

Valérie DELAHAYE-GUILLOCHEAU, Présidente du conseil d'administration
Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé
143/147, boulevard Anatole France
93285 Saint-Denis Cedex
France

Juliette Ferry-Danini
Chargée de cours
Université de Namur
Département d'informatique
Espace philosophique de Namur, ESPHIN

Date : 21 mai 2024

Objet : Demande d'information concernant le phloroglucinol (Spasfon)

Madame, Monsieur,

Je vous écris en tant que chargée de cours en philosophie et histoire des sciences à l'Université de Namur en Belgique. L'un de mes projets de recherche porte sur l'histoire et l'état de la science autour de la molécule phloroglucinol, aussi connue sous le nom de marque Spasfon. Je vous sollicite pour cette raison. Mes travaux ont récemment été publiés aux éditions Stock dans le livre *Pilules roses : De l'ignorance en médecine* (Ferry-Danini 2023). Voici plusieurs conclusions de mes recherches ainsi que des questions supplémentaires que je souhaite vous soumettre :

1) Grâce à la collaboration avec vos services d'archive, j'ai pu consulter les documents conservés au sujet du phloroglucinol et de sa mise sur le marché en 1964 (visa) ainsi que sa transformation en AMM en 1974. Comme rapporté par vos archivistes, seuls les documents de synthèse ont été conservés.

Je décris dans mon livre ces documents en soulignant que l'indication des règles douloureuses n'a pas été traitée avec la même rigueur scientifique (même selon les critères de l'époque) que les autres indications, créant ainsi un biais sexiste à l'origine du Spasfon.

Il n'a pas été possible de savoir sur la base de quoi au niveau scientifique le visa du Spasfon a été transformé en AMM en 1974 et les indications étendues aux domaines de l'obstétrique.

Question 1 : Êtes-vous d'accord pour dire que ces documents d'époque – qui ne citent pas de données scientifiques publiées – ne sont pas suffisants pour justifier le maintien sur le marché pharmaceutique français du phloroglucinol ?

2) Grâce à mes recherches, j'ai aussi pu consulter les premières publications scientifiques sur le phloroglucinol par le laboratoire Lafon. Je suis d'ailleurs disposée à les partager avec vos services, puisque ce ne sont pas des documents faciles à trouver.

Ces documents indiquent plusieurs choses :

- A) Des infractions graves au niveau éthique ont été commises par le laboratoire Lafon en collaboration avec l'hôpital Bichât. Dans l'article de Debray et al. de 1961 on peut ainsi lire de longues descriptions de déclenchement de symptômes et douleurs chez des malades à des fins de recherche médicale sur le Spasfon (Debray, Hardouin, and Vaille 1961). Ces malades étaient majoritairement des femmes.
- B) Le Spasfon a été conçu à l'origine comme un cholérétique, notamment en s'inspirant d'un remède phytothérapique, l'aubier du tilleul (Debray, Hardouin, and Vaille 1961).
- C) Deux études animales montrent que le laboratoire Lafon a par la suite changé d'avis sur l'hypothèse mécanistique du Spasfon : le laboratoire a ensuite décidé qu'il était un antispasmodique plutôt qu'un cholérétique (Cahen 1962; Cahen et al. 1962).
- D) La publication de 1962 décrivant le Spasfon comme un antispasmodique est toujours citée par des chercheurs en clinique aujourd'hui (Jung et al. 2021, 2) et l'idée que le Spasfon soit un antispasmodique semble acceptée sur cette base seule, y compris par vos services ("Résumé Des Caractéristiques Du Produit - SPASFON, Comprimé Enrobé - Base de Données Publique Des Médicaments" 2024)¹. Cette publication datant de 1962 décrit des expérimentations sur des organes de rats, de cobayes, de lapins et de chats et fournit quelques données statistiques.
- E) Dans l'idéal de l'*evidence based medicine* (médecine fondée sur les données probantes), les données mécanistiques probantes se trouvent bien souvent tout en bas dans l'échelle des preuves. Pour qu'une donnée mécanistique soit probante, il faut que l'on puisse démontrer « une chaîne d'inférence (ou un réseau) qui fasse le lien entre une intervention (...) et des résultats pertinents pour les patients, grâce à certains mécanismes » (Howick 2011, 929). Les données de 1962 ne permettent pas de faire cela, puisqu'elles ne présentent que quelques données statistiques sur des organes d'animaux.

Question 2 : Avez-vous connaissance d'autres données publiées qui permettraient d'affirmer que le phloroglucinol est un antispasmodique ? Sur quelle base scientifique le laboratoire Teva (aujourd'hui propriétaire du Spasfon) et l'ANSM décrivent-ils le phloroglucinol comme étant un antispasmodique ?

3) Deux revues systématiques ont récemment mis en évidence le manque de données et d'essais cliniques contrôlés randomisés sur le phloroglucinol pour ses indications gynécologiques et abdominales (Blanchard et al. 2018; 2020).

Question 3 : Vos services ont-ils pris connaissance de ces revues systématiques et avez-vous agi à partir de ces publications ? Sinon, pourquoi ?

4) En 2023, j'ai contacté la Haute Autorité de Santé au sujet du phloroglucinol sans obtenir de réponse. Je reproduis mes interrogations dans ce qui suit.

Dès 2008, la HAS écrit, au sujet de l'indication urinaire du phloroglucinol « qu'aucune donnée clinique n'est disponible ». Elle conclut que le « service médical rendu » par le Spasfon est « insuffisant » pour le domaine des voies biliaires (« absence de données cliniques »), « faible » pour les coliques néphrétiques (« aucune donnée spécifique à cette indication n'a été fournie par le laboratoire. Spasfon n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients ayant des coliques néphrétiques »), « faible » pour les règles douloureuses, « Aucune

¹ « Le phloroglucinol possède une activité spasmolytique sur les muscles lisses et un effet anti-nociceptif viscéral, en particulier au décours d'épisodes de douleur aiguë. »

recommandation ne préconise l'utilisation d'antispasmodique lors d'une douleur pelvienne quelque soit son étiologie »), « faible » pour les contractions lors de la grossesse (« Aucune donnée clinique dans cette indication n'a été fournie par le laboratoire ») (Haute Autorité de Santé 2008).

En 2011, le service médical rendu est jugé faible pour les troubles fonctionnels du tube digestif, lui faisant perdre l'étiquette d'efficacité « modérée » de 2008. Le rapport de la Commission de Transparence de 2011 juge ainsi sévèrement les données fournies par le laboratoire : l'avis explique que certaines données présentées ne correspondent pas à l'AMM, tandis que d'autres sont jugées « méthodologiquement critiquables ». Le rapport note qu'un article en chinois non traduit a été fourni par le laboratoire (Haute Autorité de Santé 2011).

Question 4 : Le Spasfon pourrait-il obtenir une AMM aujourd’hui s'il en faisait la demande sur la base des données cliniques existantes à son sujet ? Sinon, comment justifiez-vous qu'il ne soit pas retiré du marché ?

5) Aujourd'hui, il n'existe pas de RCT pour l'utilisation du phloroglucinol pour les règles douloureuses. Il est pourtant prescrit et remboursé dans cette indication.

Question 5a : Trouvez-vous cela normal que le Spasfon se soit imposé comme un médicament de référence dans les prescriptions des médecins pour les règles douloureuses en l'absence de donnée clinique probante ?

Question 5b : Pourquoi est-il remboursé dans cette indication ? Pourquoi est-il autorisé sur le marché pour cette indication ?

6) Le « Comité Scientifique Permanent Reproduction, Grossesse et Allaitement » a récemment publié deux comptes rendus de séance de travail (6 octobre et 8 décembre 2020) sur la sécurité du phloroglucinol chez la femme enceinte(Comité Scientifique Permanent Reproduction, Grossesse et Allaitement and Agence national et de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) 2020a; 2020b). Des données sur une large cohorte de femmes enceintes ont montré que la prescription de phloroglucinol augmentait le risque accru de malformations graves chez les nouveau-nés. Lors de la deuxième séance, l'analyse statistique a été faite différemment et a écarté un risque accru significatif, néanmoins en notant des incertitudes liées à la récolte des données. Par ailleurs, les membres du comité se sont déclarés « partagés sur la place, en termes d'efficacité, de ce médicament pendant la grossesse. D'autant plus qu'il existe des alternatives non médicamenteuses pour la prise en charge des contractions. » Il est noté que « bien que dans le dernier PSUSA l'efficacité a fait l'objet d'un questionnement, la balance Bénéfices/Risques a été considérée comme positive ».

Question 6a : Changer la fenêtre de l'analyse statistique au début de la grossesse ne change pas l'existence du risque accru que l'analyse statistique initiale a signalé. Le risque de malformations graves est donc incertain. Par ailleurs, il n'y a pas de données cliniques pertinentes (comme le rappelle la HAS citée ci-dessus) pour justifier la prescription de phloroglucinol pendant la grossesse. Êtes-vous d'accord que le calcul-bénéfice-risque ne peut nécessairement pas être positif dans ces conditions ?

Question 6b : Pouvez-vous rendre public le dernier PSUSA sur le phloroglucinol ?

7) Après la publication de mes travaux, la députée Clémentine Autain a déposé une question écrite au gouvernement au sujet du Spasfon.

Question 7 : vos services se sont-ils saisis du sujet ?

8) **Question 8 : Comment expliquez-vous la disproportion genre dans les prescriptions de phloroglucinol (72% prescrit aux femmes en 2021 selon les données OpenMedic) ?**

9) Au vu de mes travaux, ma conclusion est que l'ANSM et la HAS, plus globalement les autorités sanitaires françaises, ont péché par apathie, en laissant cette situation autour du Spasfon perdurer en dehors de l'*evidence based medicine*.

Question 9 : selon vous, concernant le Spasfon et le phloroglucinol, l'ANSM (et ses ancêtres) a-t-elle agi de façon conforme à l'*evidence based medicine* ?

10) D'autres médicaments anciens, mis sur le marché avant que des critères méthodologiques stricts de l'*evidence based medicine* soient mis en place sont sans doute sur le marché pharmaceutique français.

Question 10 : Travaillez-vous sur ces questions pour identifier ces médicaments et les réévaluer par une procédure rétroactive ?

11) **Question 11 : L'*evidence based medicine* est-il l'une des valeurs qui guident l'ANSM dans ses missions ?**

D'avance, je vous remercie de vos réponses et de l'intérêt que vous porterez à mes travaux.

Bien cordialement,
Juliette Ferry-Danini

Références

- Blanchard, Clara, Denis Pouchain, Paul Vanderkam, Marie-Christine Perault-Pochat, Rémy Boussageon, and Hélène Vaillant-Roussel. 2018. “Efficacy of Phloroglucinol for Treatment of Abdominal Pain: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials versus Placebo.” *European Journal of Clinical Pharmacology* 74:541–48.
- Blanchard, Clara, Paul Vanderkam, Denis Pouchain, Stéphanie Mignot, Hélène Vaillant-Roussel, and Rémy Boussageon. 2020. “Efficacy of Phloroglucinol for the Treatment of Pain of Gynaecologic or Obstetrical Origin: A Systematic Review of Literature of Randomised Controlled Trials.” *European Journal of Clinical Pharmacology* 76:1–6.
- Cahen, R. 1962. “Phloroglucinol: A Pharmacological Reevaluation. I. Smooth Muscle Relaxing Properties.” *Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie* 138 (July):311–19.
- Cahen, R., M. Sautai, S. Taurand, and E. Assous. 1962. “[Pharmacological study of phloroglucinol. II. Action on the bile flow in the dog.]” *Therapie* 17 (December):1360–68.

- Comité Scientifique Permanent Reproduction, Grossesse et Allaitement and Agence national et de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). 2020a. "Compte Rendu de La Séance Du 6 Octobre 2020 (En Téléconférence)." _____ . 2020b. "Compte Rendu de La Séance Du 08 Décembre 2020 (En Téléconférence)." Debray, C., J. P. Hardouin, and C. Vaille. 1961. "1ère utilisation thérapeutique du phloroglucinol." *Therapie* 16 (December):978–90.
- Ferry-Danini, Juliette. 2023. *Pilules Roses: De l'ignorance En Médecine*. Paris: Editions Stock.
- Haute Autorité de Santé. 2008. "Avis de La Commission de La Transparence - SPASFON, Comprimé Enrobé B/30 (CIP 309860-8), SPASFON, Suppositoire B/10 (CIP 309861-4), SPASFON, Solution Injectable En Ampoule B/6 (CIP 309858-3) - Laboratoire CEPHALON FRANCE."
- . 2011. "Avis de La Commission de La Transparence - SPASFON, Comprimé Enorbé B/30 (CIP 309860-8), SPASFON, Suppositoire B/10 (CIP 309861-4), SPASFON, Solution Injectable En Ampoule B/6 (CIP 309858-3) - Laboratoire CEPHALON FRANCE."
- Howick, Jeremy. 2011. "Exposing the Vanities—and a Qualified Defense—of Mechanistic Reasoning in Health Care Decision Making." *Philosophy of Science* 78 (5): 926–40. <https://doi.org/10.1086/662561>.
- Jung, Hyelin, Hyun Jung Kim, Eun Sung Choi, Ju Yup Lee, Kyung Sik Park, Kwang Bum Cho, and Yoo Jin Lee. 2021. "Effectiveness of Oral Phloroglucinol as a Premedication for Unsedated Esophagogastroduodenoscopy: A Prospective, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Randomized Trial." *PLOS ONE* 16 (8): e0255016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255016>.
- "Résumé Des Caractéristiques Du Produit - SPASFON, Comprimé Enrobé - Base de Données Publique Des Médicaments." 2024. January 16, 2024. <https://web.archive.org/web/20240116110931/https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68081368&typedoc=R>.