

Le retrait du dextropropoxyphène

Chronique d'une mort annoncée

Le Comité des médicaments à usage humain de l'EMA (Agence européenne d'évaluation des médicaments) a émis un avis défavorable au maintien sur le marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène (DXP). Cet avis, s'il est confirmé par la Commission européenne, conduira au retrait du marché de toutes les spécialités contenant du DXP dans l'Union européenne. Ce retrait sera progressif, pour permettre aux pays concernés de prendre les dispositions nécessaires à sa mise en œuvre dans de bonnes conditions. L'Afssaps envisage que le retrait définitif des spécialités pharmaceutiques contenant du DXP intervienne dans un délai de l'ordre d'un an, afin notamment de permettre aux professionnels de santé d'envisager la meilleure alternative antalgique pour leurs patients, dans le cadre des recommandations de prise en charge de la douleur qui seront définies par un groupe d'experts.

Ce communiqué de l'Afssaps, publié le 25 juin 2009, confirme que l'Agence se range à l'avis défavorable émis par l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) pour le maintien sur le marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène (DXP).

Pour surprenante qu'elle soit, dans la mesure où l'association du DXP au paracétamol (PC) est très largement prescrite en France et créditée d'une excellente tolérance, cette décision

ne survient pas comme un coup de tonnerre dans un ciel sans nuage. **La controverse autour du DXP est ancienne**, alimentée aussi bien par certains praticiens que par une presse souvent délibérément hostile. Un peu d'histoire...

Un bref historique du DXP

Le DXP, opioïde faible, apparu dans les années 50 aux États-Unis, est devenu l'un des antalgiques les plus prescrits au monde, notamment par son association au PC (co-proxamol). En France, il a existé jusqu'en

2001 sous forme non associée (Antalvic), dosé à 65 mg de chlorhydrate par comprimé. Initialement utilisé dans la douleur postopératoire, il s'est avéré peu efficace, comparable à 500 mg de PC, 50 mg de tramadol, ou 60 mg de codéine.

Toutefois, en raison du manque d'études contrôlées à l'époque, il est difficile de connaître la place exacte du DXP pour le traitement de la douleur chronique. Il a été délaissé au profit de l'association DXP/PC, qui a bénéficié d'un véritable engouement de la part des patients et des médecins prescripteurs. Sur le marché français, deux présentations étaient disponibles :

- DPP + PC (Di-Antalvic et génériques) ;
- DPP + PC + caféine (Propofan et génériques).

Des chiffres de vente impressionnants...

Malgré une efficacité que certains ont voulu considérer comme insuffisante, faute d'études cliniques suffisamment documentées et malgré les effets secondaires indiscutables imputables au produit, Di-Antalvic, créé en 1964, était quantitativement, en 2007, le 28^e médicament le plus remboursé avec 7,4 millions de boîtes prescrites. Entre 1989 et 1999, les ventes ont été multipliées par soixante-dix. 95 % de la prescription de l'association DXP/PC au niveau européen se fait en France. **Il existe actuellement sur le marché français plus de 30 spécialités contenant DXP et PC, parfois associés à la codéine.**

... Mais de nombreux détracteurs

Toutefois, depuis de nom-

breuses années, se manifestent en France un certain nombre de détracteurs, décidés à obtenir coûte que coûte son retrait, considérant comme trop importants les risques encourus pour une efficacité modeste.

La liste de leurs griefs est particulièrement longue, portant essentiellement sur **la sécurité d'emploi**, et tentant de faire de l'association DXP/PC un produit de très haute dangerosité :

- pharmacodépendance ;
- effet psychodysléptique lié aux opiacés ;
- intoxications graves avec dépression respiratoire majeure ;
- troubles de la conscience ;
- collapsus ;
- troubles du rythme cardiaque ;
- crises comitiales ;
- toutes manifestations aggravées par la prise concomitante d'alcool ou de dépresseurs centraux.

Par ailleurs, selon eux, il existe de forts risques d'intoxication hépatique, les effets nocifs du DXP se conjuguant aux effets hépatotoxiques du PC. Il faudrait y adjoindre les céphalées, les hypoglycémies, les interactions médicamenteuses, notamment avec la carbamazépine...

À ce sombre tableau, les partisans du retrait ajoutent volontiers l'association pharmacocinétique illogique de 2 principes actifs aux demi-vies différentes, et donc d'efficacité discutable : celle du DXP est de 15 heures, celle de son métabolite actif, le nor-propoxyphène, de 23 heures, tandis que la demi-vie du PC est de 2 heures¹.

Peu de décès en France

Comment expliquer dans ce cas l'importance du nombre de boîtes vendues et le taux minime d'accidents rapportés en

France ? 8 à 10 millions de malades prennent régulièrement le Di-Antalvic ou l'un de ses génériques ; or le chiffre de décès relevés n'est que de 7 par an, en général liés à un surdosage accidentel ou volontaire.

Les données de pharmacovigilance dans certains pays étrangers sont autrement alarmantes : le nombre de décès retrouvés (200/an en Suède pour 9 millions d'habitants, 300 à 400/an au Royaume-Uni pour 60 millions d'habitants) dans le contexte d'intoxications volontaires ou accidentelles a conduit en 2005 ces 2 pays à retirer du marché l'association DXP/PC.

Plus de morts aux USA

Plus de 2 000 décès (hors suicides) ont été enregistrés aux USA entre 1981 et 1999. En 2006 et 2007, 65 effets indésirables graves du DXP ont été recensés dans la base de pharmacovigilance américaine, dont 78 %

En France, 8 à 10 millions de malades prennent régulièrement le Di-Antalvic ou l'un de ses génériques ; or le chiffre de décès relevés n'est que de 7 par an, en général liés à un surdosage accidentel ou volontaire.

pour l'association avec le PC : troubles psychiatriques ou cardiaques, surdosages accidentels, chez des patients de plus de 65 ans dans 40 % des cas.

Des observations d'interactions médicamenteuses ont fait en outre évoquer une potentialisation d'effets indésirables graves, notamment cardiaques. Aux États-Unis, le retrait envisagé suscite déjà quelques interrogations²...

Certains facteurs propres à la France pourraient être à l'origine des divergences avec les données communiquées par le Royaume-Uni et la Suède. **Dans notre pays, les boîtes de**

médicaments à base de PC ne peuvent contenir plus de 8 g de PC par boîte, alors que l'on

ne retrouve pas de telles limitations dans les pays concernés. Le conditionnement de l'association DXP/PC contient une faible quantité des 2 principes actifs.

L'ingestion volontaire, dans un but d'autolyse, est rapidement limitée par les nausées et vomissements induits, quasi systématiques. Par ailleurs, dans les tentatives de suicide en France, d'autres classes thérapeutiques sont plus généralement impliquées, comme les benzodiazépines...

En 2005, les résultats d'une première enquête menée par le réseau des centres antipoison et de pharmacovigilance français, concernant les intoxications aiguës au DXP, avaient mis en évidence un nombre de décès très nettement inférieur à celui observé en Suède et au Royaume-Uni³.

La première décision de l'Afssaps

À la suite des attaques contre le maintien du produit en France, l'Afssaps a décidé la mise en place en 2006, auprès des centres anti-poison, d'une nouvelle enquête d'évaluation des risques liés au surdosage des antalgiques de palier II (DXP, tramadol, codéine). La toxicité de la codéine était moindre que celle du DXP, celle du tramadol supérieure à celle de l'association DXP/PC et de la codéine, qu'il s'agisse d'effets secondaires graves de décès. Dans ces conditions, l'Afssaps avait considéré que ces données ne



Liste des médicaments contenant du DXP publiée par l'Afssaps

- Dextroref Gélule
- Di Dolko 30 mg / 400 mg Gélule
- Di-Antalvic Gélule
- Dialgirex Gélule
- Dialgo Gélule
- Propofan Comprimé
- Dextropropoxyphène Paracétamol Actavis 30 mg 400 mg Gélule
- Dextropropoxyphène Paracétamol Almus 30 mg 400 mg Gélule
- Dextropropoxyphène Paracétamol Alter 30 mg 400 mg Gélule
- Dextropropoxyphène Paracétamol Arrow 30 mg 400 mg Gélule
- Dextropropoxyphène Paracétamol Biogaran 30 mg 400 mg Gélule
- Dextropropoxyphène Paracétamol Cristers 30 mg 400 mg Gélule
- Dextropropoxyphène Paracétamol Eg 30 mg 400 mg Gélule
- Dextropropoxyphène Paracétamol Isomed 30 mg 400 mg Gélule
- Dextropropoxyphène Paracétamol Mylan 30 mg 400 mg Gélule
- Dextropropoxyphène Paracétamol Qualimed 30 mg 400 mg Gélule
- Dextropropoxyphène Paracétamol Ratiopharm 30 mg 400 mg Gélule
- Dextropropoxyphène Paracétamol Rpg 30 mg 400 mg Gélule
- Dextropropoxyphène Paracétamol Sandoz 30 mg 400 mg Gélule
- Dextropropoxyphène Paracétamol Teva 30 mg 400 mg Gélule
- Dextropropoxyphène Paracétamol Zydus 30 mg 400 mg Gélule
- Dextropropoxyphène Paracétamol Caféine Almus 27 mg 400 mg 30 mg Comprimé
- Dextropropoxyphène Paracétamol Caféine Alter 27 mg 400 mg 30 mg Comprimé
- Dextropropoxyphène Paracétamol Caféine Arrow 27 mg 400 mg 30 mg Comprimé
- Dextropropoxyphène Paracétamol Caféine Biogaran 27 mg 400 mg 30 mg Comprimé
- Dextropropoxyphène Paracétamol Caféine Eg 27 mg 400 mg 30 mg Comprimé
- Dextropropoxyphène Paracétamol Caféine Isomed 27 mg 400 mg 30 mg Comprimé
- Dextropropoxyphène Paracétamol Caféine Mylan 27 mg 400 mg 30 mg Comprimé
- Dextropropoxyphène Paracétamol Caféine Qualimed 27 mg 400 mg 30 mg Comprimé
- Dextropropoxyphène Paracétamol Caféine Ratiopharm 27 mg 400 mg 30 mg Comprimé
- Dextropropoxyphène Paracétamol Caféine Rpg 27 mg 400 mg 30 mg Comprimé
- Dextropropoxyphène Paracétamol Caféine Sandoz 27 mg 400 mg 30 mg Comprimé
- Dextropropoxyphène Paracétamol Caféine Teva 27 mg 400 mg 30 mg Comprimé
- Dextropropoxyphène Paracétamol Caféine Winthrop 27 mg 400 mg 30 mg Comprimé
- Dextropropoxyphène Paracétamol Caféine Zydus 27 mg 400 mg 30 mg Comprimé

justifiaient pas de remise en cause de l'usage du DXP, mais une simple surveillance des risques liés à l'usage des antalgiques de palier II. Compte tenu des profondes différences constatées entre les

différents pays européens, la Commission européenne a saisi le Comité des médicaments à usage humain de l'EMA. Celui-ci a considéré, après évaluation du bénéfice-risque, que « les preuves d'efficacité théra-

peutique étaient insuffisantes au regard du risque de décès, en cas de surdosage accidentel ou volontaire. Il a conclu qu'aucune mesure complémentaire permettant de minimiser le risque ne pourrait être suffisante pour éviter les conséquences graves d'un surdosage. Le retrait recommandé de l'association DXP/PC devrait intervenir de façon progressive pour permettre aux pays concernés de prendre les dispositions nécessaires à sa mise en œuvre ».

L'Afssaps résiste, mais s'incline

L'Afssaps n'a pas été sans réagir à cette décision, se prononçant clairement pour « le maintien de l'association DXP/PC, compte tenu notamment d'un profil de sécurité d'emploi satisfaisant dans des conditions normales d'utilisation, et de pratiques différentes en France dans le choix des médicaments en cas d'intoxication médicamenteuse volontaire, mais aussi dans le mode de conditionnement de ces produits et leurs conditions de délivrance. »

Elle a fait également valoir les études comparatives les plus récentes qu'elle a fait effectuer sur les effets indésirables, et les décès enregistrés avec les principaux antalgiques de palier II. « Les résultats font ressortir que l'association DXP/PC n'est pas le type de produit qui présente le risque le plus élevé au regard du niveau de consommation, sur la base des données françaises. De plus, ces médicaments, qui sont utilisés de longue date, disposent en conséquence d'un important recul en pratique clinique »...

Pour toutes ces raisons, l'Afssaps a estimé à ce stade que l'impact d'un retrait sur la santé publique était « très incertain » dans le contexte fran-

çais. Malgré ces arguments, lors du vote européen à la majorité, la France a été mise en minorité, par un certain nombre de pays n'ayant rien contre le retrait, puisque le produit est quasi absent de leur marché.

L'évolution des textes au plan européen impose un partage concerté de la sécurité sanitaire. L'Afssaps a été contrainte de s'incliner devant l'EMEA. Les avis de l'EMEA sont transmis à la Commission européenne, qui dispose de 67 jours ouvrables pour se prononcer et suit généralement les avis de l'EMEA... Il n'y aura donc plus, selon toute vraisemblance, de prescriptions nouvelles de spécialités contenant du DXP.

L'Afssaps invite les patients à contacter leur médecin, « sans urgence, par exemple dans le cadre du renouvellement de leur ordonnance, afin que leur traitement soit reconsidéré ». Enfin, « pour les patients pour lesquels aucune alternative satisfaisante n'aura été trouvée à l'issue de la phase de retrait progressif, l'Afssaps étudiera la possibilité de pouvoir autoriser un accès encadré à la prescription ».

La réaction des praticiens

Les réactions à cette décision ont été nombreuses, tant de la part de patients frustrés des avantages d'un produit auquel ils étaient accoutumés, que des praticiens, confrontés à l'impossibilité de trouver des solutions de remplacement. Aucune n'a été proposée par l'EMEA.

Au Royaume-Uni, une écrasante majorité de prescripteurs ont, en vain, plaidé pour son maintien. Est-il éthiquement défendable de priver les patients douloureux du seul médicament qui les soulage ?

Consciente des problèmes posés, l'Afssaps a mis en route du 2 au 15 septembre une enquête dite « d'impact », « à l'attention des médecins généralistes, de la Société française d'étude et de traitement de la douleur, de la Société française de rhumatologie, de la Société française de chirurgie orthopédique et traumatique, des chirurgiens-dentistes », leur demandant de remplir 4 pages de questions concernant l'usage du produit au cours de leur exercice, et la manière dont celui-ci a évolué, ou évoluera lors du retrait de l'association. Il sera sans nul doute intéressant d'en analyser les résultats⁴.

L'avis de l'Académie de médecine

L'Académie de médecine plaide vivement en faveur du **maintien du produit**, et sa prise de position résume les préoccupations des partenaires concernés : elle juge que les risques de détournement ou de mésusage de l'association DXP/PC sont faibles en France, que celle-ci répond au besoin d'antalgiques de puissance moyenne, et que le nombre restreint de médicaments de ce niveau est à souligner. Elle regrette que la recommandation européenne

ne propose pas de solution de remplacement. Dans ces conditions, l'Académie recommande⁵ :

- « **une analyse objective et documentée** du rapport bénéfice/risque réel de l'association DXP/PC ;
- **une analyse approfondie des conséquences d'un retrait** de cette association dans notre pays ;
- l'étude prospective des **reports inévitables de prescription**, des avantages et inconvénients des médicaments de substitution qui seraient alors proposés ;
- **une information claire et motivée de la Commission européenne** qui doit statuer sur cette recommandation et la rendre éventuellement exécutoire, sachant qu'une majorité de praticiens français et l'Afssaps y sont opposées ;
- **un moratoire permettant de poursuivre les traitements** en cours et d'étudier sérieusement et sans précipitation toutes les conséquences d'une application de cette recommandation ;
- **le refus de toute décision hâtive**, émotionnelle, sans évaluation suffisante des risques spécifiques ».

Rien, à ce jour, ne permet de dire qu'elle sera entendue... ■

Michel Bodin, médecin



Références

1. Controverse sur le dextropropoxyphène. Revue du Rhumatisme 2009, 76 : 599-601.
2. Ottewill L, Walker DJ. Co-proxamol : where have all the patients gone? Rheumatology 2008 ; 47 : 375.
3. Afssaps. Point d'information sur l'association DPP/PC à la suite de l'évaluation par les centres anti-poison. Communiqué de Presse, 28 juillet 2005.
4. <http://www.formunof.org/IMG/pdf/Enquete/RetraitDXPparactamol.pdf>.
5. <http://www.academie-medecine.fr/detail/Publication.cfm>.

RÉSERVEZ VOS DATES

3^{es} RENCONTRES DE L'OFFICINE

30-31 janvier 2010 - 1^{er} février 2010