

Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, hépato-gastroentérologie,
en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
Et

Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie,
ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
Et

Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie,
endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

Rapport de réévaluation du bénéfice/risque

Chlorhydrate de prométhazine

PHÉNERGAN® 2%, crème
PHÉNERGAN® 25 mg, comprimé
PHÉNERGAN® 0.1%, sirop
PHÉNERGAN® 2.5%, solution injectable

Date du rapport: **Mai 2018**

Directeur de la Direction produit pilote en charge

Nom : Caroline SEMAILLE
DP4 : Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares

Chef d'équipe

Nom :
Pôle Hépato-Gastro-Entérologie -
Dermatologie - Maladies Métaboliques Rares -
Solutés de
Perfusion – Nutrition Parentérale – Antidotes

Noms des évaluateurs internes ayant participé

Noms :

(évaluateur
pharmacovigilance)
DP4

(évaluateur clinique) DP4

Noms des experts externes ayant participé

Nom : (données de sécurité)

CRPV de Paris Cochin

Autres directions impliquées

Noms :

(évaluateur allergologie respiratoire)
DP2 : Direction des médicaments en
cardiologie, rhumatologie, stomatologie,
endocrinologie, gynécologie, urologie,
pneumologie, ORL, allergologie

(évaluateur clinique)
DP3 : Direction des médicaments en
neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie,
ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et
médicaments des addictions

Synthèse

Introduction :

La prométhazine est une molécule appartenant à la classe chimique des phénothiazines. Ces molécules sont dotées de propriétés antihistaminiques H1, adrénolytiques, antidopaminergiques, anticholinergiques, anesthésiques locales et sédatives.

Les anti-H1 par voie orale, injectable et locale sont utilisés depuis une soixantaine d'années dans le traitement des manifestations immuno-allergiques (hypersensibilité médicamenteuse, allergies cutanées, urticaire) en raison de leur activité antiallergique et antiprurigineuse. Ils ont une action antiprurigineuse si le prurit est médié par l'histamine, comme dans le cas des piqûres d'insectes.

De plus, les anti-H1 oraux sont utilisés dans le traitement de l'insomnie en raison de leur propriété sédative.

Aujourd'hui les anti-H1 de deuxième génération sont préférés aux anti-H1 de première génération, prenant en compte leur profil de sécurité et notamment leur effet sédatif.

La prométhazine est commercialisée en France sous plusieurs formes pharmaceutiques :

- Prométhazine base administrée par voie topique : PHÉNERGAN crème 2% pour application locale est indiquée dans le traitement symptomatique local du prurit, en particulier les piqûres d'insectes.
- Chlorhydrate de prométhazine administrée par voie orale : PHÉNERGAN 25 mg comprimé et PHÉNERGAN 0.1% sirop.

comprimé	sirop
<ul style="list-style-type: none">• Traitement symptomatique des <u>manifestations allergiques</u> diverses : rhinite (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire.• Insomnies occasionnelles, insomnies transitoires.	Traitement symptomatique des <u>manifestations allergiques</u> diverses: rhinite (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire.

- Prométhazine administrée par voie injectable : PHÉNERGAN 2.5%, est indiqué dans le traitement symptomatique de l'urticaire aiguë.

Les spécialités PHÉNERGAN comprimé et sirop sont commercialisées dans plus de 26 pays dans le monde (DB Pharma en France, Sanofi-Aventis dans d'autres pays) :

- en Europe : Allemagne, Danemark, France, Islande, Irlande, Malte, Norvège, Portugal, Suède, Royaume-Uni.
- hors Europe : Afrique, Asie, Amérique.

La réévaluation du rapport bénéfice-risque des spécialités Phénergan s'inscrit dans le contexte suivant :

- En 2011, des données de la littérature rapportent des cas d'atteintes tissulaires graves avec PHÉNERGAN® par voie injectable. Suite à une demande de l'Agence, le titulaire de l'AMM a transmis en juillet 2011, un dossier concernant les données de sécurité accompagné d'une proposition de modifications des annexes de l'AMM afin de préciser les modalités d'administration de PHÉNERGAN® 2,5 pour cent, solution injectable et d'ajouter une mise en garde concernant le risque d'allongement de l'intervalle QT.
- En 2012, dans le cadre d'une enquête de pharmacovigilance, concernant la place des anti-H1 de première génération dans l'arsenal thérapeutique, le comité technique de pharmacovigilance (CTPV) a conclu à la nécessité de réévaluer la balance entre le bénéfice et le risque de :
 - PHÉNERGAN® 2,5 pour cent, solution injectable, dans l'indication de traitement symptomatique de l'urticaire aiguë ;
 - PHÉNERGAN® 2 pour cent, crème dans l'indication de traitement symptomatique local du prurit, en particulier piqûres d'insectes.
- En 2017 en date des 12, 17, 19 et 24 janvier, l'ANSM a été alertée, par les centres régionaux de pharmacovigilance de Cochin Saint-Vincent-de-Paul, Nancy, Tours et Caen, de la survenue de six cas graves associés à la prise de PHÉNERGAN® 2.5 pour cent, solution injectable dans le cadre d'une rupture d'approvisionnement en Polaramine IV.

Méthodes : Concernant les données d'efficacité, l'évaluation a porté sur les données fournies par les laboratoires et les données retrouvées dans la littérature. Le profil de sécurité d'emploi a été évalué à partir des données issues de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs.)

Résultats :

Crème

Efficacité dans le prurit :

Il n'existe aucune étude clinique concernant l'efficacité de la prométhazine base administrée par voie topique dans le traitement symptomatique du prurit.

L'efficacité de la spécialité PHÉNERGAN® crème repose principalement sur le rationnel pharmacologique et l'extrapolation de son utilisation par voie orale.

Des alternatives thérapeutiques existent tels que les autres antihistaminiques par voie topique, les crèmes à base d'hydrocortisone à 0,5%, les anesthésiques locaux, ces molécules pouvant être associées entre elles.

Les guidelines européennes revues en 2014 dans la prise en charge du prurit chronique indiquent que les antihistaminiques H1 ne sont recommandés que par voie systémique (EDF guidelines on chronic pruritus, update 2014).

Sécurité :

Des cas de photosensibilité et de phototoxicité ont été rapportés dans la littérature.

De plus, une absorption étant possible sous forme topique, les effets indésirables de la prométhazine se caractérisent par :

- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale,
- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques,
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

La grande majorité des cas (33/35) correspond à des éruptions cutanées locales, secondairement généralisées pour 4 cas. Ces éruptions sont très majoritairement des eczémas (ou associé) dans 13 cas, dont certains sont déclenchés par une exposition solaire. La composante de photosensibilité est retrouvée dans 12 cas sur 35.

Le délai de survenue de ces éruptions, quand il est connu, est souvent bref, de 1 à 3 jours.

Un cas grave concernant l'application du PHÉNERGAN crème sur l'ensemble du corps d'un enfant de 5 ans pour une urticaire a entraîné en moins de 24 heures des troubles psychiatriques avec propos délirants, hallucinations visuelles et agitation.

Cantisani et al. a publié en 2013 une revue sur la prométhazine par voie topique et ses effets indésirables principalement la photosensibilité, phototoxicité et un pouvoir photoallergisant. De leur expérience, les réactions cutanées (photocontact dermatitis) sont apparues chez environ 15% des patients à type notamment d'œdèmes, d'érythèmes, de papulo-vésicules, de bulles, de lésion de grattage ou érythème polymorphe.

Conclusion :

Au regard de ces données, le B/R de la crème Phénergan ne paraît pas favorable.

Sirop et comprimé :

Efficacité dans l'urticaire:

Les données d'efficacité de la prométhazine sont assez limitées et sont extrapolées à partir des données obtenues avec d'autres antihistaminiques H1 administrés par voie orale dans l'urticaire chronique et de quelques études comparatives entre molécules, ce qui est acceptable pour évaluer l'urticaire aiguë.

En effet l'urticaire chronique idiopathique est plus difficile à traiter que l'urticaire aiguë, donc si une efficacité est démontrée dans l'urticaire chronique, cette efficacité peut être extrapolée dans l'urticaire aiguë. Ceci explique l'absence d'étude clinique de phase III dans l'urticaire aiguë.

Des alternatives thérapeutiques existent tels que d'autres antihistaminiques H1 de la même famille des dérivés de la phénothiazine, d'autres antihistaminiques H1 de 1^{ère} génération (ou anticholinergiques) et de 2^{ème} génération (non anticholinergiques) également indiqués dans le traitement symptomatique de l'urticaire.

Les guidelines européennes revues en 2014 dans la prise en charge du prurit chronique indiquent que les antihistaminiques H1 de 2^{ème} génération sont recommandés par voie systémique (EDF guidelines on chronic pruritus, update 2014).

Efficacité dans la rhinite et de la conjonctivite allergique :

Le laboratoire n'apporte pas d'études spécifiques avec Phénergan mais une discussion faisant principalement état des modalités actuelles de traitement symptomatique de la rhinoconjonctivite allergique. Les anti-H1 de 2^{ème} génération sont maintenant recommandés pour le traitement de la rhinoconjonctivite allergique compte tenu de leur meilleure performance, de leur meilleure tolérance et de leur moindre effet sédatif.

Efficacité dans l'insomnie :

Il existe peu de données d'efficacité robustes. Les effets sédatifs des anti-H1 de première génération sont cependant bien connus.

Selon les recommandations de la Société de Formation Thérapeutique du Généraliste, en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (SFTG-HAS) pour la pratique clinique et relatives à la prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale (2006), la prométhazine peut être utilisée chez l'adulte mais elle est déconseillée chez le sujet âgé en raison de ses effets atropiniques non négligeables. En France, les spécialités Phénergan n'ont pas l'AMM pour l'indication sédation de courte durée chez l'enfant.

Sécurité :

Des cas de photosensibilité et de phototoxicité ainsi que des cas de troubles du rythme cardiaque notamment un allongement de l'intervalle QT ont été rapportés dans la littérature.

Le profil des effets indésirables rapportés en pharmacovigilance est globalement attendu (mentionnés dans le RCP), à l'exception des troubles moteurs extrapyramidaux (dyskinésies, mouvements anormaux).

Deux cas d'entérocolite d'évolution fatale chez des patients recevant plusieurs médicaments anticholinergiques sont observés avec une imputabilité probable du PHÉNERGAN du fait de sa forte composante anticholinergique.

Un cas de détresse respiratoire avec troubles de la conscience survenant chez un patient psychiatrique, asthmatique et obèse, traité par 3 phénothiazines (PHÉNERGAN, NOZINAN et THERALENE), et faisant évoquer le rôle dépresseur respiratoire de cette classe pharmacologique, bien connu en pédiatrie.

Le principal fait nouveau de sécurité par rapport à l'enquête de pharmacovigilance de 2012 est l'usage récréatif du Phénergan comprimé dans le cadre de la consommation de « purple drank ». Cet usage épidémique chez les adolescents ou jeunes adultes est très développé aux Etats-Unis et commencent à s'implanter en France comme le montre les données de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

Conclusion :

Au regard de ces données, le B/R du sirop de Phénergan ne paraît pas favorable.

En revanche, la forme comprimé de Phénergan garde l'indication "insomnie" sous réserve de modifications de modification des conditions de prescription et de délivrance : prescription médicale obligatoire, liste I (au lieu de la prescription médicale facultative) et de réduction du nombre de comprimés par boîte (10 au lieu de 20 comprimés par boîte).

Forme injectable :

Efficacité :

Aucune étude n'est publiée concernant l'efficacité de la prométhazine administrée par voie injectable dans l'indication de la prise en charge de l'urticaire.

L'efficacité de la prométhazine par voie injectable est extrapolée de la voie orale (cf. supra) avec un délai d'action raccourci puisé directement disponible. Par voie intramusculaire, la prométhazine présente une absorption de rapidité équivalente à celle observée par la voie orale, mais une concentration plasmatique plus élevée (absence de premier passage hépatique).

En pratique, la prise en charge thérapeutique de l'urticaire aiguë et du choc anaphylactique repose plus sur la POLARAMINE et l'adrénaline injectable, que sur la prométhazine qui n'est pas généralement recommandée.

Sécurité :

Des cas de photosensibilité et de phototoxicité ainsi que des cas de troubles du rythme cardiaque notamment un allongement de l'intervalle QT ont été rapportés dans la littérature.

On observe une notification spontanée limitée au maximum à un cas par an, excepté deux clusters importants fin 2010-début 2011 et début 2017 avec respectivement 44 et 30 cas, en lien avec les difficultés d'approvisionnement en POLARAMINE IV et un report de prescription sur PHÉNERGAN injectable pour un usage hors-AMM en prémédication.

Parmi ces cas 2 décès ont été rapportés chez deux patients (48 ans et 28 ans) psychotiques, polymédicamentés, dont le rôle de Phénergan est inconnu.

La très grande majorité des effets indésirables, concernant 67 cas (dont 40 graves) sont des troubles psychiatriques avec principalement une somnolence importante, une altération de la conscience ou coma (n = 1), associés à un état confusionnel, une dysarthrie ainsi qu'à des vertiges et des troubles neurologiques (dyskinésie, hypotonie, myoclonie, hémiparésie, paresthésie, mouvements anormaux et syndrome extrapyramidal). Les troubles moteurs sont systématiquement, à l'exception d'un cas de dyskinésie des 4 membres, associés à des effets centraux psychiatriques de type sédation ou excitation/confusion.

Les autres effets indésirables les plus souvent déclarés sont des troubles généraux et anomalies au site d'administration (n = 28, dont 20 graves), des affections gastro-intestinales (n = 17, dont 14 graves) et des affections vasculaires (n = 12, dont 10 graves).

Sécurité de la Polaramine injectable :

Afin de comparer la sécurité d'utilisation de Phénergan injectable avec celle de la Polaramine injectable, cette dernière a fait l'objet d'une interrogation de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) depuis sa création (1985) jusqu'au 12 décembre 2017 et a permis de colliger 110 cas.

La très grande majorité des effets indésirables, concernant 42 cas (dont 27 graves incluant 3 décès) sont des hypersensibilités immédiates. Elles surviennent au cours ou au décours immédiat de la perfusion de POLARAMINE (seul suspect dans 3 cas non graves et 3 cas graves) dont le rôle est vraisemblable. Ces réactions sont de type anaphylactique associant des signes cutanés, muqueux, cardiovasculaires et respiratoires, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique dans au moins 14 cas.

Les autres effets indésirables les plus souvent déclarés sont des hypotensions/malaises/syndrome coronarien aigu concernant 19 cas (dont 12 graves), des troubles du rythme cardiaque concernant 8 cas (dont 6 graves incluant 2 décès) et des effets psychiatriques et moteurs concernant 17 cas (dont 6 graves).

Conclusion :

Au regard de ces données, le B/R de la forme injectable de Phénergan ne paraît pas favorable.

Table des matières

Table des matières	7
Statut du produit - Prométhazine	10
1. Introduction	12
2. Sources de données utilisées	17
2.1. Données fournies par le titulaire de l'AMM	17
2.2. Données fournies par l'ANSM au CRPV de Cochin.....	17
3. Données d'exposition	18
3.1. Données France	18
3.2. Données hors France métropolitaine	19
4. Evaluation du rapport Bénéfice/Risque du Phénergan administré par voie topique	20
4.1. Données d'efficacité dans le traitement symptomatique local du prurit	20
4.1.1. Données de la littérature	20
4.1.2. Données issues des études cliniques	20
4.1.3. Alternatives thérapeutiques	22
4.1.4. Avis de la commission de transparence de la HAS	22
4.1.5. Recommandations de la prise en charge du prurit.....	22
4.2. Données de sécurité du Phénergan administré par voie topique.....	24
4.2.1. Données issues de la base nationale de pharmacovigilance et du laboratoire	24
4.2.2. Données issues de la littérature	26
Eruptions cutanées	26
4.2.3. Discussion concernant la sécurité du PHÉNERGAN administré par voie topique	27
5. Evaluation du rapport Bénéfice/Risque du Phénergan administré par voie orale (comprimé et sirop)	29
5.1. Données d'efficacité dans le traitement de l'urticaire.....	29
5.1.1. Données de la littérature	29
5.1.2. Données issues des études cliniques	29
5.1.3. Alternatives thérapeutiques	31
5.1.4. Avis de la commission de transparence de la HAS.....	32
5.1.5. Recommandations de la prise en charge du prurit.....	32
5.1.6. Discussion concernant le bénéfice du Phénergan administré par voie orale.....	32
5.2. Données d'efficacité dans le traitement des insomnies occasionnelles et des insomnies transitoires	32
5.2.1. Avis de la HAS	34
5.2.2. Alternatives thérapeutiques	34
5.2.3. Discussion concernant le bénéfice du Phénergan administré par voie orale dans l'insomnie	34
5.3. Données d'efficacité du Phénergan administré par voie orale dans le traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergique	35
5.3.1. Alternatives thérapeutiques	35
5.3.2. Discussion concernant le bénéfice du Phénergan administré par voie orale dans la rhinite et la conjonctivite allergique.....	35

5.4. Données de sécurité du PHÉNERGAN administré par voie orale (comprimé et sirop)....	36
5.4.1. Données issues de la base nationale de pharmacovigilance et du laboratoire	36
.....	
5.4.2. Données issues de la littérature	40
5.4.3. Discussion concernant la sécurité du PHÉNERGAN administré par voie orale (comprimé et sirop)	42
6. Evaluation du rapport Bénéfice/Risque du Phénergan administré par voie injectable	43
6.1. Données d'efficacité dans le traitement symptomatique de l'urticaire aiguë	43
6.1.1. Données de la littérature	43
6.1.2. Données issues des études cliniques	44
6.1.3. Alternatives thérapeutiques	45
6.1.4. Avis de la commission de transparence de la HAS.....	45
6.1.5. Recommandations de la prise en charge de l'urticaire aiguë	46
6.1.6. Discussion concernant le bénéfice du Phénergan administré par voie injectable	46
6.2. Données de sécurité du PHÉNERGAN administré par voie injectable.....	48
6.2.1. Données issues de la base nationale de pharmacovigilance et du laboratoire.....	48
6.2.2. Données issues de la littérature	53
6.2.3. Discussion concernant la sécurité du PHÉNERGAN® administré par voie injectable	54
6.3. Données de sécurité concernant la POLARAMINE administrée par voie injectable.....	56
6.3.1. Méthodologie générale	56
6.3.2. Chiffres de vente - Données d'exposition issues du laboratoire	57
6.3.3. Données issues de la base nationale de pharmacovigilance	59
6.3.4. Données issues de la littérature.....	63
6.3.5. Discussion concernant la sécurité de POLARAMINE injectable	64
6.3.6. Données concernant le Phénergan injectable dans un contexte de pénurie de la Polaramine injectable	Erreur ! Signet non défini.
7. Conclusion concernant la réévaluation du Rapport bénéfice/risque des différentes voies d'administration de la spécialité PHÉNERGAN	65
7.1. Rapport Bénéfice/Risque du Phénergan 2%, crème dans le traitement symptomatique local du prurit.....	65
7.2. Rapport Bénéfice/Risque du Phénergan administré par voie orale dans le traitement symptomatique de l'urticaire	65
7.3. Rapport Bénéfice/Risque du Phénergan administré par voie orale dans le traitement de l'insomnie occasionnelle et des insomnies transitoires	65
7.4. Rapport Bénéfice/Risque du Phénergan administré par voie orale dans le traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergique (comprimé et sirop)	66
7.5. Rapport Bénéfice/Risque du Phénergan administré par voie injectable dans le traitement symptomatique de l'urticaire aiguë.....	66

ANNEXE 1	67
Références bibliographiques laboratoire	67
ANNEXE 2	Erreur ! Signet non défini.
RCP, étiquetage et notice proposés	Erreur ! Signet non défini.
ANNEXE 3	Erreur ! Signet non défini.
RCP, étiquetage et notice proposés	Erreur ! Signet non défini.
ANNEXE 4	Erreur ! Signet non défini.
RCP, étiquetage et notice proposés	Erreur ! Signet non défini.
ANNEXE 5	Erreur ! Signet non défini.
RCP, étiquetage et notice proposés	Erreur ! Signet non défini.
ANNEXE 6	69

Statut du produit - Prométhazine

Titulaire de l'AMM	LABORATOIRE FAMEL
Date de l'AMM (princeps)	1997
Date du renouvellement de l'AMM	Notification : 21/04/2008 – Echéance : 08/08/2012
Code ATC et classe pharmacologique	R06AD02 ANTIHISTAMINIQUES INHIBITEURS DES RECEPTEURS H1 – HYPNOTIQUES -
Date de 1 ^{ère} commercialisation en FR	1948 / 1949 / 1950 en fonction des formes pharmaceutiques
Forme pharmaceutique et dosage	PHÉNERGAN 2%, crème PHÉNERGAN 25mg, comprimé enrobé PHÉNERGAN 0,1% sirop PHÉNERGAN 2,5% solution injectable
Résultat de la détection automatisée de signaux sur la BNPV	Attente des résultats d'analyse de la DAS par le CRPV

Population cible particulière	Grossesse <input type="checkbox"/> Enfant <18 ans <input type="checkbox"/> Enfant <12 ans <input type="checkbox"/> Nrs <2 ans <input type="checkbox"/> Personnes âgées >65 ans <input type="checkbox"/>
Conditions de prescription et de délivrance	PMO <input type="checkbox"/> PMF <input type="checkbox"/> Liste I pour la forme injectable Non soumis à prescription médicale pour les formes orales et topique
Plan de gestion de risque	OUI <input type="checkbox"/> <cf chapitre 5.1.3> NON <input checked="" type="checkbox"/>
Produit sous surveillance particulière (additional monitoring list)	OUI <input type="checkbox"/> NON <input checked="" type="checkbox"/>
Produit ayant fait l'objet d'une mesure particulière en pharmacovigilance : enquête, suivi ou cas marquant	OUI <input checked="" type="checkbox"/> <cf chapitre 5.1.4> NON <input type="checkbox"/>
Autres pays européens ayant l'AMM ¹ <i>Préciser la source de ces données</i> <i>Voir liste des codes pays en annexe 3</i>	BE <input type="checkbox"/> BG <input checked="" type="checkbox"/> CZ <input type="checkbox"/> DK <input type="checkbox"/> DE <input checked="" type="checkbox"/> EE <input type="checkbox"/> IE <input type="checkbox"/> EL <input checked="" type="checkbox"/> ES <input type="checkbox"/> IT <input checked="" type="checkbox"/> CY <input checked="" type="checkbox"/> LV <input type="checkbox"/> LT <input type="checkbox"/> LU <input type="checkbox"/> HU <input checked="" type="checkbox"/> MT <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> AT <input type="checkbox"/> PL <input checked="" type="checkbox"/> PT <input checked="" type="checkbox"/> RO <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> SK <input type="checkbox"/> FI <input type="checkbox"/> SE <input checked="" type="checkbox"/> UK <input checked="" type="checkbox"/>
Produit ayant fait l'objet de discussions au niveau européen (base EPITT ou PSUR worksharing)	OUI <input type="checkbox"/> <cf chapitre 5.1.5> NON <input checked="" type="checkbox"/>
AMM aux Etats Unis	OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>

¹ Une absence de commercialisation selon les données du PSUR ne permet pas d'affirmer une absence de commercialisation dans un état de l'UE par un autre laboratoire.

Position de la HAS	SMR : faible (pour la forme comprimé : Pour les indications : insomnies occasionnelles, insomnies transitoires, traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses (rhinite saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire, le service médical rendu par cette spécialité reste faible, à titre provisoire, dans l'attente des conclusions de sa réévaluation en cours à l'Afssaps.	Pas d'ASMR	Date de l'avis : 14/12/2011
--------------------	--	------------	-----------------------------

1. Introduction

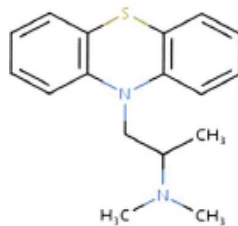
Les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) octroyées en France pour la prométhazine en voie topique, orale et injectable sont les suivantes avec la date d'AMM :

- PHÉNERGAN 2 POUR CENT, crème () le 08/08/1997
- PHÉNERGAN 0,1 POUR CENT, sirop () le 04/12/1997
- PHÉNERGAN 25 mg, comprimé enrobé () le 04/12/1997
- PHÉNERGAN 2,5 POUR CENT, solution injectable () le 04/12/1997

La crème a pour substance active la prométhazine sous forme de prométhazine base et sous forme de chlorhydrate de prométhazine pour les autres formes pharmaceutiques.

Le chlorhydrate de prométhazine est une phénothiazine appartenant à la classe des antihistaminiques H1 de première génération. Les antihistaminiques H1 (ou anti H-1) bloquent de manière réversible les récepteurs H1 de l'histamine, limitant de manière temporaire ses effets pro-prurigineux, pro-allergisants et pro-œdémateux.

Les effets antiallergiques des antihistaminiques ont été décrits au cours des années 1950 à la suite de l'introduction en clinique de ces médicaments en 1942 [F. Estelle and al, 2011]. Les antihistaminiques de première génération se caractérisent par un passage de la barrière hémato-encéphalique, une faible spécificité pour les récepteurs histaminiques H1 et une durée d'action courte.



Structure chimique de la prométhazine

La prométhazine présente une action sédatrice marquée lorsqu'elle est utilisée par voie injectable [American Society of Health-System Pharmacists 2017 AHFS 2017; Skidgel et al. 2011] ou par voie orale [Cantisani et al. 2013 ; Skidgel et al. 2011].

En plus de son activité antihistaminique, la prométhazine est également :

- un antagoniste des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine lui conférant une activité antiémétique,
- un antagoniste modéré de certains récepteurs sérotoninergiques et des récepteurs α 1-adrénergiques, à l'origine d'effets indésirables périphériques, notamment hémodynamiques (hypotension orthostatique).

Enfin, la prométhazine possède une activité anesthésique locale par le blocage des canaux sodiques [Kalz, 1960].

Prométhazine administrée par voie topique

La spécialité PHÉNERGAN, crème 2% pour application locale est indiquée dans le traitement symptomatique local du prurit, en particulier les piqûres d'insectes.

Elle est non soumise à prescription médicale et la posologie chez l'adulte et l'enfant est de 2 à 3 applications par jour.

Il existe de nombreuses spécialités de formulation similaire (crème) à base de chlorhydrate de prométhazine commercialisées dans plusieurs pays [Martindale 2017].

Prométhazine administrée par voie orale

- ✓ Le chlorhydrate de prométhazine est disponible par voie orale sous forme de comprimé ou de sirop :
- ✓ PHÉNERGAN® 25 mg, comprimé : forme réservée à l'adulte
- ✓ PHÉNERGAN® 0.1%, sirop : adulte et enfant de plus de 1 an.

Ces deux formes sont indiquées dans les indications thérapeutiques suivantes :

- Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses
 - o Rhinite (saisonnière ou per annuelle),
 - o Conjonctivite,
 - o Urticaire
- Insomnies transitoires ou occasionnelles pour la forme comprimé

Elles sont non soumises à prescription médicale en France.

- Posologie de la forme comprimé : L'administration des comprimés est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 15 ans.
- La posologie est de 1 à 2 comprimés par prise
 - o Dans les manifestations allergiques : renouvellement possible toutes les 4h minimum, sans dépasser 6 comprimés par jour
 - o Dans l'insomnie, les comprimés sont à avaler 15 à 30 minutes avant le coucher
- ✓ Le traitement doit être bref : 2 à 5 jours.

Les spécialités PHÉNERGAN® comprimé et sirop sont commercialisées dans plus de 26 pays dans le monde (DB Pharma en France, Sanofi-Aventis dans d'autres pays):

- En Europe : Allemagne, Danemark, France, Islande, Irlande, Malte, Norvège, Portugal, Suède, Royaume-Uni.
- Hors Europe : Afrique, Asie, Amérique.

Par ailleurs, il existe un grand nombre de spécialités à base de prométhazine commercialisées dans le monde [Martindale 2017, Drugs.com].

Figure 1: PHÉNERGAN® commercialisé en Europe

Tableau 1 La prométhazine par voie orale en Europe

Pays	Nom du produit (Laboratoire)	Dosage/forme	Indications
Allemagne	Promethazin-neuraxpharm (neuraxpharm Arzneimittel)	Gouttes orales, solution à 20mg/mL et 100 mg/mL Comprimés à 10, 25, 50, 75 et 100 mg	Agitation et agitation sous troubles psychiatriques sous-jacents. Alternatives thérapeutiques en cas de: - nausées et vomissements - troubles du sommeil chez les adultes
Danemark	PHENERGAN (Sanofi-Aventis Danemark)	Comprimés à 25 mg Sirop 1 mg/mL	Traitement symptomatique : - des maladies allergiques, y compris rhinite allergique, urticaire et rhume des foins - du mal des transports, - de l'insomnie.
Islande	PHENERGAN (Sanofi-Aventis Norvège)	Comprimés à 25 mg	Allergies de divers types, en particulier urticaire, rhume des foins et rhinite allergique. Prodrogue pour l'anesthésie. Prophylaxie et le traitement des nausées en raison de diverses causes. Le médicament a d'importantes propriétés sédatives et hypnotiques et des effets sur l'anxiété et la tension nerveuse.
Irlande	PHENERGAN (Sanofi-Aventis Irland)	Comprimés à 25 mg Solution orale 5mg/5mL	Dans le traitement des allergies ; Antiémétique Tranquillisant
Malte	PHENERGAN	Sirop 5mg/5mL	
Norvège	PHENERGAN (Sanofi-Aventis Norvège)	Comprimés à 25 mg	Maladies allergiques et réactions anaphylactiques si on souhaite en particulier un effet puissant et prolongé. Comme adjuvant anesthésique. Prévention et traitement des vomissements de raisons différentes
Portugal	FENERGAN (Sanofi)	Sirop à 1 mg/mL	Traitement symptomatique de l'urticaire; l'eczéma et de la dermatite allergique avec démangeaisons Rhinite spasmodique, conjonctivite et autres conditions allergiques en général. Mal des transports.

Suède	Prometazin Actavis (Actavis Group)	Comprimés à 25 mg	Troubles du sommeil, état grave d'anxiété Prédication médicale et chirurgicale Mal des transports Réactions allergiques de différentes origines, Prurit Nausées et vertiges (maladie du matin, maladie de Meunière, nausées après traitement au radium et anesthésiques) Alcoolisme et toxicomanie
UK	PHENERGAN (Sanofi)	Comprimés à 10mg Comprimés à 25 mg Sirop 5mg/5mL	Traitement symptomatique des conditions allergiques des voies respiratoires supérieures et de la peau, y compris la rhinite allergique, l'urticaire et les réactions anaphylactiques aux médicaments et aux protéines étrangères Antiémétique Traitement de l'insomnie chez l'adulte Utilisation comme sédatif de courte durée chez l'enfant
	SOMINEX (Actavis)	Comprimés à 20 mg	Comme aide au sommeil, pour corriger les troubles temporaires du sommeil notamment d'endormissement ou de persistance du sommeil, liés à une perturbation de la routine.

PHÉNERGAN 25mg comprimé et 0.1% sirop ne sont pas soumis à prescription médicale.

Prométhazine administrée par voie injectable

Le chlorhydrate de prométhazine en solution injectable est indiqué dans le traitement symptomatique de l'urticaire aiguë.

Il est commercialisé en France sous la forme d'une seule spécialité :

- ✓ PHÉNERGAN 2.5%, solution injectable

Elle est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.

Posologie de la forme injectable :

- ✓ L'administration se fait par voie intramusculaire profonde ou par une perfusion intraveineuse.
- ✓ La posologie est d'une ampoule de 2 ml renouvelable une fois si besoin.

- ✓ La surveillance du patient doit être renforcée à l'administration en raison d'un possible abaissement du seuil épileptogène.

La spécialité PHÉNERGAN 2.5% solution injectable est commercialisée dans 18 pays :

- En Europe : France, Belgique, Irlande, Luxembourg, Portugal, Espagne, Royaume-Uni.
- Hors Europe : Argentine, Bangladesh, Brésil, Chypre, Iran, Ile Maurice, Namibie, Paraguay, Afrique du Sud, Uruguay, Venezuela.

Par ailleurs, il existe un grand nombre de spécialités à base de prométhazine injectable commercialisées dans le monde [Martindale 2017, Drugs.com].

PHÉNERGAN 2,5% solution injectable est soumis à prescription médicale (médicament sur liste I).

20100624-psur-e1004010

Promethazine : MA cumulative table

Country	Local_trade_name	Pharmaceutical form	Strength	1st regist. date	Renewal date	Comment
CZECH REPUBLIC	PROTHAZIN	FILM-COATED TABLET	25mg	27/07/1970	01/12/1999	24 March 2010 (renewal): section 4.3 - updated in compliance with CCSI; section 4.4 - addition of warning on excipients; section 4.5 - addition of warning on concomitant use with sulpride or sultopride, in compliance with the CCSI; section 4.7 and 4.8 - updated in compliance with the CCSI
	PROTHAZIN	SOLUTION FOR INJECTION	50mg/2ml	01/01/1970	24/06/1998 06/02/2002	
FRANCE	PHENERGAN 0,1 POUR CENT, SIROP	SYRUP	1mg/ml	02/07/1973	04/12/1997 04/12/2002 08/08/2007	29/01/2010: transfer of MA to Laboratoire FAMEL
	PHENERGAN 2 POUR CENT, CREME	CREAM	600mg	02/07/1973	08/08/1992 08/08/1997 08/08/2002 08/08/2007	
	PHENERGAN 2,5 POUR CENT, SOLUTION INJECTABLE	SOLUTION FOR INJECTION	50mg/2ml	02/07/1973	04/12/1997 04/12/2002 08/08/2007	
	PHENERGAN 25 MG, COMPRIME ENROBE	COATED TABLET	25mg	02/07/1973	21/11/1997 21/11/2002 08/08/2007	
GERMANY	PROTHAZIN 25 MG FILMTABLETTEN	FILM-COATED TABLET	25mg	01/04/1955	23/09/1976 25/04/2005	25/04/2005 : deletion of the indication "allergic illnesses and reactions" and modification of section 4.3 (the CI has been changed into "not suitable for children and youth under the age of 18 due to the high content of active ingredient" instead of 16 years*
	PROTHAZIN INJEKTIONSLOESUNG	SOLUTION FOR INJECTION	50mg/2ml	01/01/1955	23/06/2000	20/07/2007 : cancellation of MA by Rodeben and confirmed by HA - not safety related
KAZAKHSTAN	PROTHAZIN	COATED TABLET	25mg	31/05/1994	31/05/1999 : cancellation of MA by Rodeben (not renewed) - not safety related
KYRGYZSTAN	PROTHAZIN	COATED TABLET	25mg	24/04/1994	24/04/1999 : cancellation of MA by Rodeben (not renewed) - not safety related
	PROTHAZIN	SOLUTION FOR INJECTION	50mg/2ml	24/06/1997	24/06/1997 : cancellation of MA by Rodeben (not renewed) - not safety related
SLOVAKIA	PROTHAZIN	COATED TABLET	25mg	01/01/1970	27/01/1998	30/12/2000 : cancellation of MA by Rodeben (not renewed) - not safety related
	PROTHAZIN INJ	SOLUTION FOR INJECTION	50mg/2ml	13/04/1978	27/01/1998	17/05/2007 : cancellation of MA by Rodeben and confirmed by HA - not safety related
	PROTHAZIN TBL FILM	FILM-COATED TABLET	25mg	28/11/2001	19/09/2007	19/09/2007 : approval of modifications in sections 4.1/4.2/4.3 (all connected to the raise of minimum age for use in children to 10 years)

Figure 2: AMM PHÉNERGAN® toutes formes confondues détenues par UCB au 30/04/2010 - annexe 1, PSUR PHÉNERGAN 2,5% 2007-2010

Tableau 1 - La prométhazine par voie injectable en Europe

Pays	Nom du produit	Dosage/forme	Indications	Titulaire AMM
France	PHENERGAN	5 x 2 ml	Traitement symptomatique de l'urticaire aiguë	FAMEL
Belgique	PHENERGAN	5 x 2 ml	Thérapie adjuvante dans le traitement des réactions anaphylactiques	SANOFI-AVENTIS BELGIUM
Irlande	PHENERGAN	10 x 1 ml	Traitement symptomatique pour les conditions allergiques des voies respiratoires supérieures et de la peau, y compris la rhinite allergique, l'urticaire et les réactions anaphylactiques aux médicaments et aux protéines étrangères. Antiémétique. Pour une utilisation à court terme ; Traitement de l'insomnie chez les adultes et en tant que sédatif pédiatrique.	SANOFI-AVENTIS IRELAND LTD
Luxembourg	PHENERGAN	5 x 2 ml	Thérapie adjuvante dans le traitement des réactions anaphylactiques	SANOFI-AVENTIS BELGIUM
Portugal	FENERGAN	5 x 2 ml	Traitement symptomatique de l'urticaire sévère, de l'œdème de Quincke et du choc anaphylactique ; Les situations allergiques en général ; Adjuvant à la sédation préopératoire ; Nausée associée à une radiothérapie	LABORATORIOS VITORIA AMADORA
Espagne	FRINOVA	5 x 2 ml	Traitement symptomatique des manifestations allergiques : rhinite saisonnière ou perannuelle, conjonctivite allergique, angioedème, urticaire légère. Nausées, vomissements grave et prolongée d'étiologie connue. Prévention et traitement des étourdissements.	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Royaume uni	PHENERGAN	10 x 1 ml	Traitement symptomatique pour les conditions allergiques des voies respiratoires supérieures et la peau, y compris la rhinite allergique, l'urticaire et les réactions anaphylactiques aux médicaments et aux protéines étrangères. Antiémétique. Pour une utilisation à court terme ; Traitement de l'insomnie chez les adultes et en tant que sédatif pédiatrique.	AVENTIS PHARMA LTD

Figure 3: Spécialités PHÉNERGAN 2,5% solution injectable commercialisées en Europe au 28/02/2017

Contexte de la réévaluation

En 2011, des données de la littérature avaient rapporté des cas d'atteintes tissulaires graves avec PHÉNERGAN® par voie injectable. Il était alors apparu nécessaire de réviser le résumé des caractéristiques de cette spécialité. Une demande d'analyse des données de sécurité de cette spécialité incluant les risques de toxicité tissulaire et cardiaques avait été adressée au titulaire de l'AMM le 26 mai 2011. En réponse, le laboratoire a transmis un dossier de synthèse des données de sécurité de cette spécialité en juillet 2011 accompagné d'une proposition de modifications des annexes de l'AMM afin de préciser les modalités d'administration de PHÉNERGAN® 2,5 pour cent, solution injectable. Une mise en garde était également proposée concernant le risque d'allongement de l'intervalle QT.

En 2012, dans le cadre d'une enquête de pharmacovigilance, concernant la place des antihistaminiques H1 de première génération dans l'arsenal thérapeutique, le comité technique de pharmacovigilance (CTPV) avait conclu en date du 6 novembre 2012, en la nécessité de réévaluer la balance bénéfice / risque de :

- PHÉNERGAN® 2,5 pour cent, solution injectable, indiqué dans le traitement symptomatique de l'urticaire aiguë ;
- PHÉNERGAN® 2 pour cent, crème indiqué dans le traitement symptomatique local du prurit, en particulier piqûres d'insectes.

En 2017 en date des 12, 17, 19 et 24 janvier, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a été alertée, par les centres régionaux de pharmacovigilance de Cochin Saint-Vincent-de-Paul, Nancy, Tours et Caen, de la survenue de six cas graves associés à la prise de PHÉNERGAN® 2.5 pour cent, solution injectable dans le cadre d'une rupture d'approvisionnement en Polaramine IV (maléate de dexchlorphéniramine).

Il s'agit d'effets indésirables de nature neuropsychiatrique et cardio-respiratoire observés chez des patients traités hors-AMM, entre le 9 janvier et le 18 janvier 2017, dans le cadre d'une prémédication de chimiothérapie (cas , , et) ou d'une dialyse (cas et) :

trouble transitoire de la conscience, dysarthrie et aphasie, agitation aggravée, somnolence, confusion, coma, arrêt respiratoire, hypotension et fibrillation auriculaire.

Un certain nombre de ces effets indésirables, notamment en ce qui concerne l'exacerbation de la sédation, l'état confusionnel et les effets extrapyramidaux, a été identifié comme étant les signes d'un surdosage en prométhazine, favorisée par la situation clinique des patients traités et les modalités d'administration.

Cette situation de survenue d'un pic de déclaration d'EI avec Phénergan IV est récurrente. Une alerte sanitaire (cf annexe 6) a été immédiatement adressée aux pharmacies à usage intérieure pour les informer des risques d'un report massif de la spécialité POLARAMINE injectable vers la spécialité PHÉNERGAN injectable.

2. Sources de données utilisées

2.1. Données fournies par le titulaire de l'AMM

Le laboratoire FAMEL a transmis les données suivantes en date du 29/05/2017 :

- Trois rapports de réévaluation du rapport bénéfice/risque (un pour chaque voie d'administration) contenant notamment :
 - o RCP, notice et étiquetage actuels,
 - o les données d'exposition de mars 2007 à avril 2017
 - o liste des pays UE et hors UE où PHÉNERGAN® est autorisé,
 - o un line-listing des cas des PSURs entre mars 2007 et avril 2010
 - o des tableaux de synthèse de cas de 2010 à 2017
- Les fiches CIOMS des cas de 2010 à 2017
- Le PSUR 2007-2010 avec un line-listing des cas
- Trois rapports bibliographiques (un pour chaque voie d'administration)

2.2. Données fournies par l'ANSM au CRPV de Cochin

Les données de la BNPV ont été fournies par l'ANSM en date du 01/12/2017. Les critères de l'extraction étaient :

- origine des cas : CRPV
- version : dernière version approuvée
- critères de date : pas de critère de date. Interrogation de toute la BNPV (1985) jusqu'au 29/11/2017
- critères de gravité : cas graves et cas non graves
- critères sur les médicaments :
 - Imputabilité OMS : suspect ou interaction
 - Substance : %PROMETHAZINE%

Une recherche de doublons a également été effectuée par le CRPV entre les cas transmis par le laboratoire et ceux retrouvés dans la BNPV.

Une attention particulière est apportée sur les cas marquants de 2017.

Les cas d'intérêt particulier sont rassemblés en fonction du tableau clinique observé, puis décrits de manière globale.

Les données de pharmacovigilance ont été complétées par l'analyse de la littérature, principalement fondée sur la bibliographie fournie par le laboratoire.

Dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/risque des indications en traitement de la rhinite et la conjonctivite allergiques, le laboratoire FAMEL avait dans un premier temps (dossier de réponse déposé en mai 2011) renoncé à l'indication "*Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses: rhinite (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite*" pour les spécialités Phénergan 0,1 % sirop et Phénergan 25 mg comprimés.

Par courriel du 21/02/2017, le laboratoire précise concernant le produit Phénergan 0,1% Sirop que :

"- ce produit est commercialisé dans de nombreux pays avec des ventes non négligeables (disponibles si besoin),
- initialement le sirop avait les mêmes indications que le comprimé, puis l'indication s'est restreinte au traitement des manifestations allergiques,
- le laboratoire souhaite donc harmoniser les indications du sirop sur celles des comprimés et restreindre au traitement des insomnies occasionnelles ou transitoires.
Nous confirmons que le laboratoire ne souhaite garder pour les 2 formes orales de PHÉNERGAN, comprimé et sirop, que l'indication dans les insomnies occasionnelles ou transitoires. L'indication dans le traitement des manifestations allergiques n'est plus revendiquée."

Néanmoins dans son document de réponse déposé en mai 2017, le laboratoire mentionne "...Toutefois, compte tenu des ventes des produits dans le monde et de l'absence d'indication alternative pour Phénergan sirop, **le laboratoire souhaite conserver une indication en traitement des manifestations allergiques pour ces 2 spécialités [comprimés 25 mg et sirop 0,1%].**

Par ailleurs, la BNPV a également été consultée concernant le profil de tolérance de la POLARAMINE, injectable, afin de pouvoir le comparer à celui du PHÉNERGAN, injectable, qui est parfois administré dans le cadre de certains protocoles de chimiothérapie lorsque la POLARAMINE injectable n'est pas disponible.

3. Données d'exposition

3.1. Données France

PHÉNERGAN® 2% crème

- Données fournies par le laboratoire

Durant la période du 09 Mars 2007 au 30 avril 2010, _____ tubes de PHÉNERGAN® 2% crème ont été vendues par le laboratoire UCB PHARMA (précédent titulaire) dans l'ensemble des pays dont il était titulaire de l'AMM.

De 2010 à Avril 2017, _____ tubes de PHÉNERGAN® ont été vendues en France.

Le nombre de patients exposés à PHÉNERGAN® 2% crème est donc estimé à

- _____ patients dans le monde de mars 2007 à avril 2010
- _____ patients en France de 2010 au 30 avril 2017
- Données de ventes :

PHÉNERGAN® 25 mg comprimé et 0.1% sirop

- Données fournies par les laboratoires

Durant la période du 01 Janvier 2010 au 30 avril 2017, _____ de boîtes de PHÉNERGAN® comprimé ont été vendues par le laboratoire FAMEL soit _____ de comprimés ou _____ de prométhazine en France.

De 2010 à Avril 2017, _____ flacons de sirop ont été vendues en France soit _____ .

Le nombre de jours de traitement par prométhazine voie orale en France est donc estimé à :

Figure 2: Données de ventes de PHÉNERGAN® 25mg comprimé et PHÉNERGAN® 0.1% sirop par le laboratoire FAMEL entre les années 2010 et 2017 (7,3 ans).

On constate une augmentation des ventes de la voie orale depuis 4-5 ans. Cette augmentation pourrait être liée au retrait du marché de certains hypnotiques entre 2011 et 2012 (NOCTRAN®, MEPRONIZINE®) mais aussi aux plans d'actions mis en place par l'ANSM pour réduire le mésusage des Benzodiazépines entre 2012 et 2013.

PHÉNERGAN® 2,5% solution injectable

- Données fournies par les laboratoires

Durant la période du 09 Mars 2007 au 30 avril 2010, _____ ampoules de 2ml ont été vendues par le laboratoire UCB PHARMA (précédent titulaire) dans l'ensemble des pays dont il était titulaire de l'AMM.

De 2010 à Avril 2017, _____ ampoules ont été vendues en France soit _____ boîtes de 5 ampoules.

Le nombre de patients exposés à PHÉNERGAN® 2,5% solution injectable est donc estimé à

- _____ dans le monde de mars 2007 à avril 2010
- _____ patients en France de 2010 au 30 avril 2017

Données ARC pharma :

Figure 4: Données de ventes de PHÉNERGAN(R) 2.5% entre les années 2007 et 2011

3.2. Données hors France métropolitaine

- Données fournies par les laboratoires

Le laboratoire n'a pas fourni de données sur les ventes en dehors de la France métropolitaine.

4. Evaluation du rapport Bénéfice/Risque du Phénergan administré par voie topique

4.1. Données d'efficacité dans le traitement symptomatique local du prurit

Toutes les données fournies par le laboratoire sont issues de la littérature.

Il existe relativement peu de publications portant sur l'efficacité de la prométhazine et des antihistaminiques par voie topique.

4.1.1. Données de la littérature

- Rationnel pharmacologique

Les antihistaminiques par voie orale, injectable et locale sont utilisés depuis une soixantaine d'années dans le traitement des manifestations immuno-allergiques (hypersensibilité médicamenteuse, allergies cutanées, urticaire) en raison de leur activité antiallergique et antiprurigineuse [Martindale 2017 ; Skidgel 2011].

Ils ont une action antiprurigineuse si le prurit est médié par l'histamine, comme dans le cas des piqûres d'insectes [Buff 2015, Cantisani 2013, Collège des Enseignants en Dermatologie de France Cedef 2015, Misery 2014].

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine notamment sur la peau, les vaisseaux et les muqueuses conjonctivales, nasales, bronchiques et intestinales. De plus, les antihistaminiques par voie locale exercent également un effet anesthésique en diminuant l'activité des récepteurs sensoriels cutanés permettant de soulager la douleur et le prurit [Cantisani 2013].

La littérature indique que la prométhazine est un antihistaminique H1 de première génération. Par voie topique, elle est utilisée dans l'hypersensibilité cutanée et le prurit.

Par voie systémique mais aussi sous forme topique (absorption possible), la prométhazine se caractérise par :

- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale,
- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques,
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Le Martindale référence la prométhazine administrée par voie topique comme antihistaminique à appliquer localement pour apaiser un prurit associé à tout type d'affections cutanées prurigineuses.

4.1.2. Données issues des études cliniques

Il n'y a pas d'essai clinique réalisé avec la prométhazine administrée par voie cutanée.

Un seul article fait état de 7 essais cliniques avec des antihistaminiques autres que la prométhazine par voie orale dans l'indication des piqûres d'insectes (cf. tableau ci-après).

Ces essais cliniques ont été réalisés sur de petites cohortes de patients et tous concluent que les antihistaminiques utilisés avant ou après une piqûre d'insecte tendent à réduire les symptômes (démangeaisons et réaction cutanée) chez l'adulte et l'enfant [Foex 2006].

Table					
Author, date and country	Patient group	Study type (level of evidence)	Outcomes	Key results	Study weaknesses
Coulie <i>et al.</i> , ¹ 1989 Belgium	10 healthy adult volunteers exposed to <i>Anopheles stephensi</i> mosquitoes in a laboratory.	Double blind randomized crossover trial of cetirizine 10 mg BD v placebo.	Effect on pruritus and cutaneous reaction	Reduced pruritus but not intensity or duration of cutaneous reaction	1 volunteer dropped out after a severe skin reaction to cetirizine.
Reunala <i>et al.</i> , ² 1991 Finland CA	27 adult volunteers exposed to <i>Aedes communis</i> mosquitoes in a forest in Southern Finland.	Double blind, placebo-controlled trial of cetirizine 10 mg od.	Effect on pruritus and cutaneous reaction	Cetirizine reduced immediate but not delayed pruritus and cutaneous skin reaction	4 subjects excluded because baseline reactions to bites were too mild.
Reunala <i>et al.</i> , ³ 1993 Finland	28 adults with previous significant reaction to mosquito bites. Exposed to <i>Aedes communis</i> in forests in Finland	Double blind, crossover trial of cetirizine 10 mg od v placebo.	Effect on pruritus and cutaneous skin reaction	Cetirizine reduced immediate pruritus and cutaneous reaction	Subjects were patients and hospital employees. Field studies in 2 different forests. No washout period. All subjects allowed to use 1% hydrocortisone cream. Only 18 subjects completed the study.
Reunala 1997 Finland CA	30 volunteers, all sensitive to mosquito bites. Exposure to <i>Aedes aegypti</i> in the laboratory.	Double blind, crossover of ebastine (10 mg or 20 mg) v placebo.	Effect on pruritus and cutaneous reaction	Ebastine reduced immediate pruritus and cutaneous reaction	Only 25 subjects evaluable because of trial violations (2) and possible adverse events (2)... numbers don't add up, I know.
Karppinen <i>et al.</i> , ⁴ 2000 Finland	28 children (2-11 years), sensitive to mosquito bites. Exposure to <i>Aedes aegypti</i> mosquitoes in the laboratory.	Double blind, crossover of 0.3 mg/kg loratadine v placebo	Effect on immediate and delayed cutaneous reaction, and immediate pruritus	Loratadine reduced cutaneous reaction and pruritus	25 completed the study. Only 12 evaluated pruritus on a visual analogue scale.
Karppinen <i>et al.</i> , ⁵ 2000 Finland	28 mosquito allergic adults exposed to <i>Aedes communis</i> in forests in Finland.	Double blind, crossover study of ebastine 20 mg od v placebo.	Effect on pruritus and cutaneous reaction	Reduced immediate cutaneous reaction and both immediate and delayed pruritus.	Different forest sites.
Karppinen <i>et al.</i> , ⁶ 2002 Finland	29 adults, sensitive to mosquito bites, exposed to <i>Aedes aegypti</i> in the laboratory.	Double blind, crossover study comparing cetirizine 10 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg and placebo.	Effect on pruritus and cutaneous reaction	Cetirizine and ebastine reduced immediate cutaneous reaction and pruritus compared with placebo. Loratadine seemed ineffective	27 subjects completed the study. Dose of loratadine probably too low, given dose used in paediatric study (above).

od, once daily.

Figure 5 Clinical Bottom Line, Oral Antihistamines for insects bites, A FOEX et Al. 2006

Une brève communication datant de 1960 décrit la prométhazine dans l'indication hors AMM d'anesthésique local [Frederick Kalz et Zoltan Fekete, 1960] : le pouvoir anesthésique de la prométhazine injectable est apprécié en termes d'intensité et de durée à différentes concentrations de prométhazine administrée par voie sous-cutanée, et comparée à celui de la procaine à 1% communément utilisée.

Références	Design de l'étude/traitement	Critère(s) de jugement	Résultats
The use of promethazine as a local anesthetic , Frederick KALZ and Zoltan FEKETE, Canada M.A.J. april 16, 1960, vol 82	Etude d'efficacité Phénergan (0,51%, 0,62%, 1,25%, 2,5%) versus Procaine 1% 1ml injecté par voie sous cutanée et suivi au cours du temps de l'anesthésie.	Intensité de l'anesthésie (absente, débutante, partielle, complète) Et durée de l'anesthésie (suivi du début de l'injection à 50 minutes (fin de l'anesthésie)	Efficacité similaire de la prométhazine 2,5% par voie sous-cutanée à la procaine 1%.

L'auteur indique que la prométhazine :

- a montré une efficacité similaire au cours du temps par rapport à la procaine 1%.
- a été utilisée comme anesthésique local dans 30 chirurgies mineures telles que les biopsies ou l'exérèse de tumeurs cutanées avec une anesthésie satisfaisante obtenue pour des concentrations de prométhazine à 2,5%.

Ces résultats sur le pouvoir anesthésique de la prométhazine injectable confortent l'utilisation de la prométhazine par voie topique pour soulager le prurit.

4.1.3. Alternatives thérapeutiques

D'autres **antihistaminiques** par voie cutanée sont utilisés pour le traitement symptomatique local du prurit, en particulier les piqûres d'insectes :

- Butix 2% gel, (diphenhydramine)
- Apaysilgel 0.75%, (chlorhydrate d'isothipendyl)
- Sedermyl 0.75%, crème (chlorhydrate d'isothipendyl)

D'autres antiprurigineux topiques sont disponibles dans cette indication :

- Les produits à base d'**hydrocortisone** :
 - Cortapaisyl 0.5%, crème
 - Calmicort, 0.5%, crème
- Les **anesthésiques** par voie locale :
 - Onctose, crème (lidocaïne chlorhydrate anhydre, diphenhydramine méthylsulfate)
 - Nestosyl, pommade (zinc oxyde, benzocaïne, butoforme, resorcine, hydroxy 8 quinoléine),
 - Quotane 0.5%, crème (quinisocaïne chlorhydrate)
- Autres :
 - Eurax 10%, crème (crotamiton).

Certains médicaments associent un antihistaminique, un anesthésique et l'hydrocortisone :

- Onctose Hydrocortisone, crème (hydrocortisone, lidocaïne chlorhydrate anhydre, diphenhydramine méthylsulfate).

4.1.4. Avis de la commission de transparence de la HAS

Pas d'avis de la commission de transparence de la HAS.

4.1.5. Recommandations de la prise en charge du prurit

La prise en charge du prurit est principalement étiologique, le Collège des Enseignants en Dermatologie de France CEDEF recommande en 2015 de définir autant que possible l'étiologie (dermatoses, maladie, hépatique, allergènes, insectes...) [CEDEF 2015]. Pour les piqûres d'insectes en particulier, outre l'éviction et la prévention, Buff et al., 2015 indiquent que l'application de froid et de topiques analgésiques sont les deux traitements symptomatiques utilisés. Les alternatives possibles étant les anesthésiques topiques, les antihistaminiques (la diphenhydramine est citée) ainsi que l'hydrocortisone. Cependant, le CEDEF met en garde sur l'utilisation des antihistaminiques « **ils ne sont antiprurigineux que si le prurit est médié par l'histamine** ». En effet, il existe deux voies de neuromédiation du prurit : histaminergique et non histaminergique pour laquelle l'application d'antihistaminiques locaux est peu validée [Misery L, 2014].

Les guidelines européennes revues en 2014 dans la prise en charge du **prurit chronique**, indiquent que **les antihistaminiques H1 sont recommandés par voie systémique** associés ou non aux corticoïdes topiques [table 12, EDF guidelines on chronic pruritus, update 2014].

Table 12: Stepwise symptomatic-therapeutic approach in chronic pruritus (> 6 weeks)

	Therapy
Step 1	<ul style="list-style-type: none"> • General therapeutic measures (tab. 5), especially basic therapy with moisturizers • Initial symptomatic therapy: systemic H1 antihistaminics*, topical corticosteroids
Step 2	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatic causative adapted therapy (tab. 5-9) if origin is unknown
Step 3	<ul style="list-style-type: none"> • <u>In pruritus of unknown origin or therapy refractory cases in the 2nd step</u>: symptomatic topical and/or systemic therapy, e. g. capsaicin, calcineurin inhibitors, cannabinoid agonists, naltrexone, gabapentin, UV photo therapy, immunosuppressives (ciclosporin)
Concomitant treatment in every step	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostics and treatment of underlying disease • General therapeutic measures (tab. 5) • <u>In sleep disorders</u>: sedative H1-antihistaminics, tranquilizers, tricyclic antidepressants or neuroleptics • <u>Psychosomatic care</u>, behavioural therapy for scratch behaviour • <u>In erosive scratch lesions</u>: disinfecting measures, topical corticosteroids

* There is no evidence for the following diagnoses: cholestatic pruritus, nephrogenic pruritus

Figure 6: Etapes de prise en charge du prurit chronique - EDF Guidelines, 2014

Discussion concernant le bénéfice du Phénergan administré par voie topique dans le traitement du prurit

Le Martindale référence la prométhazine administrée par voie topique comme antihistaminique à appliquer localement pour apaiser un prurit associé à tout type d'affections cutanées prurigineuses [Martindale 2017].

Il n'existe pas d'étude clinique évaluant l'intérêt de la prométhazine base par voie locale dans le traitement symptomatique du prurit.

Il existe cependant sept études cliniques randomisées, en double aveugle, qui montrent que les antihistaminiques oraux permettent de diminuer l'intensité et la durée du prurit par rapport au placebo dans la prise en charge des réactions cutanées et du prurit liés aux piqûres de moustiques. Cependant, ces essais sont peu récents (1989 à 2002) et ont été effectués sur de petits nombre de patients mais ces études ne concernent ni l'administration topique (mais orale) ni la prométhazine [Foex 2006]. Par ailleurs, l'efficacité de la spécialité PHÉNERGAN® crème repose principalement sur le rationnel pharmacologique et l'extrapolation de son utilisation par voie orale.

En effet l'urticaire chronique idiopathique est plus difficile à traiter que l'urticaire aiguë, donc si une efficacité est démontrée dans l'urticaire chronique, cette efficacité peut être extrapolée dans l'urticaire aiguë. Ceci explique l'absence d'étude clinique de phase III dans l'urticaire aiguë.

Il existe de nombreuses autres alternatives à ce produit dans l'indication revendiquée.

Aucune recommandation officielle sur la prise en charge du prurit non chronique n'a été identifiée. En pratique, il est recommandé de privilégier les dermocorticoïdes d'activité faible à base d'hydrocortisone, et les antihistaminiques par voie orale.

Références bibliographiques

- 1- Buff W, Fabel PH. Insect bites and stings and pediculosis. In: Handbook of Nonprescription Drugs. 18th edition. Published by the American Pharmacists Association. 2015. Pp:667-84.
- 2- Cantisani C, Ricci S, Grieco T, Paolino G, Faina V, Silvestri E, Calvieri S. Topical promethazine side effects: our experience and review of the literature. Biomed Res Int. 2013;2013:151509
- 3- Collège des Enseignants en Dermatologie de France (CEDEF). [Item 113 - UE 4 Pruritus]. Ann Dermatol Venereol. 2015 Jun;142 Suppvl 2:S67-72.
- 4- Martindale: The Complete Drug Reference (online). Micromedex. Promthazine. <<http://www.micromedexsolutions.com>> [Accessed 11-May-2017].
- 5- Skidgel RA, Kaplan AP, Erdös EG. Histamine, Bradykinin and their antagonist. In: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Twelfth Edition. Editor, Laurence L. Brunton. 2011. Pp: 911-35
- 6- Kalz F, Fekete Z. The use of promethazine as a local anaesthetic. Can Med Assoc J. 1960 Apr 16;82:833-4.
- 7- Misery L. Pruritus: considerable progress in pathophysiology. Med Sci (Paris). 2014 Dec;30(12):1123-8.
- 8- Foëx BA, Lee C. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Oral antihistamines for insect bites. Emerg Med J.2006 Sep;23(9):721-2.

4.2. Données de sécurité du Phénergan administré par voie topique

4.2.1. Données issues de la base nationale de pharmacovigilance et du laboratoire

4.2.1.1. Cas notifiés (forme topique)

Le tableau ci-dessous synthétise l'ensemble des cas notifiés

	Laboratoire(s)	CRPV	TOTAL
--	----------------	------	-------

Nombre de cas		3	42	45
Nombre de doublons		2	-	2
Nombre de cas exclus de l'analyse		-	8	8
Nombre de cas analysés		1	34	35
Source				
~ professionnels de santé		1	34	35
~ patients		-	-	-
Gravité				
~ grave		-	16	16
~ non grave		1	18	19
Nombre de cas de décès		-	-	-
Patient				
~ Age moyen ± écart type		N/A	52 ± 25	52 ± 25 (dont 4 enfants de 4-16 ans)
~ Sexe	Masculin	1	16	17
	Féminin	0	18	18

Il est à noter que les 35 cas, dont certains graves, de la BNPV retenus dans la précédente enquête de pharmacovigilance sur la période 1987-2012, et survenus entre 1987 et 2004, ne nous ont pas été transmis par le laboratoire. La période couverte par les données est ainsi différente entre la BNPV et le laboratoire (2007-2017)

Les cas exclus de l'analyse l'ont été majoritairement en raison du manque d'information du cas, généralement ancien, ne permettant pas de retenir une imputabilité pour le PHÉNERGAN.

Cas exclus

- : photosensibilité mais photopatch test largement positif pour ketoprofène (KETUM suspect également)
- : chronologie non compatible (prurit survenant 1 mois après arrêt du PHÉNERGAN crème)
- : cas ancien non analysable
- : cas ancien non analysable
- : cas ancien non analysable
- : cas ancien non analysable
- : cas ancien non analysable
- : cas ancien non analysable
- : chronologie non informative et semblant non compatible

4.2.1.2. Résultats de l'analyse (forme topique)

Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des effets indésirables analysés pour la période 1985-29/11/2017 (cas BNPV) et pour la période 2007-/04/2017 (cas laboratoire).

Classement par SOC	Nb. d'EI	Nb. d'EI	Nb. d'EI
	Non graves	Graves	Total (NG + G)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	19	15	34
Affections psychiatriques	-	1	1
TOTAL	19	16	35

Cette analyse porte sur un total de 35 cas médicalement confirmés (pas de cas patient), où le PHÉNERGAN est le seul suspect ou avec une imputabilité française supérieure aux autres médicaments suspects.

Tous les EI sont inattendus, puisque qu'aucun EI n'est décrit dans la rubrique 4.8, qui mentionne uniquement « *Risque de sensibilisation aux différents constituants de la préparation : prométhazine, lanoline ou de graisse de laine, parabènes...* ».

L'indication de la crème est connue dans 13 cas ; elle correspond à du mésusage (hors-AMM) dans 7 cas (principalement eczéma ou éruption eczématiforme pour 5 cas, et dermite de contact pour 2 cas).

Eruptions cutanées (11 NG et 11 G)

Ces éruptions sont majoritairement des eczémas (13 cas). Les autres cas sont des cas d'éruption morbilliforme, érythémateuse, papuleuse, urticarienne, ou sans précisions, ainsi qu'un cas de syndrome de Stevens Johnson (cf. ci-dessous) et un purpura vasculaire. Pour 4 cas, il y a eu aggravation d'une éruption locale préalable (notamment eczéma et éruption morbilliforme) qui s'est secondairement généralisée/étendue. Il y a également un cas d'œdème de la face suite à l'administration de PHÉNERGAN crème sur le visage, et un cas d'œdème avec picotement cutané sur la zone d'application.

Le délai de survenue de ces éruptions, quand il est connu, est souvent bref, de 1 à 3 jours. Des tests cutanés allergologiques (sans exposition aux UVA/UVB) sont positifs dans 10 cas, incluant 2 cas où la lanoline a été identifiée comme l'allergène et 1 cas pour l'huile essentielle de lavande. Un possible cas de syndrome de Stevens Johnson () chez une femme de 41 ans, 48 heures après l'application de PHÉNERGAN crème pour piqûre d'insecte. Cette patiente avait déjà été sensibilisée au PHÉNERGAN per os pendant 5 jours, un mois auparavant. Les autres médicaments suspects introduits en même temps sont SMECTA et DAFALGAN. L'éruption, d'abord morbiliforme puis bulleuse, au niveau des membres supérieurs puis extension aux membres inférieurs est plus intense au niveau des zones d'application avec une réaction de photosensibilisation. « Toutes les muqueuses sont atteintes ». L'histologie « permet d'écarter un syndrome de Sweet et de poser le diagnostic de Stevens Johnson » ; « le bilan virologique est en cours ». Ce cas, dont l'évolution est inconnue, est peu détaillé (surface corporelle atteinte, signe de Nikolsky, type d'atteinte muqueuse, description histologique...). La chronologie est peu typique pour un Stevens Johnson. Il y a d'autres médicaments suspectés, SMECTA et DAFALGAN (dont l'imputabilité n'est pas évidente non plus), mais il n'est pas possible d'écarter totalement le rôle du PHÉNERGAN crème.

Photosensibilité/Photoallergie (8 NG et 4 G)

Ces cas correspondent à des éruptions cutanées de type eczéma (7 cas) ou de type érythémateux sans plus de précision, avec un caractère photodistribué, dont certains sont déclenchés par une exposition solaire. Hormis le caractère aggravant de l'exposition solaire, ces éruptions majoritairement eczématiformes semblent assez similaires aux éruptions cutanées précédemment décrites. Les tests cutanés sont positifs dans 7 cas, dont 5 les tests sont positifs uniquement en présence d'une exposition aux UVA/UVB. Il est également intéressant de noter que dans 2 de ces cas où les tests sont positifs au PHÉNERGAN il est également retrouvé une positivité pour des parfums (produit parfumé et baume du Pérou), suggérant un rôle des excipients. Dans 2 cas, il y a un caractère rémanent de l'éruption, avec récurrence de l'éruption chaque année, durant 5 à 10 ans, lors de la période estivale.

Il est par ailleurs remarqué le cas () d'une éruption généralisée prédominant sur les zones photo-exposées, qui a conduit à arrêter PHÉNERGAN crème, mais du THERALENE (voie orale supposée) a été prescrit par la suite. Les tests cutanés ont été positifs aux 2 phénothiazines. Cette observation indique une méconnaissance de la structure chimique phénothiazinique du PHÉNERGAN.

Effets psychiatriques (1G)

L'application du PHÉNERGAN crème sur l'ensemble du corps d'un enfant de 5 ans pour une urticaire a entraîné en moins de 24 heures des troubles psychiatriques avec propos délirants, hallucinations visuelles et agitation (). L'évolution a été favorable en 48 heures. Une recherche urinaire retrouve des phénothiazines à l'état de traces (pas d'information sur le moment de cette recherche)

4.2.2. Données issues de la littérature

Eruptions cutanées

Sidi et al [1] puis Suurmond [2] ont décrit une série de 68 patients ayant une réaction cutanée suite à l'application de PHÉNERGAN crème et dont l'exploration avec des patch tests s'est révélée positive. Parmi ces patients, seulement 17 ont eu des réactions positives à la prométhazine, suggérant un rôle important des excipients dans ces réactions immuno-allergiques. Ces deux articles sont anciens (1953 et 1964) et leur méthodologie est débattue dans la littérature.

Angelini et al. [3] dans une étude rétrospective sur 8320 patients ayant eu une dermatite eczématiforme rapportent une liste des 8 médicaments les plus impliqués dans ces réactions, au sein de laquelle la prométhazine 2% par voie topique occupe la 4^{ème} place. L'incidence de la prométhazine dans cette cohorte est entre 1.6 et 4.9% selon les périodes. Les auteurs discutent notamment du fait que le caractère « sensibilisant » de la prométhazine peut être majoré par les UV.

Arrue et al. [4] rapportent le cas d'un jeune homme de 24 ans chez qui PHÉNERGAN crème a entraîné l'extension d'une éruption prurigineuse, initialement localisée aux membres inférieurs, vers les membres supérieurs. L'évolution a été favorable sous corticothérapie locale et systémique. Des patchs tests se

sont révélés positifs avec une lecture à 96 heures pour le PHÉNERGAN® crème et la prométhazine après irradiation avec des UV-A, et positifs uniquement pour le PHÉNERGAN® sans irradiation. Les auteurs, dermatologues, concluent à un eczéma photosensible due à la prométhazine, et à un eczéma de contact du à un des excipients. Les auteurs rapportent également leur expérience entre 1999 et 2005 où 48 photopatch tests ont été réalisés : 5 étaient positifs pour la prométhazine, dont 4 pour lesquels la pertinence n'est pas connu et considéré comme de la photosensibilité.

D'autres séries de cas d'éruptions cutanées avec PHÉNERGAN crème sont rapportés dans la littérature, pour lesquels les patch cutanés sont rarement positifs [5-7].

Cantisani et al. [8] ont publié en 2013 une revue sur la prométhazine par voie topique et ses effets indésirables. De leur expérience, les réactions cutanées (*photocontact dermatitis*) sont apparues chez environ 15 à 25% des patients à type notamment d'œdèmes, d'érythèmes, de papulo-vésicules, de bulles, de lésion de grattage ou érythème polymorphe. Ces réactions peuvent être localisées ou étendues (un phénomène de contamination chronique par les vêtements/chaussures est discuté). Il est également discuté de faux-négatif pour les patchs tests, étant donné les propriétés antihistaminiques intrinsèques de la prométhazine, nécessitant une lecture retardée à 5-7 jours.

Effets psychiatriques

Shawn et McGuigan [9] rapportent deux cas pédiatriques de troubles psychiatriques après application étendue de PHÉNERGAN crème, ayant entraîné une absorption cutanée et un surdosage en prométhazine :

- Une enfant de 44 mois, 15.5 kg, traitée par un sirop d'hydroxyzine pour un eczéma atopique prurigineux. Elle reçoit une application de PHÉNERGAN sur environ 13% de la surface corporelle (soit 13-19 mg/kg). Trois heures plus tard, elle se réveille en criant et est emmenée aux urgences. Elle est retrouvée marmonnant des propos incompréhensibles et avec des hallucinations visuelles. On retrouve également des muqueuses sèches et un eczéma diffus sans rupture du tégument. Sa température corporelle est à 36°C et les autres constantes sont normales. Ces effets persistent pendant une quinzaine d'heures et une analyse ses urines retrouvent de la prométhazine sans autres psychotrope.

- Un enfant de 16 mois, 11 kg, présente un eczéma atopique prurigineux. La mère applique sur environ 30% de la surface corporelle du PHÉNERGAN crème (soit 26 mg/kg). Dans les 30 minutes, l'enfant s'endort puis se réveille 2 heures plus tard irritable et ataxique, sans reconnaître sa mère. L'enfant est amené aux urgences où il est retrouvé tachycarde, température corporelle 37.4°C. Il a un eczéma généralisé mais pas de rupture du tégument. Une analyse de ses urines 10 heures après l'application ne permet pas de retrouver de prométhazine (limite de détection à 1µg/mL). L'enfant redevient asymptomatique 18 après l'application.

Vidal Pan et al. [10] rapportent le cas d'un adolescent de 14 ans retrouvé inconscient dans sa chambre 5 heures après s'être appliqué 3 tubes (90g au total) de PHÉNERGAN crème pour une urticaire généralisée. Aux urgences, il est étourdi, désorienté et agité avec des myoclonies et la bouche sèche. L'ECG retrouve une série de contractions ventriculaires prématurées. Un dosage de prométhazine plasmatique revient à 140 ng/mL. L'évolution est favorable en 24 heures.

4.2.3. Discussion concernant la sécurité du PHÉNERGAN administré par voie topique

Les cas sont relativement anciens, excepté un cas de 2014 dans la BNPV et la revue de la littérature de 2013, probablement en lien avec une baisse des ventes. Il y a au final peu de cas enregistrés dans la BNPV.

Ces cas (littérature et BNPV) se concentrent néanmoins essentiellement autour des éruptions cutanées et confirment le potentiel immuno-allergique et photosensibilisant de ce médicament. Ces effets sont inattendus au regard du RCP qui est très peu contributif dans sa rubrique 4.8. Ces éruptions cutanées, généralement étendues, peuvent prendre plusieurs aspects mais il semble qu'elles sont souvent à type de dermatite eczématiforme (à noter un cas de SSJ). Il est également décrit des extensions secondaires, avec généralisation sur le corps entier, d'éruption préalable pour lesquelles le PHÉNERGAN était administré. La notion de photosensibilisation, due à la prométhazine est bien décrit et exploré. Le caractère allergique des réactions est difficilement explorable étant donné les propriétés

pharmacologiques anti-H1 de la prométhazine, avec des nombreux faux-négatifs. Ils n'en demeurent pas moins que plusieurs observations pharmacovigilance ou de la littérature mentionnent des tests cutanés positifs à la prométhazine et/ou à ses excipients, notamment la lanoline.

Par ailleurs, il y a au moins quatre observations de troubles psychiatriques avec confusion et hallucination suite à l'administration sur une surface corporelle importante de PHÉNERGAN crème chez des enfants (11 mois, 44 mois, 5 ans et 14 ans). Ces effets, probablement en lien avec les propriétés anticholinergiques centrales de la prométhazine, sont dus à un passage systémique et un surdosage en prométhazine. Ces cas sont sévères et ont conduit les enfants aux urgences, où un dosage sanguin ou urinaire de phénothiazine témoigne d'une importante absorption cutanée. La sévérité de ces cas semble disproportionnée au vu de l'affection traitée (eczéma prurigineux).

Ainsi, le mésusage important (avec un non-respect des indications, limitées au prurit et piqûre d'insecte, voire le non-respect des contre-indications avec une utilisation dans l'eczéma), ainsi que le risque de réaction cutanée généralisée, souvent grave, suggèrent fortement de mentionner ces risques dans le RCP (en 4.4 et 4.8).

A noter que la proportion de cas pédiatriques est importante (4 cas dont 3 graves) et probablement due à une forte exposition au sein de cette population en lien avec l'indication même du produit. Les trois observations pédiatriques graves de troubles psychiatriques, pour lesquelles il y a une plausibilité pharmacologique, incitent à mettre à jour le RCP en 4.4 sur le risque en cas d'application sur une large surface corporelle, et à contre-indiquer ce médicament dans la population pédiatrique en dessous de 6 ans.

Plus largement, la proximité sémiologique entre l'indication « prurit » et la contre-indication « eczéma » contribue au problème (notamment mésusage) et doit faire considérer que les risques avec ce médicaments sont importants, tels que retrouvés dans les observations. La question doit se poser de l'apport du PHÉNERGAN crème dans ces indications au regard de ces risques qui pourraient sembler disproportionnés.

Références bibliographiques

1. Sidi E, Hincky M, Gervais A. Allergic sensitization and photosensitization to Phénergan cream. *J Invest Dermatol.* mars 1955;24(3):345-52.
2. Suurmond D. SKIN REACTIONS TO PHÉNERGAN CREAM. *Dermatologica.* 1964;128:87-9.
3. Angelini G, Vena GA, Meneghini CL. Allergic contact dermatitis to some medicaments. *Contact Derm.* mai 1985;12(5):263-9.
4. Arrue I, Rosales B, Ortiz de Frutos FJ, Vanaclocha F. [Photoaggravated eczema due to promethazine cream]. *Actas Dermosifiliogr.* déc 2007;98(10):717-8.
5. de la Cuadra-Oyanguren J, Pérez-Ferriols A, Lecha-Carretero M, Giménez-Arnau AM, Fernández-Redondo V, Ortiz de Frutos FJ, et al. [Results and assessment of photopatch testing in Spain: towards a new standard set of photoallergens]. *Actas Dermosifiliogr.* mars 2007;98(2):96-101.
6. Goossens A, Linsen G. Contact allergy to antihistamines is not common. *Contact Derm.* juill 1998;39(1):38.
7. Wennersten G, Thune P, Brodthagen H, Jansen C, Rystedt I. The Scandinavian multicenter photopatch study. Preliminary results. *Contact Derm.* mai 1984;10(5):305-9.
8. Cantisani C, Ricci S, Grieco T, Paolino G, Faina V, Silvestri E, et al. Topical promethazine side effects: our experience and review of the literature. *Biomed Res Int.* 2013;2013:151509.
9. Shawn DH, McGuigan MA. Poisoning from dermal absorption of promethazine. *Can Med Assoc J.* 1 juin 1984;130(11):1460-1.
10. Vidal Pan C, González Quintela A, Galdos Anuncibay P, Mateo Vic J. Topical promethazine intoxication. *DICP.* janv 1989;23(1):89.

5. Evaluation du rapport Bénéfice/Risque du Phénergan administré par voie orale (comprimé et sirop)

5.1. Données d'efficacité dans le traitement de l'urticaire

5.1.1. Données de la littérature

- Rationnel pharmacologique

Les antihistaminiques par voie orale, injectable et locale sont utilisés depuis une soixantaine d'années dans le traitement des manifestations immuno-allergiques (rhinite allergique, asthme, hypersensibilité médicamenteuse, allergies cutanées, urticaire) en raison de leur activité antiallergique et antiprurigineuse [Martindale 2017 ; Skidgek et al 2011]. De plus, les antihistaminiques par voies locale ou injectable exercent également un effet anesthésique local en diminuant l'activité des récepteurs sensoriels cutanés permettant de soulager la douleur et le prurit [AFHS 2017, Martindale 2017].

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine notamment sur la peau, les vaisseaux et les muqueuses conjonctivales, nasales, bronchiques et intestinales.

5.1.2. Données issues des études cliniques

- Etudes de la prométhazine per os dans l'urticaire chronique

Les données de la prométhazine en termes d'efficacité et en comparaison à d'autres traitements antihistaminiques par la voie orale sont assez limitées.

Seuls deux essais randomisés avec le chlorhydrate de prométhazine administré par voie orale sont rapportés dans la bibliographie (cf. tableaux A et B).

- Le premier essai compare 7 antihistaminiques H1 dans le traitement de l'urticaire chronique idiopathique. Sur 30 patients randomisés, 25 réalisent totalement l'essai et sont traités en aveugle par chaque molécule pendant 5 jours. Le résultat de l'étude classe les molécules comme suit de la plus efficace à la moins efficace : cyproheptadine > hydroxyzine > chlorpheniramine > emramine > prométhazine > diméthindène > dexchlorphéniramine.> placebo [Singh et Kaur, 1987]
- La deuxième étude randomisait 24 volontaires japonais sains chez lesquels était induit une réaction érythémato-papuleuse à l'histamine par iontophorèse. La réponse sans et avec une dose unique de prométhazine, fexofénadine ou olopatadine était ensuite mesurée. Les antihistaminiques de deuxième génération et en particulier l'olopatadine a montré une meilleure efficacité par rapport à la prométhazine, la réduction de la réaction cutanée étant plus importante. [Hui Wen Fan, 1999]

Tableau A : Essais impliquant la prométhazine par voie orale dans l'urticaire chronique

Références	Design de l'étude/traitement	Critère de jugement	Conclusions des auteurs
Relative efficacy of seven common H1 receptor antagonist antihistamines in chronic idiopathic urticarial, Mohan Singh and S. Kaur, 1987, INDIAN J DERMATOL VENEROL LEPROL	Etude randomisée en aveugle avec auto-évaluation chez 30 patients présentant une urticaire chronique idiopathique. 7 anti-H1 (1 génération) testés à dose thérapeutique versus placebo pendant 5 jours chacun suivi d'une pause de 2 jours.	Auto-évaluation par le patient : .Nombre de crise d'urticaire dans la journée .Intensité du prurit (4 grades) .Intérêt du comprimé (oui/non) .Effets indésirables relevés Attribution d'un score arbitraire à l'analyse de l'auto-évaluation du patient : œdème (0 ou 1) et prurit (0 à 1,5).	25 patients sur 30 ont terminé l'essai. Toutes les molécules ont montré un effet supérieur au placebo. La cyproheptadine a été jugée la plus efficace. (p<0.01) Puissance de l'anti-H1 par ordre décroissant : cyproheptidine, hydroxyzine, chlorphéniramine, emramine, prométhazine, diméthindène, dexchlorphéniramine.

		La moyenne faites pour chaque molécules et test de Student réalisé.	Effet indésirable : somnolence plus fréquente pour toutes les molécules.
Effects of single therapeutic doses of promethazine, fexofenadine and olopatadine on psychomotor function and histamine-induced wheal- and flare- responses: a randomized double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers, Hui Wen Fan, Luiz F Marcopito, BMJ 1999	Etude randomisée en double aveugle chez 34 volontaires sains d'une seule dose thérapeutique d'anti-H1 : prométhazine (1 ^{ère} génération), olopatadine et fexofenadine (2 ^{ème} génération) versus placebo.	. Taille de la réaction cutanée induite par l'histamine (urticaire) exprimée en pourcentage de la réaction cutanée sans traitement. . Effets indésirables des anti-H1 évalués par différents tests psychomoteurs (test sensorimoteur, test de l'attention, auto-évaluation de la fatigue, somnolence et manque d'alerte...)	Les trois anti-H1 diminuent significativement la réaction induite par l'histamine. Leur effet est maximal à 4h. La prométhazine a un effet moins marqué et plus bref que les autres anti-H1. Pas d'effet indésirable notable pour les anti-H1 de 2 ^{ème} génération contrairement à la prométhazine qui induit des altérations significatives des fonctions cognitives et motrices : sédation.

D'autre part, quelques études randomisées évaluent l'intérêt des antihistaminiques H1 autres que la prométhazine par voie orale dans la prise en charge de l'urticaire (cf. tableau B). Il s'agit là encore de l'indication urticaire chronique idiopathique qui n'est pas une indication de la prométhazine par voie injectable.

Dans tous ces cas, les molécules antihistaminiques H1 ont montré une efficacité vis-à-vis du placebo dans la prise en charge symptomatique de l'urticaire chronique (réduction du prurit). En règle générale l'efficacité du traitement était évaluée par l'intensité du prurit, soit de manière qualitative, soit de manière quantitative sur une échelle de score.

L'urticaire chronique idiopathique a été étudiée comme un modèle clinique des manifestations urticariennes, puisque la physiopathologie sous-jacente est semblable, indépendamment de l'étiologie, et parce que les patients chroniques peuvent être plus facilement recrutés prospectivement. La libération d'histamine étant un facteur responsable de toutes les pathologies urticariennes, il est attendu que le chlorhydrate de prométhazine soit efficace dans le soulagement des symptômes des autres manifestations urticariennes, en plus de l'urticaire chronique idiopathique, ainsi qu'il est recommandé dans les directives cliniques.

Aussi si une efficacité est démontrée dans l'urticaire chronique, cette efficacité peut être extrapolée dans l'urticaire aiguë. Ceci explique l'absence d'étude clinique de phase III dans l'urticaire aiguë.

Tableau B : Essais impliquant d'autres anti-H1 par voie orale dans l'urticaire chronique

Références	Design de l'étude/traitement	Critère de jugement	Conclusion des auteurs
Breneman DL, 1996 Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticarial Hors AMM	Essai randomisé pendant 4 semaines chez 188 patients comparant la cétirizine et l'hydroxyzine versus placebo dans l'urticaire chronique idiopathique	Échelle de score à 4 point permettant l'évaluation par le patient et les investigateurs . de l'amélioration des symptômes (prurit, fréquence des épisodes d'urticaire) . les effets indésirables du traitement	La cetirizine et l'hydroxyzine ont montré des effets bénéfiques sur l'urticaire versus placebo p < 0.001. Leur efficacité est équivalente 4 patients ont arrêté l'essai en cours du fait des effets indésirables sédatifs dans le groupe hydroxyzine comparé à un seul patient des groupes cétirizine et placebo.
Finn AF et al, A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria, 1999 Hors AMM	Etude randomisé en double aveugle, multicentrique versus placebo évaluant l'intérêt de 4 doses différentes de fexofenadine (20, 60, 120, 240mg) dans l'urticaire chronique idiopathique modérée à sévère pendant 4 semaines 439 patients inclus.	. sévérité du prurit . nombre de crises . perturbations avec le sommeil et les activités courantes Un système de scores de comparaisons aux symptômes sans traitement est mis en place.	Toutes les doses d'antihistaminiques sont significativement supérieures versus placebo (P<0.238) pour tous les scores. Les patients ont moins de troubles du sommeil et une qualité de vie meilleure que ceux recevant le placebo (P<0.001). L'efficacité des doses 60, 120 et 240 mg est similaire et significativement supérieure à la dose de 20mg. La survenue d'effets

		indésirables est comparable dans les deux groupes.
--	--	--

Au total l'efficacité de la prométhazine dans le traitement de l'urticaire peut être extrapolée à partir des données obtenues avec d'autres antihistaminiques H1 administrés par voie orale dans l'urticaire chronique et de quelques études comparatives entre molécules.

5.1.3. Alternatives thérapeutiques

D'autres antihistaminiques H1 de la même famille des dérivés de la phénothiazine, de 1^{ère} génération (ou anticholinergiques) et de 2^{ème} génération (non anticholinergiques) sont également indiqués dans le traitement symptomatique de l'urticaire et commercialisés.

- Dérivés de la phénothiazine

Molécule	Spécialités formes sèches	Spécialités buvables
Prométhazine	PHÉNERGAN 25 mg comprimé	PHÉNERGAN 0.1% sirop
Alimémazine	THERALENE 5 mg comprimé	THERALENE 4% solution buvable en gouttes THERALENE 0.05% sirop
Méquitazine	PRIMALAN 5 mg ou 10 mg comprimé	PRIMALAN sirop

- Autres antihistaminiques H1 oraux anticholinergiques (dits de 1^{ère} génération)

Molécule	Spécialités formes sèches	Spécialités buvables
Dexchlorphéniramine	POLARAMINE 2 mg comprimé	POLARAMINE 0.01% sirop <i>non commercialisé</i>
Bromphéniramine maleate	DIMEGAN 12 mg gélule	
Cyproheptadine	PERIACTINE 4 mg comprimé	
Hydroxyzine	HYDROXYZINE 25 mg comprimé pelliculé sécable ATARAX 25 mg comprimé pelliculé sécable	ATARAX sirop

Des antihistaminiques H1 de 2^{ème} génération (non anticholinergiques) sont aussi indiqués dans le traitement symptomatique de l'urticaire.

- Antihistaminiques H1 oraux non anticholinergiques (dits de 2^{ème} génération)

Molécule	Spécialités formes sèches	Spécialités buvables
Bilastine	BILASKA 20 mg comprimé INORIAL 20 mg comprimé	
Cétirizine	ALAIRGIX ALLERGIE CETIRIZINE 10 mg cp, CETIRIZINE 10 mg comprimé pelliculé CETIRIZINE EG 10 mg comprimé pelliculé DRILL ALLERGIE 10 mg comprimé à sucer VIRLIX 10 mg comprimé pelliculé ZYRTECSET 10 mg comprimé pelliculé	CETIRIZINE 10 mg/ml solution buvable en gouttes VIRLIX 10 mg/ml solution buvable en gouttes <i>non commercialisé</i> ZYRTEC 10 mg/ml solution buvable en gouttes
Desloratadine	AERIUS 5 mg comprimé pelliculé DESLORATADINE 5 mg comprimé pelliculé	AERIUS 0,5 mg/ml solution buvable DESLORATADINE 0,5 mg/ml solution buvable
Ebastine	KESTIN 10 mg comprimé pelliculé KESTINLYO 10 mg lyophilisat oral	
Fexofenadine	FEXOFENADINE 180 mg comprimé	

	TELFAS 180 mg comprimé pelliculé	
Lévocétirizine	LÉVOCÉTIRIZINE 5 mg comprimé pelliculé XYZALL 5 mg comprimé pelliculé	
Loratadine	LORATADINE 10 mg comprimé CLARITYNE 10 mg comprimé	CLARITYNE 1 mg/ml sirop
Mizolastine	MIZOCLER 10 mg comprimé pelliculé LM MIZOLLEN 10 mg comprimé LM	
Rupatadine	WYSTAMM 10 mg comprimé	WYSTAMM 1 mg/ml solution buvable

5.1.4. Avis de la commission de transparence de la HAS

La HAS mentionne la recommandation de l'EAACI/GA2LEN/EDF/WAO4 qui déconseille l'utilisation des antihistaminiques de 1ère génération dans le traitement de routine de l'urticaire chronique excepté lorsque les antihistaminiques non sédatifs ne sont pas disponibles ou dans des situations particulières où ils sont plus efficaces ou mieux tolérés que les antihistaminiques non sédatifs. Leur utilisation chez les nourrissons et les enfants est déconseillée, également en raison de leur moins bonne tolérance par rapport aux antihistaminiques non sédatifs.

La HAS émet en 2011 un avis favorable au maintien de l'inscription de Phénergan comprimé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM, à titre provisoire, dans l'attente des conclusions de la réévaluation en cours à l'Afssaps.

5.1.5. Discussion concernant le bénéfice du Phénergan administré par voie orale

L'efficacité du chlorhydrate de prométhazine est démontrée dans l'urticaire chronique par voie orale versus placebo. Les données versus d'autres antihistaminiques de 1ère et 2ème générations sont assez limitées.

L'urticaire chronique idiopathique est choisie comme un modèle clinique des manifestations urticariennes, puisque la physiopathologie sous-jacente est semblable, indépendamment de l'étiologie, et parce que les patients chroniques peuvent être plus facilement recrutés prospectivement. La libération d'histamine étant un facteur responsable de toutes les pathologies urticariennes, il est attendu que le chlorhydrate de prométhazine soit efficace dans le soulagement des symptômes des autres manifestations urticariennes, en plus de l'urticaire chronique idiopathique, ainsi qu'il est recommandé dans les directives cliniques.

Aussi si une efficacité est démontrée dans l'urticaire chronique, cette efficacité peut être extrapolée dans l'urticaire aiguë.

L'académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique (EAACI) recommande dans la prise en charge de l'urticaire, l'utilisation en première ligne d'antihistaminiques H1 de deuxième génération, puis d'augmenter les doses ou de changer de molécules en deuxième ligne.

De ce fait, les molécules de première génération telle que la prométhazine ne sont pas recommandées du fait de leurs effets indésirables anticholinergiques et sédatifs sur le système nerveux central.

Aussi la prométhazine n'a pas de place dans la prise en charge de l'urticaire exceptée lorsqu'un effet sédatif est recherché.

5.1.6. Recommandations de la prise en charge de l'urticaire

La recherche de recommandations dans la prise en charge de l'urticaire indique l'existence de recommandations dans l'urticaire chronique.

Seuls quelques articles et sites internet abordent la prise en charge de l'urticaire aiguë.

- Discussions sur la prise en charge de l'urticaire aiguë

Ellis en 2013 émet des recommandations au vu des effets indésirables liés à l'administration de prométhazine dans l'anaphylaxie. Il préconise d'éviter l'utilisation des antihistaminiques H1 en routine et de les réserver, par voie orale, aux symptômes gênants de l'urticaire aiguë tel que le prurit.

De son côté, Grissinger en 2009 a rédigé des conseils pour l'administration de PHÉNERGAN afin de prévenir les lésions tissulaires. Outre la nécessité de diluer et d'administrer très lentement la perfusion, il propose d'interdire la voie intraveineuse au profit de la voie intramusculaire stricte. Il recommande d'utiliser autant que possible les alternatives disponibles, notamment dans la prise en charge des nausées et vomissements post-opératoires.

Enfin, le service des urgences des hôpitaux de Cochin-Hôtel Dieu à Paris a mis en ligne en 2015 sur le site internet urgences-serveur.fr, un protocole de prise en charge différentiel de l'urticaire superficiel, profond et l'anaphylaxie. Dans la prise en charge thérapeutique, il recommande en première intention l'injection d'adrénaline ainsi que de Polaramine en cas de signes cutanéomuqueux. La prise en charge symptomatique à la sortie peut alors comporter des antihistaminiques *per os* sur une courte période (Xyzall, Atarax, Polaramine). La prométhazine n'est pas citée.

- **Recommandations de la prise en charge de l'urticaire chronique**

L'académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique (EAACI) recommande en 2013 dans la prise en charge de l'urticaire, l'utilisation en première ligne d'antihistaminiques H1 de deuxième génération, puis d'augmenter les doses ou de changer de molécules en deuxième ligne. Enfin, en cas de symptômes persistants, l'association des antihistaminiques H1 avec l'omalizumab, la ciclosporine A ou le Montelukast doit être envisagée.

Ainsi, les molécules de première génération telle que la prométhazine ne sont plus recommandées du fait de leurs effets indésirables anticholinergiques et sédatifs sur le système nerveux central. [Zuberbier, Aberer et al, The EAACI/GALEN/EDF/WAO Guidelines for the definition, classification, diagnosis, and management of urticarial: the 2013 revision and update, 2013]

Ces recommandations sont identiques à celles de la HAS en 2003 en association avec la société française de dermatologie et l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé).

5.2. Données d'efficacité dans le traitement des insomnies occasionnelles et des insomnies transitoires

Il existe peu de données d'efficacité robustes. Les effets sédatifs des antihistaminiques H1 de première génération sont cependant bien connus.

Une étude a examiné l'efficacité de la prométhazine dans le traitement de l'insomnie chez l'adulte (Adam et Oswald, 1986). Celle-ci, ancienne et menée en double aveugle chez le volontaire sain (n=12, âge : 45-70 ans) contre placebo et en crossover, a montré qu'une dose unique de prométhazine (20 mg ou 40 mg) augmente la durée du sommeil d'environ une heure et réduit les réveils nocturnes. Les mesures effectuées par EEG indiquent que le sommeil lent profond reste inchangé mais qu'après traitement avec de la prométhazine (40 mg), le pourcentage de sommeil paradoxal est diminué. Dans cette étude, les volontaires ayant reçu le traitement ont rapporté une amélioration subjective de leur sommeil.

Dans les 2 autres études issues de la littérature scientifique présentées par le laboratoire, l'effet antihistaminique de la prométhazine (25-30 mg) en dose unique ou pendant 4 jours est comparé à des antihistaminiques H1 de 2^{ème} génération chez des volontaires sains dans des études randomisées versus placebo en double aveugle et en crossover. Les résultats de ces deux études indiquent une sédation après administration de prométhazine (Hindmarch et al, 2001, Kamei et al, 2012).

Par ailleurs, lors de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de Théralène (alimémazine) par l'ANSM en 2017, il a été rappelé que chez l'adulte, après échec des mesures non médicamenteuses, le traitement médicamenteux de première intention des insomnies occasionnelles et transitoires repose sur les hypnotiques (benzodiazépines et apparentées). Les anxiolytiques peuvent également être indiqués lorsque l'origine de l'insomnie est principalement reliée à une composante anxieuse. Les antihistaminiques H1 de 1^{ère} génération peuvent avoir un intérêt en seconde intention après échec des traitements médicamenteux de première ligne ou dans certaines situations particulières (notamment en cas de contre-indication aux benzodiazépines ou de dépendance à celles-ci).

Selon les recommandations de la Société de Formation Thérapeutique du Généraliste, en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (SFTG-HAS) pour la pratique clinique et relatives à la prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale (2006), la prométhazine peut être utilisée chez l'adulte mais elle est déconseillée chez le sujet âgé en raison de ses effets atropiniques non négligeables.

Chez l'enfant, un traitement médicamenteux dans le cadre de la prise en charge de l'endormissement doit rester exceptionnelle, sa durée doit être la plus courte possible (2 semaines au maximum), et ne doit être envisagé qu'après échec des mesures comportementales et des bonnes hygiènes du sommeil. Dans son rapport, le laboratoire Famel présente un résumé de 3 études cliniques (issues de la littérature scientifique) évaluant l'effet sédatif de la prométhazine chez l'enfant (seul ou en association avec du midazolam ou de l'hydrate de chloral) avant un examen tel que tomodynamométrie, ponction lombaire ou EEG. Ces études ne sont pas discutées dans ce rapport puisqu'en France, les spécialités Phénergan n'ont pas l'AMM pour l'indication sédation chez l'enfant.

5.2.1. Avis de la HAS

Dans son avis en date du 14/12/2011, la HAS indique que le service médical rendu par Phénergan 25 mg, comprimé enrobé, reste faible dans l'indication "insomnies occasionnelles, insomnies transitoires". Cet avis a été rendu à titre provisoire, dans l'attente des conclusions de la réévaluation de l'AFSSAPS.

La Commission de la Transparence a également émis un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM, à titre provisoire, dans l'attente des conclusions de la réévaluation de l'AFSSAPS.

Il est cependant à noter que Phénergan 25 mg, comprimé enrobé a été radié des médicaments remboursables aux assurés sociaux (arrêté du 24 avril 2017 publié dans le Journal Officiel du 2 mai 2017). Ce déremboursement, effectif depuis le 16 juin 2017, fait suite à une demande du laboratoire.

5.2.2. Alternatives thérapeutiques

En France, d'autres antihistaminiques H1 à propriétés sédatives sont actuellement disponibles pour le traitement des insomnies occasionnelles et des insomnies transitoires chez l'adulte (doxylamine, alimémazine, prochainement diphénhydramine) et pour les insomnies d'endormissement liées à un état d'hyper-éveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules chez l'enfant (hydroxyzine).

Certaines de ces spécialités ou substances actives font actuellement l'objet d'un projet de listage (diphénhydramine, liste I) ou de changement de liste (Théralène, passage de la liste II à la liste I). Comme soulevé dans le compte-rendu du comité technique de pharmacovigilance du 06/11/2012, le profil de sécurité de Donormyl (doxylamine) devra être pris en compte en cas de mesure de listage de Phénergan 25 mg, comprimé enrobé (report possible vers cet antihistaminique H1).

5.2.3. Discussion concernant le bénéfice du Phénergan administré par voie orale dans l'insomnie

Les références bibliographiques transmises par le laboratoire indiquent que l'utilisation de la prométhazine dans le traitement des "insomnies occasionnelles, insomnies transitoires" est basée principalement sur un effet indésirable des molécules de cette classe thérapeutique (sédation causée par les antihistaminiques H1 de 1^{ère} génération). L'efficacité des antihistaminiques H1 de 1^{ère} génération n'a pas été démontrée de façon robuste par des essais cliniques menés dans l'indication insomnie.

Par ailleurs, lors de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de Théralène (alimémazine) par l'ANSM en 2017, il a été rappelé que chez l'adulte, après échec des mesures non médicamenteuses, le traitement médicamenteux de première intention des insomnies occasionnelles et transitoires repose sur les hypnotiques (benzodiazépines et apparentées). Les anxiolytiques peuvent également être indiqués lorsque l'origine de l'insomnie est principalement reliée à une composante anxieuse. Les antihistaminiques H1 de 1^{ère} génération peuvent avoir un intérêt en seconde intention après échec des

traitements médicamenteux de première ligne ou dans certaines situations particulières (notamment en cas de contre-indication aux benzodiazépines ou de dépendance à celles-ci).

Concernant les indications "insomnies occasionnelles, insomnies transitoires", compte-tenu de son positionnement en tant qu'alternative aux traitements de première intention (benzodiazépines et apparentées), le rapport bénéfice/risque reste inchangé sous réserve:

- De modification des conditions de prescription et de délivrance : prescription médicale obligatoire, liste I (au lieu de la prescription médicale facultative).
- De modification du nombre de comprimés par boîte : réduction à 10 comprimés par boîte (au lieu de 20 comprimés, en accord avec la posologie dans les troubles du sommeil).

5.3. Données d'efficacité du Phénergan administré par voie orale dans le traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergique

La prométhazine est un dérivé phénotiazinique qui a été décrit comme un antihistaminique H1 dit de "1ère génération" sédatif marqué (action centrale) ayant une activité anticholinergique et exerçant un effet adrénolytique à périphérique et anesthésique local.

Efficacité dans les tests cutanés à l'histamine

Le document de réponse fourni par le laboratoire en réponse au courrier de réévaluation fait référence à 2 publications (Kamei et al 2012 et Hindmarch 2001) rapportant des études *in vivo* évaluant l'effet antihistaminique de la prométhazine dans les tests cutanés à l'histamine chez 18 et 24 volontaires sains.

Ces essais montrent que la prométhazine administrée par voie orale entraîne une diminution de la papule et érythème cutanés induits par un test cutané à l'histamine comparativement au placebo. La comparaison directe dans chacune des études révèle que les effets observés étaient plus marqués avec les antihistaminiques H1 : lévocétirizine, la cétirizine, la fexofénadine et l'olopatadine.

Efficacité dans la rhinite et la conjonctivite allergiques

Concernant l'efficacité dans la rhinite et la conjonctivite allergiques, le laboratoire n'apporte pas d'études spécifiques avec Phénergan mais une discussion faisant principalement état des modalités actuelles de traitement symptomatique de la rhinoconjonctivite allergique. Les antihistaminiques H1 de 2^{ème} génération sont maintenant recommandés pour le traitement de la rhinoconjonctivite allergique compte tenu de leur meilleure performance, de leur meilleure tolérance et de leur moindre effet sédatif.

5.3.1. Alternatives thérapeutiques

Depuis l'octroi et la validation de l'AMM de Phénergan, dans l'indication des manifestations allergiques, de nouveaux antihistaminiques H1 dits de 2^{ème} génération ont été mis sur le marché dans les indications en traitement de la rhinite allergique et de l'urticaire. Leur effet antihistaminique H1 avec des effets sédatifs et anticholinergiques moindres leur confèrent un meilleur rapport bénéfice/risque dans le traitement des symptômes de l'allergie:

5.3.2. Discussion concernant le bénéfice du Phénergan administré par voie orale dans la rhinite et la conjonctivite allergique

L'existence d'antihistaminiques H1 ayant une activité plus sélective et dénués d'effets sédatifs amène à considérer que les propriétés antihistaminique de la prométhazine ne suffisent pas à elles seules à établir le bénéfice des spécialités Phénergan en tant que médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la rhinite et de la conjonctivite allergique.

5.4. Données de sécurité du PHÉNERGAN administré par voie orale (comprimé et sirop)

5.4.1. Données issues de la base nationale de pharmacovigilance et du laboratoire

5.4.1.1. Cas notifiés (formes orales)

Le tableau ci-dessous synthétise l'ensemble des cas notifiés.

	Laboratoire(s)	CRPV	TOTAL
Nombre de cas	27	95	122
Nombre de doublons	26	-	26
Nombre de cas exclus de l'analyse	-	17	17
Nombre de cas analysés*	1	78	79
Source			
~ professionnels de santé	1	75	76
~ patients	-	3	3
Gravité			
~ grave	1	55	56
~ non grave	-	23	23
Nombre de cas de décès	-	4	3
Patient			
~ Age moyen ± écart type	12,0 ans	33,9 ± 22,0 ans	33,6 ± 22,0 ans
~ Sexe			
Masculin	-	50	50
Féminin	1	27	28
Inconnu	-	1	1

* ce chiffre inclus 7 cas concernant la PROMETHAZINE MONOT 25 mg.

Concernant les cas extraits, il est à noter que 9 cas concernant de la prométhazine 25 mg/j en comprimé commercialisée sous le nom de PROMETHAZINE MONOT ont été considérés pour les raisons suivantes : forme galénique (comprimé 25mg) et indications similaires au PHÉNERGAN comprimé.

Les cas exclus de l'analyse l'ont été majoritairement en raison du manque d'information du cas, généralement ancien, ne permettant pas de retenir une imputabilité pour le PHÉNERGAN.

Cas exclus

- : acidose lactique sous metformine (tout le traitement en suspect)
- : cas ancien non analysable (perturbation bilan hépatique)
- : cas ancien non analysable
- : cas ancien non analysable
- : cas ancien non analysable
- : cas ancien non analysable
- : imputabilité du PHÉNERGAN semble exclue
- : chronologie non compatible
- : chronologie non compatible
- : cas non médicamenteux
- : cas ancien non analysable (PHÉNERGAN suppositoire)
- : médicament suspect (PHÉNERGAN suppositoire) et imputabilité très douteuse (infection mycotique)
- : cas ancien non analysable, médicament suspect DOLSOM (amobarbital, prométhazine)
- : déclaration patient non médicalement confirmée avec chronologie non compatible (troubles graves neuropsychiatriques persistants 55 ans après une prise courte de PHÉNERGAN et LARGACTIL)
- : cas ancien non analysable (chronologie non compatible)
- : cas ancien non analysable, médicament suspect DOLSOM (amobarbital, prométhazine)
- : trop peu d'information pour suspecter une imputabilité du PHÉNERGAN

- Types de cas

Les types de cas se répartissent comme décrit dans le tableau suivant :

Type de cas	Nombre
Effets indésirables	26
Pharmacodépendance	38
Surdosage	13
Sevrage	2
TOTAL	79

A noter que parmi les 79 cas retenus, il y a 23 cas pédiatriques (<18 ans) : 20 cas d'usage récréatif, 2 cas de surdosage volontaire (tentative de suicide) et un cas de syndrome de sevrage d'un nouveau-né.

5.4.1.2. Résultats de l'analyse (formes orales)

Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des effets indésirables analysés pour la période 1985-29/11/2017 (cas BNPV) et pour la période 2007-/04/2017 (cas laboratoire).

Classement par SOC	Nb. d'EI	Nb. d'EI	Nb. d'EI
	Non graves	Graves	Total (NG + G)
Affections psychiatriques	20	29	49
Affections du système nerveux	3	36	39
Affections gastro-intestinales	0	9	9
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2	6	8
Affections cardiaques	0	7	7
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2	5	7
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	0	4	4
Affections du rein et des voies urinaires	0	3	3
Affections hématologiques	0	3	3
Affections oculaires	0	3	3
Affections vasculaires	0	2	2
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	0	1	1
Investigations	0	3	3
Affections hépatobiliaires*	0	1	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions**	4	12	16
Caractéristiques socio-environnementales**	10	11	21
TOTAL	41	135	176

* un seul EI (hépatite aiguë) correspondant au cas de surdosage par tentative de suicide, associée notamment à de l'alcool et du paracétamol.

** les SOC « Lésions, intoxications et complications d'interventions » et « Caractéristiques socio-environnementales » correspondent aux cas d'Abus (codage du PT « usager abusif de drogue ou de médicament », « détournement de médicament », « mésusage intentionnel du produit »...) ou de surdosage volontaire par tentative de suicide (« intoxication volontaire »), à l'exception d'un cas de chute.

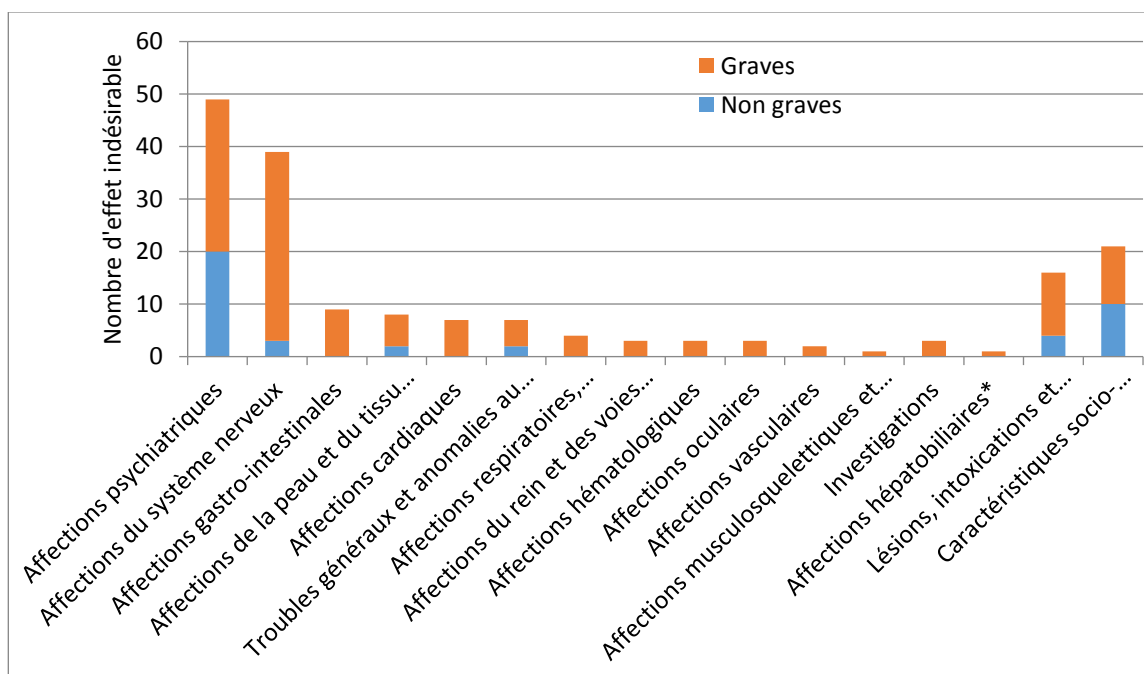


Figure 1. Répartition des effets indésirables par SOC

L'indication du traitement n'étant pas souvent retrouvée dans les observations, une analyse globale a été effectuée, incluant les formes orales comprimés et sirop. Quand elle est connue, l'indication est mentionnée en fonction des EI d'intérêt détaillés ci-dessous.

Décès (n=4)

- : patient de 20 ans aux antécédents psychiatriques traité notamment par PHÉNERGAN, NOZINAN, LAROXYL, TEGRETOL, ROHYPNOL, HALDOL qui va présenter des douleurs abdominales puis un tableau entérocolite ischémique (confirmé à anatomopathologie) à l'origine d'un choc septique et d'une défaillance multiviscérale fatale. Rôle probablement synergique des composantes anticholinergiques de ces traitements, notamment PHÉNERGAN, NOZINAN, LAROXYL.
- : patient de 63 ans traité par PHÉNERGAN, THERALENE, LEPONEX, NOZINAN, LEPTICUR pour une schizophrénie qui va développer à deux reprises un épisode d'occlusion intestinale. Le 2^{ème} épisode entraîne une hospitalisation où le patient décèdera subitement dans un contexte fortement inflammatoire et de suspicion d'entérocolite nécrosante (5 médicaments anticholinergiques).
- : patient de 17 ans retrouvé décédé chez lui dans le cadre d'une très probable consommation abusive de codéine + prométhazine (« purple drank » ; liquide rosâtre retrouvé dans un verre à ses côtés). Autopsie en faveur d'un décès par asphyxie. Analyses toxicologiques en faveur d'une prise importante de codéine et de prométhazine.
- : patient d'âge inconnu retrouvé mort chez lui avec plaie par arme à feu au niveau thoracique compatible ayant entraîné le décès par hémorragie. Analyse toxicologique retrouvant des concentrations plasmatiques supra-thérapeutiques en prométhazine (850 ng/mL, zone thérapeutique 50-300 ng/mL) et oxazepam. Rôle discuté des médicaments dans le passage à l'acte sur ce très probable suicide.

Troubles psychiatriques et troubles moteurs (4 NG et 9 G)

Il s'agit de la grande majorité des effets indésirables rapportés, concernant 13 cas (hors surdosage et abus ; cf. ci-dessous). L'indication est connue pour 8 cas : insomnie (n=3), anxiété (n=1), psychose (n=1), hypersensibilité (n=1), lumbago (n=1), prémédication (n=1). Le délai de survenue est généralement court (< 5 jours) mais quelques cas ont un délai plus long (2 mois) potentiellement en lien avec une augmentation de la posologie. L'imputabilité du PHÉNERGAN® paraît probable avec une plausibilité pharmacologique et au vu de la chronologie après l'arrêt du médicament. Des causes organiques ont été éliminées dans certaines observations.

Les troubles psychiatriques sont notamment des hallucinations, confusion, agitation ou excitation hystérique. Ces effets sont plus largement rapportés que les troubles de la conscience ou somnolences. Le PHÉNERGAN est le seul suspect dans 8 cas, avec un rechallenge positif dans 3 cas. L'évolution est inconnue pour un dossier et favorable pour les autres dossiers, après la diminution de la posologie ou l'arrêt du médicament. Ces effets psychiatriques sont probablement dus à un effet anticholinergique central de la prométhazine.

Sont également rapportés des troubles moteurs extrapyramidaux de type dyskinésie, dyskinésie tardive, akathisie, mouvements anormaux, isolément ou associé aux effets centraux psychiatriques. Ces troubles moteurs font évoquer un parkinsonisme par effet anti-dopaminergique. L'évolution est favorable dans les autres observations, après arrêt du traitement. Ces effets extrapyramidaux sont inattendus car non mentionnés dans le RCP.

A noter, un cas de troubles de la mémoire faisant suspecter une maladie d'Alzheimer, avec amélioration à l'arrêt du PHÉNERGAN chez un patient de 78 ans.

Réactions cutanées dont photosensibilité (2 NG et 4 G)

Cinq observations succinctes d'effets indésirables cutanés, notamment une réaction de photosensibilité (rechallenge positif), un érythème polymorphe, une toxidermie SAI, et deux réactions d'hypersensibilité immédiate urticarienne et un syndrome de Stevens-Johnson.

Le SJS () est un cas ancien très peu détaillé, sans éléments de chronologie : description clinique très sommaire évoquant uniquement des lésions érosives gingivales et génitales pour lesquelles un herpès bipolaire a été éliminé et la sérologie VIH est négative. Eruption cutanée ? Type ? Evolution rétablie sans détail. Autre médicament suspecté : LARIAM.

L'indication n'est connue que pour deux cas : troubles du sommeil.

Effets anticholinergiques périphériques (3 G)

Trois cas d'effet anticholinergiques périphériques (2 cas d'occlusion intestinale à type d'entérocolite nécrosante/ischémique, d'évolution fatale cité ci-dessus ; 1 cas de rétention aiguë d'urine). Ces cas comportent au moins 2 autres médicaments ayant une composante anticholinergique ayant probablement un effet synergique.

L'indication du traitement n'est pas connue précisément mais il s'agit de patients psychiatriques.

Effets hématologiques (1 G)

Un cas () de thrombopénie neutropénie centrale (hypoplasie au myélogramme) le jour d'un début de traitement par PHÉNERGAN. La chronologie paraît douteuse.

Effets respiratoires (1 G)

Un cas de détresse respiratoire avec troubles de la vigilance et désorientation spatiale chez un patient de 24 ans aux antécédents d'obésité morbide (IMC 40), de syndrome d'apnée du sommeil non appareillé, d'asthme et de trouble schizoaffectif, hospitalisé en psychiatrie. Ce patient était traité par PHÉNERGAN, XEPLION, THERALENE, NOZINAN et TERALITHE (doses inconnues). L'évolution sera favorable et les traitements seront repris. A noter que pour PHÉNERGAN et THERALENE, l'indication était « allergie ».

Situations particulières

Usage récréatif = "purple drank"

Il s'agit d'un fait nouveau de sécurité par rapport à l'enquête de pharmacovigilance de 2012 : consommation récréative du PHÉNERGAN associé à de la codéine et à un soda dans le cadre d'un usage récréatif « purple drank » (Dossier présenté à la Commission nationale des stupéfiants du 29 juin 2017.).

Il y a dans la BNPV au total 34 cas de « purple drank », rapportés en majorité par les CEIP, dont 21 cas avec des effets indésirables rapportés. Les patients ont été généralement hospitalisés pour une courte durée via les services d'urgence. Le tableau clinique est variable, probablement en fonction des quantités ingérées, et associe généralement une mydriase, une somnolence, des troubles du comportement et du langage, parfois des hallucinations et une désorientation voire une agitation. L'évolution est rapidement favorable, excepté un patient retrouvé décédé chez lui (cf. ci-dessus) probablement due à une détresse respiratoire

Il s'agit d'un usage relativement récent puisque tous les cas sont postérieurs à 2016. Ils correspondent à un usage récréatif chez les adolescents, parfois très jeunes, ou jeunes adultes (âges [min 13 - max 25 ans]). La consommation de PHÉNERGAN, généralement en comprimé 25 mg est associée à de la codéine/dextrométhorphan (NEOCODION, EUPHON sirop, TUSSIDANE, DAFALGAN CODEINE) et un soda entraînant une boisson de couleur violette. Cette consommation est parfois associée à de l'alcool ou des substances illicites (cannabis, MDMA). Cet usage récréatif, notamment permis par le statut du PHÉNERGAN® en « prescription médicale facultative », est inquiétant et semble totalement banalisé par les adolescents. Bien que maintenant bien caractérisé en France, cet usage est probablement très largement sous-notifié.

Usage récréatif

En dehors de ces cas de « purple drank », nous avons pu identifier 4 cas d'usage abusif avec des prises importantes de PHÉNERGAN dans le cadre d'une dépendance ou d'un usage récréatif (dont 1 cas avec des effets indésirables de type somnolence, tachycardie).

Surdosage

Treize cas de surdosage volontaire correspondant à des tentatives de suicide, avec une ambiguïté sur un cas de potentiel usage récréatif.

Le PHÉNERGAN (comprimé ou sirop) ou la PROMETHAZINE MONOT sont pris seuls dans 3 cas, et associés à d'autres médicaments, quasi exclusivement des psychotropes, dans les 10 autres cas. La dose ingérée n'est pas toujours connue mais il a été retrouvé jusqu'à 30 comprimés. Les effets indésirables sont principalement neurologiques (somnolence, troubles de l'équilibre, confusion, agitation, coma, possible syndrome malin des neuroleptiques), cardiovasculaires (tachycardie, hypotension) ou un syndrome

anticholinergique et peuvent nécessiter un passage en réanimation. Il n'y a pas de décès rapportés avec ces cas.

A noter un cas à l'origine d'une hépatite et encéphalopathie hépatique où le PHÉNERGAN était notamment associé à du paracétamol et de l'alcool. Il s'agit du seul cas du SOC Affections hépatiques de cette enquête. L'imputabilité du PHÉNERGAN dans cette hépatite n'est pas évaluable.

Sevrage

Deux cas de syndrome de sevrage ont été retrouvés :

- Un cas chez un nouveau-né de mère traitée par PHÉNERGAN, LARGACTIL, XANAX. Le bébé né à terme, hypotrophe est hospitalisé pour régurgitations sanglantes, bradycardie et retard du réflexe de succion. Evolution favorable.
- Un cas chez une mère mise sous PHÉNERGAN pendant la grossesse pour « incompatibilité rhésus avec le fœtus ». Le PHÉNERGAN est arrêté après l'accouchement et la mère présente des vomissements, une confusion, anxiété, agitation et troubles cardiaques, régressant après ré-administration du PHÉNERGAN. A noter que cet usage obstétrical de la prométhazine est ancien, hors-AMM et n'est plus recommandé par les sociétés savantes [11].

5.4.2. Données issues de la littérature

Effets sédatifs

Une revue de Church et al. [12] discute des effets indésirables des antihistaminiques de première génération dont la prométhazine. Il est rappelé que ces molécules entraînent, à dose thérapeutique et dès 10 mg de prométhazine per os des effets indésirables tels que somnolence diurne, sédation, fatigue, altération des fonctions cognitives et de la mémoire. Il est rappelé que même en l'absence de somnolence, la capacité à conduire un véhicule après la prise d'un antihistaminique est altérée car il n'y a pas de corrélation entre la somnolence subjective et la capacité à exécuter des tâches. Les effets sédatifs sont plus marqués en présence d'autres psychotropes sédatifs tels que l'alcool ou les benzodiazépines ou chez des sujets à risques (sujets âgés). Par ailleurs, les auteurs soulignent plusieurs situations à risque avec les antihistaminiques :

- (i) risque dans l'exécution de tâches à risque élevé telle que la conduite d'avion. Il est notamment cité une étude montrant que sur 5383 accidents d'avion fatals, 338 (6%) impliquaient des antihistaminiques de première génération (dont la prométhazine) chez les pilotes.
- (ii) risque de surdosage mortel en cas de tentative de suicide avec ces médicaments dont certains tels que le PHÉNERGAN® sont sur « prescription médicale facultative »
- (iii) toxicité cardiaque avec l'allongement de l'espace QT, notamment en cas de surdosage.
- (iii) consommation d'antihistaminiques chez les enfants avec plusieurs cas d'intoxications fatales rapportés avec d'autres antihistaminiques de première génération non phénothiaziniques.

Photosensibilité/Photoallergie

Il s'agit d'une littérature ancienne comportant au minimum 6 cas de réaction de photosensibilité ou photoallergie suite à l'administration de PHÉNERGAN oral [13-15]. Le PHÉNERGAN était utilisé pour traiter des éruptions, notamment eczématiforme, qui se sont secondairement aggravées ou étendues sur des zones photoexposées, après exposition au soleil. Ces cas sont similaires à ceux observés avec le PHÉNERGAN crème même si ils sont moins nombreux (tout comme sur les données de pharmacovigilance ci-dessus). Certains de ces cas ont été explorés avec des tests allergologiques retrouvant notamment dans un cas une sensibilité croisée avec une autre phénothiazine, la chlorpromazine. Le caractère photosensibilisant est en effet un effet de classe de ces médicaments.

Eruption cutanée

Kai et al. [16] rapporte un cas d'érythème pigmenté fixe sous prométhazine par voie orale. Un test de provocation par voie orale et un patch test à la prométhazine se sont révélés positifs. Ce patient a par

la suite eu des réactions croisées avec la péthidine et l'oméprazole, bien que leurs structures ne soient pas similaires.

Allongement de l'espace QT

Une étude clinique randomisée contre le midazolam, en double insu, a évalué les effets de 25mg de prométhazine sur la repolarisation cardiaque [17]. L'étude incluait 40 patients, 20 dans chaque groupe afin de mettre en évidence un allongement de l'espace QT corrigé de 15 ms. Un allongement du QTc a été retrouvé dans le groupe prométhazine, après administration par voie intraveineuse, à partir de 5 et 10 minutes, le mode de correction du QT. Il n'y a cependant pas de modification de la dispersion transmurale de la repolarisation. Les auteurs concluent ainsi à un risque très faible de torsade de pointe avec la prométhazine.

Par ailleurs, une étude expérimentale sur des modèles cellulaires in vitro permettant d'étudier les canaux potassique hERG retrouve un blocage de ces canaux par la prométhazine [18]. Il est par ailleurs connu que le blocage de ces canaux est à l'origine d'un allongement de l'espace QT et d'un risque important de torsade de pointes. Les auteurs concluent donc à un potentiel effet arrhythmogène de la prométhazine.

Il n'a pas été retrouvé de cas clinique de trouble du rythme dans la littérature. Les données de l'étude sur les surdosages de Page et al. [19] ne sont pas non plus en faveur de cet effet, tout comme les données de pharmacovigilance.

Surdosage

Page et al. [19] analysent dans une étude rétrospective une série de 199 patients correspondant à 237 épisodes de surdosage en prométhazine, identifiés via un centre régional de toxicologie en Australie. Il y avait 57 patients, correspondant à 78 épisodes, où la prométhazine était le seul produit ingéré. Chez ces patients, l'âge médian était de 22 ans [IQR 17-31]. La dose ingérée médiane était de 625 [350-1250] mg. Cliniquement, les patients étaient tachycardes (55%), avaient un Glasgow diminué <15 (56%) voire < 9 (6%) et présentaient des propos délirants (42%). Il n'y avait pas d'autres troubles à l'ECG en dehors de la tachycardie. Pas de convulsions, syndrome malin des neuroleptiques ou de décès rapportés. Le délire était un des signes cliniques de ces intoxications compliqué à prendre en charge selon les auteurs.

Pédiatrie

Le risque d'une possible association entre la prise de phénothiazine (alimémazine) et la mort subite du nourrisson a été évoqué au début des années 1980. Cela fait suite à une publication belge d'une série de 4 cas de mort subite du nourrisson (âge :9-22 semaines) après un traitement par alimémazine, sur les 7 cas de mort subite observés sur la période [20]. Ces nourrissons ont reçu de l'alimémazine pendant une durée moyenne de 3-6 jours pour une rhinopharyngite ou pour induire le sommeil. Par la suite, ces mêmes auteurs ont effectué une étude prospective incluant 52 cas de mort subite et 36 cas de presque « near miss » mort subite, comparés à 175 enfants témoins [21]. L'incidence de la rhinopharyngite était similaire dans les trois groupes (environ 31 %), alors que la consommation de phénothiazines était plus fréquente chez les enfants victimes d'une mort subite ou « near miss », par rapport au groupe contrôle (23 % et 22 % vs. 2 % ; P<0.01). Les auteurs ne précisent pas le type de phénothiazines reçues hormis l'alimémazine. Le mécanisme passerait par l'effet dépressur, notamment sur les fonctions respiratoires avec l'apparition d'épisode d'apnée du sommeil, et sédatif des phénothiazines [22]. Le Martindale fait également état de cas laboratoires de mort subite du nourrisson suite à la consommation de prométhazine, dans des situations de surdosage. Le Martindale recommande ainsi d'éviter d'utiliser la prométhazine en association avec d'autres dépressur respiratoires, et préconise une grande précaution chez les enfants aux antécédents personnels ou familiaux d'apnée du sommeil ou de mort subite. Ces risques sont également confortés avec des données d'expérimentation animale chez des porcelets [23]. Il est notamment retrouvé une diminution des mécanismes de protection des voies respiratoires avec des conséquences cardiovasculaires après l'utilisation de faibles doses de prométhazine. Cependant, il semble que le lien entre mort subite du nourrisson et phénothiazine ait finalement été écarté par un avis de la Commission Européenne en 1986, qui mentionnait que le risque d'apnée était en lien avec la prise de l'ensemble des médicaments sédatifs, notamment en situation de surdosage (Off J EC 1986 ; 29 : C130/25-6).

En parallèle, aux Etats-Unis, devant la survenue de plusieurs cas de dépression respiratoire suite à l'administration de prométhazine en association avec d'autres médicaments dépressur centraux,

L'American Academy of Pediatrics a engagé une réévaluation de la prométhazine et recommande un grande prudence lors de son utilisation en prémédication chez l'enfant [24]. Un « box warning » avec une contre-indication en dessous de 2 ans, et une surveillance renforcée au-delà, a d'ailleurs été ajouté par la US FDA en 2004. En effet, la revue des cas pédiatriques de pharmacovigilance par la US FDA montre un nombre important de dépression respiratoire : parmi 22 cas de détresse respiratoire chez des nourrissons entre 1,5 mois et 2 ans (théoriquement non recommandé en dessous de 2 ans), 7 enfants sont décédés. Neuf nourrissons ont reçu des doses inférieures à 1 mg/kg de prométhazine en association avec un autre traitement dépresseur respiratoire [25]. Les doses impliqués dans les cas de dépression respiratoire étaient très largement variables (entre 0,45 à 6,4 mg/kg) suggérant une importante variabilité interindividuelle en termes de sensibilité à la prométhazine, ou la présence d'interactions médicamenteuses. Des événements graves ont été retrouvés quelle que soit la voie d'administration (orale, rectale, injectable).

5.4.3. Discussion concernant la sécurité du PHÉNERGAN administré par voie orale (comprimé et sirop)

Le profil des effets indésirables rapportés en pharmacovigilance est globalement attendu (mentionnés dans le RCP), à l'exception des troubles moteurs extrapyramidaux (dyskinésies, mouvements anormaux). Il serait utile de les mentionner clairement, en plus de l'« incoordination motrice, tremblements » actuellement présents en 4.8 du RCP. Cet ajout devrait se faire de pair avec l'ajout dans la pharmacodynamie des propriétés antagonistes dopaminergiques. De plus, bien que la sédation/somnolence soit bien décrite, elle est particulièrement importante avec les antihistaminiques de 1^{ère} génération : le risque de vigilance altérée, notamment en cas de conduite de véhicule ou de machine, qui figure actuellement en 4.7 devrait figurer également en rubrique 4.4.

Concernant les propriétés allergisantes de la prométhazine, il serait plus juste de remplacer « hypersensibilité aux antihistaminiques » par « hypersensibilité à la prométhazine ou aux phénothiazines » en 4.3.

Par ailleurs, deux cas d'entérococolite d'évolution fatale chez des patients recevant plusieurs médicaments anticholinergiques sont notables, avec une imputabilité probable du PHÉNERGAN® du fait de sa forte composante anticholinergique. Bien que le risque de constipation sévère voire d'akinésie colique avec nombreux neuroleptiques soit connu des psychiatres, le fait que le PHÉNERGAN® soit utilisé en tant que somnifère ou antihistaminique peut induire non identification de ce risque. Il serait utile de rajouter en 4.4 que ce risque de constipation sévère voire d'entérococolite est majoré lors de l'association à d'autres neuroleptiques ou médicaments anticholinergiques (en plus du risque chez le sujet âgé comment mentionné dans le RCP actuel).

Enfin, un cas de détresse respiratoire avec troubles de la conscience survenant chez un patient psychiatrique, asthmatique et obèse, traité par 3 phénothiazines (PHÉNERGAN, NOZINAN et THERALENE), et faisant évoquer le rôle dépresseur respiratoire de cette classe pharmacologique, bien connu en pédiatrie (cf. ci-dessus).

Le principal fait nouveau de sécurité par rapport à l'enquête de pharmacovigilance de 2012 est l'usage récréatif dans le cadre de la consommation de « purple drank ». Cet usage épidémique est malheureusement très développé aux Etats-Unis et commencent à s'implanter en France comme le montre les données de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Les consommateurs sont des adolescents ou jeunes adultes, le plus jeune cas ayant 13 ans. Au regard de ce risque majeur de santé publique, il semble indispensable d'inscrire le PHÉNERGAN sur liste I (prescription médicale obligatoire). Par ailleurs, étant donné ce risque d'usage récréatif et la posologie recommandée dans l'insomnie (1-2 comprimés le soir, pendant une période brève de 2 à 5 jours), une limitation du nombre de comprimés par boîte à 10 (au lieu de 20 actuellement) est à envisager.

Les données de pharmacovigilance ne comportent pas de cas pédiatriques dans le cadre d'un usage du PHÉNERGAN dans l'AMM (uniquement des cas d'usage récréatif, de surdosage volontaire et de sevrage néonatal). Cependant, étant donné l'analyse des données de la FDA rapportant des cas de mort subite du nourrisson et l'étude belge, il convient de contre-indiquer la forme sirop en dessous de 2 ans, voire de 6 ans en fonction des alternatives thérapeutiques dans cette classe d'âge pour les manifestations allergiques. Le PHÉNERGAN est ainsi actuellement contre-indiqué en dessous de 2 ans aux Etats-Unis. La question d'une mise en garde voire contre-indication chez les patients adultes aux antécédents d'apnée du sommeil ou ayant d'autres traitements dépresseurs respiratoires peut également se discuter au regard du cas retrouvé et des données de la forme injectable.

Enfin, si le laboratoire retire l'indication dans le traitement des manifestations allergiques comme proposé en 2011 et étant donné les recommandations actuelles en allergologie, la forme sirop n'a plus de raison de rester commercialisée.

Références bibliographiques

11. CNGOF. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. Vol. XXV. Paris; 2001. 151 p.
12. Church MK, Maurer M, Simons FER, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. avr 2010;65(4):459-66.
13. Tzanck null, Sidi null, Mazalton null, Kohen null. [Two cases of dermatitis from Phénergan with photosensitization]. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr*. oct 1951;58(4):433.
14. Newill RG. Photosensitivity caused by promethazine. *Br Med J*. 30 juill 1960;2(5195):359-60.
15. Epstein S, Rowe RJ. Photoallergy and photocross-sensitivity to Phénergan. *J Invest Dermatol*. nov 1957;29(5):319-26.
16. Kai Y, Okamoto O, Fujiwara S. Fixed drug eruption caused by three unrelated drugs: promethazine, pethidine and omeprazole. *Clin Exp Dermatol*. oct 2011;36(7):755-8.
17. Owczuk R, Twardowski P, Dylczyk-Sommer A, Wujtewicz MA, Sawicka W, Drogoszewska B, et al. Influence of promethazine on cardiac repolarisation: a double-blind, midazolam-controlled study. *Anaesthesia*. juin 2009;64(6):609-14.
18. Jo S-H, Hong H-K, Chong SH, Lee HS, Choe H. H(1) antihistamine drug promethazine directly blocks hERG K(+) channel. *Pharmacol Res*. nov 2009;60(5):429-37.
19. Page CB, Duffull SB, Whyte IM, Isbister GK. Promethazine overdose: clinical effects, predicting delirium and the effect of charcoal. *QJM*. févr 2009;102(2):123-31.
20. Kahn A, Blum D. Possible role of phenothiazines in sudden infant death. *Lancet*. 18 août 1979;2(8138):364-5.
21. Kahn A, Blum D. Phenothiazines and sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. juill 1982;70(1):75-8.
22. Kahn A, Hasaerts D, Blum D. Phenothiazine-induced sleep apneas in normal infants. *Pediatrics*. mai 1985;75(5):844-7.
23. McKelvey GM, Post EJ, Jeffery HE, Wood AK. Sedation with promethazine profoundly affects spontaneous airway protection in sleeping neonatal piglets. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. nov 1999;26(11):920-6.
24. Reappraisal of lytic cocktail/demerol, Phénergan, and thorazine (DPT) for the sedation of children. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. *Pediatrics*. avr 1995;95(4):598-602.
25. Starke PR, Weaver J, Chowdhury BA. Boxed warning added to promethazine labeling for pediatric use. *N Engl J Med*. 23 juin 2005;352(25):2653.

6. Evaluation du rapport Bénéfice/Risque du Phénergan administré par voie injectable

6.1. Données d'efficacité dans le traitement symptomatique de l'urticaire aiguë

Toutes les données fournies par le laboratoire sont issues de la littérature. La bibliographie fournie repose principalement sur l'utilisation des antihistaminiques par voie orale dans la prise en charge de l'urticaire chronique.

Il existe relativement peu de publications portant sur l'efficacité de la prométhazine quelle que soit sa voie d'administration ou d'études de comparaison avec d'autres molécules antihistaminiques bien que celles-ci sont largement utilisées. Les articles fournis sur la voie injectable portent essentiellement sur des cas rapportés de pharmacovigilance.

6.1.1. Données de la littérature

- Rationnel pharmacologique

Les antihistaminiques par voie orale, injectable et locale sont utilisés depuis une soixantaine d'années dans le traitement des manifestations immuno-allergiques (rhinite allergique, asthme, hypersensibilité médicamenteuse, allergies cutanées, urticaire) en raison de leur activité antiallergique et antiprurigineuse [Martindale 2017 ; Skidgek et al 2011]. De plus, les antihistaminiques par voies locale

ou injectable exercent également un effet anesthésique local en diminuant l'activité des récepteurs sensoriels cutanés permettant de soulager la douleur et le prurit [American Society of Health-System Pharmacists 2017 AFHS 2017, Martindale 2017].

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine notamment sur la peau, les vaisseaux et les muqueuses conjonctivales, nasales, bronchiques et intestinales.

La solution injectable de chlorhydrate de prométhazine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'urticaire aiguë et les réactions immuno-allergiques aiguës médiées par l'histamine.

Elle est aussi utilisée aux Etats-Unis² notamment, pour la sédation, comme antiémétique préventif ou curatif associé à l'anesthésie et pour réduire l'anxiété du patient, mais aussi comme adjuvant aux analgésiques pour le contrôle de la douleur post-opératoire [FDA 2009, Martindale 2017]. La prométhazine est ainsi de plus en plus utilisée en France hors AMM en prémédication des protocoles de chimiothérapie pour se substituer à Polaramine lorsque celle-ci n'est pas disponible pendant les périodes de rupture de stock.

Elle se caractérise par :

- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale,
- un effet anticholinergique lui conférant une activité antiémétique, mais également à l'origine d'effets indésirables,
- un effet adrénolytique périphérique et anti-sérotoninergique adrénergiques, à l'origine d'effets indésirables périphériques, notamment hémodynamiques (hypotension orthostatique).

Le Martindale référence le chlorhydrate de prométhazine administrée par voie injectable comme antihistaminique à injecter en IM profonde de préférence dans le traitement des manifestations immuno-allergiques lorsque la voie orale n'est pas possible [Martindale 2017].

6.1.2. Données issues des études cliniques

Il n'y a pas d'études cliniques démontrant l'efficacité du chlorhydrate de prométhazine par voie injectable dans l'indication de la prise en charge de l'urticaire aiguë (voir 5.1 Données d'efficacité dans le traitement de l'urticaire).

Hors AMM, une étude a testé l'intérêt du chlorhydrate de prométhazine en prophylaxie de réactions anaphylactiques induites par un anti venin de serpent. L'efficacité de la prométhazine en prophylaxie n'a pas été mise en évidence.

<p>Sequential randomized and double blind trial of promethazine prophylaxis against early anaphylactic reactions to antivenom for bothrops snake bites, Hui Wen Fan et al., 1999, BMJ vol. 318</p>	<p>Etude randomisée en double aveugle versus placebo. Injection de 25mg de prométhazine IM 15 à 20 minutes avant l'anti-venin</p>	<p>Survenue et intensité des réactions immuno-allergiques à type d'urticaire dans les 24heures à partir de l'injection de l'anti venin. .faible : urticaire limité, rougeur de la face, toux, enrouement .modéré : urticaire étendu, nausées, vomissement, crampes abdominal, diarrhée, bronchospasme .sévère : œdème de Quincke, hypotension, choc</p>	<p>Aucun intérêt révélé de la prométhazine dans la prophylaxie des réactions précoces à l'anti venin de serpent comparé au placebo. - distribution comparable du nombre de réaction anaphylactique - manifestation et sévérité comparable avec plus de réactions modérées pour le placebo (P=0.29). - différence de réaction en fonction du type d'anti venin administré (P=0.432)</p>
---	---	--	---

² FDA 2009 Promethazine hydrochloride injection, USP is approved for a variety of uses including allergic reactions, sedation, motion sickness, nausea, and vomiting associated with anesthesia and surgery, and as an adjunct to analgesics for control of postoperative pain.

La majorité des données issues de la bibliographie qui fait référence à l'administration de la prométhazine par voie intraveineuse sont des événements de pharmacovigilance (case report) et des revues de la littérature concernant des accidents d'injections.

Les différentes situations d'utilisation de la prométhazine sont les suivantes :

Dans le cadre de l'AMM :

- **Urticaire aiguë** pendant l'anesthésie induite par succinylcholine [case report : Matafavi, 1971], **anaphylaxie** suite aux piqûres de guêpe et d'abeille (étude observationnelle, ELLIS, 2013)

D'autre part hors AMM :

- Traitement de **nausées et/ou de vomissement** post-opératoire [Malesker 1999], de la gastro-entérite [Foret 2009], la crise migraineuse [Paparella 2007], ou de la femme parturiente en travail [Web 1968]
- **Induction de l'anesthésie** [Keene, 2006]
- Polythérapie de la crise drépanocytaire [Foret 2009]
- Syndrome grippal [Paparella, 2007]

Au total l'utilisation du chlorhydrate de prométhazine par voie injectable est peu rapportée dans la littérature. Aucune donnée d'efficacité n'est retrouvée dans l'indication de l'urticaire aiguë.

L'urticaire chronique idiopathique est choisie comme un modèle clinique des manifestations urticariennes, puisque la physiopathologie sous-jacente est semblable, indépendamment de l'étiologie, et parce que les patients chroniques peuvent être plus facilement recrutés prospectivement. La libération d'histamine étant un facteur responsable de toutes les pathologies urticariennes, il est attendu que le chlorhydrate de prométhazine soit efficace dans le soulagement des symptômes des autres manifestations urticariennes, en plus de l'urticaire chronique idiopathique, ainsi qu'il est recommandé dans les directives cliniques.

Aussi si une efficacité est démontrée dans l'urticaire chronique, cette efficacité peut être extrapolée dans l'urticaire aiguë.

Par ailleurs, l'efficacité du chlorhydrate de prométhazine peut être extrapolée à partir des données avec les antihistaminiques H1 administrés par voie orale dans l'urticaire chronique et de quelques études comparatives entre molécules.

6.1.3. Alternatives thérapeutiques

Il existe deux autres **antihistaminiques H1 injectables** :

- POLARAMINE 5mg/ml : dexchlorphéniramine, anti-H1 à structure propylamine
- HYDROXYZINE 100mg/2ml solution injectable, anti-H1 dérivés de la pipérazine non apparentée chimiquement aux phénothiazines.

Comme alternative à la prométhazine par voie intraveineuse, seule **POLARAMINE** a une indication dans le **traitement de l'urticaire aiguë**.

L'hydroxyzine est indiquée dans la prise en charge des manifestations mineures de l'anxiété et en prémédication à l'anesthésie générale. En outre, des restrictions d'utilisations ont été mise en place devant le risque d'allongement du QT.

Les autres antihistaminiques à **usage systémique** utilisés dans le traitement de l'urticaire sont disponibles sous **forme orale** en comprimé, solution buvable ou sirop.

(Cf. tableaux C, D et F)

6.1.4. Avis de la commission de transparence de la HAS

Pas d'avis de la commission de transparence de la HAS.

6.1.5. Recommandations de la prise en charge de l'urticaire aiguë

La recherche de recommandations dans la prise en charge de l'urticaire indique l'existence de recommandations pour l'urticaire chronique.

Cependant quelques articles et sites internet abordent la prise en charge de l'urticaire aiguë.

- Discussions sur la prise en charge de l'urticaire aiguë

Ellis en 2013 émet des recommandations au vu des effets indésirables liés à l'administration de prométhazine dans l'anaphylaxie. Il préconise d'éviter l'utilisation des antihistaminiques H1 en routine et de les réserver, par voie orale, aux symptômes gênants de l'urticaire aiguë tel que le prurit.

De son côté, Grissinger en 2009 a rédigé des conseils pour l'administration de PHÉNERGAN® afin de prévenir les lésions tissulaires. Outre la nécessité de diluer et d'administrer très lentement la perfusion, il propose d'interdire la voie intraveineuse au profit de la voie intramusculaire stricte. Il recommande d'utiliser autant que possible les alternatives disponibles, notamment dans la prise en charge des nausées et vomissements post-opératoires.

Enfin, le service des urgences des hôpitaux de Cochin-Hôtel Dieu à Paris a mis en ligne en 2015 sur le site internet urgences-serveur.fr, un protocole de prise en charge différentiel de l'urticaire superficiel, profond et l'anaphylaxie. Dans la prise en charge thérapeutique, il recommande en première intention l'injection d'adrénaline ainsi que de Polaramine en cas de signes cutanéomuqueux. La prise en charge symptomatique à la sortie peut alors comporter des antihistaminiques *per os* sur une courte période (Xyzall, Atarax, Polaramine). La prométhazine ou PHÉNERGAN n'est pas citée.

- Recommandations de la prise en charge de l'urticaire chronique (voie orale/hors AMM)

L'académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique (EAACI) recommande, dans la prise en charge de l'urticaire, l'utilisation en première ligne d'antihistaminiques H1 de deuxième génération, puis d'augmenter les doses ou de changer de molécules en deuxième ligne. Enfin, en cas de symptômes persistants, l'association des antihistaminiques H1 avec l'omalizumab, la ciclosporine A ou le montelukast doit être envisagée.

Ainsi, les molécules de première génération telle que la prométhazine ne sont plus recommandées du fait de leurs effets indésirables anticholinergiques et sédatifs sur le système nerveux central. [Zuberbier, Aberer et al, The EAACI/GALEN/EDF/WAO Guidelines for the definition, classification, diagnosis, and management of urticarial: the 2013 revision and update, 2013]

6.1.6. Discussion concernant le bénéfice du Phénergan administré par voie injectable

Il n'y a pas d'étude expérimentale évaluant l'intérêt de la prométhazine par voie injectable dans la prise en charge de l'urticaire aiguë. L'efficacité de la prométhazine injectable est extrapolée à partir des données d'efficacité de la prométhazine et des autres antihistaminiques H1 de première génération administrés par voie orale dans l'urticaire chronique.

Il s'agit d'études réalisées entre 1980 et 2010 avec la forme orale de prométhazine. Les critères d'évaluation clinique sont peu robustes (le plus souvent auto-évaluation par le patient). Ainsi, deux essais randomisant 64 patients montrent l'efficacité de PHÉNERGAN® *per os* versus placebo dans l'urticaire chronique idiopathique (hors AMM PHÉNERGAN® 2,5% injectable).

Le Martindale référence le chlorhydrate de prométhazine administrée par voie injectable comme antihistaminique indiqué dans le cadre de réactions immuno-allergiques de type urticaire et injecté en intramusculaire profond ou en perfusion IV lorsque la voie orale n'est pas possible.

Il existe d'autres alternatives à ce produit dans l'indication revendiquée. Comparée à celles-ci cet antihistaminique ne se positionne pas en première ligne et induit des effets indésirables sédatifs. En pratique, il est recommandé de privilégier les antihistaminiques H1 de deuxième génération par voie orale dans la prise en charge de l'urticaire aiguë ou chronique.

En pratique, la prise en charge thérapeutique de l'urticaire aiguë et du choc anaphylactique repose plus sur la POLARAMINE et l'adrénaline injectable, que sur la prométhazine qui n'est pas généralement recommandée.

Références bibliographiques

- [1] F. Estelle and al. Histamine and H1 – antihistamines: celebrating a century of progress, *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1139-50.
- [2] Site internet AFHS: www.medicinescomplete.com/mc/ahfs/current/a382752.htm [Accessed 08-2017].
- [3] Randal A Skidgel et al. Histamine, Bradykinin, and their Antagonists. In Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Twelfth Edition. Laurence L. Brunton. 2011. Pp911-35.
- [4] C. Cantisani et al. Tropical Promethazine Side Effects: Our Experience and Review of the literature. *BioMed Research International* vol 2013.
- [5] Kalz F, Fekete Z. The use of Promethazine as a local Anesthetic. *Can Med Assoc J*. 1960 Apr 16;82:833-4.
- [6] Martindale: The Complete Drug Reference (online). Micromedex. Promethazine hydrochloride. <<http://www.micromedexsolutions.com>> [Accessed 08-2017].
- [7] Sequential randomized and double blind trial of promethazine prophylaxis against early anaphylactic reactions to antivenom for bothrops snake bites, Hui Wen Fan et al., 1999, *BMJ* vol. 318.
- [8] Accidental Intra-arterial Injection of promethazine HCL during General Anesthesia: Report of a Case, H. Mostafavi and M. Samimi, 1971, *Anesthesiology*, V.35 N.6.
- [9] Parenteral antihistamines cause hypotension in anaphylaxis, Letter to the Editor, C. Ellis and S. Simon, 2013, *Emergency Medicine Australia*.
- [10] Extravasation of I.V. promethazine, M.A. Malesker et al., 1999, *Am J Health-Syst Pharmacists* vol.56.
- [11] The dangers of Intravenous Promethazine Administration, S. Paparella et al., 2007, *J. of Emergency Nursing* 33:53-6.
- [12] Accidental arterial injections, G.A. Webb and N. Lampert, 1968, *Am J Obst & Gynecology* vol.101 n°3
- [13] Accidental Intra-arterial Injection: A case Report, New Treatment Modalities, and a Review of the literature, John R. Keene et al., 2006, *J Oral Maxillofac Surg*.
- [14] Necrosis Caused by Intra-arterial Injection of Promethazine: Case Report, A.L. Foret et al., 2009, *J Hand Surg* 34A:919-923.
- [15] Relative efficacy of seven common H1 receptor antagonist antihistamines in chronic idiopathic urticarial, Mohan Singh and S kaur, 1987, *Indian J dermatol Venereol Leprol*, 53: 158-161.
- [16] Cetirizine versus Hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria, Breneman, 1996, *Ann of Pharmacotherapy*, 30(10): 1075-9
- [17] A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria, Finn AF et al., 1999, *J Allergy Clin Immunol* 104(5): 1071-8
- [18] Preventing serious tissue injury with intravenous Promethazine (Phénergan), Matthew Grissinger, 2009, *Medication Errors P&T* vol.34 No.4
- [19] Urticaire superficiel, urticaire profond et anaphylaxie, Dr Chossat Nicolas, et al. (SAU HTD-Cochin), 2015 <http://www.urqences-serveur.fr/urticaire-superficiel-urticaire,106.html> [consultation 09/2017]
- [20] The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticarial: the 2013 revision and update, T Zuberbier et al., 2014, *European Journal Of Allergy and Clinical Immunology*, 868-887
- [21] Conférence de consensus, Prise en charge de l'urticaire chronique, Société française de Dermatologie et HAS, 2003, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272211/fr/prise-en-charge-de-l-urticaire-chronique
- [22] Les urticaires : Traitement – Les recommandations européennes, présentation PowerPoint 9^{ème} Congrès Francophone d'Allergologie 15-18 avril 2014, HUEP Tenon, CIMI Paris. (<http://www.congres-allergologie.com/images/client/236/files/presentations/7327/M8-SoriaAng%C3%A8le.pdf>)
- [23] Poluzzi E, Raschi E, Godman B, Koci A, Moretti U, Kalaba M, et al. Pro-arrhythmic potential of oral antihistamines (H1): combining adverse event reports with drug utilization data across Europe. *PloS One*. 2015;10(3):e0119551.

6.2. Données de sécurité du PHÉNERGAN administré par voie injectable

6.2.1. Données issues de la base nationale de pharmacovigilance et du laboratoire

6.2.1.1. Cas notifiés (forme injectable)

Le tableau ci-dessous synthétise l'ensemble des cas notifiés.

	Laboratoire(s)	CRPV	TOTAL
Nombre de cas	34	100	134
Nombre de doublons	34	-	34
Nombre de cas exclus de l'analyse	0	10	10
Nombre de cas analysés	0	90	90
Source			
~ professionnels de santé	-	89	89
~ patients	-	1	1
Gravité			
~ grave	-	59	59
~ non grave	-	31	31
Nombre de cas de décès	-	2	2
Patient			
~ Age moyen ± écart type		57,9 ± 21,2	57,9 ± 21,2
~ Sexe	Masculin	41	41
	Féminin	49	49

Les cas exclus de l'analyse l'ont été majoritairement en raison du manque d'information du cas, généralement ancien, ne permettant pas de retenir une imputabilité pour le PHÉNERGAN.

Cas exclus

: érythème facial survenu après PHÉNERGAN, SOLUMEDROL et ERBITUX. Traitement par PHÉNERGAN permettant une résolution rapide

: chronologie pas en faveur d'une imputabilité du PHÉNERGAN

: cas ancien, pas d'effet codé ni de narratif

: cas ancien non analysable

: cas ancien non analysable

: cas ancien, médicament suspect DOLOSAL

: cas ancien non analysable

: cas ancien non analysable

: cas ancien non analysable

: cas ancien non analysable

A noter 2 cas pédiatriques (8 et 12 ans) alors que le produit est contre-indiqué en dessous de 15 ans.

Résultats de l'analyse (forme injectable)

Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des effets indésirables analysés pour la période 1985-29/11/2017 (cas BNPV) et pour la période 2007-/04/2017 (cas laboratoire).

Classement par SOC	Nb. d'EI	Nb. d'EI	Nb. d'EI
	Non graves	Graves	Total (NG et G)
Affections du système nerveux	41	79	120
Affections psychiatriques	16	37	53
Affections gastro-intestinales	2	14	17
Affections vasculaires	2	10	12
Affections hématologiques et du système lymphatique	0	6	6
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	0	4	4
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	0	4	4
Affections cardiaques	2	1	3
Affections du rein et des voies urinaires	1	2	3
Affections oculaires	0	3	3
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	0	2	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1	0	1
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales*	0	1	1
Affections du système immunitaire	0	1	1

Investigations	0	1	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	1	1	2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	8	20	28
TOTAL	74	186	261

* un cas de fausse couche spontanée (cf. ci-dessous)

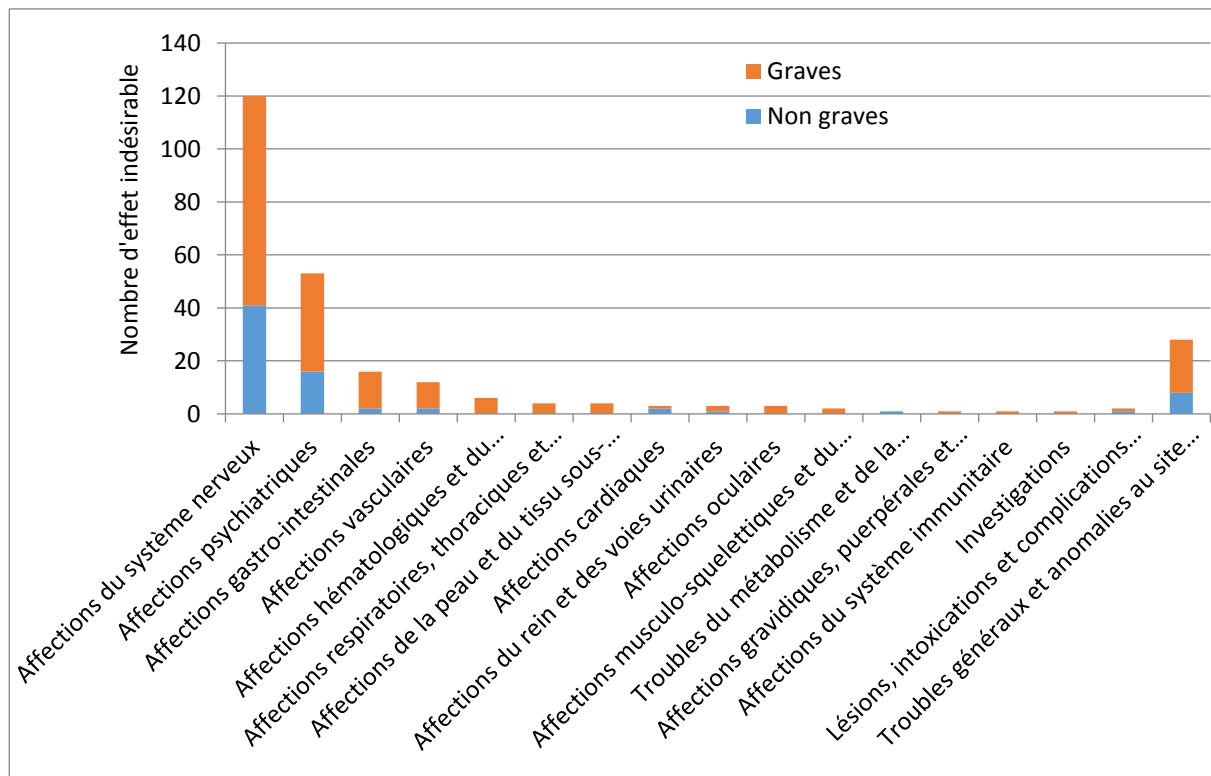


Figure 1. Répartition des effets indésirables par SOC

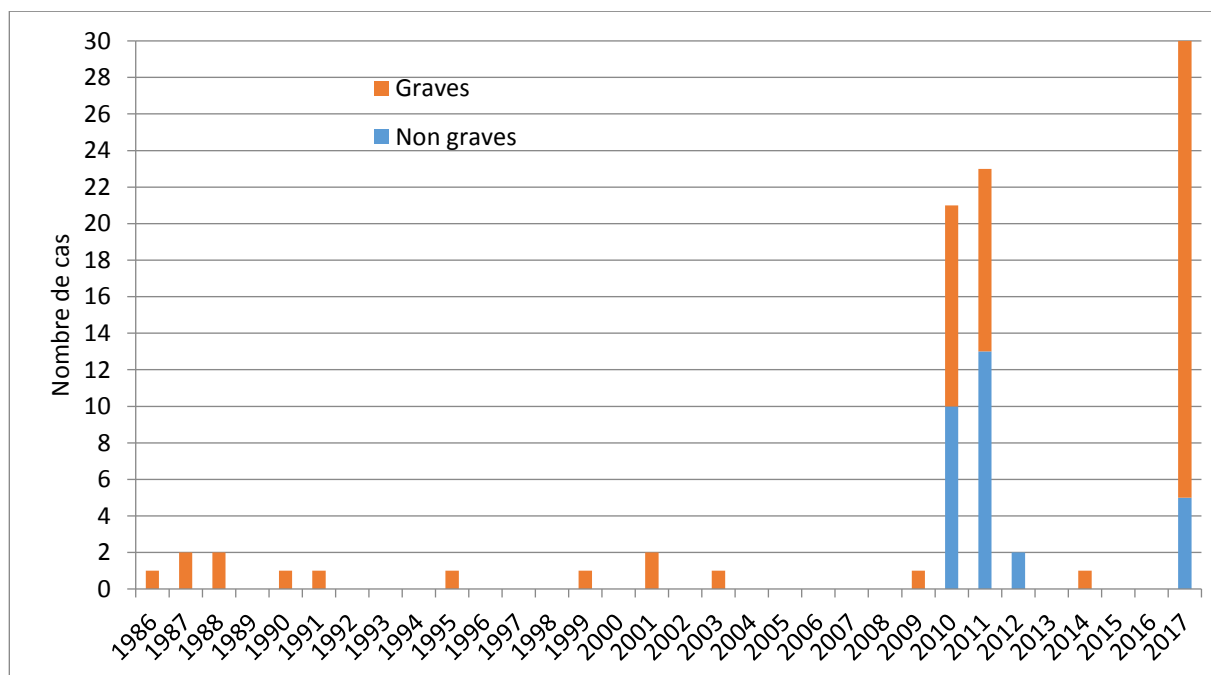


Figure 2. Analyse de la notification des cas non graves et graves au cours du temps

On observe une notification spontanée limitée au maximum à un cas par an, excepté deux clusters importants fin 2010-début 2011 et début 2017 avec respectivement 44 et 30 cas, en lien avec les difficultés d’approvisionnement en POLARAMINE IV et d’un report de prescription sur PHÉNERGAN injectable pour un usage hors-AMM en prémédication.

Les effets indésirables ont été observés dans le cadre de l’utilisation de PHÉNERGAN injectable dans les indications suivantes :

Prémédication (chimiothérapie, anticorps monoclonaux, immunoglobulines, dialyse, fer injectable)	56 cas (62%)
Anaphylaxie (urticatoire, œdème, piqure d’insecte, prurit, érythème)	22 cas (24 %)
Psychose	3 cas (3%), dont 2 décès (cf. ci-dessous)
« Allergie médicamenteuse »	1 cas
Vomissements gravidiques	1 cas (cf. ci-dessous)
Inconnue	7 cas (8%)

L’indication majoritaire est donc la prémédication (hors AMM). Le profil des effets indésirables ne semble pas différent en fonction des différentes indications.

Décès (n=2)

- : patiente psychotique de 48 ans traitée au long cours par TERCIAN. Prémédication pour le retrait d’un stérilet par PHÉNERGAN 1 ampoule 50 mg IM, LARGACTIL 1 ampoule, DOLOSAL 1 ampoule et ATROPINE, avec au décours survenue d’une fausse route et décès malgré désobstruction laryngée et réanimation. Rôle du PHÉNERGAN inconnu.
- : mort subite (sans plus d’information) chez une patiente de 28 ans psychotique chronique, 5 heures après l’administration en IM d’une ampoule 50 mg de PHÉNERGAN, d’une ampoule de LARGACTIL et d’une ampoule de DOLOSAL. Rôle du PHÉNERGAN inconnu.

Troubles psychiatriques et troubles moteurs (27 NG et 40 G, incluant 3 MEJPV)

Il s’agit de la très grande majorité des effets indésirables rapportés, concernant 67 cas (65 adultes et 2 enfants de 8 et 12 ans), avec un tableau neuromusculaire et psychiatrique relativement typique. L’analyse de l’âge ces patients montre que sur ces 67 observations, 34 (51%) correspondent à des patients de plus de 65 ans (jusqu’à 89 ans).

Dose et mode d’administration

Le PHÉNERGAN était administré par voie IV dans 62 cas, par voie IM dans 2 cas et inconnu dans 3 cas. Pour les administrations par voie IV, la dose était de 50 mg dans 39 cas, 25 mg dans 1 cas, 100 mg dans 2 cas et inconnue dans 21 cas, même si l’on suppose qu’il s’agissait d’une ampoule (50 mg).

La vitesse de perfusion n’est malheureusement pas connue dans la majorité des dossiers. Quand ces données sont présentes, l’administration se fait en IV directe dans 7 cas (dont 4 rapportés en erreurs cf. ci-après), en IV lente ou en perfusion sur 10 à 40 minutes pour les autres observations. Parmi les 6 patients qui ont eu une IV directe avec certitude, 3 cas sont graves, avec des tableaux cliniques particulièrement sévères avec notamment des tremblements des membres, et 3 sont non graves. Au vu des données éparses sur le mode d’administration, il n’a pas été retrouvé d’association avec la sévérité des tableaux cliniques.

Délai

Le délai de survenue, quand il est précisément décrit, est très rapide avec les premiers signes cliniques débutant dès la fin de l’administration ou dans l’heure suivant l’administration de PHÉNERGAN.

Tableau clinique

Les troubles sont principalement une somnolence importante, voire altération de la conscience ou un coma (2 cas), associés à un état confusionnel, une dysarthrie/troubles de la parole ainsi qu’à des vertiges/troubles de l’équilibre. Il peut également y avoir, dans environ un quart des cas, des

hallucinations ainsi qu'une agitation importante, pouvant alterner ou non avec la sédation. L'agitation est potentiellement secondaire aux hallucinations et/ou à la confusion. Ces réactions d'excitation qui pourraient être qualifiées de « paradoxales », sont probablement en lien avec un effet anticholinergique central.

Sont également rapportés des troubles moteurs extrapyramidaux de type dyskinésie, hypotonie, hémiparésie, paresthésie, myoclonies, mouvements anormaux, syndrome extrapyramidal. Ces troubles moteurs sont systématiquement, à l'exception d'un cas de dyskinésie des 4 membres, associés à des effets centraux psychiatriques de type sédation ou excitation/confusion. Ces troubles moteurs font évoquer un parkinsonisme par effet anti-dopaminergique.

Il y a également la présence d'une rétention urinaire dans 2 cas (effet anticholinergique).

Evolution

L'évolution est rapidement favorable et les EI disparaissent généralement dans les quelques heures jusqu'à une douzaine d'heures après l'administration de PHÉNERGAN.

Imputabilité française

Le PHÉNERGAN est le seul médicament suspect dans la quasi-totalité des cas, excepté 5 cas où la méthylprednisolone également administrée en prémédication est considérée comme co-suspecte dans la survenue de ces EI neuro-psychiatriques. Le rôle du PHÉNERGAN dans ces observations semble donc vraisemblable, avec une plausibilité pharmacologique. Ces effets sont attendus et figurent au RCP, excepté les dyskinésies et mouvement anormaux.

Les 3 cas graves de mise en jeu du pronostic vital correspondent à la survenue de myoclonies nécessitant une prise en charge adaptée avec notamment l'administration de RIVOTRIL pour suspicion de crise épileptique dans 2 cas. La dose de PHÉNERGAN était de 50 mg dans 2 cas et inconnue dans le 3^{ème} cas.

Effets vasculaires et cardiaques

Ces effets ont été notés dans les observations des troubles neuro-psychiatriques décrits ci-dessus et n'ont pas été observés isolément. Concernant les effets vasculaires, dans 8 cas il y a eu une hypotension (avec une tachycardie dans 2 cas) et dans 3 cas à une hypertension. Ces effets sont inattendus car ne figurant pas au RCP. L'hypotension par vasodilatation périphérique est plausible pharmacologiquement avec les effets adrénolytiques périphériques de la prométhazine.

Concernant les effets cardiaques, dans 1 cas il y a eu un passage en fibrillation auriculaire chez une patiente diabétique mais sans antécédent cardiaque. Il a été retrouvé une hypokaliémie à 2,9 mmol/L à la biologie. L'évolution est inconnue (non rétablie au moment de la déclaration) et le patient allait être hospitalisé pour exploration de cette fibrillation auriculaire. Le rôle du PHÉNERGAN dans cette fibrillation auriculaire est difficilement analysable.

Réaction anaphylactique (1 G)

Un cas de choc anaphylactique avec oedème de Quincke chez une patiente de 18 ans ayant reçu du PHÉNERGAN, de l'ATROPINE, du FLAXEDIL (curare) et du PENTOTHAL. Il s'agit d'un cas ancien non documenté, sans éléments chronologique ni sémiologique. Le récit mentionne uniquement un test de transformation lymphocytaire et un test de dégranulation des basophiles humains négatif pour PHÉNERGAN, PENTOTHAL et FLAXEDIL, semblant éliminer l'imputabilité du PHÉNERGAN.

Malaise avec vertige (1 NG et 2 G)

Trois cas de malaise avec vertige, céphalées, asthénie et frissons sans que soit particulièrement mentionné une hypotension, survenant au cours ou rapidement après l'administration du PHÉNERGAN.

Troubles hématologiques (4 G)

Quatre cas de leucopénie avec agranulocytose, dont un cas associé à une anémie. Le délai de survenue est entre 4 et 22 jours. Il y a toujours d'autres médicaments suspects et il est impossible d'établir avec certitude une imputabilité du PHÉNERGAN par rapport aux autres médicaments suspectés, dont le délai est également compatible. L'évolution est favorable après l'arrêt du PHÉNERGAN et des autres

médicaments suspectés. Un myélogramme a été réalisé dans un cas, montrant une régénération atypique après une probable cytopénie médicamenteuse.

Ischémie périphérique (2 G)

Un unique cas () rapporté d'ischémie de la main, associée à une douleur et œdème du membre, après administration de PHÉNERGAN IV (dose inconnue) au pli du coude, sans plus de précision.

Un cas () rapporte également une douleur dans le bras perfusé avec engourdissement et brûlure au site d'injection. La chronologie avec douleur survenant durant l'injection fait plutôt évoquer une extravasation. Régression des effets le lendemain.

Une sensation de brûlure dans le membre perfusé est également mentionnée dans un cas (), associé à un tableau de confusion et d'hypotension suite à l'administration de PHÉNERGAN.

Il s'agit d'un effet indésirable inattendu car ne figurant pas au RCP du PHÉNERGAN injectable.

Le risque de d'atteinte sévère avec gangrène, pouvant aller jusqu'à l'amputation, suite à l'administration du PHÉNERGAN injectable a été identifié par la US FDA avec une communication dès 2009 [26]. Ce risque a été identifié en cas d'injection non intentionnelle par voie intra-artérielle ou en cas d'extravasation. La voie recommandée est désormais l'IM profonde. En cas de nécessité d'administration par voie IV, la US FDA recommande une perfusion avec une concentration maximale de 25 mg/mL et un débit maximal de 25 mg/min. En cas de douleur au site d'injection, la perfusion doit alors être immédiatement arrêtée et la possibilité d'une insertion du cathéter en intra-artériel ou d'une extravasation doit être suspectée. Les cas d'ischémie périphériques avec gangrène digitale sont bien décrits dans la littérature (cf. ci-après).

Interactions (n=5)

Sédation et dépression respiratoire (4 G)

: quatre observations (62 ans, 66 ans, 70 ans, 75 ans) de somnolence/sédation importante (coma) avec confusion, associée à une dépression respiratoire (pause respiratoire et même arrêt respiratoire) pour trois d'entre eux. Ces patients avaient reçu du PHÉNERGAN en IV lente (dose 50 mg dans 3 cas, 100 mg dans 1 cas) en prémédication d'une chimiothérapie suite à la rupture de stock en POLARAMINE. Ils étaient également tous les 4 traités par un morphinique (oxycodone dans 2 cas, morphine dans 1 cas, tramadol dans 1 cas) et, pour 3 d'entre eux par de la gabapentine/prégabaline. Il y a eu une évolution favorable dans les heures qui ont suivi, et notamment une antagonisation efficace par Naloxone dans 2 cas.

Dans ces 4 cas, la dépression respiratoire est très probablement le fait d'une interaction pharmacodynamique impliquant plusieurs médicaments dépresseurs centraux. Ces patients étaient traités au long cours par morphinique, avec une bonne tolérance. Ce tableau de dépression respiratoire n'est pas retrouvé dans les autres cas avec un tableau de sédation/troubles neuropsychiatriques cités plus haut. Ces cas font évoquer les cas de dépression respiratoire rapportés en pédiatrie dans la littérature, notamment chez des enfants de moins de 2 ans (cf. analyse de la littérature pour PHÉNERGAN par voie orale).

Ces effets sont inattendus car non mentionnés dans le RCP.

Syndrome malin des neuroleptiques (1 G)

: cas survenu chez un patient de 26 ans, le lendemain de l'administration en IM de LARGACTIL, HALDOL, PHÉNERGAN (dose inconnue) et traitement au long cours per os par NOZINAN, MODITEN et MODECATE. Evolution inconnue.

Situations particulières

Erreurs médicamenteuses

Trois cas (, ,) ont été rapportés en erreurs médicamenteuses et quatre autres cas (, ,) également été identifiés : dans un contexte de difficultés d'approvisionnement en POLARAMINE injectable, administration du PHÉNERGAN en IV directe et non en perfusion de courte durée, à l'origine d'effets indésirables moteurs et psychiatriques, inclus

dans l'analyse ci-dessus (à l'exception de deux cas en 1988 et 2003 en dehors de contexte de difficultés d'approvisionnement).

Grossesse

: un cas de fausse couche spontanée à 10 SA et 11 jours après avoir débuté un traitement par PHÉNERGAN pour des vomissements incoercibles. Il est mentionné dans le RCP que l'utilisation de PROMETHAZINE IV est à éviter par mesure de précaution au cours du premier trimestre de grossesse.

6.2.2. Données issues de la littérature

Les données de la littérature communes avec la forme orale ne sont pas reprises ici. Seules sont présentées et discutées les données de la littérature spécifiques à la voie injectable.

Ischémie périphérique et nécrose tissulaire

Il y a environ une dizaine de cas rapportés d'injection intra-artérielle de prométhazine : 5 case reports dans la littérature correspondant à 6 patients [27-31], et 4 cas mentionnés dans des éditoriaux [32-35]) dont le plus ancien remonte à 1967. Ces injections intra-artérielles ont entraîné une ischémie périphérique avec pour conséquences : 7 amputations (avant-bras, doigts), 1 fasciotomie et 5 greffes cutanées. Un seul patient n'a pas eu de conséquence, probablement grâce à une administration qui n'été que partiellement réalisée [28].

Les différents traitements proposés (thrombolyse, anticoagulation, blocage sympathique...) en cas d'administration intra-artérielle de prométhazine n'ont qu'une efficacité très limitée sur la nécrose tissulaire et le développement de la gangrène distale. La nécrose tissulaire serait en lien avec l'acidité de la prométhazine (pH 4,0-5,0 pour une solution à 5 ou 10% selon le Martindale) qui entrainerait une inflammation sur le territoire vascularisé puis une extravasation et une nécrose de la paroi vasculaire ayant pour conséquences des thromboses intra-artérielles et une nécrose tissulaire massive [31]. Ce phénomène a également été mis en évidence sur des modèles animaux [36]. *L'Institut for Safe Medication Practices* (ISMP) aux USA a fait une communication sur le sujet avec un éditorial dans *P&T* (Pharmacy & Therapeutics) [26].

En plus de ces administrations intra-artérielles, la littérature comporte également un case report incluant un cluster de 3 patients ayant des complications loco-régionales graves après administration de prométhazine par voie intra-veineuse [37] : 2 patients ayant une nécrose tissulaire (dont 1 conduisant à une amputation des doigts) et 1 patient ayant une dysesthésie associée à des douleurs chroniques. Chez deux de ces patients, il est également été noté une réaction locale au point d'injection. Pour ces trois patients, l'administration a été effectuée en intraveineux sans qu'il n'est été noté d'erreur de voie d'administration avec la voie intra-artérielle, ni mentionné d'extravasation.

Extravasation

Un cas d'extravasation de Prométhazine par voie intraveineuse chez une femme de 43 ans pour la prévention de nausées et vomissements [38]. Rapidement, la patiente présente un important œdème, des douleurs et des sensations de brûlure au niveau de la main perfusée. La récupération a été lente sur plusieurs mois. La mise en œuvre précoce d'un traitement permettant de limiter l'inflammation (surélévation du bras extravasé et administration de glucocorticoïdes), associé à un blocage du ganglion satellitaire à base de lidocaïne/bupivacaïne afin de limiter le tonus sympathique, ont probablement favorisé cette récupération. Six mois plus tard, la patiente se plaint toujours d'engourdissement au niveau de la main. A noter que cette patiente présente un syndrome du canal carpien bilatéral. Un an plus tard, présence uniquement d'une intolérance au froid.

Un autre cas d'extravasation a été brièvement décrit ayant pour conséquence une ulcération au niveau du site d'administration (peu de détails) [39].

Allongement de l'espace QT

Cf. voie orale 5.4.2

6.2.3. Discussion concernant la sécurité du PHÉNERGAN® administré par voie injectable

Le profil d'effets indésirables est globalement attendu par rapport au RCP, à l'exception des mouvements extrapyramidaux (dyskinésie et mouvements anormaux), des nécroses tissulaires, des dépressions respiratoires en lien avec une interaction avec d'autres dépresseurs centraux, et des effets cardiovasculaires.

La grande majorité des notifications de pharmacovigilance correspondent aux deux périodes de difficultés d'approvisionnement en POLARAMINE injectable avec un report de prescription vers PHÉNERGAN injectable. La chronologie (survenue rapide des effets psychiatriques et moteurs rapidement après l'administration et régression dans les 24 heures pour une demi-vie d'élimination de la prométhazine de 10-15 heures) et l'absence d'autres médicaments suspects dans de nombreux dossiers rendent vraisemblables le rôle du PHÉNERGAN dans ces observations. Certaines observations sont particulièrement graves avec l'apparition d'un coma.

Par ailleurs, cette enquête met en évidence 4 cas de sédation profonde, dont 3 associés à une dépression respiratoire, chez des patients également traités par morphiniques et gabapentine/prégabaline. Ces effets sont probablement dus à une synergie d'effet dépresseur central de ces molécules. Cela fait évoquer les cas de dépression respiratoire fatale retrouvés avec la forme orale en pédiatrie [22] et doit faire évoluer les mises en garde ou contre-indication du RCP du PHÉNERGAN injectable et oral.

Bien que la plupart des patients aient reçu 50 mg (1 ampoule), soit conformément au RCP, le profil des effets indésirables, en lien avec les propriétés pharmacodynamiques de la prométhazine laisse évoquer une surexposition chez ces patients. En effet, la prométhazine possède un important effet de premier passage hépatique et ainsi une mauvaise biodisponibilité orale, de l'ordre de 25 % [40].

L'exposition plasmatique après 12,5 mg de prométhazine administrée par voie intraveineuse, est largement supérieure à celle retrouvée après administration d'une dose double (25 mg) par voie orale (Figure 3). De plus, le pic plasmatique de prométhazine mesuré après une administration intramusculaire est 4 fois plus élevé qu'après une administration par voie orale [41]. Ces données pharmacocinétiques laissent présumer qu'une dose orale de 25-50 mg (posologie dans le RCP de PHÉNERGAN® oral) permettrait la même exposition plasmatique qu'une dose intraveineuse de 6,25-12,5 mg. Or la posologie recommandée dans le RCP du PHÉNERGAN® injectable est de 50 mg, voire 100 mg, par prise. Cette dose semble beaucoup trop élevée (5 à 10 fois) et contribue à surexposer de nombreux patients. Cette surexposition, ainsi que le passage à travers la barrière hémato-encéphalique, est également probablement majoré en cas d'administration intraveineuse directe ou trop rapide, responsable d'un pic plasmatique important comparativement à une IV lente en perfusion ou une administration par voie IM.

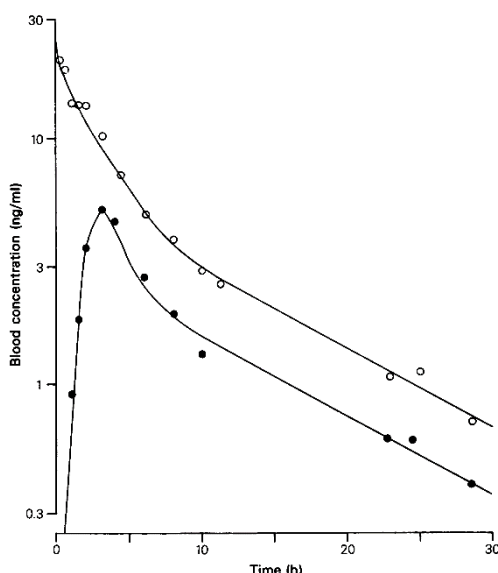


Figure 1 Blood concentration-time profiles for promethazine in a human volunteer (GL) following administration of 12.5 mg of promethazine intravenously (O) and 25 mg of promethazine by the oral route (●).

Figure 3. Aires sous la courbe après administration de 12,5 mg de prométhazine par voie intraveineuse et de 25 mg par voie orale [40].

L'autre fait marquant de sécurité concernant la nécrose tissulaire/ischémie périphérique avec risque de gangrène. Cet effet est lié au pH acide (4,0-5,5) de la prométhazine. Paradoxalement, seulement un cas d'ischémie est rapporté sur une observation de pharmacovigilance assez ancienne et peu détaillée. Les cas surviennent en cas d'injection non intentionnelle par voie intra-artérielle, en cas d'extravasation et probablement en cas de perfusion trop rapide. Ce risque est cependant bien décrit dans la littérature et a fait l'objet d'une alerte de la part de la FDA et de recommandations dans le Martindale. Ce risque, ni ces recommandations, ne figurent dans le RCP de PHÉNERGAN injectable alors qu'il paraîtrait utile qu'elles y figurent (aucune information actuellement sur le mode d'administration). Ces recommandations sont (i) de privilégier la voie IM profonde, (ii) en cas d'administration par voie IV, la dilution habituelle est de 2,5 mg/mL (soit une dilution au 1/10^e d'une ampoule de 2 mL de PHÉNERGAN 2,5%), la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 25 mg/minute (soit une ampoule en au moins 2 minutes) et il convient d'utiliser une tubulure dédiée sans mélange avec d'autres médicaments/solutions de nutrition parentérale. Ces précautions lors de l'administration pourraient probablement également contribuer à réduire la surexposition plasmatique à la prométhazine.

Toujours relatif au pH acide de ce médicament, il conviendrait de préciser le risque de réaction locale au point d'injection dans le RCP, en rubrique 4.8, associé à une mise en garde sur l'extravasation en 4.4.

Dans l'enquête de PV présentée au CTPV du 6 novembre 2012, il était indiqué qu'en cas de balance BR positive, il serait nécessaire de mettre en place un plan de réduction des risques, au regard des risques identifiés dans cette enquête.

Au total, une diminution de la posologie, la mise en place de recommandations concernant le mode d'administration du PHÉNERGAN injectable et l'ajout de certaines mises en garde pourraient permettre d'améliorer le profil de sécurité de ce médicament, avec une réduction du risque de surexposition et de nécrose tissulaire. L'intérêt du PHÉNERGAN injectable en prémédication (usage hors-AMM) devrait cependant être analysé au regard des risques de ce produit et des alternatives thérapeutiques existantes, tout en tenant compte d'éventuelles difficultés d'approvisionnement en POLARAMINE injectable (utilisée hors-AMM dans des situations de prémédication) comme cela a été le cas par le passé.

Références bibliographiques

26. Grissinger M. Preventing Serious Tissue Injury with Intravenous Promethazine (Phénergan). P&T. 2009;34(4):37-8.
27. Hager DL, Wilson JN. Gangrene of the Hand Following Intra-arterial Injection. Arch Surg. 1 janv 1967;94(1):86-9.
28. Webb GA, Lampert N. Accidental arterial injections. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1 juin 1968;101(3):365-71.
29. Mostafavi H, Samimi M. Accidental Intra-arterial Injection of Promethazine Hci during General Anesthesia: Report of a Case. Anesthes [Internet]. 1 déc 1971 [cité 11 mars 2018];35(6). Disponible sur: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000542-197112000-00019>
30. Keene JR, Buckley KM, Small S, Geldzahler G. Accidental Intra-Arterial Injection: A Case Report, New Treatment Modalities, and a Review of the Literature. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 1 juin 2006;64(6):965-8.
31. Foret AL, Bozeman AP, Floyd WE. Necrosis Caused by Intra-arterial Injection of Promethazine: Case Report. The Journal of Hand Surgery. 1 mai 2009;34(5):919-23.
32. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Prescription drugs, products liability, and preemption of tort litigation. JAMA. 22 oct 2008;300(16):1939-41.
33. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Why Doctors Should Worry about Preemption. N Engl J Med. 3 juill 2008;359(1):1-3.
34. Paparella S. The Dangers of Intravenous Promethazine Administration. Journal of Emergency Nursing. 1 févr 2007;33(1):53-6.
35. Sen S, Chini EN, Brown MJ. Complications After Unintentional Intra-arterial Injection of Drugs: Risks, Outcomes, and Management Strategies. Mayo Clinic Proceedings. 1 juin 2005;80(6):783-95.
36. Engler HS, Freeman RA, Kanavage CB, Ogden LL, Moretz WH. PRODUCTION OF GANGRENOUS EXTREMITIES BY INTRA-ARTERIAL INJECTIONS. Am Surg. sept 1964;30:602-7.
37. Paula R, Peckler B, Nguyen M, Orban D, Butler T. Catastrophic complications of intravenous promethazine. Am J Emerg Med. mai 2010;28(4):535.e1-4.
38. Malesker MA, Malone PM, Cingle CM, Cochran RM. Extravasation of i.v. promethazine. Am J Health Syst Pharm. 1 sept 1999;56(17):1742-3.

39. Cada DJ. Questions and Answers from the F.I.X. Ketorolac IV (Toradol IV) for Fever IV Promethazine and Tissue Ulceration Quetiapine (Seroquel) PRN FDA Bioterrorism News. Hosp Pharm. 1 janv 2002;37(1):28-34.
40. Taylor G, Houston JB, Shaffer J, Mawer G. Pharmacokinetics of promethazine and its sulphoxide metabolite after intravenous and oral administration to man. Br J Clin Pharmacol. mars 1983;15(3):287-93.
41. DiGregorio GJ, Ruch E. Human whole blood and parotid saliva concentrations of oral and intramuscular promethazine. J Pharm Sci. déc 1980;69(12):1457-9.

6.3. Données de sécurité concernant la POLARAMINE administrée par voie injectable

- Contexte

Cette analyse de données de sécurité de la POLARAMINE® injectable a pour objectif une meilleure connaissance du profil de sécurité de ce médicament, dans le cadre de la réévaluation du B/R du PHÉNERGAN® toutes spécialités, notamment ampoule injectable.

La dexchlorphéniramine est une molécule appartenant à la classe chimique des alkylamines, antihistaminiques de première génération.

6.3.1. Méthodologie générale

Le laboratoire MSD FRANCE a transmis en date du 02/05/2017 un rapport très synthétique (7 pages) contenant :

- Les données d'exposition monde uniquement jusqu'au 28 février 2017
- Une analyse des cas de pharmacovigilance sur la période du 06/11/2012 au 28/02/2017
 - o par SOC
 - o par PT pour les serious adverse events
- Une analyse par sur la période du 06/11/2012 au 28/02/2017
- Une analyse sur le mésusage et les réactions anticholinergiques centrales

Le laboratoire n'a pas fourni de PSUR, de line listing ou de fiches CIOMS des cas.
Le laboratoire n'a pas fourni de bibliographie.

Les données de la BNPV ont été fournies par l'ANSM en date du 12/12/2017. Les critères de l'extraction étaient :

- Critères sur les cas :
 - o Origine des cas : CRPV
 - o Version : dernière version approuvée
 - o Critère de date : pas de critère de date
 - o Critère de gravité : cas graves et non graves
- Critères sur les médicaments :
 - o Produit ou spécialité : POLARAMINE%
 - o Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction
 - o Voie d'administration : toutes les voies d'administration sauf Orale et Rectale
- Critères sur les effets :
 - o Aucun critère

Les cas d'intérêt particulier sont rassemblés en fonction du tableau clinique observé, puis décrits de manière globale.

Les données de pharmacovigilance ont été complétées par une analyse globale de la littérature.*Données*

Cas notifiés

Synthèse des cas par SOC notifiés au laboratoire entre 06/11/2012 et 28/02/2017

Table 3 Postmarketing Reports

Polaramine injection

06-Nov-2012 to 28-Feb-2017

SOC Term	Serious Reports	Non Serious Reports	Total Reports
Blood and lymphatic system disorders	15	0	15
Cardiac disorders	19	0	19
Congenital, familial and genetic disorders	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	1	0	1
Endocrine disorders	0	0	0
Eye disorders	1	2	3
Gastrointestinal disorders	18	5	24
General disorders and administration site conditions	38	16	55
Hepatobiliary disorders	5	0	5
Immune system disorders	28	1	29
Infections and infestations	4	0	4
Injury, poisoning and procedural complications	1	158	161
Investigations	15	0	15
Metabolism and nutrition disorders	5	0	5
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	1	2
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	0
Nervous system disorders	27	8	36
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	0	0
Product issues	0	1	1
Psychiatric disorders	4	1	5
Renal and urinary disorders	9	3	12
Reproductive system and breast disorders	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	26	0	26
Skin and subcutaneous tissue disorders	38	4	43
Social circumstances	0	0	0
Surgical and medical procedures	0	0	0
Vascular disorders	28	0	28
Total Cases*	140	180	320

* Please note that as a report may have events in more than one SOC, the sum of the reports in each column is greater than the number of distinct reports. Seriousness is determined at the case level.

Les SOC *Injury, poisoning et procedural complications* (n=161 soit 50% des déclarations) est constitué des PT suivants : *Product use issue* (n=84), *Off-label use* (n=58) rapportant un mésusage important hors-AMM (administration en prémédication de chimiothérapie).

Une analyse par PT des *Serious adverse events* est également fournie

**Table 4 Most Frequently Reported Serious AEs
Polaramine injection
06-Nov-2012 to 28-Feb-2017**

MedDRA Preferred Term	Total Serious AEs (N=343)
Erythema	17
Hypotension	16
Anaphylactic shock	13
Malaise	13
Dyspnoea	10

Le laboratoire mentionne ne pas avoir identifié de notification en lien avec des effets anticholinergiques centraux.

6.3.3. Données issues de la base nationale de pharmacovigilance

6.3.3.1. Cas notifiés

Le tableau ci-dessous synthétise l'ensemble des cas notifiés aux CRPV jusqu'au 12/12/2017

	CRPV	TOTAL
Nombre de cas	554	554
Nombre de doublons	-	-
Nombre de cas exclus de l'analyse	444	444
Nombre de cas analysés	110	110
Source		
~ <i>professionnels de santé</i>	110	110
~ <i>patients</i>	-	-
Gravité		
~ <i>grave</i>	66	66
~ <i>non grave</i>	44	44
Nombre de cas de décès	8	8
Patient		
~ <i>Age moyen ± écart type*</i>	49,0 ± 22,4	49,0 ± 22,4
~ <i>Sexe</i>		
	<i>Masculin</i>	49
	<i>Féminin</i>	61

* A noter 13 enfants, dont 3 en dessous de 5 ans (7 mois, 2 et 4 ans)

Cas exclus de l'analyse : un total de 444 cas ont été exclus de l'analyse. Ils correspondent en très large majorité à un usage de la POLARAMINE en prémédication de chimiothérapie (sels de platines, taxanes) ou de biothérapies (rituximab, cetuximab, anti-TNF, immunoglobulines...). Ils ont été exclus principalement sur deux critères :

- Les EI, et il s'agit de la situation majoritaire, correspondent à des réactions d'hypersensibilité immédiate survenant au cours de la perfusion de la chimiothérapie ou biothérapie. Généralement l'ensemble de la prémédication (glucocorticoïdes, anti-H1, anti-H2) était codée en « suspect » en plus de la chimiothérapie/biothérapie. Cependant, les éléments de chronologie et de bibliographie plutôt en faveur du rôle de ces médicaments et c'est généralement la conclusion du narratif avec un arrêt définitif de la chimiothérapie/biothérapie suspectée. La POLARAMINE est généralement ré-administrée pour prendre en charge ces réactions.

- Les médicaments suspects sont trop nombreux et/ou l'absence de critère chronologique précis rendant impossible l'évaluation du rôle de la Polaramine.

Au total, ont été retenus les cas pour lesquels la POLARAMINE est seul suspect ou au dont l'imputabilité française est supérieure ou au moins équivalente aux autres médicaments suspects.

6.3.3.2. Résultats de l'analyse

Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des effets indésirables analysés pour la période 1985-12/12/2017.

Classement par SOC	Nb. d'EI	Nb. d'EI	Nb. d'EI
	Non graves	Graves	Total (NG + G)
Affections du système nerveux	20	22	42
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	14	21	35
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	10	24	34
Affections vasculaires	6	22	28
Affections cardiaques	5	17	22
Affections gastro-intestinales	10	5	15
Affections du système immunitaire	1	14	15
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	3	11	14
Affections psychiatriques	5	5	10
Affections oculaires	2	4	6
Affections du rein et des voies urinaires	3	3	6
Lésions, intoxications et complications d'interventions	0	4	4
Investigations	1	3	4
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	3	1	4
Affections hématologiques et du système lymphatique	0	2	2
Infections et infestations	0	1	1
TOTAL	83	159	242

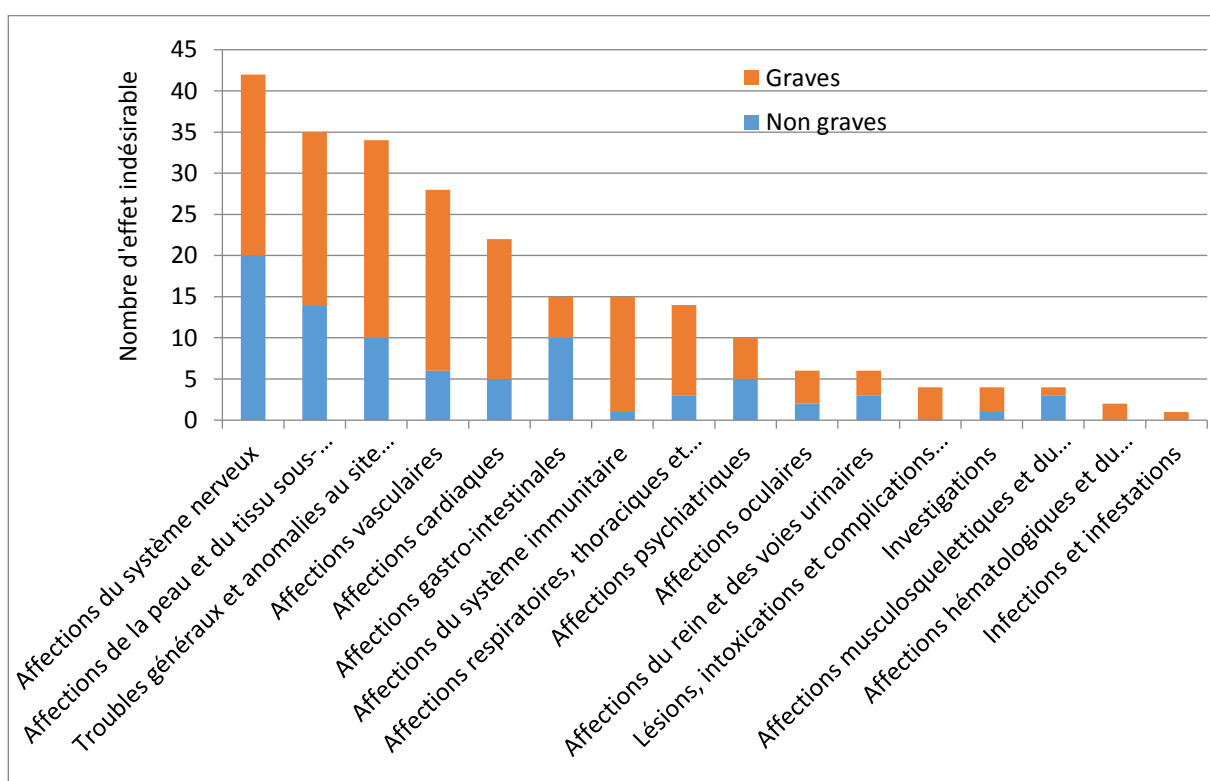


Figure 1. Analyse des cas non graves et graves par SOC

Cette analyse porte sur un total de 110 cas médicalement confirmés, où la POLARAMINE est le seul suspect (n=39) ou avec une imputabilité française supérieure ou égale aux autres médicaments suspects.

Les effets indésirables ont été observés dans le cadre de l'utilisation de la POLARAMINE injectable dans les indications suivantes :

Prémédication	62
Urticaire	18
Anaphylaxie	12
Rash cutané	4
Œdème	1
Autre indication (non précisée)	13

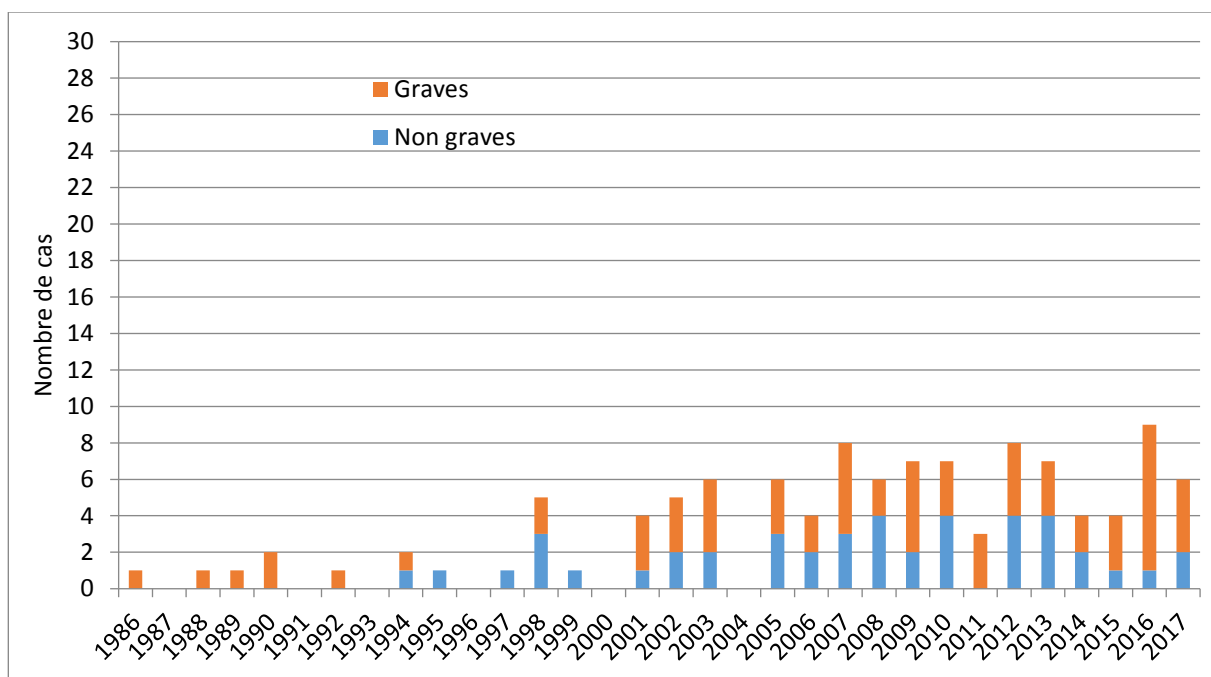


Figure 2. Analyse de la notification des cas non graves et graves au cours du temps

Décès (n=8)

Trois cas de mort subite au cours de l'hospitalisation dans les minutes/heures suivant une perfusion de Polaramine. Pas de cause retrouvée à ces décès :

- : Patient de 67 ans avec une LAM traité par MYLOTARG. 3 heures après la perfusion, épisodes allergiques avec frissons, tremblement. Traitement par une ampoule de POLARAMINE® en IVL et HYDROCORTISONE 50 mg en IVL. Décès du patient 32 heures après le début du MYLOTARG. Hypothèse infarctus massif ou embolie pulmonaire. Pas d'autopsie.
- : Patient de 52 ans avec cancer de l'amygdale et HTA. Première cure de chimiothérapie par ERBITUX® avec prémédication par POLARAMINE®. Puis 30 minutes plus tard prise d'un comprimé EMEND®. L'infirmière revient dans la chambre 10 minutes plus tard, et retrouve le patient en arrêt cardiorespiratoire. Réanimation inefficace.
- : Patient de 90 ans avec HTA et SAS. Admission aux urgences pour douleur thoracique. Hospitalisation pour épisode de tachycardie à 150 avec éruption sur le thorax et abdomen de type urticarienne. ECG retrouve une fibrillation auriculaire. Administration d'une ampoule de POLARAMINE et de 6 comprimés de CORDARONE. 4 heures après, alors que fréquence cardiaque contrôlée à 70 bpm, patient retrouvé en arrêt cardiorespiratoire. Rôle de la POLARAMINE® difficilement analysable.

Ces 3 observations viennent s'ajouter à 5 autres cas de décès dans des contextes d'hypersensibilité immédiate (n=3), de troubles du rythme cardiaque (n=2).

Hypersensibilité immédiate (15 NG et 27 G, incluant 10 MEJPV et 3 décès)

Les réactions d'hypersensibilité immédiate correspondent à la majorité des cas. Ces réactions sont à différencier des malaises d'origine vasculaire propre décrits plus bas, même si ces deux entités sont par parfois difficilement discriminables. Les « réactions d'hypersensibilité immédiate » ne sont pas mentionnées en tant que telles dans le RCP mais on retrouve le « choc anaphylactique ».

Elles surviennent au cours ou au décours immédiat de la perfusion de POLARAMINE (seul suspect dans 3 cas G et 3 NG) dont le rôle est vraisemblable. Les autres suspects sont principalement des glucocorticoïdes (SOLUMEDROL, METHYLPREDNISOLONE MERCK, SOLUDECADRON) et des antiH2 (AZANTAC, RANIPLEX) avec une imputabilité française ? similaire à celle de la POLARAMINE.

Ces réactions sont de type anaphylactique associant des signes cutanés, muqueux, cardiovasculaires et respiratoires, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique dans au moins 14 cas (évolution défavorable dans 3 cas). Dans ces 14 cas particulièrement sévère de choc anaphylactique, les médicaments co-suspects sont :

POLARAMINE seul suspect	2
AZANTAC, RANIPLEX, TAGAMET	5
SOLUMEDROL	5
SOLUDECADRON	1
CELESTENE	1
AUTRE (ERBITUX, VINCRISTINE, PERFALGAN)	3

Il y a deux également observations (NG) d'urticaire géante « paradoxale » survenue sous POLARAMINE chez deux patients (autre suspect : REMICADE).

Hypotension / Malaises / Syndrome coronarien aigu (7 NG et 12 G)

Il s'agit de cas de malaise, éventuellement avec perte de connaissance, associés de manière inconstante à des bouffées de chaleur, vertiges, maux de tête, douleur abdominale, vomissement, polypnée. Ces malaises, peuvent faire évoquer des malaises vagues. La cause souvent évoquée est l'hypotension, probablement due aux effets adrénolytiques périphériques de la POLARAMINE. Le rôle de la POLARAMINE semble probable.

A noter un cas d'hypotension orthostatique et deux cas de spasme coronaire/syndrome coronarien aigu (G).

Ces effets d'origines vasculaires ne figurent pas dans le RCP, à l'exception de l'hypotension orthostatique.

Troubles du rythme cardiaque (2 NG et 6G, incluant 1 MEJPV et 2 décès)

Un cas de BAV de type Mobitz II chez un patient de 57 ans ayant un BAV I et une légère hypokaliémie, POLARAMINE seul suspect, évolution favorable.

Un cas très succinct d'extrasystole conduisant au décès d'un patient de 65 ans (suspect POLARAMINE, ZOPHREN, METHYLPREDNISOLONE, PACLITAXEL, RANITIDINE).

Un cas très succinct d'arrêt cardiaque fatal, survenant pendant la perfusion de POLARAMINE (seul suspect) chez un patient de 37 ans greffé pulmonaire.

Sur ces trois cas de MEJPV/décès, il n'est possible de retenir le rôle de la POLARAMINE que pour le BAV de type Mobitz II (autres cas trop peu documentés).

Les autres cas sont des anomalies à l'ECG, bradycardie, bradycardie jonctionnelle et une torsade de pointes.

Ces anomalies du rythme cardiaque ne figurent pas au RCP.

Effets psychiatriques et moteurs (11 NG et 6 G)

Les observations rapportent des troubles centraux (sommolence, dysarthrie, confusion mentale, désorientation) et des troubles périphériques (tremblements, incoordination motrice, mouvement involontaire). La POLARAMINE est le seul suspect dans la majorité des cas et son rôle semble probable. L'évolution est toujours favorable. Il n'est pas retrouvé d'effet dose ou de surdosage.

Ces effets sont bien mentionnés dans le RCP.

Effets anticholinergiques périphériques (4 NG et 2 G)

Ces observations rassemblent notamment des effets de type troubles de la miction et bouche sèche, en lien avec les propriétés anticholinergiques de la POLARAMINE. Un cas notamment chez une enfant de 9 ans après administration de 2,5 mg de POLARAMINE.

A noter de façon intéressante un cas d'inefficacité de PROSTIGMINE et MESTINON chez un patient qui présente une décompensation myasthénique suite à administration de POLARAMINE en prémédication du rituximab.

Toxidermies (1 NG et 2 G)

Trois observations de toxidermie comportant plusieurs médicaments suspects, dont un cas syndrome de Lyell (peu détaillé ; 2 autres médicaments suspects : TAHOR et AUGMENTIN, test allergologiques cutanés « négatifs »), d'évolution favorable. Il n'est pas possible de conclure sur l'imputabilité de la POLARAMINE sur ces observations.

Les toxidermies ne figurent pas au RCP, où il est uniquement mentionné « érythèmes ».

Réactions au point d'injection (1 NG et 1 G)

Deux observations de réactions au point d'injection de type veinite, donc une grave pour laquelle POLARAMINE est seul suspect ; évolution favorable.

Les réactions au point d'injection ne sont mentionnées dans le RCP.

6.3.4. Données issues de la littérature

Troubles du rythme cardiaque

Poluzzi *et al.* [1] ont effectué une analyse de disproportionnalité sur les données de pharmacovigilance de la base FAERS de la FDA (analyse uniquement sur des cas de 13 pays européens). L'objectif était d'identifier les effets pro-arythmiques des antihistaminiques de 1^{ère} et 2^{ème} génération. Les antihistaminiques étaient suspectés dans 109 cas de TdP/allongement du QT (dont 12 avec dexchlorphéniramine incluant 2 en seul suspect ; ROR 7.00 [3.94-12.41]), 278 cas d'arythmie ventriculaire (dont 26 avec dexchlorphéniramine incluant 19 en seul suspect ; ROR 3.94 [2.65-5.85]), et 610 cas de mort subite/arrêt cardiaque (dont 35 avec dexchlorphéniramine incluant 21 en seul suspect ; ROR 3.97 [2.82-5.60]). La dexchlorphéniramine fait partie des antihistaminiques inclus dans un signal faible. A noter que le signal fort incluait cetirizine, desloratadine, dephenhydramine, fexofénadine et loratadine.

Sommolence et troubles de la vigilance

Plusieurs articles [2,3] ont étudié les effets des antihistaminiques par voie orale sur la conduite ou l'attention auditive sur des individus sains. Ces effets sont bien connus avec les antihistaminiques de première génération. Le risque semble plus faible avec les molécules de 2^{ème} génération. Ce risque concerne plus la prise de traitement chronique que l'administration d'un antihistaminique par voie intraveineuse dans le cadre d'une prémédication comme c'est le cas dans de ce rapport.

Hépatite aiguë

Un case report [4] d'une hépatite aiguë cytolytique sous CELESTAMINE (dexchlorphéniramine/betaméthasone) avec rechallenge positif. Ce cas aurait été déclaré auprès du CRPV de Montpellier selon les auteurs. Il n'est pas retrouvé dans ce rapport étant donné que les données extraites étaient celle de POLARAMINE. Il s'agit du premier cas d'hépatotoxicité publié selon les auteurs.

6.3.5. Discussion concernant la sécurité de POLARAMINE injectable

Le profil de sécurité de la POLARAMINE injectable est globalement attendu.

Les EI inattendus et non mentionnés dans le RCP sont les malaises d'allure vagale, les hypotensions, les troubles du rythme cardiaque (au moins un cas où le rôle de la POLARAMINE est probable et l'analyse de pharmaco-épidémiologie à discuter), les réactions au point d'injection et les hépatites cytolytiques (un seul cas dans la littérature avec rechallenge positif).

Le fait marquant de cette analyse est la forte prévalence des réactions d'hypersensibilité immédiate à type de réaction anaphylactique, allant jusqu'au choc anaphylactique. Ces réactions sont particulièrement sévères et ont entraîné 10 MEJPV et 3 décès. Dans les 14 cas de choc anaphylactique, le rôle de la POLARAMINE semble possible, et même vraisemblable dans au moins 2 cas où elle est le seul médicament suspecté. Les antiH2 et le SOLUMEDROL font partie des médicaments les plus fréquemment retrouvés comme co-suspects dans ces cas de choc. Concernant le SOLUMEDROL et la METHYLPREDNISOLONE MERCK (co-suspectée dans des cas de réactions anaphylactiques), ces deux spécialités contiennent du lactose en tant qu'excipient. Par ailleurs, l'EMA a récemment émis une alerte sur le risque de contamination du lactose par les protéines de lait de vache lors des processus de fabrication, pouvant ainsi être impliqué dans des réactions anaphylactiques chez des patients allergique à ces protéines [5]. Ainsi, il n'est pas possible d'exclure le rôle du lactose dans les cas associant du SOLUMEDROL ou de la METHYLPREDNISOLONE MERCK. Ces réactions anaphylactiques graves ne sont pas retrouvées dans le profil de sécurité du PHÉNERGAN injectable, dont les risques peuvent être en partie contrôlés par des mesures de minimisation du risque (notamment recommandation d'administration, réduction de la posologie et ajout de mise en garde).

Par ailleurs, les effets psychiatriques, moteurs et anticholinergiques périphériques sont dus aux propriétés anticholinergiques de la dexchlorphéniramine. Ces réactions semblent moins sévères qu'avec le PHÉNERGAN injectable, peut être en lien avec une affinité anticholinergique moins importante de la dexchlorphéniramine, ou une meilleure définition de la posologie. Par ailleurs, bien qu'il n'ait pas été effectué d'évaluation de l'incidence en l'absence des données d'exposition en France, il semble que ces réactions soient également moins fréquentes qu'avec le PHÉNERGAN injectable. Enfin, il n'a pas été notifié de tableau de détresse respiratoire comme cela a été le cas avec le PHÉNERGAN injectable (en association avec fortes doses de morphiniques).

Concernant les troubles cardiaques, il n'y a qu'un seul cas de BAV de type Mobitz II chez un patient de ayant un BAV I et une hypokaliémie où le rôle de la POLARAMINE est possible, ainsi que quelques cas de bradycardie. Ce risque est difficilement évaluable étant donné le faible nombre de cas. Il est tout de même retrouvé dans une étude de pharmaco-épidémiologie comme signal faible avec la dexchlorphéniramine [1].

Références bibliographiques

1. Poluzzi E, Raschi E, Godman B, Koci A, Moretti U, Kalaba M, et al. Pro-arrhythmic potential of oral antihistamines (H1): combining adverse event reports with drug utilization data across Europe. *PloS One*. 2015;10(3):e0119551.
2. Theunissen EL, Vermeeren A, Ramaekers JG. Repeated-dose effects of mequitazine, cetirizine and dexchlorpheniramine on driving and psychomotor performance. *Br J Clin Pharmacol*. janv 2006;61(1):79-86.
3. Serra-Grabulosa JM, Grau C, Escera C, Sanchez-Turet M. The H1-receptor antagonist dextro-chlorpheniramine impairs selective auditory attention in the absence of subjective awareness of this impairment. *J Clin Psychopharmacol*. déc 2001;21(6):599-602.
4. Remy AJ, Debette M, Diaz D, Voigt JJ, Blanc P, Larrey D. [Dexchlorpheniramine-induced acute hepatitis: a case with positive rechallenge]. *Gastroenterol Clin Biol*. oct 1998;22(10):831-2.

5. *European Medicines Agency - News and Events - CMDh confirms that methylprednisolone injections containing lactose must not be given to patients allergic to cow's milk proteins [Internet]. [cité 15 mars 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/07/news_detail_002790.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1*

7. Conclusion concernant la réévaluation du Rapport bénéfice/risque des différentes voies d'administration de la spécialité PHÉNERGAN

7.1. Rapport Bénéfice/Risque du Phénergan 2%, crème dans le traitement symptomatique local du prurit

Le rapport bénéfice/risque de la prométhazine administrée par voie topique paraît défavorable sur la base des données suivantes :

- absence de démonstration clinique de l'efficacité de la crème de prométhazine dosée à 2% dans le traitement symptomatique du prurit, et notamment des piqûres d'insectes ;
- existence d'alternatives thérapeutiques recommandées (notamment les corticoïdes topiques faiblement dosés) ;
- risque connu de photosensibilité.

7.2. Rapport Bénéfice/Risque du Phénergan administré par voie orale dans le traitement symptomatique de l'urticaire

Le rapport bénéfice/risque de la prométhazine administrée par voie orale paraît défavorable sur la base des données suivantes :

- démonstration clinique limitée de l'efficacité des formes orales de prométhazine dans le traitement de l'urticaire ;
- existence d'alternatives thérapeutiques notamment les antihistaminiques de 2^{ème} génération
- risque connu de photosensibilité, d'allongement du QT
- cas de troubles psychiatriques et moteurs
- usage récréatif avec surdosage volontaire.

7.3. Rapport Bénéfice/Risque du Phénergan administré par voie orale dans le traitement de l'insomnie occasionnelle et des insomnies transitoires

Concernant les indications "insomnies occasionnelles, insomnies transitoires", compte-tenu de son activité pharmacodynamique sédative, son positionnement en tant qu'alternative aux traitements de première intention (benzodiazépines et apparentées), **le rapport bénéfice/risque des spécialités orales de prométhazine reste inchangé sous réserve :**

- de modification des conditions de prescription et de délivrance : prescription médicale obligatoire, liste I (au lieu de la prescription médicale facultative) ;
- de modification du nombre de comprimés par boîte : réduction à 10 comprimés par boîte (au lieu de 20 comprimés, en accord avec la posologie dans les troubles du sommeil) ;
- du renforcement des mentions relatives aux effets indésirables avec une mise à jour incluant les effets extrapyramidaux de type dyskinésie tardive, akathisie, mouvements anormaux ; toxidermie ; effets anticholinergiques digestifs graves (occlusion intestinale, entérocolite ischémique) dans la rubrique 4.8 du RCP et rubrique équivalente de la notice ;
- du renforcement des mentions relatives aux propriétés pharmacodynamiques avec une mise à jour incluant les propriétés antagonistes dopaminergiques dans la rubrique 5.1 du RCP.

7.4. Rapport Bénéfice/Risque du Phénergan administré par voie orale dans le traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergique (comprimé et sirop)

Au regard de ces données, le B/R du sirop de Phénergan ne paraît pas favorable.

L'évaluation des données d'efficacité et de sécurité de la **prométhazine en comprimé révèle une balance bénéfice/risque défavorable dans les indications en traitement des symptômes de la rhinite et de la conjonctivite allergique.** Cette indication n'est plus justifiée dans le contexte clinique actuel considérant l'arsenal thérapeutique des traitements symptomatiques de l'allergie qui s'est considérablement enrichie de spécialités antihistaminiques H1 plus sélectives et plus performantes tant au plan de l'efficacité que de la sécurité.

7.5. Rapport Bénéfice/Risque du Phénergan administré par voie injectable dans le traitement symptomatique de l'urticaire aiguë

Le rapport bénéfice/risque de la prométhazine administrée par voie injectable paraît défavorable sur la base des données suivantes :

- absence d'étude clinique évaluant l'effet de la prométhazine injectable dans le traitement de l'urticaire aiguë, dont le traitement de référence est la Polaramine injectable ;
- déclarations de troubles psychiatriques (dont 39 graves) : somnolence, voire troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, de troubles moteurs extrapyramidaux et de nécroses tissulaires. A noter que 65% des effets indésirables observés sont survenus dans le cadre d'un usage hors-AMM de prémédication à un traitement allergisant, dans des situations de pénurie de la Polaramine.

ANNEXE 1

Références bibliographiques laboratoire

AHFS. MedecinesComplete.

Promethazine Hydrochloride (Antihistamine).

<https://www.medicinescomplete.com/mc/ahfs/current/a382752.htm> [Accessed 05/05/2017].

Collège des Enseignants en Dermatologie de France (CEDEF).

[Item 183 - UE 7 Mucocutaneous hypersensitivity and allergies in children and adults].
Ann Dermatol Venereol. 2015 Jun;142 Suppl 2:S145-66.

Ellis BC, Brown SG.

Parenteral antihistamines cause hypotension in anaphylaxis.

Emerg Med Australas. 2013 Feb;25(1):92-3.

FDA

Information for healthcare professionals – Intravenous promethazine and severe tissue injury, including gangrene.

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm182169.htm>

Foret AL, Bozeman AP, Floyd WE.

Necrosis caused by intra-arterial injection of promethazine: case report.

J Hand Surg 2009;34A:919-23

Grissinger M.

Preventing serious tissue injury with intravenous promethazine (phenergan). P T. 2009 Apr;34(4):175-6.

Hager DL, Wilson JN.

Gangrene of the hand following intra-arterial injection.

Arch Surg 1967;94:86-9

Kalz F, Fekete Z.

The use of promethazine as a local anaesthetic.

Can Med Assoc J. 1960 Apr 16;82:833-4.

Keene JR, Buckley KM, Small S, Geldzahler G.

Accidental intra-arterial injection: a case report, new treatment modalities, and a review of the literature.

J Oral Maxillofac Surg 2006;64:965-8

Malesker MA, Malone PM, Cingle CM, Cochran RM.

Extravasation of i.v. promethazine.

Am J health-Syst Pharm 1999;56:1742-3

Martindale: The Complete Drug Reference (online).

Micromedex. Promethazine. <<http://www.micromedexsolutions.com>> [Accessed 11-May-2017].

Merk HF.

Standard treatment: the role of antihistamines. J Investig Dermatol Symp Proc. 2001

Nov;6(2):153-6.

- Mostafavi H, Samimi M.
Accidental intra-arterial injection of promethazine HCl during general anesthesia: report of a case.
Anesthesiology 1971;35:645-6
- Owczuk R, Twardowski P et al.
Influence of promethazine on cardiac repolarisation: a double-blind, midazolam-controlled study.
Anaesthesia 2009;64:609-14
- Paparella S.
The dangers of intravenous promethazine administration.
J Emerg Med 2007;33:53-6
- Paula R, Peckler B, Nguyen M, Orban D, Butler T.
Catastrophic complications of intravenous promethazine.
Am J Emerg Med 2010;28:535.e1-e4
- Sen S, Nunes Chini E, Brown MJ.
Complications after unintentional intra-arterial injection of drugs: risks, outcomes, and management strategies.
Mayo Clin Proc 2005;80:783-95
- Singh M, Kaur S.
Relative Efficacy of Seven Common H1 Receptor Antagonist Antihistamines in Chronic Idiopathic Urticaria.
Indian J Dermatol Venereol Leprol. 1987 May-Jun;53(3):158-161.
- Skidgel RA, Kaplan AP, Erdős EG.
Histamine, Bradykinin and their antagonist. In: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Twelfth Edition. Editor, Laurence L. Brunton. 2011. Pp:911-35.
- Strausser R.
IV promethazine and tissue ulceration.
Hospital Pharmacy 2002;37:33
- Syndicat National des Dermatologues – Vénérologues (SNDV)
2016 - URTICAIRE : les conseils du dermatologue.
<https://www.syndicatdermatos.org/le-dermato-soigne/urticaire/>
- Tousignant J, Côté B, Barolet D.
[Urticaria and antihistamines].
Can Fam Physician. 1993 Jan;39:132-40.
- Webb GA, Lampert N.
Accidental arterial injections.
Am J Obst & Gynecol 1968;101:366-71
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology.; Global Allergy and Asthma European Network.; European Dermatology Forum.; World Allergy Organization.
The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update.
Allergy. 2014 Jul;69(7):868-87.

ANNEXE 6

 <p>Liberté - Égalité - Fraternité RÉPUBLIQUE FRANÇAISE</p>	<h1>MARS</h1> <p>Message d'Alerte Rapide Sanitaire</p>		
MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ SOUS DIRECTION VEILLE ET SÉCURITÉ SANITAIRE			
DATE : 23/01/2017	REFERENCE : MARS N°2017_6		
OBJET : RECOMMANDATIONS RELATIVES A L'UTILISATION DE PHENERGAN IV			
Pour action			
<input checked="" type="checkbox"/> Etablissements hospitaliers Service(s) concerné(s) : SMUR, Urgences, Réanimation, Oncologie	<input checked="" type="checkbox"/> SAMU / Centre 15		
Pour information			
<input checked="" type="checkbox"/> DGOS <input type="checkbox"/> DGCS	<input checked="" type="checkbox"/> ARS <input checked="" type="checkbox"/> ARS de Zone	<input type="checkbox"/> ANSP <input checked="" type="checkbox"/> ANSM	<input type="checkbox"/> Autre : ANSES
<p>Mesdames, Messieurs,</p> <p>L'ANSM vient d'être informée de la survenue récente de 5 cas graves liés à l'administration de Phénergan injectable, à type de troubles neuropsychiatriques et cardiologique chez des patients prémédiqués avant une chimiothérapie ou une dialyse. Cette utilisation a été proposée pour remplacer la Polaramine dans un contexte d'approvisionnement interrompu en Polaramine injectable.</p> <p>Au vu de ces informations, l'ANSM recommande de ne pas utiliser ce médicament dans des situations hors-AMM et de se reporter à des alternatives administrées par voie orale. L'ANSM vous informe également de la reprise effective d'approvisionnement en Polaramine injectable dès ce lundi 23 janvier 2017.</p> <p>Je vous prie de bien vouloir déclarer tout évènement indésirable inattendu selon le dispositif de pharmacovigilance auprès de votre CRPV.</p> <p>Cordialement,</p> <p style="text-align: right;">signé Benoît VALLET Directeur Général de la Santé</p>			

CE MESSAGE COMPORTE 1 PAGES – Pour toute question, contactez votre ARS