



Dr Charles Jousselein
Président de la SFAP

Conseil scientifique :
Pr Guillemette Laval, Présidente
CHU Grenoble (38)
GLaval@chu-grenoble.fr

Stéphane Amar, psychologue
CH Longjumeau (91)
aspsy@aol.com

Dr Alain de Broca
CHU Amiens (80)
Debroca.alain@chu-amiens.fr

Hélène Brocq, psychologue
CHU Nice (06)
brocq.h@chu-nice.fr

Dr Sylvie Chapiro
Hôpital P. Brousse – Villejuif (94)
sylvie.chapiro@pbr.aphp.fr

Tanguy Chatel, sociologue
La Celle Saint Cloud (78)
t.chatel@sfr.fr

Dr Véronique Danel-Brunaud
Hôpital R. Salengro – Lille (59)
veronique.danel@chru-lille.fr

Dr Sarah Dauchy
Institut G. Roussy – Villejuif (94)
Sarah.DAUCHY@gustaveroussy.fr

Marie-Claude Dayde, Infirmière libérale
Colomiers (31)
mc.dayde@wanadoo.fr

Dr Nathalie Denis-Delpierre
CHU Nantes (44)
Nathalie.denis@chu-nantes.fr

Damien Le Guay, philosophe
Boulogne Billancourt (92)
Damien.le-guay@aposte.net

Paula La Marne, philosophe
Amiens/Reims (80 / 51)
Paula.lamarne@gmail.com

Dr Nathalie Michenot
CH Versailles (78)
boutiniere@orange.fr

Dr Sébastien Moine
Med. Gé. Le Pré St Gervais (93)
Sebastien.moine.75@gmail.com

Christophe Pacific, cadre sup de santé
CH Albi (81)
christophe.pacific@orange.fr

Aurélien Pourrez, infirmière
Bèze (21)
aureliepourrez@live.fr

Pr Françoise Riou
Paris (75)
F.riou@samusocial-75.fr

Dr Sylvie Rostaing
Hôpital St Antoine, Paris (75)
Sylvie.rostaing@sat.aphp.fr

Pr Sébastien Salas
Hôpital de la Timone, Marseille (13)
Sebastien.SALAS@ap-hm.fr

AVIS 032 du 2 mai 2016
DU COMITE SCIENTIFIQUE (CS) DE LA SFAP
Concernant la demande d'information de l'ANSM du 6 avril 2016 sur l'utilisation
actuelle de la péthidine dans un contexte de soins palliatifs

Coordination : Nathalie Richard, directrice adjointe des médicaments dont ceux de l'antalgie (ANSM)

Objet : Demande d'avis de l'ANSM à la SFAP sur l'intérêt de maintenir sur le marché du médicament en France le générique Péthidine Renaudin® seule spécialité à base de péthidine

Préambule :

La péthidine est un analgésique opioïde central commercialisé en France depuis 1943, notamment sous la dénomination DOLOSAL®. La spécialité DOLOSAL® n'est plus commercialisée depuis 2001, et son générique Péthidine Renaudin® est la spécialité à base de péthidine actuellement sur le marché en France. Cette substance active fait l'objet d'une révision de son rapport bénéfice/risque par l'ANSM dans le cadre du programme systématique de révision/réévaluation des anciennes AMM, qui prend en compte l'évolution des connaissances concernant les bénéfices et leurs risques, la nécessité de modifier les conditions réglementaires d'utilisation de ces produits. Le maintien de péthidine dans certains centres de soins palliatifs, ainsi qu'un document actualisé en 2008 par la Fédération de soins palliatifs ALTER relevant l'intérêt de la péthidine dans les spasmes dans l'occlusion terminale en fin de vie font demander un avis auprès du CS de la SFAP concernant l'intérêt ou non de ce produit.

L'avis du conseil scientifique après échanges de courriels, travail avec les rapporteurs, travail avec un expert « ressource » médecin pharmacologue spécialisé dans la pharmacodépendance et dans l'addiction, le Dr M. Mallaret du CHU Grenoble, et réunion téléphonique avec 6 des membres du conseil scientifique, ce 2 mai 2016, amène la conclusion suivante :

Non, ce produit n'a plus d'intérêt à être utilisé en France et ce, sur les arguments suivants :

1/ Sur le plan de la douleur : la péthidine a peu d'intérêt à visée antalgique du fait de son métabolite toxique, la norpéthidine (convulsivante et deux fois moins antalgique que la molécule mère ce qui rend ce produit peu attractif aujourd'hui), par rapport aux autres opioïdes forts utilisés en pratique clinique.



2/ Concernant l'activité antispasmodique, une revue de la littérature réalisée en 2012 par un groupe de travail SFAP et autres sociétés savantes (AFSOS, Oncologie, Chirurgie digestive, Hépatogastroentérologie...) dans le cadre de la rédaction de recommandations sur la prise en charge des patients avec un syndrome occlusif sur carcinose péritonéale, n'a pas retenu l'intérêt de la péthidine dans cette indication (Laval 2012).

Il n'y a pas d'arguments intéressants pour un éventuel effet antispasmodique, intestinal de la péthidine : chez l'homme, on ne voit pas d'effets antispasmodiques coliques de cette substance, pas plus que le midazolam, alors que le hyoscine-butyl-bromure de scopolamine a un tel effet (Marchal 1999). L'effet atropinique existe à des doses importantes tout comme, et pas plus, que celui induit par le fentanyl (lui aussi à dose élevée) (Hustveit 1994). Cela explique que la péthidine soit un mauvais antispasmodique mais un vrai opiomimétique. De plus comme La péthidine, comme tout opiomimétique, a un potentiel d'abus.

3/ Enfin, même si les laboratoires de contrôle de l'ANSM et de l'EMA nous prémunissent, par des contrôles répétés, contre le risque d'impuretés de synthèse par le laboratoire producteur de péthidine, il faut savoir que ce risque de toxicité via une impureté de synthèse a soulevé de nombreuses inquiétudes passées et présentes : le MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine) est la substance produite sous forme d'impureté de synthèse de la péthidine ou d'un autre opioïde, le MPPP (la paroxétine comporte un risque similaire avec une possible impureté de synthèse, le F-MPTP (Borman 2008)). Le MPTP est métabolisé en une substance toxique, le 1-méthyl-4-phenylpyridinium (MPP+) par l'enzyme MAO-B des cellules gliales. Le MPP+ est une neurotoxine qui provoque les symptômes permanents de la maladie de Parkinson (modèle expérimental de cette maladie). Cette question semble inquiéter davantage les pays émergents où la péthidine est utilisée au moment des accouchements (d'où risque d'administration de cette impureté de synthèse, le MPTP, aux nouveau-nés, sans surveillance possible à long terme, pour déterminer, 30 ans après, si un syndrome parkinsonien juvénile est lié à cette substance.

En somme, la péthidine ne présente pas d'intérêt aujourd'hui dans la pratique des soins palliatifs tant pour son action antalgique du fait d'autres opioïdes forts disponibles et plus appropriés. Il n'en présente pas plus dans les troubles spasmodiques considérant la littérature mais aussi l'intérêt d'autres substances médicamenteuses dont le hyoscine-butyl-bromure de scopolamine et les dérivés de la somatostatine qui répondent aux attentes des cliniciens pour le contrôle des symptômes des spasmes digestifs notamment dans l'occlusion intestinale sur carcinose péritonéale.



Références publications :

Effets antalgiques et antispasmodiques

1. G. Laval, B. Marcelin Benazech, F. Guirimand et col, recommandations for bowel obstruction with peritoneal carcinomatosis. Journal of Pain and symptom management 2014 (48) : 75-91
2. J. M. Marshall, Patel M., Mahajan R. et col. Benefit of intravenous antispasmodic (hyoscyamine sulfate) as premedication for colonoscopy. Gastrointestinal endoscopy 1999 (49) : 720-726
3. Taugh A., Sharma N., Saleem R. et col. Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. The New England Journal of Medecine 2001 (345) : 935-940
4. Kohn C., Muir W. Selected Aspects of the clinical pharmacology of visceral analgesics and gut motility modifying drugs in the horse. Visceral analgesics and gut motility modifying drugs 1988 (2) : 85-91
5. Hustveit O. Binding of fentanyl and pethidine to muscarinic receptors in rat brain ; JPN. J. pharmacol.1994(64)1:57-59.

Toxicité

1. Przedborski S., Vernice J-L., Naini A. B., Jakowec M., Petzinger G., Miller R., Akram M. The parkinsonian toxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): a technical review of its utility and safety. Journal of Neurochemistry, 2001, 76, 1265-1274.
2. Segura M., Roura L., De la Torre R., Joglar J. Synthesis of the major metabolites of paroxetine. Bioorganic chemistry 2003 (31) : 248-258.
3. Borman P., Chatfield M., Crowley E. et col. Development, validation and transfer into a factory environment of a liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for the highly neurotoxic impurity FMTP (4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) in paroxetine active pharmaceutical ingredient (API). Journal of pharmaceutical and biomedical analysis 2008 (48) : 1082-1083