

**DIRECTION DE L'ÉVALUATION DE LA PUBLICITE,
DES PRODUITS COSMETIQUES, ET BIOCIDES**
Département d'évaluation des produits cosmétiques, biocides, et de tatouage

ADDENDUM

**au compte rendu de la réunion de la commission de cosmétologie
du 10 juin 2009**

EVALUATION DU RISQUE DE L'ACIDE TRANEXAMIQUE DANS LES PRODUITS COSMETIQUES

Sortie des industriels (M. BRIN, M.FROMAGEOT, M.TOUTAIN) à l'exception de Madame Dux mandatée par la société ayant sollicité l'Afssaps sur l'emploi en cosmétique de l'acide tranexamique (AT).

L'Afssaps a été amenée à procéder à l'évaluation du risque pour l'homme lié à l'utilisation de l'acide tranexamique (AT), en vue de son emploi dans les produits cosmétiques, suite à la demande d'une société de produits cosmétiques.

La commission de cosmétologie du 16 mars 2009 a souhaité, avant de se prononcer, recueillir l'avis de la Direction de l'évaluation du médicament et des produits biologiques (DEMEB) sur l'intérêt de l'acide tranexamique en thérapeutique au vu des indications d'utilisation rapportées, cela afin d'être éclairé au regard d'une perte de chance en cas de sensibilisation par voie cutanée.

DONNEES PRESENTEES EN SEANCE PLENIERE.

Est présenté succinctement le nombre d'unités vendues de spécialités pharmaceutiques à base d'acide tranexamique.

Dans le cadre de l'AMM : les indications de l'acide tranexamique sont larges et couvrent tout type de saignement. Les formes orales n'ont pas d'alternative thérapeutique.

La forme injectable est très utilisée en chirurgie cardiaque depuis la suspension d'AMM de l'aprotinine par décision européenne en 2008.

En France, à ce jour, 2 spécialités contenant de l'AT ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) : Exacyl et Spotof (sous forme de comprimés, solution buvable et solution injectable). L'acide

tranexamique est également utilisé en tant que dispositif médical dans le cas de Quixil, solution pour colle en vue d'une utilisation locale cutanée.

Les indications des spécialités Exacyl et Spotof contenant de l'acide tranexamique sont larges :

- Accidents hémorragiques dus à un état fibrinolytique primitif généralisé ;
- Accidents hémorragiques au cours d'un traitement à effet fibrinolytique ;
- Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale.

Par ailleurs, l'avis du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a porté le rapport bénéfice/risque de l'acide tranexamique dans le traitement des ménorragies (règles trop abondantes).

Les conclusions du CHMP indiquent que dans la mesure où l'AT est utilisé depuis une longue durée (30 ans), les autorités disposent d'un recul important sur leur utilisation et que les études accumulées pendant cette période montrent une efficacité réelle dans les ménorragies, à la dose de 1 à 1,5 grammes par jour pendant 3 ou 4 jours.

Le rapport bénéfice/risque a été considéré positif du fait d'une faible fréquence d'effets indésirables. En ce qui concerne le Service médical rendu (SMR) de l'Exacyl, ce dernier a été jugé modéré. Le nombre de prescriptions en 2007 concerne dans deux tiers des cas des « affections de l'appareil génital féminin ». Concernant la colle chirurgicale Quixil, le SMR a été considéré comme important.

Il est à noter aussi que l'acide tranexamique est utilisé hors AMM :

Des publications comparant l'efficacité de l'aprotinine et de l'acide tranexamique sur la réduction des pertes sanguines lors de la chirurgie cardiaque chez l'adulte sont disponibles dans la littérature. En effet, Lehot *et al.* (2008)¹ rapportait les conclusions d'une méta analyse montrant l'efficacité supérieure de l'aprotinine sur l'acide tranexamique dans la réduction des pertes sanguines. Cependant, l'étude de Fergusson *et al.*² (2008) a entraîné le retrait du marché de l'aprotinine en Europe et aux USA compte tenu de la surmortalité rapportée chez le groupe de patients traités avec de l'aprotinine par rapport à ceux traités par l'acide tranexamique et par l'acide epsilon aminocaproïque.

Par ailleurs, l'Afssaps, Etat membre rapporteur à l'EMA, a procédé début 2009 à une revue de la littérature afin d'élaborer une mise au point de l'utilisation de l'acide tranexamique en chirurgie cardiaque chez l'enfant. L'Afssaps a ainsi analysé 11 études d'efficacité incluant 1043 enfants dont 621 ayant reçu de l'acide tranexamique. Cette analyse a permis de montrer que l'acide tranexamique peut prévenir les saignements et diminuer les besoins transfusionnels en chirurgie cardiaque pédiatrique à haut risque hémorragique et nécessitant une circulation extra corporelle. L'utilisation d'acide tranexamique permet également un raccourcissement de la durée de l'intervention et une baisse du nombre de reprise chirurgicale³.

L'intérêt thérapeutique de l'acide tranexamique a aussi été montré dans les angioedèmes médiés par la bradykinine : œdèmes angio-neurotiques héréditaires ou acquis (par déficience en C1 inhibiteur), angioedèmes médicamenteux, angioedèmes non histaminiques idiopathiques⁴.

¹ Lehot JJ, Collange V, Vichova Z, Cannesson M. Pratique de la circulation extracorporelle et médecine basée sur les preuves IRBM 2008; 29: S33-S38.

² Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, teoh K, Duke PC, Arellano R, Blajchman MA, Bussieres JS, Karski J, Martineau R, Robblee JA, Wells MS, Clinch J, Pretorius MS for the BART Investigators. A comparison of aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery. N Engl J Med 2008; 358: 2319-2331.

³ [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Acide-Tranexamique-en-prevention-des-hemorragies-en-chirurgie-cardiaque-pediatrique-a-haut-risque-hemorragique-et-necessitant-une-circulation-extracorporelle-Nourrisson-de-plus-de-1-an-et-enfant/\(langue\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Acide-Tranexamique-en-prevention-des-hemorragies-en-chirurgie-cardiaque-pediatrique-a-haut-risque-hemorragique-et-necessitant-une-circulation-extracorporelle-Nourrisson-de-plus-de-1-an-et-enfant/(langue)/fre-FR).

⁴ Gompels MM, Lock RJ, Abinum M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, Fay AC, Longhurst HJ, Morrison L, Price A, Price M, Watters D. C1 inhibitor deficiency: consensus document. Clinical and Experimental Immunology 2005; 139: 379-394; Bouillet L,

En ce qui concerne la pharmacovigilance, depuis la commercialisation de médicament contenant de l'acide tranexamique, 128 effets indésirables pour lesquels l'AT a été considéré comme suspect ont été notifiés dont 59 graves.

Les effets les plus fréquemment rapportés correspondent :

- à des réactions d'hypersensibilité pour 34 notifications, dont 28 cas survenus avec la voie orale (urticaires, rashes, angioedèmes, angioedèmes cutanéomuqueux) et 5 cas avec la voie intraveineuse (dont 3 chocs anaphylactiques). Parmi ces réactions on note : un cas d'éruption scarlatiniforme (voie orale) avec une intradermoréaction (IDR) positive pour l'Exacyl, un cas publié de choc anaphylactique (voie intraveineuse) où le prick test⁵ est positif pour l'Exacyl, un cas d'urticaire (voie orale) où le rechallenge⁶ est positif à chaque nouvelle prise.
- à des accidents thrombo emboliques pour 26 notifications.

Pour 41,1% des observations d'effets indésirables, l'indication pour laquelle l'acide tranexamique a été prescrit est rapportée. Il s'agit pour l'essentiel d'indications en rapport avec des hémorragies dans le cadre de l'AMM dont les méno/métrorragies. Dans 4 notifications, l'AT avait été administré pour traiter un angioedème.

Enfin, le rapport bénéfice/risque de l'AT est favorable pour les différentes indications de l'AMM. Cependant, il n'est pas possible d'affirmer que l'AT soit dénué de risque, en particulier allergique. En effet, les réactions les plus fréquemment rapportées sont des réactions allergiques, avec un risque de sensibilisation ultérieure (2 cas de réactions allergiques avec test positif à l'Exacyl et un cas de «rechallenge positif»). Ainsi, une exposition à l'AT en cosmétologie ou en traitement (par une autre voie) pourrait entraîner la survenue de réactions allergiques graves.

En conclusion, sur la base des données présentées ci-dessus, il s'avère que l'utilisation d'un produit cosmétique contenant de l'acide tranexamique risque de sensibiliser le consommateur et par conséquent, d'entraîner une perte de chance thérapeutique si cet utilisateur doit prendre un traitement médical avec de l'acide tranexamique.

DISCUSSION PLENIERE

En réponse à une question du Président, la représentante de la DEMEB confirme l'absence d'alternative thérapeutique à l'AT par voie orale.

Il a également été souligné :

- que le nombre de prescriptions annuelles de cette substance est substantiel et que les ventes hospitalières de la forme injectable ont fortement augmenté depuis le retrait de l'AMM de l'aprotinine ;
- l'intérêt de l'AT dans les angioedèmes de type III pour lesquels il n'y a pas d'autre traitement efficace.

AVIS DE LA COMMISSION DE COSMETOLOGIE DU 10 JUIN 2009 :

A la lumière des éléments d'information supplémentaires apportés, les membres de la commission de cosmétologie émettent un avis favorable aux conclusions présentées :

Compte-tenu de l'intérêt thérapeutique de l'acide tranexamique pour lequel on ne dispose pas d'alternative pour la voie orale, il n'est pas possible de s'affranchir d'un risque de perte de chance thérapeutique en cas de sensibilisation à l'AT par la voie cutanée. En conséquence, au vu des

Ponard D, Drouet C, Massot C. Intérêt diagnostique et thérapeutique de l'acide tranexamique dans les angio-oedèmes non-histaminiques. La Revue de Médecine Interne 2004; 25: 924-926.

5 Prick test : Test explorant la réaction allergique consistant à piquer l'épiderme sur lequel l'allergène a été déposé

6 Rechallenge : réintroduction du médicament. Le rechallenge est positif si l'effet indésirable (EI) réapparaît et négatif dans le cas contraire

éléments précités, la commission de cosmétologie, à l'unanimité des membres présents et votants, se montre défavorable à l'utilisation de l'acide tranexamique dans les produits cosmétiques.

Encart précisant l'état d'avancement de ce dossier à la date de publication

La Fédération des Entreprises de la Beauté (FEBEA) a transmis le 28 septembre 2010 au président de la commission de cosmétologie des commentaires relatif au risque de sensibilisation de l'acide tranexamique, en vue de soutenir son utilisation dans les produits cosmétiques. Une expertise interne de ces éléments a été conduite et n'est pas de nature à remettre en cause l'avis rendu par la commission de cosmétologie du 10 juin 2009.

La société par l'intermédiaire de la FEBEA a transmis ensuite le 1^{er} mars 2011 au président de la commission un courrier évoquant la soumission ultérieure de données. Les éléments de ce dernier courrier ne sont pas de nature à ce jour à remettre en cause la publication de l'avis de la commission de cosmétologie émis sur la base des données disponibles.

L'avis relatif à l'évaluation du risque lié à l'utilisation de l'acide tranexamique dans les produits cosmétiques a été transmis auprès de la Commission européenne via le Ministère chargé de la Santé en vue d'une évaluation communautaire de cet ingrédient.