

Numero unique de document : GT112017011

Date document : 03/07/2017

Direction : INFHEP

Pôle : Dermatologie, hépato-gastro-entérologie et maladies métaboliques rares

Personne en charge : Nathalie DUMARCET

GT11 Médicaments d'hépatogastroentérologie et des maladies métaboliques rares

Séance du 06/07/2017 de 9:30 à 12:30

Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Toxicité hépatique du paracétamol et contre-indications : point d'étape et besoins d'expertise	Pour discussion
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	Nifuroxazide	Pour discussion
3.2	Sécurité des inhibiteurs de la pompe à protons : projet d'étude épidémiologique ANSM	Pour discussion
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1	/	
5.	Tour de Table	

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Nifuroxazide
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Présentation de la problématique	
Suite à une enquête de pharmacovigilance menée par le CRPV de Tours à partir des données de sécurité des spécialités à base de nifuroxazide, il a été demandé aux titulaires d'AMM de fournir les données d'efficacité de ces produits, ainsi que les données actualisées de sécurité.	
Question posée	Au regard de l'ensemble des données disponibles, le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de nifuroxazide reste-t-il favorable dans le traitement des diarrhées aiguës présumées d'origine bactérienne ?

Déroulement de la séance

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

Présentation de la problématique

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

- l'absence de données solides soutenant que le paracétamol, à des doses thérapeutiques, est susceptible d'entraîner une toxicité hépatique dans cette population ;
- la sécurité comparative des alternatives : aspirine, AINS [et opioïdes (NDA)] ;
- l'existence d'une posologie en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée (max 2 g/jour) ;
- l'existence de mises en garde jugées adéquates en rubrique 4.4 du RCP.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. dans un premier temps, effectuer avec l'aide d'un ou plusieurs experts une revue des données portant sur l'utilisation du paracétamol (quelle que soit la forme) en cas d'insuffisance hépatique, notamment sévère. En cas d'accord, le périmètre de ce travail sera défini après discussions entre le(s) expert(s) et la direction NEURHO.
2. dans un second temps, présenter le résultat de ce travail devant ce GT pour discussions et conclusions pour les formes orales et les formes IV.

Question posée

Le plan de travail proposé apparaît-il adéquate pour garantir la sécurité hépatique du paracétamol dans l'ensemble de ses utilisations et lever les incertitudes soulevées au niveau européen ?

Déroulement de la séance

Nom du dossier

Sécurité des inhibiteurs de la pompe à protons : projet d'étude épidémiologique ANSM

Dossier thématique

Dossiers Produits – Substances (National)

Dossiers Produits – Substances (Europe)

Présentation de la problématique

À ce jour, peu de données permettent de quantifier le mésusage des inhibiteurs de la pompe à protons en France. Par ailleurs, de récentes études suggèrent l'existence de risques cardiovasculaires (notamment infarctus du myocarde [IDM]), de survenue d'insuffisance rénale chronique (IRC) ou de démence, liés à l'utilisation des IPP. Dans ce cadre, la réalisation d'études épidémiologiques à partir des bases de données du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie) est envisagée. Ces études, réalisées par le pôle épidémiologie des produits de santé, se déclineront en plusieurs volets : en premier lieu une étude d'utilisation des IPP en France (avec un focus sur le mésusage), et en second lieu des études de risque portant sur les risques d'IDM, d'IRC ou de démence.

Question posée

Le projet présenté appelle-t-il des commentaires de la part du GT ?

Déroulement de la séance

Tour de table