

Juin 2009

MEDICAMENTS CONTENANT L'ASSOCIATION DEXTROPROPOXYPHÈNE / PARACÉTAMOL :

Recommandation de l'EMA de retrait de ces médicaments à la suite de l'évaluation européenne et avis divergent de l'Afssaps

Résumé

L'association dextropropoxyphène /paracétamol (DXP/PC) est un médicament antalgique de niveau II¹, disponible en France depuis 1964 sur prescription médicale. Il est indiqué pour traiter les douleurs modérées à intenses et/ou résistantes aux antalgiques dits de niveau I².

Cette association présente une efficacité comparable à l'association aspirine-codéine et une efficacité supérieure à celle du dextropropoxyphène seul³.

En 2004, la réévaluation du rapport bénéfice-risque des médicaments contenant du DXP, en Suède et au Royaume-Uni, a conduit ces deux pays à retirer du marché l'association DXP/PC. Cette décision a été motivée par le nombre important de décès retrouvés dans ces deux pays (200/an en Suède et entre 300 et 400/an au Royaume-Uni), dans le contexte d'intoxications volontaires (tentatives de suicide) ou accidentelles à ce médicament.

En France, dans des conditions normales d'utilisation, ce médicament n'a fait l'objet d'aucun signal particulier de pharmacovigilance qui aurait justifié la réévaluation de son rapport bénéfice/risque. Son profil de sécurité d'emploi est bien connu et satisfaisant. En surdosage, lors d'intoxications volontaires, le nombre de décès dus à ce médicament est estimé à 65 par an en France.

Cette différence entre les données des pays concernés est liée notamment :

- à des pratiques différentes d'un pays à un autre, quant au choix des médicaments pris lors d'intoxications médicamenteuses volontaires;
- à la limitation en France de la dose maximale par boîte de DXP (600 mg), et de paracétamol (8g)

En juin 2009, à la suite d'une réévaluation européenne des données d'efficacité et de sécurité visant à harmoniser le statut des médicaments contenant du DXP dans l'Union européenne, l'EMA a émis un avis défavorable à leur maintien sur le marché. Cet avis, s'il est confirmé par une décision de la Commission européenne, conduira au retrait de toutes les spécialités contenant du DXP dans l'Union européenne.

Cette décision incitera l'Afssaps à prendre des mesures, notamment la constitution d'un groupe d'experts chargé d'émettre de nouvelles recommandations sur la prise en charge de la douleur.

L'Afssaps souhaite préciser les raisons qui l'ont conduite à prendre une position différente dans le cadre de cette réévaluation, et qui l'amènent à s'interroger fortement sur l'impact de santé publique d'une décision de retrait, compte tenu notamment des données comparatives récemment actualisées entre les niveaux de risque, en surdosage, du DXP et de certaines substances qui devraient être utilisées plus largement en cas d'indisponibilité de l'association, en particulier le tramadol.

Aux Etats-Unis, la FDA devrait faire connaître ses conclusions sur le maintien ou non des spécialités contenant du DXP à la fin du mois de juin 2009.

¹ Antalgiques de niveau II : dextropropoxyphène, tramadol, codéine, seul ou associé au paracétamol

² Antalgiques de niveau I: paracétamol, ibuprofène, salicylés

³ Moore RA, Collins S, Rees J, Derry S, McQuay HJ. Single dose oral dextropropoxyphen, alone and with paracetamol (acetaminophen), for postoperative pain. Cochrane Database of Systematic Review 2009, Issue 2

Introduction

L'association dextropropoxyphène/paracétamol (DXP/PC) est un médicament antalgique de niveau II, disponible en France depuis 1964 sur prescription médicale. Il est indiqué pour traiter les douleurs modérées à intenses et/ou résistantes aux antalgiques de niveau I.

Une trentaine de spécialités disposant d'une AMM est à ce jour commercialisée en France (Cf annexe I). Ainsi, en 2008, environ 70 millions de boîtes ont été délivrées correspondant à une exposition estimée à 240 millions jours de traitement.

L'association présente une efficacité comparable à l'association aspirine-codéine et une efficacité supérieure à celle du dextropropoxyphène seul.

En France, dans des conditions normales d'utilisation, ce médicament n'a fait l'objet d'aucun signal particulier de pharmacovigilance qui aurait justifié la réévaluation de son rapport bénéfice/risque. Son profil de sécurité d'emploi est bien connu et satisfaisant.

Dans l'Union européenne :

- 7 pays commercialisent l'association DXP/paracétamol (Belgique, Chypre, France, Luxembourg, Malte, Norvège, Portugal) ;
- 9 pays commercialisent le DXP seul (Belgique, Danemark, Grèce, Espagne, Finlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Suède).

Les médicaments concernés sont enregistrés selon des procédures nationales. Des disparités existent selon les pays entre les spécialités contenant du DXP, par exemple en termes d'indication, de dosages, de conditionnements, de statut de prescription.

Historique : 2003-2005

En 2004 et 2005, deux pays de l'Union européenne ont pris des mesures restrictives à l'égard des spécialités contenant du DXP :

- En Suède, après évaluation des données disponibles, le nombre annuel de décès dû aux intoxications au DXP a été estimé à 200, pour une population de 9 millions d'habitants. Le rapport bénéfice-risque a été considéré positif pour les spécialités contenant du DXP seul (indication : traitement des douleurs modérées à sévères dans certaines populations), et négatif pour les associations fixes contenant du DXP (DXP/ paracétamol, DXP/ aspirine). Ces associations ont par conséquent été retirées du marché suédois en 2005. Des mesures visant à limiter les risques liés au surdosage ont été mises en place pour les spécialités contenant du DXP seul (réduction du nombre de comprimés par conditionnement, suivi des cas d'intoxication et de décès liés au DXP).
- Au Royaume-Uni, le nombre annuel de décès dus aux intoxications au DXP a été estimé entre 300 et 400, pour une population de 60 millions d'habitants. Il s'agissait de :
 - 20% d'intoxications accidentelles
 - 80% de d'intoxications volontaires, correspondant à 20% des suicides toxiques et 5% des suicides toutes causes confondues.

Le rapport bénéfice-risque a été considéré négatif pour les spécialités contenant du DXP. Ces spécialités ont été progressivement retirées du marché britannique, entre janvier 2005 et décembre 2007. Toutefois, aujourd'hui, l'association fixe DXP/PC reste disponible pour certains patients, sans AMM. Il s'agit d'une mise à disposition à titre compassionnelle, placée sous la responsabilité du prescripteur.

En 2005, en France, les résultats d'une première enquête menée par le réseau des centres antipoison et de toxicovigilance, concernant les intoxications aiguës à l'association DXP/PC, avaient permis de mettre en évidence que le nombre de décès était bien inférieur à celui observé en Suède et au Royaume-Uni. L'analyse de ces données, examinée par la Commission nationale de pharmacovigilance en juillet 2005, n'avait donc pas conduit à identifier de risque pour la santé publique comparable à celui observé au Royaume-Uni et en Suède. En 2006, une nouvelle enquête menée auprès du réseau national des centres antipoison a comparé les risques liés au surdosage des médicaments antalgiques de palier II (DXP/PC, tramadol, codéine). Les données recueillies montrent que la codéine semble bénéficier d'une toxicité moindre au cours des intoxications observées. En revanche, la toxicité du tramadol est supérieure à celle de l'association DXP/PC et de la codéine, en termes de décès consécutifs à des polyintoxications, en termes également de convulsions et de complications respiratoires et cardiovasculaires.

Dans ces conditions, l'Afssaps avait considéré que ces données ne justifiaient pas de mesures complémentaires concernant l'association DXP/PC.

Procédure européenne de réévaluation : 2007-2009

Le 30 novembre 2007, la Commission européenne a saisi le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA afin que soit effectuée, à l'échelle européenne, la réévaluation du rapport bénéfice-risque des associations fixes DXP/PC, pointant la dysharmonie du statut des médicaments contenant du DXP dans l'Union européenne, et le nombre de décès par intoxication.

Cette procédure de réévaluation a débuté en janvier 2008, avec l'Irlande et le Royaume-Uni comme rapporteurs.

Dans le cadre de cette réévaluation, l'Afssaps a répondu en janvier 2009 à une liste de questions portant principalement sur le système de recueil et les sources de données de décès par intoxications au DXP.

Les trois sources de données de décès par intoxication au DXP sont les certificats de décès, les laboratoires de toxicologie médico-légale et le réseau des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV).

Source de données de mortalité	Certificats de décès (CépiDC, Inserm)	Laboratoires de toxicologie médico-légale	Réseau CAPTV
Avantages/ Inconvénients	Exhaustivité des cas de décès / difficulté de relier une cause de décès à une substance précise lors d'une intoxication par un médicament	Définition d'une cause précise de décès attribuable à une substance active / Non-exhaustivité des données de mortalité	Cause d'intoxication précisée pour une substance/ Non exhaustivité des données de décès par intoxication
Recherche effectuée	Les décès sont classés selon le système de l'OMS CIM-10, qui n'inclut pas un niveau de détail suffisant pour faire apparaître des substances actives spécifiques. Ainsi, les sous-catégories les plus précises de décès par intoxication accidentelle ou volontaire, ou à la suite d'effets indésirables, relatives au DXP, incluent plus de 80 substances. Il est néanmoins possible d'exécuter une recherche sémantique dans la base de données qui permet de retrouver les fiches de décès dans lesquelles ont été employés des termes précis relatifs à une substance active.	Une analyse des cas de morts toxiques été réalisée sur 9 mois de 2008 auprès de 8 des principaux laboratoires de toxicologie médico-légale ⁴ , correspondant à environ 60% de l'activité nationale. Sur 2998 autopsies/ examens externes réalisés avec analyse toxicologique post-mortem, les nombres de cas avec des concentrations au-delà du seuil toxique sont de 27 pour le DXP et de 22 pour le tramadol.	Une analyse des données des CAPTV pour la période de janvier 2000 à novembre 2008 a été effectuée pour les cas d'exposition au DXP, au tramadol et à la codéine ⁵ . Le nombre de dossier avec décès dans lesquels le DXP est mentionné s'élève à 43 pour 8,87 ans.
Estimation de la mortalité annuelle liée au DXP	En 2006 : - nombre de décès dans les sous-catégories les plus précises de décès par intoxication accidentelle ou volontaire à la suite d'effets indésirables, relatives au DXP = 121 - nombre de décès retrouvés par recherche sémantique (« dextropropoxyphène », « di-antalvic », « paracétamol ») = 31	Extrapolation des données pour 2008 : 60 cas de décès avec une concentration de DXP au-delà du seuil toxique	Moyenne estimée pour la période du 1 ^{er} janvier 2000 au 13 novembre 2008 : ~ 5 dossiers avec décès dans lesquels le DXP est mentionné

Sur la base de ces données, l'estimation globale la plus précise de la mortalité annuelle liée à l'intoxication au DXP s'avère être l'addition :

- des cas de décès à la suite d'une prise en charge par un système de soin, qui ont pu être rapportés au réseau CAPTV ;
- des cas de décès qui n'ont pas été pris en charge par un système de soin et qui ont fait l'objet d'analyse toxicologique médico-légale (comme pour toute mort suspecte), soit un total estimé à **65 décès par intoxication au DXP par an**.

⁴ laboratoire de toxicologie du CH du Havre, laboratoire de toxicologie du CH de Rennes, laboratoire de toxicologie de l'IRCGN, laboratoire de toxicologie du CH de Limoges, laboratoire de toxicologie du CH de Garches, laboratoire de toxicologie de l'INPS Paris, laboratoire de toxicologie Toxgen à Bordeaux, laboratoire de toxicologie Toxlab à Paris.

⁵ Rapport disponible à l'adresse suivante : <http://www.centres-antipoison.net>, à la rubrique Comité de coordination de Toxicovigilance ou CCTV

Par ailleurs, les conclusions d'une étude des données des CAPTV sur la période 2000 à 2008 ont été rendues en janvier 2009. Les cas d'exposition aux antalgiques de niveau II (DXP, tramadol et codéine) ont été comparés en termes de convulsions, de complications cardiocirculatoires et respiratoires et de décès. Les résultats montrent notamment que la gravité des cas d'exposition au DXP/PC, en surdosage, n'est pas plus élevée que celle liée aux expositions à la codéine et qu'elle est inférieure à celle des effets observés avec le tramadol.

Bien que des différences soient observées d'un pays à l'autre de l'Union européenne, et que tous les pays n'aient pas identifié le même risque que celui observé en Suède et au Royaume-Uni, les conclusions européennes de l'examen des données sont que le rapport bénéfice/risque de l'association DXP/PC ainsi que du DXP seul est défavorable.

L'EMA a considéré que les preuves d'efficacité, en l'état actuel des standards requis pour l'autorisation de mise sur le marché (AMM), était insuffisantes pour justifier le risque de décès encouru par les patients, en cas de surdosage accidentel ou volontaire. L'EMA a conclu qu'aucune mesure complémentaire de minimisation du risque ne pourrait être suffisante pour éviter les conséquences graves d'un surdosage.

L'EMA recommande que le retrait du marché de DXP-paracétamol intervienne de façon progressive, afin notamment de permettre aux pays concernés de revoir la stratégie de prise en charge des douleurs nécessitant un antalgique de palier II.

Cet avis, s'il est confirmé par une décision de la Commission européenne, conduira au retrait du marché de toutes les spécialités contenant du DXP dans l'Union européenne.

Avis divergent de l'Afssaps et recommandations

Le profil de risque de l'association DXP/PC constaté en France dans le contexte de surdosage est différent de celui qui a été relevé dans les Etats membres qui ont retiré ce médicament du marché. En effet, le nombre annuel de décès par intoxications au DXP (volontaires dans la grande majorité des cas) en France est estimé à 65 par an (pour 65 millions d'habitants), qu'il convient de rapporter à la forte exposition au DXP (la plus élevée en Europe avec plus de 70 millions de boîtes vendues par an) et de comparer aux nombres supérieurs de décès au Royaume-Uni (300 à 400/an pour 60 millions d'habitants) ou en Suède (200/an pour 9 millions d'habitants).

Un certain nombre d'éléments permet d'expliquer les différences entre les Etats membres du nombre annuel de décès par intoxication au DXP :

- la limitation en France de la dose maximale par boîte de DXP (600 mg), et de paracétamol (8g)
- le conditionnement sous blister, moins favorable à une prise massive que la présentation en flacon présente dans les pays anglo-saxons ;
- l'indication, restreinte en France avec une utilisation le plus souvent en seconde ligne après échec d'un antalgique de palier I ;
- l'enregistrement de l'association DXP/PC sur la liste I des substances vénéneuses, impliquant l'obligation d'une prescription médicale pour toute délivrance et le caractère non renouvelable de cette prescription ;
- des pratiques différentes d'un pays à un autre, quant au choix des médicaments pris lors d'intoxications médicamenteuses volontaires.

S'il est vrai que l'efficacité de l'association DXP/PC n'a été pas documentée selon les standards actuellement requis pour obtenir une AMM, comme il est souvent le cas pour les médicaments de cette génération, celle-ci est reconnue par la pratique clinique, les professionnels de santé et les patients utilisant ce médicament de longue date.

De plus, le profil de sécurité d'emploi de ce médicament est connu et satisfaisant dans des conditions normales d'utilisation.

Pour toutes ces raisons, l'Afssaps estime à ce stade que l'impact d'un retrait sur la santé publique est très incertain dans le contexte français.

Dans l'hypothèse où les ultimes discussions à l'échelon européen devaient confirmer la position annoncée par l'EMA cette semaine :

- En France, l'absence de toute notion d'urgence de santé publique ainsi que l'impact sur la pratique clinique de la non-disponibilité des spécialités contenant du DXP contre-indique une mesure brutale de retrait, mais impose au contraire une action progressive dans l'intérêt des patients. En conséquence, l'Afssaps envisage le retrait de ce médicament un an après la décision de la Commission européenne.
- l'Afssaps organisera la mise en place d'un groupe d'experts chargé d'émettre de nouvelles recommandations sur la prise en charge de la douleur
- l'Afssaps étudiera la possibilité de pouvoir autoriser un accès encadré à la prescription, pour les patients chez qui les autres antalgiques de niveau I et/ou II sont contre-indiqués, déconseillés ou pour lesquels il existe un échappement thérapeutique.
Il est rappelé qu'au Royaume-Uni, le médicament continuera à être mis à disposition de certains patients, à titre compassionnel, cette décision étant placée sous la responsabilité du prescripteur.

Dans l'intervalle, l'Afssaps émet les recommandations suivantes :

Recommandations aux patients :

- il est recommandé aux patients en cours de traitement de ne pas arrêter celui-ci sans avis médical. Les patients sont invités à consulter leur médecin, sans urgence, par exemple dans le cadre du renouvellement de leur ordonnance, afin que celui-ci puisse reconsidérer leur traitement.
- il est recommandé de bien lire la notice du médicament et de porter une attention tout particulière aux posologies et mises en garde. Il est important de ne pas prendre d'alcool tout au long du traitement ;

Recommandations aux professionnels de santé :

- il est recommandé de ne pas instaurer de traitement par l'association DXP/PC à de nouveaux patients ;
- durant la période pendant laquelle l'association sera disponible :
 - o les prescripteurs sont invités à envisager les alternatives thérapeutiques les plus adaptées aux patients actuellement traités par l'association DXP/PC ;
 - o il est rappelé que l'association DXP/PC ne doit pas être prescrite chez les patients ayant des conduites addictives (antérieures ou présentes) ou des comportements suicidaires ;
 - o En cas de stricte nécessité, lorsque la douleur est résistante aux antalgiques de niveau I, la prescription de DXP/PC ne doit pas excéder 4 à 5 jours de traitement à raison de 4 gélules en 2 à 4 prises par jour.

ANNEXE I

DEXTROPROPOXYPHENE PARACETAMOL ACTAVIS 30 mg/400 mg, gélule
DEXTROPROPOXYPHENE PARACETAMOL ALMUS 30 mg/400 mg, gélule
DEXTROPROPOXYPHENE PARACETAMOL ALTER 30 mg/400 mg, gélule
DEXTROPROPOXYPHENE PARACETAMOL ARROW 30 mg/400 mg, gélule
DEXTROPROPOXYPHENE PARACETAMOL BIOGARAN 30 mg/400 mg, gélule
DEXTROPROPOXYPHENE PARACETAMOL CRISTERS 30 mg/400 mg, gélule
DEXTROPROPOXYPHENE PARACETAMOL EG 30 mg/400 mg, gélule
DEXTROPROPOXYPHENE PARACETAMOL ISOMED 30 mg/400 mg, gélule
DEXTROPROPOXYPHENE PARACETAMOL MYLAN 30 mg/400 mg, gélule
DEXTROPROPOXYPHENE PARACETAMOL QUALIMED 30 mg/400 mg, gélule
DEXTROPROPOXYPHENE PARACETAMOL RATIOPHARM 30 mg/400 mg, gélule
DEXTROPROPOXYPHENE PARACETAMOL RPG 30 mg/400 mg, gélule
DEXTROPROPOXYPHENE PARACETAMOL SANDOZ 30 mg/400 mg, gélule
DEXTROPROPOXYPHENE PARACETAMOL TEVA 30 mg/400 mg, gélule
DEXTROPROPOXYPHENE PARACETAMOL ZYDUS 30 mg/400 mg, gélule
DEXTROPROPOXYPHENE/PARACETAMOL/CAFEINE ALMUS 27 mg/400 mg/30 mg, comprimé
DEXTROPROPOXYPHENE/PARACETAMOL/CAFEINE ALTER 27 mg/400 mg/30 mg, comprimé
DEXTROPROPOXYPHENE/PARACETAMOL/CAFEINE ARROW 27 mg/400 mg/30 mg, comprimé
DEXTROPROPOXYPHENE/PARACETAMOL/CAFEINE BIOGARAN 27 mg/400 mg/30 mg, comprimé
DEXTROPROPOXYPHENE/PARACETAMOL/CAFEINE EG 27 mg/400 mg/30 mg, comprimé
DEXTROPROPOXYPHENE/PARACETAMOL/CAFEINE ISOMED 27 mg/400 mg/30 mg, comprimé
DEXTROPROPOXYPHENE/PARACETAMOL/CAFEINE MYLAN 27 mg/400 mg/30 mg, comprimé
DEXTROPROPOXYPHENE/PARACETAMOL/CAFEINE QUALIMED 27 mg/400 mg/30 mg, comprimé
DEXTROPROPOXYPHENE/PARACETAMOL/CAFEINE RATIOPHARM 27 mg/400 mg/30 mg, comprimé
DEXTROPROPOXYPHENE/PARACETAMOL/CAFEINE RPG 27 mg/400 mg/30 mg, comprimé
DEXTROPROPOXYPHENE/PARACETAMOL/CAFEINE SANDOZ 27 mg/400 mg/30 mg, comprimé
DEXTROPROPOXYPHENE/PARACETAMOL/CAFEINE TEVA 27 mg/400 mg/30 mg, comprimé
DEXTROPROPOXYPHENE/PARACETAMOL/CAFEINE WINTHROP 27 mg/400 mg/30 mg, comprimé
DEXTROPROPOXYPHENE/PARACETAMOL/CAFEINE ZYDUS 27 mg/400 mg/30 mg, comprimé
DEXTROREF, gélule
DI DOLKO 30 mg/400 mg, gélule
DI-ANTALVIC, gélule
DIALGIREX, gélule
DIOALGO, gélule
PROPOFAN, comprimé