables graves cardiovasculaires et neurologiques centraux potentiellement invalidants et/ou mortels et le mésusage en terme de contre-indications,
Considérant les mesures de réduction du risque mises en place en 2012 concernant l'utilisation des vasoconstricteurs oraux,
Considérant les résultats de l'étude épidémiologique réalisée en 2013 par les laboratoires titulaires des autorisations de mise sur le marché (AMM) des vasoconstricteurs oraux,
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, est favorable, à l'unanimité¹², à la modification des conditions de prescription et de délivrance des vasoconstricteurs par voie orale. Elle recommande ainsi que ces spécialités, actuellement en prescription médicale facultative (PMF), soient soumises à prescription médicale obligatoire (PMO).*

Pascale DUGAST jugerait plus pertinent de demander dès à présent une réévaluation du rapport bénéfice/risque plutôt qu'une mesure d'impact à deux ans.

Le Président soumet au vote la proposition d'avis sur la réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité,

¹² Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.

*Considérant les effets indésirables graves cardiovasculaires et neurologiques centraux potentiellement invalidants et /ou mortels et le mésusage en terme de contre-indications,
Considérant les mesures de réduction du risque mises en place en 2012 concernant l'utilisation des vasoconstricteurs oraux,
Considérant les résultats de l'étude épidémiologique réalisée en 2013 par les laboratoires titulaires des autorisations de mise sur le marché (AMM) des vasoconstricteurs oraux,
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré souhaite, par 10 voix pour, 1 voix contre et 2 abstentions¹³, que la réévaluation du bénéfice/risque des spécialités vasoconstricteurs par voie orale à base de pseudoéphédrine (PE) en association avec des antihistaminiques, des antalgiques ou des anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS), soit mise en œuvre sans délai.*

Le Président met au vote le dernier projet d'avis.

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré est favorable, à l'unanimité¹⁴, à la mise en place d'une mesure d'impact à deux ans du passage en prescription médicale obligatoire des vasoconstricteurs par voie orale à base de pseudoéphédrine (PE) en association avec des antihistaminiques, des antalgiques ou des anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS).

La mesure d'impact doit comprendre une analyse des effets indésirables graves et la fourniture de données de posologie sur la dose de pseudoéphédrine et la durée de traitement.

La séance est suspendue de 13 heures 15 à 13 heures 55.

3.3.2 Usages hors autorisation de mise sur le marché (AMM) et risque tératogène du mycophénolate (Cellcept® et génériques, Myfortic®) : mesures à prendre (Avis)

Absence de Nathalie TEINTURIER et de Béatrice POROKHOV qui sont en situation de conflit d'intérêts de type 2 pour ce dossier.

Deux évaluateurs et Marc MARTIN rejoignent la séance.

Un EVALUATEUR indique que le mycophénolate est un immunosuppresseur sélectif disponible sous deux formes :

- Le mycophénolate mofétil est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique. Les spécialités contenant du mycophénolate mofétil sont le Cellcept® et ses génériques.
- Le mycophénolate sodique, en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, est indiqué quant à lui uniquement pour les allogreffes rénales. La spécialité concernée est le Myfortic®.

Le mycophénolate est soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Elle nécessite le recueil d'un accord de soins, et la délivrance ne peut intervenir qu'après vérification de l'obtention de cet accord.

Pour les femmes susceptibles de procréer, ce médicament nécessite une surveillance particulière.

Les ventes de mycophénolate augmentent régulièrement depuis la mise sur le marché de ces spécialités en France, et atteignent plus de 950 000 boîtes en 2015.

L'analyse des données de l'Assurance maladie (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie-SNIIRAM) montre que près de 52 000 assurés sociaux ont perçu au moins un remboursement d'une boîte de mycophénolate en 2014 dont 8 455 étaient des femmes âgées de 15 à 50 ans. Cette analyse est en cours d'actualisation par l'ANSM, avec un accent mis sur les femmes en âge de procréer et les grossesses exposées.

S'agissant du risque tératogène, les données issues de la littérature et de la pharmacovigilance décrivent des avortements spontanés dans 30 à 50 %, et des malformations dans 25 à 30 % des cas. Ces malformations incluent notamment des malformations de l'oreille, fentes palatines ou labiales, des micrognathies, des anomalies oculaires, des cardiopathies, ou encore des malformations des doigts ou du système nerveux.

Depuis 2015, le mycophénolate est contre-indiqué pendant la grossesse, excepté en l'absence d'alternative pour prévenir le rejet de greffe. En France, les mesures de prévention des grossesses ont été renforcées,

¹³ Voix pour : Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.

Abstentions : Véronique OLIVIER et Claude SICHEL.

Voix contre : Pierre AMBROSI.

¹⁴ Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.

avec notamment la mise en place de l'accord de soins en mars 2016, la mise à disposition de matériel éducationnel à destination des professionnels de santé et des patients, et plusieurs communications.

L'Association de patients Renaloo a souhaité évaluer le ressenti de ses adhérents sur le programme de prévention des grosses (PPG), en fin d'année 2016, à l'aide d'un questionnaire en ligne. Quarante-deux patientes greffées rénales traitées par mycophénolate et en âge de procréer ont répondu. Parmi celles-ci :

- beaucoup sont hostiles au dispositif de prévention des grossesses et à l'obligation de double contraception ;
- près d'un tiers a déclaré n'être pas informé de la tératogénicité du médicament ;
- concernant la contraception, plus de 15 % d'entre elles n'utilisaient aucun moyen de contraception ;
- environ 50 % utilisaient un contraceptif oral, 12 % un dispositif intra-utérin, 30 % un préservatif masculin et 2 % un implant contraceptif ;
- seulement 6 % se sont vu réclamer l'accord de soins au moment de la dispensation du médicament et 12 % ont obtenu le formulaire par l'intermédiaire de leur néphrologue. Le dispositif de prévention des grossesses semble donc très peu appliqué par les pharmaciens et les néphrologues.

Elle signale ensuite que de nombreux usages du mycophénolate hors autorisation de mise sur le marché (AMM) ont été identifiés à travers l'analyse :

- des données relatives aux grossesses exposées enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) : 20 à 25 % des cas concernaient des patientes traitées pour des indications lupiques et 6 à 20 % pour d'autres maladies auto-immunes ;
- des données sur l'usage des spécialités de mycophénolate demandées aux laboratoires ;
- du signalement de la Fédération française de neurologie ;
- des signalements des centres de référence maladies rares.

Les usages hors AMM reposant sur un rationnel scientifique notable sont la néphrite lupique, le pemphigus, et les vascularites nécrosantes systémiques.

S'agissant de la néphrite lupique, des études cliniques ont été publiées. Le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) du lupus érythémateux aigu disséminé propose le mycophénolate en association avec la corticothérapie pour le traitement des atteintes rénales. Des sociétés savantes européennes et internationales recommandent également le mycophénolate pour la prise en charge de la néphrite lupique, en traitement d'induction et de maintenance.

Concernant le pemphigus, des études cliniques ont également été publiées. Le PNDS pemphigus, ainsi que des recommandations européennes, proposent le mycophénolate en association à la corticothérapie générale en cas de risque accru de complications de la corticothérapie ou à visée d'épargne cortisonique, et en seconde intention, en cas de cortico-résistance. Une étude comparative *versus* le rituximab est par ailleurs en cours en France. Le nombre de patients est évalué à 65 nouveaux cas par an.

Enfin, l'usage du mycophénolate pour le traitement de certaines vascularites nécrosantes systémiques a été précédemment validé par l'Agence et fait l'objet de prises en charge dérogatoires par l'Assurance maladie. Il s'agit du traitement d'entretien de certaines formes de granulomatose de Wegener et de polyangéite microscopique, et du traitement d'attaque de certains cas de périartérite noueuse ou de syndrome de Churg et Strauss.

Les usages hors AMM reposant sur un rationnel scientifique insuffisant incluent :

- la sclérose en plaques : les études disponibles sont des études ouvertes non contrôlées, ou portant sur de très faibles effectifs ;
- la pemphigoïde bulleuse : le niveau de preuve reste faible, et cette indication, examinée par l'Agence en 2011, n'a pas été retenue ;
- le syndrome néphrotique et les néphropathies à dépôt mésangiaux d'IgA : le niveau de preuve reste faible ;
- la myasthénie gravis : une revue Cochrane de 2007 avait estimé que des études randomisées contrôlées de qualité étaient nécessaires ;
- le syndrome de Lambert-Eaton : peu de données à long terme sont disponibles ;
- les neuropathies périphériques dysimmunes : un Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) est en cours dans les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques ;
- la maladie de Devic : des études randomisées sont également nécessaires.

Sur la base de ces données, l'ANSM a élaboré un projet de plan d'actions.

Pour l'ensemble des usages, il est prévu :

- de rappeler aux pharmaciens d'officine les indications de l'AMM, le risque tératogène du mycophénolate et la nécessité de vérifier qu'un accord de soins a été signé avant toute dispensation ;
- d'intégrer une alerte sur le risque tératogène dans les logiciels d'aide à la dispensation d'officine rappelant que la présentation de l'accord de soins signé conditionne la délivrance du mycophénolate et donnant les liens hypertextes de téléchargement du matériel éducationnel mis en place pour limiter ce risque ;

- de renforcer l'alerte à destination des femmes en âge de procréer.

Pour l'ensemble des usages hors AMM, l'Agence prévoit :

- d'informer et d'échanger avec les sociétés savantes concernées et la Haute Autorité de Santé (HAS) ;
- de consulter les associations de patients ;
- de rappeler aux laboratoires la nécessité de réaliser, lors de chaque rapport périodique de sécurité (PSUR), une revue détaillée des usages non conformes, de l'exposition des femmes en âge de procréer, et des cas d'exposition au cours de la grossesse via la mère ou le père, mais aussi d'informer l'ANSM sans délai en cas de nouvelle information impactant le rapport bénéfice/risque du mycophénolate.

Pour les usages hors AMM avec un rationnel scientifique notable, il est prévu :

- de demander aux laboratoires de préciser si des études ou projets de développement sont en cours ;
- d'envisager, le cas échéant, l'élaboration d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU).

Pour les usages hors AMM avec rationnel scientifique insuffisant, il est prévu :

- de communiquer auprès des prescripteurs concernés pour leur rappeler les indications de l'AMM, le risque tératogène et les conditions de prescription et délivrance du mycophénolate.

Ainsi, la Commission est appelée à se prononcer sur les mesures complémentaires qui pourraient être mises en place.

Pierre AMBROSI loue l'enquête menée par l'Association Renaloo, qui pointe la difficulté, pour les prescripteurs, de gérer la contraception de leurs patientes. Il estime que la seule mesure susceptible d'éviter les grossesses sous mycophénolate consisterait à interdire sa prescription pour les femmes en âge de procréer.

Par ailleurs, il se demande s'il ne reviendrait pas à la Commission de solliciter ce type d'enquêtes, qui lui permettraient d'évaluer plus précisément les conséquences effectives des mesures qu'elle préconise.

Sylvain BOUQUET souhaite savoir si des alternatives thérapeutiques efficaces seraient disponibles si cette interdiction de prescription était décidée.

Pierre AMBROSI répond qu'il serait possible de mettre les patientes concernées sous azathioprine, molécule utilisée avant le mycophénolate.

Philippe TRACOL demande si des données sont disponibles à propos de la non-observance parmi les patientes traitées pour des maladies non couvertes par l'AMM, qui pourraient être moins sensibles à ces questions.

L'EVALUATEUR répond que cette information n'est pas disponible. Elle partage cependant cette crainte d'une observance encore plus faible dans des pathologies non couvertes par l'AMM.

Agnès FOURNIER s'interroge sur l'avantage apporté par le mycophénolate par rapport à l'azathioprine.

Pierre AMBROSI répond que le mycophénolate semble présenter une efficacité légèrement supérieure en termes de prévention du rejet.

Lise DURANTEAU relève que la supériorité de l'efficacité de la double contraception n'a jamais été démontrée. Elle estime préférable d'insister sur un unique moyen de contraception, avec une observance parfaite.

S'agissant des usages hors AMM, il lui semble difficile, dès lors que ces usages sont cités dans les protocoles nationaux de diagnostic et de soins, de les remettre en question.

Enfin, parmi les mesures complémentaires à mettre en place, elle souligne que les centres de référence doivent jouer un rôle central et assurer un suivi minimal.

Pascale DUGAST rejoint les réserves exprimées à propos de la double contraception.

Elle s'étonne par ailleurs du faible taux de pharmaciens demandant l'accord de soins lors de la délivrance, qui semble provenir principalement d'un défaut d'information. Elle serait donc favorable à l'intégration d'une alerte dans les logiciels d'aide à la dispensation, ainsi que sur les boîtes des spécialités.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA suppose que certaines des femmes concernées refusent de suivre une double contraception car leur état de santé peut contre-indiquer la conception, mais également la prise d'une contraception orale. Les grossesses sont probablement plus nombreuses lorsque le médicament est prescrit dans une indication non couverte par l'AMM, par un spécialiste ne connaissant pas très bien ce médicament.

Marc MARTIN annonce que la double contraception fait actuellement l'objet d'une réflexion à l'Agence européenne du médicament (EMA) dans le cadre du renouvellement des AMM des spécialités à base de mycophénolate. Des discussions se tiennent également avec l'Association Renaloo.

En outre, une étude d'impact des mesures de prévention des grossesses mises en place depuis septembre 2016 a également été demandée aux laboratoires.

Pierre AMBROSI remarque cependant que certaines de ces mesures sont en place depuis longtemps, et que l'enquête menée par l'Association Renaloo a révélé leur caractère insuffisant. Il craint que l'information accrue auprès des sociétés savantes ou des prescripteurs ne corrige pas cette situation. Il estime donc que la seule mesure de nature à régler cette problématique réside dans l'interdiction du mycophénolate aux femmes en âge de procréer.

Marc MARTIN souligne toutefois que la perception de cette problématique par l'Association Renaloo a elle-même profondément changé en quelques mois. Les efforts désormais menés par l'Association pour sensibiliser ses adhérents pourraient ainsi constituer un élément-clé dans l'évolution de la prise de conscience.

Pierre AMBROSI observe que les femmes âgées de moins de trente ans ne se structurent pas, dans leur grande majorité, au sein d'associations. Elles ne sont donc pas touchées de la même manière par les informations qu'elles véhiculent.

Bernard GLATT relève que le risque tératogène atteint 80 à 85 % des grossesses, ce qui constitue une proportion considérable.

Pierre AMBROSI signale néanmoins que, parmi les patientes transplantées, le risque de fausse couche reste très élevé, indépendamment de la thérapeutique utilisée.

Pascale DUGAST constate en outre que le mycophénolate semble présenter un risque de passage dans le liquide séminal, ce qui suggérerait que la conception devrait également être déconseillée aux hommes traités sous mycophénolate.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA répond que les trois cas signalés en France semblent douteux.

Un EVALUATEUR ajoute que des données ont été demandées aux laboratoires pour permettre une évaluation précise de ce risque dans le cadre du renouvellement des AMM à l'Agence européenne du médicament.

Les évaluateurs et Marc MARTIN quittent la séance.

Sylvain BOUQUET souligne l'important dilemme entre la perte de chance que pourrait induire l'interdiction de prescription aux femmes en âge de procréer (voire des hommes) et les effets catastrophiques du mycophénolate lorsqu'il est utilisé pendant une grossesse. Il suggère ainsi la création d'un groupe d'experts, qui serait chargé de procéder à une nouvelle évaluation du rapport bénéfice/risque.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA observe que le taux de 25 à 30 % de malformations graves ressort d'une unique étude, relativement ancienne. La BNPV fait ainsi état, depuis sa création, de seulement 18 cas de malformations liées à un traitement maternel au mycophénolate. Elle ne nie pas l'embryotoxicité, qui explique les avortements spontanés, mais invite à relativiser le risque de malformations.

Pierre AMBROSI rappelle néanmoins que l'exposition au mycophénolate pendant la grossesse pourrait entraîner également, d'après certaines observations, des troubles du développement neurologiques, identifiés deux à trois ans après la naissance.

Agnès FOURNIER estime capital de savoir si le fait de ne pas prescrire de mycophénolate implique réellement une perte de chance.

Agnès FOURNIER quitte la séance.

Pierre AMBROSI soumet au vote le projet d'avis

Considérant, les usages hors autorisation de mise sur le marché identifiés et le risque tératogène majeur du mycophénolate,

Considérant les données disponibles,

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, souhaite à l'unanimité¹⁵, qu'outre les mesures proposées par l'ANSM dans le cadre de son plan d'actions visant à réduire les risques liés à l'utilisation du mycophénolate (Cellcept® et génériques, Myfortic®), la tératogénicité du mycophénolate soit suivie ainsi que l'efficacité des mesures de réduction du risque chez les femmes en âge de procréer.

La Commission souhaite aussi que l'Agence lui présente l'état d'avancement des mesures prises.

Agnès FOURNIER, Nathalie TEINTURIER et Béatrice POROKHOV rejoignent la séance.

3.3.3 Prothèses de hanche avec tiges à col modulaire (Avis)

- bilan de la surveillance du marché
- étude épidémiologique

Trois évaluateurs et Brigitte HEULS rejoignent la séance.

Un EVALUATEUR rappelle que les prothèses de hanche (PTH) sont composées de trois parties : la tige fémorale, la tête, et la cupule. Pour les prothèses à col modulaire, le col constitue un élément séparé de la tige, ce qui n'est pas le cas des prothèses à col fixe. Les tiges sont fabriquées en titane, tandis que les cols peuvent être fabriqués en titane ou en chrome-cobalt.

Les prothèses à col modulaire permettent d'adapter la géométrie de la tige à l'anatomie du patient et d'optimiser la tension et la force des muscles adducteurs, et de limiter le risque de luxation. En revanche, une augmentation des cas de reprise a été constatée avec la mise à disposition de ces tiges à col modulaire.

Cette augmentation a conduit l'ANSM à entamer, en 2013, une surveillance du marché. Elle a réactualisé les données relatives aux treize opérateurs présents sur le marché français de la prothèse de hanche. Il en ressort que six fabricants proposent uniquement des cols en titane, deux proposent des cols en chrome-cobalt, un propose les deux gammes, et quatre ont interrompu la commercialisation.

L'analyse de la littérature a mis en évidence une problématique de rupture des cols modulaires en titane, et de libération de débris métalliques pour les cols modulaires en chrome-cobalt. Ces problèmes résultent de phénomènes de corrosion dus aux micromouvements qui s'exercent en plus au niveau de la jonction entre la tige et le col. La libération de débris métalliques peut entraîner des réactions indésirables locales nommées ALTR (« adverse local tissue reactions ») telles que des métalloses, des ostéolyses, des lésions associées à une vascularite lymphocytaire aseptique (ALVAL : aseptic lymphocyte-laminated vascular-associated lesions), ou des pseudotumeurs. Des cas d'effets systémiques ont également été constatés, en raison de l'accumulation de débris au niveau de certains organes.

Les données du registre australien (Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry) de 2014 et 2016 montrent que les reprises sont deux fois plus nombreuses pour les prothèses à col modulaire que pour les prothèses à col fixe. Les taux à dix ans s'élèvent en effet respectivement à 9,3 % et 4,9 %. Cette tendance est observable à la fois pour les descellements/lyses, les luxations et les fractures.

Un EVALUATEUR explique qu'une étude épidémiologique a été réalisée par l'ANSM sur la performance des prothèses de hanche à col modulaire. Cette étude visait à comparer la survie prothétique (temps entre la première pose du dispositif et la révision) des prothèses de hanche à col modulaire par rapport à celle à col fixe. Elle a été réalisée à partir des données du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) qui regroupe les remboursements de consommations de soins dans le secteur hospitalier et en médecine de ville.

Les patients inclus dans l'étude sont ceux pour lesquels un séjour hospitalier a été facturé, avec à la fois la facturation d'un acte de pose ou de révision, et d'un constituant de PTH.

Les caractéristiques du séjour, c'est-à-dire le secteur d'activité, le volume d'activité de l'hôpital, ont ensuite été identifiées ainsi que la durée d'hospitalisation, et les caractéristiques des patients en termes de comorbidité (diabète et obésité morbide), et d'antécédents médicaux, via les remboursements de pharmacie, notamment de benzodiazépines, d'antidépresseurs, d'antihypertenseurs et d'antiostéoporotiques. Les patients implantés pour cause de cancer osseux ont été exclus du champ de l'étude.

L'étude a inclus les patients âgés de 40 ans et plus, primo implantés entre 2009 et 2012, à l'exclusion des patients ayant été implantés bilatéralement de façon simultanée. Les patients ont été suivis de la première pose jusqu'à la révision, le décès ou la censure, c'est-à-dire la non-consommation de soins.

L'analyse statistique a porté sur la survie prothétique selon le type de col, selon un modèle de survie à risque compétitif de type Fine & Gray. Des modèles hiérarchiques ont également été utilisés en analyse complémentaire. Les révisions prothétiques pour toute cause, puis par cause ont été étudiées.

¹⁵ Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, et Philippe TRACOL.

Au total, 324 108 patients ont été inclus dans l'étude, dont 2,8 % implantés avec un col fémoral modulaire. Il apparaît, à l'inclusion, que les patients recevant des cols modulaires sont en général plus jeunes, et hospitalisés dans le secteur public.

S'agissant de la survie prothétique, le suivi médian s'établit à 45 mois. Environ 12 000 patients ont connu une révision de leur prothèse, soit un taux cumulé de révision de 3,7 %. L'étude de l'incidence cumulée de révision montre que les prothèses à col modulaire présentent un taux d'incidence supérieur à celui des prothèses à col fixe, avec 7 % contre 5 %.

Le risque de révision prothétique en fonction du type de col, indépendamment des autres facteurs de risque, fait apparaître un sur-risque de 26 % pour les prothèses à col modulaire. Les révisions pour cause de fracture et de complication mécanique sont également associées au type de col. En revanche, les révisions pour cause de luxation, d'infection, ou de cause non identifiée, ne sont pas associées au type de col.

Elle précise que ces résultats restent valables même une fois pris en compte le fait que les patients opérés au sein d'un même hôpital constituent des clusters par modèle multi-niveaux. En revanche, ces analyses complémentaires font apparaître des pratiques très hétérogènes entre hôpitaux. Il apparaît en effet que 100 hôpitaux, qui sont le plus souvent d'importants hôpitaux publics, posent 21 % de cols modulaires, tandis que 500 n'en posent aucun. Les patients opérés dans ces 100 hôpitaux ne présentent en revanche aucune caractéristique particulière.

Elle rappelle que l'étude porte sur une cohorte populationnelle, et s'appuie sur des données en vie réelle. Le recours au modèle de Fine & Gray a permis de prendre en compte le décès comme risque compétitif, et l'analyse a pu être menée par cause spécifique de révision.

Aucune donnée détaillée n'est en revanche disponible sur les cols modulaires concernés, qu'il s'agisse du fabricant, du modèle ou du type d'alliage utilisé. Les résultats masquent donc probablement une hétérogénéité entre les différents types de cols modulaires. Les études observationnelles n'excluent pas, enfin, la confusion résiduelle.

Pour autant, les prothèses totales à col modulaire présentent bien une moins bonne survie que les prothèses à col fixe, en particulier s'agissant des révisions pour raison de fracture. Il convient donc de bien évaluer les résultats anatomiques et fonctionnels attendus de ces prothèses, au regard du risque identifié.

Un EVALUATEUR présente ensuite les données de matériovigilance. Entre 2001 et 2016, 318 incidents relatifs à des cols modulaires ont été rapportés à l'ANSM. Le nombre d'incidents a augmenté entre 2009 et 2014 puis a diminué en 2015 et 2016 :

- 87 % des incidents concernent des cols en titane (277 incidents) ;
- 79 % des 160 114 prothèses à col modulaire commercialisées en France sont en titane ;
- le taux de reprise des cols en titane remonté par les fabricants s'élève à 0,23 % ;
- 95 % des incidents résultent de rupture du col ;
- 9 % des incidents concernent les cols en chrome-cobalt ;
- le taux de reprise calculé s'élève à 0,08 % ;
- les cas les plus rapportés concernent des ruptures du col.

Les complications liées aux particules métalliques restent très peu nombreuses, mais elle évoque la possibilité que ces complications soient mal appréhendées, et qu'il existe donc une sous-déclaration importante sur ces cas.

Dans le cadre de la surveillance du marché, les prothèses de certains fabricants ont fait l'objet d'investigations complémentaires, en raison de taux de reprise plus importants. L'ANSM a également mis en place des inspections auprès de deux fabricants. Ces derniers ont mis en place des actions correctives :

- un arrêt définitif de commercialisation,
- des changements de matériaux ;
- une amélioration de conception ;
- l'instauration d'une restriction d'utilisation portant notamment sur les associations col-tiges autorisées et sur un poids maximal ;
- un fabricant a précisé dans sa notice la notion de surpoids.

Brigitte HEULS conclut que les données du registre australien et de l'étude épidémiologique rapportent une moins bonne survie prothétique des cols modulaires. Les données de matériovigilance transmises à l'ANSM ne permettent toutefois pas de tirer de conclusion certaine en termes de remise en question du rapport bénéfice/risque, même si elles révèlent une problématique en matière de rupture des prothèses à col modulaire, avec des cas de libération de particules.

La Commission est donc sollicitée sur d'éventuelles recommandations notamment au niveau des indications afin de limiter l'utilisation des PTH à col modulaire.

Le Docteur Christian DELAUNAY, Président du Conseil national professionnel de la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (CNP-SOFCOT) et le Docteur Jean-Alain EPINETTE, représentant la Société Française de la Hanche et du Genou (SFHG), entrent dans la salle.

Jean-Alain EPINETTE explique que les prothèses à col modulaire permettent une meilleure adaptation de la géométrie de la tige fémorale à l'anatomie de chaque patient et à l'architecture de sa hanche, ce qui facilite la

récupération de ses possibilités fonctionnelles. Elles permettent également de corriger des anomalies initiales ou induites par une tige inappropriée, ce qui permet de prévenir les problèmes d'instabilité, de luxation de prothèse, etc.

Cette question revêt une telle importance que la Société Française de la Hanche et du Genou (SFHG) a réalisé, en 2015, une veille technologique sur le col modulaire dans la PTH. Cette veille a permis de mettre en avant la grande variété de cols modulaires existant d'un fabricant à l'autre. Les études cliniques réalisées dans ce cadre ont en outre montré des complications, spécifiques ou non à la modularité, jusqu'alors inconnues.

Il précise par ailleurs que les cols modulaires ne sont pas proposés à tous les patients.

La pose d'une prothèse à col modulaire peut être indiquée lorsque l'offset, c'est-à-dire la distance entre le centre de rotation de la hanche l'axe de la diaphyse fémorale, de même que l'orientation de cet offset, le nécessitent. L'alternative consistant à poser plusieurs tiges monobloc génère en effet des problèmes de stocks et de gestion, tandis que les prothèses sur mesure représentent des coûts élevés pour des résultats parfois peu convaincants. Le col modulaire permet également de s'adapter aux différences anatomiques par genre, et de corriger l'inégalité de longueur des membres. Le caractère adaptable de l'orientation du col permet par ailleurs de réduire les problèmes de dégradation des implants, de rupture à la périphérie par contact inapproprié entre le col métallique et le rebord acétabulaire (impingements), et de luxation, notamment pour les hanches dysplasiques.

Les prothèses à cols modulaires ne peuvent donc être privilégiées que si une planification préopératoire, reposant au mieux sur des radiographies, des scanners, voire des images issues du système EOS® ou des logiciels spécifiques, a permis d'évaluer les conditions d'une restauration anatomique. Il s'avère, à la lumière des observations réalisées, que le choix d'un col modulaire apparaît justifié dans 20 à 40 % des cas.

En revanche, les personnes présentant un offset élevé, une activité importante, ou un surpoids constituent une population à risque. Le chirurgien doit donc s'interroger au cas par cas sur l'opportunité d'implanter de telles prothèses. Il lui revient également d'observer des précautions particulières, en peropératoire, telles que la nécessité de parfaitement nettoyer et sécher le col et l'embase fémorale lors de l'assemblage, de prendre garde aux micromouvements entre les différentes pièces, d'éviter les grands diamètres, et de prêter attention aux cols longs.

Il conclut en indiquant que le choix d'une prothèse à col modulaire devrait se fonder non seulement sur les données actuelles, mais également sur des données issues d'un registre observationnel exhaustif des prothèses posées par des chirurgiens volontaires et sensibilisés aux recommandations d'usage. Ce registre devra impérativement prévoir une entrée systématique et contrôlée des données. Il espère obtenir une recommandation de l'ANSM en ce sens, car cette initiative lui semble indispensable pour statuer sur la validité des cols modulaires, en obtenant des données très précises sur le type de col utilisé, la marque de l'implant, et les causes de révision ou d'échecs. Seul ce travail prospectif permettra d'émettre des recommandations formelles sur l'utilisation des cols modulaires.

Pierre AMBROSI en déduit que la contre-indication aux cols modulaires paraît prématurée.

Jean-Alain EPINETTE répond que certains éléments sont connus. L'étude menée entre 2009 et 2013 sur les cols modulaires ABGII® a mis en évidence des taux de reprise très élevés. Parmi les marques de cols modulaires présentant un niveau de qualité acceptable, des indications et des facteurs de risque sont en outre connus. L'étude prospective évoquée précédemment lui semble cependant nécessaire avant de pouvoir statuer de façon définitive.

Christian DELAUNAY abonde en ce sens. Les indications connues actuellement doivent être affinées et sériees, mais aucune donnée française ne permet, pour l'heure, de formuler des contre-indications formelles. En revanche, les chirurgiens semblent faire preuve d'une certaine réticence à la pose de telles prothèses (3 000 PTH à col modulaire environ sur 120 000 patients implantés), alors même que la fourchette de pertinence est estimée entre 20 et 40 % par les experts.

Bernard GLATT comprend que la SOFCOT souhaite évaluer un paramètre technique, portant sur les modèles de cols proposés sur le marché. La Commission s'interroge davantage sur les patients, et sur les recommandations qui devraient être formulées concernant certaines catégories de personnes, dans l'attente de l'étude observationnelle.

Christian DELAUNAY répond que les fabricants eux-mêmes émettent certaines réserves, relatives par exemple aux patients en surpoids, à mesure que les difficultés rencontrées leur sont remontées par les praticiens.

Jean-Alain EPINETTE assure que les fabricants sont conscients des problèmes survenus avec les cols modulaires et de l'importance d'entendre les recommandations formulées par les chirurgiens experts. Il convient donc de faire en sorte que ces derniers soient tenus d'accepter d'être agréés et d'entrer dans le dispositif de l'étude pour continuer à être livrés en implants.

Claude SICHEL demande si les difficultés rencontrées avec les cols modulaires sont plutôt liées à la taille de la tête de la prothèse, ou au couple de frottement.

Jean-Alain EPINETTE confirme que le volume de la tête peut générer des difficultés en cas de micromouvements entre les parties de la prothèse. Les têtes de taille plus importante exercent une plus grande tension sur le col et font donc partie des facteurs de risque.

Christian DELAUNAY répond en revanche qu'il n'existe pas de risque spécifique lié à la nature du couple dans une prothèse modulaire.

Catherine DUMARTIN demande si, dans l'attente de l'étude observationnelle évoquée, il n'existe pas déjà des éléments, recueillis notamment dans le cadre du bilan préopératoire, qui pourraient être communiqués et harmonisés entre fabricants ou établissements. Elle souhaite également savoir si des instructions spécifiques relatives au suivi des patients implantés avec un col modulaire devraient être formulées.

Jean-Alain EPINETTE indique que ces questions ont été étudiées au sein de la SOFCOT, après la veille technologique SFHG de 2015, qui a donné lieu à un rapport. Les Sociétés scientifiques concernées (SOFCOT et SFHG) attendaient ces échanges avec l'ANSM avant d'assurer une information, par l'intermédiaire des fabricants, aux chirurgiens.

Christian DELAUNAY indique qu'il conviendra d'identifier une méthode qui permettra d'inciter les fabricants à répercuter ces recommandations auprès des chirurgiens.

Bernard GLATT souhaite savoir si les fabricants se montrent ouverts à la démarche de mise en place de l'étude observationnelle exhaustive.

Jean-Alain EPINETTE répond que cinq d'entre eux ont donné leur accord de principe, soit la totalité des fabricants-distributeurs impliqués dans la mise à disposition de cols modulaires à l'heure actuelle.

Claude SICHEL demande si la pose de cols modulaires est davantage indiquée dans le cadre d'interventions programmées que pour des opérations d'urgence.

Christian DELAUNAY confirme que les poses de cols modulaires en cas d'urgence sont pratiquement exclues, en raison du temps de préparation nécessaire pour choisir le modèle le plus pertinent.

Lise DURANTEAU souhaite savoir si le patient est informé du choix de la prothèse. Elle demande également si le choix final est davantage guidé par la morphologie du patient, ou par un bénéfice anatomique ou fonctionnel attendu supérieur.

Christian DELAUNAY répond que les différents choix sont exposés au patient, et que les possibilités de fracture, et de faillite d'implant font partie de ces éléments. Le caractère modulaire du col, en revanche, ne fait pas l'objet d'une information spécifique.

S'agissant du bénéfice attendu, le col modulaire présente un intérêt pour les anatomies particulières. Le bénéfice réel sera cependant évalué au vu de la qualité de la marche, de l'équilibre musculaire, etc., ce qui supposera une observation postopératoire assez fine.

Véronique OLIVIER souhaite savoir si un dépistage systématique de l'allergie cobalt-chrome est réalisé.

Christian DELAUNAY répond qu'il est impossible de réaliser systématiquement ces tests, qui ne sont pas remboursés et présenteraient des coûts élevés. La possibilité de détecter une éventuelle allergie prothétique grâce à des tests cutanés n'a en outre jamais été démontrée.

Jean-Alain EPINETTE ajoute que les interrogatoires des patients lors de la première visite pré-opératoire, comportent systématiquement une question portant sur d'éventuelles allergies. Cette problématique est complexe, et fait l'objet d'un travail poussé.

Pierre AMBROSI demande aux experts externes s'ils sont favorables au principe d'une limitation des cols modulaires, et si, dans l'immédiat, des recommandations devraient être formulées auprès des professionnels.

Christian DELAUNAY confirme qu'il existe des limitations aux PTH à col modulaire, et précise que le travail de la SFHG a permis de dégager des recommandations, qui seront transmises aux chirurgiens et à l'ANSM, cette dernière étant probablement plus indiquée pour les diffuser auprès des fabricants.

Joël ANCELLIN demande si le système d'imagerie EOS® constitue un outil de première ligne dans le cadre de la programmation des prothèses à col modulaire. Il souhaite également savoir si les évolutions technologiques permettront, dans un futur proche, de produire des prothèses monobloc sur mesure.

Christian DELAUNAY confirme que la technologie des prothèses sur mesure existe, mais représente toujours un coût extrêmement élevé. La modularité permet de limiter la nécessité d'y avoir recours. Quant au système EOS®, il constitue une technologie très sophistiquée, mais extrêmement coûteuse.

Jean-Alain EPINETTE ajoute que le système EOS® présente l'intérêt d'éviter l'irradiation du patient, et d'établir une relation entre la hanche et le rachis.

Catherine DUMARTIN souhaite savoir si les patients implantés avec un col modulaire font l'objet d'un suivi spécifique.

Christian DELAUNAY répond par la négative.

Jean-Alain EPINETTE précise toutefois que la veille technologique réalisée sur les prothèses à col modulaire comprend un chapitre consacré à leur surveillance.

Les Docteurs Christian DELAUNAY et Jean-Alain EPINETTE quittent la séance.

Pascale DUGAST croit comprendre que l'étude menée à partir des données du SNIIRAM ne permet pas d'identifier d'éventuels cols modulaires à grosse tête.

Un EVALUATEUR confirme que cet élément n'est pas identifiable, en l'absence de code LPP (liste des produits et prestations remboursables par l'Assurance Maladie) spécifique au moment de l'étude.

Brigitte HEULS ajoute que le code CCAM (codage par acte médical) de technique de pose est en cours d'amélioration, et permettra à l'avenir de connaître la jambe sur laquelle la prothèse a été posée.

Pierre AMBROSI demande s'il serait possible, dès à présent, de définir une base commune de recommandations, de restrictions ou d'indications relatives aux prothèses à col modulaire, sur la base par exemple de l'étude de 2015 évoquée.

Brigitte HEULS estime que des éléments consensuels pourraient en effet être communiqués afin de préciser les recommandations.

Agnès FOURNIER souhaite savoir si les pratiques observées au sein d'un même établissement sont suffisamment homogènes pour disposer, indirectement, de données relatives aux marques utilisées.

Brigitte HEULS n'a pas connaissance des marques utilisées par établissement. Il serait nécessaire, pour cela, de les interroger directement, au travers des Agences régionales de santé (ARS).

Catherine DUMARTIN suggère d'interroger les 100 établissements posant le plus grand nombre de prothèses sur leurs critères de choix, afin qu'ils contribuent à construire les recommandations.

Pierre AMBROSI estime que ce travail revient davantage aux sociétés savantes.

Sylvain BOUQUET remarque d'ailleurs que l'étude observationnelle envisagée se concentrera largement sur ces chirurgiens habitués à poser des prothèses à col modulaire, qui devront s'engager à faire remonter l'intégralité de leurs données, afin que les sociétés savantes puissent les exploiter.

Les évaluateurs et Brigitte HEULS quittent la séance.

Philippe TRACOL explique que le taux de reprise des prothèses à col modulaire a augmenté de façon significative en 2009, lorsque le brevet initial est tombé dans le domaine public et que les fabricants ont décidé de se saisir de ce sujet en développant leurs propres produits.

Il confirme que des indications pour la pose de cols modulaires peuvent exister, mais craint qu'il s'avère difficile de sélectionner des experts et d'émettre des recommandations, en raison du nombre élevé de chirurgiens pratiquant ces opérations.

Dans un premier temps, il jugerait pertinent, de n'autoriser la pose de prothèses de hanche à col modulaire que sur les fémurs présentant une variation anatomique.

Pierre AMBROSI soumet au vote la proposition d'avis :

*Considérant, la moins bonne survie prothétique avec les cols modulaires,
Considérant les données disponibles,
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, recommande, à l'unanimité¹⁶, que les prothèses de hanche à col modulaire ne soient pas utilisées en l'absence d'anomalie anatomique.*

Catherine DUMARTIN quitte la séance.

Pierre AMBROSI soumet au vote la proposition d'avis suivante :

*Considérant l'avis n°2017-17 de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, du 11 avril 2017,
La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, recommande, à l'unanimité¹⁷, qu'un registre observationnel exhaustif sur les prothèses de hanche à col modulaire soit mis en place.*

3.4 Modifications substantielles des autorisations de mise sur le marché de médicaments et notamment des modifications des conditions de prescription et de délivrance des produits (CPD) et des résumés des caractéristiques des produits (RCP)

3.4.1 Spécialités à base de suxaméthonium (Célocurine® 50 mg/ml, solution injectable/Suxaméthonium Aguettant® 50 mg/ml, solution injectable/Suxaméthonium Biocodex® 50 mg/ml, solution injectable (Chlorure de suxaméthonium) : réévaluation du rapport bénéfice/risque et mesures à prendre (Avis)

Un évaluateur, Catherine DEGUINES et Philippe VELLA rejoignent la séance.

Le Docteur Nadine PETITPAIN, représentante du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Nancy, intervient en audioconférence.

Le Professeur Francis BONNET, président de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), intervient en audioconférence.

Un EVALUATEUR indique que cinq curares sont actuellement commercialisés en France : le suxaméthonium, l'atracurium, le cisatracurium, le mivacurium, et le rocuronium.

Une enquête nationale de pharmacovigilance a été ouverte en mars 2012 à la suite l'observation d'une augmentation de la notification des réactions anaphylactiques. Les réactions anaphylactiques sont des effets indésirables connus et mentionnés dans les Résumé des caractéristiques du produit (RCP). Les données de cette enquête ont été présentées au comité technique de pharmacovigilance en 2012 et 2013. Un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST), composé d'anesthésistes-réanimateurs, d'urgentistes, d'allergologues, de toxicologues, de deux représentants de Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont celui de Nancy et de représentants de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), s'est réuni en 2015 et 2016.

Les données recueillies dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) sur la période 2000-2012 font état de 680 cas de réactions anaphylactiques confirmés. Les taux de notifications moyens s'avèrent plus élevés pour le suxaméthonium (7 pour 100 000) et le rocuronium (4,1 pour 100 000) comparés aux taux des autres curares (inférieur à 0.4 pour 100 000).

Le CSST s'est également appuyé sur les données du Groupement d'Etude des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques (GERAP), qui a réalisé une étude observationnelle multicentrique entre 2011 et 2012, qui met en évidence le fait que les curares constituent la première cause de réactions anaphylactiques associées à un mécanisme IgE-dépendant, et confirment la fréquence relative plus élevée du suxaméthonium et du rocuronium.

Catherine DEGUINES fait un état des lieux de l'utilisation du suxaméthonium en France. Elle précise au préalable que le suxaméthonium est un adjuvant de l'anesthésie générale, qui permet de provoquer un relâchement musculaire de brève durée pour faciliter l'intubation endotrachéale.

¹⁶ Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Catherine DUMARTIN, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.

¹⁷ Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, Nathalie TEINTURIER, et Philippe TRACOL.

Chez l'adulte, il est indiqué pour les patients à estomac plein ou présentant un risque d'inhalation de liquide gastrique, pour les patients dont l'intubation endotrachéale est potentiellement difficile, pour les actes brefs en chirurgie programmée, ou lors des traitements par électroconvulsivothérapie.

Chez l'enfant, il est indiqué uniquement pour les patients à estomac plein ou présentant un risque d'inhalation de liquide gastrique.

Le CSST a signalé un changement récent des pratiques professionnelles relatives au suxaméthonium, qui n'est pratiquement plus utilisé pour intuber le patient dans les actes brefs en chirurgie programmée, en raison des nouvelles techniques d'intubation disponibles. Ce curare reste toutefois indispensable dans l'induction en séquence rapide, en raison de son délai d'action très rapide et de sa durée d'action très courte.

Le CSST a conclu à la nécessité de modifier les indications des spécialités contenant du suxaméthonium, en supprimant l'indication relative aux actes brefs en chirurgie programmée. Une communication devrait être diffusée auprès des professionnels de santé.

Il a également conclu à la nécessité de réaliser un bilan allergologie après une réaction anaphylactique, et d'assurer une traçabilité des expositions aux curares dans les dossiers d'anesthésie.

Le plan d'actions de l'ANSM est le suivant :

- diffuser un point d'information sur son site Internet rapportant les conclusions du CSST,
- supprimer l'indication pour les actes brefs en chirurgie programmée,
- envoyer un courrier aux professionnels de santé,
- informer les sociétés savantes qui relaieront.

La Commission est sollicitée sur d'éventuelles mesures complémentaires.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA relève qu'une étude est en cours sur la sensibilisation des chocs aux curares par la pholcodine. Elle souhaite savoir si cette dernière sensibilise de la même façon pour tous les curares.

Nadine PETITPAIN confirme qu'une publication norvégienne met en avant le fait que le retrait de la pholcodine contribuait à réduire la sensibilisation aux curares, et donc le nombre de chocs. L'étude actuellement menée en France est trop peu avancée pour apporter des conclusions. Elle aura toutefois une dimension supérieure car elle inclura des tests cutanés. Elle n'est donc pas en mesure d'affirmer que la pholcodine s'avère davantage sensibilisante pour le suxaméthonium.

Véronique OLIVIER signale que la Société française de médecine d'urgence (SFMU) a publié un protocole de prise en charge de l'anaphylaxie en novembre 2016, dans lequel elle préconise de notifier les cas au réseau d'allergovigilance et de faire un bilan allergologique. Or, ce bilan intervenant quelques mois après la réaction anaphylactique, elle s'interroge sur la prise en charge du patient pendant ce délai. Il semblerait par exemple pertinent de lui fournir un moyen d'indiquer son allergie à un médicament, même en cas d'inconscience.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA ajoute que la déclaration au CRPV génère l'envoi d'un courrier au médecin traitant du patient. Les contre-indications sont également intégrées au dossier du patient, et transmises à l'allergologue.

Sylvain BOUQUET remarque cependant que le dossier du patient n'est pas accessible aux personnes intervenant, par exemple, sur un accident. La mesure la plus efficace consisterait, selon lui, à ce que le patient ait sur lui un document afin que les gendarmes en prennent rapidement connaissance et le transmettent au médecin.

Nadine PETITPAIN quitte la séance en audioconférence.

Francis BONNET confirme que la suppression de l'indication pour les actes courts en chirurgie programmée fait l'objet d'un consensus, et permettrait une meilleure conformité avec les pratiques actuelles. S'agissant du plan de communication et d'information de l'ANSM, il assure également que la SFAR est disposée à relayer l'information sur les modifications d'indication.

Philippe TRACOL quitte la séance.

Annie-Pierre JONVILLE-BERA demande si la suppression de l'indication impactera réellement l'incidence des chocs, dans la mesure où la pratique concernée se trouvait déjà en voie de disparition.

Francis BONNET ne le pense pas. Le suxaméthonium et le rocuronium font en effet l'objet d'une utilisation, en chirurgie pédiatrique et en médecine extra-hospitalière (urgences). Toutefois, restreindre les indications n'en reste pas moins logique compte tenu des risques d'anaphylaxie connus.

Francis BONNET quitte l'audioconférence.

L'évaluateur, Catherine DEGUINES et Philippe VELLA quittent la séance.

Sylvain BOUQUET insiste sur la nécessité d'étendre la communication, en cas de choc anaphylactique, aux médecins généralistes et aux médecins-pompiers.

Lise DURANTEAU suggère également de passer par les pharmacies hospitalières.

Véronique OLIVIER souhaiterait que l'information qui sera diffusée inclue une mention de la prise en charge du patient après la réaction anaphylactique, dans l'attente de l'établissement du bilan allergologique. Il lui paraît également indispensable de fournir au patient quittant l'hôpital une carte d'identification, en attendant ce bilan.

Pierre AMBROSI soumet au vote la proposition d'avis :

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité et notamment le taux de notification de réactions anaphylactiques au suxaméthonium,

Considérant le plan d'actions de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,

La Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré souhaite, à l'unanimité¹⁸, qu'outre les mesures prévues dans la cadre du plan d'actions de l'ANSM relatif à la réduction des risques liés à l'utilisation des spécialités à base de suxaméthonium (Célocurine 50 mg, solution injectable, suxaméthonium Aguetant 50 mg/ml, solution injectable et suxaméthonium Biocodex 50 mg/ml, solution injectable), une carte identifiant un antécédent de réaction anaphylactique soit délivrée au patient à sa sortie de l'hôpital, dans l'attente d'un bilan allergologique.

4 Questions diverses

Aucune question diverse n'est soulevée.

Le Président clôt la séance à 16 heures 48.

¹⁸ Voix pour : Pierre AMBROSI, Joël ANCELLIN, Sylvain BOUQUET, Pascale DUGAST, Lise DURANTEAU, Agnès FOURNIER, Bernard GLATT, Annie-Pierre JONVILLE-BERA, Véronique OLIVIER, Claude SICHEL, et Nathalie TEINTURIER.