

## **Enquête sur les effets indésirables du tétrazépam**

**Commission nationale de pharmacovigilance, 20 novembre 2012**

## Résumé

Le tétrazépam est une benzodiazépine ayant une AMM depuis 1967, dans le « traitement des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie (en association aux traitements spécifiques) ». Il n'est plus remboursé par l'assurance maladie depuis décembre 2011 (SMR insuffisant).

L'enquête porte sur les effets indésirables, en particulier cutanés.

### Méthodes

Analyse des cas notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance, des cas notifiés aux fabricants ; données de vente et de consommation ; données de la littérature

### Résultats

*Base nationale de pharmacovigilance* : un total de 1616 cas, dont 648 graves a été enregistré ; la moitié de ces effets sont des effets cutanés (805 cas, dont 305 graves). Parmi eux, on retrouve 33 cas de syndrome de Stevens-Johnson (dont un cas d'évolution mortelle), 33 cas de syndrome de Lyell (dont 9 cas d'évolution mortelle), 59 cas d'érythème polymorphe (dont un cas d'évolution mortelle), 15 cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) et 3 autres cas possibles de DRESS, 5 cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (un 6<sup>e</sup> cas possible). Des cas d'anaphylaxie ont également été notifiés (97 cas d'urticaire - avec parfois œdème palpébral ou de la face associé -, 21 cas d'œdème de Quincke et 10 cas d'angioœdème), auxquels il faut ajouter 2 cas de choc anaphylactique (SOC « Affections du système immunitaire »). De nombreux cas d'hypersensibilité retardée ont également été notifiés, dont 76 cas avec patch test au tétrazépam positif ; 6 cas d'exposition professionnelle d'hypersensibilité retardée ont été notifiés (nombreux cas dans la littérature).

Parmi les effets graves autres que cutanés, les effets neurologiques, les effets psychiatriques et les troubles généraux représentent une part importante.

Dans la plupart des cas notifiés, la polymédication est majoritaire (association à des antalgiques, à des anti-inflammatoires non stéroïdiens, à des myorelaxants, etc.).

*Parmi les cas graves des laboratoires* (doublons de la base exclus), on retrouve 7 cas de syndrome de Lyell dont 2 d'évolution mortelle, 4 cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS), 4 cas d'érythème polymorphe, 1 cas de Stevens-Johnson, 1 vascularite leucocytoclasique, 1 dermatose bulleuse, 8 cas d'éruptions diverses. A noter également 5 suicides et 5 tentatives de suicide.

Le tétrazépam fait partie des benzodiazépines les plus utilisées en France (1<sup>er</sup> rang en nombre de malades prévalents en 2009 et 2010 d'après les données du régime général de l'assurance maladie), même si ce n'est pas toujours sur un mode continu, avec des chiffres en augmentation sur la période 2005-2010.

Ces données sont confortées par les données de la littérature, où les publications de cas ou de séries de cas d'effets cutanés prédominent.

### Conclusion

Ce bilan montre un tropisme cutané inhabituel au sein de la classe des benzodiazépines, en plus des effets classiques des benzodiazépines. Le déremboursement n'est pas suffisant pour diminuer le risque, compte tenu du faible prix de toutes les benzodiazépines. Par ailleurs, le tétrazépam reste aujourd'hui la seule benzodiazépine sur le marché français dont la durée de prescription n'est pas limitée.

Lors de la préparation d'un cas marquant pour le Comité technique de juin 2011, à propos d'un cas d'eczéma au tétrazépam chez une infirmière (exposition professionnelle) la base nationale de pharmacovigilance avait été consultée et une recherche rapide dans la littérature avait été faite (plusieurs cas publiés d'effets cutanés, notamment lors d'exposition professionnelle). Devant le nombre de cas, l'Agence avait décidé une mise en enquête portant sur les effets indésirables du tétrazépam.

## 1. Rappels

Le tétrazépam est une benzodiazépine dont l'indication est : « Traitement des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie (en association aux traitements spécifiques) ».

Réservé à l'adulte, la posologie recommandée varie de 25 mg (posologie pour commencer chez le sujet âgé, insuffisant rénal, insuffisant hépatique) à 150 mg/24 h (malade hospitalisé ou alité) selon le contexte clinique, avec une posologie moyenne habituelle de 100 mg/24h. Le tétrazépam est inscrit sur Liste I.

### **Médicaments ayant une AMM et médicaments commercialisés**

Spécialité princeps : Myolastan®, commercialisé en France depuis 1978 (actuellement commercialisé dans 38 pays).

Présentation : comprimé pelliculé sécable à 50 mg (à avaler sans croquer)

Dix sept spécialités ont ou ont eu une AMM et 12 sont commercialisées.

Nom	Laboratoire	Date AMM
Mégavix®	Sanofi	07/11/1994 (archivée ; arrêt commercialisation juillet 2005)
Myolastan® (princeps)	Sanofi	03/05/1967
Panos®	Daiichi Sankyo France	21/12/1994
Tétrazépam Almus <sup>1</sup>	Almus	05/05/2003
Tétrazépam Arrow <sup>1</sup>	Arrow (titulaire, AMM ; Almus exploitant)	17/07/2001
Tétrazépam Biogaran	Biogaran	20/10/1999
Tétrazépam Cisters	Cisters	26/07/2000
Tétrazépam EG	EG Labo (Eurogenerics)	02/07/2001
Tétrazépam G Gam	Sandoz	26/07/2000 (archivée ; arrêt commercialisation septembre 2006 bte 20, juillet 2006 bte 50)
Tétrazépam Mylan	Mylan SAS	12/02/1998
Tétrazépam Qualimed	Qualimed	03/07/2001
Tétrazépam Ratiopharm <sup>2</sup>	Ratiopharm	28/12/1999
Tétrazépam RPG	Ranbaxy	26/07/2000
Tétrazépam Sandoz	Sandoz	22/12/1999
Tétrazépam Teva <sup>2</sup>	Teva Santé	03/05/2000
Tétrazépam Zentiva <sup>3</sup>	Sanofi	11/06/2003
Tétrazépam Zydus	Zydus	11/02/ 2000

Tableau I. AMM de tétrazépam en France

## **Pharmacologie**

ATC : Autres médicaments à action centrale, M03BX07

Effets pharmacologiques identiques à ceux de toutes les benzodiazépines : myorelaxant, anxiolytique, sédatif, hypnotique, anticonvulsivant, amnésiant

### **Mentions sur le risque**

- Comme les benzodiazépines anxiolytiques, il est classé en niveau 2 pour la conduite automobile (pictogramme orange. Soyez très prudent. Ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé). Malheureusement, comme pour tous les médicaments comportant un risque pour la conduite automobile, cette mention qui figure sur la boîte n'est pas dans le résumé des caractéristiques du produit, ce qui n'incite pas le médecin à informer correctement le malade sur ce risque.

- La rubrique Mises en garde et précautions d'emploi est celle des benzodiazépines anxiolytiques

- Rubrique Interactions : l'association à l'alcool est déconseillée ; au niveau des « interactions à prendre en compte », les « autres médicaments sédatifs » sont mentionnés, notamment les « dérivés morphiniques », très souvent co-prescrits en pratique.

- Rubrique Effets indésirables, pour les effets cutanés, sont actuellement mentionnés : eczéma de contact, éruption maculo-papuleuse prurigineuse, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell. Pour le Myolastan®, le laboratoire a déposé une demande de modification de l'information pour ajouter syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) (avis favorable). Les rapporteurs ont proposé d'ajouter également pustulose exanthématique aiguë généralisée.

### **Avis de la Haute Autorité de Santé**

- SMR insuffisant (avis de la Commission de la transparence du 17 novembre 2010 et du 27 avril 2011)

- baisse du remboursement à 15 % en avril 2010

- « déremboursement » à partir du 1<sup>er</sup> décembre 2011

## **2. Données de notification spontanée**

### **2.1. Méthode**

- Cas des centres régionaux : demande à l'Agence d'une extraction des cas de la base nationale de pharmacovigilance notifiés jusqu'au 30/06/2012.

L'analyse a été faite sur le premier effet indésirable codé, qui est généralement l'effet indésirable principal. Cependant, pour les effets cutanés, qui représentent près de la moitié de l'ensemble des effets indésirables notifiés, les effets en 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> position ont également été pris en compte, ainsi que ceux qui, dans MedDRA, sont classés dans d'autres classes systèmes organes (SOC), notamment les éruptions pustuleuses qui sont dans le SOC Infections et infestations.

L'analyse porte principalement sur les effets indésirables cutanés et les effets graves.

En raison de la période d'étude (depuis la commercialisation) et des changements survenus dans la structure de la base nationale (transcodage des cas les plus anciens, modifications des variables et des recommandations de codage), l'analyse des variables codées a été complétée par une recherche textuelle, notamment pour les cas graves et

les effets cutanés (recherche des décès par la gravité, l'évolution de l'effet et dans le texte ; recherche textuelle des expositions professionnelles ; recherche textuelle des DRESS ; recherche textuelle des tests allergologiques ; *etc.* )

Depuis la réunion du comité technique de pharmacovigilance du 6 novembre 2012, conformément à la discussion lors de la présentation du dossier, plusieurs éléments ont été précisés :

- pour les atteintes cutanées les plus graves (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS) : précisions sur le délai de survenue ; nature des médicaments suspects pris simultanément ; nombre de cas où le tétrazépam est le seul suspect ou avec un score d'imputabilité supérieur à celui des médicaments associés. La recherche a été complétée pour les DRESS (le terme ne pouvant être codé dans la base nationale que depuis juin 2007, date d'adoption de la classification MedDRA), en vérifiant tous les cas graves d'éruption avec des termes codés pouvant évoquer un DRESS (hyperéosinophilie, atteinte hépatique, atteinte rénale, *etc.*). Tous les cas graves codés *Erythème polymorphe* ou *Erythème multiforme grave* ou *Eruption bulleuse* ont été revus ainsi que les cas d'atteinte cutanée grave avec au moins une autre atteinte systémique pour s'assurer qu'il n'y avait pas eu d'évolution vers une forme de toxidermie plus grave ou un DRESS. (Les indications ont également été analysées pour ces cas.)

- tests allergologiques : taux de positivité ; nature des effets indésirables pour les cas avec patch test positif. (La recherche textuelle qui avait été faite avec « patch », « prick », « IDR » « test » a été complétée par une recherche avec « allerge ».)

- . les données Regiscar ont été demandées, mais ne seront probablement pas disponibles avant plusieurs semaines ou mois

- le nombre de malades traités au cours des 5 dernières années (malades prévalents et malades incidents) ; posologies moyenne et médiane ; co-prescriptions, notamment d'AINS ; durées de traitement (moyenne, médiane, extrêmes) au cours d'une année (données demandées, réponse en attente)

- l'estimation d'un taux de notification pour l'ensemble des effets graves, des effets cutanés graves et des effets cutanés les plus graves ne pourra être faite qu'avec les données précédentes

- Cas des laboratoires : demande aux laboratoires des cas français (fiches CIOMS, PSUR). Ont été exclus : les doublons (cas des centres ré-enregistrés dans les bases de données des industriels), les cas de la littérature, les cas provenant d'essais ou d'études.

Compte tenu de la difficulté à identifier les doublons des différents laboratoires (cas des centres à nouveau saisis dans les bases de données des industriels, cas de la littérature, cas des essais cliniques ou des études, *etc.*), l'analyse a été principalement faite sur les cas de la base nationale. Les cas graves des laboratoires, doublons exclus quand ils ont pu être identifiés, ont été analysés en complément.

## 2.2. Résultats

Base nationale : 2382 cas enregistrés avec « tétrazépam » ; parmi eux, 1617 cas avaient un code OMS « suspect » ou « interaction ». Après exclusion d'un doublon, 1616 cas ont été retenus pour l'analyse.

Les malades, majoritairement des femmes (61,5 %), avaient un âge moyen de 50 ans, un âge médian de 49 ans, extrêmes : 1h – 98 ans ; (âge non précisé : 31) (6 nouveau-nés de moins d'une semaine et un nourrisson de 2 mois n'ont pas été pris en compte pour le calcul de l'âge moyen et de l'âge médian).

Le nombre de cas graves était de 648, soit 40,10 %.

La répartition par système-organe (SOC) est présentée dans le Tableau II.

*Note : Le nombre d'effets graves est sous-estimé puisque cette variable n'existait pas dans la base de données de pharmacovigilance avant 1993.*

SOC	El graves n (%)	El non graves n	total n
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	305 (37,9)	500	805
Affections du système nerveux	59 (30,7)	133	192
Affections gastro-intestinales	37 (44,6)	46	83
Affections hépatobiliaires	42 (56,8)	32	74
Affections psychiatriques	28 (42,4)	38	66
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	15 (22,7)	51	66
Affections hématologiques et du système lymphatique	36 (63,2)	21	57
Investigations	21 (43,8)	27	48
Affections de l'oreille et du labyrinthe	3	33	36
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	15	17	32
Affections musculo-squelettiques et systémiques	11	18	29
Affections vasculaires	10	10	20
Affections du rein et des voies urinaires	16	3	19
Affections du système immunitaire	7	7	14
Affections oculaires	4	10	14
Infections et infestations	10	3	13
Troubles du métabolisme et de la nutrition	11	1	12
Affections congénitales, familiales et génétiques	5	3	8
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	3	4	7
Grossesse	5	1	6
Affections cardiaques	3	2	5
Affections des organes de reproduction et du sein	0	5	5
Affections endocriniennes	1	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	1	0	1
Non précisé	0	3	3
Total	648 (40,1)	968	1616

Tableau II. Répartition par système-organe (SOC) de l'effet indésirable principal, Base nationale de pharmacovigilance

Le nombre de cas notifiés augmente dans le temps (données manquantes pour la date de notification : 415) (Figure 1).

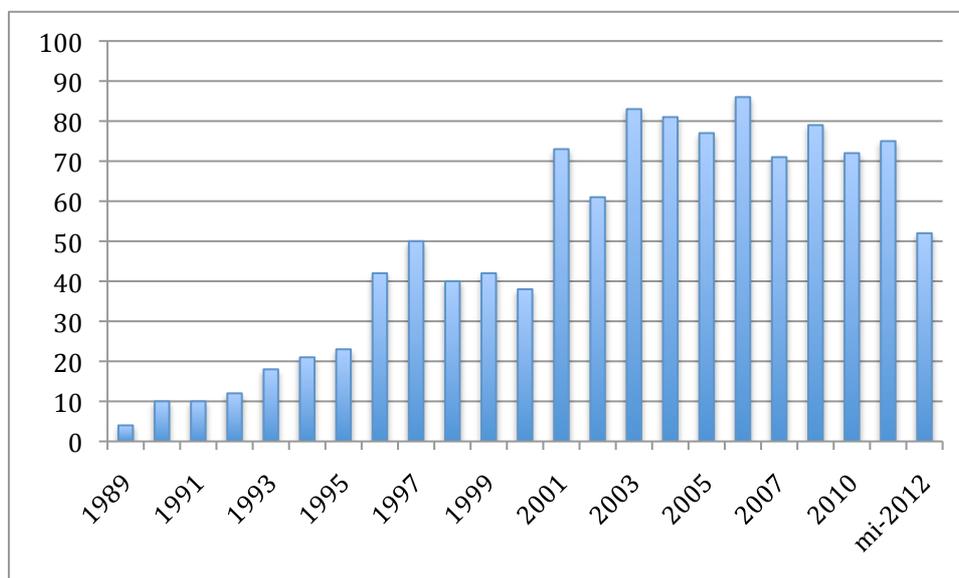


Figure 1. Nombre de cas en fonction de l'année de notification (2012 : sur 6 mois)

Dans un peu plus d'un quart des cas, le tétrazépam est le seul médicament suspect. La Figure 2 montre la répartition du nombre de médicaments suspects (code OMS S ou I et/ou scores C et S d'imputabilité identiques). Les cas avec un nombre de médicaments suspects égal ou supérieur à 6 ont été regroupés puisque jusqu'en 2007, le nombre de médicaments suspects était limité à 6. Le nombre maximum de médicaments suspects est de 16 (n=1).

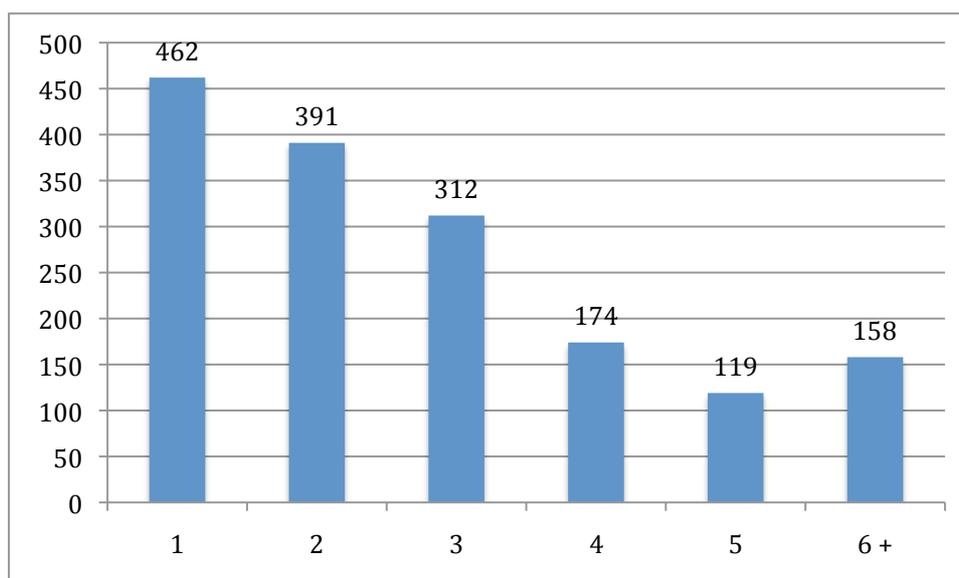


Figure 2. Nombre de médicaments suspects par cas

### 2.2.1. Effets cutanés

Les effets cutanés représentent la moitié (49,80 %) de l'ensemble des cas notifiés, avec 805 cas, dont 305 graves (38 %). Si l'on tient compte des effets indésirables codés

quelque soit leur rang et rattachés au SOC « Affections de la peau et des tissus sous-cutanés », le total est de 827 cas, dont 310 graves.

Le nombre de cas de toxidermies graves est important :

- 33 cas de syndrome de Stevens-Johnson, dont un d'évolution mortelle
- 33 cas de syndrome de Lyell, dont neuf d'évolution mortelle
- 59 cas d'érythème polymorphe, dont un d'évolution mortelle (complications chez un malade âgé)
- 15 cas de syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité, plus 3 cas possibles (1 cas de forme frontière DRESS/érythème polymorphe avec décollement de 50 % de la surface cutanée, 2 cas possibles de DRESS débutant ou du moins où le diagnostic a été évoqué) La recherche ayant été refaite plus largement (voir Méthodes), 5 cas supplémentaires par rapport à la recherche précédente ont été inclus (score de Kardaun >4),  
(Note : un autre cas correspond plus probablement à un DRESS à la sulfasalazine).
- 5 cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (et un 6<sup>e</sup> cas possible)
- 67 cas de toxidermie, autres que les cas précédents, parfois avec au moins une atteinte viscérale.

Par ailleurs, on retrouve

- 97 cas d'urticaire (avec quelques cas où un œdème palpébral ou de la face est associé)
- 21 cas d'urticaire sévère avec un œdème de Quincke
- 10 cas d'angioœdème,

ce qui évoque un mécanisme d'hypersensibilité immédiate.

Parmi les cas d'effets cutanés, on retrouve un nombre important d'éruption, maculopapuleuse le plus souvent, mais aussi parfois vésiculeuse, pustuleuse, purpurique ou bulleuse. Il s'agit vraisemblablement d'un mécanisme d'hypersensibilité retardée de type IV, argument conforté par la présence de 73 cas codés S3, correspondant à des patch tests positifs. Dans 5 cas, la notion d'éruption après exposition solaire ou la notion d'une photodistribution de l'éruption était mentionnée.

### ***Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell, DRESS***

#### ***Délai de survenue***

##### *Syndrome de Lyell :*

Délai de survenue moyen : 12 jours, délai de survenue médian : 13 jours ; extrêmes : 1 à 28 jours (données manquantes : 3)

##### *Syndrome de Stevens-Johnson :*

Délai de survenue moyen : 11 jours, délai de survenue médian : 9 jours ; extrêmes : 1 à 28 jours (données manquantes : 1)

##### *DRESS :*

Délai de survenue moyen : 22 jours (15 jours si l'on exclut une valeur de 150 jours) ; délai de survenue médian : 12 jours ; extrêmes ; 1 à 150 jours (1 à 35 si l'on exclut le cas de 150 jours) (données manquantes : 3)

#### ***Remarques sur le délai de survenue :***

- le cas de DRESS avec un délai de survenue de 150 jours est un cas où la norfloxacine avait été d'abord suspectée par les cliniciens. Devant un patch test négatif à ce médicament, l'interrogatoire avait été repris : prise de tétrazépam au cours des 5 mois précédents, DRESS d'évolution particulièrement longue où l'amélioration n'est survenue qu'après

*l'arrêt du tétrazépam (on ne sait pas si le traitement a été continu ou pas pendant cette période) ; test cutané au tétrazépam positif.*

*- les délais de survenue sont presque toujours compatibles avec le diagnostic de chacune de ces dermatoses graves, ce qui est logique puisque, pour ces effets, les centres de pharmacovigilance ne codent généralement en « suspect » que les médicaments compatibles avec les délais classiques (5 à 21 jours pour les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell ; 2 à 8 semaines pour les DRESS). Pour les délais très courts, c'est généralement le contexte qui fait que le médicament a été codé « suspect », par exemple chez les malades ayant des lombalgies chroniques (où l'on peut supposer qu'il y a eu exposition antérieure au traitement) ou si l'on a la notion d'un traitement antérieur.*

*- les délais de survenue de l'effet sont généralement identiques pour le tétrazépam et les autres médicaments suspects, puisque la polymédication de l'épisode douloureux est presque toujours la règle et d'ailleurs recommandée dans l'AMM.*

#### **Autres médicaments suspects**

##### *Syndrome de Lyell :*

. Cas où le tétrazépam est le seul suspect ou avec un score d'imputabilité supérieur à celui des autres médicaments : n=5

Cas 1 : (après révision de l'imputabilité, puisque les autres médicaments avaient été arrêtés plusieurs jours avant le début des signes : délai d'apparition incompatible pour les autres médicaments) tétrazépam C1S1 (évolution fatale), seul médicament suspect

Cas 2 : (après révision de l'imputabilité, une mise à jour ayant été faite dans le résumé sans modification du score d'imputabilité) : tétrazépam C2S3 (régression, patch test positif), Nurofen C2S1 (régression, patch test négatif)

Cas 3 : (après révision de l'imputabilité) : tétrazépam C2S3 (patch test positif), piroxicam C2S1 (patch test négatif) et kétoprofène C1S1 (délai de 2 jours peu compatible ; patch test négatif)

Cas 4 : tétrazépam C2S1, seul médicament suspect

Cas 5 : tétrazépam C2S2, seul médicament suspect)

Outre les deux cas ci-dessus avec un AINS (dont la responsabilité semble moins probable en raison du bilan allergologique), il y a 15 autres cas avec au moins un AINS, dont la chronologie de prise est identique à celle du tétrazépam avec ou sans d'autres médicaments associés. Dans les cas où il n'y a pas d'AINS, on retrouve des antalgiques (paracétamol, paracétamol/dextropropoxyphène, paracétamol/codéine, paracétamol/opium, tramadol), des antibiotiques (amoxicilline/acide clavulanique, céfatrizine), du thiocolchicoside et des médicaments très divers (Divina®, Renutryl® ; Cardiocalm®, Supradyne® ; Prozac® ; Diprosalic®, Tanganil® ; Hexaquine®, Magné B6® ; Ogast®)

##### *Syndrome de Stevens-Johnson :*

Cas où le tétrazépam est le seul suspect : n=4

En dehors de ces 4 cas, il y a presque toujours au moins un AINS dans les autres dossiers (ainsi que des antalgiques, dans un cas de la carbamazépine) sauf deux cas, l'un où les autres médicaments suspects sont paroxétine, zolpidem et clobazam, l'autre où l'autre médicament suspect est l'acide pamidromique.

*Note : un cas, non comptabilisé dans les Stevens-Johnson car ne remplissant pas les critères diagnostiques, est particulièrement intéressant. Il s'agit d'un homme de 44 ans ayant eu un syndrome de Stevens-Johnson en 1979 au cours d'un traitement par acide niflumique, glafénine et tétrazépam. En 1996, après prise de tétrazépam, il a présenté un épisode d'éruption bulleuse des avant-bras. En décembre 2000, deux heures après la prise de tétrazépam et de ténoxicam, il a eu une éruption des avant-bras, une blépharite, des lésions du nez et de la verge, d'évolution favorable (cas notifié lors de ce 3<sup>e</sup> épisode).*

**DRESS :**

. Cas où le tétrazépam est le seul suspect ou avec un score d'imputabilité supérieur à celui des autres médicaments : n=9

Cas 1 : tétrazépam C2S3 (patch test positif), Lyrica® C2S1

Cas 2 : tétrazépam C2S3 (patch test positif ; imputabilité révisée)

Cas 3 : tétrazépam C2S3 (patch test positif ; imputabilité révisée)

Cas 4 : tétrazépam C2S3 (patch test positif)

Cas 5 : tétrazépam C3S1 (réadministration positive)

Cas 6 : tétrazépam C2S3 (régression, patch test positif)

Cas 7 : tétrazépam C1S3 (patch test positif)

Cas 8 : tétrazépam C2S3 (patch test positif)

Cas 9 : tétrazépam C2S3 (patch test positif)

Parmi les autres cas, en dehors de celui mentionné plus haut où la salazopyrine pourrait être en cause (même chronologie que le tétrazépam), on peut noter 2 cas avec vancomycine, 1 cas avec mésalazine, 1 cas avec co-trimoxazole

**Indications**

Les indications du tétrazépam, quand elles sont connues, sont, pour ces cas les plus graves des douleurs lombaires (n=13) (5 lombalgies, 3 lumbago, 1 lombosciatalgie, 2 sciatalgie, 2 lombosciatique ou sciatique) ; des douleurs cervicales (n=3) ; des douleurs arthrosiques (n=3) ; des douleurs post-opératoires (n=2) ; une épicondylite (n=2) et diverses douleurs (n=1 pour chacune) : douleurs post-traumatiques, douleurs pelviennes, céphalée, crampes, post-infiltration articulaire, arthralgies sans précision, tendinite, ostéoporose fracturaire.

**Exposition professionnelle**

Dans 6 cas, il s'agissait d'une exposition professionnelle chez 5 infirmiers et une aide-soignante.

Rythmées par la vie professionnelle (disparition lors des vacances), les lésions d'aspect divers, parfois eczématiforme (mains, parfois visage et avant-bras par manu- et aéroportage) sont bien sûr lourdes de conséquence au plan professionnel. Dans deux cas, un changement de service a été nécessaire. Dans tous les cas, il s'agissait de pratiques non recommandées (mais néanmoins très répandues !) : manipulation, section, broyage de comprimés au mortier pour administration à des sujets âgés ayant des difficultés à avaler. Dans les 6 cas, un patch test a été positif pour le tétrazépam.

*A noter, un autre cas d'exposition professionnelle sans signes cutané, chez une femme ayant « manipulé pendant une semaine à raison de douze contacts de 10 minutes du tétrazépam avec masque et gants » sur son lieu de travail (nature du travail non précisée). Dix jours plus tard, apparaissent désorientation temporelle, confusion, vertiges, dédoublement de la personnalité, tous signes ayant régressé en 24h. Cette femme était par ailleurs traitée depuis l'âge de 6 ans par carbamazépine pour épilepsie (concentrations plasmatiques dans la zone thérapeutique). Ce cas ne semble pas dû au tétrazépam.*

### **Relation causale : bilan allergologique, imputabilité**

Pour un certain nombre de cas d'effets cutanés, graves ou non, il y a eu une consultation allergologique à distance de l'épisode. Si un test allergologique ne peut constituer un examen de certitude, la positivité d'un patch test est un argument fort pour retenir la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'une hypersensibilité retardée, qui peut se traduire cliniquement par différents aspects : éruption maculo-papuleuse le plus souvent, parfois vésiculeuse, pustuleuse, bulleuse, lésions eczématiformes, *etc.*

Dans de nombreux cas notifiés, le tétrazépam n'était pas le seul médicament pris. Le bilan allergologique a parfois permis d'écarter la responsabilité des autres médicaments pour retenir celle du tétrazépam (situation suffisamment rare pour souligner son intérêt).

Parmi les 115 cas ayant eu un bilan allergologique<sup>3</sup> :

- il y a eu 79 cas avec patch test positif pour une des spécialités contenant du tétrazépam (dont 1 cas faiblement positif et 1 cas tardif). Parmi ces cas, 12 fois un patch test était également positif pour un autre médicament et/ou substance (bacitracine ; Tilcotil®, faiblement ; Stresam® ; Percutalgine® ; Voltarène® et Artotec® ; Rulid® et dioxyde de titane ; Rulid® et Pyostacine® ; Di-Antalvic® ; Célébrex® ; Dépakine® et nickel ; Neuriplège® et chlorproéthazine ; paraphénylène diamine).

- dans 23 cas, un patch test était négatif ; dans 3 cas il était douteux (dont 1 cas où il y a eu réadministration positive ; dans 10 cas, le tétrazépam n'a pas été testé.

Parmi ces cas, avec exploration pour d'autres médicaments, il y a seulement 3 cas où un patch test était positif (Srilane® ; Clamoxyl® ; para-phénylènediamine (PPD), cobalt, nickel, teinture capillaire).

La proportion de tests positifs au tétrazépam est de 69 % ; la proportion de cas avec tests exclusivement positifs avec le tétrazépam est de 58 %.

Curieusement, dans quelques cas où des prick tests ont également été réalisés pour des urticaires, œdèmes de Quincke ou éruptions pouvant correspondre à une hypersensibilité immédiate, ils ont toujours été négatifs.

Pour les effets cutanés les plus graves, on retrouve

- syndrome de Lyell : 3 cas de test positif avec le tétrazépam (dont 1 cas où un test est également positif pour le Célébrex®)

- syndrome de Stevens-Johnson : 1 cas de test positif avec le tétrazépam

- DRESS : 9 cas de test positif avec le tétrazépam (dont 1 cas où un test est également positif avec le Stresam®)

(Pour les autres cas de Lyell, Stevens-Johnson et DRESS, pas d'exploration allergologique ou pas de mention dans le résumé ou résultats non disponibles si une consultation était prévue.)

En termes d'imputabilité, pour les effets cutanés, on trouve 37,7 % des cas avec une imputabilité au moins plausible : 188 cas, soit 23,3 % avec une imputabilité I2

---

<sup>3</sup> 8 cas supplémentaires identifiés en complétant la recherche textuelle (« allerge ») dans les résumés des cas, par rapport à ce qui a été présenté au comité technique, avec mention de « bilan allergologique » dans le résumé sans précision du type de tests réalisés.

(plausible) et 116 cas, soit 14,4 % I3 ou I4 (vraisemblable ou très vraisemblable). Le détail des scores est présenté sur la Figure 1.

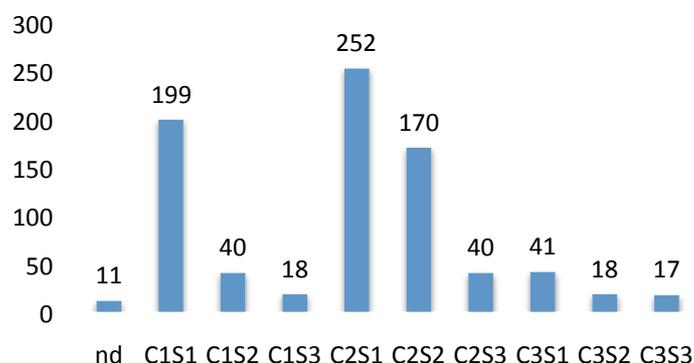


Figure 1. Répartition de l'imputabilité du tétrazépam pour les effets cutanés

En synthèse, pour les effets cutanés les plus graves,

- syndrome de Lyell : 2 cas où le tétrazépam est le seul suspect et 3 cas avec test épicutané positif (dont 1 avec test positif également au Célébrex®)

- syndrome de Stevens-Johnson : 4 cas où le tétrazépam est le seul suspect (dont 1 cas avec test épicutané positif)

- DRESS : 2 cas où le tétrazépam est le seul suspect et 9 cas avec test épicutané positif

Le nombre d'effets les plus graves où l'on est presque sûr que le tétrazépam est en cause est donc faible, mais avec de bons arguments en faveur d'une forte relation causale (12 % des cas de syndrome de Lyell, 9 % des Stevens-Johnson, 60 % des DRESS)

*Note : depuis la date prise en compte pour la fin de l'enquête, 26 nouveaux cas (graves ou non) où le tétrazépam est suspect ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (entre le 1<sup>er</sup> juillet et le 12 novembre 2012), dont 2 cas de syndrome de Stevens-Johnson.*

#### **Comparaison avec 5 autres benzodiazépines**

Le nombre total de cas notifiés, graves ou non, ainsi que le nombre de cas d'effets cutanés, graves ou non, sont présentés pour le tétrazépam et les cinq autres benzodiazépines les plus consommées en France dans le Tableau III.

DCI	TOUS LES EI		SOC PEAU	
	Tous les cas	Cas graves	Tous les cas	Cas graves
tétrazépam	1617	648	827	310
alprazolam	1973	970	341	96
bromazépam	2830	1286	417	120
lorazépam	1686	614	243	52
oxazépam	1380	720	172	56
diazépam	1001	417	131	25

Tableau III. Répartition de l'ensemble des cas et des cas d'effets cutanés notifiés (SOC « Peau » quelque soit le rang de l'EI), graves ou non, pour le tétrazépam et cinq autres benzodiazépines, Base nationale de pharmacovigilance jusqu'au 30/06/2012.

Comme on le voit très bien sur la Figure 2, le tétrazépam se distingue nettement des autres benzodiazépines par un pourcentage élevé d'effets indésirables cutanés (51 %). L'indication du tétrazépam (contractures douloureuses en rhumatologie) ne laisse pourtant pas supposer qu'il puisse y avoir un risque particulier pour les malades de présenter un effet indésirable cutané.

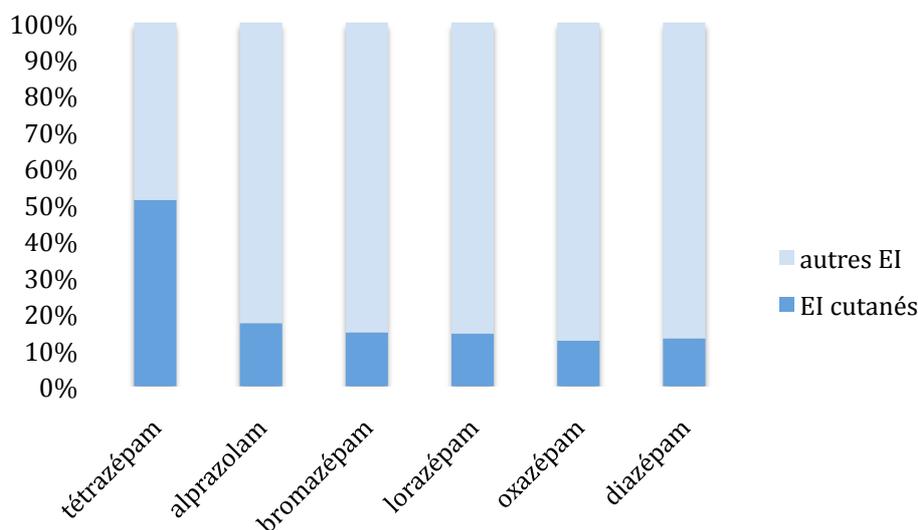


Figure 2. Proportion d'effets cutanés et autres effets notifiés pour le tétrazépam et cinq autres benzodiazépines.

### 2.2.2. Autres effets graves

Parmi les effets graves autres que cutanés,

- dans le SOC Affections du système nerveux (133 cas graves/192), on trouve notamment 11 cas de coma et 1 cas de leucoencéphalopathie, 7 cas de convulsions (convulsions, crise épileptique, crise convulsive, épilepsie de sevrage), 13 cas de somnolence, 5 cas de troubles de la conscience (trouble transitoire de la conscience, conscience diminuée, perte de conscience), 2 cas de perte de conscience dont un avec accident de voiture, 2 cas de vertiges et 2 cas de « problème d'équilibre ».
- dans le SOC Affections gastro-intestinales (46 cas graves/83) : il s'agit le plus souvent de gastrite, ulcères, etc. de pancréatite, avec toujours un anti-inflammatoire non stéroïdien, qui semble plus probablement en cause
- dans le SOC hépatobiliaire (32 cas graves/74) : là encore il y a souvent polymédication (AINS, antalgiques) ; un cas où le tétrazépam est le seul médicament suspect et imputé C2S2
- dans le SOC Affections psychiatriques (38 cas graves/66), il y a notamment 14 cas de confusion (confusion mentale, confusion, état confusionnel), dont 3 cas avec hallucinations et 2 cas avec délire ; 2 cas de désorientation ; 2 tentatives de suicide, 1 réaction dépressive ; 2 cas de « stupéfaction » ; 5 cas d'abus et/ou dépendance
- dans le SOC Troubles généraux (51 cas graves/66), il y a notamment 8 cas de syndrome de sevrage.

Parmi les effets répartis dans d'autres SOC, notons

7 cas de chute, dont 2 avec fractures, 5 cas d'erreurs médicamenteuses, 2 cas d'intoxication aiguë (SOC Lésions, intoxications et complications liées aux procédures)

3 cas de syndrome de sevrage néo-natal (SOC Affections congénitales)  
(Note : dans MedDRA, les syndromes de sevrage sont possiblement dispersés dans plusieurs SOC.)  
2 cas de choc anaphylactique (SOC Affections du système immunitaire)

### **2.2.3. Décès et mise en jeu du pronostic vital**

#### **Décès**

Au total, 30 décès ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (décès dû à l'effet ou effet ayant pu entraîner le décès). Ce nombre est important et doit être interprété dans un contexte de sous-notification sans doute importante pour ce médicament presque toujours utilisé dans un contexte de polymédication.

#### **Mise en jeu du pronostic vital :**

On retrouve 44 cas où la gravité a été codée « Mise en jeu du pronostic vital ». Ce chiffre est très sous-estimé en raison de la présence de cette variable dans la base uniquement à partir de 1993 mais également en raison du nombre important de données manquantes pour le critère de gravité après cette date.

### **2.2.4. Cas des industriels**

Tous les laboratoires ont fourni les rapports de sécurité et les fiches CIOMS des cas. N'ont été pris en compte ici que les notifications spontanées (voir 2.1) de cas graves. Les cas retenus proviennent de 3 laboratoires (72 cas)

#### **Effets cutanés (n=35)**

- 7 cas de syndrome de Lyell, dont 2 cas d'évolution mortelle ; un 8<sup>e</sup> cas possible (diagnostic initial évoqué mais serait plutôt une toxidermie ?)
- 1 cas de syndrome de Stevens-Johnson
- 4 cas d'érythème polymorphe
- 1 dermatose bulleuse
- 4 cas de DRESS
- 8 cas d'éruptions diverses avec hospitalisation
- 9 cas d'angioedème ; 1 cas d'œdème de la face
- 1 vascularite leucocytoclasique

#### **Autres effets**

Parmi les effets graves autres que cutanés, on peut noter

- 5 décès par suicide
- 5 tentatives de suicide
- 1 erreur avec réaction paradoxale
- 3 cas de syndrome de sevrage

### **3. Données de ventes et de consommation**

Les données de vente du tétrazépam ont été demandées à l'Agence, qui nous a transmis les chiffres de vente, officines et hôpitaux, pour toutes les spécialités de 2002 à 2011.

Les données, en officine et pour les hôpitaux, ont été converties en équivalents de boîtes de 20 comprimés (Figure 3).

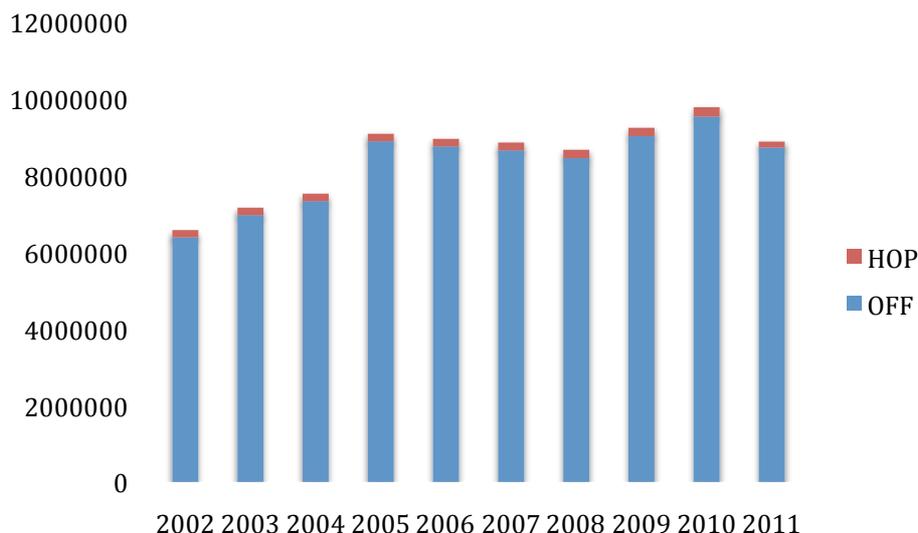


Figure 3. Ventes (nombre de boîtes) de tétrazépam, 2002-2011

Le rapport d'expertise sur l'état des lieux sur les benzodiazépines (1) montre que le tétrazépam arrive en 6<sup>e</sup> position pour le nombre de boîtes remboursées en France en 2010, derrière le zolpidem, l'alprazolam, la zopiclone, le bromazépam et le lorazépam. La consommation, exprimée en doses définies journalières (DDJ), augmente régulièrement, comme le montre la Figure 4, extraite du rapport sur l'état des lieux (1).

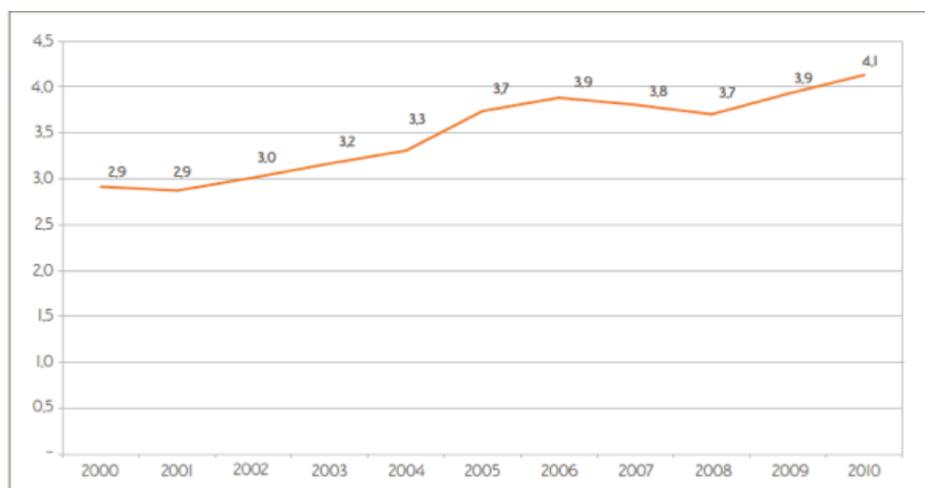


Figure 4. Consommation de tétrazépam de 2000 à 2010 (DDJ/1000 habitants/jour) ; figure extraite du rapport Etat des lieux (1)

En 2009 et 2010, le tétrazépam était n°1 de toutes les benzodiazépines pour le nombre de patients prévalents (données du régime général de l'assurance maladie), représentant environ 3,5 millions de sujets (Figure 5).

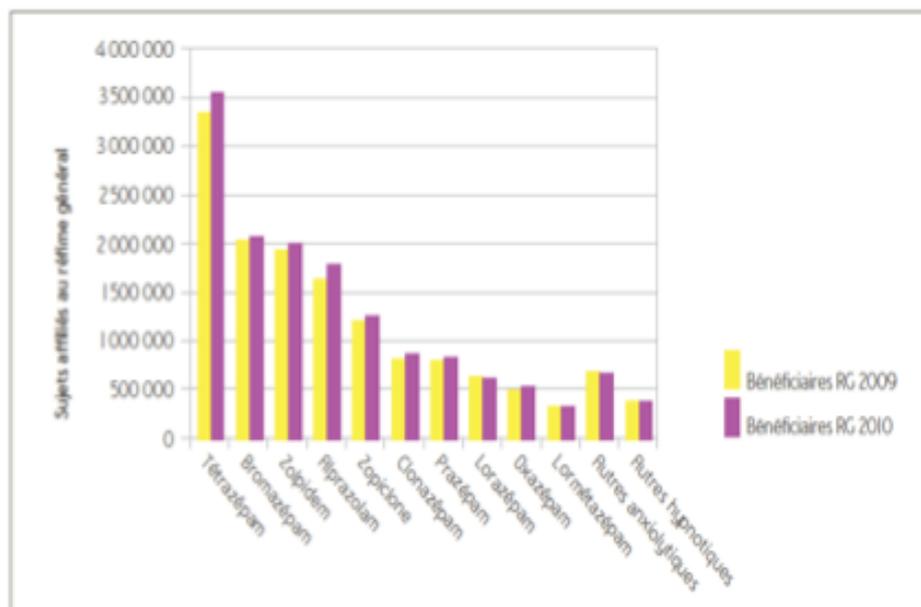


Figure 5. Nombre de patients prévalent affiliés au régime général de l'assurance maladie par benzodiazépines ou apparentés en 2009 et 2010 ; figure extraite du rapport Etat des lieux (1)

« Au cours de ces dix dernières années, l'usage de cette molécule a progressé au rythme de + 3,6 % en moyenne annuelle (sur la base de la consommation exprimée en nombre de DDJ pour 1 000 habitants et par jour). Après la phase de stabilisation observée entre 2005 et 2008, la consommation a de nouveau augmenté. La baisse de son taux de remboursement (15 % en avril 2010 (...)) ne semble avoir exercé aucun impact notable sur le niveau de ses ventes ».

« Le tétrazépam représentait [en 2010] 57,9 % de la consommation totale, exprimée en nombre de DDJ, des myorelaxants d'action centrale » (1).

« La prévalence d'exposition chez les sujets affiliés au régime général de l'assurance maladie est de plus de 6,5 % (et elle a augmenté de 6,4 % entre 2007 et 2010) » (1).

L'âge médian des malades traités par tétrazépam est de 42 ans (vs 48 ans pour l'ensemble des benzodiazépines) (1).

Sur la période de 5 ans étudiée (1<sup>er</sup> juillet 2006-30 juin 2011), 36,2 % des sujets traités par une benzodiazépine l'ont été par tétrazépam. « La prévalence de patients traités par tétrazépam augmente jusqu'à 30-40 ans avant de se stabiliser et de diminuer à partir de 50-60 ans ».

La durée médiane de traitement par tétrazépam était de 2 mois.

Au cours des 5 années de suivi, 50 % des malades traités par tétrazépam ont été exposés moins de 3 mois, de façon continue ou non ; 9 % des sujets ont été exposés entre 48 et 60 mois, ce qui correspond probablement à un traitement continu ou presque. Ce dernier chiffre est très largement inférieur aux expositions prolongées des autres benzodiazépines (25 à 30 % des sujets)(1).

Notons qu'il y a, dans ce rapport sur les ventes et la consommation de benzodiazépines, peu d'éléments en faveur d'abus, dépendance ou détournement du tétrazépam, contrairement aux autres benzodiazépines (1).

Depuis que le tétrazépam n'est plus remboursé (décembre 2011), le nombre de boîtes vendues (données Xponent) a fortement diminué (- 30,3 % en décembre 2011) (Figure 6). Entre les périodes janvier-mai 2011 et janvier-mai 2012, le nombre de boîtes vendues a baissé de 36,5 %.

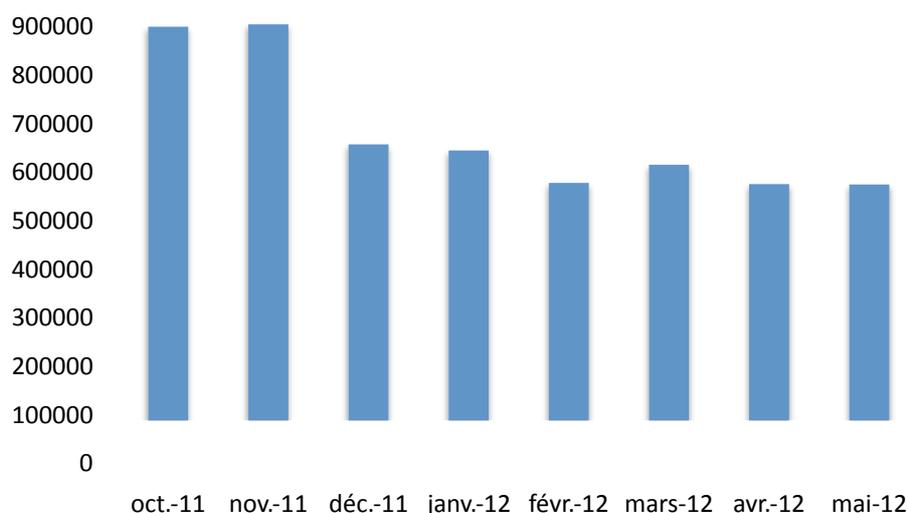


Figure 6. Nombre de boîtes vendues entre octobre 2011 et mai 2012  
(Source : ANSM, à partir de Xponent)

D'après les données EPPM, fournies par l'ANSM, le tétrazépam est presque toujours prescrit pour des dorsalgies, à la recherche d'un effet « décontracturant » ou « d'effets mal définis ». Dans ce contexte, la posologie moyenne est de 1 comprimé par jour et la durée moyenne de prescription de 15 jours (période juin 2011-mai 2012).

#### 4. Données de la littérature

La majorité des articles publiés sur les effets indésirables du tétrazépam concerne des effets cutanés. Une recherche Medline faite par PubMed, avec les mots clés « Mesh » *Tetrazepam*, « subheadings » *Adverse effects*, retrouve 34 publications dont 30 concernent des réactions d'hypersensibilité, avec effets indésirables cutanés et/ ou des tests d'hypersensibilité. Nous détaillons certaines de ces publications.

##### **DRESS**

- Bachmeyer et al, 2008 (2). Il s'agit d'une femme de 37 ans, avec antécédents d'eczéma, hospitalisée pour éruption fébrile, apparue au 20<sup>e</sup> jour d'un traitement par serrapeptase et au 10<sup>e</sup> jours d'un traitement par rofécoxib et tétrazépam. Eruption érythémateuse, avec quelques pustules et bulles, œdème de la face ; éosinophiles à 1847/mm<sup>3</sup>, CRP 101 mg/L ; bilan étiologique négatif. L'éruption va évoluer vers des bulles du tronc et des membres inférieurs, avec évolution ultérieure favorable. Des patch tests seront négatifs avec rofécoxib et serrapeptase, mais positifs avec tétrazépam.

##### **Toxidermies bulleuses**

- *érythème polymorphe*

- un cas espagnol (3) : femme de 57 ans ayant présenté une éruption érythémateuse de type brûlure, avec nausées et augmentation des transaminases et de LDH, après quelques jours de traitement par AINS et tétrazépam.

Sept mois plus tard apparaît une éruption identique après prise de paracétamol et tétrazépam (3 prises en tout) avec nausées, fièvre, myalgies et arthralgies, urines foncées, augmentation des transaminases, phosphatases alcalines, GGT. Tout a régressé et la malade a repris ultérieurement métamizole et diclofénac. Des patch tests étaient

respectivement positif avec tétrazépam et négatif avec paracétamol (prick tests négatifs pour les deux). Un test de provocation orale était négatif au paracétamol (non fait pour tétrazépam).

- *syndrome de Lyell*

- un cas d'évolution mortelle (4) où le tétrazépam était le seul médicament suspect
- un cas français (5) : un homme de 50 ans, avec antécédent de syndrome de Stevens-Johnson au phénobarbital, d'hépatite à l'acide valproïque et d'agranulocytose à la carbamazépine (traitement pour épilepsie secondaire à un AVC ischémique post dissection aortique); plus de traitement anticonvulsivant depuis 10 ans. Seul médicament : aspirine à posologie anti-agrégante. Pour des contractures musculaires, il prend du tétrazépam et thiocolchicoside (pas de données sur une prise antérieure éventuelle). Quatre jours après le début du traitement, il présente des érosions des lèvres : tous les médicaments sont arrêtés et il est hospitalisé. Il présente une éruption généralisée et une nécrolyse épidermique sur 5 % de la surface cutanée, avec érosion du palais, et des zones génitales. Les bulles vont s'étendre au cours des 3 jours suivants, pour atteindre 30 % de la surface cutanée. Une déshydratation, une insuffisance rénale et un sepsis vont survenir, avec évolution fatale quelques jours plus tard.

- *syndrome de Stevens-Johnson* :

- cas n° 5 de l'article de Del Pozo *et al* (6)
- cas n° 1 de l'article de Pirker *et al.* (7): il s'agit d'une série de 4 cas, cliniquement différents, mais ayant tous des patch tests positifs (très fortement dans 2 cas).
  - . un syndrome de Stevens-Johnson : homme de 32 ans, hospitalisé pour douleurs lombaires intenses. Traité par tétrazépam, injections de bupivacaïne, paracétamol pendant 5 jours ; allopurinol (pris avant ? mis en route à l'hôpital ?). Sept jours après l'arrêt, éruption généralisée, sévère, avec lésions bulleuses, du tronc et des extrémités, atteinte buccale et conjonctivale. Le diagnostic retenu est un syndrome de Stevens-Johnson, il sera traité par corticoïdes pendant deux semaines (plus dermocorticoïdes et bains de bouche) ; bilan infectieux négatif. Trois mois plus tard, il y avait encore une pigmentation résiduelle. Les patch tests ont été positifs pour le tétrazépam et négatifs avec les autres médicaments. Un test de provocation sous-cutanée a été négatif avec la bupivacaïne, les tests de provocation orale ont été négatifs avec les autres médicaments. Un test de provocation orale au diazépam a également été négatif.
  - . un érythème polymorphe : femme de 67 ans, ayant pris tétrazépam, paracétamol et calcium pour un lumbago ; éruption après 7 jours de traitement, sans atteinte muqueuse ; patch test fortement positif au tétrazépam à 10 %, négatif au paracétamol, test de provocation orale au tétrazépam positif avec érythème prurigineux le lendemain sur les zones préalablement lésées,
  - . une éruption urticarienne : femme de 48 ans, éruption après 2 jours de traitement par tétrazépam, diclofénac, oméprazole et paracétamol ; patch tests positif au tétrazépam à 72h, négatifs pour les autres médicaments, réintroduction des autres médicaments négative.
  - . une éruption maculo-papuleuse : femme de 35 ans, éruption du cou et du thorax après 2 jours de traitement par tétrazépam, métoprolol, diclofénac, famotidine, tramadol, avec test de provocation orale négatif pour famotidine, tramadol, métoprolol, réintroduction négative de diclofénac, patch test faiblement positif au

tétrazépam, test de provocation orale positif. Un test de provocation orale au diazépam a été négatif.

### **PEAG**

- un cas espagnol (8) : femme de 48 ans, ayant présenté 4 ans plus tôt une réaction prurigineuse généralisée alors qu'elle prenait du tétrazépam pour des cervicalgies ; l'éruption durera 20 jours. Lors d'un nouveau traitement par tétrazépam et codéine pour rhume (?), 10 heures après la prise elle va présenter une fièvre à 38 °C, une éruption prurigineuse généralisée avec érythème du tronc et des extrémités proximales. L'effet a été plus intense et de plus longue durée que le 1<sup>er</sup> épisode. Les prick tests et un test de provocation orale au diazépam étaient négatifs. Les patch tests étaient négatifs à 48 et 72 heures. Cependant, à J10, la malade revient en se plaignant de prurit dans le dos : érythème et papules sur les zones où étaient les tests de tétrazépam (1 et 5 % dans eau et vaseline)

- Sanchez-Morilla, 2008 (9) décrivent un cas complexe, d'une femme de 61 ans, sans antécédent d'atopie, traitée par tétrazépam, diclofénac et paracétamol pour des contractures musculaires ; 48 h plus tard, elle développe une éruption diffuse macropapuleuse prurigineuse, qui va régresser en 2 jours sous corticoïdes et antihistaminiques. Six mois plus tard, elle prend du diclofénac et a une urticaire généralisée quelques minutes après. Un an plus tard, elle prend du tétrazépam et du métamizole et une éruption micro-papuleuse diffuse apparaît au bout de 48 h. Les patch tests sont positif au tétrazépam et négatifs pour les autres médicaments. Des prick tests étaient également négatifs pour tous les médicaments. Un test de provocation orale au diclofénac était positif, négatif pour métamizole, aspirine, diazépam. Une réintroduction de tétrazépam sera positive au 2<sup>e</sup> jour. Il s'agit donc ici apparemment d'une hypersensibilité immédiate au diclofénac et d'une hypersensibilité retardée au tétrazépam.

### **Exposition professionnelle**

- Un cas allemand (10) : une infirmière de 52 ans, travaillant dans un service gériatrique depuis 11 ans, qui pilait des comprimés lorsqu'elle travaillait la nuit. Trois ans plus tôt, apparaissaient un érythème, des vésicules et des fissures au niveau des mains. Depuis un an, elle avait un érythème sur les zones non couvertes, le matin après les nuits de travail. Lors de la consultation, elle présentait des lésions des mains, d'un avant-bras, avec papules érythémateuses punctiformes, érythème de la paupière supérieure et du décolleté ; patch tests positifs au tétrazépam et négatifs avec les autres benzodiazépines utilisées sur le lieu de travail (nitrazépam, diazépam, oxazépam, lormétazépam, flunitrazépam). Un traitement local et l'arrêt de la pulvérisation des comprimés de tétrazépam ont permis la poursuite du travail dans la même unité.

- Choquet-Kastylvsky et al (11) ont publié deux cas français chez deux femmes travaillant dans une usine de production pharmaceutique. La 1<sup>ère</sup>, 22 ans, travaillant depuis un an dans cette usine sans problème jusqu'à ce qu'il y ait introduction de fabrication de tétrazépam. Alors qu'elle manipulait la poudre de tétrazépam avec gants et masque, elle présente un érythème de la face et du cou et un œdème prurigineux des paupières, avec régression de lésions les week-ends et pendant les vacances. Le 2<sup>e</sup> cas est une femme de 42 ans, avec érythème des doigts et œdème de la face après manipulation des comprimés de tétrazépam.

Dans les deux cas, des patch tests ont été positifs au tétrazépam et négatifs avec le bromazépam. Il s'agissait dans cette usine de petite taille (sans ventilation générale ni

hotte) des deux seules personnes manipulant la poudre ou les comprimés de tétrazépam.

- un cas espagnol (12) chez un homme de 58 ans, technicien de maintenance dans une usine de production pharmaceutique. Cet homme présentait un prurit généralisé chaque fois qu'il réparait l'une des machines pour fabriquer les comprimés de Myolastan®. Pour réparer cette machine, il soulevait le verre de protection et était en contact avec la poudre de tétrazépam à la surface de la machine. Plusieurs minutes après la réparation (toujours faite avec gants et masque), il présentait une dermatose eczématiforme diffuse. Intervenant une à 3 fois par mois sur une machine compressant le tétrazépam, il prenait un antihistaminique avant la réparation. Patch test positif avec tétrazépam.

- Série belge de 16 cas de dermatose de la face (paupières) et/ou des mains chez des infirmières, chez qui des patch tests ont été faits (13).

- Série allemande (14) de 10 cas de dermatose de contact aéroportée chez des infirmiers de service gériatrique et écrasant des comprimés de tétrazépam dans un mortier pour les malades ayant des difficultés à avaler. Ils avaient entre 21 et 61 ans et tous avaient une expérience professionnelle en gériatrie d'au moins 5 ans (jusqu'à 31 ans dans un cas). Aucun n'avait d'antécédent d'atopie, de rhinite allergique ou d'asthme. Aucun n'avait pris lui-même ni de tétrazépam ni d'autre benzodiazépine. Les patch tests au tétrazépam ont été positifs dans tous les cas

- une infirmière allemande de 36 ans (15), avec antécédent de rhinite allergique aux pollen de graminées et poussière de maison, présentant des réactions intermittentes périorbitaires et ultérieurement tout le visage, avec disparition complète le week-end ou pendant les vacances. Travaillant dans un service gériatrique, elle pilait des comprimés au mortier pour administration par sonde nasopharyngée. Patch test positif au tétrazépam (pendant 10 jours) et œdème du visage pendant 7 jours.

### ***Séries de cas, éruptions diverses***

- Série de 3 cas espagnols (16) : une femme de 33 ans qui a présenté une éruption urticarienne prurigineuse généralisée avec œdème du visage 6 h après la prise d'un comprimé de tétrazépam. L'évolution sera favorable sous corticoïdes et antihistaminiques ; le 2<sup>nd</sup> cas est une femme de 78 ans qui a présenté une éruption généralisée micropapuleuse prurigineuse 8 h après la prise d'un comprimé de tétrazépam, qui régressera en 1 semaine avec des corticoïdes ; le dernier cas est un homme de 83 ans, qui a présenté une dyspnée et une éruption érythémateuse généralisée 6 h après la prise d'un comprimé de tétrazépam, ayant nécessité une consultation aux urgences ; l'éruption disparaîtra en 2 jours (sous corticoïdes également). Les prick tests étaient négatifs chez ces 3 malades ; les patch tests ont été positifs chez les 3 malades. Un test de provocation orale a été positif chez les deux premiers (non fait chez le 3<sup>e</sup>). Un test de provocation orale au diazépam et au bromazépam a été négatif chez les 3 malades. Ces explorations suggèrent donc une hypersensibilité retardée de type IV.

- Série de 5 cas espagnols (6). Le 1<sup>er</sup> cas est un homme de 59 ans, traité par 1 comprimé par jour de tétrazépam pour lombalgies. Huit jours plus tard, il présente une éruption maculo-papuleuse prurigineuse, qui disparaîtra une semaine après l'arrêt du traitement ; le 2<sup>nd</sup> cas est une femme de 80 ans, avec une éruption maculo-papuleuse et

œdème de la face apparus après 3 mois de traitement par tétrazépam et diclofénac ; le 3<sup>e</sup> cas est une femme de 68 ans, avec une éruption micro-papuleuse généralisée et prurigineuse 24 h après la prise d'un comprimé de tétrazépam, éruption qui régressera en 8 jours ; le 4<sup>e</sup> cas est une femme de 65 ans, qui a présenté une éruption maculo-papuleuse, une fièvre à 40 °C 15 jours après le début d'un traitement par tétrazépam et nabumétone pour des lombalgies : hospitalisée, elle est traitée par corticoïdes, antihistaminiques et antibiotiques et l'éruption disparaîtra en 2 semaines, avec une phase de desquamation ; le 5<sup>e</sup> cas est une femme de 58 ans hospitalisée pour éruption vésiculo-papuleuse diffuse et prurigineuse, avec atteintes muqueuses. Elle recevra corticoïdes et antibiotiques et les lésions disparaîtront en 2 à 3 semaines. Le diagnostic retenu pour ce cas est un syndrome de Stevens-Johnson. Les 5 malades ont eu des patch tests au tétrazépam et aux autres médicaments pris par chacun d'eux : tous étaient positifs, à un degré plus ou moins important, avec le tétrazépam et négatifs avec les autres médicaments. Des prick tests et des tests intradermiques étaient négatifs pour tétrazépam et diazépam. Un test de provocation orale au diazépam a été négatif chez les 3 premiers malades ; le 4<sup>e</sup> cas, habituée à l'automédication, a pris sans problème diazépam et lorazépam. Les patients 2, 4 et 5 ont eu un test de provocation orale aux AINS négatif.

#### **Patch tests**

- Le tétrazépam est cité parmi les médicaments avec fréquentes réactions positives lors de patch tests (17).
- Pas de réaction croisée avec d'autres benzodiazépines (18) : chez 9 malades avec patch tests positif au tétrazépam (dans un cas avec faible positivité, un test de provocation orale était positif) et négatifs pour d'autres benzodiazépines (diazépam testé chez les 9 malades et selon les cas bromazépam et/ou clorazépate, lorazépam, oxazépam) ; tous les prick tests réalisés étaient négatifs (7 cas), y compris pour le tétrazépam, toutes les IDR réalisées étaient négatives (7 cas), ainsi que 6 tests de provocation orale.

#### **5. Discussion - Conclusion**

- le nombre de cas notifiés en France est important et augmente au cours du temps
- les effets indésirables cutanés représentent la moitié des effets notifiés. Ce tropisme cutané distingue le tétrazépam des autres benzodiazépines. Ce profil très particulier avec prédominance d'effets indésirables cutanés est conforté par les données de la littérature, sans réaction croisée avec les autres benzodiazépines
- bien qu'il y ait presque toujours une polymédication de l'épisode douloureux, notamment avec des AINS ou d'autres médicaments pouvant entraîner des effets indésirables cutanés ; la forte proportion de patch tests positif (avec souvent négativité des autres médicaments testés) est un argument fort en faveur de la responsabilité du tétrazépam dans l'atteinte cutanée.
- lors du comité technique, la similitude de ce dossier avec celui de la chlormézanone a été évoquée (types très variés d'atteintes cutanées graves, pouvant correspondre à des mécanismes de survenue différents). Nous avons demandé l'avis d'un chimiste :  
: *« La superposition plane des deux structures faite à partir du motif commun « Cl-benzène » montre, en dehors (de ce) dénominateur, l'existence d'un centre polaire proche des aromatiques. En outre, en bas du schéma, on pourrait proposer une zone riche en électrons (cyclohexène conjugué/liaison peptidique). Donc il apparaît une certaine parenté structurale entre les deux molécules, mais cela mériterait d'être*

*confirmé par une étude de modélisation moléculaire basée sur la conformation 3D des structures cristallines.* » Il écarte en revanche la possibilité d'un métabolite commun : « Pour la chlormézanone il apparaît une hydrolyse de la liaison amide intracyclique évoluant ensuite vers la formation d'acide chloro-hippurique. Pour le tétrazépam, le chemin métabolique principal consiste en une déméthylation suivie d'une hydroxylation du cyclohexène, en plus d'une « biotransformation » en (nor)diazépam ».

- les ventes restent importantes ; le nombre de malades traités par tétrazépam (régime général de l'assurance maladie) est important : environ 3,5 millions en 2009 et 2010.

- le SMR a été jugé insuffisant

- la prescription d'une benzodiazépine dans les « contractures musculaires douloureuses en rhumatologie » est à l'évidence d'un autre temps, puisque le tétrazépam, outre les effets cutanés, peut entraîner tous les effets indésirables habituels de cette classe (effets neurologiques, psychiatriques, *etc.*), alors même que l'un des défis des années qui viennent devrait être, logiquement, de faire baisser le niveau de prescription des benzodiazépines en France

- dans de nombreux cas parmi ceux notifiés (certes pas forcément représentatifs de l'ensemble des malades traités), le tétrazépam n'est pas le seul médicament prescrit. Il est souvent associé à des AINS et/ou des antalgiques (souvent opiacés avec un risque de potentialisation de troubles de la vigilance, de dépression respiratoire, *etc.*) et/ou du thiocolchicoside, *etc.* On tape tout azimut pour des signes, certes souvent très douloureux, mais sans caractère de gravité, ce qui est évidemment illogique

- le déremboursement récent n'est pas suffisant. Il n'est pas acceptable de considérer que ne plus rembourser un médicament fait mathématiquement baisser le nombre de sujets exposés et donc réduit le risque, d'autant plus qu'il s'agit d'un médicament peu coûteux (entre 4,5 et 5,5 € la boîte de 20 comprimés en 2011)

- le tétrazépam est aujourd'hui la seule benzodiazépine sur le marché français dont la durée de prescription n'est pas limitée

- les suicides sont peu notifiés au système national de pharmacovigilance (5 cas notifiés aux fabricants)

La proposition des rapporteurs est donc une suspension d'AMM en raison d'un risque inacceptable, qui nous semble largement suffisant pour qu'il n'y ait pas à mettre en balance un hypothétique bénéfice : dans la majorité des cas d'atteinte cutanée grave où l'indication est connue, il s'agit presque toujours de symptômes sans caractère de gravité, même si la douleur est possiblement importante : lumbago, lombalgies, cervicalgies, *etc.*

Une revue Cochrane récente sur les myorelaxants utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde (19) n'a retenu aucun essai sur le tétrazépam ; parmi les essais retenus pour cette analyse, 4 concernaient le diazépam, 1 le triazolam et 1 la zopiclone.

Dans le cas où cette proposition ne serait pas envisagée, il est indispensable de réévaluer le rapport bénéfice – risque.

La mesure minimale de réduction du risque serait de raccourcir la durée de traitement, en ne dépassant pas 3 jours. Cela permettrait peut-être d'éviter quelques cas de toxidermies bulleuses et de DRESS, ainsi que des réactions d'hypersensibilité retardée. En revanche, cette mesure n'aurait aucun impact sur les réactions d'hypersensibilité immédiate, pas plus qu'elle ne serait efficace en cas de traitements répétés discontinus. Pour que cette mesure soit efficace, il serait nécessaire de diminuer le nombre de comprimés par boîte avec limitation de prescription à 1 boîte par traitement, sans

renouvellement possible. Il serait par ailleurs indispensable de réserver le tétrazépam à des malades confinés au lit, pour diminuer le risque de chute, d'accident, *etc.* Il faudrait également renforcer l'information au patient dans la notice (encadré sur les signes cutanés avec conseil d'arrêt et consultation médicale).

### Références bibliographiques

- 1 - Rapport d'expertise. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. ANSM, janvier 2012
- 2 - Bachmeyer C, Assier H, Roujeau JC, Blum L. Probable drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome related to tetrazepam. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008, 22, 887-8
- 3 - Cabrerizo Ballesteros S, Mendez Alcade JD, Sanchez Alonso A. Erythema multiforme to tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007 ; 17 : 205-6
- 4 - Lagnaoui R, Ramanampamonjy R, Julliac B, Haramburu F, Ticolat R. [Fatal toxic epidermal necrolysis associated with tetrazepam]. *Thérapie* 2001; 56: 187-96
- 5 - Delesalle F, Carpentier O, Gautier S, Delaporte E. Toxic epidermal necrolysis caused by tetrazepam. *International Journal of Dermatology* 2006 ; 45 : 480
- 6 - Del Pozo MD, Blasco A, Lobera T. Tetrazepam allergy. *Allergy* 1999 ; 54 : 1226-7
- 7 - Pirker C, Misic A, Brinkmeier T, Frosch PJ. Tetrazepam drug sensitivity – usefulness of the patch test. *Contact Dermatitis* 2002 ; 47 : 135-8
- 8 - Thomas E, Bellon T, Barranco P, Padial A, Tapia B, Morel E *et al.* Acute generalized exanthematous pustulosis due to tetrazepam. *J Clin Allergol Clin Immunol* 2008 ; 18 : 119-22
- 9 - Sanchez-Morillas L, Laguna-Martinez JJ, Reano-Martos M, Rojo-Andres E, Gomez-Temblèque Ubeda P. Systemic dermatitis due to tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008 ; 18 : 404-406
- 10 - Breuer K, Worm M, Skudlik C, Schröder C, Malte John S. Occupational airborne contact allergy to tetrazepam in a geriatric nurse. *Journal of the German Society of Dermatology* 2009 ; 7 : 896-8
- 11 - Choquet-Kastylevsky G, Testud F, Chalmet P, Lecuyer-Kudela S, Descotes J. Occupational contact allergy to tetrazepam. *Contact Dermatitis* 2001 ; 44 : 372
- 12 - Ferran M, Gimenez-Arnau A, Lucque S, Berenguer N, Iglesias M, Pujol RM. Occupational airborne contact dermatitis from sporadic exposure to tetrazepam during machine maintenance. *Contact Dermatitis* 2005 ; 52 : 173-4
- 13 - Vander Hulst K, Kerre S, Goossens A. Occupational allergic contact dermatitis from tetrazepam in nurses. *Contact Dermatitis* 2010 ; 62 : 303-8
- 14 - Landeck L, Skudlik C, John SM. Airborne contact dermatitis to tetrazepam in geriatric nurses – a report of 10 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 ; 26 : 680-4
- 15 - Lepp U, Zabel P, Greinert U. Occupational airborne contact allergy to tetrazepam *Contact Dermatitis* 2003 ; 49 : 260-1
- 16 - Blanco R, Diez-Gomez ML, Gala G, Quirce S. Delayed hypersensitivity to tetrazepam. *Allergy* 1997 ; 52 : 1145-6
- 17 - Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*, 2001; 45 : 321–328
- 18 - Barbaud A, Girault PY, Schmutz JL, Weber-Muller F, Trechot P. No cross-reaction between tetrazepam and other benzodiazepines: a possible chemical explanation. *Contact Dermatitis* 2009 ; 61 : 53-6
- 19 - Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Muscle relaxants for pain management in rheumatoid arthritis (review). *The Cochrane Library* 2012 , Issue 1