



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

**Direction de l'Évaluation  
des Médicaments et des Produits Biologiques  
Département de Pharmacovigilance**

Saint-Denis, le 29 mars 2011

## COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 3 mars 2011

### Etaient présents :

#### **Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :**

M. CARON (président)  
Mme. CASTOT (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)  
Mme ANGLADE (représentant de la Direction Générale de la Santé)  
M. MALLARET (Président de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes)  
M. ANDREJAK (suppléant de M. ESCHALIER)  
Mme BARBAUD  
M. BERNARD  
M. CARLIER  
M. CHENIQUE  
M. DERAY  
Mme DUGAST  
M. GIROUD  
Mme GUY  
M. HAZEBROUCQ  
M. JACQUES  
M. JAVAUDIN  
Mme JEAN-PASTOR  
Mme LAINE-CESSAC  
Mme LAROCHE  
Mme LEMER  
M. LIEVRE  
Mme LILLO-LE LOUET (suppléante de Mme JONVILLE-BERA)  
M. MERLE  
Mme MIREMONT-SALAME (suppléante de M. MONTASTRUC)  
Mme PAULMIER-BIGOT  
M. PELLETIER  
Mme PERAULT-POCHAT  
M. SAVIUC  
Mme SGRO

## **GESTION DES CONFLITS D'INTERETS**

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 3 mars 2011.

## TABLE DES MATIERES

I - NOCTRAN® : PROCEDURE DE REEVALUATION DU RAPPORT BENEFICE/ RISQUE.....	4
II- PHOLCODINE : ROLE DE LA PHOLCODINE DANS LA SENSIBILISATION AUX MYORELAXANTS (CURARES).....	7

## **I - NOCTRAN® : PROCEDURE DE REEVALUATION DU RAPPORT BENEFICE/ RISQUE**

Dossier présenté par le Département de pharmacovigilance-Afssaps

<b>Non Commercial</b>	NOCTRAN®
<b>DCI</b>	Clorazépate, acéprométazine, acépromazine
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimé sécable
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale
<b>Titulaire de l'AMM</b>	Laboratoire Ménarini

### **1. Introduction**

La spécialité pharmaceutique Noctran® 10 mg, comprimé sécable est composée d'une association de trois principes actifs : clorazépate, acéprométazine et acépromazine, dont les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire.

Suite à la révision de l'information relative aux benzodiazépines (BZD) et apparentés, l'indication thérapeutique «insomnie chronique» a été supprimée de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du Noctran®, par décision en date du 18 janvier 2005. Dans ce contexte, il a été demandé au laboratoire de soumettre un dossier de réévaluation du rapport bénéfice/risque de Noctran®. Le groupe de travail neurologie-psychiatrie-anesthésie et antalgie (GTNPA) a considéré dans un premier temps que les données transmises, incluant les données de sécurité d'emploi pour la période 1995-2004, se révélaient insuffisantes, en particulier pour conclure sur la pertinence du choix de l'association des principes actifs associés et de leurs dosages (avis GTNPA du 4 mai 2006). Dans un deuxième temps, après examen du complément de dossier déposé par le laboratoire, le GTNPA a considéré que le rapport bénéfice / risque de Noctran® n'était pas favorable pour les raisons suivantes :

- l'association de trois principes actifs (une benzodiazépine à demi-vie longue, un neuroleptique phénothiazinique et un antihistaminique H1 phénothiazinique) n'a pas démontré son intérêt en terme de bénéfice et expose les patients à un cumul des risques ;
- les données fournies mettent en évidence une importante utilisation chronique de Noctran®, ce qui est contraire aux recommandations de l'AMM, avec un risque potentiel non négligeable d'effets indésirables liés à l'association d'une benzodiazépine et de deux phénothiazines, et ce d'autant plus que la moitié des patients traités de manière chronique et présentant des effets indésirables sont des patients âgés de 65 ans et plus ;
- 143 évènements indésirables graves ont été notifiés sur la période 1995-2004 ; les effets indésirables survenant dans un délai < 4 semaines sont majoritairement des cas de surdosage par intoxication volontaire (incluant 3 décès) et des effets cutanés ; les effets survenant dans un délai > 4 semaines, très probablement sous-notifiés, sont essentiellement des effets neurologiques, psychiatriques, hématologiques, et cutanés.
- un autre risque majeur associé à la prescription de Noctran® est celui d'intoxication volontaire, potentiellement fatale.

En conséquence, le groupe de travail a proposé un retrait de l'AMM de la spécialité Noctran® 10 mg, comprimé sécable (avis GTNPA du 05 juillet 2007)

Après présentation et discussion de l'ensemble des éléments du dossier, les membres de la commission d'AMM ont approuvé les conclusions du GTNPA du 5 juillet 2007 et se sont prononcés en faveur du retrait du marché de la spécialité Noctran® (avis du 27 septembre 2007). Toutefois, sur le plan juridique, il a été considéré que les éléments invoqués par les experts de la Commission d'AMM ne constituaient aucun élément nouveau permettant de justifier d'une décision de retrait.

Le dossier Noctran® a été réexaminé ultérieurement à deux reprises lors de réunions du groupe interne Bénéfice/Risque, à la suite desquelles il a été décidé que les conclusions de la réévaluation devaient être de nouveau présentées aux membres de la commission d'AMM et ce, à l'occasion d'une commission mixte AMM-Pharmacovigilance. Dans ce contexte, les données de sécurité transmises par le laboratoire pour la période 2005-2010, ont été examinées.

## **2. Méthodes**

Des données d'utilisation et les données de pharmacovigilance soumises par le laboratoire Ménarini pour la période allant du 01/01/2005 au 31/12/2010, ont été présentées à la Commission Nationale de Pharmacovigilance.

## **3- Résultats**

### **◇ Données d'utilisation**

Les données de remboursement (source EGB) pour l'année 2010 montrent que plus de 70% des patients traités par Noctran<sup>®</sup> ont 50 ans ou plus, et qu'il existe une augmentation de la proportion de mésusage avec l'âge ; le mésusage étant basé sur l'hypothèse d'un traitement de plus de 30 jours consécutifs avec une population étudiée constituée de sujets n'ayant pas consommé de NOCTRAN dans les deux mois précédents

Les données de ventes (source GERS) soumises par le laboratoire ne montrent pas de diminution significative en termes de nombre de boîtes vendues de Noctran<sup>®</sup> pour la période 2005-2010, malgré la suppression de l'indication insomnie chronique en 2005.

### **◇ Données de pharmacovigilance**

135 notifications spontanées dont 130 médicalement confirmées (124 graves; 6 non graves) ont été rapportées au laboratoire.

#### **○ Données démographiques**

Concernant le genre, 60 % (78/130) des patients ayant présenté au moins un effet indésirable sont des femmes et 40 % (52/130) des hommes.

L'âge des patients renseigné dans 98,5% des cas se répartit de la façon suivante :

- 75,8% (97/128) des patients étaient âgés de plus de 50 ans
- 52,3% (67/128 cas : 66 graves, 1 non-grave) de patients âgés de 65 ans ou plus
- 33,6% (43/128 cas : 42 graves, 1 non-grave) de patients âgés de 75 ans ou plus.

#### **○ Données sur les posologies (exprimées en mg de clorazépate dipotassique)**

La posologie a été renseignée dans 66,1% des cas médicalement confirmés (87/130). Dans la majorité de ces cas (64,4%) la posologie journalière était de 10 mg/j soit 1cp/jour. Sur les 31 autres cas où la posologie était renseignée, les doses étaient de 5 mg/j (9 cas), 20 mg/j (6 cas), 50 mg/j (2 cas), ou correspondait à une prise unique dans la cadre d'un surdosage volontaire dans 14 cas (7/14 cas = 30 comprimés en une prise soit 1 boîte). Un cas de décès a été associé à une prise de 4 boîtes de Noctran soit 1200 mg, et un autre cas de décès a une prise de 2 boîtes.

Il est noté que sur les 67 cas concernant des patients âgés de 65 ans ou plus, la moitié rapportent une posologie journalière de 10 mg.

#### **○ Profil de distribution des effets indésirables**

Au total, ces 130 notifications (124 graves et 6 non graves décrivent 292 effets indésirables graves et 8 effets indésirables non graves.

Les effets indésirables les plus fréquents appartiennent aux classes organes suivantes : affections du système nerveux (24,7%), lésions/intoxications et complications liées aux procédures (11,3%), affections psychiatriques (10,6%), affections cutanées et du tissu sous-cutané (7,5%).

114 effets indésirables graves attendus ont été rapportés, dont 50 relatifs à une affection du système nerveux, et 21 à une affection psychiatrique. Les effets indésirables graves attendus les plus fréquemment retrouvés sont : coma (22 cas dont 19 suite à un surdosage volontaire), somnolence (11 cas), confusion/état confusionnel (10 cas) et effets de type dyskinésie, syndrome de Parkinson ou syndrome extrapyramidal (14 cas).

178 effets indésirables graves inattendus ont été rapportés, dont 25 appartiennent à la classe organe lésions/intoxications et complications liées aux procédures. Les effets indésirables graves inattendus les plus fréquemment retrouvés sont les intoxications volontaires (27 cas) et les chutes (17 cas).

#### **○ Cas survenant dans un délai < 4 semaines ou > 4 semaines**

Selon l'AMM, la durée maximale de prescription de Noctran<sup>®</sup> est de 4 semaines. Sur la période 2005-2010, selon la source EPPM, la durée moyenne de traitement est estimée à environ 35 jours

Sur les 130 cas d'effets indésirables médicalement confirmés, 72 sont des cas pour lesquels la durée de traitement n'a pas pu être déterminée. Sur les 58 restants, 39 cas sont survenus dans un délai < 4 semaines (dont 11 cas chez des patient ≥ 65 ans), 19 cas dans un délai > 4 semaines (dont 14 cas chez des patient ≥ 65 ans).

Les effets indésirables survenus dans un délai < 4 semaines sont majoritairement des surdosages volontaires (14 cas), dont 10 cas ayant conduit au coma, et 1 cas d'issue fatale. Les effets indésirables survenus dans un délai > 4 semaines sont répartis dans un plus grand nombre de SOCs.

#### **○ Cas de décès**

10 cas de décès médicalement confirmés ont été rapportés, dont 2 pour lesquels la relation avec Noctran® a été considérée comme possiblement imputable au Noctran par le notificateur. Pour les autres cas, la relation avec Noctran® a été considérée comme douteuse ou le décès considéré comme non lié à l'effet indésirable notifié.

#### **4- Conclusions du rapporteur**

Les données issues de la notification spontanée soumises par le laboratoire pour la période 2005-2010, montrent les points suivants:

- le nombre de notifications spontanées est faible comparativement à la population exposée, ceci étant probablement lié en partie à une sous-notification des effets indésirables observés avec Noctran®, pouvant s'expliquer par l'ancienneté de ce médicament.
- le nombre de notification spontanée des cas graves pour cette période de 5 ans est comparable à celui observé pour la période 1995-2004, suggérant un taux de notification des cas graves plus important pour la période 2005-2010.
- les notifications spontanées concernent des patients âgés de 65 ans ou plus dans plus de 50% des cas, et des patients âgés de 75 ans ou plus dans un tiers des cas
- les effets indésirables graves les plus fréquemment notifiés sont: surdosage volontaire, coma, chute, somnolence, confusion, dyskinésie, syndrome parkinsonien ou syndrome extrapyramidal.
- les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont liés aux propriétés pharmacologiques des 3 principes actifs (1 benzodiazépine, 2 phénothiazines)
- comme pour la période 1995-2004, les données de la notification spontanée mettent en évidence une utilisation chronique du Noctran®, ce qui est non conforme à l'AMM.
- les patients traités de manière chronique (> 4 semaines) et présentant des effets indésirables sont pour la grande majorité des patients âgés de 65 ans ou plus.
- les données de la notification spontanée montrent également l'utilisation, chez les patients âgés ayant développé un effet indésirable, d'une posologie le plus souvent à 10 mg alors que le RCP recommande une posologie de 5 mg/j dans cette population.
- le risque de mésusage (posologie, durée de traitement) dans la population âgée, et le risque de surdosage volontaire avec Noctran®, conduisant dans la grande majorité des cas au coma, sont confirmés pour cette période
- les patients sont par ailleurs dans les observations poly-médicamentés dans la grande majorité des cas notifiés, avec un risque d'effets indésirables non négligeable lié à une potentialisation avec les traitements concomitants, les autres dépresseurs du système nerveux central (alcool, antidépresseurs, anxiolytiques, neuroleptiques...) étant retrouvés le plus fréquemment.

En conclusion, les données issues de la notification spontanée et fournies par le laboratoire pour la période 2005-2010 montrent un profil de sécurité d'emploi du Noctran® comparable à celui observé pour la période 1995-2004, et qui avait conduit la Commission d'AMM, au regard de l'efficacité, à considérer le rapport bénéfice/risque de Noctran® défavorable.

#### **5- Discussion**

Le Président de la Commission de Pharmacovigilance a mis en avant le fait que le bilan des données de sécurité du Noctran® demeurerait inchangé par rapport à celui des données de 1995-2004, voire était aggravé au regard du nombre de notifications spontanées des cas graves, et ce malgré la suppression de l'indication « insomnie chronique » en 2005.

Les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance ont été interrogés sur leur position quant à la sécurité d'emploi du Noctran®, à savoir si celle-ci pouvait être considérée comme acceptable au regard des indications de l'AMM, et au regard du mésusage observé en terme de posologie et de durée de traitement, en particulier dans la population âgée de plus de 65 ans.

#### **6- Conclusion de la Commission nationale de pharmacovigilance**

Au vu de ces données, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a voté en faveur du retrait du marché du Noctran® (27 voix pour, 1 abstention).

#### **NOTE POST-CN :**

***L'avis de la CNPV a été transmis aux membres de la commission d'AMM du 3 mars 2011, qui se sont prononcés, à l'unanimité, contre le maintien sur le marché du Noctran®.***

## **II- PHOLCODINE : ROLE DE LA PHOLCODINE DANS LA SENSIBILISATION AUX MYORELAXANTS (CURARES)**

CRPV rapporteur : Nancy

### **1 - Introduction**

La survenue de réactions anaphylactiques peranesthésiques est majoritairement due aux curares, avec un mécanisme le plus souvent immunoglobuline E (IgE)-dépendant. Les curares les plus fréquemment incriminés sont, dans la dernière enquête du GERAP (Groupement d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques) de 2004, la succinylcholine (ou suxaméthonium, [SUX]) et le rocuronium.

La plupart de ces réactions surviennent en l'absence de tout contact préalable avec un curare, ceci supposant théoriquement une sensibilisation croisée par un autre type de molécule. Les groupements ammonium quaternaires des curares, responsables de leur activité pharmacologique, sont également impliqués dans l'allergénicité de ces molécules. Les molécules contenant elles aussi un ou plusieurs groupements ammoniums quaternaires ou amines tertiaires pourraient être à l'origine d'une sensibilisation.

Selon une équipe scandinave (Johansson SGO, Florvaag Erik), la pholcodine (PHO) serait une de ces molécules.

La PHO est un dérivé morphinique à action antitussive centrale indiqué dans le traitement des toux sèches et des toux d'irritation (toux non productive gênante). En France, 51 spécialités à base de PHO ont une AMM, dont 23 sont commercialisées à ce jour (cf Annexe). La prescription médicale est facultative. Ces spécialités sont enregistrées en procédure nationale.

En Suède, pendant les années 1970 et 1980, une seule spécialité contenant de la PHO (Tussokon® comprimé ou sirop) était commercialisée. La forme comprimé a été retirée du marché suédois en 1985 et la forme sirop en 1989 en raison de recommandations thérapeutiques de prise en charge de la toux favorables à d'autres molécules. Le nombre de cas de réaction anaphylactique après exposition aux curares, élevé dans les années 1970, a alors chuté et depuis 1990, aucun cas n'a été rapporté dans ce pays.

En Norvège, en mars 2007, le laboratoire titulaire de l'AMM du seul sirop antitussif contenant de la PHO (Tuxi® 2 mg/ml, mixture) a volontairement demandé l'arrêt de commercialisation de cette spécialité en raison du risque potentiel précédemment évoqué.

Un point a été confié au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy et présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance du 31 août 2010. Le Pr M. Mertes, représentant le GERAP, a également été invité par l'Afssaps à présenter au Comité Technique la problématique « hypersensibilité immédiate aux curares et ammoniums quaternaires ».

Des données complémentaires sur les cas graves d'allergie, en particulier les chocs anaphylactiques, rapportés avec les curares en France, ont fait l'objet d'une nouvelle présentation en Comité Technique le 07 décembre 2010.

### **2 – Méthode**

L'analyse du rôle potentiel de la PHO dans la sensibilisation aux myorelaxants (curares) s'est basée sur les données bibliographiques disponibles concernant les réactions anaphylactiques aux curares et la sensibilisation vis-à-vis des curares (1-7), en particulier les données récentes de la littérature sur le sujet (5, 6); les données françaises relatives à l'allergie à la PHO et aux curares\*; les données d'AMM et de commercialisation de la pholcodine et des curares en France et en Europe ; ainsi que les données de vente des curares et des spécialités contenant de la pholcodine en France.

\*Les observations enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance jusqu'au 17 août 2010, relatives aux réactions allergiques rapportées avec les curares ont été analysées (Comité Technique de Pharmacovigilance du 31 août 2010). L'Afssaps a également sollicité les laboratoires titulaires d'AMM de curares afin de réaliser une revue de l'ensemble des cas d'allergie graves survenus en France, en particulier des chocs anaphylactiques, rapportés avec leurs spécialités pour les années 2003/2004 et 2008/2009. Les caractéristiques suivantes ont été analysées par le CRPV de Nancy (Comité Technique de Pharmacovigilance du 07 décembre 2010) :

- curare : nom de spécialité, DCI ;
- patient : âge, date de naissance, sexe, antécédents allergiques, antécédents chirurgicaux ou anesthésiques pour évaluer la possibilité d'une exposition antérieure à un curare ;
- effets indésirables : date de survenue, nature de la réaction, gravité, évolution, imputabilité, médicaments suspectés, tests diagnostics (tryptase, histamine, IgE spécifiques, tests cutanés, recherche de réactions croisées).

### **3 – Résultats**

#### **3.1. – Données récentes de la littérature**

En avril 2010, une dépêche de l'Agence de Presse Médicale (APM) intitulée « Des scientifiques suédois remettent en cause l'usage de médicaments à base de pholcodine » rapportait les résultats d'une étude internationale ayant fait l'objet d'un article paru le même mois dans la revue *Allergy* (5).

L'objectif de cette étude était d'évaluer le lien entre les données de consommation de pholcodine de plusieurs pays (Suède, Danemark, Etats-Unis, Allemagne, Pays-Bas, Finlande, Norvège, Royaume-Uni, France) et la prévalence d'IgE spécifiques (PHO, morphine [MOR], SUX, curares) chez des sujets jugés atopiques.

Les résultats montrent que l'association entre la consommation de PHO et la prévalence de la sensibilisation IgE PHO et MOR est significative, tous pays confondus, mais pas pour le SUX.

Aux Pays-Bas et aux Etats-Unis où aucune spécialité contenant de la PHO n'est commercialisée, la prévalence des IgE PHO et MOR est élevée. Aux Pays-Bas, la consommation illicite de PHO peut être une explication. Aux Etats-Unis, le rôle de facteurs environnementaux est fortement pressenti pour expliquer la prévalence des IgE PHO. L'hypothèse des agents «environnementaux» considère les composés contenant des groupements amine tertiaire ou ammonium quaternaire largement retrouvés dans des médicaments, cosmétiques, désinfectants, matériaux industriels, aliments...etc, comme étant une source antigénique d'apparition d'anticorps IgE réagissant avec les curares.

L'association entre la consommation de PHO et la prévalence des IgE SUX ne devient significative que si l'on retire les données des Etats-Unis.

Une des limites de l'étude est la relation entre la consommation officielle de PHO et l'exposition réelle (ex : Pays-Bas). Une autre limite importante est que le nombre de réactions anaphylactiques aux curares dans les différents pays participant à l'étude n'était pas disponible. De même, les résultats montrant que le retrait du marché de la PHO en Norvège serait suivi d'une diminution de la fréquence des réactions anaphylactiques aux curares n'étaient pas encore disponibles lors de la publication de ces résultats.

#### **3.2 – Comité Technique de Pharmacovigilance du 31-08-2010**

D'après les données disponibles, le lien entre l'allergie aux curares et la sensibilisation par la PHO paraît très intéressant à considérer mais reste à préciser. Il serait pertinent d'évaluer les marqueurs d'allergie à la PHO chez des patients ayant présenté un choc anaphylactique aux curares, et ce par des tests cutanés et la recherche d'IgE spécifiques. De même, le rôle des structures chimiques et des relations structure-activité entre la PHO et les curares mériterait également une étude approfondie en raison des possibles analogies de structure.

Le Comité technique s'est interrogé sur la disparition des accidents allergiques après 1990, à la suite du retrait des spécialités à base de PHO en Suède. Les résultats concernant l'évolution de l'incidence des chocs anaphylactiques aux curares en Norvège après le retrait de la PHO étaient attendus.

#### **3.3 – Groupe Plan de Gestion des Risques et Etudes Pharmaco-épidémiologiques PGR-PEPI du 15-09-2010**

Le Pr Mertes a été convié à exposer cette problématique lors de la réunion du groupe PGR-PEPI du 15 septembre 2010. Une réflexion sur la mise en place d'une étude a été engagée.

Actuellement, en France, la recherche d'IgE spécifiques de la PHO ou la réalisation de tests cutanés vis-à-vis de PHO ne sont pas réalisés lors du bilan d'une allergie aux curares. L'exploration du phénomène nécessite au préalable la validation de tests cutanés standardisés vis-à-vis de la PHO sur une population de patients non-exposée. Or, il semble difficile de trouver une population non exposée en France et la réalisation de tests chez le sujet sain pose un problème éthique.

Il a été conclu que de nombreuses incertitudes demeuraient et qu'il semblait prématuré de discuter de la mise en place d'une étude.

#### **3.4 – Nouvel article et discussions au Groupe de Travail Européen de Pharmacovigilance (Pharmacovigilance Working Party, PhVWP) en Novembre 2010**

Le Département de Pharmacovigilance a obtenu en novembre 2010, de l'agence norvégienne du médicament (NOMA), l'article de Florvaag E et al analysant l'impact de l'arrêt de la commercialisation de la PHO en 2007 sur le nombre de réactions anaphylactiques aux curares.

Lors du tour de table du PhVWP de novembre 2010, l'agence du médicament norvégienne a signalé que l'article serait publié prochainement et a mis le manuscrit à disposition.

Les auteurs ont conclu que l'arrêt de la pholcodine en Norvège a permis de diminuer significativement en 1-2 ans les taux d'IgE spécifiques à la PHO, MOR et SUX; et en 3 ans la fréquence des cas d'anaphylaxie suspectés être dus à des curares (56 en 2007, 66 en 2008, 34 en 2009 et 18 au 1er semestre 2010) . L'agence NOMA considère

que ces résultats renforcent « l'hypothèse pholcodine » et remet en question la pertinence du maintien des spécialités antitussives à base de pholcodine sur le marché.

### **3.5 – Examen complémentaire du dossier par le groupe PGR-PEPI du 24-11-2010**

Une analyse des données obtenues depuis le retrait de la pholcodine en Norvège (soumises pour publication par l'équipe de Florvaag E) a été réalisée par le groupe PGR-PEPI qui s'est tenu le 24 novembre 2010.

Il a été relevé une diminution de la prévalence des IgE spécifiques de la pholcodine, du suxaméthonium et de la morphine chez les sujets « allergiques », dès la première année suivant le retrait de la PHO en Norvège et qui se poursuit les années suivantes ; une décroissance de la prévalence « globale » d'IgE « élevées (> 120 kU/L) » au fil des années après le retrait de la PHO ; une diminution significative de l'incidence totale des cas de réactions anaphylactiques rapportés au réseau Norwegian Network for Anaphylaxis under Anaesthesia (NARA) et notamment ceux liés aux curares.

Trois limites de cette étude ont été soulevées : 1) un changement des pratiques d'anesthésie générale (diminution de l'utilisation de curares, utilisation de curares moins « à risque » avant et après 2007, modification des pratiques d'injection entre MOR et SUX) ; 2) une diminution du nombre d'anesthésies générales après mars 2007 (qui expliquerait la diminution des événements cliniques mais pas celle de la prévalence de la sensibilisation) ; 3) une modification des caractéristiques des patients « testés » avant et après.

Il a cependant été conclu qu'en l'absence de biais suffisamment fort pouvant expliquer les évolutions présentées, ces données conforteraient l'hypothèse du rôle de la pholcodine. Il existe une bonne cohérence interne entre la sérologie et la clinique.

### **3.6 – Examen complémentaire par le Comité Technique de Pharmacovigilance du 07-12-2010**

Il s'avère en France que les données issues de la notification spontanée mettent en évidence une augmentation du nombre de chocs anaphylactiques dus aux curares tandis que la consommation de médicaments à base de pholcodine paraît en augmentation. Certains curares (rocuronium, suxaméthonium) apparaissent plus à risque d'anaphylaxie que d'autres.

De plus, les deux études suédoise et norvégienne concordent quant à la diminution de l'incidence des chocs anaphylactiques aux curares après le retrait de la pholcodine en Suède et après l'arrêt de commercialisation du seul sirop antitussif contenant de la pholcodine en Norvège. Il existe donc un signal clinique dans ces deux expériences. L'intérêt thérapeutique de la pholcodine reste à discuter. Certains curares (rocuronium, suxaméthonium) apparaissent plus à risque d'anaphylaxie que d'autres, la pertinence de leur utilisation est à reconsidérer.

### **3.7 – Dernières discussions au PhVWP de Janvier 2011**

En janvier 2011, à l'occasion du PhVWP, l'Afssaps a informé les Etats-membres qu'elle réalisait un point sur les données françaises relatives à l'allergie aux curares et la sensibilisation à la pholcodine. L'agence NOMA a également résumé les données disponibles sur cette problématique. Le PhVWP a débattu sur l'intérêt scientifique de ces données tout en notant l'absence de preuve clinique directe. Le PhVWP a approuvé la nécessité de la réalisation de travaux complémentaires sur la question. Le PhVWP a conclu qu'à ce jour, les données disponibles ne semblent pas fournir d'éléments suffisants pour justifier la réalisation d'un arbitrage (article 107 de la Directive européenne 2001/83/EC) mais que l'issue du point réalisé par la France fera l'objet de prochaines discussions.

A cet égard, il convient de préciser qu'un arbitrage selon l'article 31 implique une réévaluation, au niveau européen, de toutes les données relatives aux bénéfices et aux risques liés au médicament.

Une procédure d'arbitrage selon l'article 107 est déclenchée quant à elle lorsque de nouvelles données de pharmacovigilance émergent et justifient qu'un Etat-membre modifie, suspende ou abroge l'AMM du médicament. Dans les 2 cas, le CHMP est saisi pour rendre un avis qui sera transmis à la commission européenne pour décision. Cette décision est contraignante pour l'ensemble des Etats Membres.

### **3.8 – Prochaines étapes**

En raison des données disponibles dans la littérature, suggérant que la pholcodine pourrait être à l'origine des accidents aux curares, une procédure européenne de réévaluation du Bénéfice/Risque de la pholcodine a été initiée par l'Afssaps le 28 janvier 2011 (article 31 de la Directive européenne 2001/83/EC).

## **4 – Conclusions et propositions du rapporteur**

La question suivante a été posée à la Commission Nationale de Pharmacovigilance : Compte tenu des données disponibles, suggérant que la pholcodine pourrait être à l'origine des accidents anaphylactiques aux curares, faut-il

attendre la fin de la procédure européenne de réévaluation du bénéfice/risque de la pholcodine (Article 31), prévue en juillet 2011, ou suspendre les AMM des produits contenant de la pholcodine en France?

## 5 – **Discussion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance**

- En janvier 2011, après examen du dossier, le PhVWP avait conclu qu'au vu des données disponibles, le déclenchement d'un arbitrage sous l'article 107 de la Directive européenne 2001/83/EC n'était pas justifié. L'Afssaps a alors initié un arbitrage selon l'article 31.
- Concernant l'hypothèse pholcodine, le Pr Mertes a souligné plusieurs points :
  - Les données scandinaves vont toutes dans le même sens ; malgré l'absence de démonstration absolue, il existe peut-être un lien entre ces retraits de la PHO dans ces pays et la diminution voire la disparition des accidents anaphylactiques aux curares dans ces pays.
  - Les données des Pays-Bas et des États-Unis sur les études sérologiques montrent que la pholcodine peut être impliquée mais n'est pas le seul produit en cause.
  - Pour répondre à l'hypothèse pholcodine, une étude chez des sujets volontaires sains soumis à la consommation de PHO aurait permis d'examiner la sensibilisation vis-à-vis des ammoniums quaternaires. Une telle étude n'a pas été réalisée en Norvège car le Comité d'éthique norvégien a exprimé un refus dans la crainte que l'hypothèse pholcodine soit vérifiée.
  - Pour répondre également à la question, le retrait des médicaments à base de PHO aurait permis de voir si des changements s'étaient opérés sur 4-5 ans.
  - L'utilisation des curares en anesthésie est indispensable. Comparés aux autres curares, les produits les plus fréquemment mis en cause (rocuronium et suxaméthonium) ont des propriétés qui expliquent la nécessité de leur utilisation en anesthésie : ce sont les seuls curares qui permettent une induction à séquence rapide.
  - Concernant le biais évoqué quant au changement des pratiques d'anesthésie générale en Norvège, il s'avère que ces pratiques sont relativement stables. De plus, il n'y a pas de nouveau médicament mis sur le marché ces dernières années. En revanche, ces nouvelles pratiques augmentent avec le vieillissement de la population et le recours à des techniques d'anesthésie locale ou générale de plus en plus complexes.
  - L'étude norvégienne évaluant le lien entre les données de consommation de PHO et la prévalence des IgE spécifiques est multicentrique.
  - La réévaluation de l'intérêt thérapeutique de la PHO dans la prise en charge de la toux a conduit à son retrait dans certains pays.
  - Les accidents aux curares sont graves.
- La question de la possibilité d'aboutir à un résultat convaincant par la mise en place d'une étude permettant d'obtenir des résultats rapides, a été posée.

Une étude utilisant des tests cutanés vis-à-vis de la PHO (non réalisés en pratique quotidienne lors du bilan d'une allergie aux curares) serait intéressante. Cependant, la valeur prédictive de ces tests n'est pas connue et le problème éthique que pose leur réalisation demeure. De plus, la PHO est histaminolibératrice comme la codéine et la morphine. Ainsi, une validation de ces tests est nécessaire.

Une réflexion sur la mise en place d'une étude cas-témoin a été discutée lors de réunions du groupe PGR-PEPI. Les spécialités à base de PHO faisant l'objet d'une prescription médicale facultative en France, la traçabilité de leur utilisation n'est pas évidente. Cette absence de traçabilité conjuguée à l'existence de différentes marques de produits à base de PHO, complique l'interrogatoire des patients à la recherche d'une prise antérieure de pholcodine.
- L'hypothèse pholcodine met en cause une possible interaction entre des agents pharmacologiques mais ne remet pas en cause les pratiques d'anesthésie. Des interrogations persistent et il n'existe pas d'étude clinique à court, moyen et long terme. En Suède et en Norvège où il n'y a plus de PHO sur le marché, il existe des alternatives thérapeutiques.
- Un test cutané vis-à-vis de la PHO pouvant sensibiliser un patient, l'exposition des sujets sains n'est pas souhaitable.
- Il a été rappelé que d'autres ammoniums quaternaires sont retrouvés dans les produits cosmétiques, dans certains produits utilisés en ophtalmologie, dans les désinfectants hospitaliers, dans les produits de nettoyage utilisés dans les entreprises...etc, qui peuvent entraîner une sensibilisation. Les ammoniums quaternaires sont également mis en cause dans des accidents allergiques alimentaires. Il existe une multitude d'allergènes dans l'environnement donnant lieu à des hypersensibilités cellulaires retardées. Dans l'allergie de contact, par ailleurs, il n'y a pas systématiquement d'allergie croisée.
- Dans tous les types de réactions anaphylactiques, on note toujours une majorité de femme par rapport aux hommes.

- La question de la cinétique de diminution du risque d'anaphylaxie aux curares et de l'utilisation des médicaments à base de PHO par rapport au nombre de boîtes vendues a été discutée.

En effet, les résultats de l'étude norvégienne « avant/après » arrêt de commercialisation des spécialités à base de PHO, montrent une diminution de moitié, assez rapide, du nombre de cas d'anaphylaxie rapporté avec les curares. On pourrait penser que les patients qui risquent de présenter un choc anaphylactique ont eu une sensibilisation récente à la PHO. Certains sujets âgés ont pris de la PHO depuis longtemps.

Suite à l'arrêt de commercialisation de la PHO, le taux d'IgE diminue dans le temps mais l'exposition curares peut entraîner une re-stimulation plasmocytaire et booster la production d'IgE, d'où l'augmentation du taux d'IgE puis sa diminution.

Ceci a également été observé avec les IgE aux Bêta-lactamines (au bout de 2 ans, les tests se négativent).

Une étude (3) a montré que l'exposition à la PHO augmente les IgE de curares chez les sujets présentant des antécédents d'anaphylaxie aux curares. La PHO augmente d'un facteur 10 à 100 le taux d'IgE ammoniums quaternaires chez ces sujets sains.

- Il serait intéressant de disposer des données d'exposition aux curares en Norvège.
- Le risque potentiel lié au report de prescription/utilisation vers des spécialités à base de codéine, dextrométhorphan, codéthyline, en cas de suspension d'AMM des médicaments à base de PHO a été évoqué.

En effet, étant donné que les chocs anaphylactiques aux curares peuvent survenir après ou sans exposition préalable aux curares, et en faisant l'hypothèse de l'existence éventuelle d'une sensibilisation par d'autres dérivés morphiniques, les conséquences de ce report doivent être examinées. A cet égard, il conviendrait d'interroger les agences norvégiennes et suédoises sur les alternatives thérapeutiques utilisées dans ces pays qui n'ont plus de pholcodine sur le marché. A titre d'exemple, il a été souligné que des tests effectués avec la guaïfénesine ont montré que cette substance n'induit pas d'augmentation des IgE spécifiques aux ammoniums quaternaires.

- D'après les données du GERAP, 100 à 300 chocs anaphylactiques sont rapportés par an en France, avec une mortalité de 10%. Une requête dans l'ensemble de la base nationale de pharmacovigilance recensait un total de 88 cas de décès liés à un choc anaphylactique impliquant un curare.
- Concernant les études complémentaires qui permettraient d'explorer le lien entre la survenue d'accidents allergiques aux curares et l'exposition à la PHO, plusieurs autres pistes ont été évoquées :

Il s'agirait de déterminer la prévalence des anticorps aux curares chez les personnes exposées à la pholcodine. L'exposition pourrait être connue par le biais des pharmacies, des anesthésistes ou en cas de listage, par le biais des prescripteurs, avec une information préalable de ces professionnels de santé. Il a été souligné l'existence de techniques de présentation (de spécialités ou de photos) permettant de connaître la consommation de produits à base de PHO par un patient. Si l'hypothèse d'un délai court de diminution de l'incidence des chocs allergiques se confirme, une étude cas-témoin pourrait être réalisée. On pourrait remonter à 1-2 ans d'exposition à la PHO.

Le GERAP ne dispose pas de sérothèque car la banque de données de ce réseau est anonyme. Les données sont transmises par chacun des centres composant ce réseau.

Les taux d'IgE spécifiques à la pholcodine, à la codéine ainsi qu'à la morphine dans la population ciblée devraient être également déterminés.

La question de la possibilité de réaliser une étude préclinique sur allergie médicamenteuse chez l'animal et de sa transposabilité a été posée. Il s'avère qu'il n'existe pas de modèle permettant d'étudier l'anaphylaxie médicamenteuse.

- Au vu des éléments indirects forts concernant l'évaluation du lien entre l'exposition à la PHO et la survenue d'accidents allergiques aux curares, observés dans deux pays scandinaves ayant des pratiques médicales voisines de celles de la France, il a été rappelé que la suspension des médicaments à base de PHO en France serait basée sur le principe de précaution.

## **6 – Conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance :**

La Commission Nationale de Pharmacovigilance s'est prononcée en faveur de l'attente de l'issue de la procédure européenne de réévaluation du bénéfice/risque de la pholcodine (Article 31) dont les conclusions devraient être probablement rendues en juillet 2011, avant d'engager des mesures nationales : 18 voix pour, 10 voix contre et une abstention.

Toutefois, la Commission a soulevé la possibilité d'une modification du statut de Prescription Médicale Facultative de la pholcodine à Prescription Médicale Obligatoire avec son inscription sur liste I.

Ces propositions seront transmises à la Commission d'AMM du 03 mars 2011.

La Commission Nationale a soulevé des questions relatives à l'utilisation des autres antitussifs à bases de dérivés morphiniques disponibles en France (codéine, codéthyline, dextrométhorphane). Il conviendra alors d'interroger les agences norvégiennes et suédoises sur les alternatives thérapeutiques utilisées dans ces Etats Membres depuis le retrait ou l'arrêt de commercialisation des spécialités à base de PHO.

## **Références**

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 A, 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
7. Mertes PM, Laxenaire MC. Epidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques en France. Septième enquête multicentrique (Janvier 2001-Décembre 2002). *Ann Fr Anesth Reanim* 2004 ; 23 :1133-43.

**Spécialités à base de pholcodine ayant une AMM en France**

<b>Nom commercial</b>	<b>DCI</b>	<b>Classe pharmacologique</b>	<b>Titulaire de l'AMM</b>
<b>ATOXX ADULTES, capsule</b>	pholcodine, isomyrtol	Antiseptiques résorbés Antitussifs	UCB Pharma S.A.
<b>ATOXX TOUX SECHE ADULTES, sirop</b>	pholcodine	Antitussifs	UCB Pharma S.A.
<b>BIOCALYPTOL 6,55 mg/5 ml SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide</b>	pholcodine	Antitussifs	Zambon France
<b>BIOCALYPTOL A LA PHOLCODINE ADULTES, suppositoire</b>	gaïacol, pholcodine, cinéole	Antiseptiques résorbés Antitussifs Expectorants	Zambon France (arrêt de ccl* le 21/07/2003, échéance le 30/11/2004)
<b>BIOCALYPTOL A LA PHOLCODINE ENFANTS, suppositoire</b>	gaïacol, pholcodine, cinéole	Antiseptiques résorbés Antitussifs Expectorants	Zambon France (arrêt de ccl le 21/07/2003, échéance le 30/06/2005)
<b>BIOCALYPTOL A LA PHOLCODINE, sirop</b>	gaïacol, pholcodine	Antitussifs Expectorants	Zambon France (arrêt de ccl le 11/09/2002)
<b>BIOCALYPTOL, sirop</b>	pholcodine	Antitussifs	Zambon France
<b>BRONCALENE ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique</b>	pholcodine, maléate de chlorphénamine	Antihistaminiques inhibiteurs des récepteurs H1 Antitussifs	Laboratoire Hépatoum
<b>BRONCALENE ADULTES, sirop</b>	pholcodine, maléate de chlorphénamine	Antihistaminiques inhibiteurs des récepteurs H1 Antitussifs	Laboratoire Hépatoum
<b>BRONCALENE ENFANTS, sirop</b>	pholcodine, maléate de chlorphénamine	Antihistaminiques inhibiteurs des récepteurs H1 Antitussifs	Laboratoire Hépatoum
<b>BRONCORINOL ADULTES TOUX SECHE PHOLCODINE, sirop</b>	pholcodine	Antitussifs	Bayer Santé Familiale (arrêt de ccl le 31/10/2005, échéance le 01/04/2007)
<b>BRONCORINOL TOUX SECHE ENFANTS, sirop</b>	pholcodine	Antitussifs	Bayer Santé Familiale (arrêt de ccl le 19/01/1998)
<b>CLARIX TOUX SECHE PHOLCODINE ERYSIMUM ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré au maltitol liquide et au cyclamate de sodium</b>	érysimum, pholcodine	Antitussifs Phytothérapie	Coopération Pharmaceutique Française
<b>CLARIX TOUX SECHE PHOLCODINE ERYSIMUM ADULTES, sirop</b>	érysimum, pholcodine	Antitussifs Phytothérapie	Coopération Pharmaceutique Française
<b>CODOTUSSYL ADULTES, solution buvable</b>	pholcodine	Antitussifs	Wyeth Pharmaceuticals France (arrêt de ccl le 23/09/2002, échéance le 02/11/2004)
<b>CODOTUSSYL ADULTES, suppositoire</b>	cinéole, pholcodine	Antiseptiques résorbés Antitussifs	Laboratoires Genevrier SA (arrêt de ccl le 19/12/1998)
<b>CODOTUSSYL ENFANTS,</b>	cinéole, pholcodine	Antiseptiques résorbés	Laboratoires Genevrier

<b>suppositoire</b>		Antitussifs	SA (arrêt de ccl le 19/06/1998)
<b>CODOTUSSYL TOUX SECHE ADULTES, sirop</b>	pholcodine	Antitussifs	Laboratoires Genevrier SA
<b>CODOTUSSYL TOUX SECHE ENFANTS, sirop</b>	pholcodine	Antitussifs	Laboratoires Genevrier SA
<b>DENORAL ADULTES, sirop</b>	chlorhydrate de clocinazine, pholcodine	Antihistaminiques inhibiteurs des récepteurs H1 Antitussifs	Sanofi Aventis France (arrêt de ccl le 14/10/2004, échéance le 01/03/2006)
<b>DENORAL ENFANTS, sirop</b>	chlorhydrate de clocinazine, pholcodine	Antihistaminiques inhibiteurs des récepteurs H1 Antitussifs	Sanofi Aventis France (arrêt de ccl le 20/01/2005, échéance le 01/03/2006)
<b>DIMETANE SANS SUCRE 133 mg/100 ml, sirop</b>	pholcodine	Antitussifs	Société Ferlux SA
<b>EPHEDROMEL, sirop</b>	pholcodine, guaïfénésine	Antitussifs Expectorants	Laboratoires Médiflor
<b>FLUCALYPTOL TOUX SECHE PHOLCODINE 1,31 mg/ml SANS SUCRE, sirop edulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide</b>	pholcodine	Antitussifs	Zambon France (non commercialisé)
<b>FLUCALYPTOL TOUX SECHE PHOLCODINE 1,31 mg/ml, sirop</b>	pholcodine	Antitussifs	Zambon France (non commercialisé)
<b>HEXAPNEUMINE ADULTES, sirop</b>	pholcodine, maléate de chlorphénamine, biclotymol	Antihistaminiques inhibiteurs des récepteurs H1 Antiseptiques résorbés Antitussifs	Bouchara Recordati
<b>HEXAPNEUMINE ADULTES, suppositoire</b>	pholcodine, cinéole, biclotymol	Antiseptiques résorbés Antitussifs	Bouchara Recordati (arrêt de ccl le 06/02/2009, échéance le 30/04/2009)
<b>HEXAPNEUMINE ENFANTS, sirop</b>	pholcodine, maléate de chlorphénamine, biclotymol	Antihistaminiques inhibiteurs des récepteurs H1 Antiseptiques résorbés Antitussifs	Bouchara Recordati
<b>HEXAPNEUMINE ENFANTS, suppositoire</b>	pholcodine, cinéole, biclotymol	Antiseptiques résorbés Antitussifs	Bouchara Recordati (arrêt de ccl le 30/11/2008)
<b>HUMEX ADULTES TOUX SECHE PHOLCODINE, sirop</b>	pholcodine	Antitussifs	Laboratoires Uργο Soins & Santé
<b>HUMEX ENFANTS TOUX SECHE PHOLCODINE, sirop</b>	pholcodine	Antitussifs	Laboratoires Uργο Soins & Santé
<b>MYRTINE ENFANTS, sirop</b>	pholcodine, alpha-terpinéol, myrte (HE déterpénée)	Antiseptiques résorbés Antitussifs Expectorants	Laboratoires de l'Aérocid
<b>PECTORAL RICHELET SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique</b>	pholcodine, sulfogaïacol	Antitussifs Expectorants	Laboratoires Médiflor (arrêt de ccl le 19/02/1997)
<b>PHARMAKOD 0,12 % ADULTES TOUX SECHE, sirop</b>	pholcodine	Antitussifs	Sanofi Aventis France (arrêt de ccl)
<b>PHOLCODINE DELALANDE ADULTES</b>	pholcodine	Antitussifs	Sanofi Aventis France (non commercialisé)

<b>0,12 %, sirop</b>			
<b>PHOLCODINE WINTHROP ADULTES 0,12 %, sirop</b>	pholcodine	Antitussifs	Sanofi Aventis France (arrêt de ccl)
<b>PHOLCODYL, sirop</b>	érysimum, pholcodine	Antitussifs Phytothérapie	Zambon France
<b>PHOLCONES ADULTES, suppositoire</b>	cinéole, pholcodine	Antiseptiques résorbés Antitussifs	Coopération Pharmaceutique Française (arrêt de ccl le 19/04/1997)
<b>PHOLCONES ENFANTS, suppositoire</b>	cinéole, pholcodine	Antiseptiques résorbés Antitussifs	Coopération Pharmaceutique Française (arrêt de ccl le 19/07/1998)
<b>POLERY ENFANTS, sirop</b>	érysimum, pholcodine	Antitussifs Phytothérapie	Pierre Fabre Médicament
<b>PREMIDAN ADULTES, sirop</b>	pholcodine	Antitussifs	Merck Médication Familiale SAS (arrêt de ccl le 14/02/1997)
<b>PREMIDAN ENFANTS, sirop</b>	pholcodine	Antitussifs	Merck Médication Familiale SAS (arrêt de ccl le 13/10/1997)
<b>PULMADOL ENFANTS, sirop</b>	pholcodine, benzoate de sodium, coquelicot	Antitussifs Expectorants Phytothérapie	Laboratoires Amido (arrêt de ccl le 30/06/1997)
<b>PULMOSODYL ADULTE, sirop</b>	benzoate de sodium, pholcodine	Antitussifs Expectorants	Laboratoires Bridoux
<b>RESPILENE ADULTES 0,12 POUR CENT, sirop</b>	pholcodine	Antitussifs	Sanofi Aventis France (arrêt de ccl le 19/03/1996)
<b>RESPILENE ENFANTS 3 mg/5 ml, sirop</b>	pholcodine	Antitussifs	Sanofi Aventis France
<b>RHINATHIOL ADULTES TOUX SECHE 0,12 % PHOLCODINE, sirop</b>	pholcodine	Antitussifs	Sanofi Aventis France
<b>RHINATHIOL ENFANTS TOUX SECHE 0,06 % PHOLCODINE, sirop</b>	pholcodine	Antitussifs	Sanofi Aventis France
<b>TROPHIRES ADULTES, sirop</b>	pholcodine, ténoate de sodium	Antitussifs Expectorants	Sanofi Aventis France (arrêt de ccl le 19/11/1997)
<b>TROPHIRES ENFANTS, sirop</b>	pholcodine, ténoate de sodium	Antitussifs Expectorants	Sanofi Aventis France (abrogation de présentation le 29/10/1997)
<b>VALDA TOUX SECHE SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique et au cyclamate de sodium</b>	pholcodine	Antitussifs	GlaxoSmithKline Santé Grand Public

### Curares ayant une AMM en France

Nom commercial	DCI	Classe pharmacologique	Procédure	Titulaire de l'AMM
ALLOFERINE 5mg/ml, solution injectable	alcuronium chlorure	Adjuvants anesthésiques Curares non dépolarisants Myorelaxants périphériques	Nationale	Meda Pharma (arrêt de cc* le 19/08/1992)
ATRACURIUM HOSPIRA 10mg/ml, solution injectable	alcuronium chlorure	Adjuvants anesthésiques Curares non dépolarisants Myorelaxants périphériques	Reconnaissance mutuelle	Hospira France
ATRACURIUM MYLAN 50mg/5ml, solution injectable IV	atracurium bésilate	Adjuvants anesthésiques Curares non dépolarisants Myorelaxants périphériques	Nationale	Mylan (non commercialisé)
CELOCURINE 50mg/ml, solution injectable	suxaméthonium chlorure	Adjuvants anesthésiques Curares dépolarisants Myorelaxants périphériques	Nationale	Upharm (exploitant: Centre Spécialités pharmaceutiques)
ESMERON 100mg/10ml, solution injectable (IV) en flacon	rocuronium bromure	Adjuvants anesthésiques Curares non dépolarisants Myorelaxants périphériques	Nationale	Schering-Plough (arrêt de ccl le 01/03/2003)
ESMERON 25mg/2.5ml, solution injectable	rocuronium bromure	Adjuvants anesthésiques Curares non dépolarisants Myorelaxants périphériques	Nationale	Schering-Plough (non commercialisé)
ESMERON 50mg/5ml, solution injectable (IV) en flacon	rocuronium bromure	Adjuvants anesthésiques Curares non dépolarisants Myorelaxants périphériques	Nationale	Schering-Plough
MIVACRON 10mg/5ml, solution injectable (IV)	mivacurium chlorure	Adjuvants anesthésiques Curares non dépolarisants Myorelaxants périphériques	Nationale	GlaxoSmithKline
MIVACRON 20mg/10ml, solution injectable (IV)	mivacurium chlorure	Adjuvants anesthésiques Curares non dépolarisants Myorelaxants périphériques	Nationale	GlaxoSmithKline
NIMBEX 2mg/ml, solution injectable	cisatracurium bésilate	Adjuvants anesthésiques Curares non dépolarisants Myorelaxants périphériques	Reconnaissance mutuelle	GlaxoSmithKline
NIMBEX 5mg/ml,	cisatracurium bésilate	Adjuvants	Reconnaissance	GlaxoSmithKline

solution injectable		anesthésiques Curares non dépolarisants Myorelaxants périphériques	mutuelle	
NORCURON 10mg, poudre pour solution injectable	vécuronium bromure	Adjuvants anesthésiques Curares non dépolarisants Myorelaxants périphériques	Nationale	Schering-Plough
NORCURON 4mg, poudre pour solution injectable	vécuronium bromure	Adjuvants anesthésiques Curares non dépolarisants Myorelaxants périphériques	Nationale	Schering-Plough
PAVULON 4mg/2ml, solution injectable IV	pancuronium bromure	Adjuvants anesthésiques Curares non dépolarisants Myorelaxants périphériques	Nationale	Schering-Plough
SUXAMETHONIUM AGUETTANT 50mg/ml, solution injectable	suxaméthonium chlorure	Adjuvants anesthésiques Curares non dépolarisants Myorelaxants périphériques	Nationale	Aguettant (non commercialisé)
SUXAMETHONIUM BIOCODEX 50ml/ml, solution injectable	suxaméthonium chlorure	Adjuvants anesthésiques Curares non dépolarisants Myorelaxants périphériques	Nationale	Biocodex (non commercialisé)
TRACRIUM 25mg/2.5ml (1 POUR CENT), solution injectable en ampoule	atracurium bésilate	Adjuvants anesthésiques Curares non dépolarisants Myorelaxants périphériques	Nationale	GlaxoSmithKline
TRACRIUM 250mg/5ml (11 POUR CENT), solution injectable en ampoule	atracurium bésilate	Adjuvants anesthésiques Curares non dépolarisants Myorelaxants périphériques	Nationale	GlaxoSmithKline
TRACRIUM 50mg/5ml (11 POUR CENT), solution injectable en ampoule	atracurium bésilate	Adjuvants anesthésiques Curares non dépolarisants Myorelaxants périphériques	Nationale	GlaxoSmithKline

\* ccl : commercialisation