

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 7 juin 2018
Par Mme BOCQUET Capucine**

**PHARMACOCINÉTIQUE DES MÉDICAMENTS CHEZ L'ENFANT :
CAS PARTICULIER DE LA CODÉINE**

Membres du jury :

Président : Mr. GRESSIER Bernard

Professeur de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille
Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier d'Armentières

Directeur, conseiller de thèse : Mr. KAMBIA K. Nicolas

Maître de conférences en pharmacologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur(s) : Mme VILLETTE Margot

Docteur en Pharmacie, Barlin



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie

M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Un immense merci à Mr Kambia, sans qui ce travail n'aurait pas été possible. Vous m'avez accompagnée tout au long de l'élaboration de cette thèse, vous avez su écouter et comprendre mes choix et mes orientations. Merci pour votre patience et vos conseils avisés.

Un grand merci à Mr le Professeur Gressier qui a bien voulu me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie très sincèrement pour tous les enseignements que vous nous avez prodigué tout au long de ces années d'études. Merci pour votre gentillesse.

À mon amie Margot, qui a accepté de faire parti de mon jury. Merci pour cette belle amitié que nous partageons depuis les premières années de fac. Merci pour tout le soutien que tu m'as apporté et surtout de m'avoir rassurée face aux doutes et aux peurs que j'ai ressentis durant ce travail. Merci pour tout le temps que tu m'as accordé. Tu es une amie qui m'est très chère et je vous souhaite encore de nombreux moments à partager.

À ma famille et mes amis, merci pour tout votre soutien et votre amour.

Sommaire

Remerciements.....	8
Liste des abréviations.....	13
Introduction	14
Première partie : Pharmacocinétique des médicaments chez l'enfant.....	15
I. Complexité de la recherche clinique en pédiatrie.....	16
A) Qu'est ce que la pharmacocinétique ?	16
1. Absorption.....	16
2. Distribution.....	17
3. Métabolisation.....	17
4. Elimination.....	17
B) Recherche clinique en pédiatrie : problèmes et solutions.....	18
1. Rappels sur la recherche clinique	18
2. Problèmes rencontrés en pédiatrie	19
3. Règlement pédiatrique européen	20
4. Rôle de l'ANSM en France	22
II. Variabilité pharmacocinétique des médicaments chez l'enfant.....	23
A) Les enfants : une population très hétérogène	23
1. Introduction	23
2. Différentes phases de croissance chez l'enfant	24
a) Nouveau-né prématuré.....	24
b) Nouveau-né à terme.....	25
c) Nourrisson.....	26
d) Enfant.....	26
e) Adolescent.....	27
B) Caractéristiques pharmacocinétiques en pédiatrie	28
1. Absorption	28
2. Distribution	32
a) Composition corporelle	32
b) Perfusion sanguine des tissus et des organes	34
c) Liaison des médicaments aux protéines plasmatiques	35
3. Métabolisation	37
a) Captation des principes actifs.....	38
b) Réactions de phase I	38
c) Réactions de phase II	41
4. Elimination	43
a) Filtration glomérulaire.....	44
b) Sécrétion tubulaire	45

c) Réabsorption tubulaire.....	46
Deuxième Partie : Cas particulier de la codéine.....	48
I. Généralités sur la codéine.....	49
A) Historique	49
B) Structure chimique de la codéine	50
C) Extraction et biosynthèse de la codéine	51
D) Production mondiale de la codéine	52
II. Pharmacologie de la codéine.....	53
A) Mécanismes et sites d'action des opioïdes	53
1. Les récepteurs opioïdes	55
2. Les peptides opioïdes endogènes	56
3. Les différentes classes de ligands des récepteurs opioïdes.....	57
B) Propriétés pharmacodynamiques des agonistes opioïdes	58
1. Actions sur le système nerveux central.....	58
2. Actions sur le système respiratoire	60
3. Actions sur le système cardiovasculaire.....	60
4. Actions sur le système digestif.....	61
5. Actions sur l'oeil.....	62
6. Actions sur l'appareil urinaire et les voies biliaires.....	62
C) Effets pharmacologiques de la codéine.....	63
1. Effet antalgique, doses et spécialités utilisées	63
2. Effet antitussif, doses et spécialités utilisées	64
3. Effets indésirables et contre-indications de la codéine	64
III. Pharmacocinétique de la codéine.....	66
A) Chez l'adulte	66
1. Absorption	67
2. Distribution.....	67
3. Métabolisation	67
4. Elimination.....	68
B) Cas particulier des métaboliseurs ultra rapides des substrats du CYP2D6	69
C) Chez l'enfant	70
IV. Etat des lieux et alternatives concernant l'utilisation de la codéine chez l'enfant.....	72
A) Origines et état du problème	72
B) Procédures et décisions des agences du médicament.....	74
1. Concernant les médicaments indiqués dans la douleur chez l'enfant	74
2. Concernant les médicaments indiqués dans la toux chez l'enfant	76
C) Recommandations françaises actuelles concernant l'utilisation de la codéine chez les enfants.....	79
D) Quelles sont les alternatives à la codéine chez l'enfant ?.....	80

1. Dans le traitement de la douleur	80
a) Paracétamol.....	80
b) Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	80
c) Tramadol et morphine	82
2. Dans le traitement de la toux sèche	84
Troisième partie :	85
Comment garantir à l'heure actuelle l'innocuité des médicaments utilisés chez l'enfant ?.....	85
I. Le règlement pédiatrique européen : état des lieux 10 ans après l'entrée en vigueur	86
A) Des médicaments pour les enfants.....	86
B) Des médicaments variés pour les enfants.....	87
C) L'échec du PUMA (autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique)	88
D) Davantage d'essais cliniques chez les enfants.....	89
E) Conclusions du rapport et perspectives.....	90
II. Rôle du pharmacien d'officine dans la dispensation de médicaments chez l'enfant	91
A) Délivrance de médicaments sur une ordonnance	93
1. Vérification et validation de l'ordonnance	93
2. Analyse de l'ordonnance	94
3. Dispensation des médicaments et conseils associés.....	96
4. Cas particulier de la dispensation de spécialités à base de codéine.....	98
B) Délivrance de médicaments sans ordonnance	99
1. Principes généraux.....	99
2. Schéma de l'entretien.....	99
3. Limites du conseil officinal en pédiatrie	101
a) Recueil des informations.....	101
b) Limites dans la prise en charge thérapeutique.....	102
c) Peu de médicaments disponibles sans ordonnance.....	102
Conclusion.....	103
Annexes.....	104
Bibliographie.....	129

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Agence Allemande des Médicaments)
CCP	Certificat Complémentaire de Protection
CMDh	Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées
CRAT	Centre de Référence des Agents Tératogènes
CSP	Code de la Santé Publique
CYP450	Cytochrome P450
DC	Dénomination Commune
DP	Dossier Pharmaceutique
EMA	Agence Européenne des Médicaments
FDA	Food and Drugs Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAH	Acide Para Aminohippique
PDCO	Comité Pédiatrique Européen
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
POMP	Proopiomelanocortine
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PUMA	Pediatric Use Marketing Autorisation
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation

INTRODUCTION (1)

Aujourd'hui, les enfants représentent près de 24% de la population française. De leur bonne santé dépendra l'avenir sanitaire de demain. L'administration d'un traitement sûr et efficace à un enfant nécessite de garder en mémoire l'importante variabilité et les changements constants en termes de pharmacocinétique que subit l'organisme dans cette période de la vie.

En effet, l'enfant est un organisme en maturation, loin d'être simplement un adulte en réduction. Les transformations physiologiques de l'enfant au cours de son développement sont complexes et modifient considérablement les grandes étapes du devenir des médicaments dans l'organisme ainsi que la réponse pharmacologique de ceux-ci.

Peu de médicaments sont parfaitement adaptés à cette population particulière. Aussi bien à l'hôpital qu'en ville, les spécialités pédiatriques sont peu développées. Pour de nombreux médicaments, l'absence de formes pédiatriques place les médecins et les pharmaciens face à un dilemme éthique. Le plus souvent on choisit le médicament et la dose pédiatrique à utiliser à partir des données disponibles chez l'adulte. L'utilisation chez l'enfant de médicaments et de formes pharmaceutiques qui n'ont pas été étudiés en pédiatrie augmente le risque d'effets indésirables. Ce fut le cas pour la codéine.

En effet, la codéine a été autorisée chez l'enfant de plus d'un an en France à partir de 1996, malgré le peu d'études d'efficacité disponibles chez l'enfant. Un certain nombre de cas de toxicité opioïde chez les enfants traités par la codéine ont été décrits dans la littérature dont certains ont eu une issue fatale malgré une utilisation à des doses correctes.

Dans la première partie de ce travail, nous verrons la pharmacocinétique des médicaments chez l'enfant et la complexité de la recherche clinique en pédiatrie. Ensuite, nous évoquerons le cas particulier de la codéine chez l'enfant ainsi qu'un état des lieux sur son utilisation aujourd'hui en France. Enfin, nous présenterons les avancées réalisées grâce au règlement pédiatrique européen instauré en 2007 concernant la recherche clinique puis nous verrons quel est le rôle du pharmacien d'officine pour garantir la sécurité de dispensation des médicaments chez l'enfant.

PREMIÈRE PARTIE :
PHARMACOCINÉTIQUE DES
MÉDICAMENTS CHEZ L'ENFANT

I. Complexité de la recherche clinique en pédiatrie

A) Qu'est ce que la pharmacocinétique ? (2,3)

La pharmacocinétique est l'ensemble des phénomènes et réactions qui se produisent après l'introduction d'un médicament dans l'organisme. Elle étudie le devenir des médicaments et de leurs métabolites dans les divers tissus et liquides biologiques du corps (sang, urines, fèces, liquide céphalorachidien, organes...). Elle tend à relier une dose à sa concentration puis à un effet pharmacologique par l'étude de relations pharmacocinétiques-pharmacodynamiques. Elle est divisée en quatre grandes phases : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion.

1. Absorption

L'absorption est le passage du médicament de son site d'administration jusqu'au plasma. Elle est influencée par plusieurs facteurs dont les principaux sont la voie d'administration, la forme pharmaceutique, la nature du médicament, ses propriétés de dissolution et l'état du site d'absorption.

Les facteurs qui influencent l'absorption influencent également et directement la biodisponibilité du médicament, c'est à dire la quantité de principe actif qui parvient à son site d'action et la vitesse avec laquelle elle y accède. Elle dépend directement de la voie d'administration et de la forme du médicament. La biodisponibilité varie plus lorsque le médicament est administré par voie orale. En effet, en plus des multiples formes pharmaceutiques disponibles, le principe actif doit subir l'effet de « premier passage » hépatique avant d'atteindre la circulation sanguine. De plus, pour certains médicaments administrés par voie orale, la présence ou l'absence de nourriture peut faire varier la biodisponibilité de façon importante.

Les voies d'administration sont multiples (orale, intra-veineuse, rectale, cutanée, etc...) mais nous traiterons dans cette thèse uniquement la voie orale.

2. Distribution

La distribution est la répartition du médicament véhiculé par le sang dans les différents organes et tissus de l'organisme. Le principe actif est présent sous deux formes dans le plasma : une forme libre active et une forme liée aux protéines plasmatiques. Seule la forme libre pourra passer les membranes biologiques et exercer ultérieurement un effet pharmacodynamique. La forme liée est une forme de stockage et de transport progressivement utilisée au fur et à mesure que des fractions libres du médicament quittent la circulation générale pour être éliminées.

La vitesse de distribution varie à la fois suivant le taux de fixation protéique et la facilité de diffusion tissulaire. Le taux de fixation protéique dépend de la concentration du médicament, de son affinité pour les sites de liaisons sur les protéines plasmatiques et du nombre total de sites de liaison.

La diffusion ou distribution tissulaire est le processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes. Elle présente les mêmes mécanismes que la diffusion au niveau sanguin.

3. Métabolisation

La métabolisation fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique, d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs sur le plan pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...). Néanmoins, le principal site de biotransformation est situé au niveau hépatique, le foie étant un organe très vascularisé et riche en enzymes.

4. Élimination

L'élimination consiste en l'excrétion de la substance médicamenteuse hors de l'organisme. Elle est assurée majoritairement par le rein mais aussi par

le foie et les poumons. On peut aussi retrouver une partie des médicaments dans la salive, la sueur ou le lait maternel. Ce phénomène d'élimination est très important car en effet, toute insuffisance d'un ou plusieurs organes responsables de celui-ci se traduit par un ralentissement de l'excrétion et un risque d'accumulation du produit pouvant entraîner des effets toxiques.

L'élimination rénale est le résultat de phénomènes complexes se produisant dans le néphron, unité fonctionnelle du rein. La vitesse de l'excrétion est déterminée par la vitesse de la filtration glomérulaire, et celles de la sécrétion et de la réabsorption tubulaires. Certains médicaments sont excrétés en presque totalité sous forme inchangée ; la fonction rénale doit alors être intacte pour les éliminer sans risque d'effets toxiques.

L'élimination hépatique est l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le biais du système biliaire. Après excrétion dans la bile, le médicament se retrouve dans la lumière intestinale où il peut être réabsorbé : c'est le cycle entéro-hépatique. Ce qui n'est pas résorbé se retrouve dans les selles.

B) Recherche clinique en pédiatrie : problèmes et solutions

1. Rappels sur la recherche clinique (4)

Après un grand nombre d'études en laboratoire chez l'animal dans le cadre d'études précliniques, le « candidat médicament » est soumis au développement clinique mené sur l'homme afin d'obtenir son autorisation de mise sur le marché (AMM). Ces études cliniques sont organisées en 3 phases au cours desquelles la sécurité d'emploi, l'efficacité et le rapport efficacité/tolérance du médicament sont successivement étudiés.

Les essais cliniques de phase I sont effectués chez le volontaire sain et poursuivent deux objectifs : s'assurer que la toxicité chez l'homme est comparable à celle testée chez l'animal lors de l'étape préclinique et analyser le

devenir du médicament dans l'organisme (pharmacocinétique).

Au cours des essais cliniques de phase II, est déterminé la dose optimale du médicament en terme d'efficacité. Ces essais sont effectués sur un petit groupe homogène d'une centaine de malades.

La phase III concerne un large groupe de malades (plusieurs milliers). Elle consiste à comparer le médicament en développement à un autre médicament ayant déjà fait ses preuves ou à un placebo (un médicament dénué d'activité thérapeutique). L'objectif est de montrer l'efficacité et d'évaluer le rapport efficacité/tolérance.

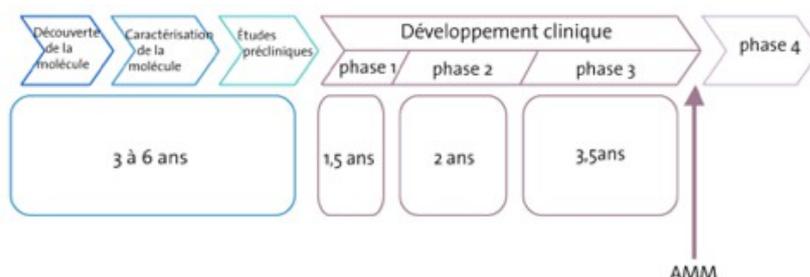


FIGURE 1 : PHASES DE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT (4)

2. Problèmes rencontrés en pédiatrie (4)

Le plus souvent, les enfants présentent des maladies qui ont été identifiées chez l'adulte et pour lesquelles il existe un traitement.

Pour qu'un médecin prescrive un médicament, il faut que celui-ci ait obtenu une AMM donnée sur la base des résultats des études réalisées. Or, si les études n'ont été réalisées que chez l'adulte, le médicament ne pourra être prescrit que chez l'adulte. Si les médecins respectent cette réglementation, ils ne pourraient pas traiter les enfants même s'il existe des médicaments efficaces pour la même maladie que chez l'adulte. Malgré cela et pour ne pas laisser les enfants sans traitement, il est souvent nécessaire d'avoir recours à des « bricolages » avec des médicaments pour les malades adultes :

- « Bricolages » thérapeutiques au niveau de l'indication : doses et durée du traitement extrapolées par rapport à celles chez l'adulte
- « Bricolages » techniques pour adapter les médicaments à la morphologie ou à l'acceptabilité de l'enfant (par exemple écraser les comprimés

pour qu'un enfant puisse les prendre)

- « Bricolage » réglementaire : le prescripteur est seul responsable devant la loi d'une prescription hors AMM.

Cependant, il existe de nombreux troubles ou maladies qui sont spécifiques de l'enfance et qui nécessitent des approches diagnostiques ou thérapeutiques particulières. Dans ce cas, il n'est même pas envisageable d'« adapter » une médecine adulte.

A l'heure actuelle, il existe différents problèmes qui pourraient expliquer le manque de médicaments adaptés aux enfants ainsi que l'absence de traitement adapté à leur âge pour certaines maladies ou troubles tels que :

- L'étroitesse du marché : la recherche clinique en pédiatrie est un investissement très lourd et si la maladie est peu fréquente alors la rentabilité sera moindre

- Du point de vue technique, il est plus difficile de concevoir des appareils et des méthodes adaptés aux enfants

- La difficulté logistique : la conciliation entre le suivi de l'étude clinique et la vie scolaire de l'enfant n'est pas toujours évidente

- Au niveau éthique, un enfant reste considéré comme une personne vulnérable.

3. Règlement pédiatrique européen (4–6)

Entré en vigueur le 26 janvier 2007, le règlement européen 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique a pour but :

- de faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique ;
- de s'assurer que ces médicaments fassent l'objet de recherches cliniques d'une grande qualité, offrant toutes les garanties d'efficacité et de tolérance ;
- d'assurer, au cours du temps, que la majorité des médicaments utilisés pour les enfants sont spécialement autorisés à cet usage ;
- d'améliorer les informations disponibles sur l'utilisation des médicaments en

pédiatrie.

Il y est demandé d'atteindre ces objectifs sans soumettre la population pédiatrique à des essais cliniques « inutiles » et sans retarder l'AMM de médicaments destinés à d'autres tranches d'âge de la population.

Il impose aux firmes pharmaceutiques l'obligation de déposer, auprès du Comité Pédiatrique européen (PDCO), un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) avant toute nouvelle demande d'AMM européen ou national pour une spécialité pharmaceutique sauf si elles peuvent démontrer que le médicament n'a pas d'utilité chez l'enfant.

En contre partie, les firmes bénéficient de mesures de protection accrues après la mise-en-œuvre du développement approuvé dans le cadre d'un PIP.

Le PIP est un programme de recherche et de développement qui vise à assurer que les données nécessaires à l'autorisation du médicament pédiatrique seront bien collectées. Il doit être validé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Il contient notamment un calendrier détaillé du développement du futur médicament et présente les études prévues pour en démontrer l'innocuité et l'efficacité sans oublier l'adéquation de sa formulation. Ces études impliquent des recherches cliniques chez l'enfant dans les différentes catégories d'âges concernées.

Le PIP est obligatoire :

- Avant toute demande de modification de l'AMM relative à une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration pour des spécialités déjà autorisées mais protégées par des droits de brevet ou un Certificat Complémentaire de Protection (CCP) ;

- Lors d'une demande d'un « Paediatric Use Marketing Autorisation » (PUMA), en vue d'un usage pédiatrique (indication, dosage, forme pharmaceutique ou voie d'administration appropriée). Le PUMA concerne les médicaments déjà autorisés mais n'étant plus couverts par des droits de brevet ou de CCP. Dès l'obtention du PUMA, le médicament ancien sera considéré comme une nouvelle molécule et l'industriel bénéficiera d'une exclusivité pour 10 ans ;

- Si la spécialité est déjà commercialisée mais encore protégée par des

droits de brevet ou un CCP, il peut obtenir une protection supplémentaire pour sa commercialisation de six mois avec le développement d'un PIP pour une indication pédiatrique.

Pour développer la recherche, le règlement européen prévoit également des financements communautaires et nationaux ainsi que le soutien au développement d'un réseau européen dédié à la recherche pédiatrique et à l'investigation clinique dans le domaine des médicaments en pédiatrie.

4. Rôle de l'ANSM en France (5)

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) joue en France un rôle important dans le développement des médicaments destinés aux enfants. Elle est chargée d'améliorer la prise en charge thérapeutique de l'enfant et de veiller à la sécurité des médicaments qui lui sont administrés. Dans ce cadre, elle évalue, entre autres :

- Les PIP ;
- Les essais cliniques chez l'enfant ;
- Les demandes d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- Les demandes d'Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) des médicaments chez l'enfant ;
- Les demandes de recommandations temporaires d'utilisation (RTU) chez l'enfant ;
- Les appels d'offres en relation avec les développements thérapeutiques pédiatriques ;
- Les avis scientifiques portant sur des questions pédiatriques ;
- Les préparations hospitalières à usage pédiatrique et les besoins thérapeutiques pédiatriques, ainsi que les informations à usage pédiatrique.

Dans le contexte de l'innovation thérapeutique, l'ANSM s'engage activement dans des actions d'accompagnement des industriels et des professionnels de santé dans le développement de médicaments adaptés aux enfants.

L'ANSM s'est dotée d'une entité en charge des médicaments pédiatriques afin d'élaborer une réflexion stratégique sur les actions à mettre en place au niveau national. Elle a pour rôle d'évaluer les PIP, de répondre aux questions d'expertise scientifiques pédiatriques et aux autres saisines émises par des instances internes ou extérieures à l'agence.

II. Variabilité pharmacocinétique des médicaments chez l'enfant

A) Les enfants : une population très hétérogène

1. Introduction (7)

La population pédiatrique est définie par l'article 2 du règlement pédiatrique comme étant la « partie de la population à partir de la naissance jusqu'à dix-huit ans ». Il convient de comprendre cette définition comme signifiant jusqu'à 18 ans révolus.

La recherche clinique est dite « pédiatrique » quand elle concerne des personnes de moins de 18 ans. C'est donc une population très hétérogène. Un enfant de 17 ans, pratiquement un adulte n'a pas la même physiologie qu'un nourrisson. L'enfant est donc un organisme en maturation, loin d'être simplement un adulte en réduction. Les transformations physiologiques que subit l'enfant au cours de son développement sont très complexes et elles modifient de façon importante les grandes étapes de la pharmacocinétique. Il est important de comprendre qu'il n'y a pas de proportionnalité entre un enfant et un adulte. Une même dose, normalisée en fonction du poids du corps, administrée chez un enfant et chez un adulte ne permettra pas d'obtenir les mêmes concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre.

L'âge est donc le principal facteur pouvant modifier le devenir des médicaments dans l'organisme.

2. Différentes phases de croissance chez l'enfant (8)

Il est nécessaire de considérer les différentes phases de croissance chez l'enfant. En effet, la population pédiatrique est très hétérogène. Le terme « enfant » est un terme générique qui recouvre des individus totalement différents en terme d'âge et de poids. Selon la recommandation ICH Topic E11 concernant « l'investigation clinique des médicaments au sein de la population pédiatrique », il est possible de classer cette population par catégories de tranches d'âge basées sur les paramètres physiologiques et les caractères communs existant à l'intérieur de chaque tranche d'âge :

- Nouveau-né prématuré (moins de 37 semaines de gestation),
- Nouveau-né à terme : de 0 à 27 jours,
- Nourrisson : de 28 jours à 23 mois,
- Enfant (au sens strict) : de 2 à 11 ans
- Adolescent : de 12 à 16 ou 18 ans en fonction des pays.

a) Nouveau-né prématuré

La prématurité concerne exclusivement les enfants nés avant terme (36ème semaine). C'est une période d'extrême fragilité chez l'enfant qui va de la naissance (avant terme) à la date correspondant à la 36ème semaine après la conception. Cette population est très hétérogène. En effet, un nouveau-né, né à 25 semaines de gestation et pesant 500 grammes, est bien différent d'un autre, né à 30 semaines et pesant 1500 grammes. De même, il faut également établir une distinction entre les bébés présentant une insuffisance pondérale à la naissance, soit parce qu'ils sont immatures ou soit parce qu'ils présentent un retard de croissance.

L'étude des médicaments chez les nouveaux-nés prématurés est un réel défi au vu de leur physiopathologie unique ainsi que leur réponse aux thérapies. La complexité des études et la considération éthique chez le nouveau-né suggèrent la nécessité d'un développement soigneux des protocoles ainsi que la

présence d'experts en pharmacologie néonatale. Parmi les caractéristiques importantes à prendre en compte chez cette catégorie de patients, on trouve :

- l'âge gestationnel à la naissance et l'âge post-natal (âge ajusté) ;
- l'immaturité des mécanismes de clairances hépatique et rénale ;
- les problèmes de liaison et de déplacement des protéines (en particulier la bilirubine)
 - la diffusion des médicaments dans le système nerveux central ;
 - la présence ou non de maladies néonatales (syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né, hypertension artérielle pulmonaire primitive, la persistance du canal artériel) ;
 - la sensibilité particulière du nouveau-né prématuré (hémorragie intraventriculaire, entérocolite nécrosante néonatale,...) ;
 - la maturation rapide et variable des processus physiologiques et pharmacologiques qui peuvent conduire à faire varier la posologie en cas de traitement chronique ;
 - l'absorption transdermique des principes actifs et d'autres substances chimiques.

b) Nouveau-né à terme

Il s'agit des nouveaux-nés âgés de 0 à 27 jours nés à terme. Bien qu'ils soient plus matures que les nouveaux-nés prématurés, certains principes vus précédemment s'appliquent aussi à cette population pédiatrique.

Les volumes de distribution des médicaments peuvent être différents de ceux des patients pédiatriques plus âgés en raison de la teneur en eau et du taux d'adiposité différents. La barrière hémato-encéphalique n'est pas encore complètement mature, ce qui implique un possible passage de principes actifs et substances endogènes (par exemple la bilirubine) dans le système nerveux central avec une résultante toxique.

L'absorption par voie orale de principes actifs peut être moins prévisible que chez les patients pédiatriques plus âgés. Les mécanismes de clairances

rénale et hépatique ne sont pas complètement matures et changent rapidement, d'où la nécessité de devoir ajuster les doses au cours des premières semaines de vie. De nombreux exemples montrent la sensibilité accrue aux effets toxiques des médicaments résultant d'un mécanisme de clairance immature chez ces patients (par exemple, la pancytémie provoquée par le chloramphénicol chez le nourrisson).

De plus, les nouveaux-nés à terme peuvent être moins sensibles à certains types d'effets indésirables que le sont les patients pédiatriques plus âgés (par exemple, la néphrotoxicité due aux aminosides).

c) Nourrisson

La période nourrisson concerne les enfants de 28 jours à 23 mois. Cette période correspond à une phase de maturation du système nerveux central, de développement du système immunitaire et de croissance corporelle rapide.

L'absorption par voie orale devient plus fiable. Les voies de clairances hépatique et rénale continuent leur maturation rapide. Avant 1 à 2 ans, la clairance de nombreux médicaments peut excéder les valeurs chez l'adulte. Le schéma de développement de la maturation dépend des voies spécifiques de clairance. Il existe par ailleurs une grande variabilité interindividuelle dans la maturation.

d) Enfant

Le terme général d'enfant désigne donc la population pédiatrique âgée de 2 à 11 ans. A cet âge, les mécanismes de clairances hépatique et rénale sont matures et la clairance excède souvent les valeurs des adultes. Les modifications dans la clairance d'un médicament peuvent dépendre de la maturation de voies métaboliques spécifiques.

Les enfants franchissent plusieurs étapes importantes dans le développement psychomoteur que des médicaments agissant sur le système nerveux central

peuvent affecter. Il est important que les protocoles de recherche abordent des stratégies spécifiques afin d'établir avec précision les effets d'un principe actif sur la croissance et le développement. L'entrée à l'école et les compétences cognitives et motrices accrues peuvent influencer sur la capacité d'un enfant à participer à certains types d'études telles que l'efficacité d'une substance active. Les facteurs utiles pour mesurer les effets d'un médicament sur les enfants comprennent la croissance osseuse, le gain pondéral, la fréquentation et les performances scolaires. Il est donc important que le recrutement des patients assure une représentation adéquate dans toute la plage d'âge de cette catégorie. Pour autant, il n'est pas nécessaire de diviser ce groupe en sous-catégories d'âges.

Le début de la puberté est très variable et a lieu plus tôt chez les filles que chez les garçons. Les premiers signes pubertaires peuvent apparaître des 9 ans dans la population féminine. La puberté peut influencer l'activité apparente des enzymes qui métabolisent les principes actifs, et les doses nécessaires pour certains médicaments peuvent diminuer considérablement (par exemple pour la théophylline). Dans certains cas, il peut être approprié d'évaluer spécifiquement l'effet de la puberté sur une substance active en étudiant des patients pédiatriques prépubertaires et postpubertaires.

e) Adolescent

L'adolescence concerne la population pédiatrique âgée de 12 à 16 ans ou 18 ans en fonction des pays. C'est une période de maturation sexuelle ; certains médicaments peuvent interférer avec l'action des hormones et freiner leur développement.

C'est également une période de croissance rapide et de développement neurocognitif continu. Les médicaments et les maladies qui retardent ou accélèrent le début de la puberté peuvent avoir un effet marqué sur la poussée de croissance pubertaire et affecter la taille définitive en modifiant le schéma de croissance. Les changements cognitifs et émotionnels constants peuvent éventuellement influencer sur les résultats des études cliniques.

Les changements hormonaux autour de la puberté influent également sur un

grand nombre de maladies (par exemple, augmentation de l'insulino-résistance dans le diabète, récurrence des crises épileptiques autour de l'apparition des premières règles, exacerbation de l'asthme, ou encore le changement de fréquence et d'intensité des migraines). Les changements hormonaux peuvent donc influencer sur le résultat des études cliniques.

Il est aussi important de prendre en compte qu'à l'intérieur de ce groupe d'âge, les adolescents commencent à assumer la responsabilité de leur propre santé et de leur médication. Il faudra donc considérer l'usage « récréatif » de certains médicaments non prescrits, de l'alcool et du tabac.

B) Caractéristiques pharmacocinétiques en pédiatrie (9–11)

L'administration d'un traitement sûr et efficace chez l'enfant nécessite de garder en mémoire l'importante variabilité et les changements constants en terme de pharmacocinétique que subit l'organisme dans cette période de la vie. Les transformations physiologiques que subit l'enfant au cours de son développement sont complexes et modifient considérablement toutes les grandes étapes du devenir du médicament dans l'organisme. Elles rendent nécessaires l'adaptation de la posologie en fonction de l'âge de l'enfant.

Cette partie portera uniquement sur l'administration des médicaments par voie orale chez l'enfant « sain ».

1. Absorption (12,13)

Différents facteurs, tels que le pH gastrique, la motilité gastro-intestinale, l'état de maturation de la muqueuse intestinale, etc., influencent l'absorption gastro-intestinale des principes actifs. Parmi ces facteurs, la vidange gastrique et le pH jouent un rôle essentiel et évoluent de façon différente avec l'âge.

A la naissance, le pH gastrique est neutre, il se situe entre 6 et 8. Ensuite, on

observe une fluctuation biphasique de la sécrétion acide gastrique : il va y avoir une très forte acidité pendant les premières 24 heures (la sécrétion acide augmente en quelques heures et le pH diminue entre 1,5 et 3), puis une diminution de la sécrétion acide jusqu'à la fin du premier mois (le pH est maximal entre le 10ème et le 30ème jour). Chez le nouveau-né prématuré, l'acidification transitoire ne s'observe pas du fait de l'immaturation des mécanismes sécrétoires.

Le manque de sécrétion gastrique est en liaison étroite avec l'immaturation des cellules de la muqueuse gastrique. Le niveau de sécrétion gastrique identique à celui de l'adulte ne sera atteint que vers l'âge de 2 à 3 ans.

Cependant, le rôle de la sécrétion acide de l'estomac dans la résorption digestive des médicaments est discuté. En effet, théoriquement, une hypochlorhydrie tend à défavoriser la résorption des acides faibles au niveau de l'estomac. Or, en réalité, pour atteindre la muqueuse gastrique, les principes actifs doivent traverser la couche du mucus dont le pH est alcalin.

La vitesse de vidange gastrique semble être un facteur plus déterminant intervenant dans la vitesse et le degré de résorption des médicaments par l'intestin. Elle est diminuée chez les nouveaux-nés (demi-vie de vidange gastrique de 90 minutes) par comparaison à l'adulte (demi-vie de vidange gastrique de 60 minutes) et très irrégulière. Elle est encore plus diminuée chez le nouveau-né prématuré. Elle augmente avec l'âge pour atteindre les valeurs observées chez l'adulte vers l'âge de 6 à 8 mois. Elle est modifiée par le type d'alimentation et dans certaines conditions pathologiques.

Néanmoins, là encore, la vitesse de vidange gastrique chez le nouveau-né ne semble pas être un facteur limitant de la résorption des principes actifs administrés par voie orale car le retard à la résorption est indépendant de l'âge. Un traitement par métoclopramide, accélérateur de l'évacuation gastrique, montre en effet que les différences de vitesse d'absorption ne sont pas fonction de l'âge.

L'hypochlorhydrie et la diminution de la vitesse de vidange gastrique chez le nouveau-né ont donc peu de conséquences car la résorption des principes actifs a

lieu essentiellement au niveau de l'intestin.

En fait, il semble que ce soit surtout la vitesse de résorption intestinale qui soit diminuée chez le nouveau-né, pour de nombreux principes actifs. La vitesse de résorption intestinale augmente avec l'âge et atteint les valeurs de l'adulte au-delà de la période néonatale. Sa diminution laisse prévoir, surtout pour les principes actifs à demi-vie courte, une diminution de leur concentration maximale ainsi qu'un retard du temps d'obtention de cette concentration.

Chez l'enfant, le péristaltisme intestinal est également ralenti et très irrégulier. Il dépend partiellement du régime alimentaire.

Au niveau de la muqueuse intestinale de l'enfant, certaines caractéristiques sont modifiées : la surface d'absorption est diminuée par rapport à celle de l'adulte, le mucus est réduit et la muqueuse présente une faible perméabilité. Les transports actifs sont donc réduits chez le nouveau-né, cependant, la diffusion passive est présente dès la naissance et assure la résorption de la plupart des principes actifs.

Il y a aussi une modification de l'activité des enzymes gastro-intestinales. L'activité de l' α -amylase est réduite jusqu'à 4 mois. Elle est absente chez le nouveau-né prématuré et le nouveau-né de moins d'un mois. La lipase se trouve en concentration réduite. Enfin, l'activité de la β -glucuronidase, qui participe à la dégradation des enzymes complexes, est sept fois plus importante chez le nouveau-né que chez l'adulte.

Le contenu intestinal présente aussi certaines différences. La flore bactérienne intestinale n'est pas la même chez le nouveau-né que chez l'adulte : la colonisation par la flore bactérienne dépend de l'âge gestationnel, du mode d'accouchement et du type d'alimentation. La concentration en acides biliaires est diminuée de 30 à 50% chez le nouveau-né et le prématuré. Ceci peut être expliqué par le fait que la vitesse de synthèse et la taille du pool des acides biliaires sont réduites chez l'enfant. La perméabilité de la membrane intestinale aux acides biliaires est aussi diminuée et la recirculation entéro-hépatique est très abaissée. En conséquence, le fonctionnement biliaire est incomplet et engendre une moindre absorption des principes actifs liposolubles tels que les vitamines D et E.

TABLEAU 1 : MODIFICATIONS CHEZ L'ENFANT DES PRINCIPAUX FACTEURS IMPLIQUÉS DANS L'ABSORPTION DES PRINCIPES ACTIFS ADMINISTRÉS PAR VOIE ORALE

Facteurs	Modifications au cours du développement de l'enfant
pH gastrique	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Neutre à la naissance ➤ Achlorhydrie relative pendant les 10-15 premiers jours ➤ Valeur adulte atteinte vers l'âge de 2 ans
Vitesse de la vidange gastrique	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ralentissement lors des 6 premiers mois ➤ Valeur adulte atteinte vers 6- 8mois
Vitesse de la résorption intestinale	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vitesse ralentie
Péristaltisme intestinal	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ralenti et irrégulier
Caractéristiques de la muqueuse intestinale	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mucus réduit ➤ Surface d'absorption réduite ➤ Faible perméabilité
Fonction biliaire	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vitesse de synthèse des acides biliaires diminuée ➤ Volume du pool diminué
Colonisation bactérienne intestinale	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Variable

A ces modifications physiologiques au cours de la maturation viennent s'ajouter d'autres phénomènes susceptibles de modifier l'absorption des principes actifs : certaines pathologies (sténoses du pylore, résection étendue de l'intestin grêle, malnutrition, ...), l'alimentation lactée exclusive chez le nourrisson, l'ajout d'épaississant dans le lait (notamment la caroube), la co-administration de médicaments accélérateurs ou ralentisseurs du transit. Il est donc important de noter la corrélation aliment-médicament.

La résorption gastro-intestinale du nouveau-né apparaît donc comme un phénomène complexe, extrêmement variable et en majorité, ralenti. Néanmoins, les conséquences sur le traitement des enfants sont mineures par rapport à celles de la distribution et de l'élimination.

2. Distribution (14)

Le degré et le taux de distribution des principes actifs dans l'organisme est fonction des propriétés physico-chimiques de la molécule, du pH des liquides physiologiques, du volume des compartiments de l'organisme, du débit sanguin, de la proportion en eau extracellulaire, de leur liaison aux protéines plasmatiques, de la masse du tissu adipeux et de la perméabilité des membranes. Ces différents facteurs présentent des changements au cours de la maturation.

a) **Composition corporelle** (15–17)

Les différents compartiments de l'organisme subissent d'importantes modifications au fil du temps en particulier le volume d'eau corporel et le compartiment adipeux.

Le volume d'eau corporel est plus grand, l'eau totale de l'organisme représente environ 75% du poids total du corps chez le nouveau-né (85% chez le prématuré). Elle diminue avec l'âge pour atteindre la valeur de l'adulte (60%) vers un an. Chez le nouveau-né et le nourrisson, le pourcentage d'eau extracellulaire est plus élevé que chez l'adulte. Elle représente environ 45% du poids total chez le nouveau-né et diminue progressivement pour atteindre 25% chez le nourrisson d'un an et 15-20% à la puberté. Concernant l'eau intracellulaire, calculée par différence, elle représente environ 30% du poids du corps à la naissance. Elle augmente au cours de la première année et est ensuite stable à 40%.

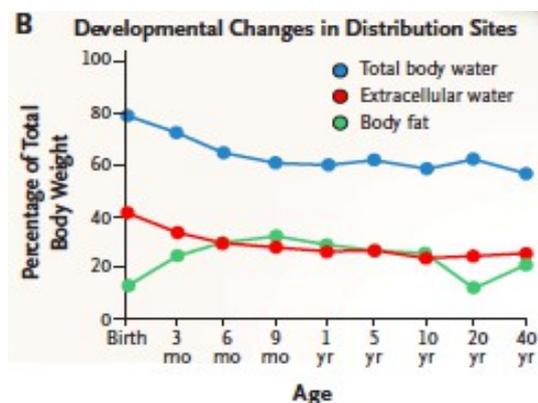


FIGURE 2 : LES CHANGEMENTS DES SITES DE DISTRIBUTION AU COURS DU DÉVELOPPEMENT (16)

TABLEAU 2 : POURCENTAGES D'EAU TOTALE ET DES FLUIDES EXTRACELLULAIRES EN FONCTION DU POIDS TOTAL SELON L'ÂGE (17)

Age	Total body water (%)	Extracellular fluid (%)
Preterm neonate	85	50
Term neonate	75	45
3 months	75	30
1 year	60	25
Adult	60	20

Au niveau du compartiment adipeux, la graisse représente environ 15% du poids total à la naissance et seulement 1% chez le prématuré. Elle augmente jusqu'à 25% vers un an et diminue progressivement pour atteindre 18% vers 10-11 ans. Chez l'adulte, le compartiment adipeux est de l'ordre de 26% du poids corporel chez une femme et 15% chez l'homme.

La masse musculaire est également très réduite : elle représente 20 à 25% du poids total contrairement à 40% chez l'adulte. Au contraire, les poids du foie et du cerveau sont comparativement supérieurs.

TABLEAU 3 : POIDS DES ORGANES EN % DU POIDS DU CORPS CHEZ LE FŒTUS, LE NOUVEAU-NÉ ET L'ADULTE (D'APRÈS WIDDOWSON ET COLL., 1974)

Organes	Fœtus	Nouveau-né	Adulte
Muscles squelettiques	25	25	40
Peau	13	4	6
Coeur	0,6	0,5	0,4
Foie	4	5	2
Reins	0,7	1	0,5
Cerveau	13	12	2
Autres (os)	44	52	49

La variation des différents compartiments de l'organisme s'accompagne d'un volume de distribution des principes actifs souvent proportionnellement plus élevé chez les nouveaux-nés que chez les adultes. On observe ensuite, avec l'âge, une

tendance progressive à la diminution des volumes de distribution.

b) Perfusion sanguine des tissus et des organes (9,15)

Les débits sanguins régionaux sont généralement faibles, alors que la perfusion de certains organes est augmentée. C'est le cas du cerveau, dont le volume est plus gros chez le nouveau-né (*Tableau 3*), comparativement au reste du corps. Le cerveau contient moins de myéline et le débit sanguin cérébral relatif est plus élevé que chez l'adulte. La barrière hémato-encéphalique est fonctionnellement immature chez le nouveau-né, les médicaments diffusent facilement dans le liquide céphalorachidien et le système nerveux central. L'acidose augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, le système nerveux central du nouveau-né et, à moindre degré du nourrisson, a une sensibilité particulière avec un risque accru de toxicité neurologique et de convulsions.

De plus, la distribution des médicaments lipophiles vers le tissu cérébral étant dépendante du débit sanguin, qui est donc plus élevé que chez l'adulte, le cerveau du nouveau-né est plus exposé à de fortes concentrations en principes actifs s'ils sont liposolubles.

Enfin, certaines substances présentent des localisations particulières chez le nouveau-né sans que cela ne soit vraiment expliqué :

- la digoxine est présente dans le myocarde, mais aussi dans les muscles squelettiques et sur les érythrocytes où la fixation atteint deux fois et demi celle de l'adulte ;
- les glucocorticoïdes se concentrent dans les poumons.

D'un point de vue pratique et en raison des différents facteurs décrits ci-dessus, les taux thérapeutiques établis chez l'adulte en concentrations totales de principes actifs peuvent n'avoir aucune signification chez le nouveau-né puisque les rapports tissu/plasma sont différents.

c) Liaison des médicaments aux protéines plasmatiques (11,18)

La liaison des médicaments aux protéines plasmatiques est modifiée chez le nouveau-né : elle est significativement diminuée, se corrélant ainsi à une augmentation de la fraction libre. Cette diminution est due à différents facteurs et l'ampleur de celle-ci dépend à la fois des propriétés physicochimiques du principe actif ainsi que des conditions physiopathologiques du nouveau-né.

Parmi ces différents facteurs, on retrouve :

- une concentration réduite en albumine et en globulines plasmatiques. La concentration en albumine plasmatique est diminuée chez le nouveau-né, mais l'est davantage encore chez le nouveau-né prématuré. Elle augmente avec l'âge pour atteindre la valeur adulte vers un an. La concentration de l' α -1-glycoprotéine acide suit une évolution comparable au cours de la première année de vie. Il a été montré qu'une baisse de la concentration de l'albumine s'accompagne d'une augmentation de la fraction libre d'un acide faible (par exemple le furosémide) et celle de l' α -1-glycoprotéine acide, de l'augmentation de la fraction libre d'une base faible (par exemple le clonazépam). Cependant, la baisse de la concentration en albumine n'explique pas à elle seule l'augmentation de la fraction libre des principes actifs acides chez le nouveau-né ;

- la persistance de l'albumine foetale, de structure particulière, qui présente une affinité plus faible pour les principes actifs, a été avancée pour expliquer en partie cette augmentation de la fraction libre mais son rôle est controversé ;

- la concentration plasmatique élevée des acides gras non estérifiés observés chez le nouveau-né. Ces derniers se lient de façon réversible à l'albumine et peuvent ainsi augmenter la fraction libre des principes actifs liés à cette protéine. Néanmoins, les concentrations qui entraînent, *in vitro*, une diminution de la liaison des principes actifs à l'albumine sont rarement atteintes chez le nouveau-né, et le rôle de ce mécanisme n'est pas démontré ;

- l'hyperbilirubinémie observée en période néonatale : la bilirubine a en effet une affinité très grande pour l'albumine et peut déplacer les principes actifs de leurs

sites de liaison à l'albumine en particulier les acides faibles. En cas d'hyperbilirubinémie, il y a un risque : soit de surdosage du principe actif (affinité plus faible de la molécule que celle de la bilirubine), soit d'ictère à bilirubine libre.

A l'inverse, de nombreux principes actifs peuvent entrer en compétition avec la bilirubine et la déplacer de ses sites de liaison à l'albumine, faisant courir le risque d'ictère nucléaire. Ce risque est d'autant plus important que la concentration plasmatique de l'albumine est plus faible chez le nouveau-né par rapport à celle chez l'adulte, d'une part, et que, d'autre part, l'affinité de l'albumine foetale pour la bilirubine est plus faible que celle de l'albumine adulte. L'affinité de l'albumine pour la bilirubine est, en effet, moindre chez le nouveau-né que chez l'adulte ; elle augmente avec l'âge pour atteindre la valeur adulte vers 5 mois.

Certains médicaments, très liés à l'albumine, tels que les salicylés à forte dose ou le benzoate de sodium, diminuent la liaison de la bilirubine. Néanmoins, tous les principes actifs fortement liés à l'albumine, n'entrent pas en compétition avec la bilirubine. Aussi, même quand c'est le cas, le déplacement de la bilirubine de ses sites de liaison n'a pas toujours une importance cliniquement significative, aux concentrations obtenues en thérapeutique. Cependant, le problème du risque d'ictère nucléaire, en cas de prescription simultanée de ces principes actifs, n'entraînant pas à eux seuls de déplacement de la bilirubine, peut être posé.

- le pH sanguin, relativement acide (7,32 - 7,35), et l'hypoxémie relative perturbent l'ionisation des acides faibles et rendent leur fixation à l'albumine plus aléatoire ;

- la présence de diverses substances endogènes compétitives d'origine maternelle peuvent libérer certains principes actifs de leur liaison protéique

La liaison aux protéines plasmatiques plus faible chez le jeune enfant que chez l'adulte, associée à des différences dans les divers compartiments corporels, peut avoir des conséquences variables qualitativement et quantitativement sur la distribution des principes actifs dans les divers organes. L'augmentation de la fraction libre peut entraîner des rapports tissu/plasma différents de ceux observés chez l'adulte. Ceci a pour conséquence un risque plus élevé d'augmentation des

effets pharmacodynamiques à des concentrations plasmatiques apparemment analogues. La prudence est donc de rigueur en période néonatale. On observe ensuite, avec l'âge, une tendance progressive à la diminution des volumes de distribution avec une normalisation au cours de la première année de vie.

3. Métabolisation (10)

Les principes actifs sont, dans leur grande majorité, liposolubles : ceci conditionne la traversée des membranes et donc la résorption, la distribution et la réabsorption après excrétion urinaire ou biliaire. Afin d'assurer leur élimination, ils vont être transformés en métabolites hydrosolubles, moins toxiques et d'élimination plus facile. Les enzymes responsables de ces biotransformations ont une faible spécificité pour le substrat, les principes actifs ayant des structures très variables.

Les différents systèmes métaboliques responsables de la transformation des principes actifs se développent à des vitesses variables et n'atteignent pas leur stade de maturation au même moment. En effet, certains arrivent à maturité chez le nourrisson tandis que d'autres n'y arrivent que plus tard, parfois même seulement à la puberté ; la maturation est cependant généralement atteinte à l'âge de 6 mois. Toutefois, la plupart des systèmes enzymatiques responsables du métabolisme des principes actifs (microsomes hépatiques, estérases plasmatiques et tissulaires) sont présents dès la naissance mais leur capacité est réduite. Au cours de l'enfance, le poids relatif du foie évolue et l'activité de certains enzymes évolue également avec l'âge. Il y existe aussi, comme chez l'adulte, une variabilité entre les patients de même âge.

On distingue trois types de réactions qui se produisent lors de la métabolisation essentiellement au niveau du foie :

- captation des principes actifs
- réactions de phase I : oxydation, réduction, hydrolyse ;
- réactions de phase II ou de conjugaison : glucuroconjugaison, sulfoconjugaison, acétylation, méthylation.

a) Captation des principes actifs

La captation est la première étape du métabolisme. Elle est dépendante de la protéine Y ou ligandine, protéine basique qui se lie à la bilirubine et aux anions organiques. Elle est présente au niveau des hépatocytes, des cellules tubulaires proximales et des cellules de la muqueuse intestinale.

Chez le fœtus et le nouveau-né, la concentration en protéine Y est faible et atteint le niveau adulte durant les 5 à 10 premiers jours de vie. Cela laisse prévoir que la clairance hépatique des principes actifs, dont le coefficient d'extraction est faible, sera plus faible chez le nouveau-né que chez l'enfant plus âgé.

b) Réactions de phase I (3,19–24)

En premier lieu, il est important de rappeler le déroulement de la phase I chez l'adulte pour comprendre l'impact des différences retrouvées chez l'enfant.

Les réactions de phase I comprennent les réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Cette étape permet de faire apparaître un site réactif sur la molécule du principe actif : c'est une étape d'activation. Pour l'oxydation et la réduction, l'activité dépend des cytochromes P450 (CYP450) et de systèmes enzymatiques tels que la NADPH cytochrome-réductase C, présents dans les microsomes hépatiques du réticulum endoplasmique. Les processus d'hydrolyse sont liés à des systèmes enzymatiques présents soit dans le foie (par exemple les désaminases) soit dans le sang et divers tissus (par exemple les estérases).

Les réactions de cette phase génèrent des métabolites qui peuvent être inactifs ou encore maintenir une activité pharmacologique analogue, inférieure ou supérieure à celle des composés de départ.

Pour s'adapter aux différentes molécules, l'organisme dispose de nombreux CYP450 différents. Ils sont classés en familles et sous-familles en fonction de leur pourcentage d'homologie en acides aminés. Il existe 3 familles chez l'homme : CYP1, CYP2 et CYP3 mais les sous-familles 3A et 2C sont majoritaires. On estime que plus de 60% des principes actifs subissant un processus d'oxydation sont métabolisés par le CYP3A4. D'autres cytochromes P450 ont un rôle majeur dans le métabolisme des principes actifs, en particulier le CYP1A2 (caféine), CYP2D6

(codéine) et CYP2E1 (éthanol).

A la naissance, les réactions de phase I sont réduites mais mûrissent rapidement. La plupart des cytochromes P450 sont absents chez le fœtus et apparaissent après la naissance, chacun ayant un profil ontogénique différent :

- Le CYP3A7 est le principal cytochrome présent chez l'embryon et le nouveau-né. Il apparaît au bout de deux mois de vie fœtale, et atteint un pic lors du dernier trimestre de grossesse. Son activité diminue rapidement et n'est plus détectable chez le jeune enfant ;

- Le CYP3A4 a une expression indétectable lors de la vie fœtale. Entre 6 et 12 mois, son expression atteint 50% de celle de l'adulte. L'enfant et l'adolescent surexpriment ce CYP. L'activité peut atteindre 160% de l'activité adulte lors de cette période. Des médicaments fortement métabolisés par ce CYP pourront donc avoir une diminution d'efficacité chez ces jeunes patients si on gardait la même posologie en mg/kg que celle prescrite chez l'adulte, en raison d'une augmentation de la clairance hépatique des médicaments métabolisés par ce CYP ;

- Le CYP2E1 a une activité qui commence au deuxième trimestre de grossesse. Son expression augmente rapidement après la naissance, et à partir du deuxième trimestre de vie, l'expression de ce CYP est semblable à celle de l'adulte ;

- Le CYP2D6 est très variable en fonction de l'âge et est de plus sujet à de nombreux polymorphismes génétiques chez l'homme. Son expression est très faible lors de la vie fœtale, et n'est fortement observable qu'à partir du 7^{ème} jour de vie. L'expression augmente alors de manière régulière et représente 20% de l'expression adulte à un mois de vie. À l'âge de 10 ans, l'activité de CYP2D6 est considérée comme étant égale à celle de l'adulte ;

- L'expression du CYP2C9 est nulle lors de la vie fœtale. L'activité de ce CYP va atteindre son seuil adulte au cours des 6 premiers mois de vie, et elle est au-dessus du seuil adulte entre 3 et 10 ans. À la fin de la puberté, l'activité de CYP2C9 est proche de celle de l'adulte. Pour le CYP2C19, il semblerait que l'expression adulte soit atteinte vers l'âge de 2 ans, mais peu de données sont présentes dans la littérature ;

- Le CYP1A2 a une expression négligeable chez le fœtus et le nouveau-né. À 4 mois son activité est équivalente à celle de l'adulte. Cette activité augmente ensuite, comme le prouvent les études montrant qu'il est nécessaire d'augmenter les

doses en mg/kg des médicaments métabolisés par ce CYP chez l'enfant.

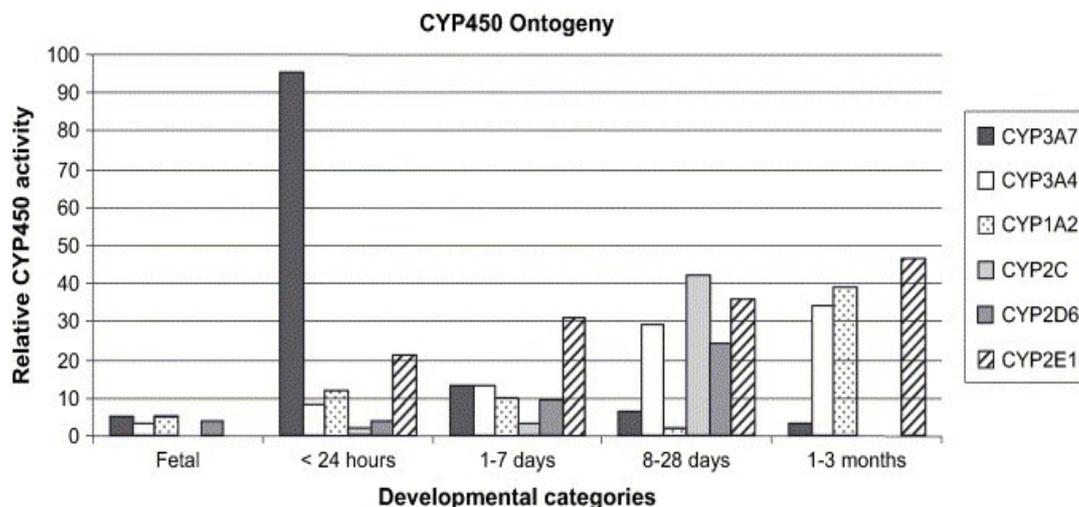


FIGURE 3 : ONTOGENÈSE DES CYTOCHROMES P450 : ACTIVITÉ DES DIFFÉRENTES FAMILLES EN FONCTION DE LA CATÉGORIE D'ÂGE (23)

L'activité métabolique est donc réduite chez le nouveau-né notamment à cause de l'immaturation des cytochromes P450 mais aussi à cause de la diminution d'autres paramètres concourants : la diminution de la NADPH cytochrome-réductase C, la présence d'inhibiteurs endogènes d'origine maternelle, la réduction du flux sanguin hépatique et enfin l'hypoxémie relative. Il apparaît que pour les nouveau-nés, nés à terme ou prématurés, le métabolisme des principes actifs a lieu à une vitesse plusieurs fois inférieure à celle observée chez l'adulte. Cette situation se maintient pendant les deux à trois premières semaines de vie extra-utérine, puis survient ensuite une augmentation spectaculaire des réactions de phase I. En 5 à 6 jours (c'est-à-dire du 12-15ème au 18-20ème jour de vie), on peut passer d'une situation où la clairance est de 1/5 à 1/10 des valeurs adultes à une situation où la clairance pourra être cinq fois plus élevée que ces mêmes valeurs adultes. Ce changement soudain et très impressionnant peut avoir des conséquences thérapeutiques extrêmement importantes : on passe d'une situation où il y a un risque de surdosage à une situation de risque de sous-dosage.

L'activité des estérases est, elle aussi, réduite à la naissance ; elle est intimement liée à l'état de développement et est plus faible chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme. Le mécanisme qui régit les capacités de métabolisation chez l'homme et les raisons de la faiblesse de cette dernière ne sont pas clairement

expliqués. Plusieurs hypothèses ont été avancées mais aucune ne convient véritablement. L'activité estérasique optimale n'est atteinte qu'au bout de 10 mois à 1 an.

c) Réactions de phase II (23,25–27)

Elles sont aussi appelées réactions de conjugaison. Elles comprennent la glucuroconjugaison, c'est-à-dire la conjugaison avec le glutathion et le glycocole, la sulfoconjugaison, l'acétylation et la méthylation. Cette étape permet d'augmenter l'hydrosolubilité du substrat et ainsi faciliter son élimination rénale ou biliaire. Elle conduit à la production de métabolites inactifs. Ces réactions sont endothermiques et requièrent la présence d'ATP. Les enzymes catalysant ces activités (glucathion-S-transférase [GST], UDP glucuronosyl transférase [UGT],...) sont présentes dans plusieurs organes : dans la fraction soluble des microsomes hépatiques, dans les mitochondries et en solution dans le cytoplasme cellulaire.

Il existe de nombreuses familles de GST. Les GSTA1 et GSTA2, dont l'activité peut être détectée après 10 semaines de vie foetale, mûrent progressivement après la naissance et présentent une activité équivalente à celle de l'adulte à un an. L'isoforme GSTM est très basse lors de l'ensemble de la vie foetale et son activité atteint le seuil adulte très rapidement après la naissance. A l'inverse, l'isoforme GSTP1, qui est elle aussi détectable à 10 semaines de vie foetale, voit son activité diminuer au cours du deuxième et troisième trimestre de grossesse. A l'âge adulte, son activité est indétectable.

À l'instar des CYPs, les UGT forment une super-famille, responsables de la métabolisation de très nombreuses molécules, endogènes ou xénobiotiques. Ces protéines sont retrouvées relativement tôt au cours du développement, mais leur activité reste indétectable. À la naissance, l'expression des UGT augmente considérablement. Ceci laisse penser qu'il peut y avoir des conséquences importantes pour les principes actifs métabolisés par les UGT. La période critique est donc la première semaine de vie, période où le développement des UGT se fait de manière très rapide. Cependant, à 2 ans, l'activité des UGT n'atteint toujours pas celle observée chez les adultes. À l'adolescence, la clairance de certains

médicaments peut augmenter à cause d'une suractivité des UGT.

Les réactions de phase II sont donc inégalement diminuées à la naissance. La conjugaison avec le glycoconcolle et la sulfoconjugaison sont matures dès la naissance, alors que la glucuronoconjugaison est réduite de façon significative : les valeurs trouvées chez l'adulte ne sont atteintes qu'à l'âge de 24 à 30 mois. La diminution des transformations métaboliques est généralement plus importante pour les principes actifs subissant une faible extraction hépatique. L'acétylation devient fonctionnelle au cours de la croissance et à différents stades selon le médicament.

TABLEAU 4 : MODIFICATIONS DE LA MÉTABOLISATION HÉPATIQUE CHEZ L'ENFANT

Facteurs	Modifications au cours du développement chez l'enfant
Clairance métabolique globale	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diminution pendant les 2-3 premières semaines ➤ Rapide augmentation ➤ diminution progressive pour atteindre la valeur adulte vers 9-10 ans
Activité des enzymes impliquées dans les réactions de phase I	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Forte réduction chez les prématurés ➤ Réduction de 50% de l'activité de l'adulte chez le nouveau-né à terme pendant les premiers jours ➤ Augmentation jusqu'à atteindre l'activité adulte vers 10-11 ans
Activités des enzymes impliquées dans les réactions de phase II	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sulfoconjugaison et conjugaison avec le glycoconcolle matures à la naissance ➤ Glucuronoconjugaison et acétylation diminuées à la naissance puis augmentation pour atteindre les valeurs adultes vers 24-30 mois

Ceci explique que le métabolisme se fasse selon des voies préférentielles différentes selon l'âge. Par exemple, chez le nouveau-né, le métabolisme du paracétamol se limite essentiellement à une sulfoconjugaison alors que chez l'adulte il s'agira d'une glucuronoconjugaison. La variabilité interindividuelle est très importante et dépend du développement physique et de la génétique, mais aussi de l'exposition à des inducteurs enzymatiques xénobiotiques *in utero* auxquels la mère a été exposée ou pendant les premiers jours de vie extra-utérine.

4. Elimination (28,29)

L'élimination des principes actifs et de leurs métabolites est assurée par diverses voies d'excrétion telles que les voies urinaire, biliaire et pulmonaire. L'excrétion rénale est la voie principale. Elle implique trois mécanismes :

- la filtration glomérulaire,
- la sécrétion tubulaire (transport actif),
- la réabsorption tubulaire (diffusion passive en particulier) qui ne sont pas matures à la naissance.

L'élimination rénale est assurée au niveau du glomérule rénal des néphrons par l'ultrafiltration du plasma formant ainsi l'urine primitive. Les molécules de poids moléculaire inférieur à 65 kDa peuvent être filtrées librement par le glomérule rénal. À cette filtration peuvent s'ajouter des mécanismes de réabsorption tubulaire (de l'urine vers le sang) ou de sécrétion tubulaire (du sang vers l'urine) qui vont modifier la quantité de principes actifs réellement excrétée dans l'urine émise par le sujet. Ces trois phénomènes peuvent intervenir pour une seule molécule et sa clairance résultante dépendra de ces trois clairances selon la formule ci dessous :

$$Cl_{\text{rénale}} = Cl_{\text{ultrafiltration}} + Cl_{\text{sécrétion}} - Cl_{\text{réabsorption}}$$

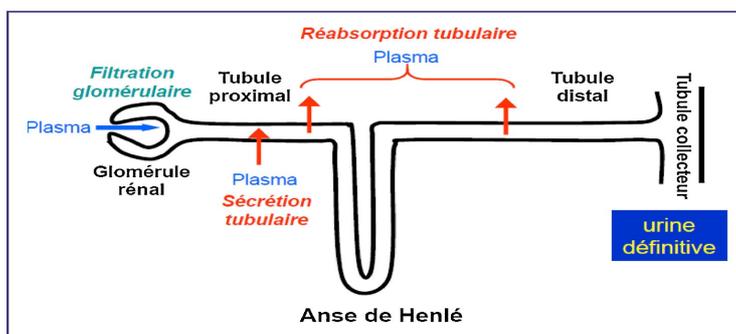


FIGURE 4 : ANATOMIE RÉNALE ET MÉCANISMES D'ÉLIMINATION (30)

À la naissance, la fonction rénale est réduite dans son ensemble. Le rein est anatomiquement et fonctionnellement immature. La fonction glomérulaire est plus avancée que la fonction tubulaire, et ce déséquilibre persiste jusqu'au sixième mois. Le développement de la fonction rénale dépend de deux facteurs :

- les changements hémodynamiques séquentiels : les modifications des échanges hémodynamiques se caractérisent par une augmentation du débit

sanguin rénal (dû à l'augmentation du débit cardiaque) et à la diminution des résistances périphériques). Les résistances vasculaires rénales sont influencées par la sensibilité des récepteurs aux catécholamines, les taux de prostaglandines et l'activité du système rénine-angiotensine ;

- l'âge gestationnel : en rapport avec la morphologie glomérulaire et les fonctions tubulaires.

La maturation complète de la fonction glomérulaire et tubulaire n'est achevée qu'à l'âge de 6-8 mois.

a) Filtration glomérulaire (31,32)

La filtration glomérulaire est un phénomène passif qui dépend :

- du débit sanguin rénal,
- de la surface,
- de la perméabilité de la membrane de filtration glomérulaire,
- du nombre de glomérules fonctionnels (très réduit chez le prématuré).

Elle est influencée par la fixation des principes actifs aux protéines plasmatiques : seule la fraction libre est filtrée.

La filtration glomérulaire, mesurée par la clairance de la créatinine, est diminuée chez le nouveau-né. Elle est de 2 à 4 mL/min à la naissance soit une filtration glomérulaire rapportée à la surface corporelle égale à 30% de celle de l'adulte. Elle augmente brutalement au cours des 2 à 3 premiers jours de vie (8 à 20 mL/min) puis augmente progressivement avec l'âge.

À un an, la filtration glomérulaire est estimée comme étant équivalente à 90% de celle de l'adulte, puis à l'âge de 2 ans, elle correspond à 98% de la filtration glomérulaire adulte. Chez le prématuré, la vitesse de filtration glomérulaire peut être seulement de 0,6 à 0,8 mL/min.

Néanmoins, la maturation de la fonction glomérulaire dépend plus de l'âge post-natal que de l'âge gestationnel : à un âge post-natal égal, le prématuré se comporte à peu près de la même façon que l'enfant né à terme. Aucune différence entre les sexes chez les enfants n'a été observée quant à la maturation de l'excrétion

des xénobiotiques.

La limitation de la fonction glomérulaire lors des premières semaines de vie a une influence significative sur l'élimination des médicaments qui dépendent de celle-ci. Cependant, l'insuffisance de cette fonction peut être partiellement compensée par un pH urinaire plus acide et par la réduction de la réabsorption des composés faiblement basiques ou des molécules ayant une affinité pour les protéines du filtrat urinaire. Au contraire, la réabsorption des composés acides peut être favorisée en raison de l'acidité du pH urinaire.

b) Sécrétion tubulaire (30,33)

La sécrétion tubulaire intervient au niveau du tube contourné proximal des néphrons permettant le passage des principes actifs sous forme ionisée de la corticale vers le tube contourné. C'est un phénomène actif qui implique la participation de protéines de transport transmembranaire telles que les *organic anion transporter* (OAT), les *organic cation transporter* (OCT), les *multidrug resistance-associated protein* (MRP) ainsi que la glycoprotéine-P (P-gp). Les molécules sécrétées par les tubules rénaux de manière active présenteront une clairance rénale ainsi supérieure à la clairance rénale de la créatinine qui elle ne subit pas de sécrétion active.

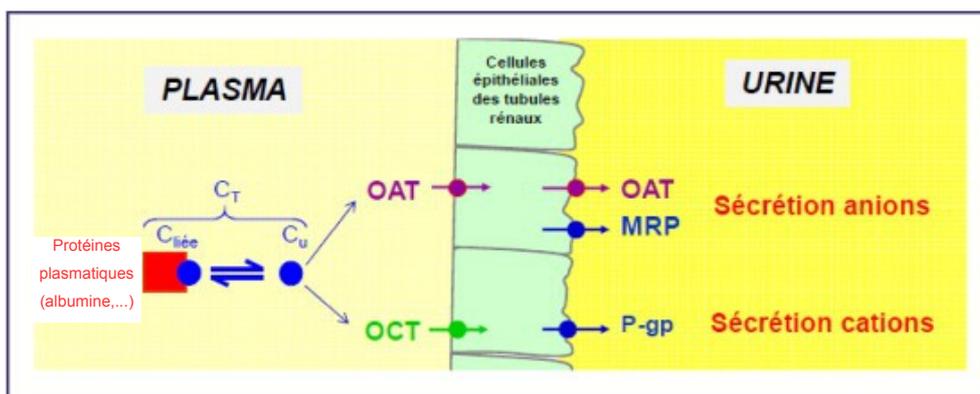


FIGURE 5 : REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DES MÉCANISMES DE SÉCRÉTION ACTIVE (30)

La clairance rénale à l'acide para-aminohippique (PAH) permet de mesurer le débit plasmatique rénal puisqu'elle mesure la capacité de ce composé endogène à

être fortement sécrété au niveau des tubules rénaux avec une clairance rénale qui atteint celle du débit plasmaticque rénal. Ce composé est très activement sécrété par les transporteurs anioniques rénaux et la maturation de cette sécrétion active est atteinte tardivement. En effet, on constate que la sécrétion tubulaire est très diminuée chez le nouveau-né. Ceci peut être expliqué par une baisse des débits sanguins péri-tubulaires et des processus de transports actifs immatures. Une étude réalisée in vivo chez le rat a montré que les douze principaux transporteurs ayant une implication dans la sécrétion tubulaire, dont la P-gp et les OAT1 et OAT3, ont une expression qui augmente au cours des différents stades de développement du rein et que leur expression maximale est atteinte après la quatrième semaine de vie.

La sécrétion tubulaire augmente deux fois plus à la fin de la première semaine de vie et dix fois plus à la fin de la première année. Néanmoins, sa maturation est plus lente : entre 12 et 18 mois, elle représente environ 75% de la valeur chez l'adulte tandis qu'à 3 ans, elle représente 92%.

TABLEAU 5 : DÉVELOPPEMENT DES FONCTIONS RÉNALES EN FONCTION DE L'ÂGE (D'APRÈS BOREUS, 1982)

Âge	Débit de filtration glomérulaire (mL/min/1,73m ²)	Sécrétion tubulaire (PAH) (mg/min/1,73m ²)
1 mois	38,5	16
2 mois	70,2	49,6
6 mois	110,5	46
12 à 18 mois	117,5	61,6
3 ans	127	73,7
Adulte	127	79,8

PAH : Acide para-aminohippique

c) Réabsorption tubulaire

Les molécules présentes dans le tubule peuvent être réabsorbées dans la circulation générale, par diffusion passive pour les composés non ioniques ou liposolubles au niveau du tube distal, ou par transport actif au niveau du tube proximal. La quantité réabsorbée dépend des propriétés physico-chimiques du principe actif, du pH du filtrat et du gradient de concentration entre le filtrat et le plasma. Les molécules réabsorbées au niveau rénal présenteront donc une clairance rénale inférieure à celle de la créatinine.

Mais on sait qu'elle est fonction de la liposolubilité du produit, donc elle sera plus importante pour les produits non métabolisés, et fonction de l'ionisation du produit, donc du pH urinaire. Les différences en fonction de l'âge dépendent donc de la maturation des mécanismes extra-rénaux d'élimination : le degré de transformation en métabolites hydrosolubles et l'acidité des urines. Cette dernière favorise la réabsorption des acides organiques faibles, aux dépens de celle des bases organiques faibles.

TABLEAU 6 : MODIFICATIONS DE L'ÉLIMINATION RÉNALE CHEZ L'ENFANT

Facteurs	Modifications au cours du développement de l'enfant
Fonction rénale	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Clairance rénale diminuée à la naissance ➤ Demi-vie des principes actifs augmentée ➤ Fonction glomérulaire plus avancée que la fonction tubulaire jusqu'au 6ème mois ➤ Maturation complète vers 6 – 8 mois
Filtration glomérulaire	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diminution à la naissance ➤ Augmentation importante au cours des 2 – 3 premiers jours de vie puis augmentation progressive
Sécrétion tubulaire	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diminution à la naissance ➤ Augmentation progressive des transporteurs actifs
Réabsorption tubulaire	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pas de différences en fonction de l'âge

DEUXIÈME PARTIE : CAS
PARTICULIER DE LA CODÉINE

I. Généralités sur la codéine

A) Historique (34)

La codéine est un opiacé présent dans le pavot à opium (*Papaver Somniferum*). C'est le deuxième alcaloïde le plus prédominant dans l'opium (2 à 5%) qui en renferme environ 25 dont la morphine. La codéine a été isolée pour la première fois en 1832 par le chimiste français, membre de l'académie royale des sciences, Pierre-Jean Robiquet, 30 ans après la morphine (1804). Son nom provient du nom grec de la tête de pavot : « *kôdé* ».

Le pavot à opium est connu depuis des milliers d'années. Des graines et des capsules de celui-ci datant de 4000 ans ont été retrouvées en Europe. Mais les origines de la science sont en Asie Mineure : les premiers documents écrits sont apparus en Mésopotamie vers 4500 avant notre ère. Les Sumériens le connaissaient près de 4000 ans avant notre ère et le qualifiaient de « plante de joie » ou « Hul-Gil ».

Les Egyptiens de la Haute Antiquité utilisaient, vers 1600 avant notre ère, certaines formules d'opium pour soulager les insomnies, maux de tête et pour atténuer les douleurs comme en témoigne le papyrus d'Ebers.

Sur le plan linguistique, l'étymologie des termes pavot et opium est grecque (« *mekon* » pour pavot et « *opos* » pour suc). Les Grecs prescrivait le pavot de façon courante dès la Haute Antiquité. L'héritage médicinal ainsi que les rituels autour du pavot ont été repris par les Romains dès le premier siècle après Jésus-Christ.

Durant l'âge d'or de l'Islam, de 800 à 1100 après J.-C., les Arabes ont assuré la diffusion de l'opium vers l'Inde et la Chine. L'usage de l'opium n'a donc pas pris naissance en Chine. Le pavot est inconnu en Chine avant la dynastie Tang (618 après J.-C.). Il a été découvert par les Chinois à la suite d'échanges avec l'Inde.

A partir du XV^{ème} siècle débute le commerce de l'opium. L'expansion de l'Occident vers l'Asie crée les « routes de l'opium » qui deviennent un élément important du commerce des épices. L'opium n'est alors plus seulement mangé, il est aussi fumé. Naissent alors une surconsommation chronique de l'opium et la

toxicomanie.

En France, il faut attendre le 19 juillet 1848 pour la première législation sur les stupéfiants : l'opium est assimilé à un poison et classé dans la liste des substances vénéneuses et son contrôle à la vente est renforcé.

Ce n'est qu'au XIX^{ème} siècle que l'on a réussi à extraire de l'opium une quinzaine d'alcaloïdes, dont la morphine, la codéine, la thébaïne, la papavérine et la narcotine. Pendant longtemps, la morphine fut le principal alcaloïde de l'opium utilisé en thérapeutique pour ses qualités antalgiques majeures, et comme calmant des agitations et angoisses aiguës, avant l'apparition des tranquillisants et anxiolytiques actuels.

L'usage thérapeutique des autres alcaloïdes et des différents dérivés s'est développé surtout à partir de la fin du XIX^{ème} siècle et le début du XX^{ème} siècle.

B) Structure chimique de la codéine (35)

La codéine est un alcaloïde de formule $C_{18}H_{21}NO_3$. Son poids moléculaire est de 317,4 g/mol. Elle se présente sous forme d'une poudre blanche cristalline ou de cristaux incolores.

C'est une base faible légèrement soluble dans l'eau, soluble dans l'eau bouillante, l'alcool et le chloroforme. La codéine a une structure très proche de la morphine dont elle ne diffère que par un groupement méthyle en position 3. On peut d'ailleurs effectuer la synthèse de la morphine à partir de la codéine par déméthylation.

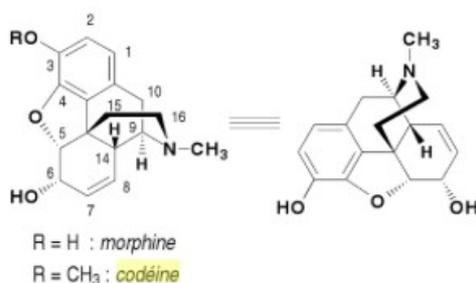


FIGURE 6 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA MORPHINE ET DE LA CODÉINE (35)

C) Extraction et biosynthèse de la codéine (35,36)

Le pavot à opium, *Papaver somniferum*, est un pavot blanc à forte concentration en alcaloïdes. Lorsque la fleur arrive à maturité, l'ovaire se transforme en une capsule de forme ovoïde, remplie de sève et de graines minuscules. Toute la plante sécrète un latex blanc riche en alcaloïdes, mais c'est dans la capsule ou tête de pavot que se trouve concentrée la plus grande quantité de suc ou de sève.

Dans les régions septentrionales de l'Inde, les graines de pavot sont semées à la fin de l'automne. Leur floraison a lieu en avril-mai et les capsules, au nombre de 6 à 8 par pied, sont formées en mai-juin. La récolte du latex s'effectue par temps sec lorsque les capsules jaunissent. Les capsules sont incisées pour que s'écoule un suc laiteux qui se dessèche, s'oxyde à l'air et prend alors une couleur brunâtre. Après malaxage, cette substance devient l'opium qui contient environ 10% de morphine ; 6% de noscapine ; 2,5 à 5% de codéine ainsi que d'autres alcaloïdes.

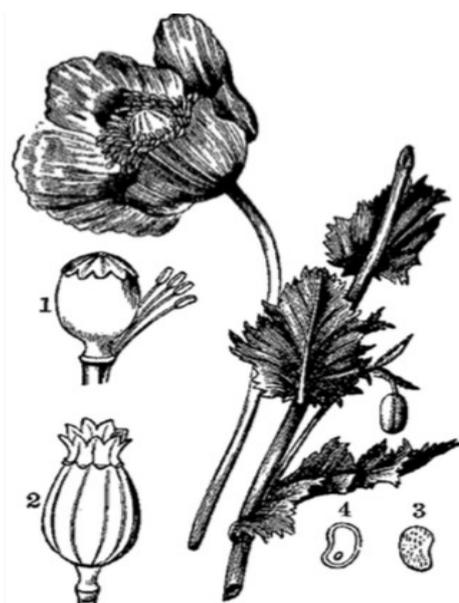


FIGURE 7 : *PAPAVERUM SOMNIFERUM* (34)
1: OVAIRE ; 2 : CAPSULE ; 3 ET 4 : GRAINES



FIGURE 8 : LA SCARIFICATION DES CAPSULES DE PAVOT (34)

Le procédé classique d'extraction de l'opium de Grégory-Robertson est fondé sur la macération aqueuse de celui-ci qui dissout la majeure partie des sels d'alcaloïdes. L'addition de chlorure de calcium précipite le méconate et le sulfate de calcium, les alcaloïdes restant en solution sous forme de chlorhydrates. Le « sel de Grégory », mélange de chlorhydrates de morphine et de codéine, cristallise par

concentration. La morphine est ensuite précipitée par l'ammoniaque à partir de la solution aqueuse de ce sel. La codéine se trouve dans le surnageant.

Les procédés actuels feraient appel à l'utilisation des résines échangeuses d'ions et aux précipitations sélectives.

Il en serait de même pour les méthodes industrielles permettant la préparation des alcaloïdes à partir de la paille de pavot *via* un « concentré de paille de pavot » obtenu par extraction solide-liquide à l'aide d'un solvant. La paille de pavot est obtenue par récolte à maturité complète lorsque les feuilles sont desséchées et les graines riches en huile.

La biosynthèse de la morphine et de la codéine est résumée en *Annexe 1*. Après *O*- et *N*-méthylation de la norlaudanosoline en réticuline, l'isomère *R*(-) de cette dernière est cyclisé en salutaridine et cette diénone est réduite en diénol. La déshydratation du salutaridinol I et la formation du pont éther 4,5 conduisent à la thébaïne. A partir de ce premier représentant de la série du morphimane, toutes les étapes biosynthétiques sont irréversibles ; déméthylation de l'éther d'énol en néopinone, isomérisation de cette dernière en codéinone, réduction en codéine, déméthylation de la codéine en morphine. La morphine est également formée via l'oripavine selon la séquence : thébaïne → oripavine → morphinone → morphine.

D) Production mondiale de la codéine (37)

La fabrication mondiale de codéine a augmenté depuis 2001 et atteint un niveau record de 411,8 tonnes en 2012. Depuis lors, elle a diminué, tombant à 334 tonnes en 2015, soit presque le même niveau qu'en 2009. Les principaux pays fabricants sont la France (83,2 tonnes soit 25% du total mondial), les Etats-Unis (65,9 tonnes soit 20%), le Royaume-Uni (60,2 tonnes soit 18%) et l'Australie (21,8 tonnes soit 7%).

Les stocks disponibles dans le monde sont passés de 317,6 tonnes en 2014 à 284,4 tonnes en 2015, revenant ainsi à un niveau semblable à celui de 2013.

En 2015, les exportations mondiales de codéine ont reflété la diminution de la fabrication, ayant fléchi légèrement pour atteindre 155,1 tonnes contre 162,5 tonnes

en 2014, loin du pic de 176,4 tonnes enregistré en 2012. La France est restée en 2015 le premier exportateur de codéine, avec 50 tonnes, soit 32% des exportations mondiales.

En 2015, la consommation mondiale (c'est à dire la quantité totale de drogue directement consommée et celle qui est utilisée pour la fabrication de préparations inscrites au Tableau III de la Convention de 1961) s'élevait à 294,5 tonnes. Les principaux pays ayant communiqué des données à cet égard étaient l'Inde (54,1 tonnes), le Royaume-Uni (44,6 tonnes), les Etats-Unis (35,8 tonnes), la France (24,7 tonnes), le Canada (16,2 tonnes) et la République islamique d'Iran (11,1 tonnes).

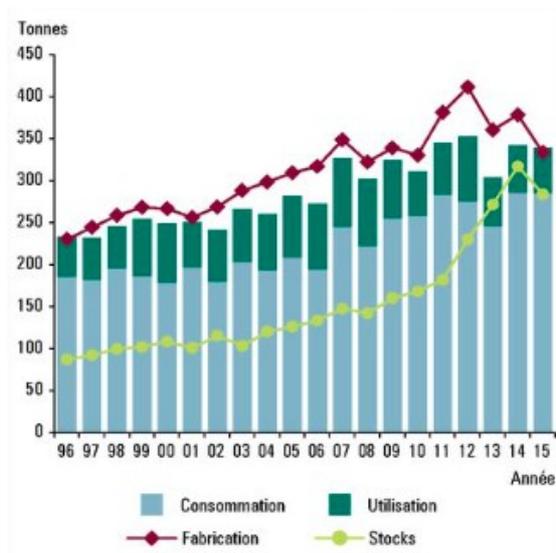


FIGURE 9 :CONSOMMATION, FABRICATION, UTILISATION ET STOCKS DE CODÉINE DANS LE MONDE AU COURS DE LA PÉRIODE 1996-2015 (37)

II. Pharmacologie de la codéine

A) Mécanismes et sites d'action des opioïdes (38–40)

L'existence dans le cerveau de récepteurs membranaires spécifiques aux opioïdes a été montrée pour la première fois en 1979. Depuis les années 90, la pharmacologie des opioïdes s'appuie sur des données de clonages et de structures moléculaires obtenues à propos de ces récepteurs opioïdes. Ils font partie des

récepteurs couplés à une protéine G. Ils ont tous une partie C-terminale intracellulaire et N-terminale extracellulaire avec 7 domaines transmembraines.

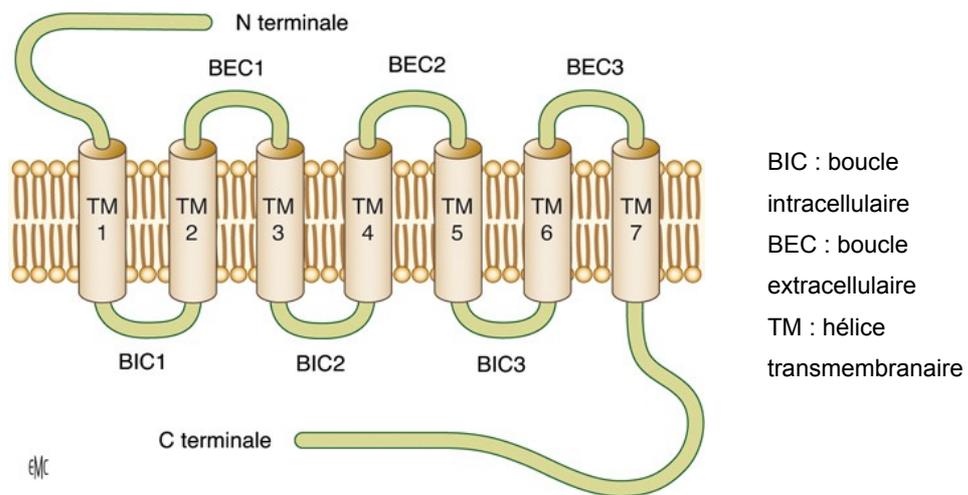


FIGURE 10 : STRUCTURE DU RÉCEPTEUR OPIOÏDE (38)

L'activation de ces récepteurs induit dans les cellules des effets inhibiteurs : diminution de la synthèse d'AMPC, de l'activité des canaux Ca^{2+} voltage-dépendant (réduisant la libération des neurotransmetteurs au niveau présynaptique) et ouverture des canaux K^+ (entraînant une hyperpolarisation cellulaire au niveau post-synaptique). L'ensemble de ces effets conduit à une réduction de l'excitabilité neuronale.

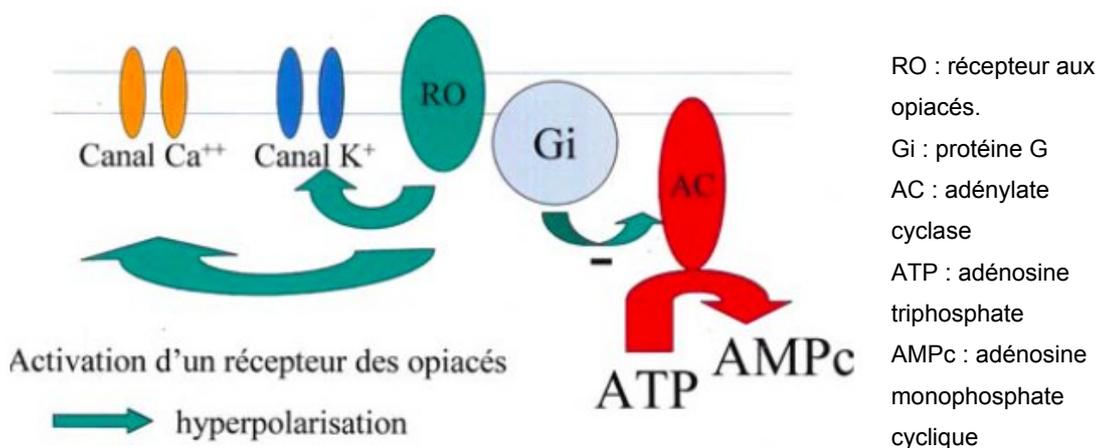


FIGURE 11 : ASPECTS GÉNÉRAUX DES VOIES DE COUPLAGE DES RÉCEPTEURS DES OPIACÉS (41)

1. Les récepteurs opioïdes (42)

Il existe 4 types de récepteurs opioïdes différents activés par des ligands peptidiques endogènes :

- μ (aussi appelé mu, MOP, MOR ou OP3)
- δ (aussi appelé delta, DOP, DOR ou OP1)
- κ (aussi appelé kappa, KOP, KOR ou OP2)
- ORL1 : *Opioid receptor like 1* (aussi appelé NOP, N/OFQ ou OP4)

Les récepteurs μ ($R\mu$) sont distribués principalement dans le thalamus, le striatum, le locus coeruleus et le noyau du tractus solitaire. Ce sont les principaux récepteurs impliqués dans l'effet analgésique des opioïdes. Ils sont responsables du développement de la tolérance et de la dépendance physique induite par les opiacés. Lorsqu'un agoniste morphinique se lie au récepteur μ , il entraîne la fermeture des canaux calciques voltage-dépendants suivie d'une hyperpolarisation (sortie du potassium) et la réduction du turn-over de l'adénosine mono phosphate cyclique (AMPC). Le résultat de cette action agoniste sur le $R\mu$ est la réduction de l'excitabilité des cellules nerveuses qui s'accompagne d'une diminution de la transmission de l'influx nerveux et une inhibition de la libération de neuromédiateurs. Ceci peut entraîner une analgésie générale, une dépression respiratoire, un myosis, un sentiment d'euphorie ainsi qu'une réduction de la motilité du tractus gastro-intestinal.

Les récepteurs δ ($R\delta$) se trouvent préférentiellement au niveau du cortex, du striatum et des noyaux pontiques. Ils ont un rôle indirect dans la nociception. Leur activation entraîne une analgésie faible ou absente, un effet antidépresseur ainsi qu'une altération de la motilité intestinale.

Les récepteurs κ ($R\kappa$) sont retrouvés dans l'hypothalamus, le noyau accumbens, la substance noire, l'aire tegmentale ventral et le noyau du tractus solitaire. Ils semblent jouer un rôle opposé à celui des récepteurs μ et δ . Ils inhibent de façon tonique la transmission dopaminergique dans le système mésolimbique et

diminuent de cette façon les effets renforçants induits par les opiacés et par d'autres drogues. Leur activation induit une analgésie faible, une dépression respiratoire modérée, un myosis et des effets psychodysléptiques (hallucinations).

Enfin les récepteurs ORL1 se trouvent dans le cortex, l'amygdale, l'hippocampe postérieur, le thalamus, l'hypothalamus, les noyaux mamillaires, le locus coeruleus et le noyau du raphé dorsal. Leur activation inhibe l'effet analgésique lié à l'activation des récepteurs opioïdes, faisant considérer le système du récepteur ORL comme un système anti-opioïde.

2. Les peptides opioïdes endogènes (43)

Près d'une trentaine de peptides opioïdes endogènes ou endomorphines activent les récepteurs μ , δ , et κ . Elles découlent toutes de 3 précurseurs protéiques : la proenképhaline, la prodynorphine et la proopiomélanocortine (POMC). Ces trois précurseurs génèrent divers peptides opioïdes comme les met- et leu-enképhalines, les dynorphines et néoendomorphines et la β -endomorphine, respectivement. La localisation des précurseurs protéiques est différente :

- la proenképhaline est largement distribuée dans le cerveau et particulièrement le striatum ;
- les dérivés de la prodynorphine se retrouvent aussi dans le cerveau notamment dans l'hippocampe, la substance noire, le noyau accumbens et la neurohypophyse ;
- la POMC est produite essentiellement dans le lobe intermédiaire de l'hypophyse mais elle est aussi présente dans les neurones de l'hypothalamus et du tronc cérébral.

Le ligand peptidique du récepteur ORL1 a un précurseur différent : la proorphanine FQ ou pronociceptine. Ce peptide est détecté dans les neurones de multiples structures situées au niveau du diencephale et du tronc cérébral.

Ces différents peptides ont une sélectivité particulière pour les récepteurs opioïdes.

TABLEAU 7 : AFFINITÉ DES ENDOMORPHINES POUR LES DIFFÉRENTS RÉCEPTEURS (37)

Précurseurs	Peptides	μ	δ	κ	ORL1
Proenkephaline	Met-enképhaline	++	+++	-	-
	Leu-enképhaline	+	+++	-	-
Prodynorphine	Dynorphine	++	+	+++	-
	Néoendomorphine	++	+	+++	-
POMC	β -endomorphine	+++	+++	+++	-
	Proorphanine FQ	-	-	-	+++

Affinité : Pas d'affinité - ; faible + ; moyenne ++ ; forte +++

3. Les différentes classes de ligands des récepteurs opioïdes

Les ligands des récepteurs opioïdes font partie de différentes catégories qu'il est important de bien connaître pour comprendre leurs propriétés pharmacologiques et donc thérapeutiques. On peut schématiquement les diviser en trois groupes :

- Les agonistes dont font partie la morphine, la codéine, la péthidine, le fentanyl, la méthadone et le propoxyphène. Chaque produit possède sa sélectivité propre vis à vis des trois récepteurs des opiacés ;
- Les agonistes / antagonistes : ils peuvent être agonistes d'un type de récepteur et antagonistes sur un autre. Ainsi, la nalbuphine et la nalorphine sont antagonistes des récepteurs μ (effets inverses de la morphine ou de l'héroïne) et agonistes des récepteurs κ (analgésiques). La buprénorphine possède une pharmacologie très particulière puisqu'elle est agoniste partielle des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ . Elle possède une très forte affinité pour les récepteurs μ mais a une activité stimulante intrinsèque plus faible que celle de la morphine et son efficacité maximale est donc moindre. En fait, cette substance se comporte sur les récepteurs μ comme un « agoniste partiel à haute affinité »
- Les antagonistes sont non sélectifs des récepteurs opioïdes. Ainsi, la naloxone et la naltrexone bloquent tous ces récepteurs de manière équipotente.

B) Propriétés pharmacodynamiques des agonistes opioïdes (35,38,39)

1. Actions sur le système nerveux central

➤ **Analgésie**

L'analgésie des morphiniques constituant la classe des agonistes purs est intense, constante, dépendante de la dose et se manifeste à l'égard de tous les types de douleur (douleurs par excès de nociception mais également douleurs neuropathiques).

Les agonistes purs agissent en reproduisant l'action des peptides endogènes au niveau des récepteurs présynaptiques des fibres myélinisées de faible diamètre véhiculant les informations d'origine nociceptive. Il s'ensuit une inhibition de la libération de la substance P, neurotransmetteur de la douleur.

Cette action antinociceptive se caractérise expérimentalement par une augmentation des seuils nociceptifs quel que soit le test utilisé : thermique, chimique, électrique ou à la pression. Contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, les morphiniques sont actifs qu'il y ait ou non une lésion inflammatoire.

On classe les opioïdes en fonction de leur effet analgésique maximal en agonistes purs ayant un effet élevé et en agonistes partiels ayant un effet maximal moins important.

➤ **Hyperalgésie**

Malgré un scepticisme initial, ce concept apparu dans les années 2000 a été confirmé par des études portant sur la recherche animale, la recherche chez le volontaire sain et la recherche clinique. Il s'agit d'une sensibilité excessive face aux maux physiques. Les opioïdes peuvent avoir un effet pronociceptif par une action de sensibilisation du système nerveux.

Ce phénomène semble exister pour tous les opioïdes. Il se traduit par un tableau de tolérance aux opioïdes avec une nécessité d'augmenter les doses pour être efficace.

➤ **Actions psychomotrices**

Les opioïdes peuvent être à l'origine de deux comportements opposés :

- soit une sédation, fréquent quand le morphinique est administré chez un patient algique ;
- soit un état d'agitation psychomotrice plus particulier à certains terrains : sujets âgés, jeunes enfants.

➤ **Actions psychoaffectives**

Les réactions psychoaffectives peuvent être également de deux natures différentes :

- on trouvera le plus souvent chez le sujet algique un sentiment d'euphorie, une impression de bien-être avec dépression de l'émotivité et de l'agressivité. Ceci semble être induit par interaction entre les opioïdes et la dopamine dans les zones spécifiques comme le noyau accumbens, partie du striatum impliquée dans la motivation et la récompense ;
- plus rarement, les opioïdes peuvent provoquer une dysphorie avec impression générale de malaise et d'hallucinations.

➤ **Actions hypnotiques**

Les opioïdes altèrent le niveau de vigilance par une dépression sélective du système nerveux central, exercée au niveau sous-cortical, probablement sur les formations réticulées et le système limbique. Cependant, ils ne créent pas constamment une hypnose, même à fortes doses.

➤ **Tolérance et dépendance physique**

La tolérance désigne la diminution d'un effet pharmacologique ou la nécessité d'augmenter la dose initiale pour obtenir le même effet pharmacologique.

La dépendance est une recherche compulsive de produit suite à une première administration. Elle peut être physique et associée à un syndrome de manque et/ou psychologique.

Ces différentes manifestations sont le fait de prises d'opioïdes répétées.

2. Actions sur le système respiratoire (44)

➤ **Dépression respiratoire**

Les opioïdes dépriment les centres respiratoires bulbaires : ils diminuent, proportionnellement à la dose administrée, la sensibilité de ces centres au dioxyde de carbone et à l'hypoxie. Cette action de dépression respiratoire est indissociable de l'effet analgésique. L'effet sur la réponse au CO₂ est plus rapide et plus importante. Le stimulus hypoxémique persiste plus longtemps. L'apport d'oxygène majeure donc le risque de dépression respiratoire.

Les opioïdes dépriment aussi les centres bulbaires impliqués dans la régulation de la fréquence respiratoire provoquant une bradypnée, une prolongation de l'expiration et une respiration périodique de type Cheynes-Stokes (phases de respiration d'amplitude croissante puis décroissante entrecoupées de pause).

➤ **Rigidité thoracique**

Il s'agit d'une rigidité musculaire induite par une action centrale et surtout visible avec les opioïdes utilisés pour l'anesthésie du fait de leur puissance, de la voie et des doses administrées.

➤ **Bronchoconstriction**

Elle est due à une action directe des opioïdes sur le muscle lisse bronchique.

➤ **Dépression de la toux**

Les opioïdes dépriment également les centres de la toux. Cette action apparaît dès les plus faibles doses. Il n'existe pas de parallélisme entre la dépression respiratoire et la diminution de la toux et cet effet semble être médié par des récepteurs médullaires moins sensibles à la naloxone que ceux impliqués dans l'analgésie.

3. Actions sur le système cardiovasculaire

➤ **Actions sur la fréquence cardiaque**

Les opioïdes provoquent une bradycardie sinusale par stimulation du nerf

vague au niveau du plancher du quatrième ventricule. Cette bradycardie est antagonisée par l'atropine.

➤ **Actions sur les vaisseaux**

Les opioïdes histaminolibérateurs créent une vasodilatation artériolaire et veineuse dépendante de la dose. Le blocage des récepteurs H₁ et H₂ antagonise cet effet hypotenseur.

Tous les opioïdes peuvent, en cas d'hypertonie sympathique réduite par l'effet analgésique, créer une hypotension. Cet effet est très significatif en cas d'hypovolémie associée.

4. Actions sur le système digestif

➤ **Nausées et vomissements**

Ce sont les effets secondaires les plus fréquents. L'incidence est similaire quelle que soit la voie d'administration. Il existe une relation entre la dose d'opioïde utilisée et l'incidence des effets secondaires. En revanche, les opioïdes peuvent varier dans leur capacité à induire ces effets. Les mécanismes de ces nausées et vomissements sont périphériques et centraux. L'action centrale est une stimulation de l'area postrema et l'action périphérique est un retard de la vidange gastrique par atonie des fibres longitudinales gastriques et l'hypertonie du pylore.

➤ **Constipation**

L'effet des opioïdes sur le transit a un mécanisme périphérique. Il s'agit d'une réduction des contractions propulsives de l'intestin grêle et du côlon. La prolongation du transit expose à une réabsorption plus importante d'eau qui, associée à la réduction des sécrétions biliaires, pancréatiques et intestinales, augmente la viscosité du contenu intestinal. Le tonus du sphincter anal est augmenté et la sensation de distension rectale est réduite.

5. Actions sur l'oeil

Les opioïdes exercent une action myotique par stimulation du noyau parasympathique du nerf moteur oculaire commun. Le myosis des opioïdes est antagonisé par l'atropine, les ganglioplégiques et la naloxone.

6. Actions sur l'appareil urinaire et les voies biliaires

Les opioïdes augmentent le tonus des fibres circulaires du sphincter vésical et diminuent la tonicité et l'activité des fibres longitudinales par voie médullaire. Ils favorisent donc la rétention urinaire.

Il existe aussi un effet périphérique induisant une hyperpression des voies excrétrices biliaires.

L'activation des différents récepteurs opioïdes produit donc des effets nombreux et différents. Ces effets varient en fonction du sous-type de récepteur stimulé ou de l'agent utilisé. Le tableau 8 résume ces principales différences :

TABLEAU 8 : EFFETS BIOLOGIQUES PRINCIPAUX DES OPIOÏDES EN FONCTION DES DIFFÉRENTS SOUS-TYPES DE RÉCEPTEURS (39)

Effets des opioïdes	μ	δ	κ
Analgésie :			
● supraspinale	+++	-	-
● spinale	++	++	+
● périphérique	++	-	++
Dépression respiratoire	+++	++	-
Constriction pupillaire	++	-	+
Motilité gastro-intestinale réduite	++	++	+
Euphorie	+++	-	-
Dysphorie	-	-	+++
Sédation	++	-	++
Dépendance physique	+++	-	+

Effets : Pas d'effet - ; faible + ; moyen ++ ; fort +++

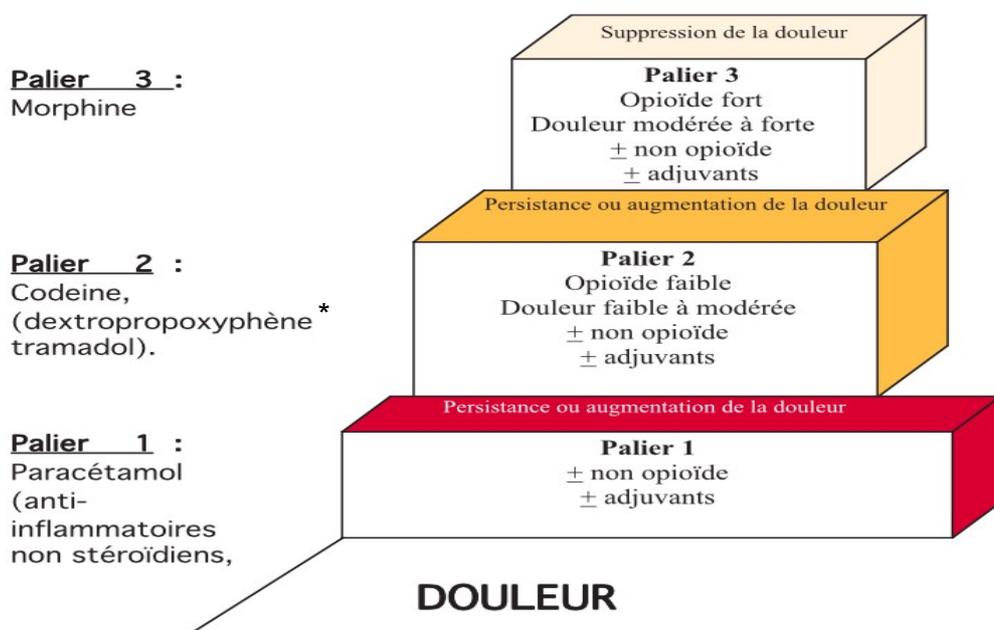
C) Effets pharmacologiques de la codéine

La codéine est utilisée aujourd'hui pour ses deux effets principaux : effet antalgique et action antitussive.

1. Effet antalgique, doses et spécialités utilisées (45–47)

La codéine et ses associations sont indiquées dans le traitement symptomatique des affections douloureuses de l'adulte qu'elles soient aiguës ou chroniques d'intensité moyenne. C'est un antalgique de palier II selon l'échelle d'emploi des analgésiques établie par l'OMS en fonction de l'intensité de la douleur évaluée.

La voie orale est la seule forme disponible de codéine sur le marché pharmaceutique français. Dans le traitement de la douleur, la dose usuelle est de 15 à 60 mg par prise à renouveler toutes les 4 à 6h sans dépasser la dose de 360 mg par jour chez l'adulte.



* arrêt de commercialisation en 2011

FIGURE 12 : PALIERS D'ANALGÉSQUES SELON L'OMS (47)

Chez l'enfant, les recommandations ont changé récemment et celles-ci seront présentées en détail dans la 3ème partie.

Il existe 26 spécialités contenant de la codéine ayant un effet antalgique. Elles sont répertoriées en *Annexe 2*.

Depuis le 17 juillet 2017, une prescription médicale est nécessaire pour l'achat d'un médicament contenant de la codéine et quelle que soit la dose.

2. Effet antitussif, doses et spécialités utilisées (35)

La codéine entre dans la composition de plusieurs dizaines de spécialités indiquées ou proposées dans le traitement symptomatique des toux non productives gênantes. Ces spécialités associent la codéine à des préparations d'origines végétales (teinture d'aconit, de belladone, huile essentielle d'eucalyptus par exemple) et/ou à des composés synthétiques.

Dans le traitement de la toux sèche, la dose recommandée de codéine est de 15 à 30 mg toutes les 6 à 8 heures au besoin, jusqu'à une dose quotidienne de 120 mg.

Il existe 13 spécialités contenant de la codéine qui ont un effet antitussif. Elles sont listées en *Annexe 3*. Les formes majoritaires sont des sirops et ce sont principalement des associations avec d'autres substances à tropisme bronchopulmonaire, en particulier antiseptiques, fluidifiants bronchiques, décongestionnants et bronchodilatateurs.

Depuis le 17 juillet 2017, de même que pour les spécialités utilisées dans le traitement de la douleur, une prescription médicale est nécessaire pour l'achat d'un médicament contenant de la codéine indiqué dans la toux.

3. Effets indésirables et contre-indications de la codéine (48–51)

Les principaux effets indésirables de la codéine sont la constipation, les

nausées, vomissements et la somnolence.

Afin de prévenir le risque possible de survenue d'une constipation en cas d'usage prolongé, il est important pour le pharmacien d'officine de rappeler aux patients certaines mesures hygiéno-diététiques qui peuvent être adoptées : avoir des apports hydriques importants, assurer un régime riche en fibres alimentaires, avoir une activité physique régulière,...

La prise de codéine peut aussi occasionner une sédation et donc une baisse de la vigilance. Il sera donc important pour le pharmacien d'officine de prévenir le patient en cas de conduite d'un véhicule ou de machines. Néanmoins, l'influence sur la conduite automobile est dans l'ensemble assez faible à dose thérapeutique et maximale au pic plasmatique. La durée de cette influence peut varier entre 4 à 6h après l'administration de la dose thérapeutique. Il est aussi important de rappeler que l'association de codéine à des dépresseurs du système nerveux central (alcool, benzodiazépines, etc...) entraîne une forte majoration des effets dépresseurs et sédatifs, d'où une dangerosité accrue.

A dose inférieure à 20 mg par prise, la codéine possède un pictogramme de niveau 1 tandis qu'à dose égale ou supérieure à 20 mg par prise, elle possède un pictogramme de niveau 2 depuis mars 2009.



FIGURE 13 : PICTOGRAMMES FIGURANT SUR LES SPÉCIALITÉS FRANÇAISES

A doses suprathérapeuthiques, c'est-à-dire si la codéine est renouvelée trop rapidement ou si la dose prise est trop forte, des effets indésirables plus importants peuvent apparaître : rash cutané, démangeaisons, picotements, myosis, troubles gastriques, hypersudation, rétention urinaire et dépression respiratoire. De plus, administrée de manière répétitive, on constate une dépendance physique et psychique.

En cas d'intoxication aiguë, on observe une dépression respiratoire, une somnolence, des vomissements, une ataxie et souvent un rash cutané. Chez l'adulte, les concentrations sanguines toxiques vont de 300 à 1000 µg/L et les concentrations

mortelles sont supérieures à 1600-1800 µg/L. L'antidote est un antagoniste morphinique pur, la naloxone, qui est administré à raison de 2 mg chez l'adulte et 0,1 mg/kg chez l'enfant.

Selon le CRAT (centre de référence des agents tératogènes), il est possible d'utiliser la codéine à posologie usuelle quel que soit le terme de la grossesse. Néanmoins, la codéine utilisée jusqu'à l'accouchement à doses supratherapeutiques peut être responsable d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Il se manifeste par une irritabilité, des trémulations, un cri aigu et une hypertonie, survenant à distance de la naissance. Son délai d'apparition dépend de la demi-vie d'élimination du médicament. Plus celle-ci est longue, plus le délai est important.

Chez la femme allaitante, la codéine est à l'inverse contre-indiquée. En effet, bien que la quantité de codéine ingérée via le lait soit faible (l'enfant reçoit jusqu'à 7% de la dose maternelle), la codéine étant métabolisée en morphine, l'enfant reçoit donc également de la morphine via le lait. Il est donc préférable d'utiliser un autre antalgique durant l'allaitement ou de ne pas allaiter si la prise de codéine est inévitable.

La prise de codéine est contre-indiquée chez :

- Les patients allergiques à la codéine ou à ses dérivés
- Les patients insuffisants respiratoires
- Les asthmatiques
- Les enfants de moins de 12 ans
- Les femmes allaitantes

III. Pharmacocinétique de la codéine

A) Chez l'adulte (52)

Toutes les spécialités à base de codéine, disponibles en France, sont administrées par voie orale. Cependant, il est aussi possible de l'administrer par voie rectale ou intramusculaire mais ces 2 voies ne seront pas développées dans cette

thèse.

1. Absorption (53,54)

La codéine est bien absorbée par voie orale, elle a une biodisponibilité d'environ 60% après administration par cette voie. Le pic de concentration plasmatique est atteint en une heure. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 3 heures.

2. Distribution

La codéine est une molécule qui se lie faiblement aux protéines plasmatiques (environ 25%). Elle est très largement distribuée dans les tissus. Elle traverse le placenta et diffuse dans le lait maternel.

3. Métabolisation (52,55,56)

Le métabolisme de la codéine se fait principalement au niveau hépatique mais également au niveau d'autres tissus tels que le système nerveux central. Il existe 3 voies métaboliques possibles :

- Glucuroconjugaison ;
- O-Déméthylation ;
- N-Déméthylation.

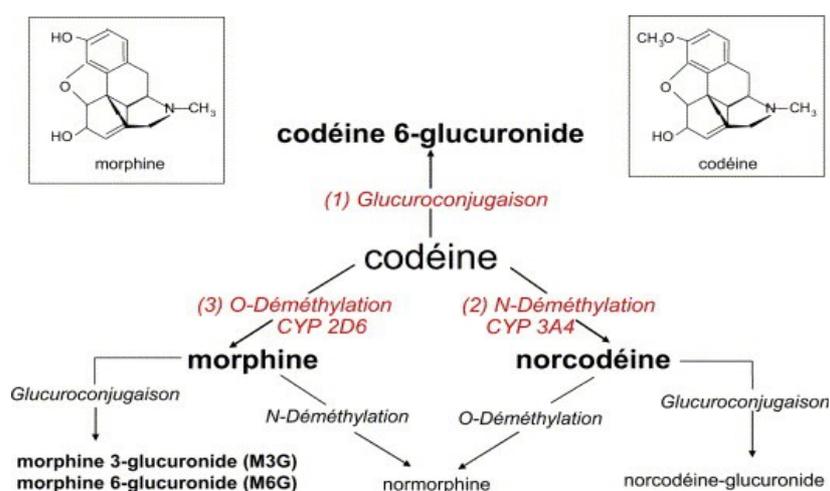


FIGURE 14 : PRINCIPALES VOIES MÉTABOLIQUES DE LA CODÉINE CHEZ L'HOMME (52)

La voie majeure du métabolisme correspond à la glucuroconjugaison en position 6. Environ 50 à 70% de la codéine administrée passe par cette voie et aboutit à la codéine-6-glucuronide (C6G). Ce mécanisme est réalisé par une enzyme, l'uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransférase-2B7 (UGT2B7). Le rôle de la C6G est encore mal connu chez l'homme mais pourrait être à l'origine de 60% des effets analgésiques de la codéine.

Environ 10 à 15% de la codéine administrée va subir une N-Déméthylation via l'enzyme CYP3A4 et aboutir à la formation de la norcodéine qui n'a pas de propriétés analgésiques.

La dernière voie permet la formation de la morphine, métabolite le plus actif, à partir de la codéine (5 à 15%) par O-Déméthylation et via le CYP2D6. La morphine est ensuite métabolisée par glucuroconjugaison en morphine 3-glucuronide (M3G) et en morphine 6-glucuronide (M6G). Ces deux voies sont assurées par l'UGT2B7 et l'UGT1A1. La morphine peut aussi subir une N-Déméthylation et être transformée en normorphine. Les propriétés pharmacologiques de la codéine résultent donc partiellement de la transformation en morphine.

4. Elimination

L'ensemble des métabolites de la codéine est retrouvé dans les urines sous forme de conjugués glucuroniques en proportions variables selon le délai entre la prise du médicament et le recueil des urines.

En règle générale, en 24 heures, 86% de la codéine est éliminée, 95% en 48 heures. Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % sous forme de morphine, 10 % de norcodéine, 50 à 70 % de codéine. Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques. La morphine est éliminée plus lentement que la codéine et ses dérivés.

B) Cas particulier des métaboliseurs ultra rapides des substrats du CYP2D6 (52,57)

La O-déméthylation de la codéine conduit à la morphine. Bien qu'étant une voie quantitativement mineure, elle joue un rôle important dans la pharmacologie de la codéine.

Au niveau de certains cytochromes P450, il existe un polymorphisme génétique différent c'est-à-dire qu'ils sont assujettis à l'hérédité. C'est le cas pour le cytochrome P450-2D6, responsable de la transformation de la codéine en morphine, dont le polymorphisme est très important.

À ce jour, plus de 80 variants alléliques et de sous-variants du CYP2D6 ont été identifiés produisant ainsi de nombreux phénotypes. Certains variants codent pour une activité enzymatique normale « métaboliseur normal », alors que d'autres pour une enzyme inactive ou absente à l'origine du phénotype « métaboliseur faible ». Au contraire, il existe aussi des phénotypes « métaboliseur rapide » avec une activité enzymatique augmentée. Enfin, une quatrième catégorie « les ultra-métaboliseurs » est caractérisée par la duplication ou la multi-duplication des gènes CYP2D6, résultant en plus de deux copies actives.

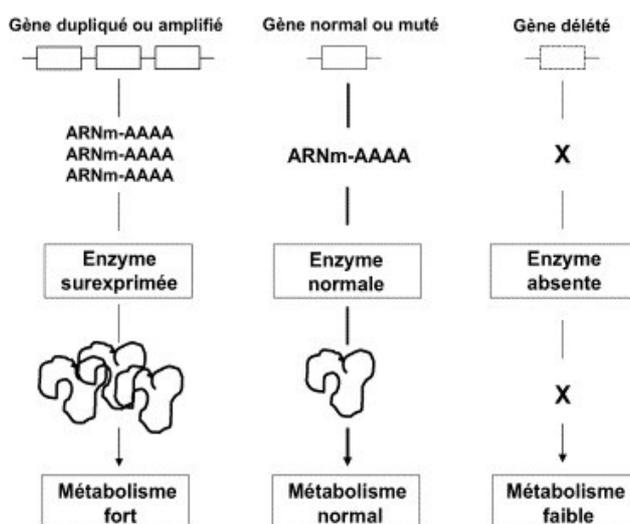


FIGURE 15 : MÉCANISMES GÉNÉTIQUES À L'ORIGINE D'UNE ANOMALIE DU MÉTABOLISME (52)

La distribution des différents phénotypes est variable selon l'origine ethnique des individus. En Europe, le phénotype « métaboliseur faible » est plus fréquent alors que dans le monde, le phénotype « ultra-métaboliseur » est plus fréquent. La prévalence des « métaboliseurs rapides » a été estimée à 29% dans une étude réalisée auprès d'Africains éthiopiens et elle varierait de 3,4 à 6,5% chez les Afro-américains, de 1,2 à 2% chez les Asiatiques, de 3,6 à 6,5% chez les Caucasiens et de 1 à 2% chez les Nord-européens. La prévalence des « métaboliseurs lents » est estimée de 5 à 10%, voire 47% de la population, selon l'origine géographique de la population étudiée.

Mais ces données ne permettent pas de « prévoir » le phénotype selon l'origine car la variabilité inter-individuelle reste encore plus importante que la variabilité inter-ethnique.

Chez les « ultra-métaboliseurs », il y a un risque qu'une trop grande quantité de morphine soit produite et entraîne une intoxication sévère avec dépression respiratoire même après l'administration d'une dose normale de codéine. Au contraire, les « métaboliseurs lents » présentent un risque accru d'inefficacité de la codéine.

D'autres facteurs non génétiques interviennent également dans la variabilité du métabolisme de la codéine. Ainsi, la voie métabolique dépendant du cytochrome P450-3A4 peut être également influencée par l'association à d'autres médicaments (par exemple les macrolides ou les antifongiques imidazolés qui sont des inhibiteurs enzymatiques).

Des facteurs environnementaux et l'état de santé des individus peuvent également jouer un rôle dans cette variabilité.

C) Chez l'enfant (57–61)

La codéine a été autorisée chez l'enfant de plus d'un an en France en 1996, à la demande des spécialistes de la douleur de l'enfant, et avec le soutien du ministère de la santé, dans la mesure où il n'existait alors aucun médicament morphinique faible autorisé chez l'enfant en France. Malgré le peu d'études d'efficacité disponibles

chez l'enfant, l'AMM a été donnée compte tenu de la large expérience chez l'adulte ou chez l'enfant dans d'autres pays.

L'Efferalgan® codéiné, puis le Dafalgan® codéiné (comprimés effervescents sécables contenant 500 mg de paracétamol et 30 mg de codéine) sont devenus disponibles pour les enfants de plus de 3 ans, et le Codoliprane® (comprimés contenant 400 mg de paracétamol et 20 mg de codéine), pour les enfants de plus de 6 ans.

Le Codenfan® (1 mg/ml) fut le seul antalgique oral de palier II disponible en ambulatoire chez l'enfant de moins de 3 ans (le tramadol étant autorisé à partir de 3 ans). Son indication retenue : « douleurs d'intensité modérée à intense, ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls, chez l'enfant à partir de un an ». A l'heure actuelle, la spécialité n'est plus commercialisée.

Les propriétés pharmacocinétiques de la codéine chez l'enfant sont semblables à celles de l'adulte. Néanmoins, chez l'enfant, les données disponibles concernant la métabolisation de la codéine sont beaucoup plus limitées que chez l'adulte. Elles suggèrent que la maturité du système rénal et les enzymes métabolisant les médicaments, le poids ou la composition corporels et l'ontogenèse des enzymes impliquées dans le métabolisme et la pharmacologie de la codéine peuvent être déterminants pour son effet analgésique ou toxique. Ils conduisent par conséquent à des différences pharmacocinétiques chez les enfants en comparaison avec les adultes et entre les groupes d'enfants d'âges différents.

Concernant l'efficacité, selon le PRAC (Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance), le profil analgésique de la codéine n'est pas supérieur à celui d'autres analgésiques, tels que les anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les analgésiques non opiacés, dans la gestion des douleurs post-opératoires.

Le rapport OMS (Organisation Mondiale de la Santé) « WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses » de 2012 précise, sans citer de référence, que : « chez le fœtus, l'activité du cytochrome CYP2D6 est inférieure à 1% des valeurs mesurées chez l'adulte, voire absente. Celle-ci augmente après la naissance, mais ne dépasserait pas, chez les enfants de moins

de 5 ans, 25% des valeurs mesurées chez l'adulte. Par conséquent, l'effet analgésique est (très) faible, voire absent chez les nouveau-nés et les jeunes enfants. ».

Le métabolisme de la codéine est considéré pleinement fonctionnel à partir de 12 ans.

IV. Etat des lieux et alternatives concernant l'utilisation de la codéine chez l'enfant

A) Origines et état du problème (62–64)

En décembre 2005, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS actuellement ANSM) avait indiqué dans son bulletin n°30 « Vigilances » avoir été informée de cas de prescriptions non conformes de la spécialité Codenfan® 1mg/ml associée à sa pipette dosée de 1 à 15 mg.

L'unité de pharmacovigilance avait constaté que ces prescriptions étaient exprimées en dose poids conduisant en pratique à une administration d'emblée de 1mg/kg par prise (dose maximale recommandée par prise). Or ce libellé de prescription ne permettait pas l'adaptation posologique en fonction de l'évaluation de la douleur et exposait les enfants traités à une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables dose-dépendants de la codéine.

Le 5 mars 2007, l'agence du médicament et le laboratoire Bouchara-Recordati se sont associés afin de rappeler les recommandations concernant la posologie et les modalités de prescription du Codenfan® 1mg/ml sirop dans un communiqué destiné aux professionnels de santé (*Annexe 4*) :

- Il est recommandé d'instaurer le traitement à 0,50 mg/kg par prise. En cas de persistance de la douleur, la dose peut être augmentée à 0,75 mg/kg ou à 1 mg/kg, toutes les 6 heures (soit 4 prises par jour), voire toutes les 4 heures (soit 6 prises par jour) ;
- La dose de codéine à ne pas dépasser par prise est de 1 mg/kg ;
- La dose totale maximale ne doit jamais dépasser 6 mg/kg par jour ;

- Les prescriptions doivent être libellées en mg de Codenfan® par prise ;
- Il est également rappelé qu'il ne faut pas administrer de dose supplémentaire de Codenfan® dans les situations suivantes :
 - En cas de somnolence chez l'enfant ;
 - En cas d'échec du traitement.

En 2011, la Haute Autorité de Santé (HAS) a maintenu le service médical rendu et l'indication du Codenfan®.

En dehors des erreurs de prescription et d'administration de la codéine, il ne faut pas sous-estimer les autres problèmes liés à la pharmacocinétique de la codéine rapportés dans la littérature.

En effet, en avril 2005, un nouveau-né âgé de 13 jours était décédé après avoir été allaité et alors que sa mère prenait de la codéine pour les douleurs. Suite à cet événement, en novembre 2007, l'agence de réglementation des médicaments et des produits de santé du Royaume-Uni (MHRA) a indiqué, dans un communiqué, qu'il existait « un risque très rare d'effets secondaires chez les bébés allaités » après ingestion de codéine par la mère.

En 2010, un éditorial de la « *Canadian Medical Association* » posait la question de l'arrêt de la codéine, avant même les mises en garde des agences du médicament : « *has the time come to phase out codeine ?* ». L'auteur proposait de limiter la prescription de la codéine chez le nouveau-né et le jeune enfant. La même année, 3 auteurs anglais publiaient un article « *pro-con debate is codeine a drug that still has a useful role in paediatric practice* » où ils mettaient en avant l'absence d'essais randomisés contrôlés pédiatriques.

En 2012, la « *Food and Drug Administration* » (FDA) analysait les incidents graves concernant la codéine, signalés et publiés. Au total, 13 cas ont été identifiés de 1969 à 2012 avec 10 décès chez des enfants de 21 mois à 9 ans et 3 cas de détresse respiratoire menaçant le pronostic vital. Tous avaient reçu les doses appropriées de codéine. Sept cas ont été publiés et ont reçu une analyse génétique du cytochrome impliqué : 3 étaient « métaboliseurs rapides », 3 « ultra-métaboliseurs » et un probable « ultra-métaboliseur ». La FDA a alors émis une alerte à transmettre aux parents d'enfants opérés d'amygdalectomie, leur demandant

de surveiller les signes de surdosage, et en conseillant d'alerter en cas de somnolence anormale.

Parallèlement, la société américaine des ORL (*American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*) avait réalisé une enquête en interne sur les décès après amygdalectomie (552 répondants) : 2 décès imputables à la codéine avaient été retrouvés chez des enfants (âgés de 3 et 12 ans) ayant bénéficié d'une amygdalectomie pour syndromes d'apnées obstructives du sommeil, ayant reçu des doses appropriées de codéine et confirmés « ultra-métaboliseurs ». En effet, dans les situations d'obstruction chronique des voies aériennes supérieures, l'encombrement et les difficultés respiratoires persistent les premiers jours post-opératoires. Il est possible que les récepteurs à l'hypercapnie (surcharge du sang artériel en dioxyde de carbone) et à l'hypoxie soient moins réactifs.

En septembre 2012, le PRAC indiquait que depuis 2007, il y avait eu 5 cas de toxicité aux opioïdes chez des enfants traités par la codéine après une amygdalectomie réalisée pour syndrome obstructif et apnées du sommeil, avec un sixième cas non mortel rapporté en 1997. Trois des enfants étaient « métaboliseurs rapides » ou « ultrarapides ». Le PRAC avait donc conclu que pour minimiser les risques d'intoxication à la codéine chez l'enfant, une réévaluation de ces risques devait être mise en œuvre afin d'assurer une utilisation sûre de la codéine.

B) Procédures et décisions des agences du médicament

1. Concernant les médicaments indiqués dans la douleur chez l'enfant (65–67)

Le PRAC a débuté son examen le 3 octobre 2012, à la demande de la MHRA au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE. Cette directive concerne les médicaments contenant de la codéine indiqués dans le traitement de la douleur chez l'enfant. Après discussions, le 31 octobre 2012, l'enquête concernant l'indication de la codéine a été étendue à toutes les situations en rapport avec la prise en charge de la douleur chez l'enfant.

Le PRAC a été chargé d'évaluer toutes les preuves disponibles concernant l'efficacité et l'innocuité de la codéine et de revoir le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la codéine ainsi que les associations indiquées dans la prise en charge de la douleur, y compris l'analgésie post-opératoire chez les enfants.

Pour cela, il a émis une liste de questions adressées à tous les titulaires d'AMM de médicaments contenant de la codéine indiqués dans la douleur chez l'enfant (*Annexe 5*). Après examen des réponses, le PRAC a noté des différences entre les états membres concernant les libellés des indications (détails du type et de l'intensité de la douleur), de la posologie, des contre-indications et des précautions d'emplois avec mention du polymorphisme génétique du CYP2D6.

Après examen de la totalité des données disponibles, le PRAC a noté que les informations sur les propriétés pharmacocinétiques du métabolisme de la codéine chez les enfants sont plus limitées que celles disponibles pour les adultes. Elle demeure néanmoins un analgésique efficace dans le traitement des douleurs aiguës modérées qui ne sont pas considérées comme étant soulagées par d'autres analgésiques.

Dans son rapport du 24 juin 2013, le PRAC considère « qu'au vu des données disponibles et afin de maintenir un rapport bénéfice/risque favorable, les médicaments contenant de la codéine indiqués dans la gestion des douleurs ne doivent être indiqués que chez les enfants de plus de 12 ans et contre-indiqués chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans ayant subi une amygdalectomie et/ou adénoïdectomie pour traiter le syndrome d'apnée obstructive du sommeil ainsi que chez les femmes qui allaitent et chez les patients connus comme étant des métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6. Par ailleurs, les médicaments contenant de la codéine doivent être utilisés à la dose la plus faible pendant la durée la plus courte possible ».

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 des médicaments à usage humain (CMDh) qui a adopté l'avis final.

L'EMA a publié le 28 juin 2013 un communiqué destiné aux patients et aux professionnels de santé : « *Restrictions d'utilisation de la codéine pour soulager la douleur chez l'enfant – le CMDh approuve la recommandation du PRAC* ». Ces recommandations sont les suivantes :

- Les médicaments contenant de la codéine doivent être utilisés uniquement pour le traitement de la douleur aiguë modérée (de courte durée) 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 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.

L'Annexe 6 présente l'ensemble des modifications apportées aux Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et notices des médicaments qui en contiennent.

2. Concernant les médicaments indiqués dans la toux chez l'enfant (68,69)

L'examen de la codéine a été lancé en avril 2014 à la demande de l'Agence allemande des médicaments (BfArM), au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour réévaluer le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de codéine dans le traitement de la toux et/ou du rhume chez les patients pédiatriques. Il a été demandé au PRAC de donner son avis concernant l'AMM de ces médicaments : à savoir s'il fallait les maintenir, les modifier, les suspendre ou les révoquer.

En avril 2014, le PRAC a convenu une liste de questions adressées aux titulaires d'AMM de spécialités à base de codéine utilisées dans le traitement de la toux et/ou du rhume chez l'enfant (*Annexe 7*).

Dans son rapport du 12 mars 2015, le PRAC conclue qu'il existe peu de preuves dans la littérature médicale pour soutenir l'utilisation de la codéine dans la toux et/ou le rhume et qu'il y a très peu d'essais cliniques qui ont été réalisés chez l'enfant portant sur cette utilisation. Aucune étude scientifique récente bien établie ne montre clairement le bénéfice de la codéine dans les indications approuvées pour le traitement de la toux et/ou du rhume dans la population pédiatrique.

Au total, 14 cas d'intoxication à la codéine chez des enfants, associés au traitement de la toux et d'infections respiratoires ont été identifiés dans les publications de la littérature (*Annexe 8*). Un examen de ces cas a indiqué que 4 cas ont eu une issue fatale. Les autres cas ont tous engagé le pronostic vital du patient mais ont conduit à un rétablissement complet. L'âge des enfants était compris entre 17 jours et 6 ans. Les analyses issues de la base de données Eudravigilance ont identifié au total 50 rapports de cas qui pourraient être liés à une toxicité des opiacés dont 31 cas concernaient des enfants de moins de 6 ans (y compris 4 cas mortels), 7 cas concernaient des enfants de plus de 6 ans et de moins de 12 ans (y compris 1 cas mortel) et les 12 cas restants concernaient des enfants de plus de 12 ans et de moins de 18 ans (y compris 1 cas mortel). Globalement, la majorité (38/50) des cas concernait des patients âgés de moins de 12 ans dont 6 cas ont été mortels.

Tout en reconnaissant qu'il demeure des incertitudes concernant l'identification des populations pédiatriques particulières qui présentent un risque supérieur et l'impact de l'âge sur le métabolisme de la codéine, le PRAC a estimé que les nouveau-nés, les enfants en bas-âge et les jeunes enfants peuvent être plus vulnérables à la toxicité des opioïdes et donc présenter un risque particulier de dépression respiratoire menaçant le pronostic vital. Le PRAC a pris en compte le fait que les systèmes enzymatiques responsables du métabolisme de la codéine chez les enfants de plus de 12 ans peuvent être considérés comme comparables à ceux des adultes.

De plus, le PRAC a estimé que chez les enfants âgés de 12 à 18 ans chez

lesquels la fonction respiratoire peut être altérée, notamment les enfants souffrant de désordres neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou pulmonaires, de traumatismes multiples ou soumis à des procédures chirurgicales longues, la codéine n'est pas recommandée car ces affections peuvent aggraver les symptômes de toxicité morphinique.

Enfin, conformément aux restrictions introduites par le rapport relatif à la codéine pour soulager la douleur chez l'enfant, le PRAC a indiqué que tous les médicaments contenant de la codéine dans le traitement de la toux et/ou du rhume doivent être contre-indiqués chez les femmes allaitantes et chez les patients connus comme étant « ultra-métaboliseurs » des substrats du CYP2D6.

Les recommandations du PRAC ont été transmises au CMDh pour avis. Le 22 avril 2015, le CMDh a adopté un avis par consensus, de sorte que les mesures recommandées par le PRAC soient directement mises en œuvre par les Etats membres dans lesquels les médicaments sont autorisés, selon un calendrier convenu.

L'EMA a publié le 24 avril 2015 un communiqué destiné aux patients et aux professionnels de santé (« *La codéine ne doit pas être utilisée dans le traitement de la toux et du rhume chez les enfants de moins de 12 ans* ») avec les recommandations suivantes :

- L'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux et du rhume est maintenant contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans ;
- L'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux et du rhume n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 12 à 18 ans présentant une fonction respiratoire altérée ;
- La codéine est également contre-indiquée chez les femmes qui allaitent ;
- La codéine est contre-indiquée chez tous les patients connus comme étant des métaboliseurs ultra-rapides des substrats du CYP2D6.

L'*Annexe 9* présente l'ensemble des modifications apportées aux RCP et notices des médicaments qui en contiennent.

C) Recommandations françaises actuelles concernant l'utilisation de la codéine chez les enfants

Le 12 avril 2013, avant même les conclusions de la CMDh concernant l'utilisation de la codéine dans le traitement de la douleur chez l'enfant, l'ANSM recommandait :

- de n'utiliser la codéine chez l'enfant de plus de 12 ans qu'après échec du paracétamol et/ou des AINS.
- de ne plus utiliser ce produit chez les enfants de moins de 12 ans ;
- de ne plus utiliser ce produit après amygdalectomie ou adénoïdectomie ;
- de ne plus utiliser ce produit chez la femme qui allaite.

Le 14 novembre 2014, l'ANSM a indiqué dans un point d'information (*« Médicaments à base d'ivabradine, codéine, médicaments contenant du diméthyl fumarate, mycophénolate mofétil/acide mycophénolique, de l'octocog alpha, spécialité Eligard : retour d'information sur le PRAC de novembre 2014 »*) que dans l'attente des résultats du PRAC concernant la réévaluation de l'utilisation de la codéine chez l'enfant dans le traitement de la toux et/ou du rhume :

- qu'il est important d'être vigilant dès le début d'un traitement par la codéine des signes potentiels de toxicité chez les enfants
- qu'en cas d'apparition, il convient d'arrêter le traitement et de consulter un médecin.

Le 12 mai 2015, l'ANSM a réalisé un point d'information suite à la réunion du CMDh en avril et des conclusions qui ont été tirées. Dans l'attente de la modification des AMM concernées, l'ANSM recommandait de prendre en compte dès à présent ces restrictions d'utilisation.

Le 21 décembre 2015, l'ANSM a envoyé une lettre destinée aux professionnels de santé *« Nouvelles restrictions d'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux »* (Annexe 10) en reprenant toutes les recommandations données par l'EMA.

D) Quelles sont les alternatives à la codéine chez l'enfant ?

1. Dans le traitement de la douleur (57)

Aucune molécule « idéale » ne se démarque et le prescripteur doit au cas par cas s'adapter à la situation clinique (co-prescription, atteinte centrale ou respiratoire, etc.)

Pour la prise en charge de la douleur aiguë, en fonction de la situation clinique et de l'intensité de la douleur éprouvée par le jeune patient, le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (en particulier l'ibuprofène), le tramadol ou la morphine orale (seuls ou en association) pourront être recommandés en première intention.

Pour la prise en charge de la douleur prolongée et/ou chronique, une prise en charge pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle, ainsi que des moyens psychologiques devront être proposés.

a) Paracétamol

Le paracétamol est utilisé en première intention dans les douleurs faibles à modérées. C'est un antalgique de palier I, bien toléré chez l'enfant. La posologie recommandée est de 60 mg/kg/jour en 4 prises soit 15 mg/kg/prise. Il peut être administré dès la naissance.

Les effets indésirables du paracétamol sont rares. Exceptionnellement, on peut retrouver une réaction allergique cutanée. Il est seulement contre-indiqué en cas d'insuffisance hépato-cellulaire grave.

b) Anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'ibuprofène est l'AINS recommandé en première intention en pédiatrie dans la plupart des douleurs aiguës à intenses (antalgiques de palier I). Le rapport de l'OMS

de 2012 précise qu'« aucun autre AINS n'a été suffisamment étudié en pédiatrie, en termes d'efficacité et de sécurité, pour être recommandé comme une alternative à l'ibuprofène » et que « l'ibuprofène a montré une efficacité supérieure à celle du paracétamol dans la douleur aiguë ».

Il a aussi démontré une efficacité supérieure aux antalgiques de palier II, voire III, dans certaines situations comme la traumatologie et dans les douleurs post-opératoires contrairement à l'idée implicite induite par la classification de l'OMS en paliers.

La posologie recommandée de l'ibuprofène chez l'enfant est de 20 à 30 mg/kg/jour en 4 prises par voie orale et pour une durée courte (48 à 72 heures) chez les enfants à partir de 3 mois. D'après des études de cohortes portant sur plusieurs dizaines de milliers d'enfants, le profil de sécurité de l'ibuprofène est comparable à celui du paracétamol.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale (d'autant plus fréquents que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée).

Certaines situations cliniques particulières doivent rester l'objet de précautions :

- en cas de varicelle, il ne doit pas être utilisé ;
- en cas d'infection pulmonaire ou oto-rhino-laryngée (ORL) sévère, d'infection bactérienne sévère, d'infection cutanée ou des tissus mous ;
- en cas de risque hémorragique ou de trouble de la coagulation, le prescripteur doit évaluer la balance bénéfique/risque ;
- en cas de risque de déshydratation (pouvant entraîner une insuffisance rénale). Celle-ci devra être prévenue ou corrigée avant l'utilisation d'AINS.

Les AINS sont contre-indiqués en général en cas :

- d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sévère ;
- d'antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS ;
- d'hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre

- hémorragie en évolution ;
- d'ulcération gastro-duodénale.

En cas d'insuffisance d'efficacité du paracétamol seul ou de l'ibuprofène seul, leur association, et non leur alternance, est recommandée.

c) Tramadol et morphine (70–72)

Le tramadol est le seul antalgique de palier II autre que la codéine. Il peut être recommandé en alternative à la codéine chez l'enfant de plus de 3 ans. Il peut être proposé en cas de douleurs intenses d'emblée ou en cas d'échec du paracétamol et de l'ibuprofène. La posologie initiale est de 1 mg/kg/prise toutes les 6 à 8 heures (posologie prescrite et augmentée en fonction de la douleur).

Le ratio bénéfice-risque du tramadol semble plutôt favorable à ce jour. Le risque respiratoire est considéré comme faible dans les conditions d'utilisation standard. Néanmoins, le recul est limité concernant son utilisation chez l'enfant et aucune étude évaluant l'influence du polymorphisme génétique sur les effets respiratoires du tramadol n'est actuellement publiée. Comme pour la codéine, il pourrait exister un risque de survenue d'accidents respiratoires chez des sujets ultra métaboliseurs et/ou particulièrement à risque d'apnées obstructives. La vigilance et le report d'éventuels accidents doivent donc être respectés.

Chez l'enfant, un seul cas de dépression respiratoire grave a pour le moment été publié après une prise unique d'une dose de tramadol chez un métaboliseur ultra-rapide du CYP2D6. Un décès de nouveau-né pourrait être lié à l'administration post-partum de tramadol à sa mère qui l'allaitait.

La fréquence des effets indésirables est variable. Les plus fréquents sont les nausées et les vomissements. Sensations vertigineuses, pseudo-ébrioité et somnolence sont possibles.

La morphine orale, antalgique de palier III, est recommandée dans la prise en charge des douleurs intenses ou en cas d'échecs d'antalgiques moins puissants. Elle

est la molécule de choix pour ce type de douleurs. Les enfants doivent être surveillés par un soignant pendant 1 heure, en particulier après la première administration. De faibles doses doivent être proposées initialement (0,1 mg/kg/prise) pour les enfants de moins de 1 an chez qui la surveillance sera renforcée. Ces posologies faibles pourront aussi être utilisées devant des douleurs modérées.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont les nausées-vomissements, la sédation, le prurit et la rétention urinaire. Parmi ces effets secondaires, la dépression respiratoire reste le plus grave notamment chez le jeune enfant.

TABLEAU 9 : DONNÉES PHARMACOLOGIQUES CONCERNANT LES MOLÉCULES ALTERNATIVES À LA CODÉINE (57)

		Posologie	Voie	Galénique	AMM
Palier 1	Paracétamol	60 mg/kg/j en 4 prises (max. 80 mg/kg/j)	Orale ou IV (non détaillée) Voie IR non recommandée du fait de sa mauvaise absorption	Comprimés, comprimés oro-dispersibles, gélules, sirop, sachets, ampoules IV et suppositoires	Dès la naissance
	Ibuprofène	20 à 30 mg/kg/j en 3 ou 4 prises (max. 400 mg/prise)	Orale	Comprimés, comprimés oro-dispersibles et sirop	3 mois
Palier 2	Tramadol	LI : 1 (à 2) mg/kg/prise toutes les 6 à 8 h ^(a) (max. 100 mg/prise) LP : 1 prise toutes les 12 h	Orale	Gouttes et comprimés	3 ans/gouttes 12 ans/comprimés LP 15 ans/comprimés LI
Palier 3	Morphine^(b)	Posologie initiale de 0,2 mg/kg/prise 6 fois par jour (max. 20 mg) et de 0,1 mg/kg/prise pour les moins de 1 an Dose de charge ^(c) de 0,4 à 0,5 mg/kg (max. 20 mg)	Orale (voie IV non détaillée)	Comprimés et gélules LI, gouttes et pipettes mono-doses détaillées ici (formes LP non détaillées)	Voie orale : 6 mois (usage hors AMM dès la naissance)

(a) : en LI posologie prescrite et augmentée en fonction de la douleur, en principe au maximum 400 mg/j ; (b) : doses initiales chez un enfant naïf de morphine, l'adaptation des posologies se fait ensuite selon la douleur avec des augmentations de 50 %/24 h (et jusqu'à 100 %/24 h pour des prescripteurs expérimentés), sans dosage maximal, la posologie à atteindre étant celle qui soulage la douleur sans entraîner d'effets indésirables gênants; (c) : en cas de douleur très intense et en fonction de la situation clinique.

IV : intraveineuse ; IR : intrarectale ; LP : libération prolongée ; LI : libération immédiate

L'annexe 11 présente les traitements proposés en cas de douleur aiguë chez l'enfant dans différentes situations cliniques à l'hôpital ou au domicile.

2. Dans le traitement de la toux sèche (73)

La toux est un mécanisme réflexe de protection des voies aériennes. Tousser, même de façon répétée n'est pas systématiquement « grave ».

Les causes de la toux sont le plus souvent bénignes et intriquées. Elle peut cependant révéler une pathologie plus sévère. Il convient donc au prescripteur d'effectuer un interrogatoire et un examen clinique soigneux, et de s'aider si nécessaire de quelques examens complémentaires bien sélectionnés. Cette démarche permettra d'identifier les causes, de mettre en place un traitement adapté et bien souvent de dédramatiser la situation.

L'origine de la toux est parfois évidente. C'est le cas des infections virales respiratoires. A l'opposé, elle peut être isolée en apparence, et devenir préoccupante en raison de sa persistance ou de son caractère récidivant.

En premier lieu, il sera important pour le professionnel de santé de rappeler les mesures hygiéno-diététiques à prendre en cas de toux chez l'enfant :

- La quinte de toux survient souvent la nuit chez les enfants en raison de la position allongée. Par conséquent, il est conseillé de redresser l'enfant en glissant un oreiller sous son matelas par exemple. La position assise ou semi-assise le soulagera rapidement ;
- Humidifier l'air ambiant à l'aide de récipients remplis d'eau ou d'humidificateurs ;
- Hydrater l'enfant en lui faisant boire des petites quantités d'eau de manière régulière et nettoyage du nez à l'aide de sérum physiologique ;
- Eviter de fumer dans la maison.

L'annexe 12 présente la liste des spécialités disponibles en France dans le traitement de la toux sèche chez l'enfant. Leur utilisation n'est pas recommandée chez le nourrisson de moins de 2 ans.

TROISIÈME PARTIE :
COMMENT GARANTIR À L'HEURE
ACTUELLE L'INNOCUITÉ DES
MÉDICAMENTS UTILISÉS CHEZ L'ENFANT ?

I. Le règlement pédiatrique européen : état des lieux 10 ans après l'entrée en vigueur (74)

En octobre 2017, la Commission Européenne a présenté au Parlement et au Conseil européen un rapport complet sur les progrès réalisés dans le domaine des médicaments pour enfants 10 ans après l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique 1901/2006. Ce rapport fournit un compte rendu des réalisations du règlement, tant en termes de santé publique qu'en termes économiques, et une analyse de la mesure dans laquelle ses objectifs et ses buts ont été atteints.

Le règlement pédiatrique européen avait pour objectifs de :

- Faciliter le développement et l'accès aux médicaments pour la population pédiatrique ;
- Assurer un haut degré de qualité quant à la recherche, l'évaluation et à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage pédiatrique ;
- Améliorer la mise à disposition d'informations sur l'utilisation des médicaments chez l'enfant.

A) Des médicaments pour les enfants

Le rapport de la Commission Européenne s'appuie sur celui publié en 2013 qui concluait en grande partie qu'il était trop tôt pour tirer des conclusions sur le règlement pédiatrique européen. Il indique que l'objectif principal d'augmenter le nombre de médicaments autorisés sur le marché pour les enfants, ainsi que le nombre d'essais cliniques réalisés chez ces derniers, a été atteint dans de nombreux domaines thérapeutiques, notamment en rhumatologie et les maladies infectieuses.

En effet, le développement de la médecine pédiatrique fait désormais partie intégrante du développement global des médicaments. Entre 2007 et 2016, plus de 260 nouveaux médicaments à usage pédiatrique (nouvelles autorisations de mise sur le marché et nouvelles indications) ont été autorisés, essentiellement en lien avec les exigences du règlement. Le nombre de plans d'investigations pédiatriques (PIP) approuvés a été supérieur à 1000 en 2017 et 131 d'entre eux ont été achevés à la fin

de l'année 2016. Ce nombre de PIP achevés est en nette hausse avec plus de 60% d'entre eux ayant été finalisés de 2015 à 2017.

L'analyse quantitative susmentionnée montre des progrès évidents. Ces chiffres sont également conformes aux attentes dans la mesure où la mise sur le marché d'un médicament peut prendre jusqu'à dix ans, ce qui souligne le changement progressif suscité par le règlement.

B) Des médicaments variés pour les enfants

Au cours des dix dernières années, la disponibilité des médicaments destinés aux enfants s'est considérablement améliorée dans certains champs thérapeutiques grâce au règlement pédiatrique. La rhumatologie et les maladies infectieuses sont souvent citées en exemple. La forte augmentation du nombre de nouveaux traitements destinés aux enfants atteints de maladies inflammatoires à la suite de l'achèvement de PIP a transformé un secteur auparavant négligé.

Dans le même temps, ces évolutions positives ne suivent pas un plan stratégique, mais dépendent du marché des médicaments destinés aux adultes. En effet, le point de départ de la plupart des PIP est un programme de recherche et de développement concernant les adultes. Ainsi, la recherche pédiatrique dépend des produits issus de la recherche clinique effectuée chez les adultes. Si les besoins des adultes ou les attentes du marché coïncident avec les besoins pédiatriques, les enfants pourront en bénéficier directement.

Cependant, le rapport note que peu de progrès ont été réalisés dans les maladies qui affectent uniquement les enfants, ou lorsque la maladie montre des différences biologiques entre les adultes et les enfants, en particulier les maladies rares telles que les cancers infantiles.

Néanmoins, une analyse des PIP approuvés montre que ces derniers couvrent un large éventail de domaines thérapeutiques tels que les maladies infectieuses (12%), l'oncologie (10%) ainsi que l'endocrinologie et les maladies métaboliques

(9%) étant au premier plan, mais sans qu'un domaine particulier ne domine. Il s'agit d'un point positif démontrant que les activités pédiatriques couvrent une multitude de maladies.

Toutefois, un PIP approuvé n'est pas un PIP achevé. Actuellement, les affections présentant le plus grand nombre de PIP achevés sont l'immunologie et la rhumatologie (14%), les maladies infectieuses (14%) ainsi que les maladies cardiovasculaires et les vaccins (10% respectivement), tandis que l'oncologie et l'endocrinologie ne représentent que 7 % des PIP achevés.

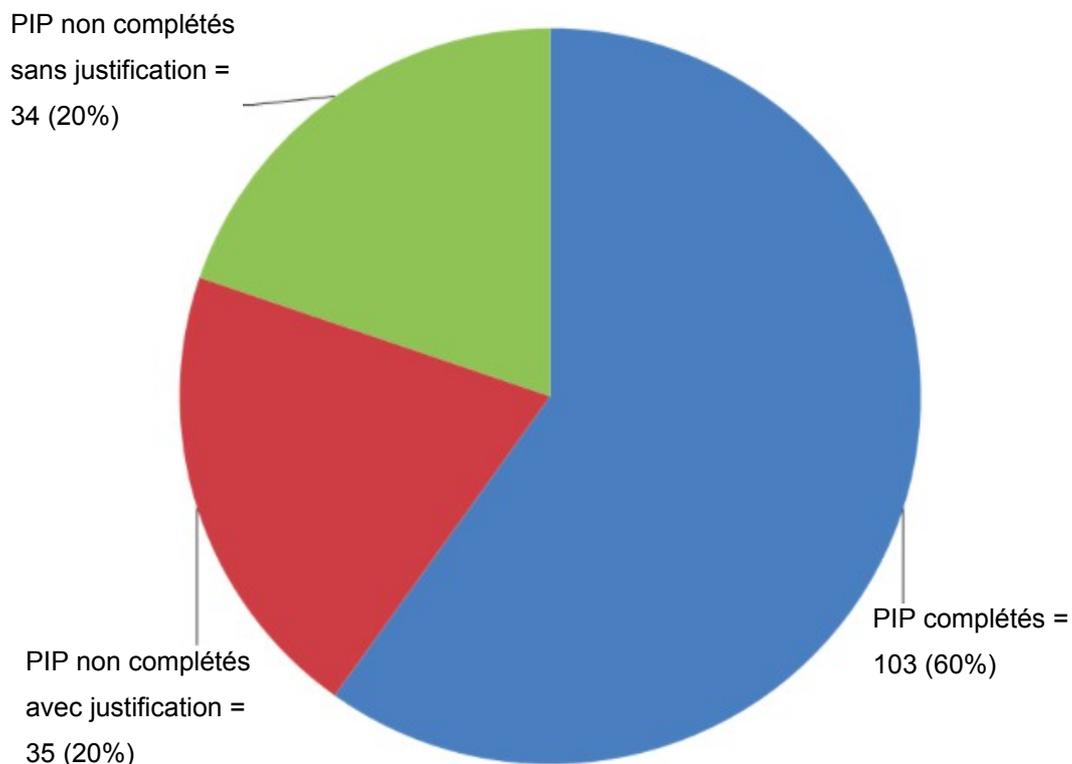


FIGURE16 : NOMBRE DE PLANS D'INVESTIGATIONS PÉDIATRIQUES COMPLÉTÉS AU 30 JUIN 2015 (75)

C) L'échec du PUMA (autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique)

Il existe une catégorie de développements de médicaments exclusivement pédiatriques pour lesquels le règlement pédiatrique essaye de susciter un intérêt

mais en vain jusqu'à présent.

Pour se faire, il a introduit le concept d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA). Le principal objectif de ce concept de PUMA est de stimuler la recherche sur des composés existants non protégés par un brevet et/ou de favoriser la transformation d'une utilisation hors AMM connue en une utilisation autorisée plus sûre et mieux encadrée au travers de l'AMM. Une fois approuvée, la PUMA octroie au fabricant une période de protection de mise sur le marché de dix ans, au cours de laquelle aucune copie générique ne peut être commercialisée.

À ce jour, seules trois PUMA ont été accordées. Ce chiffre est nettement inférieur aux niveaux attendus, dans la mesure où un financement européen spécifique provenant du programme FP7 (septième « programme-cadre » pour 2007-2013 de l'Union européenne portant sur la recherche et le développement technologique) a été octroyé pour plusieurs années concernant les médicaments non protégés par un brevet. L'EMA a approuvé plus de 20 PIP en vue d'une PUMA, cependant le nombre de PIP qui seront un jour achevés et conduiront à la commercialisation d'un nouveau produit reste incertain.

D) Davantage d'essais cliniques chez les enfants

Le règlement pédiatrique a pour but de s'assurer de la production de données probantes sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments avant leur utilisation par des enfants. Cela suppose une augmentation des études cliniques chez les enfants avant l'AMM.

La proportion d'essais cliniques figurant dans l'EudraCT (base de données de l'Union sur les essais cliniques) auxquels participent les enfants a augmenté de 50 % entre 2007 et 2016, passant de 8,25 % à 12,4 % (*Figure 17*). De plus, la recherche clinique sur les sous-populations pédiatriques auparavant négligées a fortement progressé. Avant ce règlement, la recherche sur les nouveau-nés était quasiment inexistante dans le domaine du développement de médicaments.

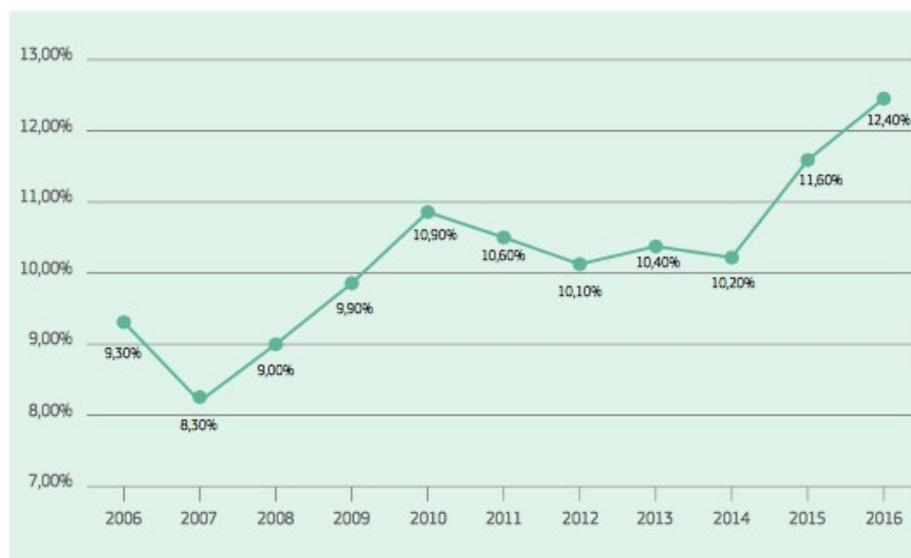


FIGURE 17 : POURCENTAGES D'ESSAIS CLINIQUES RÉALISÉS CHEZ LES ENFANTS DE 2006 À 2016 (SOURCE : EUDRACT DATABASE) (74)

Le règlement pédiatrique a encouragé un débat d'experts sur la conception optimale des essais pédiatriques, qui comprend des initiatives liées à l'échange de bonnes pratiques et l'élaboration de nouvelles lignes directrices scientifiques. Le rapport de la Commission Européenne stipule également le souhait de réduire le nombre de participants nécessaires aux études en poursuivant le développement de concepts d'essai innovants.

Il n'en reste pas moins que les essais pédiatriques représentent des défis particuliers. Par exemple, les difficultés de recrutement entraînent fréquemment des retards dans leur organisation et leur achèvement. Les essais pédiatriques tendent également à être multicentriques, ne comptant parfois que quelques patients par site, ce qui peut créer des difficultés opérationnelles, notamment concernant le maintien du personnel et de l'expertise nécessaires sur place.

E) Conclusions du rapport et perspectives

Le rapport européen a conclu que des avancées positives dans le développement de médicaments pour les enfants n'auraient pas pu être réalisées sans une législation européenne spécifique.

Cela veut dire que le règlement pédiatrique a stimulé la recherche clinique pédiatrique axée sur le développement de nouveaux médicaments. Cependant, pour certaines maladies ou certains domaines thérapeutiques, la bonne compréhension de l'affection sous-jacente fait toujours défaut. C'est pourquoi, de nouvelles recherches fondamentales sur les maladies elles-mêmes seraient donc bénéfiques dans le développement de produits appropriés. Cela ne peut être garanti que par le règlement pédiatrique, mais requiert des efforts et des fonds supplémentaires de la part des organismes publics et privés.

Certains problèmes ont été identifiés, notamment en ce qui concerne l'interaction entre le règlement pédiatrique et le règlement 141/2000 sur les médicaments orphelins. Néanmoins, le rapport européen n'énonce aucune proposition de modification du règlement pédiatrique, mais indique qu'il appartiendra à la prochaine Commission, après 2019, de mettre en œuvre les changements nécessaires.

De ce fait, la Commission a déclaré que le rapport constitue une étape intermédiaire essentielle du débat sur l'avenir des médicaments pédiatriques et orphelins. Cette dernière et l'EMA vont maintenant élaborer un plan d'action pour améliorer la mise en œuvre du nouveau règlement. L'objectif est de présenter des recommandations d'ici à 2019, afin que la prochaine Commission puisse prendre des décisions sur les options politiques possibles.

II. Rôle du pharmacien d'officine dans la dispensation de médicaments chez l'enfant (76)

Les médicaments ne sont efficaces que s'ils sont pris correctement de façon régulière ; le pharmacien d'officine est le professionnel de santé qui accompagne mieux les patients dans cette tâche. Il est le garant de la dispensation des médicaments dans le respect de la santé publique et de la protection des malades.

En contrepartie de ce monopole, il a le devoir d'assurer sa mission en veillant particulièrement à la qualité de ses actes en respectant les règles déontologiques de la profession.

Le pharmacien d'officine est un acteur indispensable qui doit personnaliser et sécuriser ses dispensations en s'assurant du bon usage des médicaments et de la bonne observance des traitements, proposer une médication officinale adaptée, initier les patients aux pratiques hygiéno-diététiques et relayer les campagnes de prévention et d'éducation sanitaire.

En terme général, le rôle de pharmacien est multiple :

- Assurer la dispensation et le bon usage du médicament à usage humain et vétérinaire ;
- S'assurer de la bonne compréhension du traitement par le patient ;
- Proposer au patient un suivi pharmaceutique (Dossier Pharmaceutique) ;
- Contribuer avec les autres professionnels de santé à un accompagnement personnalisé du patient (éducation thérapeutique, etc.) ;
- Réaliser des adaptations galéniques ou des préparations magistrales et officinales selon les patients ;
- Répondre aux attentes du public en matière de santé : disponible sans rendez vous, il joue un rôle majeur dans les soins de premier secours (conseil pharmaceutique et/ou orientation vers d'autres professionnels de santé si nécessaire) ;
- Participer aux actions de santé publique notamment en matière de prévention et de dépistage ;
- Contribuer aux dispositifs de sécurité sanitaire (pharmacovigilance, matériovigilance, alertes sanitaires, retraits de lots...) ;
- Coopérer avec les autres professionnels de santé au sein des réseaux de santé, des établissements pour personnes âgées, etc. ;
- Contribuer à la continuité de l'accès au médicament 7 jours sur 7, 24 heures sur 24 ;
- Garantir en toute circonstance un bon accès au médicament en gérant les achats, les stocks et la bonne conservation des médicaments.

Le rôle du pharmacien dans la dispensation de médicaments chez l'enfant requiert une attention particulière et c'est ce que nous allons voir dans les paragraphes suivants.

A) Délivrance de médicaments sur une ordonnance (77)

L'acte de dispensation engage la responsabilité du pharmacien, tant sur le plan civil, pénal que disciplinaire. Il doit être effectué dans les meilleures conditions possibles et le pharmacien devra appliquer en permanence les règles de bonnes pratiques.

1. Vérification et validation de l'ordonnance (78)

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé dont le cœur du métier est l'acte pharmaceutique.

Lors de la délivrance de médicaments prescrits, le pharmacien doit tout d'abord valider l'ordonnance (article R. 5015-48 du Code de la santé publique, CSP).

Cette validation s'effectue en plusieurs étapes :

- Vérification de la validité et de l'authenticité de la prescription ;
- Identification du bénéficiaire des soins.

Pour être recevable, l'ordonnance doit comporter diverses informations :

- L'identifiant personnel du prescripteur autorisé à exercer (numéro RPPS) ;
- L'identifiant de la structure d'activité au sein de laquelle est établie l'ordonnance ;
- Les nom et prénom du patient bénéficiaire des prestations ;
- La date de la prescription et la référence permettant le rapprochement avec la feuille de soins ;
- La dénomination du médicament. Depuis le 1er janvier 2015, la prescription doit être réalisée en dénomination commune (DC), à laquelle peut être ajouté le nom de marque ;
- La posologie ;
- La durée du traitement ou le nombre d'unités de conditionnement ;
- La signature du prescripteur.

Dans le cadre d'une prescription chez l'enfant, il sera important pour le pharmacien de connaître son âge, son poids et son sexe. Il devra aussi s'intéresser aux antécédents d'allergie à un médicament et antécédent thérapeutique.

2. Analyse de l'ordonnance (79)

Le pharmacien va analyser et comprendre l'ensemble de la prescription afin d'évaluer les objectifs thérapeutiques.

L'analyse pharmacologique de la demande mobilise pleinement la compétence du pharmacien. Elle vise la recherche d'une plus grande sécurité d'utilisation non seulement des produits entre eux, mais également dans celle des produits tenant compte du contexte physiopathologique du malade.

Pour atteindre cet objectif de prévention de la iatrogénie médicamenteuse et conférer à l'officine un rôle actif en matière de pharmacovigilance, le pharmacien doit :

- Déterminer l'objectif thérapeutique de l'ordonnance en fonction du contexte physiopathologique (par exemple s'il s'agit d'un nouveau-né prématuré ou d'un enfant porteur d'une maladie chronique) ;
- Valider les posologies en fonction de l'âge, du sexe et du poids de l'enfant que ce soit sur le plan pharmacologique et pharmacocinétique mais aussi sur le plan réglementaire (prescription conforme à l'AMM). Ceci est un point essentiel dans la dispensation de médicaments chez l'enfant.
Il est important d'adapter les posologies en fonction de l'âge et du poids de l'enfant tout en veillant à ne jamais dépasser les posologies requises ;
- Détecter les principes actifs « à risque chez les enfants » : codéine, dompéridone, terpènes ainsi que les médicaments à marge thérapeutique étroite.
- Détecter les éventuelles interactions médicamenteuses de type contre-indications, associations déconseillées ou précautions d'emploi élargies aux

délivrances antérieures et au profil du patient. Pour cela le pharmacien pourra s'aider de l'historique thérapeutique des médicaments délivrés à l'officine ainsi que du dossier pharmaceutique (DP) s'il est créé.

En effet, le DP est un dossier électronique de santé partagé, dont la maîtrise d'oeuvre est assurée par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens. Cet outil professionnel des pharmaciens d'officine vise à sécuriser la dispensation des médicaments au bénéfice de la santé des patients. Il recense tous les médicaments délivrés à un patient au cours des 4 derniers mois quelle que soit l'officine reliée au dispositif (au cours des 3 dernières années pour les médicaments biologiques et au cours des 21 dernières années pour les vaccins). En le consultant, le pharmacien peut repérer les risques d'interactions médicamenteuses, ou de redondances de traitements.

Si le DP de l'enfant n'est pas créé, le pharmacien pourra proposer aux parents son ouverture.

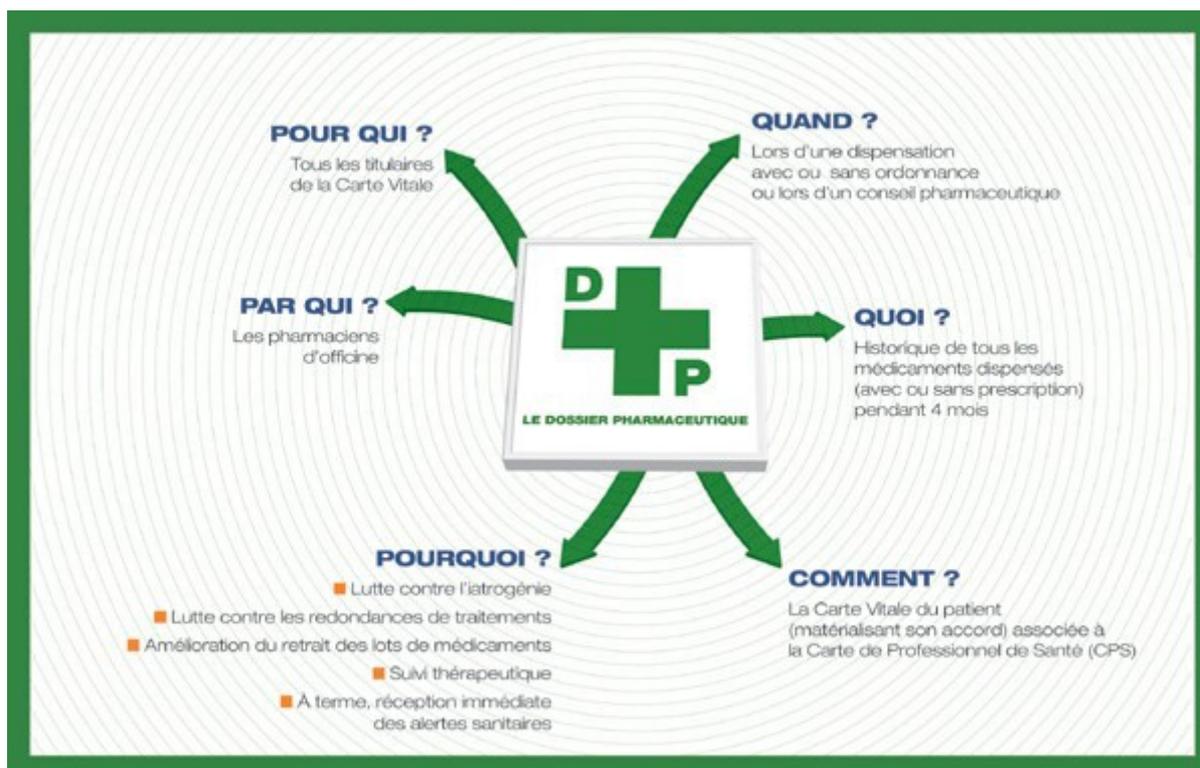


FIGURE 18 : LE DOSSIER PHARMACEUTIQUE (80)

En cas de prescription d'un médicament déconseillé chez l'enfant, le pharmacien devra analyser le risque en fonction du bénéfice thérapeutique. Il pourra

contacter, le cas échéant, le prescripteur pour confirmer la nécessité de la prescription.

En cas de prescription d'un médicament contre-indiqué chez l'enfant, le pharmacien devra impérativement prendre contact avec le prescripteur et lui proposer une alternative thérapeutique adaptée. En cas de désaccord avec le prescripteur, le pharmacien peut refuser la délivrance d'une prescription considérée comme « dangereuse » pour le patient. Bien que cette éventualité reste exceptionnelle, car elle suppose l'absence de consensus entre le prescripteur et le dispensateur, cette décision est l'expression la plus radicale des devoirs du pharmacien, à l'égard tant du patient que du prescripteur.

3. Dispensation des médicaments et conseils associés

Dans la logique du CSP, la délivrance d'un médicament suppose que les analyses précédemment évoquées sont concluantes et que les doutes éventuels soient levés.

Le pharmacien va donc présenter aux parents et à l'enfant le traitement délivré en précisant l'indication thérapeutique, la posologie et la durée du traitement de chaque médicament en intégrant le conseil officinal.

Le conseil est une obligation légale qui s'impose à tous les pharmaciens (article L1111-2 du CSP). Un conseil officinal s'exerce toujours en accompagnement de la délivrance. C'est un élément incontournable pour contribuer à l'information, à l'éducation et à la prévention en matière sanitaire et sociale (article R4235-2 du CSP) afin de remplir son rôle dans l'optimisation thérapeutique. Il nécessite de connaître les caractéristiques des produits délivrés et à défaut, d'être en mesure de mobiliser toute l'information validée et à jour. Cette information doit être formulée avec tact et mesure (article R4235-30 du CSP). Elle peut être étayée par des supports pédagogiques portant sur la prévention, le bon usage des médicaments, etc...

Le conseil associé à une délivrance de médicaments sur une ordonnance va porter sur plusieurs points :

- Expliquer les modalités de traitement (par exemple le traitement de fond et le traitement de crise) et motiver à sa stricte application ;
- Prévenir l'incidence des effets indésirables potentiels par des conseils de prise et des conseils hygiéno-diététiques ;
- Veiller à la bonne utilisation de chaque médicament en présentant la posologie et les modalités d'administration. Les médicaments destinés aux enfants sont la plupart du temps sous formes liquides dont les posologies sont données soit à la cuillère, soit à l'aide de pipettes doseuses. Afin d'éviter toute erreur, il semble important de bien redéfinir la différence entre une cuillère à soupe, à dessert et à café ; une confusion pouvant entraîner l'erreur de posologie, d'où un risque de surdosage qui peut être responsable de troubles plus ou moins graves en fonction du médicament. Aussi, il est nécessaire de spécifier que la pipette doseuse est réservée à une spécialité donnée et ne doit pas être utilisée pour une autre. Elle permet d'optimiser le traitement, la posologie étant adaptée au poids de l'enfant (graduation en kg) d'où l'importance d'en expliquer le bon fonctionnement ;
- De même, il est primordial pour le pharmacien d'expliquer le bon fonctionnement des dispositifs utilisés (aérosols doseurs, chambre d'inhalation,...) ainsi que leur nettoyage. Il devra manipuler et faire manipuler par les parents et l'enfant (en fonction de son âge) les dispositifs aussi souvent que possible ;
- Il devra indiquer le moment idéal de prise pour chaque médicament, l'ordre de prise, la prise au moment ou dehors du repas, les aliments à éviter lors de la prise ainsi que les associations médicamenteuses à éviter ;
- Il devra indiquer les conditions de conservation de chaque médicament, ainsi que leur date limite d'utilisation après ouverture (à faire noter sur les boîtes) ;
- En cas de dispensation de petits appareillages orthopédiques, le pharmacien devra prendre les mesures nécessaires et faire essayer l'orthèse avant de la

délivrer. En effet, il est nécessaire de vérifier qu'elle remplit bien la fonction souhaitée et que la taille soit adaptée. Elle ne doit occasionner ni gêne, ni douleur. Au contraire, elle doit procurer un soulagement et être confortable. Le pharmacien doit aussi s'assurer que les parents et/ou l'enfant peuvent repositionner l'orthèse sans aide.

Pour chaque pathologie, le pharmacien devra dispenser les conseils hygiéno-diététiques adaptés (alimentation, prévention des infections, conseils d'hygiène de vie et de soins,...). Comme le pharmacien, toute l'équipe officinale se doit de pratiquer un conseil complet et adapté face aux pathologies lorsque celles-ci relèvent de ses compétences.

4. Cas particulier de la dispensation de spécialités à base de codéine

Depuis 2013, la codéine n'est plus indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans. Il est important pour le pharmacien d'officine de suivre et de respecter les recommandations de l'ANSM.

En cas de prescription d'une spécialité à base de codéine chez un patient de moins de 12 ans, le pharmacien et/ou l'équipe pharmaceutique devra prendre contact avec le prescripteur et lui proposer une alternative adaptée. Chez un enfant âgé de 12 à 18 ans, le pharmacien devra s'assurer qu'il ne présente pas une fonction respiratoire altérée par consultation du DP, de l'historique thérapeutique et en interrogeant le patient.

Si la prescription de codéine respecte les recommandations, le pharmacien se doit de délivrer les conseils hygiéno-diététiques adaptés pour réduire la survenue d'effets indésirables :

- augmentation de l'apport hydrique,
- augmentation d'une alimentation riche en fibres,
- pratique régulière d'une activité physique adaptée,
- en cas de prise concomitante avec des dépresseurs du système nerveux central (benzodiazépines, alcool...), il y a une majoration de l'effet sédatif, il

faudra donc informer le patient du risque de conduite d'un véhicule ou de machines.

B) Délivrance de médicaments sans ordonnance (77,81)

1. Principes généraux

Le pharmacien a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale, c'est-à-dire une « médication officinale ». Le directeur général de l'ANSM fixe la liste des médicaments, dits « de médication officinale », que le pharmacien doit présenter en accès direct au public tout en assurant la responsabilité de la prise en charge de son client à l'officine.

Le conseil officinal efficace repose sur plusieurs compétences :

- Analyser la demande du patient par une démarche analytique, mais s'abstenir de poser un diagnostic ; recueillir les informations sur l'historique médicamenteux et les caractéristiques du malade ;
- Connaître les pathologies traitées. Dans les maladies chroniques, cette préoccupation est essentielle ; connaître ses limites et ne pas hésiter à orienter vers une consultation médicale ;
- Connaître les médicaments et les autres produits de santé, les mécanismes d'action et les précautions d'emploi.

2. Schéma de l'entretien

Le pharmacien constitue souvent l'un des tous premiers recours du patient dans sa recherche de la guérison. C'est pourquoi cette position stratégique doit être prise avec beaucoup de sérieux et d'efficacité, et ce à travers un interrogatoire poussé.

L'accueil des patients est très important. Ils attendent en premier lieu de la

disponibilité, c'est pourquoi il est primordial d'écouter leur demande jusqu'au bout. L'officine, un lieu d'écoute par excellence, permet de témoigner une véritable empathie vis-à-vis des problèmes de santé rencontrés par les malades. Les pharmaciens jouent donc un rôle « social » très important inhérent à leur métier.

Le système QuiDAM permet de poser des questions essentielles ouvertes de façon fluide aux patients (y compris les enfants) :

- Qui (est le patient) ? âge, sexe, poids sont indispensables pour le conseil ;
- Durée ? Depuis combien de temps l'enfant souffre-t-il de cela ? ;
- Actions entreprises ? Quelles actions ont été entreprises depuis l'apparition des symptômes ?
- Médicaments ? Connaître les antécédents médico-chirurgicaux du patient. Les antécédents chirurgicaux sont peu utilisables et ne doivent être recherchés que lors de pathologies spécifiques, dans la limite des compétences pharmaceutiques (par exemple : douleurs abdominales et vomissements avec des antécédents opératoires abdominaux). Par contre, connaître les antécédents médicaux est nécessaire. Il faut savoir si le patient a une pathologie chronique et si un traitement est en cours (ponctuel ou au long cours).

Lorsqu'il existe une pathologie chronique, le pharmacien devra être particulièrement attentif lors de la demande de conseil car il peut s'agir d'une exacerbation de la pathologie chronique.

Compléter les informations recueillies par la consultation de l'historique thérapeutique ou le DP optimise la démarche.

Le pharmacien pourra aussi poser des questions dites « fermées » pour en savoir plus notamment par rapport à la symptomatologie :

- les signes généraux : variations récentes de poids, altération du sommeil, modification de l'appétit, température élevée (supérieure à 37,5°C), asthénie, etc...
- les signes physiques : examen des lésions, ...

En fonction des informations recueillies, le pharmacien choisit :

- une prise en charge à l'officine (traitement médicamenteux avec les conseils associés ou simplement des conseils de bon sens à respecter)
- d'orienter le patient ou ses accompagnants vers un autre professionnel de santé (médecin, service d'urgences...)

Lorsque la prise en charge est possible à l'officine, le pharmacien expliquera de façon assertive en mettant en avant les bénéfices de la solution proposée, en utilisant un langage clair et accessible pour le client. Il faut éviter les termes trop techniques qui inquiètent parfois et ne sont pas toujours bien compris.

Ensuite, le pharmacien précisera un plan de prise ainsi que les modalités d'administration du traitement préconisé (inscription de la posologie sur la boîte, quantités maximales par prise et par jour, délai et moment des prises par rapport aux repas, mise en garde, effets indésirables, associations déconseillées...). Le pharmacien n'oubliera pas d'associer des conseils hygiéno-diététiques pour optimiser la prise en charge globale.

Avant de prendre congé avec le patient et ses accompagnants, il faudra :

- S'assurer de la compréhension et de l'absence de questions : il est indispensable de laisser la possibilité aux patients et en particulier aux enfants de s'exprimer sur ce qui a été expliqué. Pour cela le pharmacien pourra poser une question telle que « Avez-vous d'autres questions à me poser ? » ;
- Ouvrir la discussion sur une autre demande pour faciliter la réponse à d'éventuels besoins complémentaires : « Avez-vous besoin d'autres choses ? » ;
- Terminer la discussion en rappelant que si les symptômes persistent, il faudra impérativement consulter un médecin.

3. Limites du conseil officinal en pédiatrie (82)

a) **Recueil des informations**

Le recueil des informations nécessaires aux conseils chez un nourrisson ou un jeune enfant peut être compliqué : l'interrogatoire est indirect puisqu'il se fait auprès des parents ou par simple observation. Il peut reposer sur l'interprétation des signes

généraux et physiques.

b) Limites dans la prise en charge thérapeutique

En fonction de la symptomatologie, le premier choix du pharmacien sera d'orienter ou non vers une consultation médicale, voire, dans certains cas, vers un service médical d'urgence. Le pharmacien est souvent confronté, pour les patients les plus jeunes, à une limite dans la prise en charge thérapeutique à l'officine. En effet, le jeune enfant, et surtout le nourrisson, doivent être systématiquement orientés vers un médecin lorsque certains symptômes surviennent tels que température élevée (supérieure à 37,5°C), diarrhée, vomissements, pleurs, ou en cas de certains traumatismes...

c) Peu de médicaments disponibles sans ordonnance

Le pharmacien ne dispose que d'un arsenal thérapeutique limité puisque les formes pédiatriques « conseil » sont peu nombreuses, voire inexistantes pour certaines indications. Par ailleurs, certains médicaments « conseil » n'ont pas d'indication en pédiatrie ni de présentation adaptée. Les molécules disponibles sont celles qui sont sur prescription médicale obligatoire.

Dans ce cas, l'homéopathie reste la seule thérapeutique alternative de choix chez le jeune enfant ou le nourrisson tout en précisant de consulter si les symptômes ne régressent pas. Dans certains cas, la phytothérapie peut être conseillée pour les affections bénignes tout en respectant la posologie et les contre-indications.

CONCLUSION

La santé de l'enfant, problème majeur de Santé Publique, est sûrement un des enjeux les plus importants des années à venir. Aujourd'hui, il est largement reconnu que les enfants méritent d'avoir accès à des médicaments ayant été spécialement développés et étudiés pour une utilisation pédiatrique.

Les données disponibles et les nouvelles recommandations concernant l'utilisation de la codéine chez l'enfant nous ont prouvé que des avancées dans la recherche clinique sont nécessaires pour garantir aux enfants une meilleure sécurité quant à l'usage des médicaments.

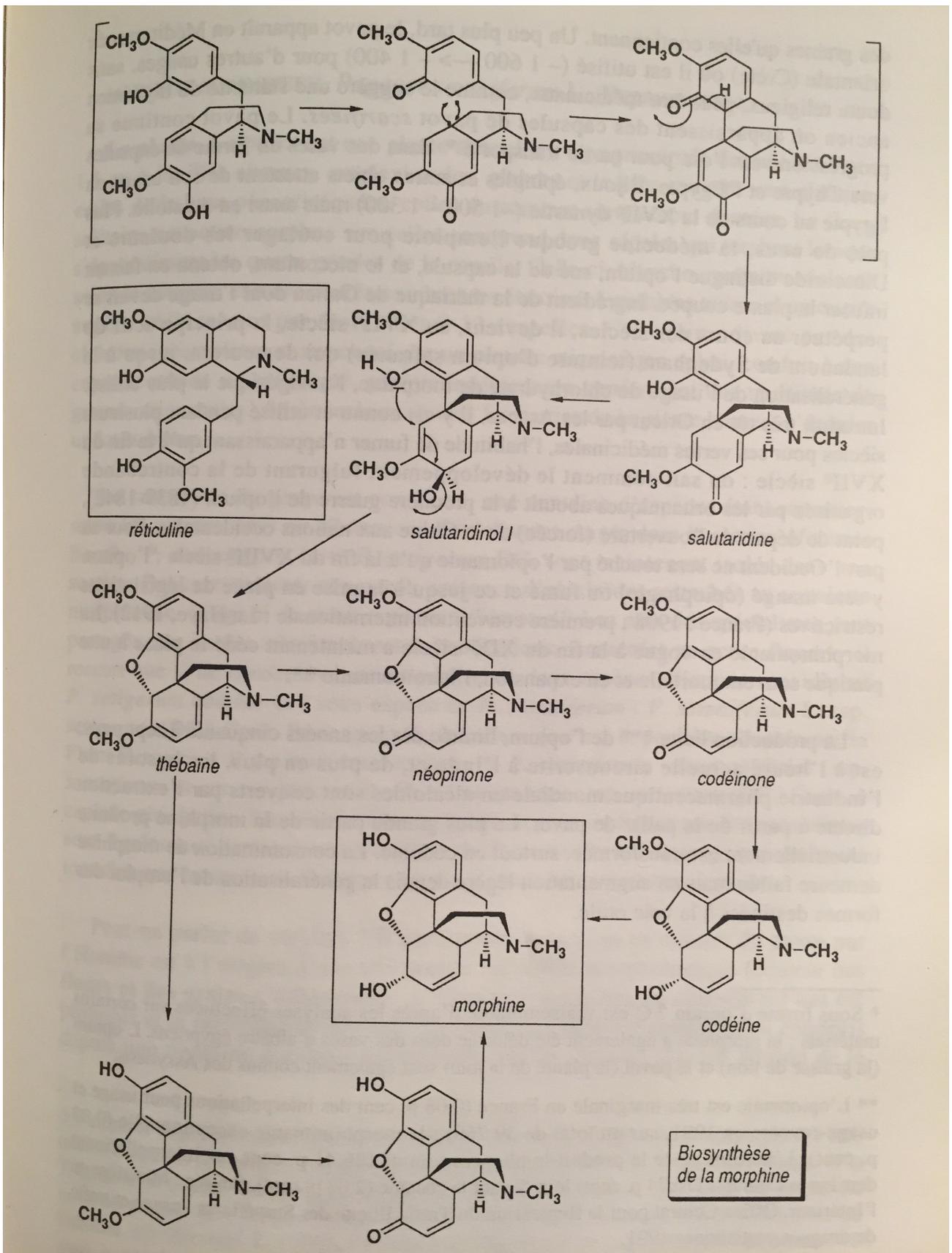
Le règlement pédiatrique européen de 2007 a eu des répercussions très importantes sur le développement des médicaments à usage pédiatrique. Cette étape fait désormais partie intégrante dans la conception des médicaments.

L'accroissement de la recherche clinique pédiatrique et le nombre de nouveaux médicaments présentant des indications spécifiques est encourageant. Cela contribuera à diminuer progressivement l'utilisation de spécialités hors AMM chez l'enfant.

À l'officine, la santé des enfants est au cœur des préoccupations dans la relation parents-pharmaciens. En effet, le pharmacien d'officine est un maillon essentiel dans la chaîne de santé. C'est aussi le dernier rempart pour détecter une erreur de prescription ou pour prévenir un accident iatrogène. Il a donc un rôle fondamental dans la sécurisation du médicament chez l'enfant de par sa mission de conseil et de prévention.

ANNEXES

ANNEXE1 : BIOSYNTHESE DE LA MORPHINE ET DE LA CODÉINE (35)



ANNEXE 2 : SPÉCIALITÉS ANTALGIQUES CONTENANT DE LA CODÉINE DISPONIBLES EN FRANCE

Codéine seule

- DICODIN® LP 60 mg comprimé

Codéine + Paracétamol

- ALGICALM® 400 mg/25 mg comprimé
- ALGISEDAL® 400 mg/25 mg comprimé
- CLARADOL CODEINE ®500 mg/20 mg comprimé
- CODOLIPRANE® 400 mg/20 mg comprimé
- CODOLIPRANE® 500 mg/30 mg comprimé
- CODOLIPRANE® 500 mg/30 mg comprimé effervescent
- DAFALGAN CODEINE® 500 mg/30 mg comprimé
- DAFALGAN CODEINE® 500 mg/30 mg comprimé effervescent
- DOLIPRANE CODEINE® 400 mg/20 mg comprimé
- KLIPAL CODEINE® 300 mg/25 mg comprimé
- KLIPAL CODEINE® 600 mg/50 mg comprimé
- LINDILANE® 400 mg/25 mg comprimé
- PARACETAMOL CODEINE 400 mg/20 mg ARROW comprimé
- PARACETAMOL CODEINE 500 mg/30 mg ARROW comprimé effervescent
- PARACETAMOL CODEINE 500 mg/30 mg BIOGARAN comprimé effervescent
- PARACETAMOL CODEINE 500 mg/30 mg CRISTERS comprimé effervescent
- PARACETAMOL CODEINE 500 mg/30 mg EG comprimé effervescent
- PARACETAMOL CODEINE 500 mg/30 mg MYLAN comprimé effervescent
- PARACETAMOL CODEINE 500 mg/30 mg SANDOZ comprimé effervescent

Codéine + Paracétamol + Caféine

- MIGRALGINE® gélule
- PRONTALGINE® comprimé

Codéine + Paracétamol + Acide acétylsalicylique

- NOVACETOL® comprimé

Codéine + Acide acétylsalicylique + Caféine

- SEDASPIR® comprimé

Codéine + Ibuprofène

- ANTARENE CODEINE® 200mg /30 mg comprimé
- ANTARENE CODEINE® 400mg /60 mg comprimé

ANNEXE 3 : SPÉCIALITÉS ANTITUSSIVES CONTENANT DE LA CODÉINE DISPONIBLES EN FRANCE

Codéine seule

- NEOCODION® ADULTE sirop
- PADERYL® 0,1% sirop
- PADERYL® 19,5mg comprimé

Codéine + Benzoate de sodium

- NEOCODION® ENFANT sirop

Codéine + Benzoate de sodium + Teinture de serpolet

- DINACODE® ADULTE sirop

Codéine + Cinéole

- EUCALYPTINE LE BRUN® sirop

Codéine + Erysimum

- EUPHON® sirop
- POLERY ADULTE® sirop
- POLERY ADULTE® sirop sans sucre

Codéine + Gaïacol

- PULMOSENERUM® solution buvable

Codéine + Sulfogaicol + Extrait de Grindélia

- NEOCODION® comprimé

Codéine + Ethylmorphine chlorhydrate

- TUSSIPAX® comprimé

Codéine + Ethylmorphine chlorhydrate + Espèces pectorales concentrées

- TUSSIPAX® sirop

ANNEXE 4 : COMMUNIQUÉ DU 3 MARS 2007 CONCERNANT LE BON USAGE DU CODENFAN®

CODENFAN® ET ERREUR DE PRESCRIPTION

INFORMATION IMPORTANTE SUR LE BON USAGE DE CODENFAN®

Cher Contrère,

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) et les Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI ont récemment été informés de plusieurs cas d'erreurs de prescription exposant d'emblée les enfants à la dose maximale de 1 mg/kg/prise.

Cette posologie représente le double de la posologie initiale recommandée de 0,50 mg/kg/prise, et est susceptible d'entraîner davantage d'effets indésirables dose-dépendants.

La spécialité CODENFAN® 1 mg/ml sirop (c'est-à-dire 1mg de codéine base pour 1ml de sirop) est indiquée chez l'enfant à partir de 1 an, dans le traitement des douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques.

En accord avec l'Afssaps, les Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI souhaitent rappeler les recommandations suivantes concernant la posologie et les modalités de prescription du CODENFAN® 1 mg/ml sirop :

- Il est recommandé d'instaurer le traitement à 0,50 mg/kg par prise, soit en pratique :

Dose par prise à administrer (en mg) =	$\frac{\text{Poids de l'enfant (en kg)}}{2}$
--	--

En cas de persistance de la douleur, la dose peut être augmentée à 0,75 mg/kg ou à 1 mg/kg, toutes les 6 heures (soit 4 prises par jour), voire toutes les 4 heures (soit 6 prises par jour).

- La dose de codéine à ne pas dépasser par prise est de 1 mg/kg.
- La dose totale maximale ne doit jamais dépasser 6 mg/kg par jour.
- Vos prescriptions doivent être libellées en mg de CODENFAN par prise, en adéquation avec le dispositif d'administration de CODENFAN®, une cuillère-mesure graduée en mg, de 1 à 15 mg.
- Il est également rappelé qu'il ne faut pas administrer de dose supplémentaire de CODENFAN® dans les situations suivantes :
 - En cas de somnolence chez l'enfant ;
 - En cas d'échec du traitement : il peut s'agir d'un métaboliseur lent, ou un patient dépourvu de la voie métabolique (cytochrome 2D6), qui transforme la codéine en son métabolite actif (environ 7% de la population). De ce fait, l'effet antalgique ne se fera pas sentir. Il conviendra alors de réévaluer la prise en charge thérapeutique et de prendre le relais avec un autre antalgique.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr, ou dans les premières pages du dictionnaire VIDAL).

Docteur Catherine SCART-GRES
Directeur Médical

ANNEXE 5 : LISTE DES QUESTIONS DU PRAC ADRESSÉES AUX TITULAIRES D'AMM DE MÉDICAMENTS CONTENANT DE LA CODÉINE UTILISÉS DANS LA DOULEUR CHEZ L'ENFANT (31/10/12)

The marketing authorisation holders MAH(s) for codeine containing medicinal products used for pain in children are requested to provide the following :

Question No. 1

Regarding the use of codeine-containing products in children please provide :

- a) Information about the formulation, approved indication(s), doses, age restrictions, treatment duration, contraindications, warnings and precautions, serious undesirable effects included in the Summary of Product Characteristics (SPC) and Patient Information Leaflets (PLs) for codeine- containing products.
- b) Information on the present authorisations and marketing status in the different Member States for codeine-containing products indicated for in children and information on sales figures and estimated patient exposure, stratified by age <18 and ≥18 if possible, for each approved indication.

Question No. 2

Please provide a critical appraisal of the clinical efficacy of codeine in all authorised analgesic indications, specifically with regard to :

- a) the impact of pharmacokinetics and pharmacogenomics, with a particular focus on CYP2D6 ultra-rapid metabolisers;
- b) the effect of age.

Question No. 3

Please provide a detailed evaluation of available data from all sources including :

- Pre-clinical studies ;
- Clinical trials (include both MAH sponsored and non- sponsored studies) ;
- Post-marketing spontaneous reports (please specify case definitions employed) ;
- Pharmacoepidemiological studies ;
- Published literature.

In relation to the risk of opiate toxicity, please provide a critical appraisal of the effect of:

- a) pharmacokinetics and pharmacogenomics, with a particular focus on CYP2D6 ultra-rapid metabolisers ;
- b) codeine dose and formulation ;
- c) age (under 2 years, 2 - <6 years, 6-<12 years and 12-<18 years) ;
- d) clinical setting and in particular i) use in post-operative pain, including tonsillectomy, adenoidectomy, ii) any other surgery where respiratory function may be compromised, including any use off-label and iii) post-operative care setting ie in- patients *versus* day cases

Question No. 4

Please provide a risk:benefit evaluation of codeine in all authorised analgesic indication(s) in children. Based on the responses to the above questions, this should consider how the risk-benefit balance differs according to :

- a) phenotype for CYP2D6 metabolism ;
- b) age ;
- c) dose and formulation ;
- d) clinical setting.

This should include proposals and justification with supportive evidence for any measures including changes to the SPC/PL which may improve the benefit/risk of codeine and how their impact should be monitored. Please provide a full proposal for a harmonised SPC, Labelling and PL for codeine- containing products indicated for use in pain in children.

Question No.5

Please provide a Risk Management Plan (RMP) for codeine in the management of pain that is in line with current EU guidelines, include appropriate risk minimisation measures and proactive Pharmacovigilance measures, reflecting your answers to the questions above. The RMP should include :

- Proposals for studies to further investigate the effectiveness of the proposed risk minimization measures

If the responses to previous questions indicate an unacceptable risk in unauthorised indications, proposals to minimise this risk should also be provided.

ANNEXE 6 : MODIFICATIONS DES RUBRIQUES CONCERNÉES DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DES NOTICES DES MÉDICAMENTS À BASE DE CODÉINE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

Les libellés suivants doivent être inclus dans le RCP des Autorisations de Mise sur le Marché des spécialités concernées par cette procédure :

Rubrique 4.1 Indications thérapeutiques

Note : Pour les produits autorisés uniquement chez les patients pédiatriques:

La codéine est indiquée chez l'enfant âgé de plus de 12 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).

Note : Pour les produits autorisés sans mention de tranche d'âge:

La codéine est indiquée chez les patients âgés de plus de 12 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Note : Pour les produits contenant uniquement de la codéine, le texte ci-dessous doit être utilisé:

La codéine doit être utilisée à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible. Cette dose peut être prise jusqu'à 4 fois par jour en respectant un intervalle de 6 heures entre chaque prise. La dose quotidienne maximale de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.

Note : Pour les produits en association, la posologie doit être revue nationalement et adaptée pour refléter les caractéristiques du produit en lien avec les autres substances actives ; la dose maximale quotidienne de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.

La durée du traitement ne devra pas dépasser 3 jours et si la douleur n'est pas soulagée, il est recommandé aux patients/soignants de prendre l'avis d'un médecin.

Population pédiatrique:

Enfants âgés de 12 à 18 ans

Note : Pour les produits contenant uniquement de la codéine, le texte ci-dessous doit être utilisé mais doit être revu nationalement et adapté pour refléter les caractéristiques du produit en termes d'intervalle de doses. L'intervalle de dose recommandée est approximativement 30 à 60 mg.

La dose recommandée de codéine pour les enfants de plus de 12 ans doit être [Posologie à compléter nationalement] toutes les 6 heures si nécessaire, jusqu'à une dose maximale de codéine de 240 mg par jour. La dose par prise est en fonction du poids (0.5 – 1 mg/kg).

Note : Pour les produits en association, la posologie doit être revue nationalement et adaptée pour refléter les caractéristiques du produit en lien avec les autres substances actives.

Enfants âgés de moins de 12 ans : La codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans à cause du risque de toxicité opioïde lié à la métabolisation variable et non prédictive de la codéine en morphine. (Voir rubriques 4.3 et 4.4)

Rubrique 4.3 - Contre-indications

- “Chez tous les patients de 0 à 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d’un syndrome d’apnée obstructive du sommeil en raison de l’augmentation du risque d’évènement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.4). »
- “Au cours de l’allaitement (voir rubrique 4.6).”
- “Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides. »

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d’emploi

Métabolisme CYP2D6: La codéine est métabolisée en morphine par l’enzyme hépatique CYP2D6, son métabolite actif. En cas de déficit ou d’absence de cette enzyme, l’effet analgésique attendu ne sera pas obtenu. Il est estimé que jusqu’à 7% de la population caucasienne peut présenter ce déficit. Cependant, si le patient est un métaboliseur rapide ou ultra-rapide, il a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Ces patients transforment la codéine en morphine rapidement, en conséquence leur taux de morphine dans le sérum est plus élevé qu’attendu.

Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d’appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals.

Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence %
Africains/Ethiopiens	29%
Afro-Américains	3.4% to 6.5%
Asiatiques	1.2% to 2%
Caucasiens	3.6% to 6.5%
Grecs	6.0%
Hongrois	1.9%
Européens du nord	1%-2%

Utilisation en post-opératoire chez les enfants

Des cas publiés dans la littérature ont montré que la codéine utilisée en post-opératoire chez les enfants après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre d’un syndrome d’apnée obstructive du sommeil, entraîne de effets indésirables rares mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital voire entraîner le décès (voir rubrique 4.3). Tous ces enfants avaient reçu de la codéine aux doses recommandées; cependant des éléments permettaient de mettre en évidence que ces enfants étaient des métaboliseurs rapides ou ultra-rapides de la codéine en morphine.

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée

La codéine n’est pas recommandée chez les enfants pouvant présenter une fonction respiratoire altérée du fait de désordres neuromusculaires, d’affections cardiaques ou respiratoires sévères, d’infections des voies respiratoires supérieures ou pulmonaires, de traumatismes multiples ou de procédures chirurgicales longues. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes de la toxicité de la morphine.

Rubrique 4.6 - Fertilité, grossesse et allaitement

« La codéine ne doit pas être utilisée durant l’allaitement (voir rubrique 4.3). A des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu’elle entraîne des effets indésirables chez l’enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente

dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant qui peuvent être fatals. »

Rubrique 5.1 - Propriétés pharmacologiques

La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes μ bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol a montré son efficacité dans le traitement des douleurs aiguës nociceptives

NOTICE

Les libellés suivants doivent être inclus dans la notice des autorisations de mise sur le marché:

Rubrique 1 - Qu'est ce que [Nom du produit] et dans quels cas est-il utilisé?

La codéine peut être utilisée chez les enfants de plus de 12 ans sur une courte durée pour des douleurs modérées non soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène utilisés seuls.

Ce produit contient de la codéine. La codéine appartient à un groupe de médicaments appelés les antalgiques opioïdes qui agissent pour soulager la douleur. Elle peut être utilisée seule ou en association avec d'autres antalgiques comme le paracétamol.

Rubrique 2 - Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [Nom du produit]? Ne prenez jamais [Nom du produit] dans les cas suivants:

Pour soulager la douleur chez l'enfant et l'adolescent (0-18 ans) après ablation des amygdales ou des végétations dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Si vous savez que vous êtes un métaboliseur ultra-rapide de la codéine en morphine. Si vous allaitez.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La codéine est transformée en morphine dans le foie par une enzyme. La morphine est la substance qui soulage la douleur. Certaines personnes ont un taux d'enzyme variable et cela peut les affecter de différente manière. Pour certaines personnes, la morphine n'est pas produite ou produite en petite quantité, et ne soulagera pas assez la douleur. Pour d'autres, une quantité importante de morphine est produite pouvant être à l'origine d'effets indésirables graves. Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, vous devez arrêter ce médicament et demander immédiatement l'avis de votre médecin : respiration lente ou superficielle, confusion, somnolence, rétrécissement de la pupille, constipation, manque d'appétit ou si vous ne vous sentez pas bien.

Enfants et adolescents

L'utilisation chez les enfants et les adolescents après une chirurgie: La codéine ne doit pas être utilisée après ablation des amygdales ou des végétations dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

L'utilisation chez les enfants avec des problèmes respiratoires : La codéine n'est pas recommandée chez les enfants avec des problèmes respiratoires car les symptômes de toxicité de la morphine sont aggravés chez ces enfants.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas de codéine si vous allaitez. La codéine et la morphine passent dans le lait maternel.

Rubrique 3 - Comment prendre [Nom du produit]?

Les enfants âgés de plus de 12 ans doivent prendre [A compléter nationalement] toutes les 6 heures, si besoin. Ne prenez jamais plus de [A compléter nationalement et voir la note ci-dessous] par 24 heures.

Note: La posologie doit être revue nationalement et adaptée pour refléter les caractéristiques du produit, afin de prendre en compte si nécessaire les autres substances actives présentes dans les produits en association. La dose maximale quotidienne de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.

La durée de traitement avec ce médicament ne doit pas dépasser 3 jours. Si la douleur n'est pas soulagée après 3 jours, demandez l'avis de votre médecin.

[Nom du produit] ne doit pas être administré aux enfants de moins de 12 ans, du fait du risque de problèmes respiratoires sévères.

**ANNEXE 7 : LISTE DES QUESTIONS DU PRAC ADRESSÉES AUX TITULAIRES
D'AMM DE MÉDICAMENTS CONTENANT DE LA CODÉINE UTILISÉS DANS LA TOUX
ET/OU LE RHUME CHEZ L'ENFANT (10/04/14)**

Question 1

Regarding the use of codeine-containing products for treatment of cough and/or cold in the paediatric population please provide :

- a) Information about the formulation, on approved indication(s), doses, age restrictions, treatment duration and contraindications included in the Summary of Product Characteristics (SmPC) and Package Leaflet (PL).

Please include the information in a table with the following structure :

Product Name	Formulation	Indication	Age restrictions	Doses	Treatment duration	Contraindications
--------------	-------------	------------	------------------	-------	--------------------	-------------------

- b) Information on sales figures and estimated patient exposure, stratified by age <12 and 12-18 if possible and by country.
- c) Information on marketing and legal status in different EU Member States.

Question 2

What is the evidence of efficacy of codeine when used for cough and/or cold in the paediatric population?

Please provide a critical appraisal of the clinical efficacy of codeine in all authorised cough and/or cold indications, specifically with regard to :

- the impact of pharmacokinetics and pharmacogenomics, with a particular focus on CYP2D6 metabolism,
- the effect of age.

Question 3

What is the evidence for the risks of opiate toxicity associated with the use of codeine when used for cough and/or cold in the paediatric population?

Please provide a detailed examination of available data (including pre-clinical studies, clinical trials, epidemiological studies, published literature and post-marketing spontaneous reports). In relation to the risk of opiate toxicity, please provide a critical appraisal of the effect of :

- pharmacokinetics and pharmacogenomics, with a particular focus on CYP2D6 metabolism ;
- dose and formulation ;
- age,

including any off-label use and overdose.

Question 4

Please provide an evaluation of the balance of benefits and risks of use of codeine in cough, addressing the different underlying conditions, and an evaluation of the balance of benefits and risks of use of codeine in cold

in the paediatric population.

Based on the responses to the above questions, this should consider how the benefit- risk balance differs according to:

- phenotype and genotype for CYP2D6 metabolism
- age
- dose and formulation

Question 5

Are there further studies and risk minimisation measures necessary and if yes, which measures? Are changes of the SmPC/PL required? Please provide a proposal for a harmonised SmPC and Package Leaflet. This proposal should take into consideration that as a consequence of the recent referral procedure codeine for the treatment of pain is not recommended for use in the paediatric population, for which breathing might be compromised, including children with upper respiratory or lung infections.

ANNEXE 8 : TABLEAU RÉCAPITULATIF DES CAS D'INTOXICATION À LA CODÉINE CHEZ DES ENFANTS ASSOCIÉS AU TRAITEMENT DE LA TOUX ET D'INFECTIONS RESPIRATOIRES (69)

Author (year)	Age	Codeine dose / concomitant medication	Indication	Adverse reactions	Outcome	Comments
Magnani (1999)	29 d	2 doses of 2 mg codeine + 6 mg pseudoephedrine + 0.4 mg chlorpheniramine + 5 % alcohol within 6 hours (1.26 mg/kg/d of codeine)	Cough, respiratory infection	Apnoea 2 hours after second dose	Fatal	Post mortem heart blood: 0.34µg/ml free codeine, 0.48 µg/ml total codeine
Lee (2004)	3 months	5 mg codeine + 2.5 mg ephedrine + 1 mg dexchlorpheniramine + 50 mg ammonium 3 times daily (2 mg/kg/d) / Ceftributen 50 mg/d, L-chlorpheniramine 3 x 1mg/d	Persistent cough	Cyanosis, dusky complexion and mottled Skin, with poor response to external stimuli on second day	Full recovery	
Hermans-Clausen (2009), Ferreiros (2009)	3 years (twin 1)	About 12.3 mg to 23.4 mg of codeine per day for 6 days (0.9 – 1.7 mg/kg/d) / Acetaminophen, ibuprofen, ivy leaf extract	Persistent cough, fever, URTI	Apnoea, vomiting	Full recovery	Serum concentration: 174.0 ng/ml codeine, 25.6 ng/ml morphine, CYP2D6 extensive metaboliser genotype. Medication error
Hermans-Clausen (2009), Ferreiros (2009)	3 years (twin 2)	About 12.3 mg to 23.4 mg of codeine per day for 6 days (0.9 – 1.7 mg/kg/d) / Acetaminophen, ibuprofen, ivy leaf extract	Persistent cough, fever, URTI	Apnoea, vomiting	Fatal	Serum concentration: 463.3 ng/ml codeine, 138.7 ng/ml morphine, CYP2D6 extensive metaboliser
Tong (2001)	17 days	6mg of codeine three times daily (6.6 mg/kg/d) / Chlorpheniramine 0.5 mg three times daily	Cough	Cyanotic episodes 2, 3 and 6 hours after the third codeine administration	Full recovery	Codeine blood level: 0.24 µg/ml 9 hours after last dose.
Friedrichsdorf (2013)	6 years	3 doses of 10 to 20 mg codeine with guaifensin within 12 hours (0.22-0.44 mg/kg/d) / Azithromycin	Severe cough and respiratory infection	Death during sleep 13 hours after last dose	Fatal	0.08 mg/l free codeine, 0.17 mg/l total codeine, 0.08 mg/l total morphine, obesity (44.9 kg, BMI 26.6). Correct dose despite medication error.
Wilkes (1976)	3 months	2 doses of 10 mg codeine with pseudoephedrine and triprolidine (6.6 mg/kg/d)	URTI	Sleepiness, heavy breathing, miosis, apnea following 2 doses within 24 hours	Full recovery	Medication error
Riedler (1988)	7 weeks	2 doses of 5 mg codeine with dimethylaminophenazone, diallylbarbiturate and phenylcyclohexylacetate within 12 hours	URTI	Coma, hypertension, opisthotonus, miosis and respiratory depression 2 hours after the second dose. Apnea 10 hours after the second dose	Full recovery	Medication error
Rumler et al (1963)	4 months	At least 20 mg of codeine per day for 2 days (3.9 mg/kg/d)	URTI	Gray and pale complexion, restlessness, opisthotonus, miosis, obstipation	Full recovery	Iatrogenic overdose

Author (year)	Age	Codeine dose / concomitant medication	Indication	Adverse reactions	Outcome	Comments
Rumler et al (1963)	4 weeks	30 mg of codeine within 8 hours (9.7 mg/kg)	URTI	Difficulty breathing, screaming, severe cyanosis, tonic stiffness of arms and legs, opisthotonus, trism, bradycardia, obstipation, miosis	Full recovery	Prescribing error, medication error by parents.
Rumler et al (1963)	9 months	At least 12 mg of codeine per day for 10 days (1.4 mg/kg/d)	Pertussis	Cyanosis , tonic clonic convulsions, subileus, death a few hours after admission	Fatal	Medication error by parents
Rumler et al (1963)	3 months	2 suppositories containing in total 10 mg codeine, 5 mg theobromine and 5 mg atropa belladonna extract within a short period of time (2 mg/kg)	URTI, bronchitis	Facial edema, moderate cyanosis, subileus, tonic convulsions,	Full recovery	Medication error by parents
Rumler et al (1963)	11 weeks	About 20 mg of codeine within 3 days (1.1 mg/kg/d)	URTI,	Gray pale complexion, generalized edema, shallow breathing, miosis, obstipation, limp	Full recovery	Iatrogenic overdose
Rumler et al (1963)	5 months	1 suppository for adults containing 30 mg codeine, 400 mg aminophenazone , 75 mg theobromine and 25 mg atropa belladonna extract (4.1 mg/kg)	URTI,	Generalized hyperaemia, somnolence, tachycardia, tonic convulsions, mydriasis, obstipation	Full recovery	Off-label use/Medication error by parents

ANNEXE 9 : MODIFICATIONS DES RUBRIQUES CONCERNÉES DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DES NOTICES

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

[Remarque : Pour les produits indiqués uniquement dans la toux et/ou le rhume :]

Population pédiatrique :

Enfants âgés de moins de 12 ans :

<La codéine><Nom du produit (si le produit contient une association)> est contre-indiqué(e) chez les enfants âgés de moins de 12 ans (voir rubrique 4.3).

Enfants âgés de 12 à 18 ans

L'utilisation de <la codéine><Nom du produit (si le produit contient une association)> n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 12 à 18 ans dont la fonction respiratoire est altérée (voir rubrique 4.4). »

[Remarque : Pour les produits indiqués dans la toux et/ou le rhume et la douleur :]

Population pédiatrique :

Enfants âgés de moins de 12 ans :

<La codéine><Nom du produit (si le produit contient une association)> est contre-indiqué(e) chez les enfants âgés de moins de 12 ans pour le traitement symptomatique <de la toux><et/ou><du rhume>1 (voir rubrique 4.3).

Enfants âgés de 12 à 18 ans

L'utilisation de <la codéine><Nom du produit (si le produit contient une association)> pour le traitement symptomatique <de la toux><et/ou><du rhume>1 n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 12 à 18 ans dont la fonction respiratoire est altérée (voir rubrique 4.4).

Rubrique 4.3 – Contre-indications

[Remarque : Pour les produits indiqués uniquement dans la toux et/ou le rhume :]

- « Enfants âgés de moins de 12 ans, en raison d'un risque accru d'effets indésirables graves pouvant engager le pronostic vital »
- « Allaitement (voir rubrique 4.6) »
- « Patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6 »

[Remarque : Pour les produits indiqués dans la toux et/ou le rhume et la douleur :]

- « Enfants âgés de moins de 12 ans pour le traitement symptomatique <de la toux><et/ou><du rhume>1, en raison d'un risque accru d'effets indésirables graves pouvant engager le pronostic vital »
- « Allaitement (voir rubrique 4.6) »
- « Patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6 »

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Métabolisme par le CYP2D6

La codéine est métabolisée en morphine, son métabolite actif, par le cytochrome CYP2D6 au niveau hépatique. En cas de déficit ou d'absence totale de cette enzyme, l'effet thérapeutique attendu ne sera pas obtenu. On estime que jusqu'à 7 % de la population caucasienne pourrait présenter ce déficit. Toutefois, si le patient est un métaboliseur important ou ultrarapide, le risque de survenue d'effets secondaires liés à la toxicité des opiacés est accru, même aux doses habituellement prescrites. Chez ces patients, le métabolisme de la codéine en morphine est plus rapide, ce qui entraîne des taux sériques de morphine plus élevés.

Les symptômes de la toxicité des opiacés comprennent : confusion mentale, somnolence, polypnée (respiration superficielle), myosis, nausées, vomissements, constipation et perte d'appétit. Dans les cas sévères, il peut survenir une défaillance circulatoire et respiratoire, pouvant engager le pronostic vital, avec une issue fatale rapportée dans de très rares cas.

Les estimations de la prévalence des métaboliseurs ultrarapides dans différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence %
Africains/Ethiopiens	29%
Afro-Américains	3.4% to 6.5%
Asiatiques	1.2% to 2%
Caucasiens	3.6% to 6.5%
Grecs	6.0%
Hongrois	1.9%
Européens du nord	1%-2%

Enfants dont la fonction respiratoire est altérée

L'utilisation de la codéine n'est pas recommandée chez les enfants dont la fonction respiratoire est altérée, y compris en cas de déficit neuromusculaire, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies aériennes supérieures ou des poumons, de polytraumatisme ou d'interventions chirurgicales lourdes. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes liés à la toxicité de la morphine. »

Rubrique 4.6 - Fertilité, grossesse et allaitement

« <La codéine><Nom du produit (si le produit contient une association)> est contre-indiqué(e) pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Aux doses thérapeutiques habituelles, la codéine et son métabolite actif passent très faiblement dans le lait maternel, ce qui *a priori*, n'expose pas le nourrisson allaité au risque de survenue d'effets indésirables. Toutefois, si la femme qui allaite est un métaboliseur ultrarapide des substrats du CYP2D6, des taux plus élevés du métabolite actif, la morphine, peuvent être présents dans le lait maternel ce qui peut, dans de très rares cas, entraîner des effets des opiacés qui peuvent être fatals pour le nourrisson allaité. »

Rubrique 4.8 Effets indésirables

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle

permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V*.

NOTICE

[Le libellé suivant doit être inclus dans la notice des autorisations de mise sur le marché :]

Rubrique 2 - Quelles sont les informations à connaître avant de <prendre> <utiliser> <nom du produit> ?

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais <nom du produit> :

« Si vous avez moins de 12 ans » « Si vous savez que votre organisme métabolise très rapidement la codéine en morphine » « Si vous allaitez »

Adolescents âgés de plus de 12 ans

<La codéine><Nom du produit (si le produit contient une association)> pour le traitement <de la toux><et/ou><du rhume>1 n'est pas recommandé(e) chez les adolescents dont la fonction respiratoire est altérée.

Avertissements et précautions

[Remarque : Pour les produits indiqués uniquement dans la toux et/ou le rhume:]

« La codéine est transformée en morphine par une enzyme dans le foie. La morphine est la substance qui produit les effets de la codéine. Certaines personnes possèdent des variantes de cette enzyme, ce qui peut avoir un impact différent selon les personnes. Ainsi chez certaines d'entre elles, la codeïne n'est que très peu ou pas du tout transformée en morphine par l'organisme. La codéine administrée n'aura alors pas d'effet sur leur toux. D'autres personnes sont plus susceptibles de ressentir des effets indésirables graves, car une très grande quantité de morphine est produite. Si vous remarquez l'un quelconque des effets indésirables suivants, vous devez arrêter de prendre ce médicament et consulter immédiatement un médecin : respiration lente ou superficielle, confusion mentale, somnolence, pupilles contractées, nausées ou vomissements, constipation, perte d'appétit. »

[Remarque : Pour les produits indiqués dans la toux et/ou le rhume et la douleur :]

« La codéine est transformée en morphine par une enzyme dans le foie. La morphine est la substance qui produit les effets de la codéine et soulage la douleur et les symptômes de toux. Certaines personnes possèdent des variantes de cette enzyme, ce qui peut avoir un impact différent selon les personnes. Ainsi chez certaines d'entre elles, la codéine n'est que très peu ou pas du tout transformée en morphine par l'organisme. La codéine administrée ne soulagera alors pas suffisamment leur douleur ou leur toux. D'autres personnes sont plus susceptibles de ressentir des effets indésirables graves, car une très grande quantité de morphine est produite. Si vous remarquez l'un quelconque des effets indésirables suivants, vous devez arrêter de prendre ce médicament et consulter immédiatement un médecin : respiration lente ou superficielle, confusion mentale, somnolence, pupilles contractées, nausées ou vomissements, constipation, perte d'appétit. »

Grossesse et allaitement

« Ne prenez pas <de codéine><Nom du produit (si le produit contient une association)> tant que vous allaitez. La codéine et la morphine passent dans le lait maternel. »

Rubrique 4 - Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en annexe V***. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

ANNEXE 10 : LETTRE D'INFORMATION AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ CONCERNANT L'UTILISATION DE LA CODÉINE DANS LE TRAITEMENT DE LA TOUX (21/12/15)



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Décembre 2015

Nouvelles restrictions d'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux

Information destinée aux médecins généralistes, pneumologues, pédiatres, services d'urgences pédiatriques et pharmaciens d'officine.

Madame, Monsieur, Cher confrère,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base de codéine utilisées dans le traitement de la toux souhaitent vous informer des nouvelles restrictions d'utilisation.

Résumé

- **L'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux est maintenant contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans.**
- **L'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de 12 à 18 ans présentant une fonction respiratoire altérée.**
- **La codéine est également contre-indiquée chez les femmes qui allaitent.**
- **La codéine est contre-indiquée chez tous les patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du cytochrome CYP2D6.**

Informations complémentaires

Les médicaments à base de codéine utilisés dans le traitement de la toux chez l'enfant ont fait l'objet d'un arbitrage européen mené par l'Agence européenne des médicaments (EMA), à la demande de l'agence de santé allemande (BfArM).

Le comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA a examiné les données disponibles issues des études cliniques, des études observationnelles et des méta-analyses, ainsi que de la notification spontanée et de la littérature scientifique, concernant la sécurité et l'efficacité de la codéine dans le traitement de la toux chez l'enfant.

La codéine est métabolisée en morphine dans l'organisme par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), une enzyme qui présente un polymorphisme génétique. Les sujets caractérisés comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6 métabolisent la codéine en morphine plus rapidement que la normale, ce qui entraîne des concentrations sanguines en morphine élevées pouvant induire des effets indésirables graves même aux doses de codéine habituellement prescrites. Le PRAC a donc décidé de contre-indiquer la codéine chez les patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6, quel que soit leur âge.

De plus, le métabolisme variable et imprévisible de la codéine chez les enfants les expose à un risque accru d'événements indésirables graves liés à la morphine, notamment des difficultés respiratoires voire une dépression respiratoire.

Aussi, le PRAC a estimé que les enfants de moins de 12 ans présentent un risque plus élevé de dépression respiratoire pouvant menacer le pronostic vital, et a par conséquent contre-indiqué l'utilisation de la codéine chez les enfants de moins de 12 ans.

Le PRAC a en outre estimé que, chez les enfants âgés de 12 à 18 ans dont la fonction respiratoire est altérée, la codéine n'est pas recommandée en raison d'un risque respiratoire majoré par l'utilisation de la codéine.

Le PRAC a également considéré que le passage dans le lait maternel de la codéine et de son métabolite actif la morphine, pouvait exposer les enfants allaités à un risque accru de toxicité morphinique potentiellement fatal dans de

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

très rares cas notamment si la femme qui allaite est un métaboliseur rapide. Le PRAC a donc estimé que la codéine devait être contre-indiquée en cas d'allaitement.

Enfin, le CMD(h) (Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées - humain) a approuvé en avril 2015 ces nouvelles mesures visant à minimiser le risque d'effets indésirables graves chez l'enfant.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit et la notice de tous les produits contenant de la codéine utilisés dans le traitement de la toux seront modifiés afin d'intégrer ces données.

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Information médicale

Pour toute question ou demande d'information complémentaire, vous pouvez contacter les laboratoires concernés :

Dénomination	Titulaires/Exploitants de l'autorisation de mise sur le marché
NEO-CODION ENFANTS, sirop NEO-CODION ADULTES, sirop (indiqué chez l'adulte) NEO-CODION, comprimé enrobé (indiqué chez l'adulte)	Titulaire : BOUCHARA-RECORDATI Exploitant : Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI Tel : 01 45 19 10 00
EUCALYPTINE LE BRUN, sirop (indiqué chez l'adulte et l'enfant)	Titulaire : Laboratoires HEPATOUM Exploitant : Laboratoires HEPATOUM Tel : 01 43 24 70 70
PADERYL 19,5 mg, comprimé enrobé (indiqué chez l'adulte) PADERYL 0,1 POUR CENT, sirop (indiqué chez l'adulte)	Titulaire : Laboratoires Gerda Exploitant : Laboratoires Gerda Tel : 01 80 48 73 70
PULMOSERUM, solution buvable (indiqué chez l'adulte) PULMOBAILLY, solution buvable en flacon (indiqué chez l'adulte)	Titulaire : Laboratoire BAILLY- CREAT Exploitant : Laboratoire BAILLY- CREAT Tel : 0237658620
EUPHON sirop (indiqué chez l'adulte et l'enfant)	Titulaire : Laboratoires MAYOLY SPINDLER Exploitant : Laboratoires MAYOLY SPINDLER Tel : 01 34 80 72 60
DINACODE sirop adulte	Titulaire : laboratoire TRADIPHAR Exploitant : Laboratoire TRADIPHAR Tel : 03 20 97 13 70
TUSSIPAX comprimé pelliculé (indiqué chez l'adulte) TUSSIPAX, sirop (indiqué chez l'adulte et l'enfant) TUSSIPAX, solution buvable, gouttes (indiqué chez l'adulte et l'enfant)	Titulaire : LABORATOIRES BAILLEUL S.A Exploitant : Laboratoires BAILLEUL Tel : 01 56 33 11 11
THIOPECTOL ADULTES, sirop	Titulaire : GIFRER BARBEZAT Exploitant : GIFRER BARBEZAT Tel : 04 72 93 34 34
POLERY ADULTES, sirop POLERY ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au cyclamate de sodium CODEDRILL SANS SUCRE 0,1 POUR CENT, solution buvable édulcorée à la saccharine - produit indiqué chez l'adulte uniquement	Titulaire / Exploitant : PIERRE FABRE MEDICAMENT Information médicale – Tel (n°vert) : 0 800 326 326 Pharmacovigilance – Tel : 01 49 10 96 18

Nous vous remercions de prendre en compte cette information.

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

ANNEXE 11 : PROPOSITIONS EN CAS DE DOULEUR AIGÜE CHEZ L'ENFANT DANS DIFFÉRENTES SITUATIONS CLINIQUES À L'HÔPITAL ET AU DOMICILE (ACCORD D'EXPERTS)

			Douleur modérée	Douleur intense
Douleur postopératoire	Amygdalectomie	sans SAOS	Association paracétamol-ibuprofène ^(b)	Association paracétamol-ibuprofène ^(b) + tramadol ou morphine orale
		pour SAOS		Réévaluer avec hospitalisation éventuelle pour analgésie morphinique en surveillance continue
	Hernie inguinale ^(a)		Paracétamol	Avis spécialisé car douleur intense inhabituelle
	Orchidopexie ^(a)		Association paracétamol-ibuprofène pendant 48 h, puis à la demande	
	Chirurgie du prépuce ^(a,c)		Association paracétamol-ibuprofène	Réévaluer et si besoin tramadol ou morphine orale
	Chirurgie orale et mise en place de dispositif orthodontique		Ibuprofène	Association paracétamol-ibuprofène ^(d)
Douleur aux urgences	Traumatologie ^(a) (fractures, entorses)		Paracétamol ou ibuprofène ou association des 2	Association ibuprofène-tramadol ou association ibuprofène-morphine orale
	Douleurs suspectes d'un abdomen chirurgical		Paracétamol	Morphine IV
	Brûlures non étendues et sans signes de gravité		Association paracétamol-ibuprofène ^(d)	Tramadol ou morphine orale
Infections ORL	Otite externe aiguë		Traitement local (antibiotiques + anesthésique) ^(e)	Traitement local (antibiotiques + anesthésique) ^(e) associé à du paracétamol et de l'ibuprofène ^(d)
	Otite moyenne aiguë		Association paracétamol-ibuprofène ^(d)	Réévaluer et si besoin tramadol ou morphine orale ^(f)
	Pharyngite		Paracétamol ou ibuprofène ^(d)	Association paracétamol-ibuprofène ^(a,g)
Stomatites	Mucite en oncologie		Tramadol ou morphine orale	Analgésie multimodale en hospitalisation
	Gingivo-stomatite		Association paracétamol-ibuprofène ^(d)	Tramadol ou morphine orale ^(h)

(a) : importance de l'anesthésie locorégionale ; (b) : l'association paracétamol-corticoïde peut également être proposée mais reste à être évaluée ; (c) hors nouveau-né ; (d) : en prescription courte pendant 48 à 72 heures ; (e) : en l'absence de perforation tympanique ; (f) : discuter de l'indication de paracétamol ; (g) : en cas d'odynophagie sévère, tramadol ou morphine (la prescription sous forme de gouttes permet un soulagement et une reprise de l'alimentation orale, mais si elle persiste, une nouvelle évaluation clinique à la recherche de complications est justifiée) ; (h) : hospitalisation en cas d'échec.

ANNEXE 12 : SPÉCIALITÉS ANTITUSSIVES DISPONIBLES EN FRANCE (83)

Antitussif antihistaminique

➤ **Alimémazine**

- THÉRALÈNE® comprimé et solution buvable
- THÉRALÈNE® sirop

➤ **Oxomémazine**

- HUMEX® TOUX SÈCHE OXOMÉMAZINE
- OXOMÉMAZINE ARROW
- OXOMÉMAZINE BIOGARAN
- OXOMÉMAZINE BIOGARAN CONSEIL
- OXOMÉMAZINE EG
- OXOMÉMAZINE MYLAN
- OXOMÉMAZINE SANDOZ
- OXOMÉMAZINE SANDOZ CONSEIL
- OXOMÉMAZINE TEVA
- OXOMÉMAZINE ZENTIVA
- OXOMÉMAZINE ZENTIVA LAB
- TOPLEXIL®

➤ **Priméthixène**

- CALMIXÈNE®

➤ **Prométhazine**

- FLUISÉDAL®
- RHINATHIOL® PROMÉTHAZINE

Les antitussifs opiacés

➤ **Dextrométorphan**

- BIOCADEXTRO®
- DEXTROCIDINE®
- HUMEX® TOUX SÈCHE DEXTROMÉTORPHANE
- PULMODEXANE®

- TUSSIDANE®

➤ **Noscapine**

- TUSSISÉDAL®

➤ **Pholcodine**

- BIOCALYPTOL®
- DIMÉTANE®
- HEXAPNEUMINE®
- POLÉRY® Enfant

Les autres antitussifs

➤ **Antitussifs non antihistaminiques non opiacés**

- CLARIX® TOUX SÈCHE Enfant
- PAXÉLADINE®

➤ **Hélicidine**

- HÉLICIDINE®

➤ **Homéopathie**

- BAUDRY® PÂTE PECTORALE
- DROSERA COMPLEXE No 64
- DROSETUX®
- HOMÉOQUINTYL®
- HOMÉORUB®
- IPECA COMPLEXE No 65
- PATES DE RÉGLISSE AU SAMBUCUS
- PÂTES PECTORALES BOIRON
- PERTUDORON®
- STODAL® granules
- STODAL® sirop
- STODALINE®

➤ **Phytothérapie**

- HERBION®
- LIERRE GRIMPANT COOPER
- LIERRE GRIMPANT HUMEXPHYT
- PROSPAN®

BIBLIOGRAPHIE

1. Population française par âge 2018 | Statistique [Internet]. Statista. [cited 2018 Apr 16]. Available from: <https://fr.statista.com/statistiques/472349/repartition-population-groupe-dage-france/>
2. Cloutier B, Ménard N. Pharma Fiches. 4ème édition. Gaëtan Morin éditeur; 2005. 624 p.
3. Buatois S, Le Merdy M, Labat L, Scherrmann J-M, Decleves X. Principales modifications pharmacocinétiques chez l'enfant. *Toxicol Anal Clin*. 2014 Sep 1;26(3):156–64.
4. Reboul Salze F. La recherche clinique en pédiatrie [Internet]. [cited 2018 Jan 11]. Available from: <https://www.inserm.fr/associations-de-malades/seminaires-de-formation-ketty-schwartz/annexes/recherche-clinique-en-pediatrie>
5. Les médicaments pédiatriques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cited 2017 Jul 21]. Available from: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-pediatriques>
6. Règlement (CE) N° 1901/2006 du parlement européen et du conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004. 2006, p. L 378/1–L 378/21.
7. Thi Thang HH. Développement et évaluation de médicaments à usage pédiatrique : masquage de goût du principe actif et fabrication de minigranules à désintégration rapide. Université du Droit et de la Santé - Lille II; 2012.
8. "Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population." Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), EMEA. 2001.
9. Pr G. Houin. Modifications de la pharmacocinétique en fonction de l'âge. In: *Pharmacocinétique*. Ellipses; 1990. p. 175–84.
10. LeBlanc PP, Aiache JM, Besner JG, Buri P, Lesne M, et collaborateurs. Influence du développement sur la pharmacocinétique des médicaments chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant. In: *Traité de biopharmacie et pharmacocinétique*. Troisième édition. Montréal: Vigot; 1997. p. 219–25.
11. Pons G. Pharmacocinétique normale et ses variations. In: *Pharmacologie et thérapeutique pédiatrique*. Flammarion; 1992. p. 18–22.
12. LeBlanc PP, Aiache JM, Besner JG, Buri P, Lesne M, et collaborateurs. Absorption. In: *Traité de biopharmacie et pharmacocinétique*. Troisième édition. Montréal: Vigot; 1997. p. 19–53.
13. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Mar;79(3):395–404.
14. LeBlanc PP, Aiache JM, Besner JG, Buri P, Lesne M, et collaborateurs. Distribution. In: *Traité de biopharmacie et pharmacocinétique*. Troisième édition. Montréal: Vigot; 1997. p. 161–78.
15. Friis-Hansen B. Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition: Kenneth D. Blackfan Memorial Lecture. *Pediatrics*. 1961 Aug 1;28(2):169–81.
16. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and

Children. *N Engl J Med*. 2003 Sep 18;349(12):1157–67.

17. Barker C, Nunn AJ, Turner S. Paediatrics. In: *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Fifth edition. Churchill Livingstone; 2012. p. 132–48.
18. Pacifici GM, Taddeucci-Brunelli G, Rane A. Clonazepam serum protein binding during development. *Clin Pharmacol Ther*. 1984 Mar 1;35(3):354–9.
19. Galetin A, Gertz M, Brian Houston J. Contribution of Intestinal Cytochrome P450-Mediated Metabolism to Drug-Drug Inhibition and Induction Interactions. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2010 Jan 1;25(1):28–47.
20. Tréluyer JM, Pons G. Quoi de neuf en pharmacologie pédiatrique ? *Arch Pédiatrie*. 2000 Dec 1;7(12):1330–8.
21. Blumenfeld YJ, Reynolds-May MF, Altman RB, El-Sayed YY. Maternal–fetal and neonatal pharmacogenomics: a review of current literature. *J Perinatol*. 2010 Sep;30(9):571–9.
22. de Wildt SN. Profound changes in drug metabolism enzymes and possible effects on drug therapy in neonates and children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011 Aug;7(8):935–48.
23. Blake MJ, Castro L, Leeder JS, Kearns GL. Ontogeny of drug metabolizing enzymes in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005 Apr 1;10(2):123–38.
24. Treluyer J-M, Jacqz-Aigrain E, Alvarez F, Cresteil T. Expression of CYP2D6 in developing human liver. *Eur J Biochem*. 1991 Dec 1;202(2):583–8.
25. Strassburg CP, Strassburg A, Kneip S, Barut A, Tukey RH, Rodeck B, et al. Developmental aspects of human hepatic drug glucuronidation in young children and adults. *Gut*. 2002 Feb;50(2):259–65.
26. Carrier O, Pons G, Rey E, Richard MO, Moran C, Badoual J, et al. Maturation of caffeine metabolic pathways in infancy. *Clin Pharmacol Ther*. 1988 Aug;44(2):145–51.
27. Pariente-Khayat A, Rey E, Gendrel D, Vauzelle-Kervroëdan F, Crémier O, d'Athis P, et al. Isoniazid acetylation metabolic ratio during maturation in children. *Clin Pharmacol Ther*. 1997 Oct;62(4):377–83.
28. LeBlanc PP, Aiache JM, Besner JG, Buri P, Lesne M, et collaborateurs. Elimination. In: *Traité de biopharmacie et pharmacocinétique*. Troisième édition. Montréal: Vigot; 1997. p. 179–213.
29. Coté CJ, Lerman J, Ward RM, Lugo RA, Goudsouzian N. Pharmacokinetics and Pharmacology of Drugs Used in Children. In: *A Practice of Anesthesia for Infants and Children (Fourth Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2009. p. 89–146.
30. Buatois S, Le Merdy M, Labat L, Scherrmann J-M, Declèves X. Principales modifications pharmacocinétiques chez l'enfant. *Toxicol Anal Clin*. 2014 Sep 1;26(3):156–64.
31. Anderson GD. Developmental pharmacokinetics. *Semin Pediatr Neurol*. 2010 Dec;17(4):208–13.
32. Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, Coulthard MG, Wilkins B, Cole M, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2009 Jan;24(1):67–76.

33. Sweeney DE, Vallon V, Rieg T, Wu W, Gallegos TF, Nigam SK. Functional maturation of drug transporters in the developing, neonatal, and postnatal kidney. *Mol Pharmacol*. 2011 Jul;80(1):147–54.
34. Le Marec C. Histoire de l'opium médicinal: Du pavot aux alcaloïdes de l'opium. *Douleurs Eval - Diagn - Trait*. 2004 Apr 1;5(2):83–98.
35. Jean B. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales* (4e ed.). Lavoisier; 2009. 1289 p.
36. Espinasse A, Abelard C, Tribodet M. La production de thébaïne, codéine et morphine à partir du genre *Papaver*. *Agronomie*. 1981;1(3):243–8.
37. UNODC. Observations sur les statistiques communiquées sur les stupéfiants. In: *Narcotic Drugs*. Organisation for Economic Co-operation and Development; 2017. p. 47–72.
38. Fletcher D. *Pharmacologie des opioïdes*. 2010 Dec 27
39. Beaulieu P. *Pharmacologie de la douleur*. PUM; 2005. 608 p.
40. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann Pharm Fr*. 2010 Jan;68(1):3–11.
41. Faculté de médecine de Strasbourg. Les analgésiques opiacés centraux [Internet]. [cited 2017 Oct 12]. Available from: http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_20_Les_analgésiques_centraux_septembre_2005.pdf
42. Gaveriaux-Ruff C. Le récepteur opioïde delta: une nouvelle cible thérapeutique pour la douleur mais plus encore... *Douleur Analgésie*. 2009 Dec 1;22(4):201–9.
43. Cesselin F. Les endomorphines et les récepteurs des opioïdes. *Trait - Union*. 1987 Dec 1;2(4):11–20.
44. Pattinson KTS. Opioids and the control of respiration. *BJA Br J Anaesth*. 2008 Jun 1;100(6):747–58.
45. Les médicaments des douleurs modérées à sévères - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. Available from: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur.html>
46. Inserm. Douleur [Internet]. 2016 [cited 2018 Aug 1]. Available from: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/douleur>
47. Montastruc J-L. Les antalgiques de palier 2 en pratique. *Douleurs Eval - Diagn - Trait*. 2005 Dec 1;6(6):347–54.
48. Fathallah N, Bouchard D, Parades V de. Les règles hygiéno-diététiques dans la constipation chronique de l'adulte : du fantasme à la réalité.... 2017 Aug 2;
49. Pepin G, Cheze M, Dumestre-Toulet V, Eysseric H, Labat L. Conduite automobile et opiacés : bases bibliographiques pour un consensus de la Société française de toxicologie analytique. *Toxicol Anal Clin*. 2015 Sep 1;27(3):153–64.
50. ANSM. Médicaments et conduite automobile [Internet]. 2009 [cited 2018 Aug 1]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/faff1e402339cd443a9894792f20d31d.pdf

51. CRAT. Codéine [Internet]. 2016 [cited 2018 Aug 1]. Available from: <http://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=codéine>
52. Le Quan Sang K-H, Levacher M, Thalabard J-C. Liens métaboliques entre la codéine et la morphine. *Sci Sports*. 2005 Aug 1;20(4):218–21.
53. Chen ZR, Somogyi AA, Reynolds G, Bochner F. Disposition and metabolism of codeine after single and chronic doses in one poor and seven extensive metabolisers. *Br J Clin Pharmacol*. 1991 Apr;31(4):381–90.
54. Chèze M. Opiacés, opioïdes et produits de substitution : toxicologie. 2015 Jul 30;
55. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Apr;95(4):376–82.
56. Thorn CF, Klein TE, Altman RB. Codeine and morphine pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Jul;19(7):556–8.
57. HAS. Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine. Rapport d'élaboration [Internet]. 2016 [cited 2018 Jan 21]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-02/prise_en_charge_medicamenteuse_de_la_douleur_chez_l'enfant_alternatives_a_la_codéine_-_rapport_delaboration.pdf
58. Centre d'étude et de traitement de la douleur de l'adulte et de l'enfant, CHU Bicêtre, et groupe Pédiadol, FRA, E F-C. La codéine, comment s'en passer ? A propos de la restriction d'utilisation de la codéine avant douze ans et après amygdalectomie
. *Médecine Enfance*. 2014 mai;34(5):142–4.
59. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012 [cited 2018 Jan 31]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138354/>
60. Racoosin JA, Roberson DW, Pacanowski MA, Nielsen DR. New evidence about an old drug--risk with codeine after adenotonsillectomy. *N Engl J Med*. 2013 Jun 6;368(23):2155–7.
61. Goldman JL, Baugh RF, Davies L, Skinner ML, Stachler RJ, Brereton J, et al. Mortality and major morbidity after tonsillectomy: etiologic factors and strategies for prevention. *The Laryngoscope*. 2013 Oct;123(10):2544–53.
62. Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, Malkin B, Ross C, Neely MN, et al. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):e1343–7.
63. MacDonald N, MacLeod SM. Has the time come to phase out codeine? *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2010 Nov 23;182(17):1825.
64. Tremlett M, Anderson BJ, Wolf A. Pro-con debate: is codeine a drug that still has a useful role in pediatric practice? *Paediatr Anaesth*. 2010 Feb;20(2):183–94.
65. European Medicines Agency. Assessment report for codeine-containing medicinal products indicated in the management of pain in children [Internet]. 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Codeine_

containing_medicinal_products/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500147065.pdf

66. European Medicines Agency. Codeine-containing medicines [Internet]. EMA. [cited 2018 Feb 16]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine-containing_medicines/human_referral_prac_000008.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
67. European Medicines Agency. Restrictions d'utilisation de la codéine pour soulager la douleur chez les enfants – Le CMDh approuve la recommandation du PRAC. 2013.
68. European Medicines Agency. Codeine-containing medicinal products for the treatment of cough or cold in paediatric patients [Internet]. EMA. [cited 2018 Feb 18]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine_containing_medicinal_products_for_the_treatment_of_cough_and_cold_in_paediatric_patients/human_referral_prac_000039.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
69. European Medicines Agency. Assessment report : Codeine containing medicinal products for the treatment of cough and/or cold in paediatric patients [Internet]. 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Codeine_cough_or_cold_in_children/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500186522.pdf
70. Comment substituer la codéine après amygdalectomie chez l'enfant de moins de 12 ans ? Recommandation de la Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale*. 2014 Sep 1;131(4):217–22.
71. Orliaguet G, Hamza J, Couloigner V, Denoyelle F, Lorient M-A, Broly F, et al. A case of respiratory depression in a child with ultrarapid CYP2D6 metabolism after tramadol. *Pediatrics*. 2015 Mar;135(3):e753–5.
72. Probable association of neonatal death with the use of tramadol to treat labour pain – *Signa Vitae* [Internet]. [cited 2018 Mar 10]. Available from: <http://www.signavitae.com/2012/10/probable-association-of-neonatal-death-with-the-use-of-tramadol-to-treat-labour-pain/>
73. Définition et aspect nosologique de la toux chronique de l'enfant. *Arch Pédiatrie*. 2001 Aug 1;8:597–9.
74. European Commission. State of Paediatric Medicines in the UE. 10 years of the EU Paediatric Regulation [Internet]. 2017. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childrensmedicines_report_en.pdf
75. Paediatric Medicines Office, Product Development Scientific Support Department, European Medicines Agency. Report to the European Commission on companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the Paediatric Regulation and on the companies that have failed to comply with any of the obligations in this regulation [Internet]. 2016. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2015_annual_report.pdf
76. Ordre National des Pharmaciens. Pharmacien adjoint d'officine [Internet]. [cited 2018 Mar 14]. Available from: <http://www.ordre.pharmacien.fr/index.php/Le-pharmacien/Le-metier-du-pharmacien/Fiches-metiers/Pharmacie/Pharmacien-adjoint-d-officine>
77. Information du patient par le pharmacien en officine. *Médecine Droit*. 2016 Jun

1;2016(138):70–81.

78. Vidal. Rédaction des ordonnances (principes généraux) [Internet]. [cited 2018 Mar 18]. Available from: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id14189.htm#medicaments>
79. Ordre National des Pharmaciens. Qu'est-ce que le Dossier Pharmaceutique ? [Internet]. [cited 2018 Mar 19]. Available from: <http://www.ordre.pharmacien.fr/index.php/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
80. Schweitzer L. Le DMP ou comment constituer un gigantesque fichier des données de santé. *Termin Technol Inf Cult Société*. 2012 Oct 1;(111):91–111.
81. Le devoir d'information et de conseil du pharmacien d'officine : de l'exigence déontologique à l'obligation légale. *Médecine Droit*. 2007 Jul 1;2007(85):130–7.
82. Le conseil en pédiatrie à l'officine. *Actual Pharm*. 2008 Apr 1;47(473):45–6.
83. Les médicaments contre la toux de l'enfant - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cited 2018 Mar 10]. Available from: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/toux-enfant.html>



REÇU Faculté de Pharmacie
de Lille

20 AVR. 2018

Rép: 3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : Bocquet Capucine INE : 0901059941E

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 07 10 2018 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Pauling

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : KARLIA Prénom : Nicolas

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 20/04/18
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : G.RESSIER Prénom : Bernard

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 20/04/18
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen
D. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : BOCQUET
Prénom : Capucine

Titre de la thèse :

**PHARMACOCINÉTIQUE DES MÉDICAMENTS CHEZ L'ENFANT :
CAS PARTICULIER DE LA CODÉINE**

Mots-clés :

pharmacocinétique, enfant, nouveau-né, recherche clinique, règlement pédiatrique, codéine, opioïdes, état des lieux, alternatives thérapeutiques, procédures.

Résumé :

Les enfants représentent aujourd'hui près de 24 % de la population française. L'administration d'un traitement sûr et efficace à un enfant nécessite de garder en mémoire l'importante variabilité de l'efficacité des médicaments et les changements constants en terme de pharmacocinétique que subit l'organisme dans cette période de la vie.

Peu de médicaments sont parfaitement adaptés à cette population particulière. Chez l'enfant, l'utilisation des médicaments et les formes pharmaceutiques qui n'ont pas été testées en pédiatrie augmentent le risque d'effets indésirables. Ce fut le cas de la codéine, prodrogue transformée en morphine par le cytochrome P450 2D6 dont l'activité varie en fonction de l'âge de l'enfant.

Le développement de la recherche clinique en pédiatrie et essentiellement l'adoption du règlement pédiatrique européen en 2007 a eu des répercussions très importantes sur le développement des médicaments à usage pédiatrique.

Le pharmacien d'officine, de par son rôle essentiel, garantit la sécurité d'utilisation des médicaments chez les enfants.

Membres du jury :

Président : Mr. GRESSIER Bernard

Professeur de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille
Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier d'Armentières

Assesseur(s) : Mr. KAMBIA K. Nicolas

Maître de Conférences en pharmacologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mme VILLETTE Margot

Docteur en Pharmacie, Barlin