

Numero unique de document : GT082017023

Date document : 08/12/2017

Direction : INFHEP

Pôle : Dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares

Personne en charge : Nathalie DUMARCET

GT08 Médicaments de dermatologie et produits cosmétiques N°2

Séance du 15/11/2017 de 14:00 à 16:30 en salle A015

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
ALLAIN-VEYRAC Gwenaëlle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BEANI Jean-Claude	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BOCCARA David	Audité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GAILLARD D'ANDEL Thierry	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GUILLOT Bernard	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HEYM Beate	Membre GT Maladies infectieuses	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
JAULT Patrick	Audité par téléphone	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
JEAN-PASTOR Marie-Josèphe	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PINZANI Véronique	CRPV Montpellier	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SBIDIAN Emilie	Membre par téléphone	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SILVESTRE Patrick	Membre GT hépato- gastroentérologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VANEAU Michel	Audité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CROMMELYNK Samuel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DUBRUL Juliette	Evaluateur Affaires réglementaires	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DUMARCET Nathalie	Chef de pôle GASTRO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GILLES Carole	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SEMAILLE Caroline	Président/directrice INFHEP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
STOEHR Alexandre	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption	Non	Non
1.2	CR du GT n°1 du 08/06/201		Pour information	Non	Non
2.	Dossiers thématiques				
2.1	/				
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.4	Flammazine	CG	Pour discussion	Non	
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1	/				
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Flammazine
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Horaire de passage	14 :00 – 16 :00

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
/					Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Documents soumis par le laboratoire Alliance :

- Rapport « Données actualisées d'efficacité » et bibliographie
- Avis du président de la Société Française et Francophone des Plaies et Cicatrisations(SFFPC)
- Rapport d'un dermatologue de ville
- Projet d'annexes de l'AMM

Présentation de la problématique

Une réévaluation du bénéfice/risque des spécialités contenant de la sulfadiazine argentique, dont la Flammazine, a été initiée suite à un rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nancy faisant état d'un certain nombre d'effets indésirables, parfois systémiques et potentiellement graves (notamment pancytopénie, atteintes rénales, hypersensibilité, argyrisme). Les conclusions de cette réévaluation amènent à la restriction des indications à la «prévention des surinfections des brûlures à partir du second degré ».

Il est à noter que la substance a été inscrite sur « liste I » (arrêté du 22/07/2015) et n'est donc plus en prescription médicale facultative.

Le dossier précédemment discuté au groupe de travail dermatologie du 8 juin 2017 est réexaminé à la lumière de l'évaluation des données de pharmacovigilance ainsi que de la consultation des sociétés savantes et des experts indépendants spécialisés dans le traitement des brûlures et des plaies.

Le président de la Société Française de Brûlologie (SFB) a été consulté en amont de la réunion et un membre de la SFB était présent au groupe de travail.

Deux experts ont été consultés en amont de la tenue du groupe de travail.

La réévaluation du Bénéfice/Risque (B/R) de Flammazine fait suite à une enquête de pharmacovigilance débutée en 2002 déclenchée par la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë précoce sur œdème lésionnel, compliqué de surinfection à staphylocoque dans un contexte de pancytopénie dont l'issue a été fatale à J24, chez une fillette de 11 mois traitée par FLAMMAZINE en couches épaisses pour des brûlures du 2^{ème} et 3^{ème} degré sur 30% de la surface corporelle, survenues dans le cadre d'un accident domestique.

Indication dans les brûlures :

Les brûlures exposent au risque d'infection. Aucune étude clinique bien menée ne montre clairement l'effet de Flammazine sur la prévention et le traitement des surinfections. Cependant la sulfadiazine argentique en crème reste un médicament de référence dans la plupart des essais cliniques.

La Société Française de Brûlologie recommande l'utilisation de FLAMMAZINE pour les brûlures du 2nd degré étendues/profondes et les brûlures du 3^{ème} degré chez l'adulte.

Les experts brûlologues précisent que Flammazine présente l'avantage d'être une crème épaisse couvrante, qui s'enlève facilement (contrairement aux crèmes iodées) et qui posséderait un pouvoir antalgique très intéressant en clinique. Il existe peu d'alternatives : vaseline (dans les brûlures de 2nd degré superficielles), pansement vaseliné stérile (Jelonet®), crème iodée.

En ville, FLAMMAZINE garde son intérêt car bien que les brûlures du 2nd degré superficiel ne nécessitent généralement pas d'emblée la prescription de Sulfadiazime la plupart des cas pouvant être traité par vaseline selon la surface corporelle atteinte.

- Durée de traitement :

Habituellement, la durée d'un traitement par Flammazine dans les brûlures du 2nd degré est de 8-10 jours. En cas de non cicatrisation au-delà de ce délai, il convient de recourir à un avis spécialisé.

A l'hôpital, dans des brûlures très étendues (60/70%), les experts brûlologues précisent que FLAMMAZINE peut être utilisé plus longtemps car dans certaines situations, il n'est pas possible de réaliser toutes les greffes en un seul temps et qu'en attendant les greffes suivantes le traitement par FLAMMAZINE est poursuivi.

Indication dans les plaies :

Il est acté que le laboratoire ne revendique pas le traitement des plaies aiguës hors brûlures. La discussion porte donc sur les plaies chroniques, type escarres, ulcères de jambe, pieds diabétiques ...

Aucune étude clinique bien menée ne montre clairement l'effet de Flammazine sur la prévention et le traitement des surinfections dans les plaies chroniques. Les résultats des données publiées sont en faveur des pansements en termes de cicatrisation par rapport à Flammazine.

- **Plaie aiguë** (plaie perdurant moins de 4 à 6 semaines) : les études disponibles sont soit non comparatives, soit portent sur des effectifs très faibles. Une Cochrane publiée en 2010 (Storm-Versloot) compare l'effet des pansements et des agents topiques contenant de l'argent. Dans cette Cochrane, aucun essai ne met en évidence l'intérêt de la Flammazine. Depuis 2010, aucune nouvelle donnée ne remet en cause les conclusions de cette Cochrane.

- **Plaie chronique** (plaie perdurant au-delà de 4 à 6 semaines ou plaie récidivante) : dans la Cochrane sus-citée, aucun essai ne met en évidence l'intérêt de Flammazine dans les plaies chroniques. Dans l'ulcère de jambe, la publication de Lantis (2011) montre chez 21 patients que Flammazine s'accompagne d'une diminution de la charge bactérienne, mais d'une part la pertinence clinique de ce critère est discutable, d'autre part cette étude est non comparative. Les études de ZOLB en 2014 ou de PALUMBO en 2016 sur des plaies chroniques d'étiologies variées sont non comparatives et hétérogènes ne permettant pas de conclure.

Des dispositifs médicaux (DM) à base d'Argent seul montrent une légère amélioration en termes de cicatrisation dans le meilleur des cas, mais cet effet n'est pas observé pour les DM contenant de la sulfadiazine argentique.

En chirurgie plastique, FLAMMAZINE peut être utilisée ponctuellement (pendant 4-5 jours) sur des plaies septiques après certaines chirurgies (exemple : cartilages (oreilles)). Cela évite un traitement par voie orale mais il n'y aucune étude à l'appui de cette utilisation dans des plaies aiguës. Dans les plaies chroniques, l'utilisation est très rare en pratique.

Sécurité d'emploi de la Flammazine

Les données de pharmacovigilance ne remettent pas en cause le B/R de Flammazine. Cependant, il apparaît nécessaire d'actualiser la rubrique « Effets indésirables » du RCP en ajoutant des mentions concernant :

- les cas de cytopénies
- les réactions bulleuses,
- l'insuffisance rénale. Le terme de néphrite interstitielle est discuté mais n'est pas retenu prenant en compte la rareté des cas signalés et le fait que les brûlés sont intrinsèquement des patients à risque d'insuffisance rénale liée à la déshydratation.

La méthémoglobinémie n'est pas retenue car les cas observés le sont surtout avec le Flammacérium et seraient plus imputés à la composante nitrate de cérium qu'à la sulfadiazine.

L'expert en microbiologie précise que l'usage d'un antibiotique cutané appliqué au long cours en prophylaxie est lié à un risque de développement de résistance bactérienne. Une administration prolongée (ex 10 semaines) augmente le risque de résistance bactérienne. En revanche, le risque est plus raisonnable pour des durées de traitement plus courtes de l'ordre de 2 à 3 semaines.

Question posée	1) Les données fournies par la firme sont-elles en faveur d'une efficacité du produit dans les indications proposées ?
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	Le groupe de travail propose de modifier la rubrique indication : Prévention et traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2 nd degré.
<i>Avis minoritaires</i>	
Question posée	2) La durée limite de traitement convient-elle ?
Avis relatif à la question posée	

<i>Avis majoritaires</i>	Le groupe de travail propose que les brûlures n'ayant pas cicatrisé après 15 jours d'évolution doivent faire l'objet d'un avis spécialisé auprès d'un service de brûlés.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Question posée	3) La proposition de restriction des conditions de prescription et de délivrance (CPD) « Prescription initiale réservée aux médecins spécialistes en Dermatologie, en Chirurgie, en brûlologie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie, aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gérontologie ou de la capacité de médecine d'urgence ou du Diplôme d'Université en Plaies et Cicatrisations, aux médecins spécialistes en médecine physique et de réadaptation » vous paraît-elle adaptée ?	
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Pas de modifications.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Question posée	4) Quel est votre avis sur les modifications de la rubrique 4.3 du RCP ?	
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	<u>Proposition d'ajout dans la rubrique Contre-indication :</u>	
<i>Avis minoritaires</i>	- Enfants de moins de 2 ans	
Question posée	5) Quel est votre avis sur les modifications de la rubrique 4.8 du RCP ?	
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	<u>Le groupe de travail propose d'ajouter dans la rubrique Effets indésirables :</u>	
	- Réactions bulleuses à type de Stevens Johnson et syndromes de Lyell	
	- Cytopénie (leucopénie, neutropénie et plus rarement agranulocytose)	
	- Insuffisance rénale	
Proposition d'action :	Par	Échéance