



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 février 2012
EMA/890819/2011 rev.1
EMA/H/A-31/1292

Questions et réponses relatives à l'examen des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la pholcodine

Résultat d'une procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée

L'Agence européenne des médicaments a terminé un examen de la sécurité et de l'efficacité de la pholcodine, à la suite de craintes que son utilisation fasse courir aux patients un risque de développer des réactions anaphylactiques (allergiques graves) aux agents bloquants neuromusculaires utilisés pendant des actes chirurgicaux. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a conclu que les preuves existantes concernant ce risque sont faibles et que les bénéfices de la pholcodine restent supérieurs à ses risques. Il a dès lors recommandé que toutes les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la pholcodine soient maintenues dans l'ensemble de l'Union européenne (UE).

Qu'est-ce que la pholcodine?

La pholcodine est un médicament opioïde utilisé dans le traitement de la toux non productive (toux sèche) chez les enfants et les adultes. Elle agit directement dans le cerveau, où elle diminue le réflexe de la toux en réduisant les signaux nerveux transmis aux muscles qui interviennent dans la toux.

La pholcodine est utilisée comme supprimeur de la toux depuis les années 1950. Des médicaments contenant de la pholcodine sont actuellement approuvés dans l'UE, dans les pays suivants: Belgique, France, Irlande, Lituanie, Luxembourg, Malte, Slovaquie, Espagne et Royaume-Uni; ils sont soit soumis à prescription médicale, soit délivrés sans ordonnance. Ils peuvent être disponibles sous la forme de sirops, solutions buvables, suppositoires, comprimés et gélules, sous différentes désignations commerciales et comme médicaments génériques.

Quelles étaient les raisons de l'examen de la pholcodine?

Au moment de l'examen, les médicaments contenant de la pholcodine avaient été retirés du marché en Suède (dans les années 1980) et en Norvège (en 2007). En 2009, une étude indiquant que la réduction de la consommation de pholcodine dans ces pays était associée à une baisse des déclarations de réactions anaphylactiques aux agents bloquants neuromusculaires (ABNM) a été publiée. Les ABNM



sont utilisés dans des procédures d'urgence dans les hôpitaux, afin d'empêcher les mouvements musculaires spontanés au cours des opérations chirurgicales. D'autres publications, en 2010 et 2011, des mêmes auteurs étayaient l'hypothèse selon laquelle l'utilisation de pholcodine peut augmenter la probabilité de développer une réaction anaphylactique chez les patients, lorsqu'ils sont exposés à un ABNM. En France, des données de rapports spontanés suggéraient également une hausse de 25 % des réactions anaphylactiques aux ABNM, coïncidant avec un accroissement de 9 % de l'utilisation de la pholcodine.

En conséquence, l'agence française des médicaments a modifié le statut de prescription de ces médicaments en France, qui est passé de «médicament disponible sans ordonnance» à «médicament délivré uniquement sur ordonnance», et a demandé au CHMP de procéder à une évaluation complète du rapport bénéfice/risque de la pholcodine et de publier un avis visant à déterminer si les autorisations de mise sur le marché des produits contenant de la pholcodine devaient être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées dans l'ensemble de l'UE.

Quelles données ont été examinées par le CHMP?

Le CHMP a examiné toutes les données disponibles sur les effets de la pholcodine utilisée comme antitussif. Pour évaluer la sécurité de la pholcodine, le comité a examiné les résultats d'études précliniques et cliniques, des données ultérieures à la mise sur le marché, des études épidémiologiques et des données issues de la littérature publiée. Un groupe d'experts en immunologie et en anesthésie a également été réuni pour se prononcer à cet égard.

Quelles ont été les conclusions du CHMP?

Concernant les bénéfices de la pholcodine, le CHMP a noté qu'il existe un volume important de données démontrant l'efficacité des opioïdes dans la prise en charge de la toux non productive et que la pholcodine est utilisée depuis plusieurs décennies. En ce qui concerne la sécurité, la majorité des effets indésirables signalés avec la pholcodine sont ceux fréquemment observés avec des médicaments opioïdes.

L'hypothèse selon laquelle l'utilisation de la pholcodine pourrait déclencher des réactions anaphylactiques aux ABNM repose sur la production par l'organisme d'anticorps dirigés contre la pholcodine, qui déclenchent finalement des réactions aux ABNM («sensibilisation croisée»). Le CHMP a estimé que, malgré la plausibilité biologique de cette hypothèse, les données disponibles sont faibles et ne sont pas totalement cohérentes. Le comité a noté que l'étude menée en Suède et en Norvège a porté sur les changements des fréquences de déclaration de réactions indésirables aux ABNM après le retrait de ces médicaments, sans établir de façon convaincante un lien causal avec l'utilisation de pholcodine. Une sensibilisation croisée a également été observée dans des pays où la pholcodine n'est pas commercialisée, suggérant que d'autres substances peuvent aussi déclencher une sensibilisation croisée et que les variations observées dans les fréquences de signalement peuvent s'expliquer par d'autres facteurs. Par conséquent, le CHMP a conclu que les preuves existantes n'étaient pas la conclusion selon laquelle l'utilisation de médicaments contenant de la pholcodine présente un risque de développer des réactions anaphylactiques aux ABNM. Le comité a néanmoins recommandé de réaliser une nouvelle étude après mise sur le marché, portant sur la possibilité d'une association entre la pholcodine et les réactions anaphylactiques aux ABNM.

Sur la base de l'évaluation des données actuellement disponibles et de la discussion scientifique menée en son sein, le CHMP a estimé que les bénéfices des médicaments contenant de la pholcodine restent supérieurs à leurs risques. Le comité a dès lors recommandé le maintien de toutes les autorisations de mise sur le marché pour ces médicaments.

Quelles sont les recommandations pour les patients et les professionnels de la santé?

- Il est rappelé aux patients et aux professionnels de la santé que les bénéfices de la pholcodine restent supérieurs à ses risques pour le traitement de la toux non productive. Aucun nouveau risque n'a été identifié avec la pholcodine.
- Les patients sous médicaments contenant de la pholcodine peuvent continuer à les prendre et doivent prendre contact avec leur médecin ou pharmacien, s'ils se posent des questions concernant leur traitement.

La Commission européenne a adopté une décision le 17 février 2012.