

Commission d'AMM du 26 mai 2011

VERBATIM

M. VITTECOQ : Je vais, en tant que président de cette commission d'AMM, déroger à l'ordre du jour et souligner un point : aujourd'hui est une commission d'AMM particulière puisque c'est la 500^e. Je ne sais pas si cela se fête. Malgré tout, je crois qu'il faut marquer le coup. C'est une 500^e dans un contexte un peu particulier parce que la commission d'AMM et l'agence ont été secouées. Je voudrais dire merci à vous, membres de la commission d'AMM, les plus anciens et les plus jeunes (chacun joue son rôle), aux évaluateurs internes et à toute l'agence. A vrai dire, pour moi, la commission d'AMM, c'est l'agence. L'agence a beaucoup souffert ces derniers temps. Elle a été critiquée, bafouée, vilipendée. Il est important de souligner que l'agence est quand même debout. Elle est debout pour le bien, pour aider à la prise de décisions qui sont loin d'être faciles.

Je voudrais souligner que, malgré tout, nous sommes des acteurs du progrès par notre façon de faire (recherche clinique et industrielle) et aussi, parce que, d'une certaine façon, nous sommes le filtre du progrès. Tout ce qui s'est passé dans le domaine du médicament depuis le début des commissions d'AMM est un progrès magistral notamment dans le domaine du SIDA et en cancérologie où les progrès sont plus variables, mais certains. Certaines disciplines, dans nos hôpitaux, ont été refondées grâce aux progrès thérapeutiques en rhumatologie, en gastro-entérologie. Tout cela est à mettre au crédit des évaluations et de tout le travail qui a été fait aussi par la commission.

Aujourd'hui, l'idée de sécurité nous met dans une situation difficile. La société nous met dans une situation extrêmement difficile. Elle n'attend que du bénéfice et ne veut pas entendre parler des risques. Or, on nous demande de filtrer entre le bénéfice et le risque : il s'agit d'un terrible dilemme. Je suis convaincu que l'agence et l'évaluation se remettront de la récente crise, quelles que soient les issues des Assises et des décisions politiques. Malgré tout, beaucoup d'interrogations et d'inquiétudes sur le long terme demeurent. Avec les fantastiques progrès thérapeutiques que nous avons connus (anti-TNF, les médicaments de la sclérose en plaques), nous vivons en ce moment l'embellie : les malades vont mieux. Cependant, dans cinq ou dix ans, des effets secondaires seront découverts et la société n'acceptera plus cela. Nos politiques doivent donc réfléchir sur les attentes de la société.

Ici, nous raisonnons beaucoup en collectif, alors que la société juge essentiellement en individuel : aucun risque individuel et que du bénéfice individuel ou collectif, si possible.

J'avais envie de vous dire cela et de vous remercier pour tout le travail accompli. L'adjoint du directeur général veut-il prendre la parole ?

M. HEBERT : Je ne peux qu'abonder dans le sens des propos de M. VITTECOQ et remercier tout le monde pour le travail considérable effectué au cours de ces 500 séances de commission d'AMM. C'est une journée un peu particulière et je tiens à excuser M. MARANINCHI qui participe à la journée internationale des Assises du Médicament. Cette journée sera ouverte à nos partenaires européens de façon à ce que l'on puisse avoir des présentations sur la façon dont les travaux des différentes agences et commissions ont lieu chez nos partenaires européens. Nous en sommes à la 500^e, cela doit nous inciter à nous porter vers l'avenir et regarder comment cette commission peut se moderniser, même si son rôle doit rester essentiel. Il s'agit d'une des attentes des Assises du Médicament dont les conclusions seront rendues au début du mois prochain.

Evaluateur de l'Afssaps : Je voudrais faire le point habituel sur les conflits d'intérêts. Les personnes concernées ont été prévenues par mail. La liste des conflits d'intérêts est disponible par dossier et par personne. Je me permettrai de les rappeler, le cas échéant, au début de l'examen des dossiers concernés.

▪ **Approbation du procès-verbal de la réunion de la commission N°499 DU 12 MAI 2011**

M. VITTECOQ : Y a-t-il des commentaires particuliers ? Il n'y a pas de commentaire. On considère donc qu'il est approuvé.

Vote : Avis favorable à l'unanimité

▪ **Dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion du 16-05-11 au 19-05-2011**

M. LECHAT : Le retour du CHMP (Committee for Medicinal Products for Human) du mois de mai est extrêmement riche en dossiers. Je vais rapidement vous donner les avis favorables sur les molécules et médicaments et vous ferai le point sur deux arbitrages.

Le premier médicament est Benlysta (belimumab). Il s'agit d'un anticorps indiqué dans le lupus en ajout du traitement de base du lupus (corticothérapie et antipaludéen). Cet anticorps inhibe la stimulation des lymphocytes à fabriquer les autres anticorps, puisque le lupus est une maladie auto-immune rare avec anticorps anti-DNA. Cet anticorps monoclonal a été développé dans le lupus en traitement chronique et a démontré sur des échelles... C'est un critère combiné d'échelles assez validées dans le lupus érythémateux disséminé. Il s'agit en fait d'un score combiné avec un taux de répondeurs significativement supérieur par rapport au placebo et surtout chez les patients qui ont un lupus actif avec un taux d'anti-DNA important et niveau bas de complément. Cependant, certains lupus avec complication rénale ou complication du système nerveux central n'ont pas été étudiés dans ce dossier. Finalement, l'opinion a été favorable à cette relative restriction d'indication.

La tolérance de ce produit est assez bonne. Avec ce mécanisme d'action anti-lymphocytaire, on peut craindre, à long terme, des complications de type immunosuppression et des complications à long terme (infection, cancérogénèse). Cependant, pour l'instant, le rapport bénéfice/risque est favorable.

Le deuxième médicament est Vibativ (telavancin). Il s'agit d'un dérivé de la vancomycine qui a eu bien du mal à passer. Il s'agit d'un antibiotique proposé dans les infections à germes Gram+, notamment les staphylocoques résistants à la méthicilline. Initialement, la firme proposait une indication dans les infections sous-cutanées et dans les pneumonies nosocomiales. Finalement, le rapport bénéfice/risque a été jugé défavorable avec une moindre tolérance et une moindre efficacité dans les infections sous-cutanées. L'opinion favorable a été obtenue avec difficulté pour une indication restreinte dans les pneumonies nosocomiales. La France avait un avis négatif sur ce dossier. On pourra éventuellement revenir sur ce sujet plus tard.

La troisième substance est Victrelis (boceprevir). Il s'agit d'un grand progrès thérapeutique. C'est une nouvelle classe d'antiviraux dans l'hépatite C. Il s'agit de nouveaux antiviraux directs, anti-protéases, spécifiques d'une protéase du virus de l'hépatite C. Ce produit est suivi par le telaprevir, en cours d'examen au CHMP, qui aura aussi une opinion favorable le mois prochain. Le Victrelis a montré une efficacité chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C, qu'ils soient ou non déjà traités par le traitement de référence (association ribavirine/PEG-interféron). Ce médicament inhibe la réplication virale et éradique le virus. Ce dossier a été porté à bout de bras par l'évaluateur (nous étions rapporteurs de ce dossier), elle pourra vous en détailler tous les arcanes.

Deux ou trois points importants ont été relevés. Ce médicament est efficace surtout en cas de prétraitement par l'association ribavirine/PEG-interféron, d'où une période obligatoire de traitement d'au moins quatre semaines par le traitement de base. Chez certains patients, ce traitement de base peut être très efficace. La question est : y a-t-il un bénéfice à ajouter le boceprevir au traitement des patients qui répondent déjà très bien au traitement de base ?

Une des discussions a porté sur la durée du traitement, puisque ce traitement peut durer plusieurs mois selon que les patients étaient naïfs (pas de traitement de base) ou étaient déjà traités depuis longtemps ; la durée est plus longue si les patients sont traités depuis longtemps. La discussion n'est pas terminée ; des essais complémentaires vont être effectués afin d'affiner la durée du traitement en fonction de la réponse. La durée de traitement pourrait varier en fonction de la qualité de la réponse dans les premières semaines (principe de la *response-guided therapy*). Le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) a été rédigé dans ce sens avec beaucoup de détails et de précisions. Il est possible d'avoir, en fonction du génotype d'une interleukine, une prédiction de la réponse ; mais je n'ai pas le temps de détailler ce point.

Concernant la sécurité, l'anémie pose un problème. L'association ribavirine/PEG-interféron induit déjà une anémie et l'ajout du boceprevir renforce ce risque. Ainsi, une bonne partie des patients traités dans les

essais avec boceprevir ont reçu de l'EPO (érythropoïétine). La discussion a porté sur le risque à promouvoir l'utilisation de l'EPO chez ces patients, le risque de l'EPO étant l'apparition d'anticorps anti-EPO.

Finalement, le libellé de l'indication n'a pas dit stricto sensu qu'il fallait associer à l'EPO, mais que dans les essais, une bonne partie des patients avait effectivement reçu l'EPO pour réduire l'intensité de l'anémie. Il s'agissait du sujet le plus important en ce qui concerne la tolérance.

Deux populations n'ont pas été ou ont été peu étudiées dans le dossier d'AMM soumis : respectivement les co-infectés avec le virus du SIDA et les cirrhotiques. Dans les essais de développement, les études ont donc porté sur les patients sans insuffisance hépatique, ni cirrhose et non co-infectés. Une autre question était donc : faut-il donner ce traitement à ces patients ?

En ce qui concerne l'anémie, des essais sont en cours pour savoir si la réduction de la dose de ribavirine pourrait permettre de régler le problème puisque c'est principalement la ribavirine qui induit l'anémie.

Le médicament suivant est Xgeva (denosumab). Il s'agit également d'un anticorps qui vise la protéine RANK ligand qui stimule les ostéoclastes et qui est responsable de la lise osseuse notamment dans les complications métastatiques des cancers. Ce traitement denosumab a eu une opinion favorable pour une AMM dans la réduction des événements osseux (*skeletal events*) d'une manière générale chez les patients qui ont des cancers avec métastases osseuses. Il s'agit donc principalement des cancers du sein et de la prostate. Les essais avaient inclus le myélome, mais le résultat est moins bon ; l'indication n'inclura donc pas le myélome. Ce médicament a été comparé aux biphosphonates et a obtenu un meilleur résultat sur un critère combiné de complications osseuses (fractures, irradiation de la radiothérapie pour les métastases osseuses, chirurgie). Il n'y a pas eu d'amélioration de la survie chez les patients, mais le résultat sur la réduction très significative de ces événements osseux a été jugé suffisamment favorable pour donner l'indication à ce produit.

Le produit suivant est Yervoy (ipilimumab). Il s'agit aussi d'un grand événement, car c'est un traitement du mélanome métastatique. Jusqu'à présent, aucun traitement n'améliorait la survie du mélanome. C'est une stimulation des lymphocytes qui vont infiltrer les mélanomes et détruire les cellules par infiltration. C'est donc une mort cellulaire par activation du système immunitaire ; ce qui est très intéressant. Malheureusement, ce médicament est mal toléré, comme on pouvait éventuellement s'y attendre avec ce type de médicament. D'un côté, on a le gain en survie, mais il est mal toléré sur le plan digestif (beaucoup d'effets indésirables digestifs). Malgré cela, le rapport bénéfice/risque a été suffisamment favorable pour avoir l'indication.

Le produit suivant est Fampyra (fampridine). Il s'agit d'un bloqueur des canaux potassiques qui a été beaucoup discuté. Il est indiqué dans la sclérose en plaques pour améliorer la marche. En bref, il améliore la vitesse de marche, mais pas la distance parcourue. Il y a une grande discussion : comment peut-on améliorer la vitesse de marche sans améliorer la distance parcourue en un temps fixe ? C'est mathématique, j'ai un mathématicien à ma gauche qui vous l'expliquera très bien. Il y a eu beaucoup de discussions, d'autant plus que ce produit n'est pas bien toléré ; il est épiléptogène, donc dans 2 % des cas, il y a des complications à type de crises convulsives. Après de longues discussions, un avis favorable a été donné à ce produit pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de sclérose en plaques.

Le premier arbitrage concerne le Buflomédil. Nous avons lancé un article 107 sur le médicament à base de buflomédil pour les risques cardiaques et neurologiques, notamment à cause des surdosages accidentels ou par insuffisance d'adaptation thérapeutique à cause d'insuffisances rénales dont il n'était pas tenu compte dans l'adaptation des doses en France. Malgré nos multiples actions de modification de l'AMM, de recommandation, de communication, un taux élevé d'accidents de surdosage (parfois mortels) persistait en France. Nous avons décidé, d'une part, de suspendre l'AMM du Buflomédil en France et, d'autre part, de lancer un article au niveau européen, dans la mesure où ce produit est également commercialisé dans un certain nombre de pays européens. Nous avons été suivis : par une très forte majorité, les autres pays européens ont été d'accord pour suspendre le Buflomédil dans tous les pays européens. Cette décision sera confirmée par la Commission européenne.

Cependant, comme pour le dextropropoxyphène, il existe une forme intraveineuse par perfusion. Le CHMP a ainsi demandé un complément d'information pour les formes intraveineuses pour lesquelles l'intoxication volontaire est impossible. Comme il n'y avait pratiquement pas d'information de la part des firmes sur la forme intraveineuse, nous n'avons pas été capables de savoir s'il y avait le même profil de risque. Il ne s'agit pas d'un vrai problème dans la mesure où la forme intraveineuse n'existe plus en France. Elle est utilisée dans deux ou trois pays dans des situations d'ischémie critiques des membres inférieurs en milieu chirurgical. Nous avons demandé à la firme des études qu'elle n'a jamais faites. On ne connaît donc pas l'intérêt de ce produit administré par voie intraveineuse dans ses situations.

Le deuxième arbitrage, très important, concerne les hormones de croissance. Il fait suite à la transmission à l'agence des données de l'étude SAGhE (Santé Adulte Gh Enfant) du professeur CAREL sur les résultats à long terme de la tolérance du traitement par hormone de croissance chez l'enfant. L'étude SAGhE concerne 7 000 enfants traités par hormone de croissance en France, suivis pendant plus de 17 ans. Cette étude est soumise à publication. Elle n'est pas encore acceptée pour publication, mais sera forcément publiée. Cette étude montrait un possible sur-risque de mortalité globale de 30 % avec, heureusement, un nombre très faible de décès, notamment avec un sur-risque de cancers osseux et d'hémorragies intracérébrales.

Nous avons lancé cet article 107 afin d'avoir une réévaluation communautaire de ce risque. Le CHMP, après analyse de toutes les données, a confirmé le caractère favorable du rapport bénéfice/risque dans les indications des AMM, en rappelant le respect des doses. Un des résultats suggérés par l'étude CAREL est que le risque de surmortalité n'apparaît qu'aux fortes doses qu'au-delà de 50 µg/kg, doses supérieures à celle de l'AMM dans la plupart des indications. Seule la maladie de Turner requiert une dose un petit peu supérieure à 50 µg/kg. Or, les résultats de l'étude CAREL, tels qu'ils sont disponibles pour l'instant, concernent les enfants « à bas risque » et donc pas les cas de syndrome de Turner. Nous aurons des données complémentaires d'ici la fin de l'année (sur la morbidité dans l'étude SAGhE, sur les patients à plus haut risque et sur les données européennes du consortium SAGhE) qui nous permettront d'affiner l'évaluation du bénéfice/risque. Dans l'état actuel de nos connaissances, nous voulons fermement rappeler (le CHMP l'a fait) le caractère favorable du rapport bénéfice/risque dans les indications de l'AMM, aux doses de l'AMM.

M. VITTECOQ : Au sujet de ces deux arbitrages, j'apprécie la cohérence entre les avis émis par la France et l'Europe. On se sent toujours sécurisé lorsque nos décisions sont partagées par les autres, ce qui ne veut pas dire que les problèmes n'existent pas.

On peut le dire en tout cas pour Buflomédil puisqu'à chaque fois qu'il y a des discussions de retraits de médicaments, le fait que la France soit suivie est toujours une incertitude à l'heure de la décision. Je suis content que l'Europe ait suivi la France sans aucune arrière-pensée.

Le sujet de l'hormone de croissance est très important, puisqu'il s'agit d'un médicament essentiel dans ses indications. Il s'agit d'un rappel important sur le respect des AMM. Beaucoup de gens s'interrogent sur l'utilisation hors AMM qui pourrait être acceptable dans certaines indications. On peut le comprendre, mais il y a des risques. L'Europe ne pouvait décider autrement. Ces nouvelles informations sont très importantes. Quel calendrier peut-on imaginer ?

M. LECHAT : On attend les informations complémentaires d'ici la fin de l'année. On espère des données sur la morbidité de l'étude SAGhE ; malheureusement, il est extrêmement difficile de récupérer ces données de manière complète. Les investigateurs ont cette information de manière partielle et c'est ce caractère partiel qui est gênant, méthodologiquement, dans l'interprétation des données. Il nous faudrait toutes les informations. Nous allons essayer d'en avoir un maximum, nous allons essayer de mettre en place un registre commun à toutes les firmes qui commercialisent des hormones de croissance en Europe pour avoir un suivi à long terme le plus extensif possible : c'est l'objectif. Cependant, nous n'aurons peut-être pas une information exhaustive.

M. VITTECOQ : C'est l'objectif : essayer d'être le plus exhaustif possible.

Mme KUTTEN : Une question. Vous parlez du rapport bénéfice/risque que vous estimez toujours positif. En fait, il y a plusieurs indications : l'indication chez l'enfant qu'il faut faire grandir parce qu'il a un déficit en Gh, dans ce cas, vous aurez toujours un rapport bénéfice/risque positif ; par contre, la poursuite du traitement à l'adolescence et chez l'adulte risque de poser plus de problèmes puisque vous aurez effectivement les effets secondaires avec un bénéfice assez mince. Je pense qu'il est important, lorsque l'on parle de rapport bénéfice/risque, de distinguer les deux indications.

M. VITTECOQ : Il y a l'indication et ensuite, le suivi.

M. LECHAT : Toutes les indications que nous avons (déficit en croissance, syndrome de Turner, insuffisance rénale chronique) sont chez l'enfant.

Mme KUTTEN : Le risque constaté chez l'enfant est un facteur de croissance. Nous pouvons estimer qu'on peut les rencontrer chez l'adulte. Dans ce cas, il faut une vraie vigilance.

M. ARMENGAUD : Il n'y a pas de problème : il s'agit de l'utilisation de l'hormone de croissance pour corriger un déficit en hormone de croissance (ce qui fait grandir les enfants). La question qui se posera est : une fois qu'ils auront atteint l'âge adulte et la taille adulte, faut-il continuer à supplémenter une hormone ?

Ensuite, il y a des situations pathologiques dans lesquelles on emploie l'hormone de croissance à des doses supra physiologiques pour faire grandir des enfants qui ont un déficit de croissance. Il s'agit de deux choses

différentes. Dans le deuxième cas, on s'arrête quand la taille définitive est acquise. Cependant, la question du premier cas reste ouverte : un enfant qui a un déficit en hormone de croissance doit-il continuer la supplémentation à la fin de sa croissance quand il a soudé ses cartilages ?

Evaluateur de l'Afssaps : Je crois que c'est une question importante qu'on ne peut résoudre par cet arbitrage. Il s'agit d'une question fondamentale qui a été abordée à la Société française d'endocrinologie et dont les parents sont tout à fait conscients.

Ce que M. LECHAT a dit est important. Indépendamment de l'étude SAGhE et de ce registre rétrospectif, à ce jour, il n'y avait pas de consensus. Les quelques registres que nous avons ne permettent pas d'avoir un suivi optimisé sur plusieurs années pour les enfants qui ont été traités pendant l'enfance par hormone de croissance. Aujourd'hui, il y a un consensus européen pour dire qu'il faut mettre en place un registre commun, soit le suivi de tous les patients traités. Il y a une volonté et nous allons essayer de fédérer cela avec les firmes concernées.

Juste un point complémentaire. Dans l'arbitrage, il avait été demandé aux firmes (6 ou 7) de fournir des données concernant la dose d'utilisation et donc la pharmacovigilance (tous les effets indésirables). Il est vrai que les données fournies étaient parcellaires. Nous avons demandé des compléments d'information, en particulier des données d'exposition en fonction de la dose et ce qu'il en est au regard des effets indésirables. Les firmes doivent donc nous fournir un travail complémentaire puisque cet arbitrage n'était pas uniquement axé sur l'étude SAGhE ; nous voulions aussi obtenir toutes les données, y compris les essais cliniques, puisque des essais cliniques avec des doses plus fortes étaient en cours. Il est donc important d'avoir ces compléments d'information.

M. DOUCET : Disposons-nous de plus d'informations que l'année dernière ? Si mes souvenirs sont bons, il me semble que la dernière réunion sur l'étude SAGhE a eu lieu au mois de mai dernier. (*On lui dit « décembre »*). Disposons-nous quand même de plus d'informations de la part des firmes ? Il avait été dit qu'il faudrait avoir des informations, des précisions sur les doses.

A l'époque, nous avons voulu être prudents. Il y avait quand même eu des fuites dans les médias avec une alerte au niveau des patients. Il faudrait peut-être maintenir un certain degré de vigilance à ce sujet.

M. LECHAT : Nous n'avons pas de données supplémentaires sur le long terme de la part des firmes, c'est pour cela que nous insistons sur la création d'un registre européen de suivi le plus exhaustif possible et le plus longtemps possible. Nous n'avons pas de données supplémentaires à long terme autres que celles de l'étude du Professeur CAREL.

M. VITTECOQ : En conclusion sur ce dossier, nous pouvons dire qu'au niveau de la France, il y a une inquiétude. Je me rappelle que c'était en décembre : l'agence a communiqué. Communiquer sans créer de panique était un exercice difficile puisqu'il s'agissait d'un vrai médicament utile, mais qui avait un niveau de risque dont le corps médical et la société devaient prendre conscience.

Je comprends que l'Europe a pris le relais ; il est essentiel que la France ne soit pas isolée, car ce n'est pas un dossier simple. Les industriels ne peuvent négliger cet impact européen et devront donc fournir les données. En France, nous devons mettre toute notre énergie pour récupérer un maximum de données. Le dossier est évolutif et doit s'assainir : j'imagine que les indications ne changeront pas ; par contre, l'utilisation de plus fortes doses dans certaines indications doit être clarifiée. Il faudrait démontrer en quoi l'utilisation de l'hormone de croissance est utile lorsque les cartilages sont soudés. C'est là-dessus que doit se faire le travail prospectif des prochains mois. J'ai compris qu'il n'y aurait rien avant la fin de l'année, mais la fin de l'année est proche.

Je remercie M. LECHAT pour ce retour du CHMP.

▪ **Modification d'ATU de cohorte : BOCEPREVIR Schering Plough 200mg, gélule**

Evaluateur de l'Afssaps : Nous venons vous présenter l'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) de cohorte de boceprevir. Il s'agit d'une nouvelle classe d'antiviral, un inhibiteur de protéase du virus de l'hépatite C que vous connaissez puisqu'au mois d'octobre dernier, vous avez donné un avis favorable à l'ATU de cohorte pour cette trithérapie boceprevir/PEG-interféron/ribavirine pour les patients mono-infectés (VHC), non répondeurs ou rechuteurs à la bithérapie et cirrhotiques (F4) ; donc les patients les plus sévères parmi les mono-infectés. Cette ATU de cohorte a été mise en place et ouverte en janvier 2011. Aujourd'hui, plus de 300 patients y sont inclus. La plupart sont en ce moment dans la période de lead-in et nous n'avons donc pas encore de remontée importante d'information.

Aujourd'hui, nous venons vous proposer un élargissement de l'ATU de cohorte aux patients co-infectés (VIH/VHC), rechuteurs ou non répondeurs à la bithérapie et présentant un score de fibrose F4 c'est-à-dire

les patients pour lesquels le besoin est le plus urgent. Nous avons ouvert la voie par quelques ATU nominatives pour certains de ces patients compte tenu de l'urgence et du besoin. La firme fait la demande dans cette indication et souhaite également un élargissement de l'ATU de cohorte aux patients F3. Il s'agit peut-être d'un point que nous devons discuter. Il a été discuté au GTMS qui pense que l'ATU doit, aujourd'hui, être réservée aux patients les plus urgents compte tenu du fait que l'AMM devrait bientôt être octroyée par la Commission européenne cet été.

Il est important de noter, au sujet de cette ATU et de celle de telaprevir (accordée en octobre pour les mono-infectés), qu'il y a eu une collaboration étroite entre l'AFSSAPS et l'ANRS (Agence Nationale de Recherche pour le Sida) concernant la prise en charge et le suivi des patients :

1) En ce qui concerne les co-infectés, l'ANRS est en train de mettre en place des essais cliniques chez les patients un peu moins sévèrement atteints que ceux que nous vous proposons dans l'ATU de cohorte.

2) En ce qui concerne tous les patients de l'ATU de cohorte (mono-infectés et co-infectés), ils seront suivis dans un observatoire autorisé par l'agence et mis en place par l'ANRS : l'observatoire CUPIC. Il a notamment pour objectif d'évaluer les facteurs de risque d'échec thérapeutique, ainsi que les émergences éventuelles de résistances.

Nous sommes ici dans un contexte tout à fait particulier : on accorde des ATU nominatives, puis des ATU de cohorte plus ou moins élargies en fonction des produits ; ensuite l'ANRS qui, en parallèle fait des essais cliniques et encadre l'ATU de cohorte avec un suivi national de tous les patients en plus du suivi mis en place par les firmes dans chaque ATU.

Sur quoi repose cet élargissement de l'indication aux co-infectés ? Voulez-vous nous dire quelques mots sur les données disponibles ?

Evaluateur de l'Afssaps : Cet élargissement repose surtout sur le fait que l'on considère que la co-infection est un facteur aggravant par rapport à l'hépatite C. Lorsque nous vous avons présenté les données dans la mono-infection, nous avons indiqué que le groupe « sida et hépatite virale » était enclin à le mettre à disposition des patients co-infectés mais que nous voulions attendre la mise en place des essais ANRS ... Malheureusement, de façon générale, les patients co-infectés ont été inclus tardivement dans le développement clinique industriel des premiers antiviraux. Nous aurons les résultats assez tardivement puisqu'une première analyse est attendue en avril 2012 et le rapport en 2013.

Globalement, dans l'AMM, ce n'est pas restreint à la mono-infection, mais il est dit que les données sont limitées et qu'une étude est en cours. Nous avons un rapport intermédiaire, mais toujours en aveugle, qui ne montre pas de signal particulier. Il est clair que sur les interactions médicamenteuses, une étude a été faite sur le ritonavir et qu'on a peu de préoccupations sur les co-administrations avec les anti-protéases boostées ; ce qui est la différence avec le telaprevir pour lequel on craint plus d'interactions avec les anti-protéases boostées. La situation de besoin est claire. On connaît le profil de risque : l'anémie et les neutropénies, donc plutôt des atteintes hématologiques.

Cela est encadré, car nous avons considéré que l'ATU de cohorte permettait un encadrement de ces patients.

Evaluateur de l'Afssaps : Pour résumer, l'élargissement s'appuie surtout 1) sur des données préliminaires de tolérance sur une certaine de patients co-infectés et qui ne montrent pas de signal particulier par rapport aux dossiers d'AMM et d'ATU de cohorte et 2) sur le fait que nous sommes rassurés sur les interactions médicamenteuses chez ces patients. Enfin, l'avis favorable du CHMP n'exclut pas les co-infectés pour l'AMM.

Nous vous proposons donc l'extension de l'ATU de cohorte du bocéprévir aux co-infectés VIH/VHC les plus sévèrement atteints et nous proposons aussi que les patients F3 attendent l'AMM qui ne devrait pas tarder.

M. VITTECOQ : Pour résumer, le GTMS est favorable à l'ATU de cohorte « co-infectés » pour le boceprevir.. Il présente par ailleurs des complications cutanées préoccupantes et son profil d'action n'est pas le même.

On se sent beaucoup plus sécurisé avec le boceprevir. Le GTMS est favorable, mais il n'a pas statué sur le F3 qui est « sorti de la boîte » au dernier moment à la demande de l'industriel. Pour ma part, je trouve que les patients F3 peuvent attendre l'AMM qui ne saurait tarder.

Au sujet de ce dossier, je voudrais souligner le partenariat entre l'agence et l'ANRS depuis le début, avec les associations de patients qui souhaitent que les patients co-infectés puissent bénéficier du médicament. On leur a expliqué qu'il était nécessaire d'avoir plus d'informations et que, par ailleurs, il fallait que ces essais ANRS soient mis en place. Je regrette que ces essais aient tardé. De toute façon, le profil des patients dans les essais ANRS n'est pas exactement le même que celui de l'ATU de cohorte, puisque les

patients F3 (voire F2) peuvent être inclus dans les essais ANRS et non les patients F4. Donc, à l'heure actuelle, sur le fond, la vraie situation de besoin concerne les patients F4.

Un autre sujet, qui n'est pas couvert par l'ATU de cohorte, est le sujet des patients transplantés hépatiques, qui est une vraie préoccupation pour ces patients (mono- ou co-infectés) qui font une rechute d'hépatite C lorsque le virus n'a pas été éradiqué avant la transplantation. Il y a donc une situation de besoin avec de nombreuses questions sur rapport bénéfice/risque. Un essai ANRS est en cours de mise en place pour ces transplantés. Il y a eu quelques ATU nominatives.

Evaluateur de l'Afssaps : Quelques ATU nominatives ont été octroyées avec un protocole très encadré notamment pour suivre l'efficacité et surtout la tolérance puisqu'on a très peu (voire pas) de données. L'idéal aurait été que cet essai clinique de l'ANRS se mette en place le plus vite possible. En attendant, compte tenu du besoin, quelques ATU nominatives encadrées sont en effet octroyées.

M. BIGAUD : Il s'agit de F3/F4 dans le score Métavir, donc les patients ont tous une biopsie ?

M. VITTECOQ : Dans les essais ANRS, oui.

M. BIGAUD : Non, dans l'AMM, je vois que c'est F3/F4 dans le score Métavir qui est un score biopsique.

Evaluateur de l'Afssaps : Il est vrai qu'on dit « les patients cirrhotiques » globalement. Il peut y avoir des situations où la biopsie n'est pas utilisée. Aujourd'hui, les prescripteurs utilisent plutôt des marqueurs (fibroscan, algorithmes) pour évaluer le degré de fibrose.

Evaluateur de l'Afssaps : Actuellement, dans l'ATU de cohorte du Bocéprévir, dans 40 % des cas, on a une biopsie hépatique ; dans 60 %, on a un fibroscan ou un fibrotest.

M. BIGAUD : Je pense que c'est très différent.

M. VITTECOQ : La difficulté de ce dossier est le problème de l'érythropoïétine dans l'hépatite C, pour laquelle on est dans une situation réglementaire un peu particulière. On va avoir une AMM européenne et FDA (Food and Drugs Administration), alors que l'on n'a pas l'AMM de l'érythropoïétine comme antidote des effets secondaires du traitement de l'hépatite C. En France, nous sommes plus en avance qu'ailleurs donc nous avons un protocole temporaire de traitement qui ne devrait être que temporaire, par définition. Nous allons avoir une situation réglementaire que nous allons essayer de clarifier.

M. MARZIN : Je n'arrive pas à comprendre ce que l'on craint chez les sujets co-infectés : un manque d'efficacité ou un problème de tolérance ?

M. VITTECOQ : C'est essentiellement un problème de tolérance. L'efficacité mérite d'être attestée dans des essais thérapeutiques. On sait que l'hépatite C a une évolutivité différente chez le co-infectés ; elle est plus active donc on pourrait imaginer que l'efficacité des traitements serait moindre. C'est pour cela que les essais sont nécessaires. La France a essayé de « pousser » au maximum dans les guidelines de l'hépatite C pour que les essais thérapeutiques commencent très tôt chez les co-infectés qui représentent une grande partie du marché (25 % des patients séropositifs VIH sont co-infectés). Cependant, je note que les industriels ont attendu le moment de l'AMM pour faire ce qu'on leur avait demandé. Beaucoup de médicaments arrivent dans le « pipeline » de l'hépatite C, donc les choses vont évoluer, on l'espère.

M. BERGMANN : Apparemment, ils sont plus rapides pour demander l'ATU que pour faire les études.

M. VITTECOQ : Peut-on considérer qu'il y a un consensus ? On considère que c'est approuvé.

Vote : Avis favorable à l'unanimité.

- **Actualisation de la liste des médicaments ou classe de médicaments que peuvent prescrire les sages-femmes**

M. VITTECOQ : Bonjour. Merci de vous installer et peut-être de vous présenter.

M. MENDELBROT : Laurent MANDELBROT, obstétricien.

M. CARLIER : Patrick CARLIER, je représente le groupe « grossesse » dont je suis membre. Je suis responsable de l'activité « médicaments grossesse » à Fernand Vidal.

Mme KELLER : Bonjour. Marie-Josée KELLER, je suis la présidente de l'Ordre national des sages-femmes et je tenais vraiment à être présente aujourd'hui. Je vous remercie de nous avoir acceptés pour cette audition.

Mme BENOIT-TRUON : Marianne BENOIT-TRUON, je suis sage-femme, conseillère nationale à l'Ordre des sages-femmes.

Mme KELLER : Nous, sages-femmes, profession médicale dans le Code de la Santé publique, nous avons une liste de médicaments qui doit être validée par l'AFSSAPS. Cette liste a été retravaillée par un groupe de travail très important auquel assistaient des membres de la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins), de la DGS (Direction Générale de la Santé), du collège des sages-femmes, du collège des gynécologues-obstétriciens, des pédiatres et toutes les représentations des sages-femmes dans l'exercice hospitalier, clinique, libéral. Cette liste a fait l'objet d'un consensus. Nous avons donc été très étonnés par les réserves très importantes émises sur certains points par l'AFSSAPS.

M. LECHAT : Je vais vous présenter les diapositives qui détaillent les différents points que nous proposons au débat.

Aujourd'hui, les sages-femmes peuvent prescrire certains médicaments aux femmes en prescription initiale, en renouvellement d'une prescription d'un médecin aux nouveau-nés et en prescription initiale en situation d'urgence.

Les médicaments concernés sont inscrits sur une liste fixée par le ministre après avis de l'AFSSAPS et dont la dernière actualisation date de 2005. La profession de sage-femme s'exerce autour de la grossesse et de l'accouchement pour la mère et pour l'enfant. La loi HPST 2009 (Hôpital, Patients, Santé et Territoires) a étendu l'exercice de la profession à la contraception et au suivi gynécologique de prévention. Ces nouvelles compétences et l'évolution de pratiques gynéco-obstétricales ont requis l'actualisation de la liste de médicaments que peuvent prescrire les sages-femmes.

Un certain nombre de propositions de modification ont été faites par la DGOS et la DGS, ainsi que par l'Ordre national des sages-femmes. Nous avons évalué ces propositions en interne en nous appuyant sur l'avis des différents groupes de travail concernés de l'agence.

Beaucoup de propositions ont été acceptées sans problèmes :

- les anti-sécrétoires gastriques : IPP (Inhibiteur de la Pompe à Protons) et anti-H2 ;
- les antiviraux en prévention des récurrences d'herpès génital en fin de grossesse ;
- les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) en post-partum immédiat ;
- les médicaments homéopathiques ;
- l'oxygène ;
- le MEOPA (Mélange Equimoléculaire Oxygène Protoxyde d'Azote) sous réserve de formation adéquate. L'AFSSAPS propose d'ajouter « exclusivement en milieu hospitalier » ;
- le vaccin anti-HPV ;
- le salbutamol en primo-prescription (précédemment autorisé en renouvellement) ;
- l'acide méfénamique dans les dysménorrhées. L'AFSSAPS propose d'étendre à tous les AINS ;
- les dérivés nitrés en cas d'urgence en attente du médecin ;
- chez le nouveau-né, les antifongiques locaux et l'oxygène.

Certaines modifications requièrent l'avis de la commission d'AMM parce que nous avons quelques divergences d'appréciation.

La première divergence concerne la question du traitement antibiotique probabiliste des infections urinaires basses ou vaginales. Le texte actuel indique que les sages-femmes peuvent prescrire sur antibiogramme le traitement antibiotique par voie orale dans le traitement des infections urinaires basses ou vaginales. Le texte proposé supprime l'antibiogramme. Or, le groupe anti-infectieux est assez défavorable à toute prescription d'antibiotique dans ces indications.

Peut-être, avant d'en arriver aux antibiotiques, au sujet du MEOPA : est-ce que la question se pose à propos des accouchements à domicile ?

Mme BENOIT-TRUONG : Le MEOPA est exclusivement utilisé dans les structures hospitalières ou cliniques, il ne peut, en aucun cas, être utilisé à domicile puisqu'il n'est pas en vente en pharmacie. Il est

utilisé par les sages-femmes en cas de refus d'une péridurale ou en cas de contre-indication : le MEOPA est très efficace pendant le travail et l'accouchement.

M. VITTECOQ : La question se pose, car il y a récemment eu une discussion en commission d'AMM sur le MEOPA en ambulatoire.

Mme BENOIT-TRUONG : Nous ne voyons aucun problème à ce que ce soit rajouté « exclusivement en milieu hospitalier » ou peut-être « en structure ».

M. VITTECOQ : En ce qui concerne le vaccin anti-HPV, étant donné qu'il est destiné à des âges très précoces, il ne s'agit pas de la période de maternité.

Mme BENOIT-TRUONG : La loi HPST a vraiment étendu les compétences des sages-femmes à la gynécologie de prévention et à la contraception sans limiter l'âge. Les sages-femmes sont donc amenées à rencontrer des mineures qui démarrent une vie sexuelle. Nous sommes tout à fait à même de rencontrer ces jeunes filles et de leur faire le vaccin anti-HPV (en tout cas, de le leur proposer).

M. ARMENGAUD : Puisqu'on discute un peu de physiologie, je voudrais faire une remarque à propos des médicaments homéopathiques. Cela me pose toujours un problème de fond en tant que pédiatre. Je pense que les médicaments homéopathiques ne sont pas destinés aux enfants, car je n'en vois ni l'utilité ni l'efficacité.

M. DIQUET : Je voudrais faire la même remarque : je ne vois pas en quoi le médicament homéopathique peut présenter un intérêt pour l'enfant.

M. BENOIT-TRUONG : Nous avons deux listes : une liste pour la mère et une liste pour l'enfant. Les médicaments homéopathiques sont dans la liste pour la mère.

M. DIQUET : Cela ne change rien sur le fond. Il faut justifier de l'utilisation des médicaments homéopathiques dans des indications qu'ils n'ont jamais démontrées.

Mme BENOIT-TRUONG : En faisant une revue de la littérature sur les médicaments homéopathiques, j'ai trouvé quelques essais randomisés contrôlés notamment sur les douleurs d'allaitement. Il s'agit d'ECR (Essai Clinique Randomisé) validés qui semblent bien menés, notamment à Grenoble sur l'utilisation de médicaments homéopathiques pour les douleurs de montée laiteuse et d'allaitement. On sait que chez certaines femmes, il s'agit peut-être d'un effet placebo, mais ce n'est pas démontré. Il s'agit de choisir de prescrire à une femme enceinte soit du Motilium (médicament avec des effets secondaires non négligeables et dont l'effet n'a pas été étudié), soit des traitements homéopathiques (aux effets secondaires nuls) qui satisfont les femmes. Il s'agit d'une demande très forte des sages-femmes.

M. DIQUET : Dans quel domaine la trinitrine intervient-elle lors de l'accouchement ?

Mme BENOIT-TRUONG : Les dérivés nitrés sont utilisés en cas d'hypertonie utérine entraînant des bradycardies fœtales. Il s'agit d'un traitement de choix pour faire céder les hypertensions utérines. Il faut savoir que l'injection de dérivés nitrés ou de trinitrine sublinguale en spray fait céder quasi systématiquement l'hypertonie utérine et permet d'éviter un grand nombre de césariennes. Nous avons demandé cette indication parce que ce traitement doit être injecté dans les premières minutes de l'hypertonie, dans l'attente du médecin anesthésiste et du médecin gynécologue-obstétricien. Il s'agit d'une pratique courante dans les maternités françaises.

M. BERGMANN : Au sujet de l'homéopathie, le débat dure depuis trente ans, nous n'allons pas le continuer. On a trouvé un terrain d'entente en disant que l'homéopathie passe hors des lois, c'est-à-dire qu'il a l'AMM sans données cliniques et il est remboursé sans données cliniques. Soyons logiques avec cette loi et arrêtons de demander à la commission d'AMM de valider ou d'invalider des choses en homéopathie. L'homéopathie est hors de la loi.

Au sujet des anti-H2, quelles sont les indications des anti-H2 lorsque l'on a les IPP à disposition ?

J'ai bien compris l'extension de votre fonction à la gynécologie de prévention et à la contraception. En quoi est-ce que le traitement des dysménorrhées fait partie de ces ensembles ? En quoi est-ce que l'utilisation des AINS et l'usage courant d'un AINS dans une profession qui traite essentiellement des femmes enceintes n'est pas un risque potentiel ?

Mme BENOIT-TRUONG : Je vais répondre dans l'ordre. A propos des médicaments homéopathiques, je pense que nous n'avons pas à nous positionner sur le sujet du passage en commission d'AMM.

A propos des anti-H2, pendant la grossesse, nous prescrivons bien évidemment des IPP. Les anti-H2 sont exclusivement utilisés par les sages-femmes dans les salles de travail, quand les patientes ont des brûlures gastriques. Ce n'est même pas à très court terme : nous prescrivons un comprimé (du Tagamet).

M. BERGMANN : Du Tagamet effervescent, parce qu'il s'agit de la dernière forme qui contient du citrate pour la psychose du syndrome de Mendelson.

Mme BENOIT-TRUONG : Cela peut se produire en cas de césarienne imminente et dans ce cas, le médecin peut lui-même faire la prescription.

En ce qui nous concerne, pendant le travail, certaines femmes en parfaite santé, qui vont accoucher par voie basse (donc des patientes que les médecins ne voient pas), se plaignent de remontées gastriques acides extrêmement désagréables. Dans ce cas, si le Gaviscon est inefficace, nous leur donnons un comprimé de Cimétidine ou autre ; c'est très efficace.

M. BERGMANN : La Cimétidine en elle-même (anti-H2) n'a pas d'efficacité immédiate comme les IPP. Vous leur donnez un pansement citraté, un tampon de bicarbonate, d'accord ; cependant, il s'agit d'une déviance de la pharmacologie des anti-H2 de croire qu'ils ont une efficacité en salle de travail au moment d'un reflux.

Mme BENOIT-TRUONG : C'est probablement vrai, mais il s'agit du seul médicament à notre disposition dans les salles de travail. Donc, c'est celui qu'on donne.

M. DOUCET : Cela reprend un peu le débat que vous avez eu concernant l'usage du comprimé ou du traitement au long cours. Dans le texte, je vois mal les choix qui ont été faits et « jusqu'où aller et jusqu'où ne pas aller ? ». Il ne s'agit pas uniquement du fait de pouvoir dire que vous prescriviez tel ou tel médicament, mais de savoir « jusqu'où et à partir de quand ». Dans la loi HPST, effectivement, il y a un suivi de prévention, on peut considérer que « ça va très loin avant et loin après ».

Je vais prendre un exemple qui va peut-être faire impression : pourquoi le problème des anticoagulants n'est-il pas abordé ? Une femme enceinte est une personne exposée à faire des complications et peut avoir une phlébite.

Attention, ce n'est pas pour défendre cette prescription, mais c'est dans la logique du texte. On comprend qu'il y ait une question qui se pose sur les infections urinaires. Cependant, il n'y a pas de question sur d'autres problèmes, par exemple, une phlébite. Je vois mal la découpe : pourquoi certaines classes ? Pourquoi certaines pathologies ? Pourquoi pas d'autres ?

Mme BENOIT-TRUONG : Je voudrais juste répondre à la question sur le traitement aux AINS dans le cas de dysménorrhée. Il faut savoir que la compétence de la sage-femme est la gynécologie de prévention, donc exclusivement sur les femmes en bonne santé. Nous avons cette possibilité de traiter les dysménorrhées après première prescription d'un médecin, c'est-à-dire une fois qu'on a posé une étiologie ou non sur la dysménorrhée. S'il s'agit d'une dysménorrhée idiopathique, comme dans l'immense majorité des cas, il semble logique qu'une fois que le médecin a fait ce constat, la sage-femme puisse le prescrire de nouveau. Nous nous sommes bloqués sur l'acide méfénamique parce que nous avons eu, pendant le groupe de travail, une discussion sur les AINS en dysménorrhée et le collègue des gynécologues-obstétriciens, par prudence, a sans doute voulu que les sages-femmes « commencent » avec le médicament ayant le moins source de complication possible. Nous avons demandé les AINS en cas de dysménorrhée ; le collègue a limité cette demande à l'acide méfénamique.

En ce qui concerne votre dernière remarque : oui, les sages-femmes ne seront plus destinées à prendre en charge exclusivement des femmes enceintes ; oui, les sages-femmes savent que les AINS sont très fortement contre-indiqués pendant la grossesse. En aucun cas, une sage-femme ne prescrira des AINS à une femme enceinte, car même si c'est recommandé dans certains cas, il s'agit de pathologies qui ne sont pas de la compétence des sages-femmes, sauf dans le post-partum immédiat, notamment pour les douleurs post-épisiotomie.

M. TRINH-DUC : Je voudrais faire une remarque à propos de trois produits. Pourquoi le bicarbonate semi-molaire et isotonique et dans quelle indication ? Pour nous, dans le cas d'urgence, ce sont des indications extrêmement limitées, donc je ne vois pas du tout ce que cela peut être dans le cadre de l'obstétrique et en gynécologie.

Je reviens sur les dérivés nitrés. Comment les utilisez-vous ? Est-ce que c'est encadré ? Avez-vous des quantités maximum à ne pas dépasser par voie sublinguale ou pour par voie IV ? Ces médicaments font-ils l'objet obligatoirement de protocoles existant dans le service ?

Au sujet de l'utilisation de l'éphédrine, l'adrénaline par voie sous-cutanée en cas de choc anaphylactique ne me choque pas, mais je ne vois pas « ce que l'éphédrine vient faire là ».

Mme BENOIT-TRUONG : L'éphédrine est un médicament de choix dans les salles de travail eu égard aux péridurales et aux hypotensions déclenchées par la mise en place de ces péridurales. L'éphédrine est utilisée très fréquemment par les sages-femmes comme correcteur d'hypotensions induites par les péridurales. Tout cela, évidemment, se fait selon des protocoles (il en est de même pour les dérivés nitrés).

Les sages-femmes, qui avaient jusqu'ici 50 heures de pharmacologie dans leur formation, ont maintenant plus de 100 heures. Nous savons parfaitement utiliser les dérivés nitrés.

Oui, il y a des protocoles dans les hôpitaux. Certains utilisent la trinitrine sublinguale, d'autres des dérivés nitrés injectables. Nous connaissons les doses, nous connaissons la surveillance. Je vous rappelle qu'ils ne sont utilisés que dans l'attente de l'arrivée d'un médecin qui, en général, arrive dans les cinq à dix minutes.

M. VITTECOQ : Effectivement, tout cela n'est cohérent que s'il y a des procédures claires qui engagent la responsabilité du chef de service.

M. TRINH-DUC : Je comprends bien, mais normalement, en cas de péridurale, l'anesthésiste n'est pas très loin, donc quel est l'intérêt ? L'anesthésiste est joignable par téléphone.

Mme BENOIT-TRUONG : Quand une femme a une tension de 7/3, il faut très vite corriger sa tension, sinon cela joue sur l'état du fœtus.

M. GAUZIT : Avant de parler d'infection, je voudrais parler d'autre chose. On mélange deux choses différentes : la bonne utilisation des médicaments avec la présence ou non 1) d'un médecin anesthésiste à portée de voix et 2) d'un obstétricien à portée de voix. On est loin d'un débat de bon usage d'un médicament. Il s'agit d'un raisonnement par omission : parce qu'il n'y a pas de disponibilité, on autorise un certain nombre de choses. Je pense qu'il y a deux débats complètement différents. Je reviendrai dessus lorsque l'on parlera des problèmes infectieux.

M. BAUMELOU : Je ne suis pas tout à fait d'accord avec cette remarque dans le sens où l'on peut aussi imaginer des réflexions sur les transferts de compétence. De toute façon, il s'agit d'un transfert de compétence à l'intérieur d'une profession médicale ; je pense qu'on peut aussi voir ce dossier de cette manière.

Mme BENOIT-TRUONG : Je voudrais juste ajouter que le conseil de l'Ordre, qui est le garant de la sécurité du public par rapport aux compétences de la profession de sage-femme, a vraiment décidé de mettre à jour les pratiques quotidiennes des sages-femmes depuis plus de 20 ans (selon des protocoles bien établis) dans les services, notamment pour protéger les sages-femmes qui sont, tous les jours, à l'hôpital, en exercice illégal de la médecine. Il faut savoir que lorsqu'une sage-femme fait une prescription, en aucun cas, elle n'est couverte par le chef de service parce que nous ne sommes pas des internes, nous ne sommes pas en formation, nous sommes des professionnelles à part entière. Donc, lorsqu'une sage-femme prescrit une antibiothérapie, des dérivés nitrés ou autres et l'injecte à une patiente, elle engage sa propre responsabilité. Il y a deux solutions : soit elle le fait comme actuellement sans être couverte par des textes légaux ; soit elle ne le fait pas et c'est une perte de chance pour la patiente parce que c'est ainsi que cela se passe dans les structures. Sans pour autant vouloir pallier des problèmes d'organisation (qui ne sont pas de votre réflexion, mais de celle de la DGOS et du Ministère de la Santé), nous avons voulu, pour une fois, parler vrai et mettre par écrit des pratiques courantes, quotidiennes (qui ont démontré leur sécurité par les chiffres que nous avons) de l'exercice de la profession de sage-femme vis-à-vis des patientes.

M. BERGMANN : Je suis d'accord et suis pour le transfert de compétence, mais si, dans les pratiques courantes, vous avez à prescrire un anxiolytique, vous choisissez l'Atarax... Cela fait 20 ans qu'on essaie d'expliquer qu'il s'agit du plus mauvais. C'est quand même bizarre.

Mme BENOIT-TRUONG : Le problème est que vous n'avez pas eu les informations sur la motivation des sages-femmes à prescrire l'Atarax. Je vais vous les donner tout à l'heure et je suis sûre que vous allez changer d'avis.

M. VITTECOQ : Il faut qu'on mette un peu d'ordre, sinon nous n'allons pas y arriver.

M. CARLIER : Juste sur deux points qui viennent d'être évoqués. Au sujet des dérivés nitrés, le groupe « grossesse » avait demandé qu'il soit précisé que les dérivés nitrés soient utilisés uniquement dans le cadre d'un protocole préétabli dans le service. Cela n'a pas été repris, puisqu'il est indiqué « dérivé en cas d'urgence en attente du médecin » et rien de plus, d'autant plus que cette indication n'est pas une indication de l'AMM, il s'agit d'une prescription hors AMM.

Au sujet des AINS en post-partum immédiat, nous avons souhaité que soit précisé « les AINS ayant l'indication dysménorrhée » puisque tous ne l'ont pas.

Mme BENOIT-TRUONG : Dans le post-partum immédiat, c'est pour les douleurs après épisiotomie.

M. CARLIER : Excusez-moi.

M. DOUCET : J'aimerais avoir une réponse à la question que j'ai posée tout à l'heure. Il y a le problème de pathologies, il y a le problème des médicaments, certes, mais il y a aussi le problème du moment. Je suis

tout à fait d'accord avec vous qu'il faut vous aider. Cependant, je vois, dans un texte, qu'il n'y a pas de limitation précise.

Je reprends l'histoire du reflux. S'il n'est pas marqué dans le texte que c'est dans une situation précise (comprimé, le moment du travail, etc.), on manque d'information. Dans ce texte tel qu'il nous est fourni, on a l'impression que c'est le rôle... Je souhaiterais qu'il y ait un rationnel un peu plus précis et qu'il y ait les justifications ou les durées. Je reprends l'exemple des IPP : prescrire l'IPP à une femme qui est en salle de travail, ou prescrire l'IPP à une jeune femme de 20 ans en début de grossesse, ce n'est pas la même chose. Je souhaiterais que cela soit précisé dans les textes et que ce soit bien défini.

Pourquoi les IPP ? Parce que de nombreux patients en ont déjà sans justification dans des populations un peu plus âgées que les femmes enceintes ou n'en ont pas alors qu'ils en auraient besoin. On a l'impression que l'industrie pharmaceutique « rentre dans le truc ».

Mme BENOIT-TRUONG : Je vous rassure : l'industrie pharmaceutique et les sages-femmes sont deux mondes très séparés.

M. DOUCET : Pourquoi certaines pathologies ne sont-elles pas évoquées, quitte à ce qu'on dise « non » ou « oui » ? Par exemple, pour la maladie veineuse thromboembolique, je comprends qu'on dise que la sage-femme ne prescrit pas l'héparine, mais j'aimerais que ce soit, au moins, mentionné. Dans ce texte, on voit « anti-sécrétoire gastrique », vu de l'extérieur, c'est... Après, on commence à voir des choses plus intéressantes. Encore une fois, je pense que ce texte n'est pas bon.

Mme BENOIT-TRUONG : Je vous rassure : la HAS (Haute Autorité de Santé) a déterminé en mai 2007 des recommandations sur le suivi et l'orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Dans ces recommandations, il est précisé le cadre où une sage-femme ou un médecin généraliste (puisque'ils sont mis sur le même plan) peuvent suivre une grossesse et le cadre où il faut faire appel, en fonction des situations à risque identifié, à l'avis d'un spécialiste gynécologue-obstétricien. Pour ce qui est des petites pathologies, nous pouvons les prendre en charge ; les recommandations de la HAS sont parfaitement claires.

En ce qui concerne les précisions que vous demandez, étant donné que la modification de l'arrêté concernant les médicaments est extrêmement longue, plus on précise, plus vite on est obsolète. Nous nous sommes retrouvés avec un arrêté dont la moitié des médicaments spécifiés n'existaient plus. Nous avons essayé d'être génériques.

Les sages-femmes ont une profession médicale et ont un droit de prescription selon leurs compétences. Il est hors de question que nous sortions de nos compétences, sous peine de sanction du conseil de l'Ordre.

M. VITTECOQ : Dans mon domaine de compétence, les maladies infectieuses, il y a un problème de curseur. Je comprends que vous indiquiez des antiviraux (Zovirax ou Zelitrex) pour une poussée d'herpès. Pourquoi les anti-rétroviraux pour le VIH ne sont pas mentionnés ? A mon avis, sur le fond, ils devraient être mentionnés. Pourquoi ne le demandez-vous pas ?

Mme BENOIT-TRUONG : Parce que nous suivons les recommandations de la HAS. Le conseil de l'Ordre suit les textes existants. Dans ce cas, il faudrait que la HAS refasse des recommandations. Nous avons suivi les recommandations de la HAS sur le type de patiente que les sages-femmes peuvent prendre en charge ; les patientes HIV en font partie « avec équipe pluridisciplinaire » et non en tant que patientes propres des sages-femmes.

M. VITTECOQ : C'est clair. Cela me rassure. Je reviens sur le vaccin du papillomavirus, puisque ce sujet me préoccupe. Vous dites que vous vous affranchissez des sirènes de l'industrie, mais nous voyons comment l'industrie essaie « de nous caser » le vaccin du papillomavirus chez les personnes qui n'en ont pas besoin puisqu'ayant déjà eu des rapports sexuels.

Mme BENOIT-TRUONG : Je vous arrête : il y a des recommandations du CTV (Comité Technique de la Vaccination) ; nous n'inventons rien. Je ne pense pas qu'il y ait des conflits d'intérêts au sein du conseil national. Nous ne sommes pas une société savante.

M. VITTECOQ : Un vaccin me paraissait primordial : le vaccin antigrippal.

Mme BENOIT-TRUONG : Nous pouvons prescrire le vaccin antigrippal depuis longtemps. Il est en effet dans la liste des vaccins.

M. VITTECOQ : Nous allons passer à la question des antibiotiques.

M. MONSUEZ : Pour compléter la question de M. DOUCET. Si je comprends bien, le texte de la HAS définit les conditions d'utilisation de ce médicament.

M. VITTECOQ : Il s'agit d'un problème de présentation. D'accord. Nous passons aux antibiotiques. Quelle est la question posée ?

M. GAUZIT : Il y a en fait deux questions. La première question concerne le problème du traitement des cystites chez la femme enceinte et des cystites d'une façon générale. Le texte actuel indique « antibiothérapie par voie orale dans le traitement des infections urinaires basses ou vaginales prescrit sur antibiogramme ». Le texte aujourd'hui proposé est « antibiothérapie par voie orale dans le traitement des infections urinaires basses ou vaginales ».

Ce sujet a fait l'objet d'une discussion lors du dernier GTA (Groupe « Traitement Anti-infectieux »), il y a trois semaines. Cette discussion ne s'est pas faite sur un débat catégoriel, car nous sommes tous en faveur du transfert de compétence. Cependant, nous avons un problème avec les antibiotiques qui est le problème la politique générale de l'antibiothérapie et de l'évolution des résistances. Ainsi, nous sommes dans une dynamique de diminution du nombre de prescripteurs. Aujourd'hui, nous sommes face à une demande inverse d'augmentation du nombre de prescripteurs. Il s'agit d'un véritable problème, un texte est même en « pseudo-préparation » au niveau du Ministère de la Santé et de la DGS, entre autres, sur la définition d'un référent antibiotique, la manière dont on peut le prescrire, les molécules réservées.

Je vous rappelle que les cystites, par définition, chez la femme enceinte, sont compliquées. On s'éloigne donc de la définition de la cystite simple. On tombe alors sur tous les problèmes de diagnostic, ainsi que sur les problèmes des « recommandations cystite » qu'on a du mal à faire et qu'on a du mal conclure parce que : 1) il y a l'évolution des résistances ; 2) nous sommes face à des alertes de pharmacovigilance sur des traitements qu'on aimerait utiliser dans le cadre de cette évolution des résistances.

Finalement, nous sommes arrivés à une conclusion facile (avis partagé par l'ensemble du GTA) : nous ne voulons pas de prescription d'antibiotique pour les cystites et les vaginites.

M. MANDELROT : La question que vous posez soulève deux questions de fond. Cela est-il spécifique aux prescriptions par les sages-femmes ? Le problème n'est pas tant la qualité de celui qui prescrit, mais les algorithmes de prescription. Je crois qu'il faut être un petit peu plus prudent. D'abord, le texte mélange deux choses différentes : une infection vaginale et une infection urinaire basse. Deuxièmement, on pourrait préciser si c'est pendant la grossesse ou non. Enfin, dans les deux cas, même dans le cas d'une femme enceinte, on est plus dans le cadre de la prévention que dans celui d'une pathologie lourde, donc dans le registre de prescription des sages-femmes.

On peut dire qu'une infection urinaire basse chez une femme enceinte est compliquée. Cependant, le dépistage des infections urinaires par une bandelette, en consultation, est fait pour éviter un certain nombre de complications, notamment l'augmentation du risque d'accouchement prématuré lors de bactériuries asymptomatiques. Cela semble donc entrer dans le cadre de la prévention et non pas dans la pathologie pour laquelle la sage-femme devrait référer la patiente.

On est clairement dans deux situations très différentes :

- les infections vaginales qui sont en général des infections mycosiques et des candidoses traitées de façon probabiliste et pour lesquelles je ne connais pas d'algorithme incluant des antibiogrammes. D'autre part, le budget de la Santé nous impose de ne pas faire d'examen complémentaire. S'il y a échec de traitement, on doit référer la patiente.
- les infections urinaires basses qui, dans le cadre d'une prévention, doivent être traitées rapidement sans attendre le résultat de l'antibiogramme.

M. BAUMELOU : Je pense que le texte actuel n'a pas de sens. Il est grave, d'une part, de confondre infection urinaire basse et infection vaginale et, d'autre part, d'imposer un antibiogramme pour traiter une infection urinaire basse.

Je ne peux parler que des infections urinaires basses. Je pense que le vrai problème est de savoir si cela est du domaine d'une large prescription. Il s'agit quand même d'un débat d'idées sur le plan épidémiologique qui devrait être réglé depuis le temps que l'on dit qu'il faut restreindre le traitement de la cystite à des personnes « super compétentes ». Le vrai problème est donc de savoir si l'infection urinaire basse est une pathologie qui doit être traitée très rapidement et par n'importe qui, voire même en automédication.

Une infection urinaire basse chez une femme enceinte, par exemple, est une véritable urgence. Je préfère qu'elle soit traitée par une sage-femme, que pas du tout ; ou sur antibiogramme, comme cela est inscrit.

Mme BENOIT-TRUONG : Nous avons en fait demandé une modification de cet arrêté. Il s'agissait d'une remontée des sages-femmes libérales qui suivent des grossesses normales et qui, en présence d'une femme ayant une symptomatologie d'infection urinaire ou une bactériurie asymptomatique, demandaient un

antibiogramme. Comme elles ne pouvaient pas prescrire l'antibiothérapie probabiliste, comme cela est recommandé par le collège des gynécologues-obstétriciens, elles envoyaient les patientes vers un médecin pour qu'il prescrive un antibiotique avant le résultat de l'antibiogramme. Nous trouvons qu'il s'agissait d'une dépense non adaptée et inutile. Nous nous basons donc sur des recommandations du collège des gynécologues-obstétriciens sur les antibiothérapies qu'il faut mettre en place dès la détection d'une bactériurie asymptomatique ou des symptômes urinaires.

M. VITTECOQ : Nous ne pouvons peut-être pas être tous d'accord sur ce sujet. Répondez brièvement à ma question. Une femme enceinte est suivie, elle a des symptômes urinaires ou pas. Avant de faire un antibiogramme, fait-on une bandelette urinaire ?

Mme BENOIT-TRUONG : Tout à fait, c'est systématique et obligatoire.

M. VITTECOQ : S'il y a une bandelette urinaire (je comprends assez les propos de M. BAUMELOU), il paraît logique qu'elle reçoive des antibiotiques, surtout s'il s'agit d'une femme enceinte. Si la sage-femme peut le faire, je n'en serai pas profondément choqué.

Le problème est de savoir s'il s'agit de la première infection urinaire ou s'il y en a déjà eu auparavant, auquel cas un tout autre raisonnement médical doit être tenu, car on peut suspecter une bactérie « non ordinaire ».

Mme BENOIT-TRUONG : La HAS préconise qu'au-delà de la deuxième infection urinaire, pendant la grossesse, la patiente soit examinée par un spécialiste.

M. VITTECOQ : On connaît le taux des BLSE dans la population générale qui est plutôt bas, mais l'on s'attend à ce qu'il augmente. Pour l'instant, il est quand même plutôt bas et on peut imaginer une première ligne d'antibiotiques pour lesquels la qualité du prescripteur (spécialiste, généraliste, sage-femme) importe peu.

Je suppose que, dans vos pratiques quotidiennes, vous faites la bandelette et vous faites systématiquement, si vous êtes dans un CHU, un ECBU (Examen CytoBactériologique des Urines).

Mme BENOIT-TRUONG : Si la bandelette est positive, il y a en effet un ECBU systématique.

M. VITTECOQ : Y compris dans les maternités et les cliniques ?

Mme BENOIT-TRUONG : Absolument. Nous le prescrivons à la patiente qui va le faire en ville.

M. VITTECOQ : Si, comme le dit M. MONSUEZ, il était inscrit « après une bandelette positive et qu'un ECBU est fait systématiquement » parce qu'il s'agit d'une femme enceinte, nous retombons sur nos pieds si le résultat de l'examen est positif.

Mme BENOIT-TRUONG : Nous sommes tout à fait prêts à ce que les antibiothérapies probabilistes soient nommées, avec cependant la crainte des longs délais de modification de l'arrêté en cas de changement de pratiques dans l'avenir. Je comprends la volonté de la commission d'AMM de cadrer de façon importante les pratiques sous des protocoles. Cependant, les sages-femmes sont des prescripteurs responsables, elles ne vont pas prescrire d'antibiothérapie sans avoir fait une bandelette.

M. VITTECOQ : Le principe de l'AMM est que tous les médecins qui prescrivent sont des médecins responsables. Donc, les sages-femmes sont responsables (peut-être plus que les médecins).

M. BENOIT-TRUONG : Vous dites qu'il faut inscrire dans l'arrêté la procédure de la bandelette, mais cela fait déjà partie des pratiques de l'exercice des sages-femmes.

M. VITTECOQ : Boileau disait : « Ce qui se conçoit bien s'énonce clairement et les mots pour le dire arrivent aisément ».

M. RICHE : Suite à des problèmes de pharmacovigilance sur un produit particulier, le GTA a engagé une réflexion et un texte de recommandations sur le traitement et la prise en charge médicamenteuse des cystites et des infections urinaires est en préparation, abordant notamment le problème de la grossesse. Ce texte est pratiquement achevé et sera examiné par cette commission. Il est suffisamment original pour être dans une position particulière par rapport aux recommandations internationales qui viennent d'être publiées.

Je crois que nous faisons le débat avant le débat. Il faudrait que nous ayons déterminé les médicaments, leur utilisation, le cadre.

M. VITTECOQ : Nous y arrivons. Si une sage-femme suit une grossesse, qu'elle a une bandelette positive et qu'un ECBU avec un antibiogramme est fait, une première ligne d'antibiotiques peut être prescrite, éventuellement par la sage-femme, avec une liste d'antibiotiques qu'il faudrait définir. Le GTA est-il d'accord sur ce propos ?

M. GAUZIT : Le GTA serait d'accord. Si nous sommes sur la première infection...

M. VITTECOQ : Si tout est écrit, à mon avis, il s'agit d'un transfert de compétence loyal qui ne pose pas de problème.

M. GAUZIT : Le problème est que le texte est vague et qu'« on peut rentrer tellement de trucs à l'intérieur ». La liste mentionne des médicaments qui sont actuellement « sortis » des recommandations à cause de problèmes de résistance ou de pharmacovigilance. Il faut que ce texte soit en harmonie avec les recommandations qui sont en cours d'élaboration.

M. VITTECOQ : Pouvons-nous nous entendre sur le chapitre de l'infection urinaire basse et dire que la commission d'AMM serait favorable ? Nous allons faire un sursis à statuer. Le dossier reviendra ensuite vers le GTA afin de définir les antibiotiques concernés. Nous pourrions ensuite le revalider.

M. RICHE : Sous réserve que les recommandations qui seront faites concernant les furanes

M. VITTECOQ : Il s'agit d'une vision globale, les furanes seront inclus.

M. LIARD : Je trouve cette attitude surprenante. Il me semble que tous les prescripteurs (médecin généraliste, sage-femme, médecin spécialiste) sont soumis à l'observance des recommandations émises par les sociétés savantes (AFSSAPS ou HAS). Dès lors que le GTA émet des recommandations sur la prise en charge des cystites, les sages-femmes, comme les médecins généralistes, doivent s'y conformer. Il suffit donc d'inscrire dans le texte que les sages-femmes se conforment aux recommandations ; ce qui est tout à fait normal.

Mme BENOIT-TRUONG : Cela est en fait écrit en en-tête du texte de l'arrêté.

M. LIARD : Nous tombons devant un problème : quelles sont les recommandations en vigueur ? L'année dernière, le GTA a été obligé de faire une harmonisation de l'ensemble des recommandations émises par différentes institutions et sociétés savantes sur le traitement des infections pulmonaires.

Aujourd'hui, quelles sont les recommandations ? Les recommandations de la société de gynécologies ? Les recommandations de l'AFSSAPS ? Les recommandations de la HAS ? Certaines sont plus récentes que les autres, elles ne proposent pas les mêmes molécules ; certaines proposent des molécules sur lesquelles il y a des alertes de pharmacovigilance ou des problèmes de résistance émergents ou avérés. Le problème est donc de définir le référentiel.

M. VITTECOQ : Le problème est simple : puisque l'avis de l'AFSSAPS est demandé, la liste de médicaments sera donc émise par l'AFSSAPS et sera réactualisée sur le site de l'agence et servirait de document de référence.

M. GAUZIT : Le problème n'est pas cela. Isabelle m'a fait parvenir un certain nombre de documents qui traitaient tous du même sujet ; les recommandations ne sont pas les mêmes. J'ai donc appelé trois maternités : les protocoles n'étaient pas le même pour le traitement.

M. VITTECOQ : Ce constat est le même pour la pneumopathie ou pour autre chose.

M. MONSUEZ : Cela est notre faute et celle de l'agence et non celle des sages-femmes. Je me permets de dire, avec *une nuance d'humour*, que l'ordre des sages-femmes a l'air de bien connaître les recommandations. Quand ces recommandations seront claires, les sages-femmes les énonceront avec d'autant plus de facilité.

Mme BENOIT-TRUONG : Nous pourrions mettre en en-tête du texte « selon les recommandations éditées par l'AFSSAPS ».

M. VITTECOQ : Quelle est la discussion à propos des infections vaginales ?

M. MANDELROT : Il s'agit du diagnostic probabiliste. Il y a en fait deux sujets différents : les vaginoses qui ne relèvent pas d'un diagnostic probabiliste, mais de la prévention, et la vaginite mycosique évidente qui relève d'un diagnostic probabiliste et pour laquelle les examens complémentaires ne sont faits qu'en cas d'échec du traitement. Le texte manque peut-être un peu de précision ; il faut ajouter pareillement « selon les recommandations ».

M. VITTECOQ : Etes-vous d'accord pour accepter le traitement antibiotique probabiliste des infections urinaires basses et des infections vaginales (en les séparant), à condition d'avoir défini un minimum de procédures ? La liste des médicaments à utiliser sera globalement revue par le GTA et sera actualisée et évolutive dans le temps. La référence sera la liste disponible sur le site de l'agence.

Mme MORGENSZTEJN : Comme l'a rappelé le représentant du corps des sages-femmes, il ne s'agit pas de la cystite uniquement en période de grossesse, mais en général.

M. VITTECOQ : J'imagine que les sages-femmes n'y sont en général confrontées qu'aux périodes autour de la maternité.

Mme BENOIT-TRUONG : La loi HPST dit que les sages-femmes ont toute compétence pour suivre les femmes dans la gynécologie de prévention et la contraception. Cependant, la compétence de la gynécologie de prévention n'en est qu'à ses débuts.

Plutôt que d'inscrire les recommandations de suivi des infections urinaires dans l'arrêté de la prescription des sages-femmes, il serait mieux, dans le cadre de nos pratiques quotidiennes, d'avoir des recommandations beaucoup plus génériques s'adressant à tous les prescripteurs sur lesquelles nous pourrions nous baser pour prescrire.

M. GAUZIT : Ces recommandations sont quasiment finalisées. Je pense que le GTA est d'accord : nous pouvons être d'accord au sujet des cystites pendant la grossesse ; cependant, nous resterons sur nos positions au sujet de la cystite hors grossesse, et cela, eu égard aux politiques d'antibiothérapie et aux problèmes de récurrences et de nombre de prescriptions. En effet, la cystite hors grossesse n'est pas une situation d'urgence. C'est aussi de cette manière que nous sommes en train de réécrire les recommandations « infections urinaires ». Je suis certain que le GTA restera ferme à ce sujet.

M. VITTECOQ : Je comprends le problème segmentaire de la grossesse, ainsi que la vision des sages-femmes, qui est la vie génitale de la femme. Vous ne vous occupez ni de la pédiatrie ni de la gériatrie.

M. BENOIT-TRUONG : Pas encore.

M. VITTECOQ : Cela peut donc arriver.

Sur le fond, nous sommes sur des aspects politiques : il revient aux autorités politiques de réglementer. Je pense que les sages-femmes vont s'occuper essentiellement des cystites survenant autour de la période de maternité.

M. BENOIT-TRUONG : Dans le département de la Seine Saint-Denis, les sages-femmes libérales nous expliquent que 30 % de leur clientèle est en gynécologie, des jeunes filles à l'après-ménopause, car il y a un vrai déficit démographique. Ces sages-femmes se sont formées pour le faire et en ont la compétence.

M. VITTECOQ : Même si c'est inscrit dans la loi HPST, il faut avoir un débat à ce sujet. A mon avis, cela va pervertir toute la discussion. On peut y passer toute la matinée.

M. GAUZIT : Cela ne vous autorise pas à prescrire de l'Atarax pour l'anxiété.

Mme BENOIT-TRUONG : Nous en reparlons quand on abordera le sujet de l'Atarax.

M. VITTECOQ : En conclusion, êtes-vous d'accord sur : traitement antibiotique probabiliste des infections urinaires basses et des infections vaginales (« et » à la place du « ou » car il s'agit de deux cas différents) ; la sage-femme, comme le médecin généraliste, peut prescrire, à condition qu'on ait défini l'infection (bandelette positive avec un ECBU systématique parce que la patiente est enceinte), une première ligne d'antibiotiques ; avec une liste de médicaments définie et actualisée sur le site de l'agence.

M. GAUZIT : On reste sur la période de la grossesse ?

M. VITTECOQ : Sur ce sujet, oui. Je préfère qu'on passe aux autres sujets s'il y en a, parce que le sujet de la sage-femme qui se substitue au médecin...

Pour moi, cela reste dans le cadre de la grossesse, parce que la cystite est une urgence chez la femme enceinte. C'est cela qui légitime l'action rapide.

M. ARMENGAUD : Il n'y a pas de liberté de prescription. On prescrit ce qui est reconnu comme actif. En ce qui concerne les sages-femmes, il me semble qu'elles ont trois modes d'exercice : la gynécologie de prévention, le suivi libéral en ville d'une grossesse normale, une activité institutionnelle dans une maison de naissance peu médicalisée et dans un centre hospitalier ou clinique. Il s'agit de quatre modes d'exercice assez différents. Je pense que l'utilisation de cette série de médicaments devrait être qualifiée dans chacun d'eux.

Mme BENOIT-TRUONG : Nous ne pouvons pas nous enfermer ainsi dans un texte réglementaire, sous peine de le faire évoluer tous les trois mois. Nous sommes bien conscients de la difficulté à faire évoluer les textes, puisque cela fait un an et demi que nous essayons de modifier cet arrêté. Il a été transmis à l'AFSSAPS en mai 2010.

M. LIARD : Il faut quand même rester « assez encadré » par le texte. Le cadre de la loi HPST a élargi la compétence des sages-femmes à la gynécologie de prévention. Or, la cystite et l'infection urinaire basse, en

dehors de la grossesse, ne me semblent pas faire partie de la gynécologie de prévention. Je ne vois donc pas pourquoi il y aurait lieu d'autoriser une prescription en dehors du cadre d'exercice des sages-femmes.

En revanche, dans le cadre d'une grossesse, cela est effectivement très clair et il faudrait s'y limiter...

M. VITTECOQ : Je pense que si l'on reste dans le cadre de la grossesse, il n'y a aucun problème : il suffit que le GTA élabore la liste. A mon avis, cela peut être labélisé assez rapidement. En dehors de ce cadre, ne serait-ce qu'en cohérence avec le rapport du plan « antibiotiques », il faudrait qu'il y ait une évaluation du nombre de femmes exposées à une prescription par une sage-femme. Nous n'avons même pas idée de sa dimension épidémiologique qui, je pense, doit beaucoup varier d'un département à un autre. Il faudrait qu'on sache où on met les pieds, car on pourrait nous reprocher d'avoir pris des décisions sans une réelle réflexion.

Mme BECCHIO : J'ai bien compris que la compétence des sages-femmes serait étendue. Je voudrais qu'on remette la patiente au centre de nos préoccupations. Dans de nombreux départements français, y compris dans la petite couronne de Paris, de nombreuses patientes n'ont pas accès aux soins et vont plus facilement consulter des sages-femmes que des médecins généralistes. Je ne vois pas pourquoi, les sages-femmes n'auraient pas accès à des prescriptions pour aider ces femmes, dans le cadre de la prévention, puisque la loi HPST l'autorise.

M. CLAUDE : C'est l'esprit même de la loi HPST. Cependant, les collègues ne veulent pas en entendre parler.

Mme BECCHIO : Les sages-femmes suivront les recommandations du GTA qui concerneront aussi les généralistes (qui ne sont « pas bons » pour éviter le gaspillage et le mésusage des antibiotiques).

M. VITTECOQ : Une sage-femme prescrit-elle l'antibiotique sur une ordonnance à son en-tête ?

Mme BENOIT-TRUONG : Oui, comme un médecin. Il faut que vous sachiez que la Caisse nationale d'assurance maladie a fait une étude sur les prescriptions des sages-femmes et qu'à patientes égales, les sages-femmes sont deux fois moins prescriptrices que les médecins.

M. VITTECOQ : Nous sommes là pour essayer de faire du bon usage, nous faisons ce que nous pouvons. Comment le pharmacien et l'assurance maladie identifieront-ils que la prescription est en rapport avec la grossesse ? Si la commission doit limiter la prescription, elle doit la limiter au cadre de la grossesse. Si l'on se trouve face à une prescription d'une sage-femme pour une femme de 57 ans, on peut penser qu'elle n'est probablement pas enceinte, bien qu'il y ait des grossesses à 57 ans.

Mme BENOIT-TRUONG : Ces grossesses ne sont pas suivies par les sages-femmes, car ce ne sont pas des grossesses simples.

Si une sage-femme sort de ses compétences, elle doit être pénalisée et cela est le travail du conseil de l'Ordre des sages-femmes.

M. VITTECOQ : Je pense que notre discussion va aboutir à un sursis à statuer parce ce n'est pas suffisamment clair. Peut-on avoir une discussion sur les contraceptifs ? De grâce, ne revenez pas sur la loi HPST, car on ne va pas s'en sortir. Quelle est votre vision en ce qui concerne les contraceptifs ?

M. BENOIT-TRUONG : Je ne peux pas ne pas revenir sur la loi HPST. Par la loi HPST, le législateur a souhaité donner aux sages-femmes une compétence pleine et entière sur la prescription de tous les contraceptifs, y compris la pose des dispositifs intra-utérins. Nous avons deux problématiques à ce sujet :

- la première concerne Ella One, pour lequel vous ne souhaitez pas que les sages-femmes puissent prescrire ;
- la deuxième concerne la pose des implants, pour lequel l'AMM indique que seul le médecin est autorisé à poser des implants.

Nous répondons qu'à partir du moment où le législateur a donné une compétence pleine et entière aux sages-femmes pour prescrire la contraception, si on empêche la prescription d'un certain nombre de dispositifs ou de traitements, il s'agit d'une perte de chance pour la patiente.

Je vous donne deux exemples concrets. Une adolescente ayant eu un rapport non protégé vient consulter une sage-femme. Si vous interdisez la prescription d'Ella One, la seule alternative pour la sage-femme est la pose d'un stérilet, ce qui est aberrant ; ou alors elle l'enverra vers un médecin qui lui prescrira Ella One. Si elle y va deux jours après, ce sera trop tard.

Nous avons également des remontées très agressives de nos consœurs sur le terrain au sujet de la pose de l'implant. L'implant est une contraception de choix pour les sages-femmes. Dans certains départements, notamment en Seine Saint-Denis, les sages-femmes ont une importante patientèle de femmes en difficulté à

qui leurs conjoints refusent toute contraception, et notamment les pilules (car la pilule est difficile à cacher). La pose d'un implant leur évite bien des désagréments. Ces femmes n'iront pas forcément consulter un médecin, notamment en Seine Saint-Denis (désert médical très prononcé). Empêcher les sages-femmes de poser des implants alors qu'il s'agit d'un geste « presque infirmier » est une perte de chance pour les femmes.

M. VITTECOQ : A titre personnel, je pense que votre demande est légitime. De toute façon, il y a des bonnes pratiques. Je ne vois pas pourquoi la commission a soulevé un problème sur ce point, y compris pour les contraceptions instantanées.

M. LECHAT : Le principe est qu'Ella One a été récemment mis sur le marché et est sous surveillance.

M. VITTECOQ : Si les sages-femmes sont crédibles, elles suivront les mêmes règles. Elles devront faire leur travail en termes de pharmacovigilance, sinon le système « va à volo ».

M. LECHAT : La commission peut tout à fait revenir sur sa décision.

Mme KUTTEN : Je suis complètement d'accord avec Mme BENOIT-TRUONG sur les deux exemples qu'elle a donnés. Les sages-femmes, à condition d'être correctement formées, doivent pouvoir prescrire Ella One et doivent pouvoir poser un implant. Beaucoup de médecins redoutent la pose de l'implant et surtout sa dépose. Je pense les sages-femmes, si elles sont formées, doivent pouvoir le faire.

Par contre, j'émettrais beaucoup de réserves sur le transfert de compétence permis par la loi HPST en ce qui concerne la prescription de contraception dans tous les cas et dans toutes les formules. J'aimerais que ce transfert de compétence soit accompagné d'une compétence assurée avec une formation spécifique parce que je vois très souvent des patientes sortir des maternités parisiennes, après accouchement, avec des prescriptions de contraception présentant des contre-indications. Je pense que dans ce cas, une formation spécifique manque : il y a eu transfert de compétence, mais il n'y a pas encore la compétence. Il est indispensable de l'assurer. Cela doit être mis en route d'urgence.

Mme BECCHIO : Je voudrais juste mettre un bémol sur vos derniers propos. Il faudrait aussi que les médecins généralistes soient sûrs de leur formation et de leurs compétences. En médecine générale, nous pouvons tout prescrire, y compris Ella One que nous ne connaissons pas.

Mme KELLER : Je voudrais rappeler que les études de sage-femme ont été réorganisées. A ce jour, pendant la formation initiale, 165 heures sont consacrées à la contraception. Toutes les sages-femmes sont en train de se former à la contraception et à la gynécologie de prévention. Je pense qu'en aucun cas, une sage-femme non formée ne prescrira de contraception.

Mme BENOIT-TRUONG : En ce qui concerne le problème soulevé par Mme KUTTEN sur les prescriptions en post-partum dans les hôpitaux parisiens (j'exerce dans un hôpital parisien), toutes les ordonnances sont préécrites, les sorties ne sont pas forcément faites par des sages-femmes ou alors sont faites par des sages-femmes, hors de leur compétence, à cause de problèmes organisationnels. Il y a donc deux débats : la prescription de contraception dans les suites de couche et le suivi gynécologique de prévention. En ce qui nous concerne, nous imposons à nos sages-femmes une formation précise sur le sujet.

Mme KUTTEN : En ce qui concerne la contraception, nous savons que les médecins sont très vulnérables face aux nouvelles formules de l'industrie pharmaceutique et aux conseils donnés par les visiteurs médicaux. Je pense que les sages-femmes ne sont pas à l'abri de ce type de risque.

M. VITTECOQ : Elles sont dans la cible : on ne peut pas l'imaginer autrement.

M. MANDELBROT : La question d'Ella One est donc réglée ? Il s'agit de la seule question posée et elle nous a d'ailleurs un peu choqués. Nous ne comprenions pas que dans une contraception d'urgence...

M. VITTECOQ : Demandez à la commission.

M. MANDELBROT : Il me semble évident que, dans ce cas, l'urgence « dit bien son mot ». La prescription de contraceptifs d'urgence est bien le seul point sur lequel il ne faut pas tergiverser.

M. VITTECOQ : A condition que cela remonte en haut lieu et que l'AFSSAPS puisse être un relais par toute communication à travers son site, tout ce qui touche à la contraception a une certaine légitimité. Ella One n'est pas différent des autres contraceptifs. Finalement, nous avons avancé sur ce sujet.

Je perçois de notre débat que le problème majeur est l'antibiothérapie en dehors de la grossesse qui va contre la politique nationale d'antibiothérapie, domaine dans lequel la France « perd des points ». Les derniers chiffres publiés sur le plan « antibiotique » ne sont pas favorables alors que ce plan était performant et a permis de nombreux gains.

Cependant, en ce qui concerne la péri-maternité un transfert de compétence est possible, à condition que cela soit bien acté sur la base d'une liste de médicaments claire. Cela n'est d'ailleurs pas un problème spécifique aux sages-femmes, tous les médecins y sont confrontés. Il est donc opportun que l'agence communique plus sur un meilleur usage des médicaments dans la période de la grossesse.

Mme BENOIT-TRUONG : Nous ne sommes pas contrariés en ce qui concerne le hors grossesse. Pour l'instant, les sages-femmes sont en train de s'accaparer cette compétence en gynécologie. Nous avons le temps de voir venir. Effectivement, aujourd'hui, il n'est pas spécifiquement demandé aux sages-femmes de prescrire une antibiothérapie hors grossesse.

Je ne sais pas si on a le temps d'aborder l'antibiothérapie préventive pendant le travail.

M. VITTECOQ : J'avais compris qu'il y avait, à ce sujet, un consensus assez clair.

Mme BENOIT-TRUONG : Nous n'avons pas discuté du travail.

M. MANDELBROT : En ce qui concerne la phrase « ajout du traitement antibiotique préventif des infections materno-fœtales », c'est pareil : on s'arrête là. Ensuite vient la question du dépistage du portage du streptocoque B et sa prophylaxie.

M. VITTECOQ : A mon avis, il y a un dépistage.

M. MANDELBROT : On ne peut pas le limiter au dépistage du streptocoque B au regard des recommandations sur la prévention des infections materno-fœtales.

M. VITTECOQ : Cela s'inscrit dans une procédure et une chaîne de prises en charge et de diagnostics qui fait que la sage-femme, à mon sens, a toute légitimité pour essayer de dépister l'infection par streptocoque et la prendre en charge.

M. MANDELBROT : Les infections materno-fœtales ne concernent pas que le streptocoque. La phrase sur la prescription qui indique « streptocoque B » me semble limitative ; ce qui sous-entendrait que cela serait uniquement dans le cadre du dépistage... Il faut, par exemple, considérer le cas des patientes en travail ayant une rupture prématurée des membranes à terme et qui sont ainsi exposées à un risque accru d'infection materno-fœtale. Cela rentre évidemment dans des procédures rédigées, mais je ne vois pas l'intérêt de rajouter « streptocoque B » dans le texte.

M. GAUZIT : Le problème initial était de limiter les prescriptions à l'amoxicilline.

M. MANDELBROT : En quoi cela les limiterait ?

M. GAUZIT : Le texte, tel qu'il nous a été présenté, proposait une prescription en prévention, sans prélèvement.

M. MANDELBROT : Nous revenons au problème soulevé précédemment. Il ne s'agit pas d'un problème de prescription des sages-femmes, des médecins ou des gynécologues-obstétriciens, mais d'un problème de respect de procédures et de conduites à tenir qui sont, pour certaines, bien connues et bien rédigées et qui, pour d'autres, comportent un certain nombre de zones d'ombre. Ce débat n'a pas sa place au sein de la commission d'AMM. Il faudrait simplement se dire que cela est conforme aux bonnes pratiques et aux règles de prescription.

Je reprends l'exemple des infections materno-fœtales. Lorsqu'une patiente a une rupture prolongée des membranes et qu'il n'y a pas eu de dépistage du streptocoque B pendant la grossesse, il est recommandé internationalement de mettre en route une antibioprofylaxie. Cela est peut-être discutable, mais à ce moment-là, il faudrait revenir à la charge sur les recommandations françaises...

M. VITTECOQ : Je pense malgré tout que le débat n'a pas été stérile. Nous avons avancé sur un certain nombre de points. Je vous propose de faire un sursis à statuer. Au sujet de l'antibiothérapie, le sujet de la contraception étant réglé, le GTA doit examiner de nouveau le problème avec les représentants des sages-femmes. Le dossier reviendra après que le débat ait évolué, avec les derniers arbitrages, sinon cela reviendrait à faire un GTA en commission d'AMM.

J'ai compris que l'antibiothérapie de l'infection urinaire en dehors de la grossesse n'était pas dans la préoccupation des sages-femmes et que celles-ci n'ont pas démissionné.

M. HEBERT : Je regrette que le groupe de travail n'ait pas associé les représentants des sages-femmes. A l'avenir, cela devra être le cas afin qu'un travail mature soit présenté en commission d'AMM.

M. DOUCET : Nous découvrons ce texte, aujourd'hui.

M. VITTECOQ : Non, le texte est déjà passé en commission d'AMM, il y a quelques mois.

M. DOUCET : En ce qui concerne la contraception, il n'est pas passé devant le groupe de travail DEUG. On ne peut donc pas dire que les groupes de travail n'ont pas invité les représentants des sages-femmes : les groupes de travail n'ont pas été sollicités pour les inviter.

M. VITTECOQ : En tant que président du groupe, êtes-vous d'accord avec les conclusions de la commission sur la contraception ?

M. DOUCET : Non.

M. VITTECOQ : Mme KUTTEN était d'accord, à condition que cela soit suivi de pédagogie, de formation et de procédures.

Mme REY-QUINIO : En ce qui concerne l'implant, je pense que le problème n'est pas le transfert de compétence : la pose et la pratique posent un problème. Ces dispositifs sont suivis au niveau de la pharmacovigilance. Quelle est la formation suivie par les sages-femmes afin d'assurer, comme les médecins, une prestation adéquate ?

M. VITTECOQ : Si la sage-femme prescrit, elle doit assumer tout le processus, y compris la pharmacovigilance.

Mme REY-QUINIO : Oui, mais il faut les former à la pose et les firmes, à ce jour, n'ont formé que les médecins. Elles ont formé les sages-femmes l'an dernier, mais ne les ont pas formées spécifiquement à cet implant et à cette pose. Le problème est celui de la déclinaison de la mise en pratique de cette autorisation.

M. VITTECOQ : On arrête le débat parce qu'il est 11h05 et qu'on a une heure de retard.

M. MARZIN : Vous aviez promis un argumentaire sur l'utilisation de l'Atarax.

Mme BENOIT-TRUONG : Vous me donnez 5 minutes ?

M. VITTECOQ : Il est 11h05 et on devait avoir fini à 10h10. Il y a encore des dossiers compliqués ensuite.

Mme BENOIT-TRUONG : Pourra-t-on revenir sur le sujet après ou plus jamais ? Emettez-vous un avis défavorable maintenant ?

M. VITTECOQ : Dans nos procédures, c'est ce que l'on appelle un sursis à statuer. Le dossier va repasser devant le groupe de travail, essentiellement sur l'antibiotique, je ne suis pas sûr que le passage devant le groupe DEUG soit nécessaire. Ensuite, il reviendra en commission d'AMM.

En ce qui concerne l'Atarax, je vous prie de m'envoyer un argumentaire que l'on va diffuser.

- **Dossiers examinés par la commission nationale de pharmacovigilance du 24 mai 2011 en vue de la réévaluation du rapport bénéfice/risque (Equanil, Méprobamate, Mépronizine)**

M. VITTECOQ : Nous passons à la réévaluation du rapport bénéfice du méprobamate.

Evaluateur de l'Afssaps : Le sujet de ce jour est le méprobamate par rapport à l'Equanil et la Mépronizine.

En ce qui concerne l'Equanil, il s'agit d'une procédure nationale. Pour rappel, ce produit a actuellement l'indication « aide au sevrage des sujets alcoolo-dépendants lorsque le rapport bénéfice-risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable ».

Il s'agit d'un produit ancien dont les AMM ont été validées en 1987 dans le traitement de l'anxiété (prémédication et insomnie liée à l'anxiété) et dans les contractures douloureuses réflexes. En 2004, il y a eu une réévaluation du rapport bénéfice/risque en raison des risques de pharmacodépendance, de syndrome de sevrage et d'intoxication volontaire grave. Les indications ont donc été restreintes aux sujets alcoolo-dépendants lorsque le rapport bénéfice-risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable. En 2007, les conditionnements ont été modifiés avec une diminution du nombre de comprimés par boîte (30 à 20 comprimés pour le dosage à 250 mg et 30 à 10 comprimés pour le dosage à 400 mg) afin d'éviter les surdosages volontaires. En 2009, des lettres ont été adressées aux médecins et aux pharmaciens.

Enfin, la commission nationale de pharmacovigilance s'est réunie le 24 mai dernier. Vous aurez une présentation du CRPV juste après, il y a eu un vote de la commission nationale de pharmacovigilance pour un retrait.

Il existe également une forme injectable d'Equanil indiquée en deuxième intention dans les états aigus d'anxiété et d'agitation. La commission nationale a voté une demande de passage de l'usage hospitalier à l'usage en situation d'urgence (usage par tout médecin en situation d'urgence hors établissement de santé).

Je laisse la parole à Mme GAUTIER.

M. VITTECOQ : Quel est le statut international européen ? Nous sommes en procédure nationale...

Evaluateur de l'Afssaps : Nous sommes en procédure nationale. Nous n'avons pas encore l'information exhaustive sur ce produit à l'Europe.

M. LECHAT : Ce point est à vérifier, mais cela ne change pas le débat d'aujourd'hui.

Evaluateur de l'Afssaps : Aux Etats-Unis, il existe un produit, le Carisoprodol, dont le métabolite est le méprobamate, qui a une indication dans la douleur.

Mme GAUTIER : Bonjour. Je travaille au CRPV de Lille. Je vais vous présenter les données présentées au comité technique de pharmacovigilance, puis à la commission nationale de pharmacovigilance, qui ont abouti aux conclusions suivantes.

Au sujet de l'Equanil, les données qu'on nous avait demandé d'analyser concernaient les carbamates en général (Equanil forme orale, forme injectable, Mépronizine, Méprobamate Richard). Pour Méprobamate Richard, il n'y avait pas de données de pharmacovigilance donc il n'a pas été analysé et nous avons assimilé Méprobamate Richard à Equanil voie orale. Il n'y a pas non plus de données de pharmacovigilance pour la forme injectable d'Equanil qui ne produit pas beaucoup de notifications (3 notifications sur des erreurs de voie d'administration). Le débat sur l'Equanil va donc surtout porter sur la voie orale.

La réévaluation bénéfice/risque avait conduit à un « toilettage », avec une balance bénéfice/risque qui avait été jugée négative dans l'ensemble, sauf dans une utilisation confirmée en alcoologie et éventuellement en gériatrie. Les restrictions d'indications décidées en 2007 ont finalement été actées en 2009, avec la modification de conditionnement qui a eu lieu en juillet 2009. La coexistence des différents formats de boîtes a duré quelques mois. La mise en œuvre effective de cette modification a donc eu lieu en 2010. Cela était assorti de la mise en place d'un suivi national, l'objectif de la présentation du mois d'avril étant de montrer l'impact de ces changements sur le risque de surdosage avec l'Equanil.

La période d'étude a été officiellement étendue de juillet 2009 à mars 2011. Les données venaient du laboratoire et de la banque nationale de pharmacovigilance, les données de comparaison étant un rapport fourni par le laboratoire sur des données obtenues entre mai 2006 et juillet 2009, donc juste avant le changement de conditionnement. Cela ne concernait que la voie orale (comprimés à 250 mg et à 400 mg).

Sur cette période de suivi national, 119 observations ont été relevées : 82 graves et 37 non graves. Ce nombre de notifications est tout à fait comparable à celui de la période précédente. Le changement de conditionnement a entraîné une légère diminution des ventes mensuelles ; le calcul du nombre de patients n'est pas possible, les posologies et les durées de traitement étant très variables. Cette légère diminution des ventes laisse supposer un nombre de patients moins important ou une durée de traitement plus courte.

En termes de posologie, la posologie maximale est de 4 comprimés par jours, quel que soit le dosage. La plupart des dossiers renseignés ont une posologie conforme à l'AMM, les posologies non conformes correspondant à des cas de surdosage.

En termes de durée de traitement, la durée maximale de traitement est de 3 mois. Là encore, la plupart des dossiers renseignés ont des durées de traitement conformes à l'AMM. Toutefois, 25 % des dossiers montrent une durée d'utilisation supérieure à 3 mois et donc probablement des problèmes de pharmacodépendance.

Les données de prescription du laboratoire confirment une posologie moyenne d'utilisation stable de 2 comprimés par jour sur les années 2008 à 2010 et une durée de traitement moyenne stable à 37 jours.

En termes d'indication, il y a un problème puisque l'indication officielle est le sevrage alcoolique (11 % des prescriptions). Or, le reste des prescriptions sont réalisées dans l'anxiété (25 %), la démence et la dépression. L'indication est donc principalement hors AMM (90 %). Il faut noter que l'Equanil est très utilisé en ville (80 % des prescriptions).

En termes de profil des effets indésirables, on retrouve le profil attendu, déjà bien décrit en 2006-2007. Il s'agit principalement d'affections du système nerveux central, notamment des comas (surdosages), des problèmes de somnolence et de trouble de la conscience (principalement chez les sujets de plus de 65 ans). Les intoxications concernent un tiers des notifications : essentiellement des manifestations neurologiques et cardiovasculaires, eu égard à la toxicité hémodynamique importante. Les surdosages ont entraîné 3 décès (la moitié des décès rapportés) ; il s'agit de sujets jeunes (intoxication volontaire) et des sujets polymédicamentés (association de plusieurs psychotropes).

Les centres antipoison ont publié un rapport sur l'évolution des intoxications au méprobamate puisqu'il s'agissait pour eux d'un problème important qui avait d'ailleurs conduit à la réévaluation du bénéfice/risque en 2004. Ce rapport montre une diminution des intoxications au méprobamate sur l'année 2010. La

modification du conditionnement aurait donc conduit à une diminution du recours à ce médicament dans les intoxications volontaires.

En ce qui concerne les affections psychiatriques, il s'agit surtout de troubles confusionnels (sujet de 65 ans en particulier). En ce qui concerne la pharmacodépendance, eu égard aux durées de traitement, on soupçonne un problème.

En ce qui concerne les conclusions et propositions, au niveau du signal de pharmacovigilance, le risque est persistant et identique à celui de la période 2006-2009 en termes de gravité et de fréquence. Il n'y a donc pas d'impact net des mesures mises en œuvre en 2009, même si les centres antipoison constatent une tendance à la diminution du recours au méprobamate dans les intoxications volontaires. La commission nationale de pharmacovigilance propose donc le retrait des formes orales de méprobamate dans les conditions de l'AMM (sevrage alcoolique). Cependant, la commission souhaite demander une évaluation de l'intérêt thérapeutique du méprobamate dans le contexte particulier du sujet dément. Il s'agit d'une utilisation très particulière dans les cas des patients qui deviennent assez agités à la tombée de la nuit et pour lesquels la commission nationale voudrait pouvoir continuer à utiliser les comprimés. Je ne fais que relayer la demande de la commission nationale.

En ce qui concerne la voie injectable, n'ayant pas de signal en pharmacovigilance, il n'y a pas eu d'opposition à ce que l'Equanil soit maintenu mais en réserve hospitalière et en situation d'urgence.

M. VITTECOQ : Vous avez donc les éléments pour la discussion. Je crois me souvenir du débat de la commission d'AMM, il y a trois ans. Il s'agissait globalement du même problème : on lui laisse une chance et si rien ne change, il faudra s'en passer. La commission n'était alors pas très convaincue des aspects dans l'alcool-dépendance. Toutefois, sous la pression des addictologues, la commission a cédé.

La commission n'était pas non plus convaincue des aspects dans la démence qu'« un seul clocher » défendait. La prise en charge de la démence est bien entendu très difficile. Si on garde la « fenêtre » démence ouverte, les problèmes restent les mêmes. Si on diminue les indications, cela ne change rien au problème : il y aura toujours du hors AMM. Ainsi, il vaut mieux le retirer le produit du marché. Si certains continuent de défendre la démence, ils devront trouver des arguments dans la littérature, mais comme la littérature n'existe pas, la commission est plutôt confortable dans sa décision.

M. DOUCET : Il s'agit quand même d'un dossier qui remonte à l'année 2000. Sur ce dossier, je trouve la commission nationale de pharmacovigilance un peu plus frileuse qu'elle ne l'a été sur des dossiers passés ou des dossiers actuels, dans la mesure où elle s'appuie sur l'absence de signal de pharmacovigilance et sur la prescription à « certains endroits » pour ne pas décider le retrait. Cependant, cette question est posée depuis l'année 2000 et l'on s'aperçoit finalement que malgré les restrictions d'indications et les modifications de conditionnement, il n'y a pas eu de changement.

On avance l'argument de la démence. Or, la démence n'a pas de fondement : comment prouver qu'un malade dément ayant pris de l'Equanil va avoir une confusion en rapport avec la prise du médicament, étant donné qu'il est déjà confus ? On n'est plus dans le scientifique, on est dans la sensiblerie.

Mme GAUTIER : Je ne fais que relayer la demande de la commission nationale.

M. VITTECOQ : Il faut qu'on avance. On peut faire entrer la firme.

Je vous remercie et vous souhaite la bienvenue. Nous venons de présenter les données de la commission nationale de pharmacovigilance sur le méprobamate. Nous n'avons pas encore entamé notre débat. Vous pouvez à la fois vous présenter et exposer votre position.

Représentant du laboratoire RICHARD : je suis pharmacien intérimaire.

Représentant du laboratoire RICHARD : je suis responsable « affaires réglementaires ».

Vous voulez donc connaître la position du laboratoire sur le méprobamate. Je vais donc redire ce qui a été exposé en commission avant-hier.

D'une part, les résultats de pharmacovigilance ne montrent aucune notification depuis 2005 pour notre produit. D'autre part, les notifications que nous avons relevées étaient dues à un surdosage volontaire polymédicamenteux. Au vu de ces données, le laboratoire propose de garder le Méprobamate au niveau hospitalier, ce qui permet d'éliminer cet effet indésirable étant donné qu'une dispensation hospitalière ne permet pas le surdosage volontaire. Cela est la position du laboratoire, sachant que nos ventes sont exclusivement hospitalières pour le Méprobamate 400 mg et à 75 % hospitalières pour le Méprobamate 200 mg ; ce qui explique le faible nombre de notifications relevées.

M. VITTECOQ : Si je comprends bien, vous faites le constat du peu de données de pharmacovigilance. Seules les « tentatives d'autolyse » vous inquiètent. Vous proposez donc la solution de la réserve hospitalière.

Représentant du laboratoire RICHARD : C'est exactement cela. Sachant que la forme injectable de l'Equanil serait maintenue sur le marché, il nous semblait logique qu'une forme orale soit également disponible en milieu hospitalier pour pallier certains inconvénients de la voie injectable.

M. VITTECOQ : Depuis 2007 (date de la dernière présentation devant la commission d'AMM), quelle a été la stratégie du laboratoire ? Avez-vous fait une communication ? Avez-vous fait des études par rapport au développement du produit, sa sécurité et son usage ?

Représentant du laboratoire RICHARD : Au niveau du laboratoire (c'est un petit laboratoire), nous n'avons pas les moyens de faire des études de grande envergure. Nous avons opéré une réduction du conditionnement, comme préconisé par l'AFSSAPS. Nous sommes passés d'une boîte de 50 comprimés à une boîte de 20 comprimés, en 2010. Les résultats ne montraient pas de baisse significative des notifications. Cependant, la raison en est peut-être qu'il est un peu tôt pour connaître l'impact de ce conditionnement, sachant que sur la période étudiée, les anciens et les nouveaux conditionnements ont coexisté sur le marché. Il était donc difficile de connaître la part du nouveau conditionnement.

M. DOUCET : Avez-vous une idée des indications dans lesquelles vos comprimés sont utilisés ?

Représentant du laboratoire RICHARD : Nous avons appris lors de cette commission de pharmacovigilance que le produit était utilisé, dans un tiers des cas hors AMM, pour des problèmes d'anxiété et au niveau gériatrique, pour des troubles de delirium tremens et des troubles spécifiques nocturnes ; données dont le laboratoire n'avait pas connaissance.

Interventions contenant des données commerciales – non publiées

Mme BECCHIO : Quelle est l'indication de l'usage per os en milieu hospitalier ?

Représentant du laboratoire RICHARD : Il s'agit de la même indication : sevrage alcool-dépendant.

M. BAUMELOU : A propos de l'indication dans la démence, je voudrais savoir si M. DOUCET a les données des chutes hospitalières.

M. VITTECOQ : Nous y reviendrons peut-être plus tard dans le débat. Les représentants du laboratoire peuvent se retirer.

La discussion est ouverte. Essayez d'être brefs, car nous sommes un peu en retard. Qui défend l'indication démence ?

M. DOUCET : A ma connaissance, il n'y a pas d'étude sur l'intérêt de ce type de molécule dans la démence, pour calmer les déments. Il est vrai que dans ce domaine, les études sont peu nombreuses. Comme le disait mon voisin, si on s'attaque à cette molécule, on devra aussi s'attaquer aux benzodiazépines. En ce qui concerne le méprobamate : aucune étude n'a démontré que l'administration de carbamate permettait de calmer un dément confus et agité. D'ailleurs, il est impossible de détecter l'effet indésirable, puisqu'il est difficile de distinguer la confusion de la démence.

Il s'agit là aussi d'un problème de la sous-déclaration. Je pense qu'il y a effectivement une sous-déclaration, car il s'agit souvent de patients polymédiqués. Par exemple en ce qui concerne la Mépronizine, dès le départ, nous avons un problème de polymédication, car il y a deux molécules, sans compter les éventuelles benzodiazépines supplémentaires. On ne peut donc pas s'attacher uniquement aux problèmes d'intoxications volontaires et penser que limiter l'accès au milieu hospitalier permettra d'éliminer les effets indésirables.

Cette question est posée depuis plus de dix ans alors qu'il n'a jamais été démontré que ce produit serait plus efficace que d'autres. Une chose m'étonne dans votre rapport : « Le passage en commission d'AMM le 26 avril 2007 avait conduit à la décision de retrait d'AMM » (cela concernait la Mépronizine). « Ce retrait n'avait pas été mis en œuvre en raison d'un point de vue juridique d'un nombre de données insuffisantes pour remettre en cause l'AMM ». En 2007, vous pouviez avoir le droit de dire qu'il y avait un manque de signal et d'informations, car vous ne pouviez pas percevoir ce signal aussi nettement. Or, aujourd'hui, nous sommes dans une situation où nous avons un risque non seulement potentiel, mais aussi avéré ; il serait donc temps de retirer cette molécule.

M. VITTECOQ : Je crois que nous sommes engagés dans cette voie.

Les questions se posent pour la forme injectable ainsi que pour la prescription pour le traitement de la démence (pour laquelle les gériatres vont sûrement monter aux créneaux si on le retire).

Il est logique de donner une ultime chance à celui qui défend l'intérêt du produit. Je suis d'accord pour dire qu'aujourd'hui, rien n'est démontré, je me sens donc assez confortable dans la décision de retrait sur l'aspect de la démence, y compris sur l'aspect alcool qui fait l'objet d'un certain lobbying des alcooliques et des addictologues.

Il faut surtout résoudre le problème de la forme intraveineuse. Sur le fond, y a-t-il une logique à garder la forme intraveineuse ? Je suis à l'écoute de ce que M. TRINH-DUC a à nous dire.

M. TRINH-DUC : En ce qui concerne la notification, je rejoins les propos de M. DOUCET. Dans le cadre de l'urgence, nous ne notifions pas ces intoxications parce que l'intoxication aux psychotropes est « notre pain quotidien ».

En ce qui concerne la voie injectable, il s'agit uniquement d'une voie injectable intramusculaire. Dans le cadre des agitations aiguës, nous ne l'utilisons jamais. D'autres produits de la famille des neuroleptiques sont beaucoup plus efficaces et rapides. Je ne vois donc pas d'intérêt de la forme injectable dans les agitations aiguës. De plus, ce produit est très douloureux.

M. VITTECOQ : L'autre sujet concerne l'association méprobamate/acéprométazine (la Mépronizine).

Evaluateur de l'Afssaps : Il s'agit du prochain sujet.

M. VITTECOQ : Nous le traitons à part ? D'accord. Nous restons donc sur le sujet du méprobamate simple.

M. BAUMELOU : Finalement, on constate une grande difficulté de pharmacovigilance. Je suis quand même étonné qu'on n'ait pas de données. La chute en milieu hospitalier est le premier événement indésirable régulièrement signalé par les personnels non médicaux. Je ne comprends pas que l'on n'ait pas de panel de prescription pour les patients qui chutent. Ce n'est pas difficile à faire : j'évalue le nombre annuel de chutes à 6 000 à la Pitié Salpêtrière.

M. DOUCET : La chute est tellement fréquente, que malheureusement, elles ne sont pas toutes signalées.

M. BAUMELOU : Elles sont signalées aux structures hospitalières et non en pharmacovigilance. Il faudrait faire le travail inverse : il faudrait prendre le panel des patients qui chutent à l'hôpital et déterminer s'ils prennent du méprobamate.

M. VITTECOQ : En ce qui concerne l'assistance publique-hôpitaux de paris, il suffirait de coupler Osiris avec le COMEDIM (COMmission du MEDicament et des DISpositifs Médicaux) pour obtenir certaines données.

M. DOUCET : Je suis tout à fait d'accord avec M. BAUMELOU : il est reconnu que les chutes chez les personnes âgées sont généralement multifactorielles, tout dépend de la personne qui déclare la chute et de son degré de sensibilisation. Le seul moyen de s'y retrouver serait de faire une étude sur le rôle des molécules dans les chutes. Cependant, cela s'intègre dans un ensemble. Il est par exemple difficile de déterminer la cause de la chute d'une personne âgée démente, ayant une hypotension orthostatique et prenant de l'Equanil ou de la Mépronizine.

Je ne défends pas la sous-notification, au contraire, je la regrette. Cependant, la lisibilité du signal n'est pas évidente. De plus, de nombreux médecins ne sont pas assez sensibilisés à cela et ne le déclarent pas en pharmacovigilance. A l'inverse, lorsqu'on notifie une chute avec une benzodiazépine ou un carbamate, cela ne suscite pas vraiment l'intérêt.

Mme GAUTIER : Cela ne passionne pas forcément, mais cela est tout de même enregistré. Le signal peut donc ressortir.

M. BERGMANN : En ce qui concerne le risque du produit, nous n'allons pas de nouveau garder la forme intraveineuse sous prétexte qu'« il n'y a rien dans la banque », cela nous a déjà coûté assez cher. N'oublions pas que ce produit est cardiotoxique. Les anesthésistes-réanimateurs indiquent qu'ils craignent les intoxications au méprobamate et « préfèrent » une intoxication à la benzodiazépine parce qu'ils savent la traiter.

A partir du moment où le produit est toxique, qu'il est mal utilisé, que la banque n'est pas fiable, on ne peut pas garder la forme injectable qui n'a jamais montré son efficacité, qui n'est recommandée par aucune société, qui n'est utilisée qu'en France et pour laquelle des alternatives recommandées existent (benzodiazépines et neuroleptiques) ; ce serait inexplicable.

M. VITTECOQ : S'il n'y a pas d'autre commentaire, nous pouvons passer au vote. Le premier vote concerne le Méprobamate oral. Je vous propose un vote à main levée.

M. HEBERT : Nous ferons un vote écrit, si vous le désirez. Vous répondez aux deux questions posées.

M. VITTECOQ : La première question est : êtes-vous pour le maintien sur le marché du méprobamate oral ? La deuxième question est : êtes-vous pour le maintien sur le marché du méprobamate injectable ?

Evaluateur de l'Afssaps : Pour que les choses soient claires : si vous votez pour, nous gardons les AMM ; si vous votez contre, vous êtes contre le maintien sur le marché.

Vote pour le méprobamate voie orale : retrait d'AMM à l'unanimité.

Vote pour le méprobamate voie injectable : retrait d'AMM (19 pour, 1 contre).

M. VITTECOQ : En attendant, nous pouvons passer au sujet de la Mépronizine.

Evaluateur de l'Afssaps : La Mépronizine est une association de méprobamate 400 mg et d'acéprométazine. Son indication a été restreinte en 2007 à l'insomnie occasionnelle chez l'adulte lorsque le rapport bénéfice/risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable, avec une durée de traitement de 2 à 5 jours.

Le dossier de réévaluation ne montre pas de nouvelles données d'efficacité.

En 2007, la commission d'AMM avait émis un avis favorable au retrait de l'AMM de la Mépronizine. Sur le plan juridique, le retrait ne paraissait pas applicable, compte tenu de l'ancienneté et de la pauvreté des données récentes. Finalement, il y a eu une restriction d'indication, une proposition de reconditionnement, une lettre d'informations aux prescripteurs et un suivi national de pharmacovigilance (qui vous sera présenté) afin de mesurer l'impact de ces mesures.

Mme GAUTIER : En ce qui concerne la Mépronizine, lorsque le dossier nous a été présenté à Lille, nous avons découvert qu'en 2007, le retrait avait déjà été voté, mais n'avait pas été entériné. De ce fait, la spécialité avait été « raccrochée aux branches » de l'Equanil avec une limitation d'indication, une diminution de posologie et une modification de conditionnement. Aucune mesure n'ayant été appliquée, aucun suivi national n'a été mis en place. Nous nous sommes restreints à faire le bilan du dernier PSUR (*Periodic Safety Update Report*) puisque le renouvellement quinquennal tombe cette année. Nous avons donc comparé la période d'étude de cinq ans à la période du PSUR précédent.

Nous avons relevé 365 observations, dont 277 graves et 88 non graves ; le nombre de notifications étant sensiblement le même que celui de la période précédente. Le nombre d'unités mensuelles restait stable, puisqu'il n'y avait pas d'information.

Les posologies ont été réduites à un comprimé par jour en octobre 2010. Elles étaient auparavant à deux comprimés par jour. La plupart des dossiers suivaient donc cette dernière posologie. La durée moyenne de traitement (30 jours) est hors recommandations puisque l'AMM indique 2 à 5 jours ; sachant que la plupart des dossiers affichent des durées de traitement supérieures à un an. Nous avons donc probablement un problème de pharmacodépendance avec ce produit.

Le profil des effets indésirables est identique à celui de l'Equanil : affections du système nerveux central, coma par surdosage, troubles de la conscience chez le sujet de plus de 65 ans. Les intoxications représentent un tiers des notifications (identique au PSUR précédent) ; 20 décès y sont associés chez des sujets plutôt jeunes, en polymédication. A l'inverse de l'Equanil, le rapport des CAP montre une tendance à l'augmentation du nombre d'intoxications avec la Mépronizine. En ce qui concerne les affections psychiatriques, nous retrouvons les troubles confusionnels et la pharmacodépendance.

Les conclusions pour ce produit étaient que les données étaient comparables à celles précédentes. Elles ont été présentées en comité technique de pharmacovigilance. Une réunion de concertation avec le laboratoire a eu lieu. Ces données ont ensuite été présentées à la commission de transparence en avril 2011. Devant la décision de la commission de transparence (ASMR V et remboursement), le laboratoire, de lui-même, par un courrier du 18 mai 2011, propose la suspension de commercialisation.

La commission nationale a accusé réception de ce courrier et propose, non pas la suspension de commercialisation, mais le retrait de l'AMM afin d'éviter la récupération de l'AMM par des génériqueurs. La commission nationale souligne le caractère progressif du retrait, puisqu'à l'instar du Noctran, ce médicament pose un problème de pharmacodépendance.

M. VITTECOQ : Ce dossier est simple puisque globalement, la commission d'AMM avait un avis négatif. Sur le fond, il suffit de confirmer l'avis négatif. Essayons de ne pas faire traîner le débat.

M. DOUCET : Une précision : lorsqu'on analyse les ordonnances et les posologies par ordonnance, il faut bien prendre garde au fait que certains médecins, malheureusement, inscrivent « 2 comprimés par jour » pour que leurs patients aient une réserve. Cela n'est bien entendu pas réglementaire et pose un problème lorsque des enquêtes sont menées.

M. VITTECOQ : Je pense qu'un vote à main levée est plus simple.

Vote pour le maintien de la Mépronizine : avis défavorable à l'unanimité

M. VITTECOQ : Une question est posée par la firme.

Evaluateur de l'Afssaps : La CNPV a demandé un délai eu égard aux problèmes de pharmacodépendance, d'arrêt du traitement et de prise en charge de l'insomnie. A l'instar de ce qui a été fait pour Noctran, nous avons proposé un délai de six mois. Le groupe de travail ad hoc a été lancé.

M. LECHAT : Il s'agit d'une procédure nationale, puisque la Mépronizine est uniquement commercialisée en France.

M. VITTECOQ : Cela veut-il dire que pour le Méprobamate, il va falloir un arbitrage européen ?

M. LECHAT : Il faut qu'on vérifie. Nous ne savons pas s'il a encore une AMM en Europe.

M. LIEVRE : Il s'agit donc d'un véritable retrait de l'AMM, puisque la CNPV tient à se protéger des génériques.

- **Réévaluation du bénéfice/risque de PAPS, poudre pour application locale**

Evaluateur de l'Afssaps : Pour ce dossier, le même laboratoire Richard reviendra.

M. BEDANE : Il s'agit d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la poudre PAPS, qui est une poudre pour application locale, dans le cadre de la demande de renouvellement illimité de l'AMM.

Je vous rappelle que l'autorisation a été obtenue en 1953, le visa en 1964, l'AMM date du 30 décembre 1975 et a été validée en 1996. Le produit est commercialisé en France depuis 1953 dans les DOM-TOM et les pays francophones d'Afrique noire dans l'indication du traitement d'appoint du prurit. La posologie et le mode d'administration sont « poudrer les lésions deux à trois fois par jour, puis masser légèrement ».

Ce produit est composé de soufre, de zinc, de sous-gallate de bismuth, de lévomenthol, de camphre, d'acide salicylique, d'oxyde de zinc, d'acide borique et d'huile essentielle de lavande. Les contre-indications concernent les nourrissons de moins de 30 mois et les enfants ou adultes ayant des antécédents épileptiques, étant donné que le produit contient des dérivés terpéniques.

La teneur en acide borique est de 9 % ; l'acide borique est classé depuis 2008 dans les reprotoxiques de catégorie 2. La valeur limite d'exposition assurant l'innocuité générale de l'acide borique est de 0,2 eq B mg/kg/j. L'acide borique induit un risque de troubles neurologiques.

Les chiffres de vente de la poudre PAPS sont en constante diminution. Je pense que les dermatologues qui le prescrivaient sont progressivement partis à la retraite. Curieusement, de 2005 à 2007, il y a une poussée hospitalière, les chiffres sont ensuite retombés.

En 2000, deux cas de convulsion ont été notifiés, ce qui a conduit à une réévaluation des produits contenant du camphre. En 2001, le groupe de travail « dermatologie » considère que l'élargissement des contre-indications (peau lésée, grandes surfaces et durées de traitement longues) ou la suppression du camphre de la formulation de PAPS ne peuvent pas, à eux seuls, modifier le rapport bénéfice/risque de la spécialité. Il avait donc été demandé que le laboratoire fournisse un dossier justifiant l'efficacité et la sécurité de cette poudre.

En juillet 2002, le laboratoire retire le camphre et l'acide borique de la formule, fournit un dossier de toxicologie des principes actifs de PAPS modifié (sans camphre ni acide borique) et, assez curieusement, propose une expérimentation clinique dans le traitement des dermatophyties de la peau glabre.

En novembre 2002, l'avis du groupe « dermatologie » était que la suppression du camphre et de l'acide borique améliore le rapport bénéfice/risque en terme de sécurité. Cependant aucune étude clinique n'a été fournie pour démontrer l'efficacité de la nouvelle formulation proposée ; d'où un avis défavorable à la

demande de maintien sur le marché de la spécialité PAPS eu égard à l'absence de démonstration d'un rapport bénéfice/risque favorable.

En novembre 2002, la commission d'AMM avait revu l'ensemble des spécialités sous forme de poudre avec des indications antiprurigineuses, dont le Nisapulvol qui contient du parahydroxybenzoate de benzyle et qui a été contre-indiqué dans le traitement de la varicelle du fait du risque accru de pénétration transcutanée.

Le groupe de travail « dermatologie » a émis un avis défavorable au maintien sur le marché de PAPS en avril 2004 à cause de 1) la présence de terpènes (camphre, lévomenthol et huile essentielle de lavandin) qui peuvent entraîner à doses excessives des accidents neurologiques de type de convulsions chez les personnes à risque (adultes aux antécédents d'épilepsie, nourrissons et enfants) ; et 2) la présence d'acide salicylique, d'acide borique et de sous-gallate de bismuth non dépourvus de toute toxicité.

Il existait un risque potentiel de surdosage lié à l'imprécision de la quantité administrée avec la forme poudre (2 à 3 applications par jours sans plus de précision). L'efficacité thérapeutique dans l'indication « traitement d'appoint du prurit » n'était pas démontrée selon les critères méthodologiques actuellement reconnus. La commission d'AMM d'avril 2004 a donc adopté l'avis du groupe de travail. Cependant, cet avis n'avait pas été suivi en raison du contexte jurisprudentiel de l'époque.

En ce qui concerne la nouvelle demande d'AMM, aucune nouvelle donnée d'efficacité n'a été déposée par le laboratoire et aucune étude n'a été menée sur les principes actifs de la spécialité après le retrait du camphre et de l'acide borique. L'étude de traitement des dermatophyties de la peau glabre n'a pas été réalisée ou du moins présentée.

En ce qui concerne les données de sécurité d'emploi, entre le 1^{er} avril 2006 et le 30 novembre 2010, aucun cas de toxicité n'a été rapporté.

En ce qui concerne les données de la base nationale de pharmacovigilance, nous retrouvons les deux cas graves déjà vus de la réévaluation du rapport de l'année 2004 :

- Convulsions chez un enfant de six ans 10 heures après l'application de la poudre sur tout le corps, dont le visage sur les boutons de varicelle, comme prescrit par le pédiatre. Cet enfant n'avait pas d'antécédent ;
- Deux crises convulsives généralisées tonico-cloniques chez un patient de 28 ans traité avec PAPS depuis trois semaines pour une atteinte fongique des pieds. Ce patient avait des antécédents de crises d'épilepsie à l'adolescence. Ces événements avaient conduit à le remettre sous Tégrétol.

Compte tenu du risque et de l'absence de preuve de l'efficacité thérapeutique dans l'indication « traitement d'appoint du prurit », le rapport bénéfice/risque de cette spécialité apparaît défavorable. Nous donnons donc un avis défavorable au renouvellement de l'AMM.

M. VITTECOQ : Nous allons donc faire rentrer le laboratoire.

Installez-vous. Nous venons d'entendre le rapport du groupe de travail « dermatologie ». Avez-vous des commentaires particuliers à faire ? Ensuite, nous aurons notre débat.

Représentant du laboratoire RICHARD : Nous avons des commentaires à faire. Nous allons faire une sorte de récapitulatif de notre spécialité.

Nous aimerions insister sur le fait que cette spécialité a été mise sur le marché en 1953 et à l'époque, avait l'indication « dermatoses microbiennes et mycosiques » ; indication donnée dans l'AMM de 1975. En 1989, nous avons fait une demande de validation d'AMM sur l'indication « préparation antiseptique, antimycosique et antiprurigineuse à usage externe ». En 1991, l'avis favorable de l'AFSSAPS portait sur la seule indication « traitement d'appoint du prurit ». Suite à cela, le RCP a été modifié en 1996 et en 1997 afin d'ajouter des mentions spécifiques du type « ne pas utiliser chez le nourrisson et l'enfant de moins de trente mois » et des rubriques concernant l'épilepsie et les terpènes.

Suite à cela, deux cas de pharmacovigilance ont été relevés (les deux seuls cas pour notre spécialité) ; il s'agissait en fait de cas de mésusage.

Le premier cas concernait un enfant de six ans souffrant de varicelle, traité pour le prurit dû à la varicelle avec un quart du flacon. Dans les indications de l'époque, il était déjà précisé « ne pas appliquer sur une surface étendue du corps ». L'enfant a fait des convulsions qui se sont fort heureusement bien terminées.

Le deuxième cas concernait un jeune homme avec des antécédents d'épilepsie, régulés depuis de nombreuses années et qui n'utilisait plus de médicament. Ce jeune homme a eu une crise convulsive après un traitement local de 15 jours. Nous avons aussi considéré ce cas comme un mésusage, étant donné qu'en

1997, les contre-indications mentionnaient « en cas d'épilepsie ». De plus, les précautions indiquaient « voir son médecin en cas d'antécédents d'épilepsie ».

Pour nous, ces deux notifications de pharmacovigilance étaient donc bien deux cas de mésusage. Depuis, nous n'avons plus de notification. Pourtant, nos ventes restent stables : nous vendons en moyenne une douzaine de tonnes de produit par an depuis 1996. Nous n'observons donc pas de chute de nos ventes.

En ce qui concerne ces déclarations de pharmacovigilance, nous avons décidé de faire des changements. Nous avons pensé à modifier la rubrique « posologie » pour exprimer la quantité maximale de poudre à délivrer à chaque application. Nous avons fait des tests au laboratoire pour déterminer la quantité de poudre induite par deux pressions sur le flacon poudreux. A partir de cette quantité, nous avons calculé les doses de terpène et autres produits actifs. En les comparant à la littérature, nous avons constaté que ces doses étaient 100 à 300 fois inférieures à la dose toxique (per os).

Il s'agit d'une voie de travail sur laquelle nous pensons déposer une DMI (Demande de Modification d'Indication), ainsi qu'une modification de notre indication : nous pensons que l'indication « traitement d'appoint du prurit » est trop générale, nous proposons « traitement d'appoint du prurit consécutif à une dermatose microbienne ou mycosique ». Cela permettrait de ramener les indications du produit à ce qu'elles étaient initialement ; c'est-à-dire le pied d'athlète et non pas les cas de prurit dus à la varicelle.

Avec le projet Rex actuellement mis en place, nous avons aussi proposé des phrases de risque supplémentaires induisant la non-utilisation du produit chez les enfants, nous avons insisté sur les crises d'épilepsie. Au niveau du conditionnement, je vous fais remarquer que les mises en garde spéciales sont inscrites sur le flacon, ainsi que sur l'étui (dose excessive pour les accidents neurologiques à type de convulsion, ne pas appliquer une dose supérieure à celle qui est recommandée, ne pas appliquer sur une surface étendue du corps, respecter la durée et la fréquence d'utilisation).

Au niveau de l'AFSSAPS, nous proposons une DMI pour la précision au niveau de la posologie et une restriction d'indication.

M. VITTECOQ : Je vous remercie.

Si je comprends bien, vous avez ce volume de vente que vous décrivez. Vous n'avez pas de nouveaux cas de notification. Cependant, il n'est pas exclu qu'il y ait une sous-déclaration de pharmacovigilance, ce qui peut arriver pour beaucoup de médicaments.

Représentant du laboratoire RICHARD : Cela n'est effectivement pas exclu étant donné qu'il s'agit d'un médicament en vente libre.

M. VITTECOQ : Comment est organisé votre système de pharmacovigilance ? Eu égard à ce statut de vente libre, comment captez-vous les événements ? Quels moyens vous êtes-vous donnés ?

Représentant du laboratoire RICHARD : Nous n'avons pas de retour via un service de publicité parce que nous n'avons pas de service de publicité au niveau du laboratoire ; donc pas de visiteurs médicaux. Nous nous référons donc aux bases de données traditionnelles, ainsi qu'aux sommaires de grands journaux axés plus spécifiquement sur la toxicologie.

M. VITTECOQ : Au sein de votre entreprise, combien comptez-vous de salariés au titre de la pharmacovigilance ?

Représentant du laboratoire RICHARD : Une personne. Nous sommes cent dans le laboratoire.

M. VITTECOQ : Cette personne s'occupe-t-elle du territoire national ou juste d'une région ?

Représentant du laboratoire RICHARD : Du territoire national.

M. VITTECOQ : Vous avez des ventes en Afrique. En avez-vous en Europe ?

Représentant du laboratoire RICHARD : En Europe, c'est uniquement en France.

M. BAUMELOU : Je n'ai pas compris ce que serait votre proposition finale d'indication.

Représentant du laboratoire RICHARD : Notre proposition d'indication serait le traitement d'appoint du prurit lié à une mycose (dermatose microbienne ou mycosique).

M. BAUMELOU : Un des raisonnements de base pour de telles spécialités est de ne pas induire de perte de chance. Sur une dermatose microbienne ou mycosique, le traitement antibactérien local ou antimycosique local n'est-il pas suffisant pour traiter le prurit ? Nous avons l'impression – ce n'est pas une critique, c'est une constatation – que vous proposez une nouvelle indication sans avoir réfléchi aux cinq points du guideline européen de toutes les spécialités proposant ce genre de prescription mal cadrée, dont le premier point est de réfléchir à la perte de chance.

Représentant du laboratoire RICHARD : Initialement, l'indication du produit était la dermatose mycosique et microbienne étant donné que les principes actifs sont connus pour avoir des propriétés antimycosiques et antibactériennes.

M. BAUMELOU : Cela date de 50 ans et le dossier pourrait être réactualisé de ce point de vue.

Représentant du laboratoire RICHARD : Le PAPS permet aussi d'éviter la sudation qui entretient ce foyer mycosique.

M. BAUMELOU : Cela est du domaine de la prévention, plus du domaine du traitement.

M. ARMENGAUD : Vous parlez du traitement d'appoint dans les infections mycosiques; cela, je l'entends bien. Par contre, je ne comprends pas l'aspect « microbien ». Les microbes « peuvent être un tas de choses », dont les virus. Je pense qu'il s'agit d'un problème de vocabulaire. Je comprendrais que ce soit « bactérien », eu égard à la varicelle.

Représentant du laboratoire RICHARD : Le PAPS est également utilisé dans la boubouille des pays chauds qui est liée à une sudation excessive et qui provoque des boutons et des démangeaisons. L'aspect antibactérien relève de ce domaine.

M. ARMENGAUD : Il faudrait déjà préciser le terme « microbien » parce que cela ne me semble pas acceptable.

Représentant du laboratoire RICHARD : Rien n'empêche de retravailler ensemble, il s'agit effectivement d'une ébauche.

M. VITTECOQ : Quelle est la répartition de votre marché entre l'Afrique et la France ?

Représentant du laboratoire RICHARD : Nous sommes moitié à l'export, moitié en France.

M. VITTECOQ : Je dois me préoccuper, malgré tout, du fait qu'une seule personne s'occupe de la pharmacovigilance. En France, cela suffit peut-être, mais vis-à-vis de l'Afrique... C'est de façon globale, en fait.

Représentant du laboratoire RICHARD : Nous n'avons pas de retour à ce niveau-là.

Représentant du laboratoire RICHARD : Nous avons des spécialités assez anciennes de façon générale. Il est vrai que nous n'avons pas beaucoup de notifications de pharmacovigilance.

M. VITTECOQ : A partir du moment où vous avez une structure de pharmacovigilance assez fragile, vous pouvez régler le problème en disant qu'il n'y a pas d'effet indésirable ; comme il a été dit tout à l'heure, il n'y en a pas dans la banque. Il existe quand même, dans vos composés, des interrogations anciennes sur la toxicité des produits. Le problème de la parenté pharmacologique dans la vie des médicaments est un élément dont l'importance grandit, nous ne pouvons pas l'ignorer. Si vous restiez sur le marché, avec des aménagements, quelle serait votre stratégie en ce qui concerne la pharmacovigilance ? Si vous restez à une personne, vous n'aurez pas beaucoup de déclarations d'effets secondaires. Pour qu'une pharmacovigilance soit active, elle doit aller à la recherche des événements. Si vous vous contentez de colliger les revues, vous n'obtiendrez pas grand-chose.

Représentant du laboratoire RICHARD : Nous pourrions peut-être revenir vers vous pour vous faire une proposition.

Mme GAYOT : Vous aviez fait allusion à la distribution de la poudre par une pompe. Comment la poudre est-elle actuellement distribuée ?

Représentant du laboratoire RICHARD : C'est un flacon poudreux qu'on renverse.

Mme GAYOT : Le système de pompe n'est donc pas celui qui est commercialisé actuellement ?

Représentant du laboratoire RICHARD : Non, pas du tout.

Mme GAYOT : Vous envisagez donc de le modifier ?

Représentant du laboratoire RICHARD : Nous envisageons de le modifier justement pour avoir une quantité de poudre définie.

Représentant du laboratoire RICHARD : Il ne s'agit pas forcément d'une pompe d'ailleurs.

M. VITTECOQ : Nous allons nous arrêter là. Merci beaucoup.

Représentant du laboratoire RICHARD : Merci à vous.

M. VITTECOQ : Nous pouvons peut-être ne pas prolonger le débat à l'excès, sauf si vous le souhaitez. Je trouve ce dossier intéressant dans le cadre des réflexions au sein de notre groupe 1 aux Assises du Médicament. Sur le fond, il y a beaucoup de ventes et il n'y a effectivement pas d'effets secondaires.

Cependant, cette composition incluant des terpènes est préoccupante. J'ai compris que le laboratoire n'était pas vraiment mobilisé sur le terrain de la pharmacovigilance.

M. BEDANE : J'aimerais faire un commentaire. Je viens de découvrir la DMI qu'ils proposent. A mon avis, elle n'a aucun sens. « Traitement d'appoint du prurit consécutif à une dermatose mycosique ou microbienne », cela ne veut rien dire. Comme vous le dites, on traite la dermatose et le prurit disparaît, ou alors, par exemple dans le cadre d'une épidermomycose, il y a une dyshydrrose et dans ce cas, cela se traite par dermocorticoïdes, mais certainement pas avec une poudre ou un talc. Je pense que ce produit est probablement utilisé comme une sorte de talc de Venise. Quant à la bourbouille, il s'agit de miliaires sudorales qui se traitent avec de l'eau et du savon.

Evaluateur de l'Afssaps : J'aimerais juste apporter une précision supplémentaire. Tout à l'heure, vous aviez dit dans votre présentation que la firme s'était engagée à retirer l'acide borique de la composition. Cela n'a pas été fait. Il s'agit du produit contenant le plus d'acide borique du marché (9 %). Ce produit, à ces doses-là, est reconnu comme étant reprotoxique. Le risque existe à cause de la composition du produit. On ne peut pas s'appuyer sur une absence de signaux de pharmacovigilance et sur un risque reprotoxique dont on sait qu'il ne remontera pas pour considérer qu'il n'y a pas de risque.

M. VITTECOQ : J'ai bien enregistré tout ce qu'ils ont dit sur leur système de pharmacovigilance. Ils ont quand même du mal à aller à la recherche des cas.

M. BEDANE : Je pense que l'étude clinique ne peut être faite. En 1953, les imidazolés n'existaient pas encore, on pouvait donc soigner un intertrigo avec une poudre et de l'acide borique. Aujourd'hui, le produit serait sûrement inférieur à n'importe quel imidazolé. L'étude ne sera donc jamais faite.

M. ARMENGAUD : Il s'agit peut-être de personnes non expérimentées. Cependant, j'ai été un peu surpris par l'argument « nous en distribuons 12 tonnes ». Il me semble que jusqu'à présent, on donnait plutôt un nombre de boîtes ou de patients traités.

M. VITTECOQ : Etes-vous d'accord pour passer au vote ? La question est : êtes-vous pour le maintien sur le marché de la poudre PAPS ?

Vote : avis défavorable au maintien sur le marché de la poudre PAPS (3 abstentions)

- **Réévaluation du bénéfice/risque d'Uvesterol® vitamine ADEC, solution buvable et Uvesterol® D 1500 UI/ml, solution buvable**

M. VITTECOQ : Pouvez-vous vous présenter ? Nous connaissons Françoise HARAMBURU du CRPV.

M. PUTET : Bonjour. Je suis le Docteur Guy PUTET. Comme je l'ai signalé dans ma déclaration de conflits d'intérêts, j'ai eu deux ou trois conversations l'année dernière avec les laboratoires Crinex. On m'a demandé d'en faire part en début d'intervention, ceci est fait. J'ai déclaré que je n'avais aucune rétribution particulière de la part des laboratoires.

M. VITTECOQ : En dehors de vos conversations avec l'industriel, qui êtes-vous ?

M. PUTET : Je suis le professeur Guy PUTET, néonatalogiste pédiatre à l'hôpital Edouard Herriot et à l'hôpital de la Croix-Rousse, à la retraite depuis deux ans. Je suis intéressé par la nutrition et fais partie de la commission ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) qui a étudié les besoins du prématuré en 1991 et en 2005. Je suis encore intéressé par la nutrition au cours de recherches actuelles de protocoles et par la formation.

Mme HARAMBURU : Françoise HARAMBURU, médecin pharmacologue au centre de pharmacovigilance de Bordeaux.

Mme PARAT : Sophie PARAT, pédiatre à la maternité de l'hôpital Cochin / Port Royal.

Mme de MONGOLFIER : Inès de MONTGOLFIER, pédiatre néonatalogiste à l'hôpital Trousseau à Paris.

Mme HARAMBURU : Nous allons parler aujourd'hui de deux spécialités Uvesterol® : l'Uvesterol® ADEC qui contient des vitamines A, D, E et C et l'Uvesterol® D qui contient de la vitamine D.

En 2006, nous avons eu, à Bordeaux, deux cas quasi simultanés de malaise avec un tableau évoquant un malaise du nourrisson (pâleur, bradycardie, apnée, cyanose, perte de conscience brève, révulsion des globes oculaires). Les cas de la base de données de pharmacovigilance ont été examinés. Le laboratoire a

proposé de changer la pipette doseuse, ce qui a été fait. Il y a eu en même temps une information des prescripteurs et des parents afin d'expliquer les modalités d'administration de ce médicament. Je précise qu'au départ, la pipette est une pipette doseuse avec trou central : quand on appuyait sur le piston, le jet était d'une force considérable ; l'enfant recevait donc le médicament de façon assez brutale. La pipette est actuellement dotée de 4 trous latéraux qui contribuent à diminuer la force du jet.

Les effets indésirables dans la rubrique 4.8. du RCP ont été mis à jour, ainsi que la notice. Le dossier a été examiné pour la première fois au comité technique de pharmacovigilance en 2007. Le comité avait alors recommandé une série de mesures telles que l'éducation à la santé des parents et des équipes hospitalières.

Après le changement de pipette en décembre 2006, de nouveaux cas sont apparus. Vous avez sur le tableau le nombre de cas survenus depuis la commercialisation de cette spécialité et après le changement de pipette. Depuis le changement de pipette, des cas continuent de survenir.

Je précise que ces cas surviennent chez des enfants très jeunes (dans les premières semaines de vie) et qu'un certain nombre de ces enfants sont des prématurés ou des nouveau-nés à terme. Nous savons très bien qu'il s'agit d'une situation à risque pour toute administration par voie orale d'une substance qui n'est pas naturelle. Je précise que l'Uvesterol® est un liquide épais, un peu visqueux ayant un goût très fort qui persiste longtemps en bouche, mais que les nouveau-nés semblent apprécier.

Un certain nombre de cas sont survenus à l'hôpital. Il est vrai qu'à l'hôpital, l'administration des solutions buvables de vitamine D se fait parfois dans de mauvaises conditions (par exemple, au moment de la toilette, donc pas en position semi-assise). A la maternité de notre CHU, les équipes sont globalement assez sensibilisées au fait qu'il faut administrer ce médicament très doucement et qu'il faut laisser l'enfant téter au bout de la pipette, selon les recommandations diffusées en 2006. Cependant, en pratique, cela se fait souvent au moment de la toilette de l'enfant qui, à ce moment, est parfois complètement allongé.

Le dossier a été examiné par la commission nationale de pharmacovigilance en novembre 2010. Elle a proposé des mesures transitoires en attendant de nouvelles formulations galéniques. Au sujet de ces formulations galéniques, en 2006, l'agence a demandé au laboratoire de revoir le volume : il faut savoir que, pour l'ADEC en particulier, la posologie recommandée correspond à un volume de 1 ml de liquide, ce qui est beaucoup pour un prématuré. Le laboratoire a démarré ces études en septembre 2010.

La commission de pharmacovigilance a donc proposé des mesures transitoires en attendant que l'on ait de nouvelles formulations galéniques, sachant que les études ne seront pas achevées avant fin 2011 et qu'il faudra ensuite obtenir des autorisations administratives pour ces nouvelles formes. Ces propositions étaient :

- une contre-indication d'Uvesterol® ADEC au cours du premier mois de vie, sous réserve de l'avis de néonatalogistes et de pédiatres ;
- une contre-indication de l'Uvestérol® D au cours du premier mois de vie.

L'enquête de pharmacovigilance portait en fait sur un ensemble de spécialités destinées à l'administration de vitamines D chez le nourrisson jusqu'à deux ans. Un certain nombre de mesures pour toutes les spécialités ont ainsi été proposées :

- des recommandations nationales sur la posologie de la vitamine D, car actuellement, dans les recommandations de l'AMM, nous trouvons des facteurs de variation de 1 à 6 ;
- la revue des AMM des spécialités contenant du fluor et de la vitamine D en association à la lumière des dernières recommandations de l'AFSSAPS et de la HAS indiquant que le fluor ne doit pas être administré par voie orale avant 6 mois et qu'au-delà, cela doit être fait après avis d'un odontologiste ;
- un bouchon de sécurité, vu le nombre d'ingestions accidentelles par des enfants ;
- une éducation des parents faite dès la maternité ;
- une demande de standardisation des laits artificiels quant à la teneur en vitamines D, puisqu'en France, elle n'est pas systématique et, quand elle est faite, peut varier de 400 à 600 UI/L.

Le 4 janvier 2011, l'agence a réuni des néonatalogistes et des pédiatres pour connaître l'intérêt de la supplémentation en vitamines A et E chez le prématuré. A l'issue de cette réunion, l'avis des pédiatres consultés était que la supplémentation en vitamines A et E était utile. Nous n'avons pas d'autre spécialité en France permettant une administration de ces vitamines au nouveau-né par voie orale.

Le laboratoire Crinex a envoyé deux lettres au directeur général de l'AFSSAPS mettant en cause la diffusion du rapport à tous les laboratoires concernés par l'enquête. Je précise que nous avons demandé à l'agence ce que nous devions faire. Elle nous avait indiqué de ne pas mentionner de chiffres de ventes et de ne pas envoyer aux laboratoires les cas de leurs concurrents. Ainsi, nous n'avions pas indiqué d'échelle de valeurs sur les schémas et nous avons fait des annexes séparées par laboratoires.

En janvier, le laboratoire contestait la décision sur le fond et la forme en mettant en cause la validité du vote de la commission nationale de novembre 2010.

Le 13 janvier 2011, nous avons eu une réunion de concertation avec le laboratoire pour la mise en place d'un plan de gestion de risque et d'un plan de communication, ainsi que le 20 janvier 2011, afin de connaître l'état d'avancement de leurs études de formulation galénique, qui étaient loin d'être achevées. Le laboratoire a fait une proposition de dilution du produit pour l'administration de l'Uvestérol®.

Entre-temps, l'AFSSAPS a fait un rappel des nouvelles recommandations en précisant la nécessité d'avoir un flacon par enfant et d'utiliser la pipette doseuse. Une lettre aux prescripteurs a été diffusée

Le laboratoire a ensuite écrit au Pr LECHAT, s'étonnant de ne pas avoir reçu de réponse à ses précédents courriers. L'AFSSAPS, qui avait demandé que le plan de gestion de risque soit déposé par le laboratoire avant le 22 mars 2011, n'avait rien reçu.

Une nouvelle réunion de la commission nationale de pharmacovigilance s'est tenue le 29 mars 2011. En l'absence de proposition du laboratoire, la commission s'est prononcée pour une contre-indication de l'Uvestérol® D au cours du premier mois de vie, ce qui avait déjà été voté au cours de la précédente commission, puisqu'il existe des alternatives pour la vitamine D seule.

Pour l'Uvestérol® ADEC, suivant en cela l'avis des néonatalogistes et pédiatres, qui avaient maintenu compte tenu de l'intérêt de cette prescription, la commission nationale de pharmacovigilance a proposé une prescription initiale hospitalière. Cette proposition de prescription initiale a été examinée par le groupe « conditions de prescription et délivrance » qui a trouvé la mesure mal adaptée et probablement pas efficace.

Très récemment, les laboratoires Crinex ont écrit au président de la commission d'AMM demandant l'avis du comité d'orientation pédiatrique.

Pour synthétiser, depuis 2006, ces cas de malaise sont incontestablement rares, mais potentiellement graves. Les mesures mises en place en 2006 ont été inefficaces. Les études demandées en 2006 et en 2007 ont été commencées en 2010. Le laboratoire Crinex recommande la dilution qui est actuellement préconisée dans les recommandations, notamment pour l'ADEC chez le prématuré. Il existe un autre problème : l'Uvestérol® D est remboursé par la Sécurité sociale, l'Uvestérol® ADEC n'est pas remboursé ; et comme il n'y a pas de demande de remboursement, il n'y a pas eu d'avis de la commission de la transparence.

Nous n'avons donc pas trouvé de données scientifiques sur la nécessité des vitamines A et E chez le prématuré. Est-ce utile et à quelle posologie ? Combien de temps ? Sachant que dans les autres pays, il n'y a pas de vitamines A et E par voie orale administrées chez le prématuré.

M. VITTECOQ : Je vous remercie. Le plus important est peut-être d'entendre les néonatalogistes sur la situation de besoin. En ce qui concerne ce dossier, l'agence, à travers la commission de pharmacovigilance ou d'AMM, a essayé de faire ce qu'elle pouvait. Nous avons beaucoup informé. Nous sommes sur des populations assez sensibles : un enfant qui fait un malaise, « ça frappe », cela est donc plutôt bien répertorié en termes de pharmacovigilance. Finalement, le problème est surtout un problème de bon usage. J'attends de vous, néonatalogistes et pédiatres, que vous expliquiez ces besoins et que vous proposiez une solution afin que les recommandations soient suivies.

M. PUTET : Je vais essayer de résumer un certain nombre de points que j'ai marqués noir sur blanc.

En ce qui concerne les vitamines D, le rôle et le besoin sont évidents. Actuellement, les données sur les vitamines D évoluent énormément et font que la majorité des recommandations seront probablement revues dans les prochaines années du fait de l'importance que revêt cette vitamine : quel que soit l'âge, on devrait tous recevoir de la vitamine D. Je ne vais donc pas parler de la vitamine D.

En ce qui concerne les vitamines A et E, la première est nécessaire pour le développement d'un certain nombre d'épithéliums chez l'enfant prématuré, la seconde est un antioxydant. Le prématuré est assez sensible à ces choses, il s'agit d'un point indiscutable et relativement bien admis, bien qu'il soit toujours difficile de démontrer l'effet de la vitamine E sur la morbidité au long cours. Par contre, il est reconnu que la vitamine A est l'un des premiers besoins dans les populations sous-développées. La vitamine C a un rôle

relativement important dans l'absorption du fer. Nous pensons que les vitamines A, E et C sont importantes pour l'enfant prématuré.

J'ai déjà parlé des preuves en ce qui concerne la vitamine D. Un certain nombre de preuves montrent que la vitamine A est importante surtout dans les premières semaines et premiers mois de l'enfant prématuré. L'utilité de la vitamine E est plus difficile à prouver sur le plan clinique (morbidité, mortalité). Sur le plan biologique, nous savons que des enfants qui ont « reçu » de l'Uvesterol® via le lait naturel ou artificiel ont, à trois mois de vie, des taux de vitamines A et E inférieurs à ceux de l'enfant à terme. C'est donc important, même si l'on pense que la biologie n'a parfois aucune conséquence sur la morbidité ou la mortalité.

Au sujet des propositions qui ont été faites et qui viennent d'être revues, je ne suis pas tout à fait d'accord pour ne pas administrer l'Uvesterol® pendant le premier mois. Si l'on n'administre pas l'Uvesterol® pendant le premier mois, les parents auront pris l'habitude d'une autre thérapeutique qui ne répondra pas à ce que nous pensons être les besoins. Ainsi, 50 % des enfants ne recevront pas ces vitamines très importantes pour les grands prématurés. Je suis un peu étonné que l'on ait admis, que des substances (par exemple le fluor) pouvaient être données dès la naissance alors que l'on n'a aucun argument ni biologique ni clinique pour le donner avant six mois.

Je sais que les problèmes rencontrés viennent, pour 50 % des cas, d'une mauvaise utilisation de l'Uvesterol® et d'autres choses. L'utilisation non adaptée de seringues est un exemple évident de non-suivi des recommandations AMM. Dans un service de prématurés, nous recevons une centaine d'enfants de moins de 1 000 g et 200 à 250 enfants de moins de 1 200 grammes. On a une quasi-disparition des problèmes de pipette si le médicament est administré dans la muqueuse jugale, comme cela doit être mieux souligné dans l'AMM.

L'Uvesterol® n'est pas négligeable. Cela n'est pas évident dans tous les pays européens. Cela est semblable au cas de la vitamine K. Les recommandations anglo-saxonnes indiquaient l'injection de vitamine K par voie intramusculaire, n'ayant pas de solution par voie orale à leur disposition. Maintenant, la voie orale est reconnue partout.

L'ADEC nous paraît important pour l'enfant prématuré, dès la naissance et pour un certain nombre de mois. Je crois que de nombreux documents le soulignent. En ce qui concerne l'Uvesterol® D, je pense qu'il n'existe pas d'indication plus particulière de l'Uvesterol® D plutôt qu'une autre solution sans fluor aux enfants à terme. Je reconnais que les problèmes de l'Uvesterol® sont dus à un manquement aux consignes d'application. Par exemple, dans les maternités, les infirmières peuvent provoquer des étouffements avec les biberons si elles s'y prennent mal. Nous devons apprendre aux mamans à mieux donner les médicaments.

Mme PARAT : Ces malaises sont sûrement en rapport avec un réflexe inadapté du nouveau-né dans les premiers mois qui fait que toute stimulation de cette région entraîne une bradycardie, une apnée ou autre. Il s'agit d'un phénomène que l'on connaît bien et qui est provoqué par de nombreux produits autres que l'Uvesterol®. Par exemple, en ce qui concerne le sérum physiologique, si la mère n'a pas été éduquée pour bien positionner le bébé, la simple désinfection rhinopharyngée va entraîner ce type de malaise. On met en exergue l'Uvesterol®, dans ces problèmes de malaise, parce qu'il s'agit d'un produit couramment administré (40 % des nouveau-nés) ; cela peut cependant se produire avec n'importe quel médicament en cas de mauvaise administration.

En maternité, le défi est donc d'apprendre à donner ce type de médicament. Une grande part de l'éducation est très mal faite, souvent par des auxiliaires qui, elles-mêmes, manquent de formation. Arrêter ce type de produit contribuera à arrêter toute éducation des mères pour les autres produits qui sont donnés de la même manière.

Mme de MONTGOLFIER : En ce qui concerne la vitamine A, il est important de souligner qu'une étude Cochrane assez récente montre que la vitamine contribue au développement des poumons et en particulier pour prévenir ou amoindrir une bronchodysplasie (complication respiratoire du prématuré). Le pourcentage de naissances prématurées augmente. Il faut qu'on s'équipe de matériel et de traitements pour prendre correctement en charge ces prématurés.

Si l'on doit renoncer à l'Uvesterol® ADEC, comment faire pour avoir d'autres sources de vitamines A, D, E, C ? Pour l'instant, il n'y a pas d'alternative. Le lait de la mère et le lait artificiel sont insuffisamment pourvus, de sorte que l'on se retrouverait, comme le disait M. PUTET, avec des taux de vitamines chez le prématuré en deçà des taux des enfants à terme. Nous n'avons donc pas d'autre ressource que ce produit pour aider nos enfants.

En ce qui concerne le mode d'administration. Je rejoins le propos de Mme PARAT : on incrimine l'Uvesterol® ADEC à cause du mode d'administration (une seringue mise dans la bouche). Cependant, il y a

de très nombreux médicaments que l'on administre de cette façon à moindre fréquence (c'est pour cela que l'on en entend moins parler) et qui peuvent nous donner exactement les mêmes types de malaise. Je ne les citerai pas ici parce que je pense que je n'en ai pas le droit. Il y en a un ou deux qui sont aussi très goûteux et qui provoquent quasiment à tous les coups des réactions chez les bébés, car ceux-ci ne sont pas insensibles au goût et la viscosité du produit fait que le passage en bouche est un peu long et qu'il ne s'en « dépatouille » pas très bien.

Plutôt que de renoncer à cette forme d'administration qui est utilisée pour un nombre de produits très important, y compris pour le lait quand on le donne à la seringue, il faut travailler à l'éducation des parents, des personnels de maternité pour que l'administration soit faite correctement. Cela a aussi un coût : utiliser les seringues adaptées à chaque médicament est quelquefois beaucoup plus compliqué que d'utiliser le même type de seringue (qui coule parfois un peu trop vite) pour tous les médicaments.

M. VITTECOQ : A propos de ce qui est soumis aujourd'hui à la commission d'AMM, c'est-à-dire « êtes-vous pour le retrait de l'AMM d'Uvesterol® ? », je comprends, d'après ce que vous dites, que la question n'est pas vraiment celle-là. Autant l'une que l'autre sont nécessaires et j'ai compris que l'ADEC était fortement recommandée chez les prématurés.

M. BERGMANN : Il existe d'autres présentations de vitamine D.

Mme PARAT : Pour la vitamine D, nous avons des équivalents, les produits sont forcément un peu différents. Nous pouvons compléter les nouveau-nés en vitamine D sans utiliser l'Uvesterol® D ou l'Uvesterol® ADEC, par exemple avec des formes en gouttes qu'il faut aussi administrer avec des précautions.

M. VITTECOQ : Moins de précautions qu'avec l'Uvesterol®.

Mme de MONTGOLFIER : Pour les gouttes, la difficulté est que, idéalement, pour faire un compte de gouttes correct, il ne faut pas mettre les gouttes directement dans la bouche du bébé, parce qu'on peut se rater. Il faut donc les mettre dans la tétine. Le laboratoire recommande aussi d'utiliser une petite cuillère qui n'est pas fournie, ce qui implique qu'on utilise une cuillère qui « traîne » et qui n'est pas forcément propre.

Dans nos maternités, depuis des années, nous n'arrivons pas à trancher sur le choix de l'une ou de l'autre présentation, parce que chacune présente des avantages et des inconvénients. Quand on n'aura plus le choix, ce sera certainement plus facile.

M. BERGMANN : Cela veut-il dire que le texte de l'AFSSAPS qui laissait entendre que le changement de pipette n'avait pas diminué le nombre d'évènements et que finalement les évènements n'étaient peut-être pas liés au mode d'administration, mais à une propriété chimique de l'Uvesterol® D, ne tient pas la route ? En fin de compte, c'est bien le mode d'administration qui est en cause.

M. PUTET : Comme je fais de la formation de prise en charge du nouveau-né en salle de travail dans les maternités de Rhône-Alpes, je peux vous garantir que j'ai vu des seringues de 1 ml utilisées à la place des seringues d'Uvesterol®. Cela n'est pas normal.

M. VITTECOQ : Nous allons entendre le laboratoire. Vous restez là. Vous pourrez lui poser des questions particulières si vous en avez.

M. ARMENGAUD : Est-ce que les évènements de malaise sont bien répartis entre les centres hospitaliers, les maternités et la ville ?

Mme HARAMBURU : Ces événements ont été relevés un peu partout en France. A peu près tous les centres de pharmacovigilance ont eu des notifications. Nous ne connaissons pas précisément la répartition ville/hôpital, puisque nous avons un certain nombre de cas dont on ne connaît pas l'origine.

Je voulais juste ajouter que la commission de pharmacovigilance n'a jamais conseillé la suspension d'AMM. Elle a demandé la contre-indication au cours du premier mois de vie, ce qui n'est pas du tout la même chose. En tant que pharmacologues, nous connaissons bien la nécessité de la vitamine D chez l'enfant.

On peut aussi poser la question de la supplémentation de la mère pendant la grossesse, ce qui est très peu pratiqué en France, pour que la mère ne soit pas en déficit de vitamine D à la naissance. Je suis d'accord avec M. PUTET : on sous-utilise la vitamine D, et cela, à tout âge. Les mères, au cours de la grossesse, bénéficieraient sûrement de la prescription de vitamines.

M. VITTECOQ : Faites entrer le laboratoire.

Je vous remercie de prendre place. Je vous invite à vous présenter et à exposer votre point de vue sur la situation de la vitamine D, les deux formes de vitamine D.

Représentant du laboratoire CRINEX : Je suis le pharmacien responsable de Crinex.

M. SALLE : Je suis le Pr SALLE, j'ai travaillé avec M. PUTET pendant 18 ans et je suis un peu gêné d'être là.

Représentant du laboratoire CRINEX : Je suis pharmacien responsable intérimaire.

Représentant du laboratoire CRINEX : Nous avons fait cinq diapositives pour vous expliquer notre objectif.

Nous avons fait un rappel du malaise du nourrisson. En prenant comme référence l'article de Lucet, 5 % à 10 % des nourrissons de moins de deux ans sont concernés par ce type d'accident, ce qui correspond à 40 000 à 80 000 malaises par an.

Parmi les 23 notifications signalées depuis octobre 2006 à fin 2010, pour l'Uvesterol® ADEC nous avons 16 cas en face de 101 millions de jours de traitement ; pour l'Uvesterol® D, nous avons 168 millions de jours de traitement.

L'objectif de Crinex est de limiter au maximum les risques de malaises du nourrisson de l'administration d'Uvesterol ADEC et D. Nous avons alerté l'AFSSAPS, notamment en octobre 2010, concernant un mésusage massif qui, la plupart du temps, est la cause de ces malaises ; c'est-à-dire la non-utilisation de la seringue et le non-respect des recommandations d'administration.

Suite à une réunion que nous avons eue avec l'AFSSAPS en juillet, nous avons remis en place une reformulation galénique des produits qui est en cours de réalisation. Pour ces produits, que ce soit pour le D ou l'ADEC, nous avons opéré une réduction du volume de prise ; c'est-à-dire que désormais, on administrait le produit, non plus sous 1 ml, mais sous 0,3 ml. De plus, nous avons diminué l'osmolarité des produits.

Nous voulions avoir, par rapport à la dilution (nous n'avons jamais été contre la dilution), un avis d'expert. C'est pour cela que j'avais sollicité, depuis un certain temps, une réunion avec le comité d'orientation pédiatrique pour pouvoir discuter des modalités et des recommandations d'administration du produit pendant la période transitoire de reformulation des produits.

C'est tout ce que j'avais à dire. Je donne la parole au Pr SALLE qui vous expliquera l'utilité et l'intérêt de l'ADEC.

M. SALLE : Je vais être assez bref. Il y a deux grandes indications de l'Uvesterol ADEC : le prématuré et l'enfant au sein. Le prématuré, parce qu'aussi bien la FDA que la société européenne de gastro-entérologie nutrition ont donné des recommandations d'apport en vitamines chez le prématuré, en vitamines D, A, E et C.

En ce qui concerne les deux vitamines essentielles apportées par l'ADEC, pour la vitamine D, les recommandations sont de 600 à 800 unités par jour aux Etats-Unis et de 800 à 1 000 unités par jour en Europe ; pour la vitamine A les recommandations sont de 5 000 unités par jour (sans intoxication des prématurés) aux Etats-Unis. L'ESPGHAN, dans un article publié en janvier 2010 préconise 3 000 à 5 000 unités par jour. En France, une seule spécialité apporte ces vitamines A, E, C et D en même temps, il n'en existe pas d'autre.

Si on ne donne pas l'ADEC, on est obligé d'apporter des vitamines D, A, E et C. Plus on augmente les indications et les apports, plus on fait de fautes dans les posologies.

La deuxième indication concerne un travail que nous avons fait sur le lait maternel. Nous faisons une étude en double aveugle randomisée des enfants au sein recevant de l'ADEC et des enfants au sein ne recevant rien. Cette publication a été faite aux Etats-Unis. Nous avons montré que les enfants qui ne reçoivent rien étaient, au bout de trois mois, carencés en vitamines A et D. Si bien que l'une des recommandations de l'ESPGHAN et de la FDA est de donner de la vitamine D à tous les enfants au sein. Les doses diffèrent : aux Etats-Unis, c'est 200 unités ; en Europe cela varie entre 400 et 600 unités. Cependant, nous avons montré qu'en donnant 1 000 unités, ces prématurés n'étaient pas intoxiqués, le taux de 25-OH-D étant dans les limites physiologiques.

En ce qui concerne la vitamine A, je peux vous dire que les *reviewers* américains ont dit : « En France, vous êtes comme en Afrique. Il y a une carence en vitamine A ». Il n'y a pas de vitamine A dans le lait maternel en France, sauf si les mères se mettent à manger des carottes et des légumes verts, ce qui n'est pas tout à fait la même chose. Dans ces conditions, l'indication majeure que l'on a mise dans la conclusion de cet article était qu'au moins, on apporte les vitamines A et D aux enfants au sein en France.

Je vous remercie.

M. VITTECOQ : Nous avons compris que les vitamines A, D, E et C sont indispensables, c'est d'ailleurs pour cette raison que l'AMM a été accordée. La vraie question est : comment peut-on faire en sorte qu'aujourd'hui, l'administration de ce médicament ne donne plus de malaise ?

Le laboratoire a fait des efforts. L'agence a passé beaucoup de temps sur ce sujet, beaucoup de commissions, beaucoup de réflexion. Aujourd'hui, nous sommes malgré tout dans une situation où il ne semble pas qu'on ait énormément amélioré... Comment faire ?

M. SALLE : Je n'ai jamais relevé de malaise et je pense que M. PUTET vous dira la même chose : il n'a jamais eu de malaise dans son service.

M. VITTECOQ : Vous êtes professeur de médecine et je ne suis pas sûr que tous les...

M. SALLE : J'interdisais que l'on donne l'ADEC dans la bouche. On le mettait soit dans le biberon...

M. VITTECOQ : C'est écrit dans l'AMM, c'est écrit sur le site de l'agence et dans beaucoup d'autres documents. La réalité est que cela continue. La question est : que peut-on faire ? A la limite, il faudrait peut-être une grande étiquette sur la boîte pour dire clairement qu'il faut...

Représentant du laboratoire CRINEX : Je ne sais plus quoi faire. Effectivement, j'ai dénoncé ce mésusage et je n'ai pas eu de retour. Je veux bien accueillir toutes vos propositions.

Que faut-il faire ? J'en ai discuté avec certains experts. Je pense qu'il faudrait déjà simplifier : l'utilisation de la tétine deuxième âge est risquée (malaise immédiat si le bébé est affamé). Mon objectif était d'avoir une réunion avec des pédiatres, avec des néonatalogistes, pour définir une solution d'administration limitant le risque de malaise.

M. VITTECOQ : Ne peut-il pas y avoir dans la boîte une notice suffisamment explicative ?

Représentant du laboratoire CRINEX : Je suis d'accord à 100 %. Je pense qu'il faut effectivement mettre des schémas. Il n'y a pas de schéma dans les notices, je pense que c'est une erreur. Chez Crinex, nous avons commencé à faire des fiches que nous voudrions distribuer aux mamans, dans les carnets de santé.

Je vais vous citer un cas. Un papa m'appelle de Bordeaux et me dit : « Je ne comprends pas. Que se passe-t-il avec votre produit ? Je suis allé trois fois aux urgences et on me dit qu'il n'y a rien ». Il a donc été obligé d'aller trois fois aux urgences pour qu'on lui dise enfin que son bébé avait un RGO (Reflux Gastro-Œsophagien). Je lui dis que si son bébé a un RGO, il ne faut surtout pas lui administrer le produit pur. Il me répond qu'on ne lui a jamais rien dit ni expliqué.

M. PUTET : Vous avez fait une proposition qui me paraît indispensable : il faudrait que soit plus clairement marqué sur la boîte qu'il y a des conditions d'utilisation. Mon avis est que le laboratoire doit le faire rapidement.

Evaluateur de l'Afssaps : Je pense que l'AFSSAPS est tout à fait ouverte à ces propositions. Je vous rappelle qu'on vous avait proposé de faire un plan de gestion de risque avec un plan de minimisation de risque et les mesures adaptées d'information, de communication et d'éducation thérapeutique vis-à-vis des parents. Aujourd'hui, nous n'avons toujours pas de proposition, mais nous sommes tout à fait ouverts à cette éventualité.

Représentant du laboratoire CRINEX : On m'a demandé de préparer ce plan de gestion de risque en cinq jours.

Evaluateur de l'Afssaps : Le plan de gestion de risque a été demandé lors de la commission du mois de mars.

Représentant du laboratoire CRINEX : Le laboratoire Crinex a toujours fait des efforts. Nous avons effectivement répondu à toutes les demandes. Il y a un moment où nous ne pouvons plus répondre aux demandes. Vous demandez au laboratoire d'élaborer un plan de gestion de risque avec un modèle qui ne correspond pas au problème.

M. VITTECOQ : J'ai un peu de mal à vous suivre, cela fait un moment que j'entends parler, en tant que président de la commission d'AMM, du dossier de la vitamine D. Si vous découvrez ce dossier, parce qu'il passe en commission d'AMM... Essayons d'être pragmatiques et ne faisons pas de contentieux ; ce n'est pas le moment.

Je voudrais que nos experts, puis les membres de la commission, puissent dire ce qu'ils en pensent et qu'il y ait un descriptif complet sur le type d'accidents qui peuvent arriver, pour informer les gens et surtout pas les paniquer.

Cela ne sera pas suffisant. Mes collègues pharmaciens hospitaliers connaissent bien le fonctionnement des maternités : il y a un chariot et un flacon. Même si vous marquez qu'il faut que la pipette soit individuelle... C'est sur la boîte qu'il faut écrire quelque chose.

Représentant du laboratoire CRINEX : Il y a plus grave : les gens n'utilisent même pas la seringue-goutte. Ils utilisent des seringues Vygon de 2 ml avec un diamètre énorme.

Mme BONGRAND : Pourquoi n'envisage-t-on pas une dose unitaire ?

Représentant du laboratoire CRINEX : Il n'y aura pas de pipette. Vous allez faire une dose unitaire de combien ? Et comment allez-vous l'administrer ? Ça va faire « pschitt ».

M. BERGMANN : En galénique, vous savez tout faire.

Représentant du laboratoire CRINEX : Non, justement. Ce n'est pas aussi simple que cela, Monsieur. Ne croyez pas cela. Nous avons justement des problèmes pour faire reformuler l'ADEC, entre autres.

M. BERGMANN : Ne me dites pas que vous ne pouvez pas faire une unidose de vitamine D.

M. VITTECOQ : On ne vous demandera pas de le faire en cinq jours. En ce qui concerne le plan de gestion de risque, la commission est d'accord pour vous accorder un sursis de quelques jours. Ceci étant, cela doit être réglé rapidement. Le vrai problème, aujourd'hui – cela ne concerne pas que votre médicament – est la dispensation des médicaments dans les établissements hospitaliers et les maternités où il y a un chariot et un flacon. Les infirmières font ce qu'elles peuvent, les aides-soignantes aussi. On aura beau dire que c'est individuel avec une pipette attachée au flacon et qui est donc individuelle. C'est sûrement sur la boîte qu'il faut mettre des indications. L'idée de l'unidose est certainement une idée à fouiller.

M. CLAUDE : Je trouve que tout cela manque un peu de clarté. Nous avons ici deux experts extrêmement compétents. Les industriels, visiblement, savent aussi de quoi ils parlent. Pourrait-on nous décrire, à nous qui n'avons jamais manipulé de prématuré, quelle serait la procédure qu'une maman ou une infirmière devrait rigoureusement suivre pour limiter les risques ?

M. VITTECOQ : Est-il clair pour les experts qu'il y a un besoin d'information des parents ? A votre avis, un document est-il facile à écrire ? Va-t-il régler une partie des problèmes ?

Mme PARAT : Un document doit être expliqué. Il faut qu'il y ait un document, pas écrit, mais dessiné (les explications données ne sont pas forcément comprises), c'est-à-dire un document très visuel. Il faudrait agir auprès de tous les intervenants de la maternité afin que l'information soit transmise dans les meilleures conditions.

Mme de MONTGOLFIER : Le message qu'on devrait transmettre, et cela sera valable pour tous les médicaments, est qu'on ne met pas de médicament directement dans la bouche d'un bébé. On ne met pas de seringue, on ne met pas de gouttes, on ne met pas de cuillère. Si les bébés sont à la tétine, ce n'est pas pour rien. Il faut donc administrer les médicaments dans une tétine. C'est techniquement très facile : on retourne sur le biberon la tétine qui va servir à l'administration du lait. Dans cette tétine, on met le médicament. On la fait téter au bébé. Ensuite, on retourne la tétine sur le biberon qui va être utilisé ; de cette manière, on récupère ce qui reste dans le fond de la tétine.

Il existe même des tétines spécialement conçues pour l'administration de médicaments. Cela ressemble à ce que l'on appelle vulgairement des « tototes », c'est muni d'un réservoir dans lequel on met le médicament. C'est un peu coûteux ; je ne sais pas si le laboratoire Crinex peut l'inclure dans son Uvesterol®.

C'est très bien, mais cela ne résout pas le problème des bébés au sein et qui n'acceptent pas la tétine. Il arrive que le bébé ne l'accepte qu'à partir de six mois, voire sept.

Mme BECCHIO : Les enfants au sein peuvent quand même avoir des tétines de façon intermittente. D'ailleurs, beaucoup de mamans donnent des tétines à leur bébé pour les calmer entre deux tétées.

M. VITTECOQ : Peut-on s'entendre avec vous, pour que vous répondiez à l'agence sur le plan de gestion de risque ? Dans ce plan de gestion de risque, je retiens qu'il y a un document interne à l'agence sur lequel vous devez travailler, que vous nous soumettez et que nous soumettrons aux experts.

J'insiste sur le fait qu'il est essentiel qu'il y ait une information sur la boîte. S'il n'y a pas d'information sur la boîte, l'étiquette restera dans le flacon à l'hôpital et le risque persistera.

M. CLAUDE : N'y a-t-il pas de moyen, après que ce travail soit fait, de pouvoir tester la pertinence et la bonne réception de...

M. VITTECOQ : Les boîtes de communication savent faire cela.

M. SALLE : Il faudrait peut-être faire une information aux pharmaciens, puisque l'Uvesterol® est acheté dans les pharmacies, pour tous les enfants au sein et les prématurés qui sortent de l'hôpital. Faire une

information aux pharmaciens est facile. Il existe un journal dirigé par Claude DREUX diffusé à 50 000 exemplaires. Il faudrait que le laboratoire fasse une information dans ce journal.

M. VITTECOQ : Ce sera peut-être le mot de la fin et il est intéressant que vous concluiez là-dessus ; c'est-à-dire que sur un dossier qui nous pourrit la vie depuis fort longtemps, il suffit que le laboratoire écrive au journal des pharmaciens pour que le problème soit résolu.

M. LECHAT : Je pense que nous sommes d'accord. Il faut qu'on revoie avec le laboratoire et les experts la rédaction et le sujet du PGR (Plan de Gestion de Risque) et qu'on se mette d'accord, dans le PGR, pour mettre ce que vous venez de dire sur les modalités d'administration.

M. VITTECOQ : Je voudrais dire un dernier mot au laboratoire Crinex. Vous avez fait une remarque à propos du délai de cinq jours au sujet du plan de gestion de risque : vous avez besoin de plus de cinq jours. A mon avis, cela doit être fait dans les semaines qui viennent.

Représentant du laboratoire CRINEX : Avec plaisir. Je n'ai aucun problème à ce niveau-là.

M. VITTECOQ : D'accord. Vous pouvez nous laisser.

M. BERGMANN, je voudrais que ce soit clair et qu'il n'y ait pas de problème de pharmacovigilance/AMM. Nous avons listé une question qui serait le retrait de l'AMM de l'Uvesterol® pour les moins de un mois. A mon avis, cette question n'a pas lieu d'être.

M. VITTECOQ : Cela ne changera rien au problème. C'est ce que nous avons dit en groupe CPD (Conditions de Prescription et de Délivrance).

Mme BONGRAND : On a bien vu en CPD qu'il ne s'agissait pas d'un problème de prescription. Ce serait une fausse sécurité.

M. VITTECOQ : Nous nous sommes battus pour qu'il y ait la seringue. C'est nous qui leur avons imposée, il y a quelques années. Le vrai problème est la dispensation de ce médicament dans les maternités où le bon usage n'est pas respecté.

M. BERGMANN : Toutes les discussions de ce matin sont issues d'une chose qui a été faite par l'AFSSAPS, à la demande du ministre : cette liste stupide des 77 médicaments sous surveillance. Je reviens là-dessus parce qu'il faut en peser les conséquences. Cette liste a été délétère. Certains ne l'ont peut-être pas senti, mais ceux qui sont proches des malades, des médecins et des pharmaciens ont énormément souffert de cette liste.

M. LECHAT m'a demandé de faire une liste plus adaptée parce que je pensais qu'il fallait hiérarchiser les comportements. J'ai passé un week-end à élaborer un document qui mentionnait bien, par exemple, l'Equanil, le Noctran, le Méprobamate, la Mépronizine dans un paquet de médicaments potentiellement dangereux et pour lesquels il existait des alternatives à préférer et l'Uvesterol® dans un autre paquet parce que je savais qu'on n'allait pas retirer l'AMM à l'UVESTEROL®. J'avais un troisième paquet de médicaments à rapport bénéfice/risque à l'évidence favorable comme le vaccin contre l'hépatite et le vaccin contre la grippe.

Aujourd'hui, on me dit de ne pas m'inquiéter ; on va réévaluer le rapport bénéfice/risque.

La semaine dernière, j'ai demandé à un externe de me « réciter » la sclérose en plaques. La première chose qu'il me dit est « c'est une maladie induite par le vaccin contre l'hépatite B ». J'ai lu dans le Monde un article sur les vaccinations qui nous dit qu'aujourd'hui il y a un frein sur les vaccinations contre l'hépatite ou la grippe à cause de cette liste. Le fait de ne pas avoir suivi mon conseil de hiérarchisation des conduites à tenir devant cette liste induit un défaut d'utilisation de certains vaccins et ce défaut tue des malades. Aujourd'hui, nous participons à une action dont nous paierons, dans les années qui suivent, les conséquences. Et pendant ce temps-là, on s'emmerde sur les pipettes et on règle les problèmes archi connus du Méprobamate. Tant que nous n'aurons pas sorti une liste qui hiérarchisera les conduites à tenir devant cette liste des médicaments, nous participerons à une action de désinformation ou d'information négative sur le bon usage des médicaments.

Cela fait deux mois qu'on me dit qu'une meilleure liste va sortir. Je ne vois rien venir au bout de deux mois d'irritation et d'attente : je parle.

M. HEBERT : Cette liste est sortie trop rapidement, tout le monde en convient. Elle a été délétère, tout le monde en convient aussi. Maintenant, nous devons vivre avec cette liste, nous devons l'améliorer et la rendre beaucoup plus didactique. M. MARANINCHI s'est engagé à le faire, il l'a déjà fait une première fois en l'actualisant et en essayant d'y apporter des éléments d'explication. Ce sera refait dans les jours qui viennent. Il faut expliquer pourquoi certains médicaments ont été ajoutés dans cette liste. Aujourd'hui, la liste est publique, il faut qu'on travaille avec. Il faut la rendre beaucoup plus explicite, beaucoup plus didactique

dans son propos. Il faut catégoriser, j'en conviens parfaitement et M. MARININCHI s'est engagé à le faire. Cela va être fait, il faut le faire proprement.

M. VITTECOQ : On ne va pas prolonger le débat.

L'agence a vécu beaucoup de choses ces derniers temps. Les Assises prennent beaucoup de temps, nous en attendons beaucoup.

Je retiens que le laboratoire nous mène en bateau depuis quelque temps. Faire une commission d'AMM pour conclure qu'il suffit de mettre un papier dans la boîte et une étiquette sur la boîte pour résoudre un problème de santé publique, c'est « un petit peu fort de café ».

Je vous propose qu'on passe au dossier suivant. C'est le groupe CPD.

Evaluateur de l'Afssaps : Que conclut-on ?

M. VITTECOQ : On conclut que le laboratoire va amener son plan de gestion de risque, qu'il va y avoir une information sur le bon usage du médicament qui sera diffusée et qui sera réévaluée en termes de pharmacovigilance. Il n'y a aucune raison de modifier les AMM de ces médicaments.

M. BERGMANN : Je tiens quand même à dire que j'ai envoyé ma liste modifiée fin février. On m'avait dit qu'on allait en tenir compte le mois prochain. On est fin mai. Si j'ai parlé, c'est parce que j'en avais assez d'attendre. On m'avait dit que tous les mois il y aurait une nouvelle version ; ma liste a quatre mois.

M. VITTECOQ : Je propose qu'on passe rapidement au groupe CPD.

Evaluateur de l'Afssaps : Nous n'avons plus le quorum. Nous devons suspendre la séance.

M. VITTECOQ : Nous avons maintenant besoin d'avoir un fonctionnement de la commission d'AMM qui soit conforme aux textes. Pour qu'il soit conforme aux textes, il faut qu'on ait un quorum. A partir du moment où on n'a pas le quorum, on est obligé de suspendre la séance.

M. HEBERT : Si effectivement, nous n'avons plus le quorum, et je regrette que certains soient partis...

M. VITTECOQ : Je crois qu'on doit avoir une stratégie à adopter vis-à-vis de l'ensemble des experts pour leur faire savoir que dorénavant, il faut qu'ils s'adaptent et qu'on adapte nos séances pour qu'elles se finissent à l'heure prévue.

M. DOUCET : Je pense que les séances seraient d'autant plus travaillées en amont si on avait plus de temps pour examiner les textes. Je comprends les difficultés. On reçoit tous les documents le lundi matin, c'est difficile. Quand on nous met le dossier du Méprobamate sur table, cela allonge automatiquement les délais, parce que nos réflexions sont moins organisées et moins ciblées.

M. HEBERT : Le sujet de l'organisation de cette commission est au cœur du débat des Assises du Médicament. Je ne doute pas que le rapport issu de ces Assises porte sur ce sujet et apporte des propositions de solution, nous verrons ce que retiendra le ministre ensuite. Un certain nombre de sujets doivent être débattus au sein de cette commission, d'autres pourraient être reportés dans d'autres formes de commission. Je comprends l'impatience parce qu'on le vit tous les 15 jours. Il faut attendre que les Assises rendent leurs conclusions et que l'on puisse ensuite améliorer cette organisation.

M. VITTECOQ : La séance est terminée.

MEMBRES PRESENTS :**Président :**

M. Daniel VITTECOQ

Vice-présidents :

M. Jean-François BERGMANN

Mme Véronique ANDRIEU

MEMBRE TITULAIRE	MEMBRE SUPPLEANT
Mme Véronique ANDRIEU	M. Jean BERNADOU
M. Didier ARMENGAUD	
M. Jacques BELEGAUD	
M. Jérôme BARRE	
M. Jacques BELEGAUD	
M. Jean-François BERGMANN	
M. Marc-André BIGARD	
Mme Marie-Claude BONGRAND	
	M. Rémy GAUZIT
M. Bertrand DIQUET	
M. Jean DOUCET	Mme Frédérique KUTTENN
Mme Anne GAYOT	M. Philippe MAINCENT
M. François LIARD	M. Alain BAUMELOU
M. Michel LIEVRE	M. Claude THERY
M. Daniel MARZIN	
M. Jean-Louis PRUGNAUD	
M. Olivier REVEILLAUD	Mme Mireille BECCHIO
M. Christian RICHE	
M. Daniel VITTECOQ	
M. Jean-Michel WARNET	M. Albert TRINH-DUC
<u>REPRESENTANTS DES ACADEMIES</u>	
M. Jean-Roger CLAUDE	M. Joël GUILLEMAIN

Membres de droit

Le Directeur général adjoint chargé des opérations : Monsieur François HEBERT

Représentant du Directeur général : Monsieur Philippe LECHAT

Invitées : représentant de l'HAS

**ACTUALISATION DE LA LISTE DES MEDICAMENTS OU CLASSE DE MEDICAMENTS
QUE PEUVENT PRESCRIRE LES SAGES FEMMES**

Monsieur Patrick CARLIER (GT incidence des médicaments sur la reproduction, la grossesse
et l'allaitement)

Monsieur Laurent MANDELBROT (gynécologue obstétricien)

Madame Marianne BENOIT-TRUONG (Ordre national des sages femmes)

Madame Marie-José KELLER (Ordre national des sages femmes)

UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C, solution buvable

CRPV BORDEAUX :

Docteur Françoise HARAMBURU

Experts :

Docteur Inès de MONGOLFIER (pédiatre néonatalogiste)

Docteur Sophie PARAT (pédiatre)

Professeur Guy PUTET (pédiatre néonatalogiste)

Les représentants du Laboratoire CRINEX

Professeur B. SALLE pour le laboratoire CRINEX

**DOSSIERS EXAMINES « PAR LA COMMISSION NATIONALE DE
PHARMACOVILILANCE DU 24-05-11 EN VUE DE LA REEVALUATION DU RAPPORT
BENEFICE/RISQUE DE MEPROBAMATE**

CRPV de LILLE :

Madame Sophie GAUTIER

Les représentants du Laboratoire RICHARD

PAPS, poudre pour application locale

Expert

M. Christophe BEDANE (GT médicaments utilisés en dermatologie)

Les représentants du Laboratoire RICHARD