



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 juillet 2023

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

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 (CEESP). 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. NOVOSEVEN - Examen – Extension d'indication

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à NOVOSEVEN.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour, vous examinez l'extension d'indication de NOVOSEVEN, eptacog alfa activé, donc facteur VII de coagulation activé recombinant, 2 milligramme, 5 milligramme et 8 milligrammes, poudre et solvant pour solution injectable, qui est disponible uniquement à l'hôpital. L'extension d'indication porte sur le traitement des hémorragies du post-partum sévères lorsque les utérotoniques sont insuffisants pour obtenir une réponse hémostatique.

L'AMM, pour l'extension, date de mai 2022, en sachant que NOVOSEVEN a une AMM depuis 1996 dans le traitement des épisodes hémorragiques et la prévention des hémorragies survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives dans différents groupes de patients qui sont détaillés dans le RCP. Dans ce cadre NOVOSEVEN avait obtenu notamment deux ASMR I et une ASMR V.

S'agissant des revendications du laboratoire pour les hémorragies du post-partum sévères, l'indication de l'AMM se situe lorsque les utérotoniques sont insuffisants et le laboratoire sollicite une prise en charge lorsque les utérotoniques et le tamponnement intra-utérin sont insuffisants pour stopper l'hémorragie. Ils sollicitent un SMR important, une ASMR IV et un ISP.

Messieurs Bonnet et Luton vous détaillent plus précisément la stratégie thérapeutique des hémorragies, mais en synthèse, en première intention il y a l'administration de médicaments, oxytocine puis sulprostone. Ensuite, il y a la technique du tamponnement intra-utérin par ballonnet. Il y a également des procédures de chirurgie conservatrices, la ligature, l'embolisation, puis en dernier recours l'hystérectomie. L'indication se situe en échec des utérotoniques et la revendication en échec des utérotoniques et du tamponnement.

Dans le dossier, il y avait des études rétrospectives basées sur un registre qui sont précisées dans le document préparatoire et il y avait une étude clinique de phase 4 randomisée, ouverte, en groupes parallèles, comparative versus procédures standards de soins, qui inclut 84 patientes qui ont été randomisées de façon équilibrée entre les deux groupes.

Un groupe recevait NOVOSEVEN et si nécessaire une chirurgie du type embolisation ou ligature. L'autre groupe bénéficiait uniquement de ces techniques d'embolisation ou de ligature. Il s'agissait de patientes ayant une hémorragie sévère en échec de sulprostone. Le critère de jugement principal était le taux d'embolisation et/ou de ligature. Il y a eu 50 % des patientes du groupe NOVOSEVEN qui ont nécessité cette technique, versus 83 % des patientes du groupe contrôle. Il n'y avait pas de critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha et pas d'évaluation de la qualité de vie.

Sur le plan de la tolérance, deux patientes du groupe NOVOSEVEN ont eu des événements thromboemboliques veineux, qui se sont résolus. Ces patientes présentaient par ailleurs des facteurs de risque d'événement.

Ici, c'est un tableau de synthèse sur les résultats par type de procédure chirurgicale, en termes de nombre de ligatures et d'embolisations. Les deux composaient le critère de jugement. Il y a également des patientes qui ont nécessité une hystérectomie, 3 patientes dans le groupe NOVOSEVEN versus 8 patientes dans le groupe contrôle, en sachant que dans le groupe contrôle, il y avait la possibilité d'utiliser à titre compassionnel NOVOSEVEN avant une hystérectomie. 8 femmes ont reçu NOVOSEVEN en accès compassionnel dans le groupe contrôle. 6 de ces femmes ont eu une hystérectomie. Par ailleurs, dans le groupe contrôle, 1 femme a reçu NOVOSEVEN par erreur lors de la randomisation.

Les points de discussion qui seront plus détaillés par Messieurs Luton et Bonnet sont les suivants. Il s'agit d'une étude qui a inclus des patientes qui avaient une hémorragie sévère, majoritairement due à une atonie utérine, et qui étaient en échec de traitement par sulprostone.

C'est une étude qui s'est déroulée entre 2007 et 2010, et à cette époque, la technique du ballonnement intra-utérin par ballonnet n'était pas répandue en France. C'est une étude qui s'est déroulée majoritairement en France dans 7 centres et 1 centre en Suisse. Par ailleurs, les patientes n'ont pas beaucoup bénéficié d'acide tranexamique, actuellement recommandé dans cette situation.

Je vais laisser la parole à Messieurs Bonnet et Luton.

M. le Pr BONNET, membre de la CT. - M. le Pr. Bonjour à tous. Nous nous sommes accordés avec Dominique pour qu'il développe la stratégie de prise en charge des hémorragies de la délivrance sérieuses.

Je vais dire deux ou trois choses en introduction. D'une part, les hémorragies sévères sont un vrai sujet. C'est défini comme une perte sanguine supérieure à 1 000 voire 1 500 millilitres et cela correspond à 1 % ou 2 % des accouchements. Selon le pays dans lequel on se trouve, c'est la première ou la deuxième cause de décès maternel. Il y a essentiellement trois causes, qui sont les atonies utérines, les rétentions placentaires et les plaies de la filière vaginale notamment.

Comme l'a dit le chef de projet, il y a deux choses qui se sont produites — et Dominique le détaillera — dans la prise en charge de ces hémorragies. C'est d'une part le tamponnement par ballonnet, ou ballon de Bakri, qui est remarquablement efficace, et d'autre part l'introduction de l'acide tranexamique, que l'on a déjà discutée, et qui a un niveau de preuve fort d'efficacité dans le traitement de ces hémorragies. Par ailleurs, la préconisation est que l'acide tranexamique soit administré assez précocement.

Comme l'a dit le chef de projet, nous disposons d'études dont je ne dirais pas qu'elles sont anciennes, mais qui ont été faites du début des années 2000 jusqu'à 2010-2012. Ce sont des études sur registre. Le premier registre est un registre australien et néozélandais avec 110 inclusions sur 2 128 accouchements qui ont été checkés. La posologie était de l'ordre de

92 microgrammes par kilogrammes. Seulement 40 % des femmes ont reçu du facteur VII recombinant activé après hystérectomie, et les autres avant, ce qui veut dire que pour celles qui l'ont reçu avant, cela n'a pas pu éviter l'hystérectomie à ce moment-là. Je rappelle qu'en 2009, le ballon de Bakri n'était pas popularisé. Le taux d'hystérectomie était de 21 %.

Nous avons ensuite une étude qui s'est faite à l'hôpital de Berne. C'est une étude rétrospective qui porte sur 10 ans, qui est un peu une évaluation de l'évolution des pratiques, en l'occurrence localement, avec quatre périodes qui sont indiquées ici.

On voit que la première période, c'est l'administration après utérotoniques à une posologie que je vais qualifier de faible avec de l'acide tranexamique, puis une administration à la discrétion des cliniciens, puis après utérotoniques et avec de l'acide tranexamique et enfin, la même chose, mais avec une posologie augmentée.

Finalement, il y a une certaine hétérogénéité des pratiques, ou en tout cas une évolution des pratiques avec le temps. Sur 153 patientes qui ont été appariées finalement, 40 ont reçu du facteur VII recombinant activé, avec finalement plus d'atonies utérines, plus d'administrations d'acide tranexamique, plus d'administrations de fibrinogène et plus de procédures invasives chez les patientes qui ont été traitées, ce qui veut dire que le traitement était administré dans les cas les plus graves et que l'on n'avait aucune administration avec ballonnet de Bakri, donc par rapport à l'indication d'échec du tamponnement, on ne peut pas retenir cette étude.

Les deux autres registres sont un registre tchèque et un registre à la fois danois et néerlandais. Là aussi, les atonies utérines dans le registre tchèque ne représentent qu'un peu plus de 25 % donc un quart des situations et nous avons seulement 5 patientes qui ont des hystérectomies avant administration du facteur VII activé, c'est finalement une indication très restreinte.

Dans le registre danois, on a un odds ratio qui est augmenté pour l'hystérectomie chez les patientes qui ont reçu du facteur VII recombinant activé, ce qui veut dire que là encore, l'administration empirique était réservée aux cas les plus graves.

L'étude la plus intéressante est celle dont a parlé le chef de projet, qui est une étude française, multicentrique, qui considère des hémorragies vraiment sévères de plus de 1 500 millilitres après administration d'ocytocine et de prostaglandine, et qui comprend donc un bras NOVOSEVEN pour une posologie de 60 microgrammes par kilogramme, avec des critères de transfusion bien définis, c'est-à-dire un taux d'hémoglobine inférieur à 8 grammes et un apport en fibrinogène quand le taux de fibrinogène est inférieur à 1 gramme. L'étude date de 2015 mais porte sur la période immédiatement antérieure. Il y a en plus une utilisation d'acide tranexamique qui est libre selon l'indication des investigateurs.

Si nous regardons les résultats à ce niveau-là, nous voyons qu'il y a moins d'embolisations dans le groupe traité. Il y a 12 ligatures artérielles versus 9 dans le groupe témoin et 8 hystérectomies versus 3.

La vraie critique, c'est qu'il n'y a pas de ballon de Bakri. À cette époque, on ne l'utilisait pas. La deuxième chose, c'est qu'il y a des accidents thrombotiques, c'est-à-dire 2 thromboses veineuses, même si elles n'ont pas eu d'évolution de gravité. Dans d'autres études, il est rapporté des accidents de thrombose artérielle.

Surtout, la critique qui peut être faite à cette étude, c'est que quelque part, le groupe témoin ne correspond pas au standard de soins aujourd'hui en ce sens qu'il n'y a pas de tamponnement par ballon de Bakri. Quelque part, aujourd'hui, on ne pratiquerait pas de cette façon la prise en charge des patientes dans le groupe témoin, y compris dans le groupe traité. J'ajoute que dans le groupe témoin, il y avait une utilisation possible du NOVOSEVEN en recours.

Je vais donner mes conclusions, mais ensuite nous aurons la présentation du schéma de prise en charge.

Stricto sensu, nous n'avons pas la démonstration de l'intérêt du facteur VII recombinant activé après pose de ballon de Bakri. C'est une première chose. On pourrait considérer que c'est en ultime recours si le saignement persiste après un ensemble de mesures efficaces, y compris invasives, mais nous n'avons pas de preuve d'efficacité vraiment réelle dans ce cadre-là, et nous avons un risque d'accident thrombotique, c'est quand même réel.

Sur la base du dossier, qui est ancien par rapport aux pratiques actuelles, on pourrait dire que l'indication est vraiment réservée, mais nous en discuterons. Je laisse Dominique compléter.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Pour compléter les choses, il faut bien comprendre qu'effectivement, le ballonnet de Bakri est venu transformer le pronostic et la prise en charge des hémorragies graves de la délivrance, en sachant que ce n'est pas nouveau puisque dans des temps anciens, on tamponnait déjà en intra-utérin, mais c'est devenu quelque chose d'assez automatique et de standardisé. C'est le premier point.

Le deuxième point, c'est que pour la correction des anomalies de l'hémostase, et avant même d'ailleurs d'attendre d'avoir des troubles de l'hémostase, maintenant on utilise l'acide tranexamique de façon systématique. Ce sont les deux préambules.

Le troisième préambule, c'est que la prise en charge est complexe et les études sont complexes parce qu'en fonction des centres, on n'a pas accès aux mêmes facilités, par exemple pour l'embolisation. Tout ce qui est étude multicentrique qui mélange les prises en charge, c'est multiforme, et c'est très difficile à analyser.

Pour résumer, ce que l'on nous propose là, c'est le NOVOSEVEN dans l'indication d'échec des utérotoniques et du ballonnet de Bakri. Déjà, on voit que les études reposent sur des prises en charge qui n'incluaient pas le ballonnet de Bakri, donc dès le départ, le libellé n'est pas le bon.

Ensuite, pour faire simple, dans l'hémorragie de la délivrance par atonie, la première étape c'est qu'on vide l'utérus, et en parallèle, on commence la réanimation. En deuxième étape, on met un produit qui permet à l'utérus de se contracter, la sulprostone.

La troisième étape, c'est le ballonnet de Bakri. À partir de ce moment-là, soit le ballonnet de Bakri marche, soit il ne marche pas. Si cela ne marche pas, on passe à l'étape chirurgicale ou à l'embolisation.

Pour l'étape chirurgicale, il y a plusieurs variantes que je pourrai détailler si vous voulez. Là, au fur et à mesure que je vous parle, la place du NOVOSEVEN n'est toujours pas arrivée dans ce schéma. Ce n'est donc même pas une problématique de savoir si les utérotoniques ont marché.

En fait, la place du NOVOSEVEN, c'est la problématique du moment où la situation devient complexe et précaire pour la patiente (état de choc hémorragique, recours aux amines pressives, noradrénaline, etc., et apparition de trouble de l'hémostase malgré une course à la transfusion, au passage de PFC, aux fibrinogènes, etc.). Si on est dans une situation chirurgicale complexe avec des saignements diffus et une hémostase perturbée, en règle générale, c'est à ce moment-là que l'on sort le NOVOSEVEN.

Je ne sais pas si Francis est d'accord avec moi, mais on est vraiment sur un mode où le NOVOSEVEN est un ultime recours dans une situation qui est déjà complexe et n'est à aucun moment lorsqu'on se dit que les utérotoniques ne marchent pas, si on a encore une situation clinique et biologique conservée.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Je peux compléter cela en ajoutant ce que je n'avais pas mentionné, à savoir qu'il y a une revue Cochrane dans la littérature de 2012 qui examinait l'intérêt du NOVOSEVEN dans les hémorragies graves, toutes hémorragies confondues, et donc élargie par rapport au sujet d'aujourd'hui notamment la traumatologie, etc.

Elle conclut, sur l'ensemble des données qu'on avait à ce moment-là, à l'absence de preuve formelle d'efficacité, et elle recommandait finalement l'utilisation uniquement dans le cadre d'essais cliniques. Cela a été fait d'ailleurs pour l'essai français en obstétrique, mais c'était la recommandation à l'époque.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Il y a un dernier détail aussi. Je pense que dans l'arsenal thérapeutique, il a une petite place, mais dans ces situations extrêmes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Messieurs. Nous allons passer aux questions. Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'avais deux questions. Quel est le rationnel de donner uniquement du facteur VII ?

Ma deuxième question est sur les outcomes. L'embolisation est-elle un échec ou juste une modalité pour arrêter l'hémorragie ? Là, l'embolisation figure dans les outcomes et je pense que c'est moins définitif pour les femmes qu'une hystérectomie.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- C'est sûr.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- C'est largement moins définitif, mais cela ne peut se faire que quand vous êtes dans une situation clinique et biologique qui est encore conservée et lorsque vous avez l'embolisation sur place.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, mais pourquoi est-ce considéré comme un outcome d'échec ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Moi, je ne le considère pas comme un outcome d'échec. L'embolisation fait partie des techniques pour traiter l'hémorragie de la délivrance. Après, en fonction des sites où vous travaillez, de la possibilité d'avoir une embolisation immédiate ou pas, de sa disponibilité — puisqu'on a des gardes d'embolisation — et de l'urgence vis-à-vis de la patiente, c'est utilisé ou pas. C'est juste pour vous dire que la protocolisation de l'embolisation est plus que limitée, en réalité.

Par contre, cela a effectivement permis à un certain nombre de femmes de conserver ultérieurement leur utérus.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Pour répondre à la deuxième question, ce n'est pas une utilisation exclusive du NOVOSEVEN. C'est-à-dire que comme cela a été dit, pour ceux qui utilisent éventuellement occasionnellement le NOVOSEVEN, c'est en dernier recours après un certain nombre d'autres mesures qui ont été détaillées par Dominique.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- En gros, on peut traiter une atonie par les utérotoniques et le Bakri sans jamais avoir besoin du NOVOSEVEN, et a contrario, le NOVOSEVEN ne traitera jamais une atonie persistante. Il va juste corriger les conséquences de cette atonie et des saignements, potentiellement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Il y a beaucoup de questions et nous n'aurons peut-être pas le temps de toutes les prendre. Je passe la parole à Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup pour vos différents commentaires. J'avais deux questions. La première, c'est que j'ai regardé les taux de succès des ballons, et c'est environ 85 % à 90 %. Confirmez-vous ce point ?

Dans ce cas, alors que cette procédure a été peu utilisée dans cette étude, êtes-vous d'accord avec moi pour dire que la vraie population a des caractéristiques extrêmement particulières et que l'extrapolation de l'effet traitement du produit évalué est extrêmement difficile ? C'est ma première question.

La deuxième question, c'est que si j'ai bien compris, il y avait peu de patientes qui avaient reçu de l'acide tranexamique, qui est aussi associé à des événements thrombotiques dans les effets indésirables. Est-ce que la co-association des deux molécules qui serait réalisée en pratique clinique ne pourrait pas modifier la safety, avec un surrisque d'événements thrombotiques ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- C'est un risque tout à fait théorique possible. Je ne crois pas qu'il soit démontré à ce jour.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Idem. Par contre, on peut certes soulever le problème thrombotique, mais il y a pas mal d'études qui montrent une certaine innocuité par rapport à cela. On a d'ailleurs examiné un certain nombre d'études dans les hémorragies péripartum de l'acide tranexamique et il n'y avait pas de surrisque thrombotique.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ma question est pour Francis. Vous avez tendance tous les deux à le proposer en recours de sauvetage. Or, quand on reprend l'étude que nous a montrée le chef de projet tout à l'heure, on voit bien qu'en sauvetage, cela ne marche pas non plus.

On veut le positionner un peu comme l'acide tranexamique, parce qu'il va avoir une action au niveau de la chaîne de la coagulation, mais une fois que la machine de défaillance multiviscérale est en route, notamment au niveau de la coagulation, rien ne peut l'arrêter et on voit bien qu'on court à la catastrophe et que cela se termine toujours malheureusement par une hystérectomie, voire le décès de la patiente.

Même en sauvetage, en dernière ligne, penses-tu que l'on peut arriver à rattraper, alors qu'on a vu sur l'étude qu'il y avait quand même beaucoup de patients qui avaient été hystérectomisées ?

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Premièrement, il n'est pas question de l'utiliser de façon précoce, comme l'acide tranexamique, parce que là, pour le coup, il n'y a aucune preuve et peut-être que le risque serait, en tout cas sur un plan théorique, supérieur au bénéfice.

Sur la deuxième chose, je vais répondre de façon situationniste. Parfois, une hémorragie de la délivrance, cela saigne très abondamment, et surtout très rapidement. Ce que disait tout à l'heure Dominique par rapport à l'embolisation, c'est qu'on pourrait éventuellement dire qu'on va emmener la patiente pour se faire emboliser, mais elle est complètement instable, elle est en train de saigner, et pour aller sur un autre site qui est celui du secteur de radiologie, cela devient difficile. Il faut prendre en compte cette instabilité-là.

Dans des situations qui sont catastrophiques au sens de l'abondance du saignement et de son caractère intarissable, situations qui sont heureusement devenues beaucoup plus rares, on ne peut en vouloir à personne d'utiliser le NOVOSEVEN, mais on verra bien qu'il n'y a pas de preuve d'efficacité qui va apparaître dans ce contexte-là. C'est une expérience personnelle, mais en tout cas, je n'ai jamais vu une hémorragie comme celle que je viens de décrire se tarir sur les quelques cas où le NOVOSEVEN a été utilisé.

La deuxième chose que je voudrais dire pour compléter, c'est que j'ai passé deux ou trois coups de fil aux gens qui sont confrontés à ces situations, qui ont dit qu'ils n'utilisaient pratiquement pas le produit.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Pour être tout à fait honnête, parce que je suis au cœur du problème, on ne l'utilise quasiment jamais, mais dans les situations extrêmes où on vient de sauver la situation en évitant par exemple l'hystérectomie d'hémostase par différentes ligatures plus le ballonnet, etc., et où on est un peu en retard sur la correction de l'hémostase pour diverses raisons, cela pourrait être un « prétexte » pour l'utiliser à titre compassionnel, mais on n'aura jamais la preuve que son efficacité est certaine, c'est sûr.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- C'est pourquoi nous proposons justement une possibilité d'utilisation compassionnelle dans ces situations extrêmes.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Je pense même qu'a posteriori, on pourrait nous accuser d'une perte de chance si dans cette situation critique on ne l'avait pas utilisé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce commentaire est important. Jean-Christophe ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais insister sur le fait que venait d'être publiée dans le New England une extraordinaire étude qui inclut 256 000 patientes de quatre pays africains, et qui montre bien que plus le diagnostic est précoce, moins on a les enquinquements. Je crois qu'il faut vraiment insister là-dessus.

Pour le NOVOSEVEN, on le voit bien, on est tout à fait en bout de course, encore que je ne sois pas du tout convaincu par la démonstration, et qu'il y a véritablement un problème de précocité du diagnostic et d'intervention qui joue un rôle absolument critique, au moins dans les pays africains.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Pour revenir sur cette discussion, ce qui a progressé en France où nous avons une surmortalité par rapport à d'autres pays occidentaux, c'est le diagnostic précoce et la prise en charge précoce (transfusions, etc.) des hémorragies de la délivrance. Il y a quelques années, il y avait la notion de retard de prise en charge qui a été un peu corrigée dans le management de ces hémorragies en France.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Il y a eu de vrais travaux collaboratifs avec la SFAR, avec la mise en place de protocoles, de simulations en salle de naissance et de sacs de recueil systématiques qui donnent l'alarme très rapidement, parce qu'on ne voit pas toujours de visu. Cela va vite. On a des systèmes de quantification au fil de l'eau, en post-partum immédiat, pour nous permettre de dire « attention, là c'est en train de partir en vrille ».

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je vais insister sur le fait que le diagnostic précoce était fait avec une espèce de drain.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- C'est la même chose.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je pense que c'est vraiment l'un des éléments critiques. C'est démontré dans cet article qui date du 6 juillet dans le New England.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Pierre ?

M. le Pr THIERRY, membre de la CT.- Vous avez répondu partiellement, mais dans le dernier bulletin épidémiologique de Santé publique France, les maladies cardiovasculaires sont au premier rang de la mortalité maternelle en France maintenant, juste avant le suicide. Là où on est placé versus hystérectomie, prenez-vous en compte dans l'indication le risque cardiovasculaire de la patiente, même si le risque thromboembolique a l'air faible d'après ce que vous avez dit avant ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- On prend en compte le risque cardiovasculaire de la patiente. Simplement, dans ce genre de situation ultra critique, c'est sûr que si on a 25 ans qu'on n'a pas de tabagisme ni de coronaropathie, on est plus à l'aise pour administrer tout ce qu'on a à faire. Maintenant, si vous avez une femme de 45 ans, parfois même de 60 ans, que

voulez-vous que je vous dise ? On est obligé d'appliquer ces procédures qui sont des procédures réanimatrices extrêmes.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- C'est versus l'hystérectomie, justement.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Évidemment, chez une femme de 60 ans qui a eu un double don, etc., on hésitera moins à faire une hystérectomie. Vu comme cela, d'accord.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- La discussion devient freudienne.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Tragique, oui, freudienne, non.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ilhem ?

Mme CHEKROUN, pour la DSS.- Pour clarifier, dans l'indication, il s'agit dans la place stratégique de la quatrième intention, post-ballon de Bakri et avant la chirurgie.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Non, pas forcément avant la chirurgie. Cela peut être avant, mais aussi pendant ou post-chirurgical lorsque la situation réanimatoire, sur le plan de l'hémostase, est complexe.

Mme CHEKROUN, pour la DSS.- Ok. Je trouvais que dans la formulation de l'indication ce n'était pas clair et que c'était vraiment de la quatrième intention. La deuxième question concerne les héorragies entre 1 000 millilitres et 1 500 millilitres. Par rapport aux études, le recommanderiez-vous quand même ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- C'est ce qu'on a expliqué. Pour l'instant, entre 1 000 et 1 500, de toute façon, ce n'est que le continuum de ce qui va arriver après. Soit on arrive à le stopper avant, soit on se retrouve dans cette situation-là.

En fait, la question n'a pas lieu d'être. Je dirais qu'on reprend le libellé. Le facteur VII ne vient pas en supplément pour obtenir une bonne tonicité de l'utérus lorsque les utérotoniques ou tamponnements intra-utérins sont insuffisants. Il vient en supplément lorsque l'ensemble des techniques mises en œuvre, dont la chirurgie plus ou moins l'embolisation et toutes celles qu'on vient de dire, sont accompagnées de troubles de l'hémostase sévères qui mettent en jeu le pronostic vital de la patiente.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Je propose que nous passions au vote. C'est vrai que notre discussion au Bureau n'a pas tenu compte de tous les éléments que nous ont apportés François et Dominique. Nous avons posé le problème d'un SMR insuffisant, personnellement je ne me le pose plus. Sinon, nous proposons un SMR faible et une ASMR V, mais la discussion a pu modifier ce jugement, donc je vous laisse passer au vote.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Dans quel périmètre votons-nous, Pierre ? Moi, j'ai entendu un périmètre très clair que vient de donner Dominique Luton. Si nous votons dans ce périmètre, cela change la donne. Si nous votons dans un périmètre plus large, le vote risque d'être différent.

M. le Pr COCHAT, Président.- À mon avis, l'ASMR est dans la stratégie, et je pense qu'il faut le voter en thérapeutique de dernier recours, en association éventuellement avec une méthode chirurgicale ou radiologique.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Ce n'est clairement pas une alternative à la méthode chirurgicale.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est cela. C'est en complément.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Cela ne peut pas être préconisé en administration précoce, par rapport à la question entre 1 000 et 1 500. On ne peut pas faire autrement que dire que le SMR est faible, au sens où les preuves sont également extrêmement faibles et où il existe un risque thrombotique. Il n'est pas très bien évalué, mais il existe un risque thrombotique. Quant à l'ASMR, on ne peut pas dire que la supériorité de l'utilisation du NOVOSEVEN et de tout d'un coup arrêter un saignement qui est tragique soit démontrée non plus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Vous n'êtes pas totalement d'accord sur ce point, si j'entends bien.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Si, je suis d'accord. Je suis d'accord pour dire que le SMR est faible parce qu'il n'y a pas de preuve et que deuxièmement, en tout état de cause, dans son utilisation, l'amélioration du service médical rendu est bien de niveau V. Ce que je ne veux pas, c'est qu'on ferme la porte à son utilisation.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est pour cela que je suis resté très modéré sur notre hypothèse de SMR insuffisant. Je pense qu'il ne faut pas mettre de SMR insuffisant. Je suis d'accord avec vous sur le SMR et l'ASMR. Dans la stratégie, comment le libelleriez-vous ? On mettrait SMR V dans la stratégie ? Je trouve que ce serait le terme de dernier recours, en association ou pas à une méthode radicale.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- C'est cela.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Je propose que nous partions là-dessus.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Il faudra faire un miroir.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le miroir sera pour les autres situations.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Soit nous le mettons dans la place dans la stratégie, soit dans le libellé du SMR.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je le mettrais dans la place dans la stratégie.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Alors on ne ferait pas de miroir.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Nous votons l'ISP, le SMR et l'ASMR.

M. le Pr COCHAT, Président.- L'ISP n'est pas demandé.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Si.

M. le Pr COCHAT, Président.- Du coup, si nous le mettons dans la stratégie, nous n'avons pas besoin de faire un vote en miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix pour une absence d'ISP. Au niveau du SMR, il y a 17 voix pour un SMR faible et 5 voix pour un SMR insuffisant. Il y a 22 voix pour une ASMR de niveau V. C'est donc un SMR faible, une ASMR V et une absence d'ISP.

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