



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2012) xxx-xxx

Enquêtes de pharmacovigilance des années 2000 et allergies cutanées médicamenteuses

French pharmacovigilance surveys during the period 2000–2011 concerning cutaneous immuno-allergic adverse drug effects

B. Lebrun-Vignes

*Service de pharmacologie, centre régional de pharmacovigilance, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
47–83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France*

Résumé

Depuis les années 2000, une dizaine d'enquêtes de pharmacovigilance portant sur des effets cutanés immuno-allergiques ont été menées par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) français. Elles ont conduit au retrait du marché français de plusieurs médicaments comme le phénobarbital utilisés comme sédatif, la chlorproéthazine topique (Neuriplège[®] crème), le propacétamol et le bufexamac topique. Pour d'autres médicaments, ces enquêtes ont conduit à modifier les informations sur leur sécurité d'emploi ou sur leurs conditions d'utilisation comme pour le bleu patenté, la minocycline, la pholcodine et le ranelate de strontium (Protelos[®]). Le retrait du marché du kétoprofène topique, décidé par la France après trois enquêtes successives, a finalement été annulé par l'agence européenne du médicament. Pour deux médicaments, une demande de réévaluation du rapport bénéfice-risque a été faite au niveau européen et est actuellement en cours : le ranelate de strontium à l'origine de syndromes d'hypersensibilité et la pholcodine, antitussif potentiellement impliqué dans la sensibilisation aux curares.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Pharmacovigilance ; Allergie cutanée médicamenteuse ; Effets indésirables médicamenteux

Abstract

Since the year 2000, ten studies focusing on cutaneous immuno-allergic adverse drug effects have been carried out by the French regional pharmacovigilance centers. As a result, several drug products, including the sedative phenobarbital, topical chlorproethazine ((Neuriplège[®] cream), propacetamol and topical bufexamac, have been withdrawn from the market. Concerning other drugs, such as patent blue, minocycline, pholcodine, and strontium ranelate (Protelos[®]), the studies have led to changes in security information or conditions of use. After three successive surveys, the decision to withdraw topical ketoprofen from the French market was finally cancelled by the European Medicines Agency. Requests for re-evaluation of the risk-benefit ratio of two drugs has been made at the European level and they are presently being undertaken; they concern strontium ranelate, the cause of hypersensitivity syndromes, and the antitussive pholcodine, suspected of inducing anaphylaxis to neuromuscular blocking agents (curares).

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Pharmacovigilance; Immune-allergic skin reactions; Adverse drug reactions

Une enquête de pharmacovigilance est un travail d'évaluation réalisé par un centre de pharmacovigilance, à la demande des autorités compétentes et en collaboration avec le laboratoire pharmaceutique concerné. Elle peut être initiée dans le cadre du suivi de pharmacovigilance d'un nouveau

médicament ou demandée dans le but de réévaluer le rapport bénéfice risque d'un médicament à la suite d'une alerte.

Cette enquête se base essentiellement sur la notification spontanée nationale complétée par les données de la littérature et les données de pharmacovigilance internationales.

Parmi les effets indésirables signalés en pharmacovigilance, les manifestations cutanées représentent un quart de l'ensemble des effets indésirables. Depuis dix ans, une dizaine d'enquêtes

Adresse e-mail : benedicte.lebrun-vignes@psl.aphp.fr.

concernant des effets immuno-allergiques à expression cutanée ont été menées par le réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), les conséquences allant d'une modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) jusqu'au retrait du marché de spécialités dont le rapport bénéfice-risque était jugé défavorable. Les décisions prises s'accompagnent d'une communication aux professionnels de santé concernés.

Les principales enquêtes menées depuis l'année 2000 dans ce domaine seront résumées dans ce travail.

1. Phénobarbital utilisé comme sédatif

Le phénobarbital est un pourvoyeur bien identifié de toxidermies graves. Au début des années 2000, l'enquête menée par le CRPV de Marseille a identifié une vingtaine d'observations de toxidermies bulleuses graves (nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson) possiblement liées à l'une de ces spécialités. En conséquence, il a été décidé de suspendre l'AMM des médicaments contenant du phénobarbital dans les indications autres que l'épilepsie [1].

2. Chlorproéthazine topique (Neuriplège® crème)

Deux enquêtes nationales de pharmacovigilance menées en 1996 et 2000 par le CRPV de Saint-Étienne ont mis en évidence des effets indésirables cutanés graves comme des réactions d'eczéma de contact et des réactions de photosensibilisation liées à la chlorproéthazine, phénothiazine utilisée par voie cutanée en traitement d'appoint des douleurs musculotendineuses. Ces enquêtes ont donné lieu à des modifications du RCP et à une demande de réévaluation du rapport bénéfice-risque de cette spécialité en 2006. Cette réévaluation a considéré que l'effet thérapeutique de ce médicament n'était pas suffisant pour justifier le risque d'effets indésirables cutanés rares mais graves. Le retrait de l'autorisation de mise sur le marché de cette spécialité a été décidé en février 2007 [2].

3. Kétoprofène topique

Deux enquêtes nationales portant sur les risques cutanés de cet anti-inflammatoire topique ont été menées par le CRPV de Nantes en collaboration avec le GERDA (Groupe d'études et de recherches en dermato-allergologie) entre 1993 et 2000. Ces deux enquêtes ont identifié un risque de réaction de photosensibilité, le plus souvent sous forme d'eczéma vésiculo-bulleux. Les informations destinées aux professionnels de santé et aux patients ont été modifiées et renforcées à plusieurs reprises jusqu'en 2003 dans le but de réduire le risque de photosensibilisation. Malgré ces mesures, le nombre de notifications a persisté avec 371 cas d'effets indésirables dont 62 % étaient graves entre janvier 2001 et février 2009. Dans la très grande majorité des cas, il s'agissait d'un effet indésirable cutané. Parmi les effets graves, 44 % étaient des réactions de photo-allergie. Par ailleurs, l'existence d'une allergie associée à un filtre solaire, l'octocrylène, était identifiée. Ces constatations ont conduit à une réévaluation du rapport bénéfice-risque du

kétoprofène topique. Fin 2009, ce rapport bénéfice-risque étant jugé défavorable, une suspension d'AMM était décidée en France [3]. En juillet 2010, cette décision était annulée par le Conseil d'État saisi par l'un des laboratoires concernés. Parallèlement, l'Agence européenne du médicament décidait de maintenir en Europe les médicaments topiques contenant du kétoprofène en renforçant l'information sur le risque de photosensibilité et en rendant leur prescription médicale obligatoire [4].

4. Bleu patenté V sodique (Bleu Patenté V Guerbet®)

Le CRPV d'Angers a mené en 2007 une enquête en raison d'une recrudescence de signalements de chocs anaphylactiques associés au bleu patenté V, colorant utilisé dans le repérage des vaisseaux lymphatiques. Ce travail a identifié 77 observations de réactions allergiques immédiates signalées entre 1991 et 2006, dont plus de 60 % étaient des chocs anaphylactiques. Par ailleurs, l'incidence annuelle des notifications augmentait entre 2000 et 2006. À la suite de cette enquête, le RCP du médicament a été modifié afin de préciser le risque anaphylactique et d'ajouter la nécessité d'une administration dans une structure capable de prendre en charge ce type de réaction [5].

5. Minocycline

Cette enquête, menée par le CRPV de la Pitié-Salpêtrière, a été déclenchée à la suite du signalement d'un syndrome d'hypersensibilité fatal sous minocycline chez une jeune femme de 32 ans. Elle a mis en évidence, à partir des données de pharmacovigilance et de la littérature, un plus grand nombre d'effets indésirables avec la minocycline qu'avec la doxycycline. Ces effets étaient par ailleurs plus graves et de type différent. Sur le plan cutané, la doxycycline était plus souvent responsable de réactions de photosensibilité tandis que la minocycline était plus souvent responsable de pigmentations cutanées, de syndrome d'hypersensibilité (DRESS) et d'atteintes auto-immunes. Le risque de réactions d'hypersensibilité rapporté avec la minocycline a soulevé la question de son rapport bénéfice-risque dans l'acné et les autres indications. En septembre 2011, la Commission d'AMM a considéré que le rapport bénéfice-risque de la minocycline ne demeurerait favorable qu'en infectiologie, dans un cadre très restrictif et que sa prescription devrait désormais être soumise à une prescription hospitalière [6].

6. Propacétamol

Le risque d'eczéma de contact observé chez le personnel soignant lors de la reconstitution du propacétamol, précurseur du paracétamol administré par voie intraveineuse, est connu depuis plus de dix ans avec la première spécialité commercialisée (Pro-Dafalgan®). Ce risque peut devenir majeur lorsque des personnes sensibilisées sont elles-mêmes traitées par ce médicament avec possibilité de réaction grave d'hypersensibilité. En 2002, à l'arrivée des formes intraveineuses de paracétamol, sa commercialisation a été stoppée et son AMM

abrogée (mais non retirée) en 2006. Une nouvelle spécialité contenant du propacétamol a été mise sur le marché en 2002, et de nouveaux cas d'eczéma de contact ont été signalés. Une enquête a été menée en 2009 par le CRPV de Clermont-Ferrand, montrant, hormis le risque de sensibilisation, une surreprésentation de réactions au site d'injection et de thromboses veineuses avec le propacétamol comparativement au paracétamol. Compte tenu de la difficulté de mise en œuvre des mesures de minimisation et de l'existence d'alternative thérapeutique, le retrait du propacétamol a été décidé en octobre 2009 [7].

7. Bufexamac topique

Le bufexamac en crème était indiqué en France dans le traitement symptomatique du prurit des manifestations inflammatoires cutanées. La survenue d'allergies de contact, souvent graves et nécessitant une hospitalisation a conduit à en restreindre l'utilisation. En France, cinq enquêtes de pharmacovigilance successives ont été menées depuis 1990 (CRPV de Saint-Étienne et de Rennes, en collaboration avec le GERDA). Elles ont conduit à la contre-indication du bufexamac dans l'eczéma de contact, la dermatite atopique et les brûlures, puis à son inscription sur la liste II. En dépit de ces mesures, la dernière enquête a montré que le nombre d'effets indésirables cutanés restait important, et que subsistait une utilisation hors AMM (eczéma, peau lésée) et sans avis médical. Au vu de ces données, une réévaluation du rapport bénéfice-risque du bufexamac a été demandée. En parallèle, une évaluation européenne a conclu à un rapport bénéfice-risque défavorable en raison du risque élevé d'allergies de contact potentiellement graves, et de données très limitées sur l'efficacité du bufexamac. Un retrait du marché européen de ces médicaments a été décidé en 2010 [8].

8. Ranelate de strontium (Protelos®)

Ce médicament, indiqué dans l'ostéoporose post-ménopausique, est commercialisé en France depuis janvier 2006. Le CRPV de Tours en assure le suivi national depuis décembre 2007. Une alerte est rapidement lancée en raison du signalement de cas de réactions cutanées dont des syndromes d'hypersensibilité (DRESS) en France et en Europe. En janvier 2008, la mention de réactions d'hypersensibilité cutanée et de DRESS est ajoutée au RCP du médicament. En mars 2011, le suivi national montrait que les effets cutanés représentaient environ 30 % des effets indésirables graves notifiés, dont 27 (30 %) étaient des DRESS. Hormis les effets cutanés, un risque thromboembolique veineux a également été identifié, conduisant la commission d'AMM à demander une réévaluation du rapport bénéfice-risque du Protelos® au niveau européen. Cette réévaluation a été initiée en octobre 2011 [9].

9. Furosémide et allergie aux sulfamides

À l'occasion d'une demande de modification du RCP du Lasilix® en mai 2006, Le CRPV d'Amiens a proposé de supprimer la contre-indication de l'hypersensibilité connue aux

sulfamides. L'allergie aux sulfamides étant vraisemblablement liée au groupement sulfonyl arylamines porté par les sulfamides antibactériens, elle ne concerne pas tous les médicaments ayant un radical sulfonamide. Les diurétiques thiazides, les sulfamides hypoglycémisants ou les coxibs sont des sulfonamides non sulfonyl arylamines. Aucune donnée de pharmacovigilance concernant des réactions croisées entre sulfonamides n'a été rapportée à ce jour en France et l'analyse de la littérature va dans le même sens. Il apparaissait donc non justifié et potentiellement dangereux de priver du furosémide des patients allergiques aux sulfamides.

10. Pholcodine et sensibilisation aux curares

Ce problème a été évoqué par le CRPV de Nancy en collaboration avec le GERAP (Groupement d'Études des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques) en août 2010. La pholcodine est indiquée dans le traitement des toux sèches. Des données scandinaves suggèrent que la pholcodine pourrait être un facteur de survenue d'accidents allergiques observés durant les anesthésies utilisant des curares : (1) association significative entre la consommation de pholcodine et la prévalence des IgE spécifiques à la pholcodine, à la morphine et au suxaméthonium (2) diminution du nombre de chocs anaphylactiques aux curares et de la prévalence des IgE spécifiques (pholcodine, morphine, suxaméthonium) depuis l'arrêt de commercialisation des spécialités à base de pholcodine dans ces pays. En France, les données de pharmacovigilance montrent une augmentation du nombre de cas de choc anaphylactique dû aux curares parallèlement à une augmentation des ventes de médicaments à base de pholcodine. Compte tenu de ce risque potentiel, une procédure européenne de réévaluation du rapport bénéfice-risque de la pholcodine a été initiée par l'Afssaps, et la délivrance des spécialités à base de pholcodine a été soumise à prescription médicale obligatoire depuis avril 2011 [10].

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Medicaments-contenant-du-phenobarbital-Arret-de-commercialisation-dans-certaines-indications/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Medicaments-contenant-du-phenobarbital-Arret-de-commercialisation-dans-certaines-indications/(language)/fre-FR).
- [2] [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Neuriplege-R-creme-chlorprothazine/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Neuriplege-R-creme-chlorprothazine/(language)/fre-FR).
- [3] [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Suspension-d-autorisation-de-mise-sur-le-marche-des-gels-contenant-du-ketoprofene-communique/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Suspension-d-autorisation-de-mise-sur-le-marche-des-gels-contenant-du-ketoprofene-communique/(language)/fre-FR).
- [4] [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Gels-de-ketoprofene-mesures-visant-a-reduire-le-risque-de-photosensibilite-Lettre-aux-professionnels-de-sante2/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Gels-de-ketoprofene-mesures-visant-a-reduire-le-risque-de-photosensibilite-Lettre-aux-professionnels-de-sante2/(language)/fre-FR).
- [5] [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Information-importante-de-pharmacovigilance-Bleu-patente-V-Guerbet-2-5-pour-cent-R-et-reactions-d-hypersensibilite-immEDIATE/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Information-importante-de-pharmacovigilance-Bleu-patente-V-Guerbet-2-5-pour-cent-R-et-reactions-d-hypersensibilite-immEDIATE/(language)/fre-FR).

- [6] [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Point-d-information-sur-les-dossiers-discutes-en-commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-29-septembre-2011-Communique/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Point-d-information-sur-les-dossiers-discutes-en-commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-29-septembre-2011-Communique/(language)/fre-FR).
- [7] [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Retraits-de-lots-et-de-produits/PROPACETAMOL-MYLAN-R-1g-et-2g-poudre-pour-solution-pour-perfusion-MYLAN/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Retraits-de-lots-et-de-produits/PROPACETAMOL-MYLAN-R-1g-et-2g-poudre-pour-solution-pour-perfusion-MYLAN/(language)/fre-FR).
- [8] [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Bufexamac-retrait-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-Communique/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Bufexamac-retrait-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-Communique/(language)/fre-FR).
- [9] http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/ef8f21e20b7f127645b3c5a5b393d2c3.pdf.
- [10] [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Role-potentiel-de-la-pholcodine-dans-la-sensibilisation-aux-curares-Information-importante-de-pharmacovigilance-Lettre-aux-professionnels/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Role-potentiel-de-la-pholcodine-dans-la-sensibilisation-aux-curares-Information-importante-de-pharmacovigilance-Lettre-aux-professionnels/(language)/fre-FR).