

Le Directeur Général

Avril 2011

Lettre aux professionnels de santé

Pharmacovigilance

Information destinée aux médecins généralistes, anesthésistes-réanimateurs, allergologues, pneumologues, ORL, pédiatres et aux pharmaciens officinaux et hospitaliers

Information importante de pharmacovigilance relative au rôle potentiel de la pholcodine dans la sensibilisation aux curares

Madame, Monsieur,

Des données scientifiques suggèrent que la pholcodine pourrait être un facteur de survenue d'accidents allergiques observés durant les anesthésies utilisant des curares.

En raison de ce risque potentiel de sensibilité croisée entre la pholcodine et les curares, l'Afssaps a initié une procédure européenne de réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base de pholcodine, dont les conclusions sont attendues pour juillet 2011.

La pholcodine est indiquée dans le traitement des toux sèches et des toux d'irritation (toux non productive gênante) chez l'enfant et l'adulte. En France, 23 spécialités à base de pholcodine sont commercialisées à ce jour (cf. annexe 1). Elles pouvaient être obtenues sans prescription médicale.

Dans l'attente des résultats de cette réévaluation du rapport bénéfice/risque et conformément à l'arrêté du 22 avril 2011 :

- **La délivrance des spécialités à base de pholcodine est soumise à prescription médicale obligatoire (Liste I) ;**
- Il est recommandé de ne prescrire des médicaments contenant de la pholcodine qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.

Les réactions anaphylactiques dues aux curares, sont liées majoritairement à un mécanisme IgE dépendant. Ces réactions, rares (environ 184 cas/million d'anesthésies en France) mais graves, peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Elles surviennent, le plus souvent, en l'absence de tout contact préalable documenté avec un curare, ce qui laisse envisager une sensibilisation croisée avec d'autres molécules.

La possibilité d'une sensibilisation croisée entre curare et pholcodine repose sur un faisceau d'arguments :

- Les travaux d'une équipe scandinave (cf. annexe 2) ont mis en évidence une association significative entre la consommation de pholcodine et la prévalence des IgE spécifiques à la pholcodine, à la morphine et au suxaméthonium. Il est à noter que le rôle de facteurs environnementaux est également suspecté.
- L'arrêt de commercialisation des spécialités à base de pholcodine en Suède depuis 1989 et en Norvège depuis 2007 a été suivi d'une diminution du nombre de chocs anaphylactiques aux curares et de la prévalence des IgE spécifiques (pholcodine, morphine, suxaméthonium) dans ces 2 pays.
- En France, les données de pharmacovigilance issues de la notification spontanée montrent, sur la période 2008/2009 en comparaison à la période 2003/2004, une augmentation du nombre de cas de chocs anaphylactiques dus aux curares; dans le même temps, le total des ventes de médicaments à base de pholcodine a été plus important en 2008/2009 qu'en 2003/2004.

En outre, il est rappelé que :

- La toux passagère est le plus souvent liée à une infection respiratoire virale et guérit spontanément. Sa persistance au-delà de 5 jours nécessite une consultation médicale.
- Le patient doit avoir une bonne hydratation et éviter l'exposition au tabac (tabagisme actif et passif).
- Afin d'éviter tout report injustifié sur les autres dérivés opiacés antitussifs (codéine, dextrométhorphan et noscapine), il est recommandé de rappeler aux patients d'éviter l'automédication abusive, notamment devant une toux productive qui doit être respectée.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.fr ou dans le dictionnaire Vidal).

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Pr Dominique MARANINCHI

Annexe 1 : Médicaments à base de pholcodine commercialisés en France

- BIOCALYPTOL 6,55 mg/5 ml SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide ZAMBON FRANCE
- BIOCALYPTOL, sirop ZAMBON FRANCE
- BRONCALENE ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique HEPATOUM
- BRONCALENE ADULTES, sirop HEPATOUM
- BRONCALENE ENFANTS, sirop HEPATOUM
- CLARIX TOUX SECHE PHOLCODINE ERYSIMUM ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré au maltitol liquide et au cyclamate de sodium COOPER
- CLARIX TOUX SECHE PHOLCODINE ERYSIMUM ADULTES, sirop COOPER
- CODOTUSSYL TOUX SECHE ADULTES, sirop GENEVRIER
- CODOTUSSYL TOUX SECHE ENFANTS, sirop GENEVRIER
- DIMETANE SANS SUCRE 133 mg/100 ml, sirop FERLUX
- EPHEDROMEL, sirop MEDIFLOR
- FLUCALYPTOL TOUX SECHE PHOLCODINE 1,31 mg/ml, sirop ZAMBON FRANCE
- HEXAPNEUMINE ADULTES, sirop BOUCHARA RECORDATI
- HEXAPNEUMINE ENFANTS, sirop BOUCHARA RECORDATI
- HUMEX ADULTES TOUX SECHE PHOLCODINE, sirop URGO
- HUMEX ENFANTS TOUX SECHE PHOLCODINE, sirop URGO
- MYRTINE ENFANTS, sirop AEROCID
- POLERY ENFANTS, sirop PIERRE FABRE MEDICAMENT
- PULMOSODYL ADULTE, sirop BRIDOUX
- RESPILENE ADULTES 0,12 POUR CENT, sirop SANOFI AVENTIS FRANCE
- RESPILENE ENFANTS 3 mg/5 ml, sirop SANOFI AVENTIS FRANCE
- RHINATHIOL ADULTES TOUX SECHE 0,12 % PHOLCODINE, sirop SANOFI AVENTIS FRANCE
- RHINATHIOL ENFANTS TOUX SECHE 0,06 % PHOLCODINE, sirop SANOFI AVENTIS FRANCE

Annexe 2 : Références bibliographiques

1. Florvaag E, Johansson SGO, Öman H, Venemalm L, Degerbeck F, Dybendal T, Lundberg M. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anesthesiol Scand* 2005; 49: 437-44.
2. Florvaag E, Johansson SGO, Öman H, Harboe T, Nopp A. Pholcodine stimulates a dramatic increase of IgE in IgE-sensitized individuals. A pilot study. *Allergy* 2006; 61:49-55.
3. Harboe T, Johansson SGO, Florvaag E, Öman H. Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 2007; 62:1445-50.
4. Johansson SGO, Öman H, Nopp A, Florvaag E. Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago. *Allergy* 2009; 64: 820-1.
5. Johansson SGO, Florvaag E, Öman H, Poulsen LK, Mertes PM, Harper NJ, Garvey LH, Gerth van Wijk R, Metso T, Irgens A, Dybendal T, Halsey J, Seneviratne SL, Guttormsen AB. National pholcodine consumption and prevalence of IgE sensitization: a multicentre study. *Allergy* 2010; 65:498-502.
6. Florvaag E, Johansson SGO, Irgens Å, de Pater GH. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy* 2011; DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02518.x