

UNIVERSITÉ PARIS 7 – DENIS DIDEROT

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

*Année 2010*

**THÈSE**

POUR LE

DIPLÔME D'ÉTAT

DE

**DOCTORAT EN MÉDECINE**

PAR

**WATELET Sophie**

Née le 29 mars 1981 à Reims

---

*Présentée et soutenue publiquement le 6 juillet 2010*

---

**RETRAIT DU DEXTROPROPOXYPHÈNE ASSOCIÉ :  
VÉCU DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE ET RELAIS  
THÉRAPEUTIQUE.**

*Président : Professeur Enrique Casalino*

*Directeur : Docteur Stéphane Picard*

**DES DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

UNIVERSITÉ PARIS 7 – DENIS DIDEROT

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

*Année 2010*

**THÈSE**

POUR LE

DIPLÔME D'ÉTAT

DE

**DOCTORAT EN MÉDECINE**

PAR

**WATELET Sophie**

Née le 29 mars 1981 à Reims

---

*Présentée et soutenue publiquement le 6 juillet 2010*

---

**RETRAIT DU DEXTROPROPOXYPHÈNE ASSOCIÉ :  
VÉCU DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE ET RELAIS  
THÉRAPEUTIQUE.**

*Président : Professeur Enrique Casalino*

*Directeur : Docteur Stéphane Picard*

**DES DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

## ***Remerciements***

A Monsieur le Professeur Enrique Casalino,

Nous vous remercions d'avoir accepté la présidence de cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

A Madame le Professeur Sylvie Legrain,

Vous avez la bienveillance d'accepter de participer au jury de ce travail.

Nous vous exprimons notre plus grand respect.

A Monsieur le Professeur Michel Nougairède,

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Gérard Reach,

Vous nous avez fait l'honneur de participer au jugement de ce travail.

Nous vous exprimons notre plus grand respect.

Au Docteur Stéphane Picard,

Tu m'as aidée et soutenue tout au long de ce travail, tu as su me conseiller et m'encourager. Tu me fais l'honneur de participer à ce jury, je te remercie.

Au Docteur Maurice Raphaël,

Merci pour votre soutien sans faille.

A mes parents et à ma sœur, avec tout mon amour,

A mon oncle et à ma tante, avec tout mon amour,

A Cathie, pour son soutien et son amour,

A la famille Colin, à qui je dois beaucoup, avec tout mon amour,

A la famille Genton, avec tout mon amour,

A mes amis fidèles, à Lorraine, à Marine, à Sophie, à Étienne, à Manu, à Karel, à Hélène et tous les autres.

A mes collègues du Kremlin-Bicêtre,  
A Guillaume, mon amour, ma vie !

## ***Table des abréviations***

OMS :	<i>Organisation mondiale de la santé</i>
Afssaps :	<i>Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé</i>
EMA :	<i>European medicines agency</i>
CHMP :	<i>Comité des médicaments à usage humain</i>
DXP :	<i>Dextropropoxyphène</i>
DXP/P :	<i>Dextropropoxyphène/paracétamol</i>
CAP :	<i>Centre antipoison</i>
CTV :	<i>Centre de toxicovigilance</i>
MG :	<i>Médecins généralistes</i>
IMV :	<i>Intoxication médicamenteuse volontaire</i>
AINS :	<i>Anti-inflammatoire non stéroïdien</i>
AMM :	<i>Autorisation de mise sur le marché</i>

## **1. Introduction**

p. 8

### **1.1 État de la question**

p. 8

<i>1.1.1. Justification du sujet</i>	p. 8
<i>1.1.2. Rappels théoriques</i>	p. 9
1.1.1.1. Les paliers de l’OMS	p. 9
1.1.1.2. Les antalgiques de palier 2	p. 10
1.1.1.1.1. La codéine et ses présentations	
1.1.1.1.2. Le tramadol	
1.1.1.1.3. Le dextropropoxyphène	
<i>1.1.3. La situation à l’étranger</i>	p. 14
<i>1.1.4. La situation en France</i>	p. 17
<u>1.2. Les interrogations actuelles</u>	p. 18
<u>1.3. Notre thèse</u>	p. 19
<i>1.3.1. Sujet</i>	p. 19
<i>1.3.2. Hypothèse</i>	p. 22
<b><u>2. Méthode</u></b>	p. 23
<u>2.1. Le choix du questionnaire</u>	p. 23
<u>2.2. Population étudiée</u>	p. 23
<u>2.3. Description du questionnaire</u>	p. 24
2.3.1. <i>L’annonce du retrait et ses modalités (questions 1 à 7)</i>	p. 24
2.3.2. <i>Les habitudes de prescription (questions 8 à 11)</i>	p. 25
2.3.3. <i>L’alternative thérapeutique (questions 12 et 13)</i>	p. 25
2.3.4. <i>Les précautions (questions 14 à 16)</i>	p. 26
<b><u>3. Résultats</u></b>	p. 27
<u>3.1. Questions 1 à 7 , l’annonce du retrait et ses modalités</u>	p. 27
<u>3.2. Questions 8 à 11, les habitudes de prescription</u>	p. 32

3.3. Questions 12 et 13, l'alternative thérapeutique p. 34

- 3.3.1. Douleurs arthrosiques
- 3.3.2. Lombalgies
- 3.3.3. Céphalées
- 3.3.4. Douleurs post-traumatiques
- 3.3.5. Douleurs chroniques non cancéreuses
- 3.3.6. Douleurs cancéreuses
- 3.3.7. Dysménorrhées

3.4. Questions 14 à 16, les précautions p. 38

**4. Discussion** p. 40

4.1. Sur la méthode p. 40

*4.1.1. Discussion sur le questionnaire* p. 40

4.1.1.1. Un outil d'analyse traditionnel p. 40

4.1.1.2. Épistémologie du questionnaire p. 40

*4.1.2. Discussion sur les modalités pratiques de l'enquête* p. 41

4.1.2.1. Rappel des modalités pratiques de l'enquête p. 41

4.1.2.2. Les biais p. 41

4.1.2.3. Discussion sur les termes utilisés p. 42

4.2. Sur les résultats p. 43

*4.2.1. Les médecins défavorables* p. 43

*4.2.2. Les médecins favorables* p. 45

*4.2.3. Discussion sur la délivrance de l'information quant au retrait* p. 47

4.2.3.1. L'information institutionnelle p. 47

4.2.3.2. L'information de la presse médicale spécialisée p. 49

*4.2.4. L'argumentation des médecins défavorables* p. 50

4.3. Discussion sur le suivi des recommandations p. 51

*4.3.1. Le cadre institutionnel* p. 51

*4.3.2. Le relais thérapeutique* p. 51

4.3.2.1. Rappel sur les classes physiopathologiques de la douleur	p. 51
4.3.2.1.1. Douleurs par excès de nociception	
4.3.2.1.2. Douleurs neuropathiques	
4.3.2.1.3. Douleurs psychogènes	
4.3.2.2. Revoir le besoin antalgique	p. 53
4.3.2.3. Les cas problématiques	p. 54
4.3.2.4. Traitement des différentes douleurs	p. 55
4.3.2.4.1. Douleurs arthrosiques	
4.3.2.4.2. Douleurs lombaires	
4.3.2.4.3. Dysménorrhées	
4.3.2.4.4. Douleurs post-traumatiques	
4.3.2.4.5. Céphalées	
4.3.2.4.6. Douleurs cancéreuses	
4.3.2.4.7. Douleurs chroniques non cancéreuses	
<b><u>5. Conclusion</u></b>	p. 61
<b><u>6. Annexe : questionnaire</u></b>	p. 64
<b><u>7. Bibliographie</u></b>	p. 69

# **1. INTRODUCTION**

## **1.1. État de la question**

L'association dextropropoxyphène/paracétamol (DXP/P) est un médicament antalgique de palier 2 disponible en France depuis 1964 sur prescription médicale. Il est indiqué dans le traitement des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls [1]. Une trentaine de spécialités pharmaceutiques renfermant cette association est actuellement commercialisée en France, les plus connues étant le Diantalvic® et le Propofan®. En France, en 2007, 13,8 millions de prescriptions de DXP ont été réalisées en médecine générale [2]. Or, malgré le succès de cette association, le Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne d'évaluation des médicaments a émis un avis défavorable à son maintien sur le marché le 25 juin 2009.

### **1.1.1. Justification du sujet**

Nous avons eu l'occasion d'explorer l'ensemble du champ de la littérature médicale concernant la question du retrait de l'association DXP/P. Dans leur grande majorité, ces travaux s'attachent à étudier les qualités et les défauts de la molécule DXP, sans s'interroger sur les modalités concrètes du retrait.

Il nous a donc semblé tout à la fois pertinent et, pour tout dire, urgent, d'envisager ces modalités, et notamment de nous pencher sur la manière dont les médecins généralistes vont pouvoir gérer ce retrait. Notre thèse se propose donc d'étudier le vécu des médecins généralistes concernant le retrait d'une spécialité pharmaceutique dont la tolérance semble faire l'unanimité aussi bien chez les patients que chez les prescripteurs.

Nous verrons par la suite que nous avons choisi de traiter cette question en nous appuyant, conformément à la méthodologie traditionnelle des sciences sociales qui semble s'être imposé dans un certain nombre de thèse de médecine, sur un questionnaire.

### **1.1.2. Rappels théoriques**

#### *1.1.1.1. Les paliers de l'OMS*

Il paraît utile, de manière préliminaire et puisque nous allons en parler tout au long de notre travail, de rappeler la classification par palier de l'OMS.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé de classer les antalgiques en trois paliers ou niveaux [3, 4]. Cette échelle permet une hiérarchie des analgésiques en fonction de leur niveau de puissance et de leurs rapports bénéfico-risques. Même si cette échelle a été élaborée dans le cadre de la prise en charge des douleurs d'origine cancéreuse, elle permet à tout praticien de se référer à une classification opérationnelle dès lors qu'il doit traiter une douleur sur le plan symptomatique. Cette échelle se définit ainsi :

- Palier 1 : Analgésiques non morphiniques, appelés aussi analgésiques périphériques. Ils sont représentés par le paracétamol, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Palier 2 : Agonistes morphiniques faibles. Ils sont utilisés seuls (tramadol, codéine pédiatrique), ou en association avec un analgésique de niveau 1 (dextropropoxyphène/paracétamol, codéine/paracétamol, tramadol/paracétamol).
- Palier 3 : Regroupement des agonistes morphiniques forts (morphine, péthidine) et des agonistes antagonistes (pentazocine et nalbuphine).

En termes de stratégie thérapeutique, la potentialité de chacun de ces paliers de puissance progressive est exploitée au maximum et le passage d'un palier à l'autre se fait en fonction de l'évolution de la douleur et du degré de soulagement du patient. Avant de changer de niveau, il faut veiller à ce que la posologie soit adaptée. Dans certains cas, les antalgiques peuvent être associés à des médicaments dits "adjuvants" ou "coanalgésiques". Ce sont des médicaments dont l'effet antalgique propre est relativement modeste, mais qui, associés à un autre analgésique, peut renforcer ou compléter l'action de celui-ci, voire limiter la prescription de médicament opioïde. L'association d'antalgiques de même niveau ne se justifie pas.

#### *1.1.1.2. Les antalgiques de palier 2*

Après avoir rappelé la classification par paliers de l'OMS, il paraît opportun de s'attarder sur celle des antalgiques de palier 2 [5,6]. Nous l'avons dit, le niveau 2 de la classification OMS est constitué par les opioïdes dits « faibles », indiqués dans les douleurs d'intensité modérée à intense. Il est essentiellement représenté par trois médicaments : la codéine, le dextropropoxyphène et le tramadol.

##### 1.1.1.1.1. La codéine et ses présentations :

La codéine représente le médicament de référence du palier 2 (c'est-à-dire à utiliser en premier selon l'OMS). C'est un alcaloïde de l'opium isolé par Robiquet en 1932 à partir du pavot oreillette cultivé en France. Aujourd'hui, dérivé semi-synthétique, elle est produite à partir de la morphine. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 60% lors de l'administration orale. Elle se transforme pour 10% en morphine, responsable de son activité

pharmacologique. Sa puissance antalgique est 4 à 5 fois inférieure à celle de la morphine ; elle serait ainsi peu toxicomanogène avec un effet dépresseur respiratoire faible. La dihydrocodéine a des caractéristiques proches de celle de la codéine. La codéine se transforme en morphine sous l'action du cytochrome P2D6, dont l'expression est absente dans 10% de la population caucasienne. L'inefficacité clinique de la codéine s'explique ainsi et est retrouvée chez 1 patient sur 10. Les effets indésirables sont modérés aux doses usuelles. Ce sont ceux des morphiniques. Les plus fréquents sont la constipation, les nausées et la somnolence. Chez le sujet âgé, la posologie initiale doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie recommandée et augmentée éventuellement secondairement en fonction des effets indésirables et des besoins. En cas d'insuffisance rénale, il faut augmenter l'intervalle des prises (minimum 8 heures). En outre, l'absorption d'alcool majore l'effet sédatif de la codéine.

Les présentations de la codéine sont variées : elle peut être utilisée seule sous la forme de sirop, phosphate de codéine (Codéfan®), présentation adaptée à l'enfant, ou de dihydrocodéine (Dicodin®) d'une durée d'action plus longue [7].

Elle s'utilise le plus souvent en association avec le paracétamol. Cette association doit être privilégiée en raison de la concordance des demi-vies des principes actifs. En effet, lors de l'utilisation répétée d'une association à doses fixes, il est souhaitable que la demi-vie de chacun des composants soit voisine. La demi-vie est un des déterminants du rythme des prises. La codéine possède une demi-vie de 2 à 3 heures tout à fait comparable à celle du paracétamol. Cette constatation explique que les experts de l'OMS préconisent cette association en première intention pour le palier 2.

#### 1.1.1.1.2. Le tramadol :

Le tramadol a une efficacité se rapprochant de celle de la codéine. Il agit par un double mécanisme : morphinomimétique et d'inhibition de la recapture de la sérotonine. Cette dernière propriété pharmacodynamique aurait cependant peu d'implication pratique antalgique.

Les effets indésirables sont les mêmes que ceux de la classe des opiacés. Les plus fréquents sont les nausées, les vomissements, une somnolence, une hypersudation, une constipation, une sécheresse de la bouche. Comme avec le DXP, des cas d'hypoglycémies ont été décrits [8]. Comme les autres morphiniques, le tramadol expose au risque de pharmacodépendance (toxicomanie avec usage abusif), dépendance et syndrome de sevrage à l'arrêt [9]. De plus, le tramadol peut aggraver ou révéler une épilepsie. Pour minimiser les effets indésirables du tramadol, une posologie progressive est conseillée avec une augmentation de 50 mg tous les 4 jours ou le recours à la forme LP (libération prolongée). Il existe une augmentation de la demi-vie chez le sujet âgé de plus de 75 ans ; une augmentation de l'intervalle de prise est alors nécessaire (9 heures). Chez l'insuffisant rénal, l'intervalle de prise doit être de 12 heures. L'alcool majore l'effet sédatif du tramadol. Il existe également un risque épiléptogène avec les antidépresseurs et un risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique avec les sérotoninergiques.

Le tramadol se présente sous différentes formes :

- Il peut être sous forme orale :
  - Gélules et comprimés effervescents à 50 mg (posologie maximale de 400 mg en 4 à 6 prises ;
  - Gélules à libération prolongée à 100, 150 et 200 mg à 2 prises par jour ;
  - Gélules à libération prolongée à 100, 150 et 200 mg à une prise quotidienne ;
  - Solution buvable à 100 mg/ml pour l'enfant à partir de 3 ans (dose maximale 8 mg/kg/J) ;

- Sous forme injectable réservé à un usage hospitalier.
- Il peut être utilisé en association avec le paracétamol (paracétamol 325 mg + tramadol 37,5 mg). Toutefois, les demi-vies des deux principes actifs s'accordent mal. Le paracétamol a une demi-vie de 2 à 3 heures alors que celle du tramadol est de 5 à 6 heures. Le risque d'accumulation du métabolite opiacé doit donc être connu lors de l'utilisation chronique de cette association. Sur le plan pharmacodynamique, les études ont montré que l'association tramadol + paracétamol n'était pas plus efficace que l'ibuprofène dans les douleurs dentaires [10]. Dans les douleurs chroniques, il n'y a aucune démonstration de supériorité par rapport à l'association codéine + paracétamol.

#### 1.1.1.1.3. Le dextropropoxyphène :

Le dextropropoxyphène est un dérivé morphinique de synthèse de la méthadone. Son effet antalgique est légèrement inférieur à celui de la codéine. Ses principaux effets indésirables, de type opioïde, correspondent à des gastralgies, des nausées, de la constipation, de la somnolence. La consommation d'alcool potentialise les effets du DXP. Il existe un risque d'accumulation et d'intoxication en cas de prise prolongée et répétée particulièrement chez les sujets âgés et les insuffisants rénaux du fait de la demi-vie longue du produit et des ses métabolites.

Il est essentiellement utilisé en association avec le paracétamol. On peut toutefois formuler deux remarques concernant cette association, largement prescrite. La première concerne les différences de demi-vies des deux composants. Comme nous l'avons vu précédemment, le paracétamol a une demi-vie de 2 à 3 heures alors que le DXP a une demi-vie de 13 heures en moyenne. Son métabolite le nor-dextropropoxyphène a une demi-vie de 23 à 35 heures. L'utilisation chronique de cette association fait donc courir le

risque d'accumulation du métabolite aux propriétés opiacées. Elle explique le risque de dépendance (fréquent chez le sujet âgé) [11, 12], l'hépatite (le risque d'induction d'hépatite cholestatique lié à l'accumulation du nor-dextropropoxyphène potentialise celui, intrinsèque, du paracétamol) [13], les céphalées chroniques [14], les hypoglycémies graves [8]. De plus, les études de pharmacologie clinique n'ont pas montré d'effet potentialisateur de l'action analgésique du DXP par l'adjonction de paracétamol [15]. L'association supplémentaire avec la caféine n'a pas de justification pharmacologique. Aucune étude n'a pu démontrer un effet potentialisateur de la caféine.

C'est au dextropropoxyphène que nous allons nous intéresser dans ce travail. En effet, depuis plusieurs décennies, de nombreuses interrogations ont été soulevées quant à la légitimité de son utilisation.

### **1.1.3. La situation à l'étranger**

Et de fait, dès les années 70, les pays scandinaves et anglo-saxons s'alarmèrent du grand nombre de décès imputables aux intoxications par le coproxamol (dextropropoxyphène 32,5 mg- paracétamol 325 mg) [16, 17, 18].

D'après une étude prospective anglaise [19] portant sur les décès par intoxication médicamenteuse volontaire enregistrés en Angleterre et au Pays de Galles durant la période de 1997 à 1999, le coproxamol était responsable de 255 décès chaque année en mono-intoxication (intervalle de confiance [IC] à 95% : 238-274) quand les antidépresseurs tricycliques et le paracétamol seuls étaient en cause dans respectivement, 309 (IC 95% : 289-330) et 123 (IC 95% : 110-136) cas. Le risque d'une issue fatale s'est révélé être plus élevée après intoxication au coproxamol qu'après intoxication aux antidépresseurs

tricycliques (risque relatif [RR] : 2,3 ; IC 95% : 2,1-2,5) ou au paracétamol (RR : 28,1 ; IC 95% : 24,9-32,9).

Une étude rétrospective multicentrique [20] s'est intéressée à la proportion de patients qui arrivaient à l'hôpital vivants après intoxication médicamenteuse volontaire sur une période de un an (1<sup>er</sup> janvier 2001 au 31 décembre 2001). Sur les 214 patients recensés, 49 (23%) sont arrivés à l'hôpital vivant, les autres (n=165) étant décédés avant leur admission. Les substances ingérées responsables du décès ont été répertoriées. Le paracétamol était impliqué dans plus d'un quart des décès hospitaliers et dans 5% des décès survenus avant admission. Les intoxications au coproxamol ont engendrées un cinquième des décès hospitaliers contre un tiers de décès survenus avant admission. Les patients arrivant en vie à l'hôpital ont été le plus souvent des femmes ayant ingéré du paracétamol. Au contraire, dans les overdoses pré-hospitalières, le médicament le plus souvent ingéré est le coproxamol. Ceci semble démontrer des différences de létalité relative et de rapidité d'action de ces deux médicaments. Comme l'ont suggéré les deux études précédentes, le coproxamol serait donc responsable d'une incidence accrue de décès par overdose.

Afin d'apprécier l'exakte magnitude de ce risque et pour confirmer la particulière gravité des intoxications au coproxamol, une étude écossaise [21] a comparé la toxicité du coproxamol à celle de deux autres spécialités associant du paracétamol et de la codéine, à savoir : le cocodamol (paracétamol 500 mg-codéine 8, 15 ou 30 mg) et le codydramol (paracétamol 500 mg-dihydrocodéine 10 ou 20 mg). Les données, collectées sur une période de deux ans (juillet 2000-juin 2002) ont permis d'estimer la fréquence des overdoses et des décès survenus avec ces trois principaux antalgiques. L'incidence des intoxications volontaires était voisine pour les trois catégories. Les décès sont survenus plus fréquemment avec le coproxamol qu'avec le cocodamol ou le codydramol (85 *versus* 8 *versus* 3). Les intoxications au coproxamol ont provoqué 24,6 décès par million de

prescriptions (IC 95% : 19,7-30,4) contre 2 (IC 95% : 0,88-4) pour le cocodamol et 2,4 (IC 95% : 0,5-7,2) pour le codydramol. Le coproxamol entraîne donc dix fois plus de décès lors d'une intoxication volontaire que le cocodamol ou le codydramol ; ceci n'étant pas dû à une plus grande facilité d'accès ou à une plus grande fréquence d'utilisation. Une proportion élevée des décès survient avant l'arrivée des patients à l'hôpital, le coproxamol ayant des effets cardiaques que les autres opioïdes n'ont pas [22].

Enfin, le retrait progressif du coproxamol auquel on a procédé au Royaume-Uni dès 2005 afin de laisser le temps aux praticiens de trouver une solution de remplacement, s'est effectivement soldé par une chute significative du nombre de décès par intoxication médicamenteuse volontaire (IMV).

Une étude anglaise [23] s'est en effet proposé d'évaluer l'impact du retrait du coproxamol sur les prescriptions d'antalgiques et sur les décès par IMV. La durée de l'étude s'est étendue sur 10 ans et couvre la période comprise entre l'annonce du retrait du coproxamol (1<sup>er</sup> janvier 2005) et son retrait effectif (31 décembre 2007). Les résultats ont montré une nette diminution des prescriptions de coproxamol dès l'annonce du retrait avec une moyenne de 865000 par trimestre (IC 95% : 653-1065). Ce changement de pratique a abouti à un déclin global de 59% des prescriptions de coproxamol sur cette période dite de « post-intervention ». Les prescriptions d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de dihydrocodéïne ont également diminué alors que celles du tramadol ont augmenté. Les prescriptions de cocodamol, paracétamol, codydramol et codéïne ont respectivement augmenté de 20%, 13%, 12% et 8%.

La mortalité a diminué de façon significative ; avant 2005, le coproxamol était responsable de 19,5% (IC 95% : 16,9-22,2) morts par suicide par IMV *versus* 6,4% (IC 95% : 5,2-7,5) entre 2005 et 2007. Deux cent quatre-vingt quinze décès ont ainsi pu être

évités. Cette décroissance a été estimée à 62% durant la période de post-intervention comparé aux années 1998 à 2004.

Une étude similaire [24] menée en Écosse a observé une réduction significative de la mortalité par IMV au coproxamol et ce dès 2006 avec une moyenne de 37 décès par an entre 2000 et 2004 soit 21,8% de tous les décès par IMV *versus* 10 décès en 2006 soit 7,8% de tous les décès par IMV. Les prescriptions de cocodamol et de paracétamol ont augmenté mais le nombre total de prescriptions d'antalgiques est resté constant tout au long de cette période, ce qui semble suggérer que les prescripteurs ont « switché » vers ces deux spécialités. Il n'y a pas eu, en outre, d'augmentation des IMV avec ces médicaments ni avec d'autres antalgiques.

Force a été de constater que le nombre total de décès par IMV a chuté depuis cette décision de retrait.

#### **1.1.4. La situation en France**

En 2005, en France, les résultats d'une première enquête menée par le réseau des centres antipoison (CAPs) et de toxicovigilance (CTV), concernant les intoxications aiguës à l'association DXP/P, avaient mis en évidence un nombre de décès inférieur à celui observé en Suède et au Royaume-Uni [25]. La différence de statut des médicaments contenant du DXP dans l'Union Européenne, et le nombre de décès par intoxication dans certains États membres, ont conduit la Commission européenne à demander la réévaluation du rapport bénéfice-risque des médicaments contenant l'association DXP/P.

Le 25 juin 2009, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne du médicament (EMA) a émis un avis défavorable au maintien sur le marché des médicaments contenant du DXP après avoir examiné les données d'efficacité et de

sécurité transmises par les laboratoires concernés, les données des études cliniques publiées ainsi que les données d'intoxication rapportées dans différents États membres de l'Union Européenne [26].

Les conclusions du CHMP sont les suivantes : D'une part, les études cliniques disponibles ne permettent pas d'établir une efficacité supérieure de l'association DXP/P par rapport au paracétamol seul dans la douleur aiguë ou chronique et d'autre part, la différence entre la dose thérapeutique et la dose toxique n'est pas suffisamment importante pour garantir la sécurité des patients.

Cet avis, s'il est confirmé par la Commission Européenne, conduira au retrait du marché de toutes les spécialités pharmaceutiques contenant du DXP dans l'Union Européenne. L'EMA recommande un retrait progressif. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) envisage le retrait définitif des médicaments contenant du DXP dans un délai de l'ordre d'un an après la décision de la Commission européenne, afin de permettre aux professionnels de santé d'envisager la meilleure alternative thérapeutique. Afin d'aider les médecins à trouver la solution de remplacement la plus adaptée à leur patient, l'Afssaps mettra en place un groupe d'experts chargé d'émettre de nouvelles recommandations sur la prise en charge de la douleur.

## **1.2. Les interrogations actuelles**

En 2006, selon l'étude Medic'Am [27] de la Caisse nationale d'Assurance maladie (CNAM) portant sur les médicaments prescrits aux assurés du régime général, l'association DXP/P se situe au deuxième rang des médicaments les plus prescrits avec environ 48 millions de boîtes prescrites (princeps et copies réunies), derrière le paracétamol (environ 192 millions de boîtes). L'association dextropropoxyphène-paracétamol-caféine

(Propofan® ou autres) arrive au dixième rang avec 16 millions de boîtes prescrites. Ces résultats laissent à penser que le médecin généraliste qui est un grand prescripteur d'antalgiques, va devoir nécessairement s'adapter.

L'Afssaps conseille de ne pas instaurer de traitement par l'association DXP/P à de nouveaux patients ni à des patients ayant des conduites addictives ou des comportements suicidaires. Les prescripteurs sont d'ores et déjà invités à envisager les alternatives antalgiques les plus adaptées aux patients actuellement traités par cette association [28].

En attendant les recommandations du groupe d'experts, le médecin généraliste est laissé seul décideur de la stratégie thérapeutique.

### **1.3. Notre thèse**

#### **1.3.1. Sujet**

Notre travail de recherche nous a conduit à penser qu'il n'y avait pas de consensus institutionnel [29]. L'Afssaps elle-même a exprimé un avis différent de celui de l'EMEA dans le cadre de la réévaluation européenne des données d'efficacité et de sécurité visant à harmoniser le statut des médicaments contenant du DXP dans l'Union Européenne [30]. L'Afssaps s'interroge notamment sur l'impact de santé publique d'une décision de retrait, compte tenu 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 [31].

En effet, à la suite de l'annonce du retrait de l'association DXP/P au Royaume-Uni le 31 janvier 2005, le Centre de Toxicovigilance de Grenoble a présenté au cours de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 5 juillet 2005, les résultats de son enquête

nationale portant sur les intoxications par le DXP déclarées au réseau national des Centre Anti-poison. Sur les 12112 intoxications impliquant le DXP de 1995 à 2003, 59 décès avaient été identifiés, soit une moyenne de 6 à 7 décès par an. La mortalité observée sous DXP était plus de deux fois supérieure à la mortalité tous toxiques confondus. La Commission Nationale de Pharmacovigilance avait alors validé la proposition du Centre de Toxicovigilance (CTV) de Grenoble de réaliser la même enquête avec les autres antalgiques de palier 2 (codéine et tramadol associés ou non au paracétamol) afin de comparer les résultats à ceux observés avec le DXP.

- 58 décès ont été rapportés dans cette étude, 60% impliquant le DXP. Le taux de décès, tous toxiques confondus, était de 0,20%, alors que le taux de décès quand un antalgique de palier 2 était impliqué était de 0,36%, suggérant un risque de décès plus important avec ces molécules. Tous types d'intoxications confondus (mono ou poly-intoxications), le taux de décès était de 0,28% pour la codéine, 0,36% pour le DXP et 0,46% pour le tramadol. Le taux était de 0,75% pour le tramadol en poly-intoxication, suggérant une potentialisation des effets du tramadol en association avec d'autres molécules.

- 92 cas de convulsions ont été rapportés dont 67% impliquaient le tramadol. La fréquence des convulsions observées avec le tramadol était de 2,2% soit près de 7 à 8 fois supérieure à celle du DXP et 20 fois plus élevée que celle de la codéine, en mono comme en poly-intoxication.

- 169 complications respiratoires ont été rapportées, 46% impliquant le DXP. Rapporté au nombre d'intoxications, le tramadol (2,2%) apparaît 2 à 3 fois plus fréquemment impliqué que le DXP ou la codéine, en mono comme en poly-intoxication.

- 342 cas de complications cardiocirculatoires ont été rapportés, 52,6% impliquant le DXP. De même, rapporté au nombre d'intoxications, le tramadol apparaît plus fréquemment impliqué (3,2%) que le DXP (1,8%) et la codéine (2,0%).

L'apparition de convulsions préférentiellement avec le tramadol est conforme à ce qui pouvait être attendu en fonction du potentiel toxique de la molécule, ce qui est moins le cas pour les complications respiratoires plus fréquemment observées avec le tramadol qu'avec les deux autres antalgiques. En ce qui concerne les complications cardiocirculatoires, alors que le mécanisme de toxicité du DXP est bien établi, ces complications semblent plus fréquentes avec le tramadol.

Le taux de décès est plus élevé en France lors de mono-intoxication pour le DXP (0,42%) *versus* 0,08% pour le tramadol et 0,20% pour la codéine. Pour ce qui concerne le taux de décès sous tramadol en poly-intoxication, le taux de convulsions, avec leurs complications respiratoires et cardiocirculatoires, joue un rôle prépondérant.

Au total, la codéine semble bénéficier d'une toxicité moindre au cours des intoxications observées. A l'opposé, le tramadol montre une gravité supérieure, versus DXP et codéine, en termes de décès au cours de poly-intoxications, en termes de convulsions et de complications respiratoires et cardiocirculatoires.

En outre, l'Afssaps tente d'expliquer les différences du nombre annuel de décès par intoxication au DXP entre les États membres et notamment en France par certains éléments. La dose maximale par boîte de DXP (600 mg) et de paracétamol (8 g) est limitée et le conditionnement sous blister est moins favorable à une prise massive que la présentation en flacon présente dans les pays anglo-saxons.

L'association DXP/P est indiquée en seconde ligne après échec d'un antalgique de palier 1 ; les pratiques, quant au choix des médicaments pris lors d'intoxications médicamenteuses volontaires, sont différentes d'un pays à l'autre. Pour ces raisons, l'Afssaps considère qu'il aurait été pertinent de maintenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de ce médicament en limitant la prescription à des situations telles que la résistance ou l'intolérance aux antalgiques de palier 1 et 2.

### **1.3.2. Hypothèse**

Cette prise de position de l'Afssaps, différente de celle de l'EMA, nous a donc amené à penser que les prescripteurs d'antalgiques et *a fortiori* les médecins généralistes pouvaient accueillir la nouvelle du retrait avec réticence. Comment le médecin généraliste est-il censé se comporter vis-à-vis d'un système qui lui transmet des injonctions contradictoires ? L'efficacité de l'association DXP/P n'est pas documentée selon les standards actuels requis pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) étant donné l'ancienneté du dossier mais elle est reconnue par une pratique clinique de plus de 40 ans. Nous postulons qu'une certaine résistance s'est en effet organisée autour du retrait de cette association.

Les résultats de notre travail devraient également nous permettre d'obtenir des informations sur les modalités du relais thérapeutique envisagé par les praticiens. Nous postulerons d'ailleurs, à titre d'hypothèse secondaire, que l'annonce du retrait donnera aux généralistes l'occasion de réévaluer le besoin antalgique du patient.

## **2. MÉTHODE**

### **2.1. Le choix du questionnaire**

Les objectifs de notre travail étaient d'évaluer le vécu de l'annonce du retrait de l'association DXP/P chez les médecins généralistes et de pouvoir dessiner les grandes lignes de leur stratégie thérapeutique antalgique. Une enquête par questionnaire a été effectuée auprès d'un échantillon de médecins généralistes (n=100) exerçant en milieu urbain (Paris et banlieues proches). Le questionnaire a été proposé tout en insistant sur la liberté d'accepter ou de refuser de participer à la recherche et en garantissant l'anonymat des praticiens. Nous avons préféré cette méthode à celle de l'entretien individuel afin de s'assurer de la neutralité des réponses et afin de conserver un caractère objectif aux résultats obtenus. Les questions posées, et notamment les questions ouvertes, méritaient un temps de réflexion que l'entretien individuel n'aurait sans doute pas permis.

### **2.2. Population étudiée**

Cent questionnaires ont été envoyés par voie postale. La liste des médecins généralistes de Paris et de sa banlieue proche a été extraite de l'annuaire téléphonique en ligne *Les Pages Jaunes* de France Télécom dans la rubrique Médecine Générale. Ont été exclues les rubriques Médecine Générale à orientation homéopathique et Médecine Générale à orientation acupuncture. Une enveloppe affranchie au tarif en vigueur était jointe au questionnaire afin d'encourager les praticiens à répondre.

### **2.3. Description du questionnaire**

Le questionnaire comportait plusieurs parties (*cf* annexe):

- Une première partie concernait l'accueil de l'annonce du retrait et les modalités de l'annonce.
- Une seconde partie traitait des habitudes de prescription du médecin généraliste.
- Une troisième partie concernait l'alternative thérapeutique envisagée après l'indisponibilité de l'association DXP/P et les précautions à prendre dès lors.

### **2.3.1. L'annonce du retrait et ses modalités (questions 1 à 7)**

- La question n°1 interrogeait d'emblée le praticien sur l'accueil réservé à l'annonce du retrait. Nous l'avons située délibérément au début du questionnaire afin d'apprécier un changement éventuel d'opinion après adaptation à la situation.
- La question n°2 concernait les habitudes de prescription de l'association DXP/P.
- La question n°3 répertoriait les trois principaux effets indésirables rencontrés avec le DXP/P.
- La question n°4 s'intéressait aux modalités de délivrance de l'information concernant le retrait du DXP/P.
- La question n°5 interrogeait de nouveau le praticien concernant les éventuelles perturbations engendrées par le retrait du DXP/P.
- La question n°6 s'intéressait aux raisons du retrait et aux modalités de délivrance de l'information.
- La question n°6 bis recherchait un changement d'opinion du médecin généraliste, dans le cas où celui-ci aurait effectivement reçu un complément d'information concernant les raisons du retrait.

- La question n°7 était une question ouverte ; celle-ci s'intéressait au point de vue actuel du médecin généraliste.

### **2.3.2. Les habitudes de prescription (questions 8 à 11)**

- Les questions n°8, n°9 et n°10 interrogeaient le médecin généraliste sur ses habitudes de prescription. Ces questions faisaient écho aux premières recommandations de l'Afssaps.
- La question n°11 cherchait à savoir si la décision du retrait de l'association DXP/P inciterait le médecin généraliste à réévaluer le besoin antalgique du patient.

### **2.3.3. L'alternative thérapeutique (questions 12 et 13)**

- La question n°12 s'intéressait aux spécialités pharmaceutiques que le médecin généraliste allait devoir prescrire en relais de l'association DXP/P dans les différentes classes de douleurs rencontrées en médecine générale. Pour les besoins du questionnaire, nous avons volontairement limité le nombre de ces classes à sept, à savoir : les douleurs arthrosiques (10 millions de français atteints), les lombalgies, les céphalées, les dysménorrhées, les douleurs post-traumatiques, les douleurs cancéreuses et les douleurs chroniques non cancéreuses. Nous avons considéré que ces douleurs étaient les plus fréquemment rencontrées.
- La question n°13 s'intéressait plus particulièrement aux antalgiques de palier 2.

### **2.3.4. Les précautions (questions 14 à 16)**

- Les questions n°14 et n°15 recherchaient les difficultés rencontrées lors de l'arrêt de prescription de l'association DXP/P.

- La question n°16 concernait les précautions à prendre au moment de l'arrêt de l'association DXP/P.

### **3. RÉSULTATS**

100 questionnaires ont été envoyés. 63 réponses ont été obtenues.

### **3.1. Questions 1 à 7 : l'annonce du retrait et ses modalités**

*Question n°1 : Comment avez-vous accueilli l'annonce du retrait des spécialités pharmaceutiques contenant du DXP ?*

<b>M.G. défavorables</b>		<b>M.G. favorables</b>	
73 %		27 %	
Pas du tout d'accord	Plutôt en désaccord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
33 %	40 %	22 %	5 %

*Question n°2 : S'agit-il d'une association que vous prescrivez volontiers en général ?*

	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
<b>M.G. favorables</b>	47 %	53 %
<b>M.G. défavorables</b>	100 %	0 %
<b>Tous M.G.</b>	86 %	14 %

*Question n°3 : Quels sont les trois principaux effets indésirables rapportés par vos patients lors de la prise de l'association DXP/P ?*

Certains MG ont cités plus de trois effets indésirables. Les résultats sont rapportés au nombre de réponse c'est-à-dire n=63.

Les trois principaux effets indésirables rapportés par les MG sont la somnolence (50%), les vertiges (44%) et les nausées (43%). La constipation est citée 19 fois. Les troubles digestifs dont les vomissements et les épigastralgies sont cités 17 fois. L'hypoglycémie est citée 2 fois.

*Question n°4 : Par quel moyen avez-vous été informé du futur retrait des médicaments contenant l'association DXP/P ?*

<b>FMC (presse médicale)</b>	<b>Radio</b>	<b>TV</b>	<b>Presse grand public</b>	<b>Patients</b>	<b>Internet</b>	<b>Autres</b>
31 %	21 %	18 %	13 %	9 %	6 %	2 %

Les MG ont été informés du retrait de l'association DXP/P par la presse médicale dans 31% des cas. 52% des MG ont été informés par les médias (presse grand public, télévision et radio). Les patients ont informé leur MG dans 9% des cas.

*Question n°5 : Dans quelle mesure diriez-vous que ce changement a perturbé, au moins de manière transitoire, votre pratique professionnelle ?*

	<b>Beaucoup perturbée</b>	<b>Moyennement perturbée</b>	<b>Peu perturbée</b>	<b>Pas du tout perturbée</b>
<b>M. G. Favorables</b>	6 %	35 %	41 %	18 %
<b>M. G. Défavorables</b>	11 %	50 %	30 %	9 %
<b>Tous M.G.</b>	10 %	46 %	33 %	11 %

Parmi les MG défavorables au retrait de l'association DXP/P, 11% ont été beaucoup perturbés, 50% ont été moyennement perturbés, 30% ont été peu perturbés et 9% n'ont pas été perturbés. Soit 61% de MG perturbés et 39% de MG non perturbés.

Parmi les MG favorables au retrait, 6% ont été beaucoup perturbés, 35% ont été moyennement perturbés, 41% ont été peu perturbés et 18% n'ont pas été perturbés. Soit 41% de MT perturbés et 59% de MG non perturbés.

Si l'on considère la population globale, 10% des MG ont été beaucoup perturbés, 46% ont été moyennement perturbés, 33% ont été peu perturbés, 11% n'ont pas été perturbés.

*Question n°6 : Avez- vous reçu un complément d'information concernant les raisons du retrait du DXP/P ? Si oui, par quel moyen ? Ce complément d'information vous a-t-il fait*

*changer d'avis dans le cas où vous aviez mal accueilli l'annonce du retrait du DXP associé ?*

	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
<b>M. G. Favorables</b>	47 %	53 %
<b>M. G. Défavorables</b>	33 %	67 %
<b>Tous M.G.</b>	37 %	63 %

67% des MG défavorables au retrait n'ont pas reçu d'informations complémentaires concernant les raisons de ce retrait. Les 33% restants ont reçu l'information via internet et la presse médicale pour la plupart. Ce supplément d'information n'a semble-t-il pas modifié leur opinion.

53% des MG favorables au retrait ont reçu une information complémentaire. Ici encore, la presse médicale et internet ont été les vecteurs de cette information.

On pouvait penser que ces éclaircissements étaient responsables de l'avis favorable donné par les MG ; c'est la raison pour laquelle nous avons effectué un test statistique khi-2.

*Question n°7 : Pourriez vous donner en quelques lignes votre point de vue actuel ?*

Afin de rendre compte des réponses des MG aux questions ouvertes, nous avons tenté de proposer en quelques lignes une synthèse la plus représentative des arguments énoncés. Lorsque ces opinions divergent trop manifestement, nous avons résumé les différentes réponses possibles sous une forme énumérative.

*Médecins défavorables :*

- Principe de précaution poussé à l'extrême
- Retrait considéré comme abusif
- Association très appréciée des patients
- Pénalité pour les patients
- Médicament mieux toléré que codéine et tramadol
- Aucun effet indésirable grave constaté aux posologies recommandées

*Médecins favorables :*

- Ajustement positif par rapport aux pays européens
- Alternatives thérapeutiques suffisantes
- Absence de dysfonctionnement

### **3.2. Questions 8 à 11 : les habitudes de prescription**

*Question n°8 : Continuez-vous de prescrire l'association DXP/P aux patients qui recevaient déjà ce traitement ?*

	<b>OUI</b>	<b>NON</b>	<b>PAS DE REPONSE</b>
<b>M. G. Favorables</b>	18 %	82 %	0 %
<b>M. G. Défavorables</b>	91 %	7 %	2 %
<b>Tous M.G.</b>	71 %	27 %	2 %

91% des MG défavorables au retrait continuent de prescrire cette association aux patients qui recevaient déjà ce traitement. 7% ont arrêté la prescription, 2% ne se prononcent pas.

82% des MG favorables au retrait ne prescrivent plus cette association, 18% la prescrivent encore.

*Question n°9 : Depuis l'annonce du retrait, instaurez-vous un traitement par l'association DXP/P à de nouveaux patients ?*

	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
<b>M. G. Favorables</b>	0 %	100 %
<b>M. G. Défavorables</b>	50 %	50 %
<b>Tous M.G.</b>	37 %	63 %

50% des MG défavorables au retrait continuent à instaurer un traitement par cette association à de nouveaux patients.

100% des MG favorables au retrait n'instaurent plus ce traitement à de nouveaux patients.

*Question n°10 : Seriez- vous favorable à une mise à disposition de médicaments contenant du DXP chez les patients dont la prise en charge est difficile, placée sous votre responsabilité ?*

	<b>OUI</b>	<b>NON</b>	<b>Pas de réponse</b>
<b>M. G. Favorables</b>	18 %	82 %	0 %
<b>M. G. Défavorables</b>	83%	15 %	2 %
<b>Tous M.G.</b>	65 %	33 %	2 %

*Question n°11 : Êtes- vous d'accord avec l'idée que ce retrait programmé vous permet de réévaluer le besoin antalgique de votre patient ?*

	OUI	NON
<b>M. G. Favorables</b>	94 %	6 %
<b>M. G. Défavorables</b>	63 %	37 %
<b>Tous M.G.</b>	71 %	29 %

### **3.3. Questions 12 et 13 : l'alternative thérapeutique**

*Question n°12<sup>1</sup> : Pourriez- vous indiquer vos alternatives thérapeutiques, c'est-à-dire quelle spécialité pharmaceutique allez-vous instaurez dans le cas de :*

#### 3.3.1. Douleurs arthrosiques

44% des MG préconisent le paracétamol, 32% emploient le paracétamol associé à la codéine, 23% utilisent le tramadol associé au paracétamol, 17% prescrivent de la lamaline, 8% utilisent les AINS, 3% la codéine, 3% l'aspirine et 1% le paracétamol associé à la caféine.

#### 3.3.2. Lombalgies

---

<sup>1</sup> A cette question, certains MG ont proposé plusieurs classes de médicaments pour un même type de douleur. De ce fait, la somme des pourcentages peut être supérieure à 100.

33% des MG préconisent le paracétamol, 28% prescrivent du tramadol, 26% emploient du tramadol associé au paracétamol, 24% utilisent le paracétamol associé à la codéine, 24% prescrivent des AINS, 22% de la lamaline, 7% de la codéine, 3% du paracétamol associé à la caféine et 1% de l'aspirine.

### 3.3.3. Céphalées

78% des MG utilisent les AINS, 20% emploient le paracétamol, 16% prescrivent du paracétamol associé à la codéine, 9% préconisent la lamaline, 5% prescrivent du tramadol, 5% des triptans, 2% des ergots de seigle et 2% de l'aspirine.

### 3.3.4. Douleurs post-traumatiques

53% des MG prescrivent du paracétamol, 27% utilisent les AINS, 21% emploient le tramadol, 19% prescrivent du paracétamol associé à la codéine, 16% du tramadol associé au paracétamol, 7% de la lamaline et 2% du paracétamol associé à la caféine.

### 3.3.5. Douleurs chroniques non cancéreuses

39% des MG préconisent le paracétamol, 35% utilisent le tramadol, 30% emploient le paracétamol associé à la codéine, 17% prescrivent de la lamaline, 11% du tramadol associé au paracétamol, 9% des AINS, 7% du lyrica, 2% des benzodiazépines et 2% de la codéine.

### 3.3.6. Douleurs cancéreuses

64% des MG prescrivent des morphiniques, 28% emploient le tramadol, 15% utilisent le paracétamol associé à la codéine, 7% la codéine, 4% la lamaline, 4% le tramadol associé au paracétamol et 2% les AINS.

### 3.3.7. Dysménorrhées

78% des MG utilisent les AINS, 11% prescrivent du paracétamol, 5% emploient les antispasmodiques, 2% le paracétamol associé à la codéine et 2% le paracétamol associé à la caféine.

*Question n°13 [première partie] : Dans les cas où il vous paraît pertinent d'utiliser, en remplacement du DXP/P, un antalgique de palier 2, lequel allez-vous choisir ?*

Pour cette question, nous avons délibérément écarté les MG qui n'avaient pas correctement répondu. En effet, certains MG ont donné plusieurs réponses alors que le questionnaire attendait une réponse unique.

37 MG ont ainsi correctement compris la question.

32,5% vont choisir le paracétamol associé à la codéine, 24% vont utiliser le tramadol associé au paracétamol, 19% vont prescrire de la lamaline, 19% du tramadol seul, 5,5s% de la codéine seule.

*Question n°13 [seconde partie] : Pouvez-vous justifier votre choix en quelques mots ?*

Nous avons voulu connaître le point de vue des MG concernant le choix de l'antalgique de palier 2 de substitution.

- Pourquoi l'association paracétamol/codéine ?

Le paracétamol associé à la codéine bénéficie d'une efficacité identique voire meilleure que celle du tramadol associé ou non. La tolérance est bonne et les effets indésirables sont moindres si l'on exclut la constipation.

C'est l'association qui respecte le mieux la concordance des demi-vies des deux principes actifs. Enfin, son coût est faible.

- Pourquoi le tramadol ?

Instauré à doses progressivement croissantes, il est bien toléré. La forme à libération prolongée semble séduire certains MG.

- Pourquoi l'association paracétamol/tramadol ?

L'efficacité semble analogue mais la tolérance est moins bonne.

- Pourquoi la lamaline ?

La lamaline est mieux tolérée que les spécialités contenant du tramadol et que la codéine.

L'efficacité est proche de celle de l'association DXP/P.

### **3.4. Questions 14 à 16 : les précautions**

*Question n°14 : Avez-vous été confronté à des symptômes de sevrage ?*

	<b>OUI</b>	<b>NON</b>	<b>Pas de réponse</b>
<b>M. G. Favorables</b>	6 %	88 %	6 %
<b>M. G. Défavorables</b>	11 %	87 %	2 %
<b>Tous M.G.</b>	10 %	87 %	3 %

*Question n°15 : Avez-vous été confronté à une dépendance ?*

	<b>OUI</b>	<b>NON</b>	<b>Pas de réponse</b>
<b>M. G. Favorables</b>	29 %	65 %	6 %
<b>M. G. Défavorables</b>	22 %	76 %	2 %
<b>Tous M.G.</b>	24 %	73 %	3 %

*Question n°16 : Afin d'éviter le syndrome de sevrage, selon quelles modalités allez-vous envisager l'arrêt d'un traitement au long cours par l'association DXP/P ?*

Trois attitudes sont envisagées par les MG :

- La première consiste en un arrêt progressif par paliers.
- La deuxième consiste à remplacer l'association d'emblée par un autre antalgique de palier 2
- La troisième autorise la diminution progressive de l'association DXP/P avec association à un antalgique de palier 2

Le recours à une consultation anti-douleur est évoqué à deux reprises.

40% des MG n'ont pas répondu à la question, soit parce qu'ils n'ont pas rencontré de syndrome de sevrage, soit parce ce qu'ils ne savent pas quelle attitude adopter.

## **4. DISCUSSION**

## **4.1. Sur la méthode**

### **4.1.1. Discussion sur le questionnaire**

#### *4.1.1.1. Un outil d'analyse traditionnel*

Le questionnaire est l'outil traditionnellement utilisé dans un certain nombre de thèses de médecine visant à mettre au jour les conditions de la pratique médicale. Il nous a donc paru opportun de ne pas nous écarter de cette tradition.

#### *4.1.1.2. Épistémologie du questionnaire*

Le questionnaire est un outil d'origine sociologique. Son utilisation donne lieu à une apparente objectivation de la réalité et ce d'autant plus qu'elle se fait sous forme statistique.

Pour autant, le questionnaire est un objet construit qui ne peut pas prétendre à une neutralité absolue. Nous allons donc chercher dans la discussion qui suit à assumer le plus explicitement possible les différents choix qui ont présidé à la construction du questionnaire particulier que nous avons utilisé.

Indiquons également que, dans notre cas, il ne saurait s'agir d'un raisonnement sociologique cherchant à rapporter des faits sociaux aux facteurs qui les déterminent. En effet, nous avons considéré, par nécessité disciplinaire, que rien dans les réponses données par les médecins que nous avons interrogés ne relevait de déterminations sociologiques *stricto sensu*. Nous avons voulu considérer que nous avions affaire à un ensemble homogène de purs professionnels sociologiquement neutres. C'est donc, de manière tout

heuristique, au praticien et non à l'individu social que nous nous sommes adressé, en supposant que la réponse que nous obtenions relevait d'un raisonnement exclusivement médical. Nous n'avons donc pas cherché à différencier les médecins généralistes de notre échantillon autrement que par leurs réponses.

Nous pouvons ajouter à cet égard que le choix de proposer des questions ouvertes témoigne d'une volonté d'éviter le réductionnisme statistique. Il paraît d'autant plus raisonnable de ne pas nous limiter à l'approche quantitative que notre enquête n'a pas pu s'effectuer dans des conditions de représentativité suffisantes pour donner lieu à une quelconque objectivité statistique.

#### **4.1.2. Discussion sur les modalités pratiques de l'enquête**

##### *4.1.2.1. Rappel des modalités pratiques de l'enquête*

Nous l'avons dit, notre enquête a été effectuée par voie postale, auprès d'un échantillon de médecins généralistes (n=100) exerçant en milieu urbain, tout en insistant, dans notre courrier, sur la liberté d'accepter ou de refuser de participer à la recherche et en garantissant l'anonymat des praticiens.

##### *4.1.2.2. Les biais*

Il est bien évident que notre travail, effectué sur une population très restreinte de médecins, et sans tenir compte des différences sociologiques évidentes entre les praticiens (sexe, âge, situation géographique...), souffre d'un biais de représentativité. Notre

échantillon ne peut pas prétendre *représenter* fidèlement l'ensemble des médecins généralistes en activité.

Toutefois, nous n'avions pas pour seul objectif d'atteindre à cette représentativité. Il s'agissait aussi d'obtenir des réponses peut être en effet singulières et non représentatives mais du moins les plus honnêtes et les plus explicites possibles.

Si l'objectivité statistique de notre travail peut sans doute être discutée, nous pensons être parvenu à obtenir des informations d'une relative richesse quant à ce que nous avons appelé le « vécu » du retrait de l'association DXP/P. Nous pensons à cet égard que c'est l'intérêt de l'outil questionnaire que de permettre de recueillir des prises de position denses, sincères et argumentées.

#### 4.1.2.3. *Discussion sur les termes utilisés*

Avant de discuter des résultats eux-mêmes, il nous paraît nécessaire de prendre du recul sur la construction des deux catégories cardinales de notre questionnaire, à savoir celle de « médecins favorables » d'une part et celle de « médecins défavorables » d'autre part.

Ces catégories qui paraissent s'imposer à l'esprit de manière évidente et dans la simplicité de leur intuition sont en effet *construites*. Ce n'est pas l'ensemble réel des médecins généralistes qui se divise en favorables et en défavorables, c'est notre questionnaire qui le détermine de cette manière. Sans remettre en cause cette construction nous voudrions interroger son sens.

Que signifie, pour un médecin généraliste être, « favorable », ou « défavorable » au retrait de l'association DXP/P ? Ou, pour le dire autrement, de quoi procède l'éventuelle faveur – ou défaveur – des généralistes ? Il semble que nous avons voulu par l'usage de ce

terme, interroger une adhésion ou un refus qui peut au fond se prononcer sur trois plans distincts :

- Le plan purement *scientifique* : adhésion ou refus se prononcent en vertu d'un raisonnement de type scientifique, s'appuyant sur des informations avérées et conformément à l'ordre des raisons et des preuves.
- Le plan *professionnel* : adhésion ou refus se prononcent en vertu d'un raisonnement clinique ; c'est alors en tant que praticien porteur d'une expérience spécifique et en situation de négociation constante avec un contexte et des patients particuliers que le médecin se décide.
- Le plan *humain* : adhésion ou refus se prononcent en toute irrationalité. Si le médecin refuse, c'est irrité par l'absence d'informations ou la soudaineté du changement, mécontent comme le serait n'importe quel individu dont on change brutalement les habitudes ; s'il adhère au contraire (mais il faudrait alors parler d'acceptation passive plutôt que d'adhésion), c'est qu'il est prêt à envisager toutes les adaptations nécessaires sans se poser de questions, et ce, particulièrement dans le cas d'un sujet qui ne l'intéresse que faiblement.

## **4.2. Sur les résultats**

### **4.2.1. Les médecins défavorables**

Il apparaît que l'annonce du retrait des spécialités contenant l'association DXP/P n'a pas été plébiscitée. La majorité des MG est en effet défavorable à ce retrait.

Nous allons essayer de proposer une typologie synthétique qui permette de rendre compte des différentes raisons de cette défaveur, puis nous tenterons d'analyser une des réponses

que nous avons reçues, choisie pour la richesse de son contenu. Nous suivrons la même démarche dans le cas des médecins favorables. On peut en effet distinguer trois types d'argumentaires.

- Le premier type d'argumentaire utilisé par les médecins défavorables peut être défini comme *scientifique-rationnel*. Un certain nombre de médecins évoque par exemple la dangerosité d'autres médicaments et notamment lorsqu'un AINS est employé avec un antiagrégant. Et si certains généralistes sont au fait de la situation dans les pays anglo-saxons, cela ne suffit pas à leur faire réviser leur jugement.
- Un second type d'argumentaire s'appuie quant à lui sur l'expérience *professionnelle* des praticiens et consiste à interroger l'interdiction d'un médicament efficace et globalement bien toléré qui semble faire l'unanimité chez les patients.
- Enfin, un troisième type d'argumentaire vient justifier la défaveur des praticiens ; il relève à la fois des plans *scientifique-rationnel* et *professionnel*, et du plan *humain*. Il s'agit alors pour les médecins de stigmatiser l'absence d'information concernant les raisons du retrait de l'association DXP/P.

*Exemple de réponse défavorable (question n°7) :*

D'autres médicaments sont bien plus dangereux que cette association et ils ne sont pas retirés du marché. Le Diantalvic est efficace et plutôt bien toléré. Bien sûr, une consommation massive peut être mortelle mais c'est aussi le cas de la plupart des médicaments que nous prescrivons tous les jours.

Ce médecin s'appuie sur deux principaux types d'arguments. Le premier type d'argument correspond à une caractérisation positive du Diantalvic : « Le Diantalvic est efficace et plutôt bien toléré. » Le second type d'argument repose sur une comparaison qui s'effectue

en deux temps, selon la progression argumentative suivante : 1. Tous les médicaments sont mortels (« Bien sûr, une consommation massive peut être mortelle mais c'est aussi le cas de la plupart des médicaments que nous prescrivons tous les jours »). 2. D'ailleurs le Diantalvic l'est moins que d'autres qui continuent à être utilisés (« D'autres médicaments sont bien plus dangereux que cette association et ils ne sont pas retirés du marché »).

#### **4.2.2. Les médecins favorables**

Les médecins favorables au retrait de l'association DXP/P sont en minorité dans notre échantillon (27%).

Il paraît à cet égard opportun d'indiquer que cette situation est peut-être la conséquence logique d'un phénomène banal : à savoir que, dans la majorité des enquêtes de satisfaction, les insatisfaits s'expriment bien plus volontiers que les satisfaits. Si la satisfaction se passe de mots, l'insatisfaction quant à elle trouve toujours les ressources de la verbalisation. Il faut donc postuler qu'il existe un point aveugle dans la typologie que nous allons présenter ci-dessous, point aveugle qui serait constitué par l'ensemble des opinions favorables inexprimées.

En ce qui concerne du moins les réponses que nous avons obtenues, on peut indiquer ceci : les médecins favorables au retrait le sont pour deux raisons principales :

- L'absence d'impact sur les prescriptions données ordinairement, soit que les praticiens en question aient pour une raison ou pour une autre, spontanément réduit leurs prescriptions antérieurement au retrait, soit qu'ils n'aient jamais beaucoup utilisé ce médicament. Il s'agit alors d'une adhésion passive à la décision du retrait qui n'engage que peu la faculté de jugement du praticien.

- L'effet de conviction intellectuelle produit par l'information délivrée concernant le retrait. Certains médecins, qui avaient l'habitude d'employer ce médicament se sont trouvés en effet en situation de réviser leur stratégie thérapeutique après avoir reçu une information suffisante.

*Exemple de réponse favorable (question n°7) :*

J'ai appris il y a deux ans, lors d'une FMC de pharmacologie, le peu d'intérêt que portaient les pharmaciens cliniciens à ce type d'association et j'ai donc diminué mes prescriptions tout en étant confronté aux refus des patients lors de la tentative de substitution par la lamaline.

La réponse de ce médecin nous invite à prendre en compte le point de vue du patient dans toute tentative de modification d'une prescription. En effet, le médecin n'est pas seul décideur de la stratégie thérapeutique : il doit obtenir l'aval de son patient. On imagine aisément que, face à un patient réticent à l'égard du remplacement de l'association DXP/P par un autre traitement, le médecin se trouve confronté à la nécessité d'argumenter. S'il n'est lui-même pas favorable à l'arrêt de l'association DXP/P, ou qu'il est tout simplement méinformé, son effort d'argumentation sera bien évidemment compromis. On voit d'ailleurs à travers cet exemple que même dans le cas d'un praticien bien informé et favorable au retrait, convaincre le patient peut s'avérer difficile.

### **4.2.3. Discussion sur la délivrance de l'information quant au retrait**

#### *4.2.3.1. L'information institutionnelle*

D'après les réponses obtenues à la suite de l'envoi de notre questionnaire, on peut observer qu'il a existé un déficit d'information. C'est notamment les modalités de délivrance de l'information quant au retrait qui paraissent problématiques. En effet, il ressort des réponses obtenues que l'information n'a pas été délivrée directement au MG au moyen d'un courrier explicatif par l'autorité requise (à savoir l'Afssaps), mais que ce sont les médias qui ont été le vecteur principal de cette information (52% des cas). On ne peut donc qu'imaginer la surprise du médecin apprenant la nouvelle au détour d'une émission de télévision, d'un article de presse ou, pire encore, par le patient lui-même.

L'effort d'information par les autorités compétentes s'est en effet limité à la mise en ligne d'un certain nombre de documents, consultables sur le site de l'Afssaps (url : <http://www.afssaps.fr/>), à savoir, par ordre chronologique de publication :

- A la date du 1<sup>er</sup> février 2005, sous la catégorie Médicaments, dans un « Point d'information sur l'association paracétamol et dextropropoxyphène » [32], l'Afssaps annonce que l'Agence anglaise du médicament (MRHA) va procéder au retrait des produits contenant l'association DXP/P dans les suites d'intoxications graves accidentelles ou volontaires qui conduisent chaque année à plus de 300 décès outre-manche. L'Afssaps rappelle à cette occasion que l'association n'expose pas à des risques de surdosage dans des conditions normales d'utilisation. L'Afssaps indique qu'elle va saisir le réseau français des Centres Antipoison (CAP) pour faire un point sur les conditions d'utilisation de cette association.

- A la date du 28 juillet 2005, sous la catégorie Médicaments, dans un « Point d'information sur l'association paracétamol et dextropropoxyphène (DXP) à la suite de l'évaluation par les Centres Antipoison (CAP) » [25], l'Afssaps affirme que l'analyse des données par les CAP n'identifie pas de risque pour la santé publique comparable à celui observé au Royaume-Uni et en Suède. Dans ces conditions, elle n'envisage pas de prendre des mesures particulières concernant l'association DXP/P. Toutefois, elle signale que l'évaluation de la toxicité des autres antalgiques ou association d'antalgiques de même puissance va être envisagée par la Commission Nationale de Pharmacovigilance.
- A la date du 25 juin 2009, sous la catégorie Médicaments, un communiqué concernant la « Fin de réévaluation européenne- Retrait progressif de l'association dextropropoxyphène / paracétamol » [33] annonce que le Comité des médicaments à usage humain de l'EMA a émis un avis défavorable au maintien sur le marché de l'association DXP/P. L'Afssaps envisage que le retrait intervienne dans un délai de l'ordre de un an pour permettre aux professionnels de santé d'envisager la meilleure alternative thérapeutique. Elle mettra en place un groupe d'experts chargé d'émettre de nouvelles recommandations sur la prise en charge de la douleur.
- A la date du 25 juin 2009, sous la catégorie Médicaments, un document d'information concernant « les médicaments contenant l'association DXP/P : Recommandation de l'EMA de retrait de ces médicaments à la suite de l'évaluation européenne et avis divergent de l'Afssaps » [30] reprend les grandes étapes qui ont abouti à la décision du retrait de l'association DXP/P. C'est *le* document qui pointe la divergence d'opinion entre l'EMA et l'Afssaps. Il contient, en outre, les recommandations aux patients ainsi qu'aux professionnels de santé.
- A la date du 25 juin 2009, sous la catégorie Médicaments, un « point d'information sur l'avis de retrait des médicaments contenant l'association DXP/P émis par l'EMA » [28]

s'adresse plus spécifiquement aux patients sous la forme d'un argumentaire question/réponse.

#### 4.2.3.2. *L'information de la presse médicale spécialisée*

La presse médicale spécialisée n'a cependant pas manqué d'aborder à plusieurs reprises cette question<sup>2</sup>. Nous avons choisi ici de rappeler brièvement la position de la *Revue Prescrire*.

En effet, depuis plus de dix ans et ce, à intervalles réguliers, la *Revue Prescrire* ne manque pas de souligner que cette association n'est pas dénuée de risque. Elle signale que l'effet antalgique de l'association est moins important que celui de la codéine [34, 35] et qu'il n'est pas supérieur à celui du paracétamol non associé dans les douleurs aiguës et les douleurs chroniques [36, 37]. Il existe, en outre, de nombreux effets indésirables [38, 39]. Elle revient également sur le risque de dépendance et de syndrome de sevrage ainsi que sur l'existence d'hypoglycémies chez les patients âgées et les patients diabétiques [8]. Enfin, la *Revue Prescrire* insiste sur le fait que le dextropropoxyphène et son métabolite actif, le norpropoxyphène, ont des demi-vies d'élimination plasmatique longues qui s'accordent mal avec celle du paracétamol et qui exposent donc à un risque d'accumulation, risque accru en cas d'insuffisance rénale et chez le patient âgé [40].

Nous aurions voulu, pour conclure cette discussion sur la délivrance de l'information concernant le retrait de l'association DXP/P, soulever l'hypothèse d'un lien entre le déficit d'information et la réaction majoritairement défavorable des MG. En effet, nos résultats montrent que seul un tiers des MG défavorables au retrait a reçu un complément d'information, complément que le MG est allé chercher lui-même sur internet ou *via* la

---

<sup>2</sup> Ajoutons que certains médecins ont été avertis de l'ensemble de la problématique du retrait par la formation médicale continue.

presse médicale. Un peu plus de la moitié des MG favorables au retrait a obtenu un supplément d'information. La documentation, là encore, est issue d'internet ou de la presse médicale. Il aurait dès lors été tentant de supposer que si certains éclaircissements avaient été proposés d'emblée, la majorité des MG aurait été favorable au retrait. Toutefois à la lumière de la réalisation du test Khi-2, il apparaît que cette hypothèse n'est pas statistiquement viable.

#### **4.2.4. L'argumentation des médecins défavorables**

Nous l'avons évoqué, l'Afssaps a formulé un avis différent de celui de l'EMA concernant le retrait de l'association DXP/P. Nos médecins se sont exprimés à ce sujet en rappelant que les cas d'intoxications relevaient de conditions d'utilisation marginales et non thérapeutiques du médicament, qui ne sont que très exceptionnellement observées en France, à la différence d'autres pays comme la Suède ou le Royaume-Uni. On peut supposer, quoiqu'il en soit, que l'absence de consensus institutionnel ne contribue pas à convaincre les médecins de la pertinence de la décision du retrait de l'association DXP/P.

D'autre part, il nous semble que le fait que l'information en reste au plan purement pharmacologique et ne s'aventure pas sur le terrain de la pratique, et notamment du relais thérapeutique, là aussi, en limite considérablement la portée auprès des MG.

Enfin, certains médecins considèrent qu'il n'est pas éthique de priver des patients douloureux chroniques de l'unique spécialité qui leur convient, alors même qu'ils respectent la posologie et qu'ils n'ont aucune tendance suicidaire.

### **4.3. Discussion sur le suivi des recommandations**

#### **4.3.1. Le cadre institutionnel**

L'Afssaps a émis en juin 2009 de nouvelles recommandations au sujet de l'utilisation des médicaments contenant l'association DXP/P. Elle a notamment conseillé aux professionnels de santé de ne pas instaurer de traitement par cette association à de nouveaux patients. Nous avons été surpris de constater que la moitié des MG défavorables au retrait ont fait fi de cet avertissement en débutant l'association DXP/P à de nouveaux patients. On pourrait, là encore, être tenté de penser que ces MG n'ont pas reçu l'information.

Concernant la poursuite du traitement par l'association DXP/P, la quasi-totalité des MG défavorables continue de prescrire le DXP/P et n'envisage pas encore le recours aux autres molécules. On peut supposer que ces médecins attendent que le retrait soit effectif pour envisager une solution de remplacement. Ce résultat tranche avec celui obtenu auprès des MG favorables. Ceux-ci se sont d'emblée intéressés au relais thérapeutique en suspendant leur prescription (on peut supposer qu'ils n'utilisaient pas ou peu cette association).

#### **4.3.2. Le relais thérapeutique**

##### *4.3.2.1. Rappel concernant les classes physiopathologiques de la douleur*

Trois mécanismes principaux pouvant s'intriquer sont impliqués dans le phénomène douloureux. Leur identification est déterminante pour la mise en place d'un traitement adapté.

#### 4.3.2.1.1. Douleurs par excès de nociception :

Elles correspondent à une activation des voies de la douleur, secondaire à une stimulation nociceptive par lésion tissulaire : la douleur est alors révélatrice de la lésion ; ces douleurs représentent la majorité des douleurs observées en pratique médicale et répondent habituellement bien aux antalgiques non opioïdes et opioïdes.

#### 4.3.2.1.2. Douleurs neuropathiques :

Elles correspondent à une hyperactivité des voies nociceptives, consécutive à une lésion primaire du système nerveux central ou périphérique. On retrouve ce type de douleurs dans les douleurs post-zostériennes, les neuropathies diabétiques. Les douleurs cancéreuses sont généralement d'origine mixte à la fois par excès de nociception et de type neuropathique.

#### 4.3.2.1.3. Douleurs psychogènes :

Ces douleurs caractérisées par l'absence de lésions anatomiques apparentes ou décelables, apparaissent dans le cadre d'un état dépressif ou anxieux. Elles peuvent même n'en représenter que le symptôme (dépression dite « masquée »). Elles se ressentent et se vivent comme les autres douleurs.

#### *4.3.2.2. Revoir le besoin antalgique*

La douleur est en pratique quotidienne un motif très fréquent de consultation. La définition de ce symptôme reste difficile puisqu'il associe un phénomène neurophysiologique à des réactions complexes comportementales, cognitives, émotionnelles et environnementales. Dans le cadre d'une douleur aiguë (évoluant depuis moins de trois mois) ou chronique (persistante depuis plus de trois à six mois), la prise en charge doit s'effectuer à l'échelon individuel et tenir compte du contexte médical et du stade de la maladie sous-jacente, des caractéristiques de la douleur et des aspects psychologiques et culturels du patient. Cette prise en charge nécessite une réévaluation régulière de la douleur et de l'efficacité du traitement.

Au début de notre thèse, nous avons postulé que le retrait de l'association DXP/P allait permettre aux MG de revoir le besoin antalgique de leurs patients. Avant de modifier un traitement antalgique au long cours à base de DXP, une étape de réflexion clinique est indispensable. Quel est l'origine de cette douleur ? Quel est son mécanisme supposé, autrement dit s'agit-il d'une douleur par excès de nociception ou s'agit-il d'une douleur neuropathique ? D'autre part, quels éléments autres que la douleur poussent le patient à poursuivre la prise du médicament ?

Au cours d'affections douloureuses chroniques, il n'y a pas toujours intérêt à poursuivre un traitement antalgique continu et quotidien. Parfois, un traitement à la demande suffit. Les douleurs arthrosiques ou les lombalgies, par exemple, évoluent le plus souvent par crises avec des intervalles sans douleur ou peu douloureux, qui ne nécessitent pas de traitement antalgique.

Le renouvellement de prescription est une occasion à saisir pour remettre en cause la routine, et évoquer avec le patient des motifs de demande d'antalgiques autres que la douleur elle-même (faciliter le sommeil, apaiser une angoisse, etc.).

La grande majorité des MG de notre étude (71%) a jugé que le retrait de l'association DXP/P allait permettre en effet de revoir le besoin antalgique du patient.

#### 4.3.2.3. *Les cas problématiques*

Si l'on excepte les douleurs suffisamment intenses pour justifier d'emblée le recours à la morphine, le principal problème qui se pose en pratique est de choisir entre un *antalgique non opiacé*, ou *une association de deux antalgiques non opiacés*, ou *une association antalgique non opiacé + opiacé faible*. Ce problème se pose de manière différente selon qu'il s'agit d'une douleur aiguë ou d'une douleur chronique.

Face à une *douleur aiguë*, on attend du traitement antalgique qu'il soit immédiatement efficace. Une association antalgique non opiacé + opiacé faible, ou une association de deux antalgiques non opiacés sont-elles plus efficaces qu'un antalgique non opiacé utilisé seul ? Quel est l'antalgique non opiacé de référence ? Quelles sont les associations de référence ? Telles sont les questions que l'on peut supposer présentes à l'esprit du MG au moment de la prescription d'antalgiques.

Face à une *douleur chronique*, l'usage s'est établi de débiter le traitement par l'un des antalgiques non opiacés, ceux-ci présentant globalement moins d'effets indésirables que les opiacés faibles. En cas d'effet jugé insuffisant, on ajoute ensuite un opiacé faible. Là encore se pose le problème du choix du traitement de référence.

#### *4.3.2.4. Traitement des différentes douleurs*

Pour chacune des 7 catégories de douleur que nous avons choisi de présenter dans notre questionnaire, nous avons recherché les recommandations de bonne pratique et les avons confrontées aux résultats données par les MG.

##### 4.3.2.4.1. Douleurs arthrosiques

Les antalgiques (paracétamol et AINS) sont plus efficaces qu'un placebo dans le traitement de la douleur du patient arthrosique [41]. La bonne tolérance et le faible coût du paracétamol contribue toutefois à le faire indiquer en première intention et ce d'autant plus que près de la moitié des malades ne constate pas de supériorité de l'AINS sur cet antalgique. Le paracétamol, souvent déjà connu des malades, doit faire l'objet d'une explication lorsqu'on le prescrit dans l'arthrose, c'est-à-dire pour une période prolongée [42]. Sa tolérance est remarquable, tant d'un point de vue digestif que cardiovasculaire ou rénal, mais il semble raisonnable de limiter la posologie à 3 g/j en cas d'insuffisance rénale sévère ou de prescription à un éthylique chronique.

Concernant l'utilisation des AINS, l'efficacité de ces médicaments est jugée « moyenne », mais elle est durable dans le temps et se manifeste dès les doses dites « antalgiques », d'où l'intérêt de rechercher la dose minimale utile. On observe cependant une grande variabilité interindividuelle qui justifie d'essayer quelques jours plusieurs AINS successifs en cas d'échecs des premiers. Les effets secondaires des AINS sont bien connus. Les plus fréquents sont les troubles digestifs : souvent des dyspepsies, peu graves mais pouvant nécessiter l'arrêt du traitement, plus rarement des PUS (perforations, ulcères, saignements) graves et parfois mortels.

Les MG qui ont répondu à notre questionnaire n'hésitent pas à prescrire le paracétamol seul dans les douleurs arthrosiques (44%) mais semblent davantage réticents à utiliser les AINS (8%). Toutefois, il apparaît qu'un grand nombre des MG ayant répondu au questionnaire préfèrent prescrire, dans le cas des douleurs arthrosiques, des antalgiques de palier 2.

#### 4.3.2.4.2. Douleurs lombaires

Concernant les lombalgies aiguës, une synthèse de 51 essais comparatifs ayant testé des AINS dans ce type de douleur, a conclu qu'il n'y a pas de preuve que ces antalgiques soient plus efficaces que le paracétamol [43]. Celui-ci est donc à prescrire en priorité.

Ces données tranchent avec les nôtres. Il n'y a pas de véritable consensus observé. Même si le paracétamol reste prescrit par 33% des MG en première intention, on voit apparaître le tramadol seul ou associé dans des proportions non négligeables (respectivement 28% et 26%) devant les AINS, et le paracétamol associé à la codéine.

#### 4.3.2.4.3. Dysménorrhées

En ce qui concerne les dysménorrhées, une méta-analyse [44] a inclus 56 essais comparatifs chez plus de 3000 femmes souffrant de dysménorrhées. L'aspirine a été plus efficace que le placebo, mais moins que le naproxène ou l'ibuprofène. Le seul essai paracétamol *versus* ibuprofène n'a pas montré de différence significative. L'association DXP/P a été moins efficace qu'un AINS auquel on l'a comparé et elle a provoqué plus d'effets indésirables. L'ibuprofène (400 mg) a la meilleure balance bénéfices-risques.

Ces résultats s'accordent à ceux de notre étude puisque 78% des MT interrogés prescrivent des AINS et 11% du paracétamol.

#### 4.3.2.4.4. Douleurs post-traumatiques

C'est avant tout l'intensité douloureuse qui doit guider le choix de l'antalgique. Le paracétamol, associé ou non au tramadol, et les AINS, ont un rôle important à jouer dans les douleurs d'intensité faible à modérée. En cas de douleurs plus intenses, les recommandations de bonne pratique vont dans le sens d'une utilisation précoce des opioïdes forts.

Dans cette catégorie de douleur, le paracétamol est prescrit par plus de la moitié des MG (53%) et les AINS arrivent en seconde position (27%).

#### 4.3.2.4.5. Céphalées

Pour la prise en charge des céphalées de tension, les molécules de référence sont les AINS et pour celle des crises migraineuses, les triptans. Les opioïdes faibles ne sont pas recommandés dans un contexte de céphalées : leur efficacité n'est pas prouvée et leur utilisation au long cours peut favoriser le développement de céphalées chroniques quotidiennes par abus médicamenteux [14].

78% des MG de notre étude prescrivent en effet des AINS dans ce cas-là.

#### 4.3.2.4.6. Douleurs cancéreuses

La prise en charge de la douleur cancéreuse a fait l'objet de recommandations spécifiques. En 1986, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié des recommandations pour la prise en charge des douleurs néoplasiques, jugée insatisfaisante à l'époque, par le fait notamment d'un recours trop parcimonieux aux opioïdes forts. C'est ainsi que dans les douleurs par excès de nociception, l'OMS a conseillé d'employer les antalgiques selon une stratégie par paliers. Pour mémoire, celle-ci consiste à commencer par du paracétamol ou un AINS (palier 1).

Si à la dose maximale préconisée, l'un ou l'autre se révèle insuffisant, il convient d'ajouter un opioïde faible (palier 2). Enfin, si l'association précédente échoue, il y a lieu de lui substituer un opioïde fort (palier 3) à une posologie progressivement croissante, auquel on adjoint au besoin du paracétamol ou un AINS, jusqu'à obtenir le soulagement adéquat. La seconde version des recommandations, parue en 1996, considérait toutefois que les douleurs intenses relevaient d'emblée d'un opioïde fort.

Dans notre étude, 64% des MG n'hésitent pas à utiliser les morphiniques pour soulager leurs patients.

#### 4.3.2.4.7. Douleurs chroniques non cancéreuses

Très peu d'évaluations sont disponibles pour le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses [45]. Une synthèse méthodique a inclus 43 essais comparatifs évaluant des AINS dans la douleur liée à l'arthrose de hanche [46]. 5 essais ont comparé le paracétamol *versus* AINS [47]. L'effet antalgique des AINS a été supérieur, surtout en cas de douleur intense, mais il n'est pas apparu de différence en termes de capacités fonctionnelles, et le

risque d'arrêt de traitement pour effet indésirable digestif a été supérieur sous AINS. D'autre part ces essais ont duré en moyenne 6 semaines, ce qui est peu pour une pathologie chronique.

Dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non spécifiques, le traitement de référence reste le plus souvent le paracétamol. Le recours à une association paracétamol + antalgique opiacé faible, ou au tramadol non associé doit être accompagné d'informations claires : la supériorité antalgique de ces traitements est modeste ou incertaine ; les opiacés faibles ont des effets indésirables parfois gênants, et ils exposent au risque d'usage abusif ou tout au moins prolongé, avec création d'un état de dépendance [29]. L'utilisation des morphiniques dans les douleurs chroniques non cancéreuses est longtemps restée proscrite [48]. Leur inefficacité, notamment dans les douleurs neuropathiques, apparaissait comme un dogme. Il aura fallu attendre les années 90 pour le remettre en cause. Toutefois, ils ne doivent être essayés qu'après échec des autres traitements non morphiniques, habituellement utilisés dans cette indication.

Notre échantillon de MG emploie facilement le paracétamol dans le cadre des douleurs chroniques non cancéreuses et n'hésite pas à prescrire des antalgiques de palier 2. Aucun des MG de notre enquête n'a mentionné l'utilisation de morphinique dans ces cas.

Au vu de ces résultats, il paraît possible d'avancer que notre échantillon de MG conforme globalement ses prescriptions d'antalgiques aux recommandations de bonne pratique telles que nous avons pu les recueillir ; ajoutons toutefois que nos médecins semblent attachés à l'utilisation des antalgiques de palier 2.

Sans doute peut-on supposer que ces antalgiques leur paraissent un bon compromis thérapeutique entre le paracétamol (dont les patients disent souvent qu'il les soulage

insuffisamment) et les morphiniques (qui, aux yeux des praticiens constituent une solution de dernier recours en cas de grande douleur).

## **5. CONCLUSION**

L'objectif principal de ce travail était de rendre compte de la manière dont les médecins généralistes ont vécu l'annonce du retrait de l'association DXP/P. Notre objet d'étude ne se situait donc ni simplement sur le plan du débat pharmacologique, ni simplement sur le plan du débat institutionnel. En effet, nous avons supposé qu'il existait, au carrefour de la raison pharmaceutique, de la règle juridique, et de la pratique thérapeutique du généraliste, un espace spécifique mais sans doute difficile à délimiter, que nous avons choisi de désigner par le terme *vécu*.

C'est afin d'atteindre à ce vécu que nous avons choisi d'adresser un questionnaire aux médecins généralistes de notre échantillon. Notre hypothèse, rappelons-le, était que les MG, dans leur majorité, allaient s'avérer réticents à ce retrait. Il paraissait évident, de surcroît, que l'absence de consensus institutionnel ne pouvait pas favoriser leur adhésion.

Et c'est en effet ce qu'ont montré les résultats de notre enquête. Rappelons brièvement les principales raisons de cette défaveur : 1. En premier lieu, les MG, qui ont l'habitude de prescrire cette association, en connaissent les qualités (efficacité et bonne tolérance). 2. Deuxièmement, il apparaît qu'ils n'ont pas été suffisamment informés quant aux raisons du retrait, ou que, s'ils l'ont été, l'argumentaire déployé par les institutions ne les a pas convaincus. 3. Enfin, un des principaux responsables de cette défaveur est le patient, qui dans la plupart des cas, exprime son attachement à un médicament peu contraignant et efficace.

La réflexion que nous avons menée sur ces résultats a cependant fait apparaître les limitations objectives de ce travail.

Limites *méthodologiques* d'abord : elles concerneraient, d'une part, notre capacité à rassembler dans leur exhaustivité les informations les plus sûres et les plus récentes sur

certaines des questions que soulève cette thèse (classification des douleurs et pharmacologie des antalgiques). Malgré nos efforts, nous sommes bien conscient que nous n'avons pas pu mener le travail de fond nécessaire pour engager une réflexion rigoureuse sur ces questions. Elles concerneraient d'autre part, nous en avons dit un mot lors de notre discussion, l'outil même du questionnaire, dont nous ne pouvons pas prétendre maîtriser parfaitement les enjeux épistémologiques, qui relèvent à la fois de la sociologie et de l'étude statistique.

Limites dans les *résultats*, ensuite : elles sont liées à l'insuffisance de notre échantillon, à la possible partialité de notre questionnaire, comme à celle des réponses obtenues. Enfin, mais il faudrait ajouter cette interrogation aux pistes de réflexion ouvertes par ce travail, il nous est impossible de préjuger de l'avenir, le retrait n'étant pas encore effectif.

Quant à ces pistes, nous en évoquerions deux pour finir : d'abord, il nous semblerait pertinent d'approfondir notre réflexion sur la révision du besoin antalgique ; en effet, comme nous l'avons indiqué, le retrait de l'association DXP/P va conduire le MG à réévaluer ce besoin avec son patient. Cette réévaluation, qui, on le suppose, sera menée dans un dialogue constant avec le patient, mérite réflexion car elle fait apparaître de façon paradigmatique les enjeux de la relation médecin-patient. Et de fait, dans le cas d'une prescription d'antalgiques, ces enjeux sont au premier plan. Si, dans l'ordinaire du soin, c'est le médecin qui sait, et se trouve détenir une autorité inquestionnable, la situation de douleur met partiellement en question cette hiérarchie : de sa douleur, seul le patient sait quelque chose. Prescrire un antalgique suppose donc toujours que le médecin accorde une certaine autorité à celui qui n'est pas dépositaire du savoir médical. En dernière instance, c'est au patient qu'il appartient de dire s'il est soulagé, et donc d'attester de l'efficacité du traitement.

Seconde piste de réflexion : mener une comparaison entre nos résultats quant aux pratiques spontanées de relais thérapeutique par les MG, et les recommandations que le groupe d'experts mandaté par l'Afssaps s'apprête à formuler.

On nous permettra d'ajouter ceci, pour conclure : lorsqu'il fait l'épreuve de la puissance quelque peu opaque de l'autorité institutionnelle, le MG a du moins l'occasion d'éprouver cette *autre* autorité, celle du patient en sa douleur, et de témoigner de sa capacité à écouter et à s'adapter, tout en préservant intacts sa faculté de juger et son savoir médical, ressources qui définissent, selon nous, la bonne pratique de la médecine générale.

## **6. ANNEXE : QUESTIONNAIRE**

*Ci-joint (voir pages suivantes), le questionnaire utilisé dans notre enquête, dont nous avons conservé la mise en forme originale.*



Par quel moyen avez-vous été informé du futur retrait des médicaments contenant l'association DXP/Paracétamol ?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

<i>Question n°5 :</i>	<b>Beaucoup perturbée</b>	<b>Moyennement perturbée</b>	<b>Peu perturbée</b>	<b>Pas du tout perturbée</b>
Dans quelle mesure diriez-vous que ce changement a perturbé, au moins de manière transitoire, votre pratique professionnelle ? L'a-t-il : .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<i>Questions n°6 ....</i>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
Avez-vous reçu un complément d'information concernant les raisons du retrait du DXP/Paracétamol ?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>et si oui :</i> • <i>Par quel moyen ?</i>	..... ..... ..... .....	
<i>....et 6 bis :</i>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
Ce supplément d'information vous a-t-il fait changer d'avis dans le cas où vous auriez mal accueilli l'annonce du retrait du DXP associé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<i>Question n°7 :</i>
<i>Pourriez-vous donner en quelques lignes votre point de vue actuel ?</i>
.....
.....
.....
.....
.....
.....

<i>Question n°8 :</i>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
Continuez-vous de prescrire l'association DXP/Paracétamol aux patients qui recevaient déjà ce traitement ? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Question n°9 :</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
Depuis l'annonce du retrait : instaurez-vous un traitement par l'association DXP/Paracétamol à de nouveaux patients ?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<i>Question n°10 :</i>	Oui	Non
Seriez-vous favorable à une mise à disposition de médicaments contenant du DXP chez des patients dont la prise en charge est difficile, placée sous votre responsabilité ? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<i>Question n°11 :</i>	Oui	Non
Êtes-vous d'accord avec l'idée que ce retrait programmé vous permet de réévaluer le besoin antalgique de votre patient ? (intensité, origine, mécanisme de la douleur) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<i>Question n°12 :</i>
Pourriez-vous indiquer vos alternatives thérapeutiques, c'est-à-dire quelle spécialité pharmaceutique (DCI ou nom commercial) allez-vous instaurer dans le cas de : .....

<input checked="" type="checkbox"/> douleurs arthrosiques	<input checked="" type="checkbox"/> lombalgies	<input checked="" type="checkbox"/> céphalées	<input checked="" type="checkbox"/> douleurs post-traumatiques (cheville, pied, genou, main...)
.....	.....	.....	.....
<input checked="" type="checkbox"/> douleurs chroniques non cancéreuses	<input checked="" type="checkbox"/> douleurs cancéreuses	<input checked="" type="checkbox"/> dysménorrhée	
.....	.....	.....	

<i>Question n°13 :</i>	
Dans les cas où il vous paraît pertinent d'utiliser, en remplacement du DXP/Paracétamol, un antalgique de <b>palier 2</b> , lequel allez-vous choisir ?.....	..... .....
<i>Pouvez-vous justifier votre choix en quelques mots ?</i>	
..... ..... ..... .....	

<b>Question n°14 :</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
Avez-vous été confronté à des symptômes de sevrage ? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Question n°15 :</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
Avez-vous été confronté à une dépendance ?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Question n°16 :</b>
<b><i>Afin d'éviter le syndrome de sevrage, selon quelles modalités allez-vous envisager l'arrêt d'un traitement au long cours par l'association DXP/Paracétamol ?</i></b>
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

<b><i>Pour mieux vous connaître et valider votre Questionnaire :</i></b>	
<b>Merci d'indiquer :</b>  <b>Votre âge :</b> 20-39 ans ..... <input type="checkbox"/> 40-59 ans ..... <input type="checkbox"/> 60-et plus ..... <input type="checkbox"/>  <b>Votre ancienneté dans l'activité libérale</b> Moins d'un an..... <input type="checkbox"/> De 1 an à 10 ans..... <input type="checkbox"/> 10 ans et plus ..... <input type="checkbox"/>	<b>Le code postal de votre commune :</b>  _ _ _ _ _ _ _ _   <b>Votre sexe :</b> Femme <input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/>

***Merci de votre participation***

## **7.BIBLIOGRAPHIE**

[1] Afssaps. Diantalvic®- Résumé des caractéristiques du produit. Téléchargeable sur le site [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr).

[2] Ganry, H. and Von Zabern, D. Comparaison de l'efficacité et de la tolérance du tramadol à celles du dextropropoxyphène dans le traitement de la douleur d'origine ostéoarticulaire : résultats d'une étude contrôlée en double insu. *Douleurs*, Avril 2009, vol. 10, p.71-78.

[3] World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva: WHO; 1986.

[4] World Health Organization. Cancer pain relief. 2nd ed. Geneva: WHO; 1996.

[5] Adam, F. Antalgiques de paliers 2. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2009, vol. 28, p. 61-66.

[6] Montastruc, J-L. Les antalgiques de palier 2 en pratique. *Douleurs*, Déc 2005, vol. 6, p. 347-354.

[7] Prescrire Rédaction. Dihydrocodéine-dicodin LP®. *Rev Prescrire*, 1992, tome 12, n°123, p. 528-530.

[8] Prescrire Rédaction. Hypoglycémies d'origine médicamenteuse. *Rev Prescrire*, 2008, tome 28, n°299, p. 665-670.

[9] Prescrire Rédaction. Syndrome de sevrage et dépendance : le tramadol aussi. *Rev Prescrire*, 2003, tome 23, n°236, p. 112-113.

[10] Prescrire Rédaction. Paracétamol + tramadol – Ixprim®, Zaldiar®. Pas de progrès contre la douleur. *Rev Prescrire*, 2003, tome 23, n°241, p. 489-491.

[11] Whittington, R.M. Dextropropoxyphene addiction. *The Lancet*, 1979, vol. 2, n°8145, p. 743-744.

[12] Hedenmalm, K. A case of severe withdrawal syndrome due to dextropropoxyphene. *Ann Intern Med*, 1995, vol. 123, n°6, p. 473.

[13] Bergeron, L., Guy, C., Ratrema, M., et al. Dextropropoxyphene hepatotoxicity: four cases and literature review. *Therapie*, 2002, vol. 57, n°5, p. 464-472.

[14] Haute Autorité de santé. Recommandations pour la pratique clinique. CCQ (céphalées chroniques quotidiennes) : diagnostic, rôle de l'abus médicamenteux, Prise en charge. Septembre 2004. Téléchargeable sur le site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

[15] Montastruc, J-L. Dextropropoxyphène : le point sur cet antalgique de palier 2. *Bulletin d'information du Service de Pharmacologie Clinique du C.H.U de Toulouse*, 2003, 901, p. 1-4.

[16] Jonasson, B., Jonasson, U., Saldeen, T., et al. The manner of death among fatalities where dextropropoxyphene caused or contributed to death. *Forensic Sci Int*, 1998, vol. 96, n°3, p. 181-187.

[17] Jonasson, U., Jonasson, B., Saldeen, T., et al. Correlation between prescription of various dextropropoxyphene preparations and their involvement in fatal poisonings. *Forensic Sci Int*, 1999, vol.103, n°2, p. 125-32.

[18] Carson, D.J. Fatal dextropropoxyphene poisoning in Northern Ireland. Review of 30 cases. *The Lancet*, 1977, vol. 1, n°8017, p. 894-897.

[19] Hawton, K., Simkin, S., Deeks, J., et al. Co-proxamol and suicide: a study of national mortality statistics and local non-fatal self poisonings. *Bmj*, 2003, vol. 326, p. 1006-1008.

[20] Kapur, N., Turnbull, P., Hawton. K., et al. Self-poisoning suicides in England: a multicentre study. *Qjm*, 2005, vol. 98, p. 589-97.

[21] Afshari, R., Good, A.M., Maxwell, S.R.J., et al. Co-proxamol overdose is associated with a 10-fold excess mortality compared with other paracetamol combination analgesics. *Br J Clin Pharmacol*, vol. 60, n°4, p. 444-447.

[22] Hantson, P., Evenepoel, M., Ziede. D., et al. Adverse cardiac manifestations following dextropropoxyphene overdose : can naloxone be helpful ? *Ann Emerg Med*, 1995, vol. 25, n°2, p. 263-266.

[23] Hawton, K., Bergen, H., Simkin, S., et al. Effect of withdrawal of co-proxamol on prescribing and deaths from drug poisoning in England and Wales: time series analysis. *Bmj*, 2009, vol. 338, p. 1-5.

[24] Sandilands, E.A. and Bateman, D.N. Coproxamol withdrawal has reduced suicide from drugs in Scotland. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, vol. 66, n°2, p. 290-293.

[25] Afssaps. Point d'information sur l'association paracétamol et dextropropoxyphène (DXP) à la suite de l'évaluation par les Centres Antipoison (CAP). Juillet 2005 : 3 pages. Téléchargeable sur le site [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr).

[26] Afssaps. Fin de réévaluation européenne-Retrait progressif de l'association dextropropoxyphène/paracétamol-Communiqué. Juin 2009 : 3 pages. Téléchargeable sur le site [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr).

[27] Queneau, P. Prescriptions et ventes des antalgiques en France – Analyse à partir de données concernant les années 1998 à 2004. *Douleurs*, 2006, vol. 7, p. 207-212.

[28] Afssaps. Point d'information sur l'avis de retrait des médicaments contenant l'association dextropropoxyphène/paracétamol émis par l'Agence européenne du médicament. Juin 2009 : 4 pages. Téléchargeable sur le site [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr).

[29] Bannwarth, B. and Richez, C. The dextropropoxyphene controversy. *Joint Bone Spine*, 2009, vol. 76, n°5, p. 449-51.

[30] Afssaps. Médicaments contenant l'association dextropropoxyphène/paracétamol : recommandation de l'EMA de retrait et avis divergent de l'Afssaps. Juin 2009 : 6 pages. Téléchargeable sur le site [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr).

[31] Afssaps. Commission nationale de pharmacovigilance - Compte-rendu de la réunion du mardi 28 novembre 2006. Janvier 2007 : 14 pages. Téléchargeable sur le site [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr).

[32] Afssaps. Point d'information sur l'association paracétamol et dextropropoxyphène. Février 2005 : 2 pages. Téléchargeable sur le site [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr).

[33] Afssaps. Fin de réévaluation européenne-Retrait progressif de l'association dextropropoxyphène/paracétamol-Communiqué. Juin 2009 : 3 pages. Téléchargeable sur le site [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr).

[34] Prescrire Rédaction. Dextropropoxyphène + paracétamol : toujours là... malgré les risques. *Rev Prescrire*, 2007, tome 27, n°288, p. 735.

[35] Prescrire Rédaction. Suppl. Interactions Médicamenteuses. *Rev Prescrire*, 2008, tome 28, n°302, p. 99-101.

[36] Prescrire Rédaction. Dextropropoxyphène : réussir à s'en passer, et à mieux soigner. *Rev Prescrire*, 2009, tome 29, n°311, p. 683-686.

[37] Prescrire Rédaction. Paracétamol + dextropropoxyphène : retrait programmé du marché britannique. *Rev Prescrire*, 2005, tome 25, n°259, p. 197.

[38] Prescrire Rédaction. Les antalgiques opiacés faibles. Un intérêt modéré pour la pratique. *Rev Prescrire*, 2003, tome 23, n°241, p. 527-531+ n°244, p. II de couv.

[39] Prescrire Rédaction. Dextropropoxyphène + paracétamol : trop d'inconvénients ! *Rev Prescrire*, 2000, tome 20, n°209, p. 589-590.

[40] Prescrire Rédaction. Dextropropoxyphène associé : retrait du marché suédois. *Rev Prescrire*, 2005, tome 25, n°265, p. 665.

[41] Mazières, B. Traitement de la coxarthrose à la lumière des recommandations internationales. *Rev Rhum*, 2009, vol. 76, p. 346-355.

[42] Thurel, C. Le médecin généraliste face aux...douleurs de l'arthrose. *Douleurs*, Déc 2008, vol.9, p. 311-314.

[43] Van tulder, M.W. Non steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Spine*, 2000, vol. 25, n° 19, p. 2501-2513.

[44] Zhang, W.Y and Li Wan Po, A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhea : a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998, vol.105, n° 7, p. 780-789.

[45] Haute Autorité de santé. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Recommandations professionnelles. Décembre 2008. Téléchargeable sur le site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

[46] Towheed, T. Analgesia and non aspirin, non steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip. In : *The Cochrane Library*, issue 4, Update Software, Oxford 2002 : 23 pages.

[47] Towheed, T. Acetaminophen for osteoarthritis. In : *The Cochrane Library*, issue 4 Update Software, Oxford 2002 : 26 pages.

[48] Dousset, V. and Cadene, M. L'utilisation des morphiniques dans les douleurs chroniques non cancéreuses. *Douleurs*, 2005, vol. 6, p. 145-149.

[49] Prescrire Rédaction. Dextropropoxyphène : encore des décès. *Rev Prescrire*, 2007, tome 27, n°282, p. 274.

[50] Prescrire Rédaction. Dextropropoxyphène : retrait du marché étatsunien demandé. *Rev Prescrire*, 2009, tome 29, n°306, p. 265.

[51] Prescrire Rédaction. Dextropropoxyphène : retrait bienvenu au centre hospitalo-universitaire. *Rev Prescrire*, 2007, tome 27, n°289, p. 827.

[52] Clère, F. Quelle vie après le dextropropoxyphène ? *Douleurs*, Déc 2009, vol. 10, p. 273-275.

## **Résumé**

Le 25 juin 2009, le Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne du médicament a émis un avis défavorable au maintien sur le marché des médicaments contenant l'association dextropropoxyphène/paracétamol. Cet antalgique de palier 2, disponible en France depuis 1964 et largement prescrit par le corps médical, est indiqué dans les douleurs modérées à intenses. A la suite de cet avis, un retrait progressif sera mis en œuvre.

### **Objectifs**

Nous avons voulu déterminer comment les médecins généralistes allaient réagir à cette décision, et notamment obtenir des informations sur leur stratégie de relais thérapeutique. Notre hypothèse était que les médecins généralistes seraient majoritairement défavorables au retrait de l'association, mais que cette décision allait leur permettre de revoir le besoin antalgique de leurs patients.

### **Matériel et méthode**

Notre questionnaire comportait 16 questions (3 questions ouvertes et 13 questions fermées) et a été envoyé, par voie postale, à 100 médecins généralistes de Paris et des environs. Soixante-trois réponses ont été obtenues.

### **Résultats**

L'analyse de ces réponses a montré que la majorité des médecins généralistes interrogés était en effet défavorable à ce retrait. Les raisons principales alléguées furent : 1. Le manque d'informations données par les autorités compétentes. 2. L'absence de consensus institutionnel. 3. La confiance accordée par les médecins à l'efficacité de l'association. 4. L'attachement des patients à ce traitement.

### **Conclusion**

Il apparaît que c'est en effet le manque d'information qui paraît rendre problématique l'acceptation par les praticiens d'une décision institutionnelle. Toutefois, la majorité des praticiens s'accorde à dire que cette mesure permet de revoir le besoin antalgique. En ce qui concerne le relais thérapeutique, ils ne semblent pas s'écarter des recommandations de bonne pratique.

**Mots clés :** retrait dextropropoxyphène, antalgiques de palier 2, stratégies de relais thérapeutique, douleur.

