

Bonjour,

Par lettre en date du 21 mai 2024 vous nous faites part de vos différentes interrogations et demandes d'information concernant le médicament SPASFON, composé de phloroglucinol hydraté et triméthylphlorogucinol.

Tout d'abord, nous vous prions de bien vouloir nous excuser pour le délai pris dans le traitement de votre demande en raison d'un très grand nombre de sollicitations de la part des usagers.

Vous trouverez ci-après nos éléments de réponse :

Ce médicament est autorisé en France depuis 1963 pour les formes solution injectable, suppositoire et comprimé enrobé et depuis 1975 pour la forme lyophilisat oral. Les indications thérapeutiques de ces médicaments sont les suivantes :

Comprimé enrobé, lyophilisat oral, suppositoire :

Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.

Traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires : coliques néphrétiques.

Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie.

Traitement adjuvant des contractions au cours de la grossesse en association au repos.

Solution injectable :

Traitement symptomatique des douleurs aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.

Traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses aiguës des voies urinaires : coliques néphrétiques.

Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës en gynécologie.

Vous nous interrogez sur le maintien de ce médicament sur le marché français compte tenu de son ancienneté et de différentes publications qui mettraient en évidence le manque de données et d'essais cliniques contrôlés randomisés sur le phloroglucinol pour ses indications gynécologiques et abdominales.

A cet égard, nous vous précisons que l'ANSM, conformément à ses missions, exerce une surveillance de l'ensemble des médicaments bénéficiant d'une AMM en France dans le but de vérifier de façon continue que leur balance bénéfice/risque reste positive et de renforcer, si nécessaire, leur sécurité d'emploi au travers de diverses mesures.

Pour ce faire, l'ANSM s'appuie notamment sur :

- le recueil et l'analyse des déclarations d'événements indésirables faites par les professionnels de santé, les patients et les usagers, via le système de pharmacovigilance,
- une veille bibliographique des études menées en France et à l'international,
- La conduite d'études épidémiologiques sur les produits de santé.

Ainsi, la sécurité d'emploi du phloroglucinol est surveillée depuis plusieurs années avec un recul important de prescriptions. A ce jour, les effets indésirables identifiés sont principalement des réactions allergiques de fréquence indéterminée. Aucun signal susceptible de remettre en cause la balance/risque n'a été rapporté. Ainsi, la balance bénéfice/risque du phloroglucinol hydraté / triméthylphloroglucinol dans les indications précitées reste favorable à ce jour. La surveillance de son profil de sécurité se poursuit au niveau national et au niveau européen.

Comme vous l'indiquez dans votre courrier, les propriétés antispasmodiques du phloroglucinol ont été établies à partir de travaux pharmacologiques disponibles au moment de la mise sur le marché du médicament. Ces travaux sont donc anciens mais à ce jour, aucunes nouvelles données remettant en question ces propriétés n'ont été portées à la connaissance de l'ANSM.

Vous nous interrogez ensuite sur l'utilisation du phloroglucinol pendant la grossesse, ainsi les résultats d'une étude qui visait à comparer les taux de malformations chez les fœtus/enfants de femmes exposées au phloroglucinol pendant le 1er trimestre de grossesse par rapport à des femmes non exposées à partir de la cohorte EFEMERIS (2004 et 2017) ont été présentés au Comité Scientifique Permanent – Reproduction, Grossesse et Allaitement (CSP-RGA) au cours des réunions du 6 octobre et du 8 décembre 2020. Le CSP- RGA est chargé de rendre un avis consultatif à la Directrice générale de l'ANSM sur les risques liés à l'utilisation des médicaments entrant dans le champ de compétence de l'ANSM pendant la grossesse et l'allaitement ainsi que leur impact sur la reproduction. Ce comité propose les mesures à prendre pour prévenir, suivre, réduire ou faire cesser les risques liés à l'utilisation de ces médicaments dans ces contextes spécifiques.

La base de données EFEMERIS est constituée par le croisement de 4 sources de données médicales ou administratives en Haute-Garonne : base des assurés du régime général de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM), données de la Protection Maternelle et Infantile (PMI), données du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) et données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations (PMSI) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse.

Dans cette étude, lorsque les analyses ont considéré une exposition à ce médicament sur l'ensemble du 1er trimestre de grossesse (du premier jour des dernières règles à la fin de la 15^{ème} semaine d'aménorrhée), les résultats montraient une augmentation du risque de malformations chez les enfants exposés comparativement aux non exposés (OR ajusté = 1.21 ; IC à 95 % [1.10 ; 1.33] ; 22 679 exposés ; ajustement sur l'âge maternel, délivrance d'acide folique, de médicaments tératogènes, présence d'un diabète et d'une affection de longue durée (ALD)). Comme souligné par les membres du CSP-RGA, il faut tenir compte des limites telles qu'un biais de classification de l'exposition, cette dernière étant basée sur des prescriptions/délivrances de médicaments sans oublier que le phloroglucinol est aussi disponible en vente libre ; la taille de l'effet est aussi peu élevée et pourrait être expliquée par des facteurs de confusion non mesurés. De plus, lorsque les analyses ont été restreintes aux 10 premières semaines d'aménorrhée qui correspond à la période de l'organogénèse, l'association n'est plus retrouvée (diminution de l'estimé et perte de significativité) (OR ajusté = 1.10 ; IC à 95 % [0.90 ; 1.22]), ce qui remet en question la robustesse de l'association retrouvée lors de la 1^{ère} analyse. Il est aussi à noter que les études réalisées chez l'animal (rat et lapin) n'ont pas montré d'effet tératogène pour des doses élevées (400 mg / kg / jour et 800 mg / kg / jour) de phloroglucinol. Au total, les membres présents au CSP-RGA ont majoritairement (13 votes sur 14) non retenu le sur-risque de malformations congénitales chez les enfants exposés en début de grossesse au phloroglucinol

comparativement aux enfants non exposés de la cohorte EFEMERIS. A ce stade des données disponibles, les experts sont en faveur de la clôture du signal potentiel.

Dans le dernier PSUR (rapport périodique actualisé de sécurité) du phloroglucinol évalué en 2022, aucun signal en lien avec la sécurité du médicament après une exposition au cours de la grossesse n'a été rapporté. La répartition des malformations par système/organe ne mettait pas en évidence de type particulier de malformations. Suite à l'évaluation de ce dernier PSUR, les recommandations du PRAC (Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, au sein de l'EMA) émises le 10/06/2022, mentionnent que la balance bénéfice/risque du phloroglucinol demeure inchangée et il recommande le maintien de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Cordialement,

Pôle Relation, service et coordination des sollicitations des usagers

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
143/147 bld Anatole France
F-93285 Saint-Denis cedex