



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
9 novembre 2017

Date d'examen par la Commission : 25 octobre 2017

prednisolone

HYDROCORTANCYL 2,5 POUR CENT, suspension injectable

B/1 flacon de 5 ml (CIP : 34009 305 155 8-7)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	H02AB06 (Glucocorticoïdes)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« En injection épidurale : radiculalgies »

SMR	Faible dans l'indication en injection épidurale : radiculalgies.
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le faible niveau de preuve des données d'efficacité qui suggèrent une efficacité au mieux faible et de courte durée sur la douleur, - l'absence de données sur une éventuelle diminution du recours aux antalgiques systémiques, à la chirurgie ou de la durée d'incapacité, - le renforcement des précautions d'emploi et des contre-indications du RCP de HYDROCORTANCYL visant à limiter le risque de complications neurologiques graves au cours des infiltrations épidurales, <p>la Commission considère que HYDROCORTANCYL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des radiculalgies en injection épidurale.</p>
ISP	En l'absence de nouvelles données pertinentes portant sur la réduction de mortalité ou de morbidité, l'amélioration de qualité de vie, la modification de l'organisation des soins, la spécialité HYDROCORTANCYL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>HYDROCORTANCYL est un traitement médicamenteux de dernier recours avant la chirurgie dans certaines radiculalgies évoluant depuis plusieurs mois et résistantes aux traitements médicaux bien conduits incluant notamment le repos, les traitements antalgiques et AINS.</p> <p>Il est rappelé que HYDROCORTANCYL est contre-indiqué en injection épidurale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - sur rachis cervical par voie foraminale radioguidée ou non ou par voie postérieure - sur rachis lombaire par voie foraminale radioguidée ou non. <p>L'injection de HYDROCORTANCYL sur rachis opéré est un facteur de risque d'effets indésirables neurologiques graves, en particulier d'infarctus médullaire. Chez un patient opéré du rachis, avant d'envisager une injection épidurale par voie postérieure ou par voie articulaire postérieure il reviendra au médecin d'évaluer les risques et les bénéfices dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. La décision doit être partagée avec le patient. Afin de diminuer les risques neurologiques, l'injection doit se faire à distance de l'étage opéré ou par la voie du hiatus sacro-coccygien.</p>
Recommandations	La Commission recommande que la mise en place d'un traitement par HYDROCORTANCYL sur rachis opéré soit décidée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au regard du risque d'effets indésirables neurologiques graves.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date de l'AMM (procédure nationale) : initiée le 22/10/1974 et validée le 09/03/1998 Rectificatif en date du 03/08/2017 (annulant et remplaçant la notification du 07/07/2017) portant notamment sur les paragraphes contre-indications, mises en garde spéciales et précautions d'emploi, effets indésirables (cf. annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 H Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H02 Corticoïdes à usage systémique H02A Corticoïdes à usage systémique non associés H02AB Glucocorticoïdes H02AB06 Prednisolone

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite une demande de réévaluation du service médical rendu (SMR) de HYDROCORTANCYL (prednisolone) de insuffisant à modéré dans l'indication « en injection épidurale : radiculalgies », car suite à des problèmes de fabrication, ALTIM (cortivazol) n'est plus disponible en France depuis février 2017, et suite aux modifications de l'AMM de HYDROCORTANCYL.

En date du 17 septembre 2014, la commission de la Transparence avait réévalué HYDROCORTANCYL (prednisolone) et ALTIM (cortivazol), utilisés en injection épidurale dans les radiculalgies, afin de faire le point sur les données cliniques disponibles et de préciser leur place dans la stratégie de traitement des radiculalgies. Les données, de faible niveau de preuve, suggéraient une efficacité faible et de courte durée sur la douleur de ces deux corticoïdes. En raison de l'identification en France de cas d'accidents neurologiques, en particulier d'infarctus médullaire, survenus en lien avec l'injection épidurale de HYDROCORTANCYL, la Commission avait estimé que le SMR de HYDROCORTANCYL restait insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale en injection épidurale dans les radiculalgies. En l'absence de nouveau signal de tolérance pour ALTIM, la Commission avait estimé que son SMR était faible.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Ce sont celles de la corticothérapie locale, lorsque l'affection justifie une forte concentration locale. Toute prescription d'injection locale doit faire la part du danger infectieux notamment du risque de favoriser une prolifération bactérienne.

Ce médicament est indiqué dans les affections:

- Rhumatologiques :
 - injections intra-articulaires: arthrites inflammatoires, arthrose en poussée,
 - injections péri-articulaires: tendinites, bursites,
 - injections des parties molles: talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren,
 - **injections épidurales: radiculalgies,**
 - injections intradurales: radiculalgies en cas d'échec d'autres traitements (résistantes aux injections épidurales) ou à l'occasion d'analyse du liquide céphalorachidien.

- Dermatologiques : cicatrices chéloïdes.
- Néoplasiques : injections intradurales dans les méningites leucémiques et tumorales.
- Ophtalmologiques : injections périoculaires dans certaines atteintes inflammatoires du segment antérieur avec participation de l'uvée intermédiaire.
- ORL: irrigations intrasinusiennes dans les sinusites subaiguës ou chroniques justifiant un drainage.»

04 POSOLOGIE

« Voies locales : de 1/2 à 2 ml selon le lieu de l'injection et l'affection à traiter.

Ne pas administrer plus de 2 ml par injection.

Il faut éviter que l'injection ne soit trop superficielle en raison du risque d'atrophie sous-cutanée.

L'injection ne sera répétée qu'en cas de réapparition ou de persistance des symptômes.

Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébulisateur.

Mode d'administration

Equivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone = 5 mg de prednisolone.

Voie injectable locale. Ne pas administrer par voie I.V. ni par voie I.M.

Agiter avant emploi.»

« Mises en garde spécifiques à la voie épidurale

- HYDROCORTANCYL est un corticoïde particulaire, qui en cas d'injection involontaire dans un vaisseau (artériole notamment), expose à un risque d'accident ischémique médullaire grave. La voie épidurale doit donc être utilisée avec prudence.
- L'injection sur rachis opéré est un facteur de risque d'effets indésirables neurologiques graves. En cas d'injection épidurale par voie postérieure ou articulaire postérieure, sur rachis opéré, la vascularisation de la zone pouvant avoir été modifiée, il reviendra au médecin de décider de la nécessité d'une infiltration. Celle-ci doit se faire à distance de l'étage opéré, afin de diminuer le risque d'injection involontaire dans un vaisseau et après évaluation des risques et des bénéfices lors d'une concertation pluridisciplinaire. »

05 BESOIN MEDICAL

La lombo-radiculalgie d'origine discale, maladie fréquente, correspond à la compression par une hernie discale, des racines L3 ou L4 (cruralgie), L5 ou S1 (sciatique), responsable d'une douleur lombaire, avec irradiation radiculaire dans le membre inférieur, parfois associée ou remplacée par des paresthésies distales.

Quel que soit le devenir de la hernie discale, l'évolution se fait spontanément vers la guérison, généralement en quelques mois : 80 % à 2 mois, 95 % à 1 an. La lombosciatique peut toutefois se compliquer d'une paralysie L5 ou S1 ou, plus exceptionnellement, d'un syndrome de la queue de cheval. Des récurrences ultérieures sont possibles, de même que la persistance de lombalgies au décours de l'épisode aigu.

La névralgie cervicobrachiale traduit la souffrance d'une racine nerveuse du plexus brachial (5^e, 6^e, 7^e, 8^e cervicales ou 1^{re} thoracique). On distingue les névralgies cervicobrachiales communes et les névralgies cervicobrachiales symptomatiques (inflammatoires, infectieuses, tumorales). Parmi les névralgies cervicobrachiales communes, les névralgies d'origine arthrosique, surtout après 40 ans, correspondent à une compression par un nodule disco-ostéophytique ; les névralgies cervicobrachiales d'origine discale, surtout chez le sujet jeune, traduisent une compression par une « hernie molle ».

Les objectifs de la prise en charge des radiculalgies sont :

- Le traitement de la douleur,
- Le dépistage des patients nécessitant une intervention chirurgicale urgente,
- La prévention des récurrences

Le traitement de 1^{ère} intention des radiculalgies comprend le repos, les AINS sur une durée courte et les antalgiques. Les myorelaxants sont parfois utilisés.

Les infiltrations de corticoïdes peuvent viser :

- L'espace épidural (voies inter-épineuses, interlaminaire et voie du hiatus sacro-coccygien)
- Le foramen intervertébral (voie foraminale)
- La cavité articulaire postérieure (voie articulaire postérieure)¹.

L'administration de corticoïde par injection épidurale ne peut s'envisager qu'après échec du traitement de première intention dans les cas de lomboradiculalgies et de névralgies cervicobrachiales rebelles dont les causes habituelles sont la hernie discale et l'arthrose intervertébrale.

Les alternatives non médicamenteuses comprennent les tractions vertébrales, les orthèses lombaires ou les corsets. La chirurgie est un traitement de dernier recours.

En l'absence de disponibilité d'ALTIM, utilisable en seconde intention dans le traitement de certaines radiculalgies évoluant depuis plusieurs mois et résistantes aux traitements médicaux bien conduits, chez un patient bien informé des risques inhérents à cette pratique, le besoin médical, en cas de résistance aux traitements médicaux bien conduits par AINS et antalgiques, est désormais non couvert.

¹ Il ne s'agit pas d'une voie épidurale.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
ALTIM 3,75 mg/1,5 ml, suspension injectable en seringue pré-remplie (cortivazol) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Oui	Ce sont celles de la corticothérapie locale lorsque l'affection justifie une forte concentration locale. Toute prescription d'injection locale doit faire la part du danger infectieux, notamment du risque de favoriser une prolifération bactérienne. Ce produit est indiqué dans les affections rhumatologiques: - En injection intra-articulaire : arthrites inflammatoires, arthrose en poussée. - En injection périarticulaire : tendinites, bursites. - En injection des parties molles : talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren. - En injection épidurale : radiculalgies	17/09/2014	Faible	Oui mais arrêt de distribution en février 2017

*Classe pharmaco-thérapeutique

Certains AINS sont indiqués dans le traitement de courte durée des radiculalgies avec une administration orale (alminoprofène, diclofénac, étodolac, flurbiprofène, ibuprofène, indométacine, kétoprofène, naproxène et ténoxycam) ou rectale (indométacine, kétoprofène et naproxène) ou injectable en intramusculaire (kétoprofène).

Les antalgiques et les myorelaxants sont également une alternative dans cette indication.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les tractions vertébrales, les orthèses lombaires ou les corsets peuvent être indiqués dans les radiculalgies. Les techniques chirurgicales restent une alternative de dernier recours.

► Conclusion

ALTIM 3,75 mg/1,5 ml est le comparateur cliniquement pertinent de HYDROCORTANCYL ; mais n'est plus disponible en France depuis février 2017.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Sans objet.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	19 novembre 1999 (Réévaluation du SMR)
Indications	En injection épidurale : radiculalgies
SMR	Les injections épidurales et intradurales ont une utilisation marginale, elles n'apportent pas de Service Médical Rendu.

Date de l'avis (motif de la demande)	26 novembre 2008 (Renouvellement d'inscription)	20 novembre 2013 (Renouvellement d'inscription)
Indications	<p>Ce sont celles de la corticothérapie locale, lorsque l'affection justifie une forte concentration locale. Toute prescription d'injection locale doit faire la part du danger infectieux notamment du risque de favoriser une prolifération bactérienne.</p> <p>Ce médicament est indiqué dans les affections:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rhumatologiques : <ul style="list-style-type: none"> ○ injections intra-articulaires: arthrites inflammatoires, arthrose en poussée, ○ injections péri-articulaires: tendinites, bursites, ○ injections des parties molles: talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren, ○ injections épidurales: radiculalgies, ○ injections intradurales: radiculalgies en cas d'échec d'autres traitements (résistantes aux injections épidurales) ou à l'occasion d'analyse du liquide céphalorachidien. • Dermatologiques : cicatrices chéloïdes. • Néoplasiques : injections intradurales dans les méningites leucémiques et tumorales. • Ophtalmologiques : injections périoculaires dans certaines atteintes inflammatoires du segment antérieur avec participation de l'uvée intermédiaire. • ORL: irrigations intrasinusiennes dans les sinusites subaiguës ou chroniques justifiant un drainage. 	
SMR	Important dans les indications de l'AMM. Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM à l'exception des radiculalgies.	Important dans les indications de l'AMM à l'exception des radiculalgies où il reste insuffisant.

Date de l'avis (motif de la demande)	17 septembre 2014 (Réévaluation du SMR à la demande de la Commission)
Indications	En injection épidurale : radiculalgies
SMR	Insuffisant

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité n'a été identifiée avec l'acétate de prednisolone dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation.

Le laboratoire a identifié 4 méta-analyses évaluant l'efficacité des infiltrations épidurales de corticoïdes injectables :

- Chou 2015² dans le traitement des radiculalgies lombaires (sciatiques selon les auteurs) ou de la sténose rachidienne lombaire,
- Liu 2015³ dans le traitement des radiculalgies de la sténose rachidienne lombaire,
- Liu 2016⁴ qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité des infiltrations épidurales de corticoïdes par voie foraminale versus la voie caudale dans le traitement de la sciatique.
- Et la méta-analyse en réseau de Lewis 2015⁵ qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité relative de différents traitements médicamenteux ou non médicamenteux de la sciatique,

Dans la mesure où ces méta-analyses n'ont pas évalué spécifiquement l'efficacité de l'acétate de prednisolone en injection épidurale dans les radiculalgies, leurs résultats ne sont pas détaillés dans le présent avis.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

Sans objet.

9.2.2 Données issues de la littérature

Dix-neuf cas d'accidents neurologiques graves publiés entre 2002 et 2016^{6,7,8,9,10,11,12,,13,14,15,16,17,18} avec des corticoïdes particuliers ont été identifiés dans la littérature. Parmi ceux-ci, 7 cas faisaient suite à l'administration d'HYDROCORTANCYL^{11,12,15,16} (cf tableau ci-dessous)..

² Chou R, Haschimoto R, Friedly J et al. Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis. *Ann Intern Med* 2015; 163:373-81.

³ Liu K, Lui P, Liu R, et al. Steroid for epidural injection in spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Design, development and therapy* 2015; 9:707-76.

⁴ Liu J, Zhou H, Lu L et al. The effectiveness of transforaminal versus caudal routes for epidural steroid injections in managing lumbosacral radicular pain. A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2016 ;95 Doi :10.1097/MD.0000000000003373.

⁵ Lewis R, Williams N, Sutton A et al. Comparative clinical effectiveness of management strategies for sciatica: systematic review and network meta-analysis. *Spine J* 2015;15:1461-77.

⁶ Houten JK, Errico TJ. Paraplegia after lumbosacral nerve root block: report of three cases. *Spine J* 2002; 70-5.

⁷ Huntoon MA. Paralysis after transforaminal epidural steroid injection and previous spinal surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:494-5.

⁸ Glaser SE, Falco F. Paraplegia following a thoracolumbar transforaminal epidural steroid injection. *Pain Phys* 2005; 8:309-14.

⁹ Somayagi HS, Saifuddin A, Casey AT, et al. Spinal cord infarction following therapeutic computed tomography-guided left L2 nerve root injection. *Spine* 2005;30:E106-E108.

¹⁰ Bilir A, Gulec S. Cauda equina syndrome after epidural steroid injection: a case report. *J Manipul Physiol Therp* 2006 ; 29 :492.

¹¹ Quintero N. Paraplégie à la suite d'une infiltration foraminale lombaire : revue de la littérature à propos d'un cas. *Ann Read Med Phys* 2006 ;49 :242-7.

¹² Lenoir T. Paraplégie secondaire à une infiltration épidurale interlaminaire lombaire, à propos d'un cas. *Rev Chir Orthop* 2008; 94:697-701.

¹³ Kennedy DJ, Dreyfuss P, Aprill CN, Bogduk N ; Paraplegia following image-guided transforaminal lumbar spine epidural steroid injection : two case reports. *Pain Medicine* 2009 ;10 :1389-94.

Tableau 1: Cas publiés d'accidents neurologiques graves après infiltrations rachidiennes lombaires avec HYDROCORTANCYL

Auteur Année	Age/ Sexe	Type infiltration	ATCD chirur.	Signes Cliniques et IRM	Evolution
Quintero 2006 ¹¹	40 ans M	Epidurale foraminale L4L5 SCOPIE	-	Paraplégie T12 IRM : RAS	Récupération partielle
Lenoir 2008 ¹²	42 ans M	Epidurale interlaminar L1L2 SCOPIE	+	Paraplégie Ischémie cône médullaire	Non précisée
Wybier 2010 ¹⁶	46 ans M	Foraminale L5S1 G SCOPIE	+	Paraplégie T10 IRM hypersignal cône	Non précisée
Wybier 2010 ¹⁶	78 ans F	Foraminale L3L4 G SCOPIE	+	Paraplégie T12 IRM hypersignal cône	Non précisée
Wybier 2010 ¹⁶	63 ans M	Foraminale L5S1 D SCOPIE	-	Paraplégie transitoire puis déficit L5 persistant IRM hypersignal cône Moelle élargie	Déficit L5 persistant
Wybier 2010 ¹⁶	64 ans M	IAP L L5 G SCOPIE	+	Paraplégie T12 IRM hypersignal cone	Non précisée
Theffenne 2010 ¹⁶	54 ans M	Epidurale interépineuse	+	Paraplégie Ischémie T2 T6-T9 cône	Récupération partielle

Dans 4 cas sur 7, l'infiltration était foraminale et dans 3 cas sur 7, l'injection était interépineuse ou interlaminar, Dans 5 cas sur 7, des antécédents chirurgicaux locaux étaient rapportés.

9.2.3 Données d'une société d'assurance mutuelle

Deux cas d'accidents neurologiques graves après infiltrations rachidiennes lombaires d'HYDROCORTANCYL ayant fait l'objet d'une déclaration ont été identifiés par le Sou Médical interrogé en décembre 2016. Le 1^{er} cas concerne un homme âgé de 82 ans ayant reçu une infiltration d'HYDROCORTANCYL en para vertébral gauche, sans antécédent chirurgical rachidien pour lequel a été rapporté un déficit des membres inférieurs avec atonie sphinctérienne anale et globe urinaire avec une sensibilité périnéale conservée. L'évolution a été favorable, permettant une autonomie complète en 10 mois. La conclusion du groupe des experts a été qu'une infiltration foraminale a pu être réalisée involontairement.

Le 2^d cas concerne une femme âgée de 47 ans ayant reçu une infiltration épidurale par voie postérieure d'HYDROCORTANCYL L4 L5 sous contrôle radiologique, sans antécédent chirurgical rachidien, avec céphalées au décours et 10 jours après l'injection un hématome pariétal gauche avec hémiparésie droite. La conclusion du groupe des experts a été que l'accident n'était pas lié à un accident de nature ischémique.

9.2.4 Données issues de la FDA

En 2014, la FDA¹⁹ a analysé le bénéfice et les risques neurologiques liés à l'utilisation en injection épidurale des corticoïdes dans les radiculalgies, lesquels ne bénéficient pas d'AMM dans cette indication aux USA. L'acétate de prednisolone ne figure pas parmi les corticoïdes utilisés aux USA.

¹⁴ Lyders EM, Morris PP. A case of spinal cord infarction following lumbar transforaminale epidural steroid injection: MR imaging and angiographic findings. Am J Neuroradiol 2009;30:1691-3.

¹⁵ Theffenne L. A rare case of paraplegia complicating a lumbar epidural infiltration. Ann Phys Rehab Me 2010; 53:575-83.

¹⁶ Wybier M, Gaudart S, Petrover D, Houdart E, Laredo JD. Paraplegia complicating selective steroid injections of the lumbar spine. Report of five cases and review of the literature. Eur Radiol 2010.

¹⁷ Tackla RD, Keller JT, rnst RJ, Farley CW, Bohinski RJ. Conus medullaris syndrome after epidural steroid injection: case report. Inter J Spine surg 2012; 6:29-33.

¹⁸ Gharibo C, Fakhry M, Diwan S, Kaye AD. Cone medullaris infarction after a right L4 transoraminal epidural steroid injection using dexamethasone. Pain Phys 2016; 19 :E1211-E1214.

¹⁹ FDA Briefing Document Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee Meeting November 24-25, 2014. Epidural Steroid Injections (ESI) and the Risk of Serious Neurologic Adverse Reactions.

L'analyse du recensement des accidents neurologiques graves après infiltration rachidienne, basée sur analyse de la base de la pharmacovigilance de la FDA, a montré que la majorité des accidents neurologiques graves était survenue avec des corticoïdes particuliers et lorsque la voie était renseignée, principalement par voie foraminale.

9.2.5 Données issues des PSUR/PBRER

Depuis le précédent dossier examiné par la Commission, aucun PBRER n'a été soumis à l'ANSM. La prochaine soumission est prévue en 2025 dans le cadre de l'évaluation unique européenne.

Les PBRER disponibles incluant toutes les présentations de prednisolone (orale, injectable) couvrent les périodes suivantes : du 25/06/2013 au 24/06/2014, 25/06/2014 au 24/06/2015, du 25/06/2015 au 24/06/2016.

Depuis le dernier PBRER, 2 signaux ont été évalués comme étant de nouveaux risques pour la prednisolone, à savoir les interactions entre les corticoïdes et les inhibiteurs du CYP3A conduisant au développement d'effets systémiques.

Les principaux risques liés à la prednisolone 2,5% en suspension injectable sont les effets liés à une diffusion systémique éventuelle notamment complications infectieuses, hypercorticisme et freination de l'axe thalamo-hypophysaire-surrénalien, les troubles oculaires, les crises liées à un phéochromocytome, les poussées tensionnelles, les tendinopathies ou ruptures tendineuses, les réactions allergiques.

Les risques spécifiques à la voie épidurale sont les risques d'accident ischémique médullaire graves parfois d'infarctus médullaires mortels et pour la voie intradurale : les risques de thrombophlébite cérébrale

A l'appui de la demande de modification du RCP d'HYDROCORTANCYL déposée à l'ANSM fin mars 2017²⁰, le laboratoire a fourni un rapport d'experts ayant pour objectif d'identifier les corticoïdes à utiliser pour traiter les radiculalgies par infiltration épidurale en minimisant le risque identifié de complications neurologiques graves. Sur la base des accidents neurologiques graves après infiltrations rachidiennes à l'étage cervical et lombaire, publiés (cf paragraphe 9.2.2), de l'analyse de la FDA (cf paragraphe 9.2.4), des cas identifiés dans la base de pharmacovigilance du laboratoire et de ceux d'une société d'assurances mutuelle (cf paragraphe 9.2.3), ce rapport concluait que « Depuis quelques années, le risque de complications neurologiques ischémiques graves au cours des infiltrations épidurales (notamment foraminales) et en particulier celui lié aux corticoïdes particuliers a été bien étudié et a fait l'objet de nombreuses publications. Le mécanisme le plus probable implique 2 circonstances:

1/ Une injection intra-artérielle accidentelle favorisée à l'étage lombaire par une variation anatomique du réseau artériel, un antécédent de chirurgie à l'étage infiltré (anastomoses veino-artérielles....), une cathétérisation du foramen (qui doit être évitée).

2/ une occlusion artérielle par agglutination de globules rouges quand un corticoïde particulier (suspension) est utilisé^{21,22}. »

Compte tenu de ces données, le laboratoire a sollicité des modifications du RCP d'HYDROCORTANCYL sur la base des conclusions d'experts suivantes :

- *Rachis cervical*
 - Ne pas pratiquer d'infiltration par voie foraminale et d'infiltration épidurale par voie postérieure avec un corticoïde en suspension et en particulier HYDROCORTANCYL
 - *Risque d'accidents ischémiques rare mais bien identifié*
 - *Autres mécanismes d'accidents neurologiques identifiés.*
- *Rachis lombaire*

²⁰ Le RCP a été modifié par décision du 03/08/2017 (annulant et remplaçant la notification du 07/07/2017) (cf annexe).

²¹ Laemmel E, Segal N, Mirshahi M et al. Deleterious effects of intra-arterial administration of particulate steroids on microvascular perfusion in a mouse model. *Radiology* 2016; 279:731–40.

²² Laredo JD, Laemmel E, Vicaut E. Serious neurological events complicating epidural injections of glucocorticoid suspensions: evidence for a direct effect of some particulate steroids on red blood cells. *RMD Open* 2016;2:e000320. doi:10.1136/rmdopen-2016-000320.

- Ne pas pratiquer d'infiltration par voie foraminale avec un corticoïde en suspension et en particulier l'HYDROCORTANCYL
 - *Risque très rare, mais bien identifié.*
- Infiltration épidurale par voie postérieure interépineuse avec ou sans contrôle d'imagerie ou interlaminar avec contrôle d'imagerie
 - Sujet non opéré (infiltration possible avec HYDROCORTANCYL dans le cadre de l'AMM dans l'indication radiculalgie)
 - *Pas de risque identifié (1 seul cas du Sou Médical - douteux parce que paravertébral gauche)*
 - *Analyse détaillée de l'anatomie vasculaire : pas de risque d'injection artérielle.*
 - Sujet opéré (infiltration possible avec l'HYDROCORTANCYL dans le cadre de l'AMM dans l'indication radiculalgie)
 - Ne pas infiltrer à l'étage opéré
 - Infiltrer à distance de l'étage opéré :
 - » Choix de l'étage à infiltrer par Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (vérification par imagerie d'une intégrité osseuse et des ligaments à l'étage à infiltrer).
 - » OU
 - » Utilisation de la voie du hiatus sacro-coccygien
 - *Pas d'artères à destination médullaire*
 - *Pas d'accidents rapportés*
- Chez un patient opéré, si une infiltration articulaire postérieure doit être réalisée
 - Infiltrer à distance de l'étage opéré :
 - « Choix de l'étage à infiltrer par Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (vérification par imagerie d'une intégrité osseuse et des ligaments à l'étage à infiltrer).

La mise à jour du RCP d'HYDROCORTANCYL en date du 03/08/2017 prend en compte ces préconisations (cf paragraphe 04 Posologie « Mises en garde spécifiques à la voie épidurale » et paragraphe 9.2.6 Données issues du RCP).

9.2.6 Données issues du RCP

« Effets indésirables spécifiques à la voie épidurale :

- Exacerbation transitoire des douleurs ayant motivé l'injection.
- Effets indésirables consécutifs à une brèche dans la dure-mère : céphalée orthostatique, méningite infectieuse ou aseptique ; thrombophlébite cérébrale.
- Administration au rachis cervical par voie foraminale radioguidée ou non : très rares cas d'infarctus cérébral ou médullaire avec tétraplégie, parfois mortels.
- Administration au rachis lombaire : très rares cas d'infarctus médullaire avec paraplégie, principalement observés soit par voie foraminale radioguidée ou non, soit par diverses voies sur rachis opéré.
- Hématomes ou infections épiduraux (abcès, épidurites), avec risque de compression aiguë médullaire ou radiculaire selon l'étage. »

Parmi les contre-indications figurent notamment :

- « Injection épidurale sur rachis cervical :
 - par voie foraminale radioguidée ou non,
 - ou par voie postérieure
- Injection épidurale sur rachis lombaire par voie foraminale radioguidée ou non »

9.2.7 Autres données

En France, les accidents neurologiques après injection épidurale de glucocorticoïde ont été rapportés uniquement avec HYDROCORTANCYL (prednisolone). En effet, du fait des habitudes des praticiens et peut être aussi du fait qu'HYDROCORTANCYL soit indiqué à la fois pour les infiltrations épidurales et intradurales (ALTIM n'est pas indiqué dans les infiltrations intradurales), il semble que ce produit ait été quasi-exclusivement utilisé pour les injections cortisoniques rachidiennes radioguidées. Même si les infiltrations intradurales ne sont plus indiquées et réalisées de nos jours, il est admis qu'une injection intradurale fortuite au cours d'une épidurale peut se produire même si l'opérateur est expérimenté²³. L'hématome épidural est une complication rare mais qui peut être grave des injections épidurales. Il est favorisé par un trouble de la coagulation. HYDROCORTANCYL est une solution microcristalline non soluble en milieu aqueux susceptible de former des agrégats avec des particules de tailles variables induisant un risque emboligène²⁴. Certains experts considèrent que le cortivazol (base non soluble) aurait une tendance moindre à la coalescence avec des agrégats de taille plus petite²⁵. Ils suggèrent que le risque d'embolie artérielle du cortivazol serait inférieur à l'HYDROCORTANCYL. Aucune donnée scientifique formelle ne vient étayer cette hypothèse en dehors de l'absence de cas rapporté d'accident avec le cortivazol. Cependant l'utilisation auparavant faible de ce corticoïde dans les infiltrations du rachis limite l'interprétation. L'innocuité du cortivazol n'est pas formellement établie malgré l'hypothèse d'agrégats plus petits et l'absence de cas rapporté. En comparaison à l'acétate de méthylprednisolone, à la bétaméthasone et à la triamcilonone, la tendance à la coalescence et la taille des agrégats semblent plus importants pour l'HYDROCORTANCYL mais des cas d'accidents neurologiques ont été rapportés pour chacun de ces corticoïdes²⁵.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon le panel IMS, HYDROCORTANCYL 2,5%, suspension injectable a fait l'objet de 122 158 prescriptions en France en cumul mobile annuel (CMA) de l'Automne 2016. La totalité des prescriptions concernent des patients âgés de plus de 15 ans. Les médecins rhumatologues sont à l'origine de la majorité des prescriptions, avec 73% des prescriptions, contre 27% de prescriptions émanant de médecins généralistes. Parmi les diagnostics s'apparentant aux « injections épidurales pour radiculalgies », le pourcentage de prescriptions d'HYDROCORTANCYL est le suivant :

- Lombalgie basse : 10,0%
- Lumbago avec sciatique : 7,4%
- Sciatique : 6,0%
- Autres spondylarthroses : 5,5%
- Rétrécissement du canal médullaire : 1,1%
- Dorsalgie, sans précision : 0,7%
- Hernie d'un autre disque intervertébral précisé : 0,5%
- Autres spondylarthroses avec radiculopathie : 0,2%

Soit 31% (37 896) des prescriptions d'HYDROCORTANCYL susceptibles de relever de l'indication « injections épidurales : radiculalgies »

09.4 Résumé & discussion

Les nouvelles données à l'appui de la demande de réévaluation du service médical rendu de HYDROCORTANCYL (prednisolone) sont principalement une mise à jour des données de tolérance lorsqu'il est utilisé en injection épidurale dans le traitement des radiculalgies.

²³ Valat JP Rozenberg S. Les infiltrations de corticoïde dans les lombosciatiques et les lombalgies communes. Revue du Rhumatisme 2008 ; 75 : 590-595.

²⁴ Krause A et al, Infiltrations rachidiennes foraminales lombaires: analyse des risques potentiels. J radio 2010 ; 91 : 1086-92.

²⁵ Wybier M. Lumbar epidural and foraminal injections: update. J Radiol 2010 ;91 :1079-85.

Dans son dernier avis du 17/09/2014, la Commission rappelait que certaines études bien conduites montraient une diminution significative de la douleur à court terme (1 à 60 jours). Quelle que soit la spécialité (ALTIM ou HYDROCORTANCYL), les données d'efficacité disponibles étaient de faible niveau de preuve. On ne disposait pas de données sur une éventuelle diminution du recours aux antalgiques systémiques, à la chirurgie ou de la durée d'incapacité. Depuis cette évaluation, aucune nouvelle donnée d'efficacité n'a été identifiée.

Sur le plan de la tolérance, le risque de complications neurologiques ischémiques graves de type infarctus médullaire au cours des infiltrations épidurales (notamment foraminales) est bien identifié et les facteurs favorisants sont en partie connus. Il peut s'agir d'un spasme artériel lié à l'aiguille, d'un traumatisme direct ou d'une embolie liée aux agrégats des solutions injectables de corticoïdes particuliers. Cette dernière hypothèse est largement privilégiée. Tous les foramens lombaires sont susceptibles d'héberger une artère radriculaire ayant aussi une destination médullaire²⁴.

Par conséquent, l'utilisation d'HYDROCORTANCYL en injection épidurale sur rachis cervical par voie foraminale radioguidée ou non ou par voie postérieure ainsi qu'en injection épidurale sur rachis lombaire par voie foraminale radioguidée ou non est désormais contre indiquée. De plus, des précautions d'emploi sont à prendre en compte chez le sujet opéré (cf paragraphe 010 Place dans la stratégie thérapeutique). Dans ce cas, le tissu cicatriciel épidural comporte une vascularisation importante qui résulte d'une néoangiogénèse. Ces vaisseaux peuvent être connectés à une artère radiculo-médullaire. Le risque emboligène artériel semble donc plus élevé. Le renforcement des précautions d'emploi et des contre-indications du RCP de HYDROCORTANCYL vise à limiter le risque de complications neurologiques graves au cours des infiltrations épidurales.

On ne dispose pas de données de qualité de vie ou d'impact sur l'organisation des soins.

Compte tenu de l'absence de nouvelles données d'efficacité et des nouvelles données de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de HYDROCORTANCYL sur la morbi-mortalité.

Compte tenu du renforcement des précautions d'emploi et des nouvelles restrictions des conditions d'utilisation introduites dans le RCP, HYDROCORTANCYL apporte une réponse partielle au besoin de santé médical désormais non couvert identifié.

09.5 Programme d'études

Il n'y a pas d'étude en cours ou prévues avec HYDROCORTANCYL.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les infiltrations rachidiennes peuvent viser :

- L'espace épidural (voies inter-épineuses, interlaminaire et voie du hiatus sacro-coccygien)
- Le foramen intervertébral (voie foraminale)
- La cavité articulaire postérieure (voie articulaire postérieure)²⁶

En 2007, la section rachis de la Société Française de Rhumatologie notait que pour la lombosciatique « les infiltrations épidurales améliorent probablement la douleur et la qualité de vie sans modifier radicalement le pronostic à moyen terme »²⁷.

Dans la névralgie cervico-brachiale, les infiltrations épidurales cervicales radioguidées par voie interlaminaire ont toujours été très peu utilisées en France du fait du risque de lésion médullaire directe. La pratique la plus répandue était la réalisation d'infiltrations foraminales mais du fait des

²⁶ Il ne s'agit pas d'une voie épidurale.

²⁷ Legrand E et al. La sciatique par hernie discale : traitement conservateur ou traitement radical ? Revue du Rhumatisme 74 (2007) 927-932.

complications neurologiques graves, parfois fatales, qui sont survenues (syndrome de l'artère spinale antérieure entraînant une tétraplégie, AVC cérébelleux), de nombreux centres ont renoncé à cette technique²⁸. Il a été suggéré de remplacer ces infiltrations foraminales par des infiltrations au niveau des articulaires postérieures^{25,29}. L'opacification articulaire réussie garantit que l'injection se fait dans un espace non vasculaire et la rupture de la capsule articulaire sous faible pression peut permettre un passage dans l'espace épidural central. Toutefois, le niveau de preuve concernant l'efficacité est faible.

En 2011, l'Afssaps (désormais ANSM) précisait que les indications de l'injection cortisonique radioguidée au rachis cervical sont les névralgies cervico-brachiales évoluant depuis plusieurs mois et résistantes aux traitements médicaux bien conduits, chez un patient bien informé des risques inhérents à cette pratique³⁰. Ces gestes sont considérés comme une alternative au traitement chirurgical et ne sont indiqués qu'après évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque en tenant compte du fait que l'efficacité n'a pas été formellement démontrée. Le niveau de preuve d'efficacité faible et la connaissance du risque d'accidents graves ne permettent pas à la Commission de formuler des recommandations au niveau cervical.

Dans la lomboradiculalgie, les infiltrations restent pratiquées de façon courante par les praticiens. Des procédures de minimisation du risque neurologique ont été définies par l'Afssaps en 2011³⁰ :

- Rachis lombaire opéré : il est déconseillé de réaliser une injection radioguidée sur rachis opéré. Le cas échéant, la décision devra être motivée par une réunion de concertation pluridisciplinaire.
- Rachis non opéré : Les injections foraminales radioguidées ne s'adressent qu'au traitement des lomboradiculalgies communes, rebelles au traitement médical (pouvant inclure des injections épidurales interépineuses) bien conduit et chez un patient informé des risques d'accidents neurologiques.
- Ne pas cathétériser les foramens afin de rester à distance d'une artère à destinée médullaire.

Place de HYDROCORTANCYL dans la stratégie thérapeutique des radiculalgies

HYDROCORTANCYL est un traitement médicamenteux de dernier recours avant la chirurgie dans certaines radiculalgies évoluant depuis plusieurs mois et résistantes aux traitements médicaux bien conduits incluant notamment le repos, les traitements antalgiques et AINS.

Il est rappelé que HYDROCORTANCYL est contre-indiqué en injection épidurale :

- sur rachis cervical par voie foraminale radioguidée ou non ou par voie postérieure
- sur rachis lombaire par voie foraminale radioguidée ou non.

L'injection de HYDROCORTANCYL sur rachis opéré est un facteur de risque d'effets indésirables neurologiques graves, en particulier d'infarctus médullaire. Chez un patient opéré du rachis, avant d'envisager une injection épidurale par voie postérieure ou par voie articulaire postérieure il reviendra au médecin d'évaluer les risques et les bénéfices dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. La décision doit être partagée avec le patient. Afin de diminuer les risques neurologiques, l'injection doit se faire à distance de l'étage opéré ou par la voie du hiatus sacro-coccygien.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

²⁸ Wybier M. Injections cortisonées radioguidées du rachis cervical (ce que je fais, ce que je ne fais plus). Rev Rhum, 2008; 75 :755-62.

²⁹ Bureau NJ et al. Transforaminal versus Intra-Articular Facet Corticosteroid Injections for the Treatment of Cervical Radiculopathy: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. AJNR Am J Neuroradiol. 2014 Aug;35:1467-74.

³⁰ Afssaps. Risque de paraplégie/tétraplégie lié aux injections radioguidées de glucocorticoïdes au rachis lombaire ou cervical. Mise au point. Mars 2011.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les radiculalgies n'engagent pas le pronostic vital, mais ont un retentissement important sur la qualité de vie, par leurs symptômes invalidants et leur chronicité.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Les données, de faible niveau de preuve, suggèrent une efficacité faible et de courte durée sur la douleur. Le renforcement des précautions d'emploi et des contre-indications du RCP de HYDROCORTANCYL vise à limiter le risque de complications neurologiques graves au cours des infiltrations épidurales. Dans ces conditions, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est au mieux faible.
- ▶ Dans le respect de son RCP, HYDROCORTANCYL est un traitement médicamenteux de dernier recours avant la chirurgie dans certaines radiculalgies évoluant depuis plusieurs mois et résistantes aux traitements médicaux bien conduits incluant notamment le repos, les traitements antalgiques et AINS.
- ▶ Il existe une alternative thérapeutique ayant la même indication : ALTIM (cortivazol) qui n'est plus disponible.

▶ Intérêt de santé publique :

En l'absence de nouvelles données pertinentes portant sur la réduction de mortalité ou de morbidité, l'amélioration de qualité de vie, la modification de l'organisation des soins, la spécialité HYDROCORTANCYL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par HYDROCORTANCYL est faible dans l'indication « En injection épidurale : radiculalgies ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « En injection épidurale : radiculalgies » et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 15%**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- le faible niveau de preuve des données d'efficacité qui suggèrent une efficacité au mieux faible et de courte durée sur la douleur,
- l'absence de données sur une éventuelle diminution du recours aux antalgiques systémiques, à la chirurgie ou de la durée d'incapacité,
- le renforcement des précautions d'emploi et des contre-indications du RCP de HYDROCORTANCYL visant à limiter le risque de complications neurologiques graves au cours des infiltrations épidurales,

la Commission considère que HYDROCORTANCYL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en injection épidurale dans la prise en charge des radiculalgies.

011.3 Population cible

Il n'a pas été identifié de données épidémiologiques permettant d'estimer la population cible de HYDROCORTANCYL dans les radiculalgies. Selon le panel IMS automne 2016, 178 870 prescriptions de corticoïdes injectables (cortivazol ou prednisolone) ont été faites dans des indications susceptibles de relever d'injections épidurales pour radiculalgies.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement³¹.

► Autres demandes

La Commission recommande que la mise en place d'un traitement par HYDROCORTANCYL sur rachis opéré soit décidée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au regard du risque d'effets indésirables neurologiques graves.

³¹ Posologie : 1/2 à 2 ml selon le lieu de l'injection et l'affection à traiter. Ne pas administrer plus de 2 ml par injection

RCP Juillet 2010	RCP en vigueur (Rectificatif en date du 03/08/2017 (annulant et remplaçant la notification du 07/07/2017))
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> infection locale ou générale, ou suspicion d'infection, troubles sévères de la coagulation, traitement anticoagulant en cours, injection épidurale chez les patients qui présentent des troubles sévères de la coagulation ou traités par anticoagulants, ticlopidine, clopidogrel, autres antiagrégants plaquettaires ou agents anti-thrombotiques, hypersensibilité à l'un des constituants, <p>• en raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre-indiqué chez les prématurés et les nouveau-nés à terme.</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> hypersensibilité à la prednisolone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, Infection locale ou générale, ou suspicion d'infection. Troubles sévères de la coagulation, traitement anticoagulant en cours. Injection épidurale chez les patients qui présentent des troubles sévères de la coagulation ou traités par anticoagulants, ticlopidine, clopidogrel, autres antiagrégants plaquettaires ou agents anti-thrombotiques. Injection épidurale sur rachis cervical : <ul style="list-style-type: none"> par voie foraminale radioguidée ou non, ou par voie postérieure Injection épidurale sur rachis lombaire par voie foraminale radioguidée ou non En raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre-indiqué chez les prématurés et les nouveau-nés à terme.
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales :</p> <p>Du fait d'une diffusion systémique potentielle, il faut prendre en compte certaines contre-indications des corticoïdes par voie générale, en particulier si les injections sont multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme :</p> <ul style="list-style-type: none"> certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona), états psychotiques encore non contrôlés par un traitement, vaccins vivants. <p>La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses.</p> <p>Des injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme peuvent entraîner des symptômes cliniques et biologiques d'hypercorticisme ainsi qu'une freination de l'axe thalamo-hypophyso-surrénalien.</p> <p>L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <p>Du fait d'une diffusion systémique potentielle, il faut prendre en compte certaines contre-indications des corticoïdes par voie générale, en particulier si les injections sont multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme :</p> <ul style="list-style-type: none"> certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona), états psychotiques encore non contrôlés par un traitement, vaccins vivants. <p>La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses.</p> <p>Des injections multiples (plusieurs localisations) ou répétées à court terme peuvent entraîner des symptômes cliniques et biologiques d'hypercorticisme ainsi qu'une freination de l'axe thalamo-hypophyso-surrénalien.</p> <p>L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.</p>

L'administration concomitante d'acétate de prednisolone avec des vaccins vivants atténués ou de l'acide acétylsalicylique utilisé à dose anti-inflammatoire (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) est déconseillée (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ils ne doivent donc pas être injectés en intra-tendineux. Ce risque est augmenté lors de la co-prescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.

Du fait du risque de calcifications, il est préférable d'éviter l'administration d'un dérivé cortisonique en intra-discal.

Il semble qu'en cas de réaction allergique, l'allergène responsable soit le plus souvent la carmellose, l'agent de suspension.

Ce médicament contient 45 mg d'alcool benzylique par flacon de 5 ml. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

L'administration concomitante d'acétate de prednisolone avec des vaccins vivants atténués ou de l'acide acétylsalicylique utilisé à dose anti-inflammatoire (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ils ne doivent donc pas être injectés en intra-tendineux. Ce risque est augmenté lors de la co-prescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.

Du fait du risque de calcifications, il est préférable d'éviter l'administration d'un dérivé cortisonique en intra-discal.

Il semble qu'en cas de réaction allergique, l'allergène responsable soit le plus souvent la carmellose, l'agent de suspension.

Troubles visuels : des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

La survenue de crises liées à la présence d'un phéochromocytome, et pouvant être fatales a été rapportée après administration de corticostéroïdes. Les corticostéroïdes ne doivent être administrés aux patients chez qui un phéochromocytome est suspecté ou identifié, qu'après une évaluation appropriée du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 4.8).

Ce médicament contient **9 mg d'alcool benzylique par flacon de 1 ml et 45 mg d'alcool benzylique par flacon de 5 ml**. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

L'administration de médicaments contenant de l'alcool benzylique chez les prématurés et les nouveau-nés à terme a été associée à des cas fatals de syndrome de suffocation (les symptômes incluent la survenue brutale d'un syndrome de suffocation, hypotension, bradycardie et collapsus cardiovasculaire).

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».

Mises en garde spécifiques à la voie épidurale :

Les éléments suivants ont été identifiés comme facteurs de risque d'effets indésirables neurologiques graves :

- injection foraminale radioguidée,
- injection sur rachis opéré.

Précautions d'emploi :

- Il est nécessaire d'observer une asepsie rigoureuse.
- L'injection locale de corticoïdes peut déséquilibrer un diabète, un état psychotique, une hypertension artérielle sévère.
- L'administration devra être prudente chez les patients à risque élevé d'infection, en particulier les hémodialysés ou les porteurs de prothèse.
- Le risque de réaction vasomotrice et en particulier de douleur thoracique, est à prendre en compte chez les malades ayant une maladie cardiovasculaire évolutive sous-jacente.
- Ne pas injecter en intratendineux, en raison du risque de rupture.
- Ne pas administrer par voie I.V. ni par voie I.M.
- Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébulisateur.
- L'administration intradurale de HYDROCORTANCYL 2,5 POUR CENT doit être réalisée avec prudence en cas de traitement oestroprogestatif et chez les patients ayant des facteurs de risque d'accidents thromboemboliques (voir rubrique Effets indésirables).

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».

Mises en garde spécifiques à la voie épidurale

• HYDROCORTANCYL est un corticoïde particulaire, qui en cas d'injection involontaire dans un vaisseau (artériole notamment), expose à un risque d'accident ischémique médullaire grave. La voie épidurale doit donc être utilisée avec prudence.

• L'injection sur rachis opéré est un facteur de risque d'effets indésirables neurologiques graves (voir rubrique 4.8). En cas d'injection épidurale par voie postérieure ou articulaire postérieure, sur rachis opéré, la vascularisation de la zone pouvant avoir été modifiée, il reviendra au médecin de décider de la nécessité d'une infiltration. Celle-ci doit se faire à distance de l'étage opéré, afin de diminuer le risque d'injection involontaire dans un vaisseau et après évaluation des risques et des bénéfices lors d'une concertation pluridisciplinaire.

Mises en garde spécifiques à la voie intradurale

L'administration intradurale doit être réalisée avec prudence en cas de traitement oestroprogestatif et chez les patients ayant des facteurs de risque d'accidents thromboemboliques (voir rubrique 4.8).

Précautions particulières d'emploi

- Il est nécessaire d'observer une asepsie rigoureuse.
- L'injection locale de corticoïdes peut déséquilibrer un diabète, un état psychotique, une hypertension artérielle sévère.
- L'administration devra être prudente chez les patients à risque élevé d'infection, en particulier les hémodialysés ou les porteurs de prothèse.
- Le risque de réaction vasomotrice et en particulier de douleur thoracique, est à prendre en compte chez les malades ayant une maladie cardiovasculaire évolutive sous-jacente.
- Ne pas injecter en intra-tendineux, en raison du risque de rupture.
- Ne pas administrer par voie I.V. ni par voie I.M.
- Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébulisateur.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables systémiques des glucocorticoïdes ont un faible risque de survenue après administration locale, compte-tenu des faibles taux sanguins mais le risque d'hypercorticisme (rétention hydrosodée, déséquilibre d'un diabète et d'une hypertension artérielle...) ainsi que de freination de l'axe thalamo-hypophyso-surrénalien, augmente avec la dose et la fréquence des injections.

Effets indésirables communs à toutes les voies d'administration :

- risque d'infection locale (selon le site d'injection) : arthrites, méningites, épidurites,
- atrophie localisée des tissus musculaires, sous-cutanés et cutanés,
- quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en co-prescription avec les fluoroquinolones,
- arthrites aiguës à microcristaux (avec suspension microcristalline) de survenue précoce,
- calcifications locales,
- réactions allergiques : cutanées, urticaire localisée ou généralisée, œdème de Quincke, choc anaphylactique,
- flush : des céphalées et des bouffées vasomotrices peuvent survenir. Elles disparaissent habituellement en un jour ou deux,
- douleur lombaire, plus rarement douleur thoracique et/ou hypotension survenant dans les minutes après l'injection et spontanément réversible,
- poussées tensionnelles.

Effets indésirables liés à l'administration intradurale :

Très rare méningite aseptique et syndrome post-ponction lombaire ; exceptionnelle thrombophlébite cérébrale (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Effets indésirables spécifiques à la voie épidurale :

- Exacerbation transitoire des douleurs ayant motivé l'injection.
- Effets indésirables consécutifs à une brèche dans la dure-mère : céphalée orthostatique, méningite infectieuse ou aseptique ; thrombophlébite cérébrale.
- Administration au rachis cervical par voie foraminale radioguidée : très rares

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables systémiques des glucocorticoïdes ont un faible risque de survenue après administration locale, compte-tenu des faibles taux sanguins mais le risque d'hypercorticisme (rétention hydrosodée, déséquilibre d'un diabète et d'une hypertension artérielle...), ainsi que de freination de l'axe thalamo-hypophyso-surrénalien, augmente avec la dose et la fréquence des injections.

Effets indésirables communs à toutes les voies d'administration :

- Risque d'infection locale (selon le site d'injection) : arthrites, méningites, épidurites.
- Atrophie localisée des tissus musculaires, sous-cutanés et cutanés.
- Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en co-prescription avec les fluoroquinolones.
- Arthrites aiguës à microcristaux (avec suspension microcristalline) de survenue précoce.
- Calcifications locales.
- Réactions allergiques : cutanées, urticaire localisée ou généralisée, œdème de Quincke, choc anaphylactique.
- Flush : des céphalées et des bouffées vasomotrices peuvent survenir. Elles disparaissent habituellement en un jour ou deux.
- Douleur lombaire, plus rarement douleur thoracique et/ou hypotension survenant dans les minutes après l'injection et spontanément réversible.
- Poussées tensionnelles.
- Troubles oculaires : vision floue, certaines formes de glaucome et de cataracte, chorioretinopathies (voir rubrique 4.4).
- Troubles endocriniens : survenue de crises liées à la présence de phéochromocytome (effet classe des corticostéroïdes – Voir rubrique 4.4).

Effets indésirables liés à l'administration intradurale :

Très rare méningite aseptique et syndrome post-ponction lombaire ; exceptionnelle thrombophlébite cérébrale (voir rubrique 4.4).

Effets indésirables spécifiques à la voie épidurale :

- Exacerbation transitoire des douleurs ayant motivé l'injection.
- Effets indésirables consécutifs à une brèche dans la dure-mère : céphalée orthostatique, méningite infectieuse ou aseptique ; thrombophlébite cérébrale.

<p>cas d'infarctus cérébral ou médullaire avec tétraplégie, parfois mortels.</p> <ul style="list-style-type: none"> Administration au rachis lombaire : très rares cas d'infarctus médullaire avec paraplégie, principalement observés soit par voie foraminale radioguidée, soit par diverses voies sur rachis opéré. Hématomes ou infections épiduraux (abcès, épidurites), avec risque de compression aiguë médullaire ou radiculaire selon l'étage. 	<ul style="list-style-type: none"> Administration au rachis cervical par voie foraminale radioguidée ou non : très rares cas d'infarctus cérébral ou médullaire avec tétraplégie, parfois mortels. Administration au rachis lombaire : très rares cas d'infarctus médullaire avec paraplégie, principalement observés soit par voie foraminale radioguidée ou non, soit par diverses voies sur rachis opéré. Hématomes ou infections épiduraux (abcès, épidurites), avec risque de compression aiguë médullaire ou radiculaire selon l'étage. <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.</p>
---	--