



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 juin 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

Commission de Transparency

Réévaluation des benzodiazépines IV dans l'indication de
prémédication avant les interventions chirurgicales ou procédures de
diagnostic - Examen - Réévaluation SMR - MIDAZOLAM VIATRIS /
MIDAZOLAM PANHPARMA / VALIUM / MIDAZOLAM AGUETTANT /
HYDROXYZINE RENA

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Réévaluation des benzodiazépines IV dans l'indication de prémédication avant les interventions chirurgicales ou procédures de diagnostic - Examen - Réévaluation SMR - MIDAZOLAM VIATRIS / MIDAZOLAM PANHPARMA / VALIUM / MIDAZOLAM AGUETTANT / HYDROXYZINE RENAUDIN / TRANXÈNE / DIAZEPAM RENAUDIN

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous allons passer à un dossier important qui est la réévaluation des benzodiazépines et de l'hydroxyzine dans l'indication de prémédication.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ces dossiers, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous réévaluez aujourd'hui certaines benzodiazépines et l'hydroxyzine en solution injectable. Cette réévaluation concerne sept spécialités : le TRANXÈNE, deux spécialités à base de diazepam, trois à base de midazolam et l'HYDROXYZINE RENAUDIN, sous forme de solution injectable administrée par voie intraveineuse et intramusculaire et certaines également par voie rectale. Les spécialités sont inscrites à l'hôpital et certaines également en ville.

Les indications sont les suivantes. Il s'agit de la prémédication à certaines interventions chez l'adulte et, concernant le MIDAZOLAM, également chez l'enfant de plus de 6 mois. Ces spécialités ont eu une AMM selon une procédure nationale ou une procédure de reconnaissance mutuelle.

Pour recontextualiser la réévaluation, cela fait suite à une évaluation en juillet 2023 de la spécialité LORAZEPAM XILMAC en solution injectable dans la prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.

À la suite de cette évaluation, la commission lui a octroyé un SMR insuffisant et par la suite, une réévaluation a été demandée par la CT concernant les comparateurs cliniquement pertinents disponibles par voie injectable dans l'indication de prémédication.

Les spécialités TRANXÈNE, VALIUM et DIAZÉPAM RENAUDIN ont eu un SMR faible. Un SMR important a été octroyé aux spécialités à base de midazolam et à l'HYDROXYZINE RENAUDIN. Les laboratoires revendentiquent un maintien de ces conclusions, et le laboratoire de l'HYDROXYZINE demande un SMR modéré ainsi qu'une ASMR V. Je laisserai le Professeur incis Bonnet parler de la stratégie thérapeutique, mais il faut savoir qu'il n'y a pas de recommandations de prémédication et que les pratiques sont quand même très hétérogènes.

Les données disponibles étaient issues de revues bibliographiques fournies par les laboratoires. Concernant le MIDAZOLAM, huit études ont été déposées et trois seulement ont été retenues. Six études ont été déposées et quatre retenues pour l'HYDROXYZINE. Aucune donnée d'efficacité n'a été fournie pour le clorazépate dipotassique et parmi les dix études déposées pour le DIAZÉPAM, aucune n'a été retenue selon plusieurs motifs : une absence

Commission de Transparence

Réévaluation des benzodiazépines IV dans l'indication de prémédication avant les interventions chirurgicales ou procédures de diagnostic - Examen - Réévaluation SMR - MIDAZOLAM VIATRIS / MIDAZOLAM PANHPARMA / VALIUM / MIDAZOLAM AGUETTANT / HYDROXYZINE RENA

d'évaluation de l'anxiolyse qui est l'objectif primaire de la prémédication et également pour cause de limites méthodologiques des études en termes de schéma thérapeutique hors AMM et de comparateurs ou de schémas d'étude qui n'étaient pas pertinents.

Les données disponibles pour le MIDAZOLAM étaient les suivantes. C'était trois études randomisées monocentriques, deux étaient en double aveugle et une en ouvert. C'était des études multibras qui comparaient le MIDAZOLAM au placebo ou à d'autres comparateurs tous administrés par voie intraveineuse entre 5 à 30 minutes avant l'entrée au bloc. Entre 90 et 226 patients ont été inclus.

Les résultats sur la réduction de l'anxiété étaient les suivants. Pour la première étude, on avait des résultats similaires entre les trois groupes concernant la fonction cognitive qui incluait l'anxiété, la somnolence et la sédation, sans chiffre précis fourni. La deuxième étude était la seule qui avait l'anxiété pour critère de jugement principal et elle montrait aucune différence statistiquement significative entre les groupes. Enfin, la troisième étude a montré une réduction de l'ordre de -2 points dans l'échelle VRS dans les groupes ayant eu le MIDAZOLAM contre une hausse de 0,4 à 0,6 point dans les groupes placebo.

Il est à noter que des résultats sur la sédation et la mémorisation pour deux études ont également été fournis et rapportés dans le RCP.

Concernant l'HYDROXYZINE, on a eu quatre études publiées entre 1982 et 1984, randomisées en double aveugle et monocentriques qui comparaient l'HYDROXYZINE au placebo ou alors à une autre benzodiazépine, toutes administrées par voie intramusculaire entre 60 et 90 minutes avant l'induction de l'anesthésie. Entre 90 et 180 patients étaient inclus et une réduction de l'anxiété entre -29 % et -40 % était trouvée dans la première étude. Pour la deuxième étude, c'était des résultats exploratoires selon le sexe des patients. Pour la troisième étude, c'est une réduction de l'anxiété de l'ordre de -11 à -40 %. Enfin, la dernière étude montrait qu'au moins 85 % des patients dans chaque groupe de traitement ont eu une anxiété nulle, limite ou légère.

Le profil de tolérance des benzodiazépines est bien établi. Concernant les benzodiazépines injectables, les événements indésirables principaux étaient la somnolence, la diminution de la vigilance, l'hypotonie et l'amnésie antérograde. Des réactions au site d'injection ont également été observées, une gêne locale ou un érythème. Il est préconisé une réduction de dose chez le patient âgé. Concernant l'HYDROXYZINE, les événements principaux étaient la douleur au point d'injection, la sécheresse buccale et la somnolence, avec également un risque connu d'allongement de l'intervalle QT et, de ce fait, la spécialité est contre-indiquée chez les patients avec facteur de risque et non recommandée chez les patients âgés.

Les points de discussion étaient les suivants. D'abord, on rappelle la faiblesse méthodologique des études, avec une absence de critère de jugement principal défini ainsi qu'une absence d'hypothèse de calcul du nombre de sujets nécessaires dans six des sept études. Une étude a été réalisée en ouvert, avec l'évaluation en simple aveugle par l'investigateur. Des données

d'efficacité étaient issues d'une analyse en sous-groupe exploratoire selon le sexe pour une étude.

Concernant le critère d'anxiété, il y a eu une absence de différence versus placebo rapportée par deux études, dont une qui avait l'anxiété en tant que critère de jugement principal. Deux études ont montré des valeurs chiffrées de réduction de l'anxiété numériquement plus importantes dans le groupe placebo par rapport au groupe HYDROXYZINE, même si ce ne sont pas des comparaisons formelles qui ont été réalisées. Enfin, il y a une hétérogénéité des échelles de scores utilisées qui ne permet pas d'évaluer avec précision la quantité d'effet du traitement. Il y a également des limites de transposabilité vu qu'une étude a été réalisée chez des patients âgés de 65 à 81 ans, et toutes les études HYDROXYZINE utilisaient la voie IM, qui n'est plus recommandée.

Enfin, concernant MIDAZOLAM, il y a une absence de comparaison robuste avec d'autres alternatives médicamenteuses disponibles dans cette indication.

Nous avons sollicité l'expertise du Professeur Bonnet. Juste avant, nous vous signalons que nous avons eu une sollicitation de l'ANSM concernant des cas de mésusage, qu'il évoquera juste après.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Il y a un point important pour bien comprendre ce dossier-là qui est un point de sémantique sur la définition de la prémédication, car en fait, les études présentées sont un peu confuses de ce point de vue. En fait, la prémédication est définie comme l'administration d'un médicament visant à préparer un malade à des soins ou des examens douloureux avant une anesthésie. Cela regroupe les interventions chirurgicales et tout l'interventionnel (radiologie, etc.).

Cela doit être distingué d'un autre usage d'éventuellement les mêmes produits, qui est celui de l'administration préopératoire immédiat, car dans ce cas, on peut considérer que l'objectif est différent — un objectif de sédation, et on va voir quel est l'objectif de la prémédication — et par ailleurs, que cette administration préopératoire immédiate est une partie intégrante de la technique d'anesthésie mise en place. Ce sont donc vraiment deux usages différents.

Quand on regarde le RCP ancien des benzodiazépines et de l'hydroxyzine, les objectifs de la prémédication qui étaient en tout cas avancés sont listés ici. Ce sont des objectifs très divers. On voit la réduction de l'anxiété, l'effet sédatif, la prévention de la douleur, la prophylaxie des douleurs chroniques, la réduction des frissons, etc.

En fait, aujourd'hui, je dirais que le seul objectif intéressant est celui de la réduction de l'anxiété préopératoire. L'objectif d'une sédation n'est pas un objectif de prémédication. Aussi, avec l'usage des benzodiazépines, l'amnésie que l'on peut obtenir avec une benzodiazépine n'est pas forcément un objectif de prémédication.

Pourquoi ? En fait, c'est pour différentes raisons. Sédation et amnésie sont non appropriées. Aujourd'hui, la stratégie est celle d'une coopération des patients. C'est que l'on souhaite des patients qui arrivent en pleine conscience au bloc opératoire et cela tient aussi d'une part à

un nouveau regard sur la manière de conduire les patients à l'intervention, et aussi à l'organisation des circuits de prise en charge comme l'arrivée le jour de l'opération, ce qu'on appelle le patient debout, c'est-à-dire le fait que le patient circule debout dans le bloc opératoire, les circuits opératoires avec le retour rapide à domicile. Le dernier point qui explique la régression de la prémédication médicamenteuse est qu'on se rend compte que par une approche empathique, on obtient aussi bien qu'avec un médicament, que ce soit une benzodiazépine ou autre chose.

L'étude qui a fait un peu tourner les pratiques au moins en France est celle-ci. Elle date de 2015. Cela concerne le LORAZEPAM, un produit qui n'est pas discuté aujourd'hui, mais qui est une benzodiazépine. C'est une étude qui était sortie dans le JAMA, qui comparait une prémédication LORAZEPAM versus l'absence de prémédication versus une prémédication de type placebo, avec des cohortes de patients qui étaient de plus de 300 dans chaque groupe.

Ensuite, il y avait une évaluation très serrée sur le confort des patients, le vécu des patients dans différents aspects (la douleur, l'attention, etc.). En fait, les résultats étaient strictement identiques dans les trois groupes, et le sous-groupe de patients mesuré comme anxieux avait également des résultats identiques. C'est-à-dire que sans prémédication ou avec une prémédication placebo, cela faisait aussi bien que le LORAZEPAM.

On est en 2015 et à ce moment, le message qui est véhiculé — j'ai extrait cela d'une conférence d'actualisation de la Société française d'anesthésie et réanimation qui avait eu lieu en 2015 — s'il y a une phrase à retenir dans l'encadré rouge, c'est « les agents modernes de l'anesthésie rendent désormais la prémédication inutile pour faciliter l'induction et la conduite de l'anesthésie, mais le rituel de sa prescription demeure. ».

Cette phrase est également importante parce que cela veut dire que, l'habitude faisant force de loi, on ne peut pas nier que même peut-être encore aujourd'hui, il y a un certain nombre de patients qui vont être prémediqués de façon médicamenteuse, mais il y a presque dix ans, on était déjà dans l'idée de l'abandon de la prémédication médicamenteuse.

À la lumière de ce contexte, on peut analyser les résultats de la façon suivante. En ce qui concerne le DIAZEPAM, vous avez vu que les données remontent à plus de trente ans. Ce que l'on peut conclure, c'est qu'il y a un effet sédatif et amnésiant qui est démontré en circonstances de prémédication ou pas d'ailleurs, dans d'autres circonstances, sauf que ces faits ne nous intéressent pas dans le contexte de la prémédication.

La deuxième chose est que la plupart des études qui datent de la fin des années 1980 concernent l'administration intramusculaire, qui est un non-sens en termes de prémédication parce que cela fait mal et on cherche justement à mettre les gens en situation confortable. Enfin, les études listées ont pour objectif de mesurer l'effet sédatif obtenu avant un geste invasif. Ce sont quatre études. Vous voyez qu'elles concernent essentiellement l'endoscopie digestive, un sujet dont nous avons discuté récemment à propos du rémimazolam, donc cela ne concerne pas vraiment le contexte de la prémédication tel que je vous l'ai défini précédemment.

Par ailleurs, l'attention est attirée sur un certain nombre de choses. Parfois, on observe des réactions paradoxales après l'administration de DIAZÉPAM, même si c'est extrêmement rare, mais c'est antinomique avec ce que l'on souhaite, et puis, chez les gens âgés notamment, il y a un risque de chute qui n'est pas non plus négligeable après administration de DIAZÉPAM du fait de l'effet sédatif notamment.

Le deuxième produit est l'HYDROXYZINE. Dans le cadre de l'HYDROXYZINE, il n'y a aucune donnée nouvelle depuis pratiquement quarante ans et là encore, les études qui étaient effectuées, c'était une administration intramusculaire donc qui ne nous intéresse pas a priori. Sur ces études que j'ai listées ici, il y en a une seule qui montre qu'on obtient une anxiolyse supérieure à ce que l'on obtient avec les placebos, celle de Vink qui datait de 1972 et encore que, c'est sur un timing qui est à 30 minutes et on ne le retrouve pas au-delà. Mais surtout, finalement, aussi bien les protocoles d'anesthésie qui suivent que les comparateurs ne sont plus d'actualité.

Par exemple, la mépéridine ou le dropéridol sont des produits qui ne sont plus utilisés en prémédication et pour la mépéridine, plus du tout utilisé actuellement. Il n'y a pas d'élément très convaincant concernant l'HYDROXYZINE en matière d'anxiolyse. Par ailleurs, traditionnellement, dans la pratique clinique, on prémédiquait par l'HYDROXYZINE les patients qui étaient plutôt âgés sur le mode d'une croyance que l'effet de l'HYDROXYZINE était justement moins incisif que celui des benzodiazépines.

Or, en fait, l'HYDROXYZINE fait partie de la longue liste des produits qui allongent le QT, avec donc un risque de ce côté-là, et notamment chez les personnes âgées. En fait, sur 10 ans, on a 259 événements indésirables graves qui ont été rapportés par le PRAC. En fait, l'attention est attirée actuellement sur l'idée qu'HYDROXYZINE et sujets âgés ne font pas forcément bon ménage comme on le pensait antérieurement.

Enfin, concernant le MIDAZOLAM, les études concernant l'administration intramusculaire, je ne reviens pas sur ce point. C'est vrai qu'on observe un effet anxiolytique parfois supérieur au placebo. Les comparateurs qui sont utilisés dans les études sont la dexmédétomidine qui n'est pas utilisée en prémédication et dans l'étude de Lazo, on a le propofol et le placebo, mais finalement, le niveau d'anxiété obtenu est le même avec le propofol et le placebo, et par contre, on a un effet amnésiant avec le MIDAZOLAM. Quant à l'étude de Richardson, c'est une administration qui correspond à ce que j'ai évoqué précédemment, c'est-à-dire seulement 10 minutes avant une anesthésie générale donc on peut considérer que c'est intégré à la technique d'anesthésie générale.

La conclusion pourrait être la suivante. C'est-à-dire qu'il n'y a pas d'apport des produits listés dans l'indication de la prémédication. On pourrait même ajouter qu'on pourrait se demander quel est l'apport de la prémédication dans la prise en charge des patients. La proposition est donc celle, dans l'indication de la prémédication, d'un SMR insuffisant, avec une attention particulière sur l'effet de l'HYDROXYZINE sur l'espace QT.

En revanche, ce n'est pas l'objet ici, mais il reste une utilisation pour la sédation, et on en a déjà discuté dans le cadre de l'endoscopie digestive à propos du rémimazolam. Il y a un certain nombre d'études qui montrent qu'on obtient un effet sédatif dans le périmètre de l'anesthésie et ce n'est pas l'indication discutée aujourd'hui puisque c'est hors périmètre de la prémédication. Pour la prémédication, c'est SMR un insuffisant et pour la sédation, un SMR inchangé. Voilà la proposition.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Merci infiniment, cher Francis, de nous avoir résumé cette affaire. Ce qui est tout à fait étonnant, c'est de savoir qu'il y a eu un énorme délai entre le moment des essais randomisés, le fait que la SFAR évolue dans ses concepts en 2015 et que le dossier arrive dans les mains de Francis, qui nous l'a tout à fait clarifié, en 2024. C'est quand même assez sidérant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Peut-être que Francis a un commentaire à te faire.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Du point de vue clinique, c'est la force de l'habitude. Même aujourd'hui, il y a encore des établissements où probablement on utilise une prémédication médicamenteuse, et comme en plus c'est ce que l'on pourrait appeler un soin de routine, la force de l'habitude est vraiment ancrée, mais il y a quand même clairement une position de sociétés savantes qui est celle que je vous ai montrée et vous avez vu, sur la qualité des études, de quoi il en relevait.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai un petit commentaire qui est aussi une question. Tu nous as quand même dit que l'efficacité qui était potentiellement intéressante était le côté anxiolytique. Ne penses-tu pas que nous devons peut-être laisser une porte ouverte en situation d'anxiété particulière avant une intervention ? Je te dis cela avec une petite pensée pour le midazolam en pédiatrie.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Merci de cette question. J'ai interrogé les anesthésistes pédiatres pour avoir leur point de vue là-dessus. D'une part en pédiatrie, la tendance globale est la même que chez les adultes, avec d'autres moyens comme la distraction ludique. Par exemple, il y a des blocs opératoires où les enfants viennent avec une petite auto, avec leur doudou et on pense que cela fait aussi bien que la prémédication médicamenteuse. Il y a aussi un travail avec les parents au bloc opératoire. C'est un peu ambivalent, mais c'est aussi utilisé.

Étymologiquement, effectivement, chez l'enfant, il peut être intéressant d'avoir notamment le midazolam pour lequel existe une forme orale, mais en fait, cet usage se rapproche plus d'un usage sédatif. Par exemple, on a cité l'exemple de l'IRM où il faut l'immobilité complète, et pour les enfants cela peut être difficile, mais finalement, c'est un usage sédatif, ce n'est pas un usage de prémédication. On peut garder cet usage-là, comme je l'ai dit, et cela vaut aussi chez l'adulte avec cet objectif de sédation. Cela s'en rapproche, ou c'est même équivalent, de ce que l'on appelle la sédation pour les gestes invasifs, typiquement l'endoscopie digestive.

Le deuxième aspect, si on décortique la question, ce sont les gens qui ont un niveau d'anxiété plus élevé. Vous avez vu qu'avec le lorazépam, cette étude avait l'intérêt d'extraire la population qui avait des scores d'anxiété qui étaient élevés, et quand on travaillait sur ce sous-groupe, même si ce n'est pas bien de travailler sur un sous-groupe, on le sait, il n'y avait pas de différence par rapport aux résultats globaux. C'est-à-dire que chez les sujets anxieux, finalement, quand on leur parle de façon adaptée, qu'on leur donne des explications et qu'on les accompagne avant une intervention, on fait aussi bien que si on leur donnait une prémédication médicamenteuse.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, ok. Merci.

Mme le Dr EIDEN, membre de la CT.- Merci Francis, c'était très intéressant. Je voulais te poser une question. Là, nous n'avons vu que des formes intraveineuses parce que c'était l'objet dans ce contexte-là. Tes conclusions sont-elles les mêmes sur une forme par voie orale ?

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Oui, c'est la même chose, tout à fait.

Mme le Dr EIDEN, membre de la CT.- Ce que je vois dans la pratique, c'est une prescription de XANAX.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Bien sûr, mais c'est la même chose.

Mme le Dr EIDEN, membre de la CT.- On est d'accord. De manière globale, sur l'ensemble des benzodiazépines et de l'hydroxyzine, c'est : pas de prémédication dans un but anxiolytique.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Absolument.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sourad, au nom de l'ANSM, voulait prendre la parole.

Mme FAIDI, pour l'ANSM.- Bonjour, merci. Il y a également Marion Perrin qui est en charge de cette gamme de produits à l'ANSM et qui est évaluateuse en pharmacovigilance. Nous voulions vous faire un retour terrain sur un certain nombre de signaux que nous avons eus, des cas graves de pharmacovigilance, notamment chez des enfants qui ont reçu en prémédication du pentobarbital et de l'HYDROXYZINE.

Ce sont des cas essentiellement par voie orale, et avec des effets graves à type de convulsions, d'ataxie, de difficultés à la marche. Comme ce sont des produits avec des durées de vie assez longue, cela nous a un peu inquiétés. Je vais laisser la parole à Marion pour expliquer la prise en charge notamment des cas qui ont été traités par voie orale chez les dentistes.

Mme PERRIN, pour l'ANSM.- Bonjour, nous avons eu récemment trois cas par un chirurgien-dentiste libéral. Il y a eu une prescription d'HYDROXYZINE en prémédication de chirurgie dentaire chez des enfants et adolescents, comme cela a été dit avec des effets graves. Il y a un CRPV qui nous a remonté le souhait d'avoir un protocole de prémédication en chirurgie dentaire chez les enfants.

Suite à cela, nous avions sollicité la SFAR qui nous avait indiqué que la prémédication était actuellement largement remise en cause. Nous avions également sollicité l'Ordre national des chirurgiens-dentistes qui nous disait que c'était utilisé en prémédication, mais que c'était plutôt pratiqué en milieu hospitalier qu'en cabinet libéral en général.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas forcément rassurant pour autant, c'est vrai. En tout cas, la décision comprendra et impactera aussi les chirurgiens-dentistes. Souad, quand vous avez pris la parole, vous avez aussi parlé d'un barbiturique. C'est un peu différent.

Mme FAIDI, pour l'ANSM.- Tout à fait, c'est le pentobarbital chez un enfant de 5 ans en prémédication pour une IRM. C'était l'un des premiers cas qui nous avaient été remontés et qui nous avaient alertés à ce moment-là.

M. le Pr COCHAT, Président.- En l'occurrence il n'est pas concerné, mais je suis d'accord, je pense qu'on peut le mettre aussi.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Sur le fond, c'est la même chose.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui avec peut-être même des problèmes de tolérance encore plus importants du fait d'une demi-vie différente, etc. Moi, je suis d'accord. Ce qui est surprenant, Francis, c'est qu'il n'y ait pas de recommandation de la SFAR.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- C'est vrai. Je n'ai pas de commentaire particulier. Il y a beaucoup de recommandations de la SFAR, mais il n'y en a pas eu. Sur le sujet des dentistes, par contre, la SFAR a été sollicitée pour une interface avec l'anesthésie et la position de la société était régulièrement de dire qu'en cabinet dentaire, ce n'était pas le lieu d'importer des produits à usage sédatif, et encore plus à usage anesthésique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. Je connais même des dentistes qui sont radicalement opposés à cela sur le principe.

Maintenant, il existe un système de labélisation des recommandations par la Haute Autorité de Santé. C'est à dire qu'il y a deux catégories de recommandations. Il y a les recommandations qui sont « made in » et « by » Haute Autorité de Santé, et puis il y a aussi les labélisations des sociétés savantes pour lesquelles le process est très précisément établi, et peut-être que la SFAR pourrait se pencher sur une recommandation qui pourrait être labélisée par la Haute Autorité de Santé sur ce sujet ensuite.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Je vais interroger le board actuel sur ce point-là, cela me paraît effectivement pertinent.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu me diras, s'il y a un SMR insuffisant sur tous ces produits, ce ne sera peut-être plus très utile.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Les recommandations s'adressent aussi aux pratiques des professionnels, donc cela permet de clarifier une fois de plus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. Jean-Christophe ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais juste insister sur le fait qu'il faut peut-être que les actes d'anesthésie soient réservés aux anesthésistes. On voit qu'il y a toute une série de professionnels de santé, tels que les dentistes, qui finalement se sont arrangés. Lorsque vous regardez dans le dictionnaire VIDAL, au mot « prémédication », vous avez « prémédication aux explorations fonctionnelles, avant anesthésie, etc. », vous avez l'hydroxyzine et vous avez toutes ces recommandations donc quelque part, il va falloir faire un sacré ménage.

M. le Pr COCHAT, Président.- De quoi émanent ces recommandations ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est-à-dire que si tu prends le mot « prémédication », dans « indications », dans le VIDAL, tu as prémédication aux explorations fonctionnelles, prémédication avant anesthésie, prémédication avant anesthésie pour prévenir les réactions vagales, etc., et il y a toute une liste qui, par conséquent, cite ces produits.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, parce que cela vient de l'inscription préalable de ces produits.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Oui.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je suis d'accord, mais ce que je veux dire par là c'est qu'au bout de quarante ans, il serait utile que la Société française d'anesthésie et de réanimation rappelle que les actes d'anesthésie ou entourant l'anesthésie doivent être faits normalement par des anesthésistes et non pas par toute une série de professionnels de santé tels que les dentistes pour éviter les cas qui viennent de nous être décrits, de pentotal en intrarectal pour une extraction dentaire ou que sais-je encore.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- On s'éloigne peut-être un peu du sujet. C'est un peu plus compliqué. L'acte d'anesthésie doit être fait par un professionnel de santé qui a l'expertise dans ce domaine. Néanmoins, l'usage des produits, c'est différent. Par exemple, les urgentistes utilisent des produits anesthésiques pour un certain nombre d'actes douloureux. Effectivement, à partir du moment où ils ont une formation et où les conditions de monitorage sont adaptées, il n'y a pas de raison de s'opposer à cela. Ce sont deux aspects qu'il faut considérer.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- On va dire quand même que les urgentistes sont fondés à utiliser ce genre de médicament à peu près régulièrement alors que peut-être que d'autres professionnels de santé, tels que les chirurgiens-dentistes, voilà.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais on retourne dans le commentaire de sédation qu'avait fait Francis.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Tout à fait.

Un chef de projet, pour la HAS.- Est-ce qu'au vu des signaux qui ont été rapportés par l'ANSM, il est prévu de revoir le RCP ou même le BR du côté de l'ANSM ?

Mme FAIDI, pour l'ANSM.- Pour le moment, il n'est pas prévu de le revoir parce que nous n'avons pas suffisamment de données pour déclencher une revue du BR. C'est pour cela que nous nous étions rapprochés de la SFAR et de l'Ordre professionnel des dentistes pour déjà voir comment on pouvait améliorer les pratiques en les encourageant à mettre en place des recommandations. Nous nous étions rapprochés de la Haute Autorité de Santé également. Aujourd'hui, nous n'avons pas suffisamment de données pour déclencher une revue du BR.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Je propose que nous passions au vote. Le vote concerne le SMR. Je vous propose de vous prononcer sur un SMR suffisant ou insuffisant sur l'ensemble des produits.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ne faut-il pas que, comme l'a proposé Francis, nous fassions la sédation d'un côté et la prémédication de l'autre ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais justement, là, nous n'avons pas l'indication de sédation, donc je ne sais pas si nous devons nous prononcer sur l'indication de sédation. Ce ne sont que les préférences.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Nous en avons discuté. La confusion venait du fait que, dans les études qui soutenaient la prémédication, c'était des études en partie de sédation. C'est pour cela qu'on a voulu les écarter. Effectivement, la proposition de SMR insuffisant se rapporte à la prémédication.

M. le Pr COCHAT, Président.- Là, la question qui nous est posée quand je relis les indications AMM qui sont sur la diapositive, ce ne sont vraiment que les préférences, donc je crois qu'il faut que nous nous prononcions que par rapport à cela. Que préconises-tu, Charlotte ?

Mme MASIA, pour la HAS.- Oui, c'est cela.

Un chef de projet pour la HAS.- Ce qui était proposé c'était effectivement le SMR, mais seulement dans le périmètre de la prémédication. Par contre, c'est ce que nous avons mentionné dans le tableau en toute fin de ligne, dans la place dans la stratégie thérapeutique, il faudra bien redéfinir la prémédication et par contre, dire que les médicaments qui ont l'AMM dans l'induction de l'anesthésie conservent leur place dans la stratégie thérapeutique dans un autre périmètre qui est bien distinct de celui concerné par la réévaluation.

Vous voyez également que dans les recommandations au moment du vote, le chef de projet vous a affiché, au regard des discussions qu'il y a eu, de réévaluer potentiellement l'indication de prémédication pour l'ensemble des benzodiazépines et hydroxyzine dans la voie orale au regard de ce qui a été débattu, dans un second temps.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le temps est quasiment écoulé.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- Pour continuer, faut-il bien dire « prémédication à l'anesthésie » ou « prémédication à l'anxiolyse pour l'anesthésie » ? Faut-il préciser à ce point pour être sûr de ce dont on parle ? On a beaucoup parlé d'anxiolyse. Faut-il dire « prémédication à l'anxiolyse » ou pas ? Je ne sais pas.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Il faut dire « prémédication à l'anesthésie ».

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- C'était tout.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous passions au vote, ~~sur table~~ SMR dans l'indication prémédication pour les quatre produits cités.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 21 voix pour un SMR insuffisant et 1 abstention.

M. DIATTA, pour la HAS.- Pouvons-nous l'adopter sur table Pierre ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, nous pouvons l'adopter sur table sans problème.