



## Pholcodine : anaphylaxie aux curares



La *pholcodine* est un opioïde largement utilisé depuis des décennies comme antitussif, en France notamment (1,2).

Elle apparaît impliquée dans la survenue de chocs anaphylactiques aux curares, en cours d'anesthésie chez des patients qui n'avaient pas été sensibilisés auparavant aux curares (1). Ces réactions graves font envisager une sensibilisation par d'autres substances porteuses d'un site allergénique commun, telles que la *pholcodine* (1,2).

En Norvège, la *pholcodine* a été retirée du marché en 2007 pour cette raison (3). 3 ans après, la fréquence des anaphylaxies imputables aux curares a diminué de façon statistiquement significative. D'autre part, dans un échantillon de 300 patients par an supposés avoir fait une réaction allergique pendant une anesthésie, la fréquence des anticorps anti-*pholcodine*, anti-*morphine* et anti-*suxaméthonium* a diminué aussi de façon statistiquement significative.

En Suède, plus aucun cas d'anaphylaxie aux curares n'a été rapporté dans les 10 ans qui ont suivi le retrait du seul produit qui contenait de la *pholcodine* (1,2).

Selon l'Afssaps, « les données de pharmacovigilance française semblent mettre en évidence une augmentation du nombre de chocs anaphylactiques dus aux curares tandis que la consommation de médicaments à base de *pholcodine* paraît plus importante » (1,2).

En pratique, les accidents anaphylactiques aux curares sont rares mais d'une grande gravité (2). La *pholcodine* n'est pas un médicament essentiel et faute de décision adéquate des autorités ou des firmes, il reste aux professionnels de santé à informer les patients et à bannir la *pholcodine* des pharmacies et des conseils (4).

©Prescrire

1- Afssaps "Points d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM - Séance du jeudi 24 mars 2011 - Communiqué" 25 mars 2011 + "Questions-réponses" 11 mars 2011 Site afssaps.sante.fr consulté le 25 mars 2011 : 5 pages.

2- Afssaps "Commission d'AMM du 3 mars 2011 Verbatim" Site afssaps.sante.fr consulté le 26 mars 2011 : 40 pages.

3- Florvaag E et coll. "IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market" *Allergy* 2011 ; Jan 17. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02518.x

4- Prescrire Rédaction "Médicaments de la toux et du rhume : des effets indésirables trop graves face à des troubles bénins" *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (312) : 751-753.

## Uvestérol<sup>o</sup> : malaises graves chez des nourrissons (suite)



En janvier 2011, l'Agence française du médicament (Afssaps) a mis en ligne un compte rendu de la réunion de la Commission nationale de pharmacovigilance de novembre 2010. Il comporte, suite à une enquête officielle de pharmacovigilance, une analyse d'observations de malaises chez des nourrissons, imputés à Uvestérol<sup>o</sup> D ou Uvestérol<sup>o</sup> A,D,E,C, à base de *vitamine D*, ou A, D, E et C (1).

Depuis 2006, 23 cas de malaises graves ont été notifiés : 7 avec Uvestérol<sup>o</sup> D, et 16 avec Uvestérol<sup>o</sup> A,D,E,C (1). Ces malaises évoquent parfois une fausse route, parfois un malaise vagal avec pâleur, bradycardie, pause respiratoire, hypotonie, cyanose, perte de conscience et réversion des globes oculaires.

Ce problème était déjà connu en 1996 (2). Son traitement par l'Agence en 2006 a abouti à un changement de dispositif doseur et des précautions pour administrer Uvestérol<sup>o</sup> (3). Prescrire avait constaté qu'« en l'absence d'élucidation du mécanisme, il n'est pas sûr que ces [demi-] mesures suffisent à éviter de nouveaux accidents ». Depuis, la notification de malaises avec les spécialités Uvestérol<sup>o</sup> n'a pas diminué (1). Les autres spécialités à base de *vitamine D* destinées aux nourrissons ne sont pas impliquées dans les cas de malaises. Plus de un million de nourrissons reçoivent un apport de *vitamine D* en France. Le volume de la solution d'Uvestérol<sup>o</sup> administré, sa viscosité, son goût, la présence d'huile de ricin polyoxyéthylénée (alias Crémophor EL<sup>o</sup>) sont des facteurs de survenue à envisager (3).

Pourtant, en 2010, l'Agence n'a décidé qu'une nouvelle mise en garde, portant comme en 2006 sur des précautions d'emploi, en attendant des changements de formulation. L'information aux professionnels de santé a été présentée dans un courrier signé de la firme (Crinex), et non de l'Agence, suivant une pratique habituelle de coproduction (4).

En pratique, il est vraisemblable que ces demi-mesures ne seront guère plus efficaces que les précédentes. L'Agence a encore préféré que le doute bénéficie au médicament, plutôt qu'aux nourrissons, qu'elle laisse exposés : lire ci-dessous.

©Prescrire

1- Afssaps "Commission nationale de pharmacovigilance, compte rendu de la réunion du mardi 23 novembre 2010" 25 janvier 2011. Site afssaps.sante.fr consulté le 25 mars 2011 : 7-10.

2- Prescrire Rédaction "Fausse route à l'Uvestérol<sup>o</sup>" *Rev Prescrire* 1996 ; 16 (163) : 493.

3- Prescrire Rédaction "Uvestérol<sup>o</sup> : malaises graves avec cyanose chez des nouveau-nés" *Rev Prescrire* 2006 ; 26 (278) : 826 + 2007 ; 27 (280) : 156-1.

4- Crinex/Afssaps "Information importante de pharmacovigilance Uvestérol D 1 500 UI/ml, solution buvable, Uvestérol vitamine A,D,E,C, solution buvable" février 2011. Site afssaps.sante.fr consulté le 26 mars 2011 : 1 page.

## POINT DE VUE DE LA RÉDACTION

### Alertez les bébés !

L'apport de *vitamine D* aux nourrissons est routinier. Les malaises imputables à la prise d'Uvestérol<sup>o</sup> (D ou A, D, E, C) connus depuis 1996, sont parfois graves.

Les mesures prises en 2006 n'ont pas fait diminuer les notifications de malaises, dont les causes restent incertaines (lire ci-contre).

Fréquence, gravité, problème : il y a de quoi motiver un traitement énergique du dossier. Mais fin 2010 encore, l'Agence française du médicament (Afssaps) n'a pris que des demi-mesures qui compliquent la vie des parents et des soignants, sans protéger vraiment les nourrissons, le médicament restant sur le marché. Elle a même sous-traité à la firme le soin d'annoncer ces mesures aux professionnels de santé.

L'Afssaps a-t-elle oublié qu'elle est d'abord au service des patients, et non des firmes ? Combien de temps lui faut-il pour tirer les leçons du désastre Mediator<sup>o</sup> ? Attend-elle des décès pour agir enfin de façon responsable vis-à-vis des enfants et de leurs parents ?

Prescrire