

Phloroglucinol : une évaluation indigente et des risques notables, surtout en cas de prise par une femme jeune

● Fin 2024, l'évaluation du *phloroglucinol* reste indigente. Ses principaux effets indésirables sont des réactions allergiques, dont de rares syndromes de Lyell, et un risque tératogène mal cerné. Son efficacité symptomatique sur les troubles intestinaux bénins récurrents est incertaine. Dans les autres situations cliniques, il n'y a rien à attendre du *phloroglucinol* au-delà de l'efficacité d'un placebo. Chez les femmes enceintes ou qui pourraient le devenir, il est à écarter quelle que soit la situation clinique. Il est prudent de déconseiller sa prise en automédication, banalisée en France.

En 2023, la parution du livre "Pilules roses. De l'ignorance en médecine", de la philosophe Juliette Ferry-Danini, a mis en lumière les inconnues qui entourent le *phloroglucinol* (Spasfon[®] ou autre) et l'utilisation massive de ce médicament en France, sur prescription ou en automédication, dans des situations très diverses (a)(1). Cela nous a conduits à envisager l'ajout du *phloroglucinol* dans le bilan annuel des médicaments à écarter pour mieux soigner.

Voici une synthèse des données rassemblées par notre recherche documentaire. Nous avons recensé sept synthèses méthodiques portant sur divers médicaments dits antispasmodiques et une quinzaine de rapports d'essais cliniques, dont quelques essais supplémentaires depuis notre synthèse de 2020 sur l'utilisation du *phloroglucinol* dans les situations cliniques de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Nous en rapportons les principaux résultats ci-dessous (2à5).

Une large utilisation, quasi exclusivement en France. Fin 2024, en Europe, le *phloroglucinol* n'est autorisé qu'en France et en Italie, dans diverses situations comme certaines douleurs abdominales d'origine digestive, biliaire, urinaire ou gynécologique, ainsi que dans les contractions utérines au cours de la grossesse (6,7). En Belgique, le *phloroglucinol* n'est plus commercialisé depuis 2010. Il n'est pas commercialisé en Suisse.

En 2023, en France, l'assurance maladie a remboursé environ 26,5 millions de boîtes de comprimés de *phloroglucinol*, pour un montant total d'environ 14 millions d'euros sur une base de remboursement de 45 millions d'euros, dont la différence est en grande partie remboursée par les assurances complémentaires (8). S'y ajoute l'automédication, le *phloroglucinol* n'étant pas soumis à une prescription médicale obligatoire.

Rares comparaisons versus un antalgique, de très faibles qualités méthodologiques. En 2020, nous n'avions recensé aucun essai randomisé conçu pour démontrer un éventuel intérêt du *phloroglucinol* par rapport à un antalgique de référence dans les situations cliniques de l'AMM.

Une publication de 2023 fait état d'une comparaison du *phloroglucinol* versus divers antalgiques, et non versus placebo ou absence de traitement. Il s'agit d'un essai (qualifié par les auteurs de "quadruple") dans des situations douloureuses d'origine urinaire ou biliaire. Le rapport des résultats rendus disponibles est particulièrement confus. Cet essai semble avoir été mené par une équipe de chercheurs italiens, sans précision du contexte d'inclusion des patients, de la méthode de répartition dans les divers essais,

et de la méthode de randomisation. Il n'y a pas eu de procédure d'aveugle. Le protocole a été approuvé en Russie en 2015 et 2017. Les caractéristiques des patients inclus ne sont pas précisées, hormis le sexe, le poids, l'âge et la taille (5).

Les résultats sont présentés avec ceux d'une étude de pharmacocinétique, comme émanant de quatre essais distincts ne dépassant pas une centaine de patients chacun : dans les douleurs biliaires, d'une part *phloroglucinol* injectable versus *métamizole* (alias *noramidopyrine*) et de l'autre *phloroglucinol* oral versus *scopolamine* ; dans les douleurs urinaires, *phloroglucinol* (d'une part sous forme injectable et de l'autre orale) versus placebo, en ajout au *dexkétoprofène* injectable. (5). Cet ensemble est de qualité méthodologique et de puissance statistique trop faibles pour que l'on puisse tenir compte des résultats, présentés abusivement comme démontrant l'équivalence des médicaments testés.

Un autre essai, publié de façon succincte sous forme de résumé, a comparé *phloroglucinol* versus *diclofénac*, et versus *diclofénac* + *phloroglucinol*, chez 108 patients ayant une colique néphrétique aiguë (4). Fin 2024, on ne dispose d'aucun détail méthodologique et les résultats rapportés ne sont pas chiffrés.

Le reste de l'évaluation du *phloroglucinol* dans des situations douloureuses a été mené dans des essais versus placebo ou absence de traitement, ce qui ne permet pas d'évaluer un éventuel bénéfice par rapport aux traitements antalgiques de référence.

Coliques néphrétiques : toujours pas d'efficacité démontrée. Dans des coliques néphrétiques, les résultats des deux essais randomisés *phloroglucinol* versus placebo, en double aveugle, en ajout à un anti-inflammatoire non stéroïdien (489 patients au total) n'ont pas montré de différence d'efficacité antalgique tangible entre les groupes *phloroglucinol* et les groupes placebo (2,9,10).

Notre recherche documentaire n'a pas recensé d'autre essai de qualité méthodologique acceptable. Fin 2024, les conclusions de la synthèse méthodique Cochrane de 2015 quant à l'absence d'efficacité démontrée des médicaments "antispasmodiques" dans la colique néphrétique restent valables (11).

Douleurs liées aux règles : pas d'évaluation. Une synthèse méthodique de 2020 et notre recherche documentaire actualisée fin 2024 n'ont recensé aucun essai randomisé, en double aveugle, ayant évalué le *phloroglucinol* dans des douleurs gynécologiques ou liées aux règles (12).

Un essai randomisé versus placebo, en double aveugle, dans les douleurs liées à une procédure d'interruption volontaire de grossesse (IVG) instrumentale (chez 116 femmes) n'a pas démontré d'efficacité antalgique du *phloroglucinol* dans cette situation (2,12,13).

■ Ce livre a reçu le Prix Prescrire 2024.

Troubles intestinaux bénins récurrents : deux essais très fragiles. Dans les douleurs abdominales d'origine digestive, notre recherche documentaire a recensé deux essais randomisés versus placebo (3,14).

Dans un essai en double aveugle, déjà analysé dans notre synthèse de 2020, mené en France chez 300 adultes gênés par des troubles intestinaux bénins récurrents, la douleur évaluée après un traitement de 7 jours a paru diminuée par le *phloroglucinol* oral, de façon statistiquement significative par rapport au placebo. Toutefois, la différence moyenne de 8 mm au 7^e jour, constatée à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm, est de pertinence clinique incertaine (2,14).

Un autre essai randomisé, en double aveugle, a été mené en Corée du Sud en 2009-2010 chez 72 adultes gênés par des troubles intestinaux bénins récurrents (3). Les deux tiers étaient des femmes. Des résultats détaillés n'ont été publiés qu'en 2020. Après tirage au sort, les patients ont reçu soit 160 mg de *phloroglucinol* oral 3 fois par jour soit un placebo pendant 2 semaines. Ils ont été suivis pendant encore une semaine après la fin du traitement. La différence d'efficacité entre les groupes n'est devenue statistiquement significative qu'à la fin de la 3^e semaine de suivi, alors que le *phloroglucinol* avait été arrêté depuis une semaine : 62 % des patients ont déclaré ressentir une amélioration au moins modérée dans le groupe *phloroglucinol*, versus 31 % dans le groupe placebo ($p = 0,013$) (3). L'utilisation éventuelle d'autres médicaments n'est pas précisée ; l'évolution à plus long terme non plus.

Ces deux essais sont de faible niveau de preuves. Un biais de publication, qui aurait pour effet de méconnaître des essais aux résultats défavorables pour le *phloroglucinol*, ne peut être exclu étant donné le peu d'essais publiés dans les douleurs d'origine digestive, pourtant très courantes (15).

Menace de fausse couche : une méta-analyse d'essais à risque élevé de biais. Concernant les menaces de fausse couche, une synthèse méthodique avec méta-analyse d'une équipe chinoise a retenu 21 essais *phloroglucinol* versus *magnésium*, tous deux administrés par voie intraveineuse, chez 1 940 femmes enceintes au total (16). Des résultats détaillés de ces essais ont été publiés, pour la plupart seulement en chinois, entre 2009 et 2017 dans des revues référencées seulement dans des bases de données chinoises, et pas dans des bases de données telles que Medline ou Embase. La qualité méthodologique des 21 essais retenus est globalement faible et à risque élevé de biais, notamment en l'absence de précisions sur une éventuelle procédure d'aveugle (16). La difficulté d'accès aux comptes rendus des essais et le risque élevé de biais rendent les résultats de cette méta-analyse trop incertains pour en tenir compte dans une décision de soins.

Des risques à prendre en compte, en particulier chez les femmes enceintes ou qui pourraient le devenir. Des réactions allergiques graves, dont des chocs anaphylactiques et des syndromes de Lyell, ont été imputées au *phloroglucinol*. La section effets indésirables des résumés des caractéristiques (RCP) français des spécialités à base de *phloroglucinol* mentionne : « éruption, rarement urticaire, prurit, exceptionnellement œdème de Quincke, choc anaphylactique (hypotension artérielle), pustulose exanthématique aiguë généralisée » (17,18).

Une étude épidémiologique a porté sur 22 679 nouveaux ayant été exposés au *phloroglucinol* pendant le premier trimestre de la grossesse et enregistrés dans la base

de données française Efemeris entre 2004 et 2017. Le risque de malformations est apparu plus grand en cas d'exposition pendant cette période au *phloroglucinol*, de façon statistiquement significative (après ajustement, risque relatif estimé par l'odds ratio (OR) à 1,21 ; intervalle de confiance à 95 % (IC95) : 1,10 à 1,33) (19,20).

Ce risque de malformations est resté plus grand, à la limite de la significativité statistique, quand l'analyse a été limitée à une exposition pendant les 8 premières semaines de grossesse, qui sont considérées comme celles durant lesquelles le risque tératogène est le plus important (après ajustement, OR = 1,10 ; IC95 : 0,98 à 1,22) (21,22). Malgré l'absence de contradiction entre le premier résultat et celui-ci, de moindre puissance statistique, l'Agence française du médicament (ANSM) a décidé fin 2020 de clore ce signal de pharmacovigilance.

Fin 2024, on ne dispose pas de données sur les conséquences pour l'enfant à naître d'une exposition au *phloroglucinol* au deuxième ou troisième trimestre de la grossesse.

En pratique : peut-être un effet symptomatique dans les troubles intestinaux bénins récurrents, mais ne rien en attendre dans les autres situations cliniques. Fin 2024, le *phloroglucinol* n'a pas d'intérêt clinique démontré au-delà de celui d'un placebo, avec toutefois une incertitude autour d'un effet symptomatique modeste sur les troubles intestinaux bénins récurrents. Mais il expose à divers risques. Il n'est commercialisé que dans quelques pays dans le monde, ce qui contribue à la faiblesse de son évaluation clinique et des données de pharmacovigilance. Les principaux risques du *phloroglucinol* sont des réactions allergiques, dont de rares syndromes de Lyell, et un risque tératogène mal cerné alors que son utilisation est très courante chez les femmes enceintes ou qui pourraient le devenir.

Le bilan des médicaments à écarter pour mieux soigner recense les médicaments plus dangereux qu'utiles dans toutes leurs indications, autrement dit toutes les situations dans lesquelles le médicament est autorisé. Ce qui n'est pas le cas du *phloroglucinol*, mais uniquement en raison de l'incertitude sur un éventuel intérêt symptomatique modeste chez des patients gênés par des troubles intestinaux bénins récurrents.

Dans les autres situations cliniques, qu'elles soient urinaires, gynécologiques, biliaires ou digestives, il n'y a rien à attendre du *phloroglucinol* au-delà de l'efficacité d'un placebo, et il est plus utile de rechercher avec les patients d'autres options antalgiques, parfois autres que médicamenteuses.

Chez les femmes enceintes ou qui pourraient le devenir, le *phloroglucinol* est à écarter quelle que soit la situation clinique, car il est injustifiable d'exposer l'enfant à naître au moindre risque dès lors que l'efficacité n'est pas démontrée.

Afin d'éviter d'exposer sans raison de nombreuses personnes au *phloroglucinol*, en particulier les femmes qui pourraient être ou devenir enceintes, il est prudent de déconseiller son usage en automédication, banalisé en France.