

28 juin 2013
EMA/385716/2013

Restrictions d'utilisation de la codéine pour soulager la douleur chez les enfants – Le CMDh approuve la recommandation du PRAC

Le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMDh) a approuvé par consensus une série de mesures de minimisation des risques pour répondre aux préoccupations en matière de sécurité que suscitent les médicaments contenant de la codéine, utilisés pour la prise en charge de la douleur chez les enfants. La codéine est un opioïde autorisé comme antidouleur chez les adultes et les enfants. L'effet de la codéine sur la douleur est dû à sa conversion en morphine dans le corps du patient.

Ces mesures font suite à un examen de ces médicaments par le comité de l'EMA pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui a mené une enquête sur les déclarations de dépression respiratoire grave et fatale chez des enfants ayant pris de la codéine pour soulager des douleurs. La majorité des cas sont survenus après une opération des amygdales ou des végétations pour cause d'apnée obstructive du sommeil (interruption fréquente de la respiration pendant le sommeil).

Certains des enfants ayant souffert d'effets indésirables graves présentaient des signes indiquant qu'ils étaient des «métaboliseurs ultrarapides» de la codéine. Chez ces patients, la codéine est convertie en morphine dans le corps à une vitesse supérieure à la normale, produisant des taux élevés de morphine dans le sang qui peuvent induire des effets toxiques, comme une dépression respiratoire.

Le PRAC a conclu que plusieurs mesures de minimisation des risques sont nécessaires pour s'assurer que seuls les enfants pour lesquels les bénéfices sont supérieurs aux risques reçoivent le médicament pour soulager la douleur. Le CMDh était d'accord avec les conclusions du PRAC et a approuvé les recommandations suivantes:

- les médicaments contenant de la codéine doivent être utilisés uniquement pour le traitement de la douleur aiguë (de courte durée) modérée chez les enfants âgés de plus de 12 ans et seulement si elle ne peut être soulagée par d'autres antidouleurs, tels que le paracétamol ou l'ibuprofène, en raison du risque de dépression respiratoire associé à l'utilisation de la codéine;
- la codéine ne doit pas être utilisée du tout chez les enfants (âgés de moins de 18 ans) opérés des amygdales ou des végétations pour le traitement de l'apnée obstructive du sommeil, car ces patients sont plus sensibles aux problèmes respiratoires;

- les informations sur le produit de ces médicaments doivent inclure une mise en garde signalant que les enfants souffrant de maladies associées à des problèmes respiratoires ne doivent pas utiliser la codéine.

Le risque d'effets indésirables avec la codéine peut également concerner des adultes. La codéine ne doit donc pas être utilisée chez les personnes de tout âge connues comme étant des métaboliseurs ultrarapides, ni chez les mères qui allaitent (parce que la codéine peut se transmettre au bébé par le lait maternel). Les informations sur le produit pour la codéine doivent également inclure des informations générales pour les professionnels de la santé, les patients et les personnels soignants, concernant le risque d'effets secondaires de la morphine lors de la prise de codéine et la façon de reconnaître leurs symptômes.

La recommandation du PRAC ayant été approuvée par consensus par le CMDh, elle sera maintenant appliquée directement par tous les États membres, selon un calendrier convenu.

Information aux patients

- En raison d'un risque de problèmes respiratoires, l'utilisation de médicaments à base de codéine pour soulager la douleur chez les enfants a été restreinte: ces médicaments doivent désormais être utilisés uniquement pour le traitement de la douleur aiguë (de courte durée) modérée chez les enfants âgés de plus de 12 ans et seulement si elle ne peut être soulagée par d'autres antidiouleurs, tels que le paracétamol ou l'ibuprofène.
- Tous les enfants (âgés de moins de 18 ans) opérés des amygdales ou des végétations pour le traitement de l'apnée obstructive du sommeil (interruption fréquente de la respiration pendant le sommeil) ne doivent pas recevoir de la codéine, car ils ont un risque plus élevé de développer des problèmes respiratoires.
- Les mères qui allaitent ne doivent pas prendre de la codéine, car elle peut se transmettre au bébé par le lait maternel.
- Les patients connus comme étant des «métaboliseurs ultrarapides», ce qui signifie qu'ils ont un risque plus élevé d'avoir des effets indésirables graves avec la codéine, ne doivent pas utiliser la codéine pour soulager la douleur.
- Les parents et le personnel soignant qui notent l'un quelconque des symptômes suivants chez un patient ayant pris de la codéine doivent arrêter l'administration du médicament et demander immédiatement des soins médicaux: respiration lente ou superficielle, confusion, somnolence, pupilles rétractées, nausées ou vomissements, constipation et manque d'appétit.
- Si vous ou votre enfant recevez un traitement par la codéine et avez des questions ou des inquiétudes concernant votre traitement, parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

Information aux professionnels de la santé

- La codéine est désormais indiquée uniquement chez les patients âgés de plus de 12 ans pour le traitement de la douleur aiguë modérée, qui ne peut être soulagée par d'autres analgésiques, tels que le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).
- La codéine doit être utilisée à la dose minimale efficace pour une durée la plus courte possible.
- La codéine est désormais contre-indiquée: chez tous les patients pédiatriques (âgés de 0 à 18 ans) qui subissent une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie pour le syndrome d'apnée obstructive du sommeil et chez les patients de tout âge connus comme étant des métaboliseurs

ultrarapides des substrats du CYP2D6 (jusqu'à environ 10 % des sujets d'origine caucasienne sont des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6, mais la prévalence diffère en fonction du groupe racial et ethnique), en raison d'un risque accru de développer des effets indésirables graves et menaçant le pronostic vital, ainsi que chez les femmes qui allaitent.

- L'utilisation de la codéine n'est pas recommandée chez les enfants chez lesquels la fonction respiratoire peut être altérée, car cela peut aggraver les symptômes de toxicité morphinique.

Ces recommandations font suite à un examen des données de sécurité et d'efficacité disponibles pour la codéine, lorsqu'elle est utilisée pour soulager la douleur chez les enfants, notamment des données pharmacocinétiques, des études cliniques, des données de pharmacovigilance recueillies en Europe et d'autres données issues de la littérature publiée, indiquant que:

- bien que des effets indésirables induits par la morphine puissent survenir à tout âge, les preuves actuelles suggèrent que les enfants de moins de 12 ans présentent un risque spécial de dépression respiratoire menaçant le pronostic vital avec la codéine. Il semble également qu'il y ait un risque particulier chez les patients pédiatriques qui pourraient déjà présenter une atteinte des voies respiratoires et qui nécessitent un traitement pour soulager la douleur après une amygdalectomie ou une adénoïdectomie;
- six cas (dont 3 à issue fatale) de dépression respiratoire chez des enfants traités par la codéine aux doses recommandées après une amygdalectomie pour une apnée obstructive du sommeil ont été examinés. Certains des enfants se sont avérés être des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6. De plus, une étude de cas publiée a décrit un cas de dépression respiratoire ayant conduit au décès chez un nourrisson nourri au sein, dont la mère, qui utilisait de la codéine, était un métaboliseur ultrarapide des substrats du CYP2D6;
- le profil pharmacocinétique de la codéine a été étudié chez des adultes, mais des informations limitées sont disponibles chez les enfants. Les données disponibles suggèrent qu'il y a une capacité réduite de métaboliser la codéine chez les jeunes enfants, mais que le système enzymatique chargé du métabolisme de la codéine peut être considéré comme pleinement mature à l'âge de 12 ans;
- les données d'efficacité disponibles pour la codéine utilisée pour soulager la douleur chez les enfants suggèrent que l'effet analgésique de la codéine exercé sur la douleur n'est pas supérieur à celui d'autres analgésiques, tels que des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et des analgésiques non opioïdes. Néanmoins, il est considéré que la codéine a toujours une place dans le traitement de la douleur aiguë dans la population pédiatrique et étant donné les inquiétudes concernant ses risques, elle doit être utilisée uniquement en tenant compte de l'indication, des contre-indications, des mises en garde actualisées et des autres modifications apportées aux informations sur le produit décrites ci-dessus.

Plus d'informations sur le médicament

La codéine est un médicament opioïde largement utilisé pour le soulagement de la douleur. Elle est également utilisée dans le traitement des toux, bien que cette utilisation ne soit pas couverte par le présent examen. Dans l'Union européenne (UE), les médicaments contenant de la codéine ont été autorisés via des procédures nationales et sont disponibles soit sur prescription soit sans ordonnance dans les différents États membres. La codéine est commercialisée comme médicament à composant unique ou en association avec d'autres substances telles que l'aspirine ou le paracétamol.

L'effet de la codéine exercé sur la douleur est dû à sa conversion en morphine. La codéine est convertie en morphine dans l'organisme par une enzyme appelée CYP2D6. Les enfants ayant souffert d'effets indésirables sévères présentaient des signes indiquant qu'ils sont des «métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6» pour la codéine. Chez ces patients, la codéine est convertie en morphine dans le corps à une vitesse supérieure à la normale, produisant des taux élevés de morphine dans le sang qui peuvent induire des effets toxiques, comme des difficultés à respirer.

Plus d'informations sur la procédure

L'examen a débuté le 3 octobre 2012, à la demande de l'agence des médicaments du Royaume-Uni au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE. Après discussions, le 31 octobre 2012, le champ de l'enquête a été étendu du soulagement de la douleur post-opératoire chez les enfants au soulagement de la douleur chez les enfants.

Un examen de ces données a d'abord été réalisé par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). Comme les médicaments contenant de la codéine sont tous autorisés au niveau national, les recommandations du PRAC ont été transmises au groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMD(h)), qui a adopté un avis final. Le CMDh, un organisme qui représente les États membres de l'UE, est chargé d'assurer l'harmonisation des normes de sécurité pour les médicaments autorisés via des procédures nationales dans l'ensemble de l'UE.

La position du CMDh ayant été adoptée par consensus, elle sera mise en œuvre directement par les États membres.

Contactez nos attachés de presse

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tél. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu