

Numero unique de document : GT112017013

Date document : 18/07/2017

Direction : INFHEP

Pôle : Dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares

Personne en charge : Nathalie DUMARCET

## GT11 Médicaments d'hépatogastroentérologie et des maladies métaboliques rares – n°3

Séance du 06/07/2017 de 9:30 à 13:00 en salle A014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
BARDOU Marc	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BIOUR Michel	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BRAILLON Alain	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CABRAS Ornella	APHP - Auditée	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	CRPV TOURS	<input checked="" type="checkbox"/> par téléphone	<input type="checkbox"/>	
KIRCHGESNER Julien	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MAUDINAS Raphaëlle	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
ROUBY Franck	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SILVESTRE Patrick	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DOP Cécile	Evaluateur GASTRO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DRAY-SPIRA Rosemary	chef de pôle EPIDEMIOLOGIE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DUMARCET Nathalie	chef de pôle GASTRO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
FERNANDEZ Augusto	Evaluateur NEURO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
INOUBLI Adrien	Evaluateur NEURO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LASSALE Marion	Evaluateur EPIDEMIOLOGIE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PERRIOT Sylvain	Evaluateur NEURO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SEMAILLE Caroline	président/directrice INFHEP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VERMILLARD Violaine	Evaluateur GASTRO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption	Non	Non
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Toxicité hépatique du paracétamol et contre-indications : point d'étape et besoins d'expertise		Pour discussion		
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	Nifuroxazide		Pour discussion		
2.3	Sécurité des inhibiteurs de la pompe à protons : projet d'étude épidémiologique ANSM		Pour discussion		
3.4			Pour discussion		
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
4.1	/				
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

#### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	Nifuroxazide
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Horaire de passage	9 :30 – 10 :30

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
/	/	/	/	/	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

#### Références documentaires

Rapport d'évaluation

<b>Présentation de la problématique</b>	
Suite à une enquête de pharmacovigilance menée par le CRPV de Tours à partir des données de sécurité des spécialités à base de nifuroxazide, il a été demandé aux titulaires d'AMM de fournir les données d'efficacité de ces produits, ainsi que les données actualisées de sécurité.	
<b>Question posée</b>	Au regard de l'ensemble des données disponibles, le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de nifuroxazide reste-t-il favorable dans le traitement des diarrhées aiguës présumées d'origine bactérienne ?
<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	5
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	5
Nombre d'abstention	0
<b>Avis relatif à la question posée</b>	<p>Les données d'efficacité publiées portent sur un nombre limité de patients traités par nifuroxazide dans le cadre d'essais cliniques comparatifs et l'amélioration clinique observée est modeste. Une étude réalisée chez 88 adultes montre une diminution de la durée de la diarrhée, qui est de moins de 2 jours dans le groupe traité versus 3 jours dans le groupe placebo ainsi qu'une diminution du nombre de selles par jour les 2 premiers jours de traitement (1.9 dans le groupe nifuroxazide versus 2.8 dans le groupe placebo). Une autre étude réalisée chez 169 adultes ne montre pas de différence concernant la durée de la diarrhée versus probiotiques, mais une diminution du nombre de selles par jour après 3 jours de traitement (3 dans le groupe nifuroxazide versus 4 dans le groupe probiotiques). Enfin, une étude réalisée chez 39 enfants âgés de 1 à 18 mois, montre une efficacité modeste du nifuroxazide ; cependant il est à noter que cette étude ne concerne pas la population pédiatrique de l'AMM puisque le nifuroxazide est contre-indiqué avant 2 ans (cf suspension buvable).</p> <p>Aucune étude comparant le nifuroxazide à un antibiotique dans le traitement des diarrhées bactériennes n'a été fournie. Aucune efficacité bactériologique n'a été démontrée. La société française de gastro entérologie, la société de pathologie infectieuse de langue française et le bulletin épidémiologique hebdomadaire sur les recommandations aux voyageurs ne citent pas son utilisation.</p> <p>L'analyse des données de sécurité met en évidence que la plupart des effets indésirables graves sont de mécanisme immuno-allergique. Il s'agit de réactions d'hypersensibilité immédiate, dont certaines ont mis en jeu le pronostic vital (chocs anaphylactiques et œdèmes de Quincke), atteignant 1 fois sur 5 un enfant. Parmi les autres effets figurent les toxidermies à type d'eczéma, de photosensibilité voire exceptionnellement d'atteintes cutanées plus graves et les effets indésirables hématologiques (thrombopénie, agranulocytose et anémie hémolytique). Eu égard aux ventes importantes, l'incidence des effets indésirables graves notifiés est très faible.</p>
<b>Avis majoritaires</b>	Prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'une part, la paucité des données d'efficacité anciennes, reposant sur des essais méthodologiquement peu robustes,</li> <li>- d'autre part le risque de manifestations allergiques certes rares mais potentiellement graves</li> </ul>

	- l'avis de la commission nationale de suivi du rapport bénéfice/risque est demandé.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	Toxicité hépatique du paracétamol et contre-indications : point d'étape et besoins d'expertise
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Horaire de passage	10 :30 -11 :15

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
/	/	/	/	/	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

### Références documentaires

- Mai 2011 - PhVWP report to CMD(h) on the requirement for contraindications or warnings in severe hepatic impairment or severe haemolytic anaemia in Paracetamol 500MG
- Sept. 2011 - [CMDh/PhWP/032/2011](#) - Paracetamol use at therapeutic doses in severe hepatic impairment or severe haemolytic anaemia
- Mai 2012 - [CMDh/PhVWP/051/2012](#) - Paracetamol, solution for infusion (MRP Perfalgan (FR) [...]) and risk of accidental overdosing of neonates and infants [...] and underweight adults
- Dec 2016 - PSUSA/00002311/201605 - PRAC PSUR final assessment report - paracetamol (IV formulation)

### Présentation de la problématique

Historiquement, en France, le paracétamol a été contre-indiqué chez les patients insuffisants hépatiques sévères. Toutefois, en 2011, le Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) avait estimé que pour les médicaments contenant du paracétamol à la dose de 500 mg, disponible en OTC, une telle contre-indication n'était pas nécessaire. Cette opinion, qui avait été soutenue par la France, reposait principalement sur :

- l'absence de données solides soutenant que le paracétamol, à des doses thérapeutiques, est susceptible d'entraîner une toxicité hépatique dans cette population ;
- la sécurité comparative des alternatives : aspirine, AINS [et opioïdes (NDA)] ;

- l'existence d'une posologie en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée (max 2 g/jour) ;
- l'existence de mises en garde jugées adéquates en rubrique 4.4 du RCP.

Cette recommandation du PhVWP n'a été que très peu appliquée en France, où la plupart des laboratoires ont conservé la contre-indication pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Par ailleurs, dans les AMM française, la dose à ne pas dépasser en cas d'insuffisance hépatique est mentionnée à 3 g/j (et non 2g/j).

La France a souligné, dans ce contexte, l'incohérence entre le maintien de cette contre-indication pour le paracétamol IV, qui est toujours administré par des professionnels de santé, et l'absence de contre-indication pour un paracétamol grand public, disponible en automédication, de même que des doses maximales non harmonisées.

Ainsi, selon les recommandations du CMDh de 2012, une posologie maximale de 3g par jour est recommandée pour la forme IV chez les patients de plus de 50 kg avec des facteurs additionnels de risque hépatotoxique.

Il est à noter que la surveillance médicale pour l'utilisation du paracétamol IV intervient dans un contexte de dernier recours de part ces indications. Par exemple, l'indication de Perfalgan est « le traitement de courte durée des douleurs d'intensité modérée [...] et de la fièvre, lorsque la voie intraveineuse est cliniquement justifiée par l'urgence de traiter la douleur ou l'hyperthermie et/ou lorsque d'autres voies d'administration ne sont pas possibles ».

Ainsi, le PRAC avait demandé en décembre 2015 aux laboratoires d'effectuer une revue de la littérature et de se prononcer sur le maintien de cette contre-indication. Peu de laboratoires avaient répondu. Toutefois, les éléments recueillis avaient mis en évidence une incertitude persistante :

- qu'est-ce qu'une insuffisance hépatique sévère dans le contexte de la toxicité hépatique du paracétamol ?
- quelles sont les conséquences pharmacodynamiques d'une insuffisance hépatique ?
- quels sont les facteurs de risques supplémentaires qui justifieraient une contre-indication, le cas échéant ?
- quelle posologie chez les insuffisants hépatiques, en particulier sévères ?
- et de façon plus accessoire, peut-on mieux définir le risque lié à l'interaction entre consommation d'alcool et paracétamol ?

La France avait proposé au PRAC en décembre 2016 de restreindre la contre-indication, et avait rédigé, pour discussion, le libellé suivant : « insuffisance hépatique sévère en cas d'association à des facteurs de risque additionnels comme une hépatite virale active, une malnutrition, un alcoolisme chronique ou une insuffisance rénale (voir aussi rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

Considérant l'incertitude persistante, et le caractère non-systématique de la revue de la littérature présentée par les laboratoires, le PRAC a conclu en décembre 2016 : « *The literature suggests that most cases of paracetamol-induced hepatotoxicity in this population occurred in situations where patients were overdosed or had additional risk factors. The PRAC therefore considered that further information should be collected to review the contraindication in this population. The MAHs are requested to monitor and review any new scientific evidence available on paracetamol, hepatocellular insufficiency and contributing risk factors in the next PSUR, in order to be evaluated in the next PSUR assessment* ». De plus, il a été demandé à la France de poursuivre ce travail au niveau national, dans la perspective de préparer une décision européenne à ce sujet.

Enfin, ce sujet rejoint un plan d'action national, qui a été initié début 2016 sur la sécurité d'utilisation du paracétamol (essentiellement oral). Dans ce cadre, il apparaît également souhaitable de mettre à jour la liste des situations à risque, de revoir les posologies chez les patients « à risque », et de se prononcer sur l'opportunité d'une contre-indication en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Afin de mener à bien ce travail, la direction NEURHO propose un travail en deux étapes :

1. dans un premier temps, effectuer avec l'aide d'un ou plusieurs experts une revue des données portant sur l'utilisation du paracétamol (quelle que soit la forme) en cas d'insuffisance hépatique, notamment sévère. En

cas d'accord, le périmètre de ce travail sera défini après discussions entre le(s) expert(s) et la direction NEURHO.

2. dans un second temps, présenter le résultat de ce travail devant ce GT pour discussions et conclusions pour les formes orales et les formes IV.

<b>Question posée</b>	Le plan de travail proposé apparait-il adéquate pour garantir la sécurité hépatique du paracétamol dans l'ensemble de ses utilisations et lever les incertitudes soulevées au niveau européen ?	
<b>Votes</b>	La question n'a pas donné lieu à un vote.	
	Nombre de votants sur nombre global	
	Nombre d'avis favorables	
	Nombre d'avis défavorables	
	Nombre d'abstention	
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Deux experts ont accepté, à certaines conditions, de participer à ce travail. Le groupe a souligné la nécessité de clarifier le calendrier, le périmètre du travail et les questions posées.	
	<i>Avis majoritaires</i>	
	<i>Avis minoritaires</i>	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
- Définition d'un calendrier prévisionnel - Travail préliminaire interne - Clarification du périmètre et des questions nécessitant une expertise	NEURHO	- Juil 2017 (calendrier) - Aout-Sept 2017 (travail interne et clarification du périmètre)

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	Sécurité des inhibiteurs de la pompe à protons : projet d'étude épidémiologique ANSM
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Horaire de passage	11 :15 -11 :45

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
/	/	/	/	/	<b>Si DPI &gt; 1 an</b>	<b>Si niveau 1</b>	<b>Si niveau 2</b>
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>

Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

## Références documentaires

### Présentation de la problématique

#### Étude d'utilisation des IPP en France : Mésusage (1<sup>er</sup> volet)

En France, la consommation d'IPP est croissante et très importante, avec plus de 85 millions de boîtes vendues en 2015 (source Octave – ANSM).

Quatre situations principales de mésusage ont été identifiées (HAS. Commission de la transparence. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation – annexe. 7 janvier 2009) :

- Co-prescriptions IPP/AINS dans le cadre de pathologies non chroniques chez des patients non à risque
- Dyspepsie fonctionnelle
- Symptômes ORL traités de façon empirique comme symptômes extra-oesophagiens du RGO
- Prévention des lésions hémorragiques digestives hautes chez les patients hospitalisés en unité de soin intensif.

À ce jour, peu de données permettent de quantifier le mésusage des IPP en France.

Dans ce cadre, la réalisation d'une étude épidémiologique à partir des bases de données du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie) est envisagée afin de quantifier le mésusage des IPP, et d'identifier des populations particulièrement à risque de mésusage.

Un travail préalable de définition du mésusage devra être réalisé.

La population d'étude inclura les consommateurs incidents en 2015, c'est-à-dire sans consommation identifiée d'IPP dans l'année précédant la date d'inclusion. La durée de traitement sera mesurée dans l'année suivant l'inclusion.

L'utilisation de bases de données complémentaires (intégrant notamment des données provenant de médecins généralistes) pourra être envisagée.

Le pôle épidémiologie conduira cette étude au cours du 2<sup>e</sup> semestre 2017, en collaboration avec les experts du GT intéressés. Les indicateurs de mésusage seront déterminés et construits à partir des informations disponibles dans les bases de données du SNIIRAM.

Les résultats de cette étude pourront faire l'objet d'un point d'information diffusé par l'ANSM.

#### Études de risque (2<sup>nd</sup> volet)

De récentes études suggèrent, chez les patients traités par IPP, une augmentation du risque

- cardiovasculaire : notamment infarctus du myocarde (IDM) en l'absence de consommation concomitante de clopidogrel ou d'antécédent cardiovasculaire
- d'insuffisance rénale chronique (IRC)
- de démence
- de mortalité toutes causes.

Cependant, les données de la littérature ne concordent pas en faveur de l'existence de tels risques associés aux IPP. De plus, les études existantes présentent des limites importantes, notamment :

- Cohortes non représentatives et/ou effectifs limités
- Absence d'ajustement sur des facteurs de confusion majeurs
- Durées de suivi limitées
- Mesure de l'exposition discutable
- Absence d'analyse par type de molécule

Dans ce cadre, la réalisation d'études basées sur les données du SNIIRAM pourrait permettre de fournir des arguments épidémiologiques en faveur ou en défaveur de l'existence de tels risques.

Les limites inhérentes à la base de données, incluant l'absence de données de consommation des IPP à l'hôpital ou hors prescription, ont été soulevées lors de la discussion. Ces limites devront être prises en compte dans l'interprétation des résultats. Toutefois 90% des IPP sont délivrés en ville (source ANSM – Octave) et 96,5% des boîtes délivrées sont prescrites (Open Health – XPr-SO®).

<b>Question posée</b>	Le projet présenté appelle-t-il des commentaires de la part du GT ?
<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	

Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

Tour de table : 11 :45 – 12 :30