

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)

Secrétariat scientifique : Amandine COCHET (InVS)

CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims,
CAP Rennes, CTV Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA
Afssa, Afssaps, Afsset, InVS, DGS

Profil de toxicité du dextropropoxyphène – 2^{ème} partie

Expositions par les antalgiques de palier 2 dextropropoxyphène, tramadol et codéine dans les Centres antipoison français 2000 - 2005

Rapport fait à la demande de l’Afssaps

7 novembre 2006

Rapporteur

Philippe Saviuc, CTV de Grenoble

tél. 04 76 76 59 46 ; méil : PSaviuc@chu-grenoble.fr

Groupe de travail « Médicament »

Coordination : Dr Philippe Saviuc (CTV Grenoble) / Dr Anne Castot (Afssaps)

Coordination technique : Sylvie Lerebours (Afssaps)

Experts : Irène Bidault (Afssaps), Claudine Cabot (CAP Toulouse), Luc De Haro (CAP Marseille),
Luc Ferrari (CAP Nancy), Vincent Gazin (Afssaps), Laurence Lagarce (CRPV Angers),
Hervé Lelouet (CRPV Créteil), Michel Mallaret (CEIP Grenoble),
Corine Pulce (CAP Lyon), Antoine Villa (CAP Paris).

Contributions

Ce travail a été rendu possible du fait de l'enregistrement par les centres antipoison et de toxicovigilance des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge et de suivi de dossiers.

Ont participé à ce travail Angers, Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Nancy, Paris, Rennes, Strasbourg et Toulouse.

Validation

Ce rapport a été validé par

Diffusion

- CAPTVs, Afssa, Afsset, Afssaps, MSA
- Sites des CAPTV

Rapport présenté à la Commission Nationale de Pharmacovigilance

SOMMAIRE

RÉSUMÉ	5
1. RAPPEL DU CONTEXTE.....	6
1.1. LE DEXTROPROPOXYPHENE SUR LA SELLETTE	6
1.2. RAPPELS SUCCINCTS PHARMACO-TOXICOLOGIQUES	7
1.3. OBJECTIF DE L'ETUDE	7
2. METHODE	7
3. RESULTATS.....	8
3.1. RESULTATS BRUTS	8
3.2. CAS D'EXPOSITION PAR DXP, TRA ET COD.....	8
3.3. DECES	10
3.4. CONVULSIONS	12
3.5. COMPLICATIONS RESPIRATOIRES	13
3.6. COMPLICATIONS CARDIOCIRCULATOIRES	14
4. DISCUSSION.....	15
4.1. LIMITES DE L'INTERROGATION : DES DONNEES A INTERPRETER AVEC PRUDENCE	15
4.2. SYNTHESE DES RESULTATS	16
4.3. DES RESULTATS A ANALYSER EN FONCTION DU POTENTIEL TOXIQUE DES MOLECULES	16
4.4. UNE COMPARAISON REDUITE AVEC LA LITTERATURE.....	17
5. CONCLUSIONS.....	17
6. REFERENCES.....	18
7. ANNEXES.....	19

Tableaux

- Tableau 1. Répartition annuelle des expositions et des décès tous toxiques confondus.
- Tableau 2. Répartition annuelle des expositions dans lesquelles le dextropropoxyphène (DXP), le tramadol (TRA) et la codéine (COD) sont impliqués.
- Tableau 3. Synthèse des cas d'exposition et des cas avec décès et avec complications pour lesquels le dextropropoxyphène (DXP), le tramadol (TRA) et la codéine (COD) sont impliqués.
- Tableau 4. Répartition par âge (classes d'âge de 10 ans) des expositions dans lesquelles le dextropropoxyphène (DXP), le tramadol (TRA) et la codéine (COD) sont impliqués.
- Tableau 5. Répartition par sexe des expositions dans lesquelles le dextropropoxyphène (DXP), le tramadol (TRA) et la codéine (COD) sont impliqués.
- Tableau 6. Décès dans lesquels le dextropropoxyphène (DXP), le tramadol (TRA) et la codéine (COD) sont impliqués : dénombrement et risque.
- Tableau 7. Répartition par âge (classes d'âge de 10 ans) et par sexe des décès dans lesquels le dextropropoxyphène (DXP), le tramadol (TRA) et la codéine (COD) sont impliqués.
- Tableau 8. Cas avec convulsions dans lesquels le DXP, le TRA et la COD sont impliqués : dénombrement et risque.
- Tableau 9. Cas avec complications respiratoires dans lesquels le DXP, le TRA et la COD sont impliqués : dénombrement et risque.
- Tableau 10. Cas avec complications cardiocirculatoires dans lesquels le DXP, le TRA et la COD sont impliqués : dénombrement et risque.
- Tableau 11. Synthèse des résultats des cas d'exposition, des cas avec décès et avec complications dans lesquels le DXP, le TRA et la COD sont impliqués.

Figures

- Figure 1. Fréquence annuelle des expositions dans lesquelles le dextropropoxyphène (DXP), le tramadol (TRA) et la codéine (COD) sont impliqués.
- Figure 2. Taux de décès par âge (classes d'âge de 10 ans) lors d'expositions dans lesquelles le DXP, le TRA et la COD sont impliqués.
- Figure 3. Fréquence des convulsions par âge (classes d'âge de 10 ans) lors d'expositions dans lesquelles le DXP, le TRA et la COD sont impliqués.
- Figure 4. Fréquence des complications respiratoires par âge (classes d'âge de 10 ans) lors d'expositions dans lesquelles le DXP, le TRA et la COD sont impliqués.
- Figure 5. Fréquence des complications cardiocirculatoires par âge (classes d'âge de 10 ans) lors d'expositions dans lesquelles le DXP, le TRA et la COD sont impliqués.

RÉSUMÉ

Le dextropropoxyphène (DXP), sur la sellette, fait l'objet d'une évaluation européenne. Du fait de son implication dans de nombreux décès, il a été retiré dans certains pays d'Europe du nord. A la demande de l'Afssaps, une première enquête portant sur les expositions au dextropropoxyphène (DXP) recensés dans les CAPTV a été réalisée, pourtant sur la période 1995 - 2003. Sur les 12 112 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 ainsi observée des expositions au DXP (0,2%) était plus de 2 fois supérieure à la mortalité des expositions tous toxiques confondus (0,5%).

Cette deuxième enquête avait pour but de comparer les conséquences d'une exposition au DXP avec celles des expositions à d'autres antalgiques de niveau II (codéine et tramadol). Le nombre de cas d'exposition aux DXP, TRA et COD recensés par les CAPTV, le nombre de décès, de cas avec convulsions, atteintes respiratoires (apnée, bradypnée, pause ou hypoventilation respiratoire) et atteintes cardiocirculatoires (arrêt cardiaque, trouble du rythme, PAS < 80 mmHg) ont été dénombrés durant la période 2000-2005, selon l'association ou non au paracétamol, l'exposition à une ou plusieurs spécialités, l'âge (classes de 10 ans) et le sexe.

- 1 098 755 dossiers d'exposition tous toxiques confondus ont été identifiés, 2 227 d'évolution fatale. Pour chaque principe actif étudié, le taux d'exposition tous toxiques confondus était respectivement de 0,9% pour le DXP, 0,26% pour le TRA et 0,33% pour la COD. Alors que les taux d'exposition par COD et DXP semblent atteindre une phase de plateau depuis 2004, celui de TRA poursuit une augmentation régulière de 2000 à 2005. Le sexe ratio H/F était comparable pour les 3 principes actifs et compris entre 0.50 et 0.60.
- 58 décès ont été rapportés dans cette étude, 60% impliquant le DXP. Le taux de décès, tous toxiques confondus est de 0,20%, alors que le taux de décès quand un antalgique de niveau II est impliqué est de 0,36%, suggérant un risque de décès plus important avec ces molécules. Il est de 0,75% pour le TRA lors de polyexposition.
- 92 convulsions ont été rapportées, 67% impliquaient le TRA. La fréquence des convulsions observées avec le TRA est de 2,2%, près de 7 à 8 fois supérieure à celle du DXP et 20 fois plus élevée que celle de la COD, en mono comme en polyexposition. Quelle que soit la classe d'âge, le tramadol montre une fréquence plus élevée de convulsions.
- 169 complications respiratoires ont été rapportées, 46% impliquaient le DXP. Toutefois, rapporté au nombre d'intoxications, le TRA (2,2%) apparaît 2 à 3 fois plus fréquemment impliqué que le DXP et la COD (0.8% pour chaque principe actif), en mono comme en poly-exposition. Quelle que soit la classe d'âge, le TRA montre une fréquence plus élevée de complications respiratoires.
- 342 cas de complications cardiocirculatoires ont été rapportées, 52,6% impliquaient le dextropropoxyphène. Toutefois, rapporté au nombre d'intoxications, le TRA apparaît plus fréquemment impliqué (3,2%) que le DXP (1,8%) et la COD (2,0%), et ce d'autant plus qu'il s'agit de polyintoxications.

Comme lors de l'étude précédente, plusieurs points sont à discuter :

- interrogation agrégée, ne permettant pas d'établir d'imputabilité, notamment en considérant les résultats de dosage plasmatique de DXP, TRA et COD ;
- habitudes culturelles françaises qui privilégient les psychotropes dans les tentatives d'autolyse médicamenteuses ;
- limitation, en France, de la quantité de paracétamol délivrée par boîte à 8 grammes, limitant *de facto* la quantité de dextropropoxyphène délivrée par boîte

Le nombre absolu de cas d'exposition et de cas avec décès est plus élevé avec le DXP comparativement aux expositions au TRA et à la COD ; le rôle du TRA apparaît prépondérant dès lors que les taux de décès, de convulsions, de complications respiratoires et cardiocirculatoires sont considérés.

L'apparition des convulsions préférentiellement avec le TRA 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 observée avec le TRA qu'avec les deux autres antalgiques. Pour ce qui concerne les complications cardiocirculatoires, alors que le mécanisme de toxicité du DXP est bien établi par un effet stabilisant de membrane, ces complications étaient plus fréquentes avec le TRA. Au total, la COD semble bénéficier d'une toxicité moindre au cours des intoxications observées.

A la vue de ces résultats, le DXP ne semble pas présenter en France de risque comparable à celui décrit au Royaume-Uni.

1. Rappel du contexte

1.1. Le dextropropoxyphène sur la sellette

Des pays d'Europe du Nord, Suède et Royaume-Uni, ayant à nouveau après le Danemark mis en cause l'innocuité du dextropropoxyphène (DXP) notamment au cours des expositions volontaires, l'Agence Française de Sécurité Sanitaires des Produits de Santé (Afssaps) avait sollicité en 2005 les centres antipoison (CAPTV) français pour réaliser une enquête rétrospective des cas d'exposition au DXP.

Une évaluation des cas d'exposition au DXP notifiés au CAPTV français a été réalisée durant la période 1995-2003. Compte-tenu des contraintes de temps, l'interrogation s'est limitée à recueillir sous forme agrégée les cas d'exposition et les cas avec décès pour lesquels pouvait être impliquée une spécialité contenant du DXP seule en cause ou associée à une ou plusieurs autres spécialités. Les cas étaient répartis par années, selon que les spécialités contenaient ou non du paracétamol associé au DXP, selon l'âge (classes d'âge de 10 ans) et le sexe.

Durant la période d'étude, les 12 centres antipoison qui avaient participé à l'étude avaient recueilli 1 579 215 cas toutes circonstances d'exposition confondues parmi lesquels 3 164 cas d'évolution fatale. Le DXP était impliqué dans 12 444 cas d'exposition et dans 62 cas avec décès : il s'agissait dans plus de 95% des cas de l'association de dextropropoxyphène – paracétamol présente dans une seule spécialité (22,3%), ou associée à d'autres spécialités (73,3%).

Ainsi 62 décès dans lesquels le DXP était impliqué ont été enregistrés avec une moyenne de 7 décès annuels ; le DXP était ainsi impliqué dans 1,96% des décès par expositions notifiés aux centres antipoison français.

Plusieurs points avaient été notés :

- s'agissant de données agrégées, l'imputabilité n'avait pas pu être établie dossier par dossier. Le DXP figurait parmi les toxiques identifiés mais pouvait ne pas être responsable du décès. C'est pourquoi le DXP est qualifié d'« impliqué » ;
- le taux de décès parmi les expositions dans lesquelles le DXP était impliqué était de 0,49%, plus élevé que le taux de décès de l'ensemble des expositions de 0,20%, suggérant pour le DXP un potentiel de décès plus élevé
- parmi les décès dans lesquels le DXP était impliqué, le sexe n'apparaissait pas être un facteur de risque. En revanche, les plus de 60 ans étaient surreprésentés parmi les décès et l'âge pouvait alors être considéré comme un facteur de risque. Cependant, comme le DXP est prescrit pour traiter la douleur chronique donc préférentiellement chez le sujet âgé, le mode de recueil, en l'absence d'analyse d'imputabilité, avait pu majorer artificiellement l'occurrence du DXP chez les plus de 60 ans. L'interprétation de ces résultats devait être d'autant plus prudente qu'une grande majorité des décès n'est pas notifiée aux centres antipoison français. Cependant, l'estimation moyenne de 7 décès par an, apparaît singulièrement plus basse que les 200 décès annuels recensés par exemple en Suède. Plusieurs éléments avaient été notés pour tenter d'expliquer ces discordances ;
- il s'agit pour les résultats obtenus à partir de l'étude 2005 à la fois d'une estimation basse (sous notification, dont les causes sont connues, des décès aux CAPTV français), et parmi l'ensemble des décès notifiés aux CAPTV d'une estimation haute (décès dans lesquels le DXP est impliqué), alors que les résultats suédois prenaient en compte les données des instituts de médecine légale ;
- la définition des cas de décès par DXP dans l'étude suédoise reposait sur une mesure de concentration plasmatique mesurée au-delà de 0,8 g/g, ce seuil semblant bas en comparaison à certaines références bibliographiques usuelles, ce qui pourrait conduire à une surestimation du nombre de cas de décès ;
- en France, les tentatives d'exposition volontaire sont généralement réalisées avec d'autres classes thérapeutiques que les analgésiques, plus généralement avec des psychotropes ;
- en France, le conditionnement en paracétamol est limité à 8 g par boîte, ce qui de fait limite les quantités de DXP par boîte.

Comme principal résultat, cette étude montrait un faible risque pour la santé publique lié à l'utilisation du DXP en France.

Cette évaluation avait fait l'objet d'un rapport [Rapport DXP/CAPTV 2005] qui a été présenté le 28 juin

2005 au Comité Technique de Pharmacovigilance et le 5 juillet 2006 à la Commission Nationale de Pharmacovigilance. Une synthèse plus détaillée figure en annexe 1.

Comme les conclusions du rapport 2005 le recommandaient, et pour confirmer cette faible implication du DXP dans les décès établis à partir des données disponibles de notification aux CAP/TV, il devenait nécessaire de réaliser une évaluation comparée de la toxicité des autres antalgiques de palier 2 en particulier la codéine et le tramadol.

1.2. Rappels succincts pharmaco-toxicologiques

Codéine (COD). Alcaloïde de l'opium, c'est un dérivé opiacé pur. Chez le volontaire sain, le pic plasmatique est atteint en une heure et la demi-vie d'élimination plasmatique est de 2 à 3 heures. Les signes de l'exposition aiguë sont ceux d'une exposition par opiacés et se manifestent par des nausées, des vomissements, une dépression respiratoire qui peut être sévère, une dépression du système nerveux central (jusqu'au coma) et un myosis. La naloxone permet de corriger la dépression respiratoire [Bismuth 2000].

Dextropropoxyphène. C'est un dérivé opiacé obtenu par synthèse, de structure proche de celle de la méthadone. Il est commercialisé en France depuis 1963 (Antalvic[®]). Le pic plasmatique est atteint en 1 à 2 heures après l'ingestion. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 15 heures et celle de son métabolite actif (nordextropropoxyphène) de 23 heures, ce qui conduit, lors de la répétition des prises journalières, à un risque d'accumulation. Les signes de l'exposition aiguë sont propres à cette classe pharmacologique : dépression respiratoire, troubles de conscience, myosis ; ces signes sont sensibles à la naloxone et sont majorés lors d'une exposition aiguë par la présence d'autres dépresseurs du système nerveux central. Le DXP possède par ailleurs, aux fortes doses, un effet stabilisant de membrane qui se manifeste par des convulsions pouvant être répétées, et des troubles de la conduction intra-ventriculaire (l'effet le plus précoce est un allongement de l'espace QT, le plus caractéristique est un élargissement de l'espace QRS) et parfois auriculo-ventriculaire ; ces signes ne sont pas sensibles à la naloxone et peuvent être accompagnés d'un collapsus essentiellement d'origine centrale (cardiogénique) et être associés à des complications en particulier rythmiques ventriculaires. L'intrication de ces 2 syndromes majore le risque d'hypoxie en particulier cérébrale et le risque de décès. Le décès peut survenir par asystolie, troubles du rythme ou choc, lors d'expositions à doses massives, mêlant plusieurs toxiques, ou lors de retard de prise en charge. Le DXP est donc un toxique particulièrement à risque lors de surdosages [Mégarbane 2003 ; Lawson 1987].

Tramadol (TRA). C'est un analgésique d'action centrale qui possède une action opioïde faible et des propriétés inhibitrices de la recapture des monoamines (sérotonine et noradrénaline). Il est commercialisé en France depuis 1997 (Topalgic[®]). Le pic plasmatique est atteint en 2 heures après l'ingestion (5 heures pour la forme LP). La demi-vie d'élimination plasmatique est de 5 à 7 heures. Pour certains auteurs, la symptomatologie de l'exposition aiguë traduit l'effet opioïde et surtout l'inhibition de la recapture monoaminergique : nausées, vomissements, somnolence, tachycardie, hypertension, plus rarement dépression respiratoire et myosis, coma, et convulsions dans 8 à 13% des cas selon les séries [Spiller 1997 ; Tournoud 2005]. Finalement, des études ultérieures ont confirmé lors des expositions aiguës par le TRA des effets similaires aux expositions par opiacés avec une fréquence accrue de convulsions [Willis 2002 ; Nisse 2005 ; Marquardt 2005 ; Gamelin 2006]. L'importance de la fréquence des convulsions est pointée dans une étude suivant pendant 3 ans 57 abuseurs de tramadol [Jovanovic-Cupic 2006]. L'utilisation de la naloxone doit rester prudente puisqu'une majoration des convulsions est discutée.

1.3. Objectif de l'étude

L'objectif de cette nouvelle étude est donc de comparer pour le dextropropoxyphène (DXP), le tramadol (TRA) et la codéine (COD, présente dans des spécialités ayant une AMM comme antalgique), le nombre de cas d'exposition, leur gravité et le nombre de décès, sans se préoccuper de l'éventuelle association avec du paracétamol au sein d'une même spécialité.

2. Méthode

L'interrogation n'a pas été conduite selon les mêmes modalités que lors de l'étude dextropropoxyphène, pour laquelle des aspects d'évolution temporelle importaient pour permettre la comparaison avec les études nord européennes.

La période retenue (2000 - 2005) était celle pour laquelle les données étaient disponibles avec le plus

d'homogénéité ; elle correspondait au fonctionnement du nouveau système d'information des centres antipoison (Sicap). Parmi les 10 centres, 7 géraient leurs données avec une version 2, 3 ou 5 du Sicap généralement depuis 1999 ou 2000, et un depuis 2002. Trois centres fonctionnaient avec un système d'information propre à leur structure et avec des possibilités d'interrogation d'une fonctionnalité réduite (pour plus de détails cf. Rapport DXP/CAPTV, paragraphe 5.1, page 8).

Durant cette période, les dossiers d'exposition notifiée au CAPTV impliquant une spécialité contenant du DXP, du TRA ou de la COD, spécialité présente seule (= mono-exposition) ou associée à une ou plusieurs autres spécialités (= poly-exposition) ont été dénombrés. L'analyse des dossiers des 10 unités de réponses téléphoniques à l'urgence (RTU) des CAPTV français a permis de sélectionner les dossiers concernant une exposition toute gravité confondue, ou en présence de convulsions (crises convulsives, état de mal convulsif), d'une complication cardiocirculatoire (arrêt cardiaque, trouble du rythme ou PAS < 80 mmHg), d'une complication respiratoire (apnée, bradypnée, pause respiratoire, hypoventilation alvéolaire), ou ayant évolué vers le décès. Ces expositions ont été séparées par année (2000-2005), par sexe (homme, femme, inconnu), et âge (classes d'âge de 10 ans, âge inconnu). Le protocole détaillé est en annexe 2, et les différentes spécialités concernées en annexe 3.

3. Résultats

3.1. Résultats bruts

Durant ces six années, 1 098 755 cas d'exposition et 2 227 cas avec décès ont été recensés par les RTU des 10 CAPTV français. Le taux moyen de décès est de 0,20% (cf. tableau 1).

Tableau 1. Répartition annuelle des cas d'expositions et des cas avec décès tous toxiques confondus.

Année	2000	2001	2002	2003	2004	2005	total
Exposition	173 318	171 093	188 016	185 426	188 751	192 151	1 098 755
Décès	346	311	343	332	437	458	2 227
Taux	0,20%	0,18%	0,18%	0,18%	0,23%	0,24%	0,20%

Le nombre de cas apparaît plus faible les 2 premières années du fait de la montée en charge progressive du système d'information (SI). Le nombre de décès apparaît plus élevé les 2 dernières années du fait que 2 CAPTV au moins réalisent une recherche active des décès toxiques, notamment auprès des médecins légistes, et alimentent ainsi le SI.

3.2. Cas d'exposition par DXP, TRA et COD

Le DXP était impliqué dans 9 764 expositions, le TRA dans 2 854 expositions et la codéine dans 3 595 expositions. Le tableau 2 montre la répartition annuelle de ces expositions et la figure 1 montre par antalgique l'évolution du nombre d'expositions rapporté au nombre total de dossiers.

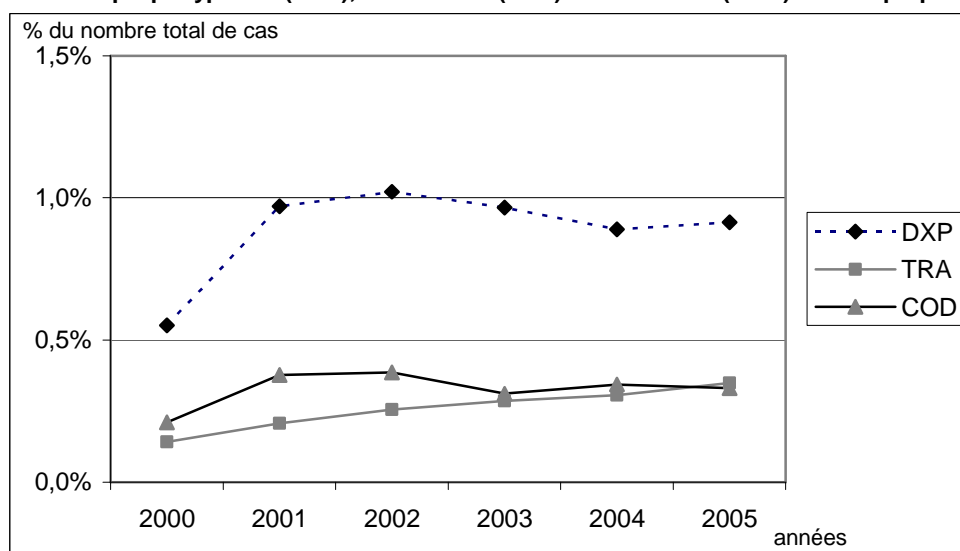
Tableau 2. Répartition annuelle des expositions dans lesquelles le dextropropoxyphène (DXP), le tramadol (TRA) et la codéine (COD) sont impliqués.

Année	2000	2001	2002	2003	2004	2005	total
DXP	955	1 660	1 922	1 791	1 679	1 757	9 764
%	0,55%	0,97%	1,02%	0,97%	0,89%	0,91%	0,89%
TRA	245	353	479	528	577	672	2 854
%	0,14%	0,21%	0,25%	0,28%	0,31%	0,35%	0,26%
COD	364	645	727	576	649	634	3 595
%	0,21%	0,38%	0,39%	0,31%	0,34%	0,33%	0,33%
Total cas	173 318	171 093	188 016	185 426	188 751	192 151	1 098 755

% nombre d'intoxications par une molécule rapporté au nombre d'intoxications tous toxiques confondus.

Le nombre relatif d'expositions au DXP (nombre d'expositions au DXP rapporté au nombre total de dossiers) est 2 à 3 fois plus élevé versus TRA et COD. Ce nombre est stable voire en diminution à partir de 2001 pour le DXP et la COD, alors qu'il semble en augmentation lente mais régulière pour le TRA (0,21% à 0,35% en 5 ans, figure 1).

Figure 1. Fréquence annuelle des expositions dans lesquelles le dextropropoxyphène (DXP), le tramadol (TRA) et la codéine (COD) sont impliqués.



Répartition par gravité

Les cas d'exposition aux DXP, TRA et COD (mono ou poly-exposition), et leur gravité (convulsions, complications respiratoires, complications cardiocirculatoires, décès) sont détaillés par année, âge et sexe en annexe 4 ; ils sont résumés tableau 3.

Tableau 3. Synthèse des données des cas d'expositions, des cas avec décès et complications pour lesquels le dextropropoxyphène (DXP), le tramadol (TRA) et la codéine (COD) sont impliqués.

		Expo.	%	Décès	Conv.	Compl. resp.	Compl. card.
DXP	mono-expo	3 061	31,3%	13	6	14	26
	poly-expo	6 707	68,7%	22	20	63	154
	Total	9 764	100,0%	35	26	77	170
TRA	mono-expo	1 255	44,0%	1	30	17	23
	poly-expo	1 599	56,0%	12	32	46	67
	Total	2 854	100,0%	13	62	63	90
COD	mono-expo	1 528	42,4%	3	2	9	15
	poly-expo	2 067	57,6%	7	2	20	57
	Total	3 595	100,0%	10	4	29	72

Expo. : cas d'exposition dans lesquels la molécule est impliquée ; conv. : convulsions ; compl. resp. : complications respiratoires ; compl. card. : complications cardiocirculatoires.

Mono-expo : seule spécialité présente ; poly-expo : association à une ou plusieurs autres spécialités.

Le pourcentage d'expositions dans lesquelles le DXP est impliqué avec une ou plusieurs autres spécialités est significativement plus important (68,7% versus 56% pour le TRA, et 57,6% pour la COD).

Répartition par âge

Les cas d'exposition aux DXP, TRA et COD (une seule spécialité impliquée ou association de plusieurs spécialités) sont répartis par classes d'âge de 10 ans (tableau 4).

Tableau 4. Répartition par âge (classes d'âge de 10 ans) des cas d'exposition dans lesquelles le dextropropoxyphène (DXP), le tramadol (TRA) et la codéine (COD) sont impliqués.

Classes d'âge		0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65- +	inc	total (100%)
DXP	mono-expo	31,8%	28,4%	10,7%	8,7%	5,5%	2,3%	5,5%	6,2%	3 061
	poly-expo	11,8%	36,1%	16,3%	13,7%	8,9%	2,9%	3,7%	6,1%	6 703
	total	18,1%	33,7%	14,5%	12,1%	7,8%	2,7%	4,2%	6,1%	9 764
TRA	mono-expo	18,5%	17,5%	14,3%	12,5%	12,8%	6,9%	9,7%	7,8%	1 255
	poly-expo	7,8%	22,8%	13,9%	19,6%	15,5%	5,1%	6,8%	8,5%	1 599
	total	12,5%	20,5%	14,1%	16,5%	14,3%	5,9%	8,1%	8,2%	2 854
COD	mono-expo	45,3%	17,1%	10,4%	9,8%	5,7%	2,4%	3,7%	5,6%	1 528
	poly-expo	13,3%	30,8%	17,5%	16,7%	10,4%	3,7%	3,2%	4,5%	2 067
	total	26,9%	25,0%	14,5%	13,8%	8,4%	3,1%	3,4%	5,0%	3 595

Mono-expo : seule spécialité présente ; poly-expo : association à une ou plusieurs autres spécialités ; inc. : âge inconnu.

Pour les 3 molécules, la classe d'âge prépondérante est celle des 15-24 ans : le 1/3 des expositions pour le DXP, le 1/5 pour la TRA et le 1/4 pour la COD. En revanche, pour les 3 molécules, c'est systématiquement la classe d'âge des 0-14 ans qui est concernée lors d'une mono-exposition, ce qui pourrait refléter le poids des expositions accidentelles du jeune enfant, en général avec une seule spécialité. Pour ce qui concerne le TRA, les classes d'âge des « 55-64 ans » et celle des « 65 ans et plus » sont surreprésentées (de près de 2 fois).

Répartition par sexe

Les cas d'exposition dans lesquels le DXP, le TRA et la COD sont impliqués (mono-exposition, poly-exposition) sont répartis par sexe (tableau 5).

Tableau 5. Répartition par sexe des expositions dans lesquelles le dextropropoxyphène (DXP), le tramadol (TRA) et la codéine (COD) sont impliqués.

Sexe		H	F	I	total	SR H/F
DXP	mono-expo	990	1 903	168	3 061	0,52
	poly-expo	2 114	4 228	361	6 703	0,50
	Total	3 104	6 131	529	9 764	0,51
TRA	mono-expo	419	773	63	1 255	0,54
	poly-expo	522	974	103	1 599	0,54
	Total	941	1 747	166	2 854	0,54
COD	mono-expo	627	847	54	1 528	0,74
	poly-expo	706	1 311	50	2 067	0,54
	Total	1 333	2 158	104	3 595	0,62

Mono-expo : seule spécialité présente ; poly-expo : association à une ou plusieurs autres spécialités. SR : sexe ratio

Le sexe ratio H/F est du même ordre de grandeur, 0,51 pour le DXP, 0,54 pour le TRA et 0,62 pour la COD. Lors d'une mono-exposition, le sexe ratio H/F de la COD (0,74) est significativement plus élevé versus DXP et TRA (0,52 et 0,54).

On peut noter que le grand nombre de mono-expositions au COD parmi les 0-14 ans (45% des expositions au COD, cf. tableau 4) associé au sexe ratio H/F plus élevé des mono-expositions au COD (0,74, cf. tableau 5) pourrait refléter la présence d'expositions accidentelles, plus particulièrement masculines, du jeune enfant. Ceci permet de soulever l'hypothèse, lors de la sélection des dossiers impliquant la COD, d'une éventuelle « contamination » par de la COD sans rapport avec les antalgiques de palier 2, issue par exemple de spécialités à visée antitussive.

3.3. Décès

Les décès dans lesquels le DXP, le TRA et le COD sont impliqués (mono-exposition, poly-exposition) sont dénombrés en annexe IV.2 et sont résumés tableaux 6 et 7.

Tableau 6. Décès dans lesquels le dextropropoxyphène (DXP), le tramadol (TRA) et la codéine (COD) sont impliqués : dénombrement et risque.

		décès	taux
		n	décès/expo.
DXP	mono-expo	13	0,42%
	poly-expo	22	0,33%
	total	35	0,36%
TRA	mono-expo	1	0,08%
	poly-expo	12	0,75%
	total	13	0,46%
COD	mono-expo	3	0,20%
	poly-expo	7	0,34%
	total	10	0,28%
Total AP2	mono-expo	17	0,29%
	poly-expo	41	0,40%
	total	58	0,36%
Tous toxiques		2227	0,20%

Mono-expo : seule spécialité présente ; poly-expo : association à une ou plusieurs autres spécialités ; AP2 : antalgiques de palier 2.

58 décès sont rapportés dans cette étude, 60% impliquant le DXP. Pour chaque molécule, le taux de décès par exposition a été calculé. Le taux de décès tous toxiques confondus est de 0,20%. Celui, lorsqu'un antalgique de palier 2 est impliqué, est de 0,36% ce qui semble traduire un risque plus élevé avec ces molécules. Deux situations semblent plus encore à risque de décès : quand le DXP est impliqué dans une mono-exposition (0,42%) ; quand le TRA est impliqué dans une poly-exposition (0,75%), ce qui permet de suggérer avec le TRA une potentialisation des effets lorsque d'autres spécialités sont présentes.

Tableau 7. Répartition par âge (classes d'âge de 10 ans) et par sexe des décès dans lesquels le dextropropoxyphène (DXP), le tramadol (TRA) et la codéine (COD) sont impliqués.

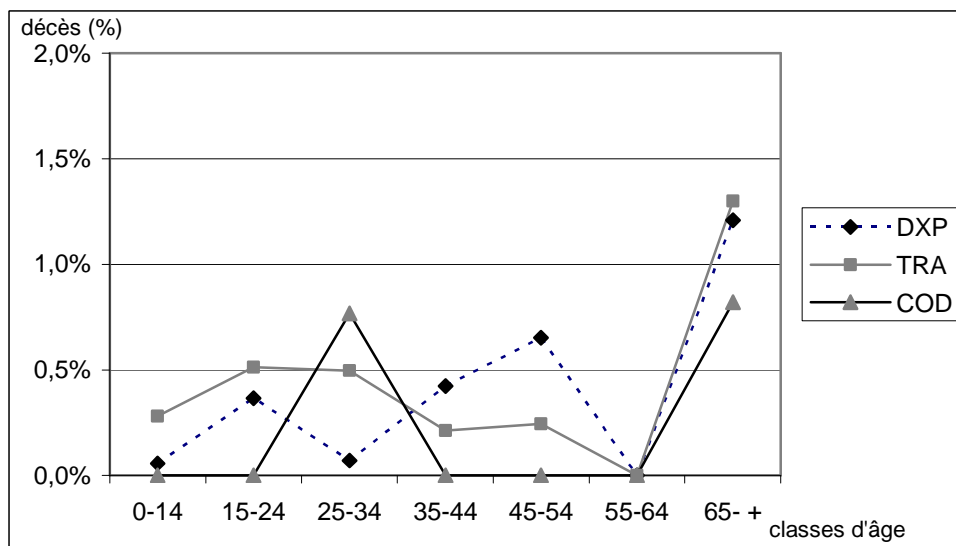
		0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65- +	Inc.	total
DXP	H	0	4	0	2	2	0	2	4	14
	F	1	8	1	4	3	0	3	1	21
	total	1	12	1	6	5	0	5	5	35
TRA	H	0	1	1	0	1	0	1	1	5
	F	1	2	1	1	0	0	2	1	8
	total	1	3	2	1	1	0	3	2	13
COD	H	0	0	3	0	1	0	1	3	8
	F	0	0	1	0	0	0	0	1	2
	total	0	0	4	0	1	0	1	4	10
Total décès		2	15	7	7	7	0	9	11	58

H : homme ; F : femme ; inc. : âge inconnu.

Répartis par âge (tableau 7, figure 2), ces décès intéressent surtout la classe d'âge des 15-24 ans (15/58) et c'est le DXP qui est le plus grand contributeur (12 décès sur 15 pour cette classe d'âge ; 1/3 des décès dans lequel le DXP est impliqué pour cette classe).

Le risque de décès lors d'expositions dans lesquelles le DXP, le TRA et la COD sont impliqués est particulièrement élevé pour la classe d'âge des 65 ans et plus. Ce taux est de l'ordre de 1,3% pour le DXP et le TRA. L'étude du sexe des décédés montre des différences apparentes quoique non significatives avec un sexe ratio homme-femme d'environ 0,65 pour le DXP et le TRA et de 4 pour le COD, la faiblesse des effectifs ne permettant pas de conclure.

Figure 2. Taux de décès par âge (classes d'âge de 10 ans) lors d'expositions dans lesquelles le DXP, le TRA et la COD sont impliqués.



3.4. Convulsions

92 cas avec convulsions dans lesquels l'une des 3 molécules est impliquée ont été rapportés, 67% d'entre eux concernant le TRA (la moitié d'entre eux avec une spécialité isolée). Cet effet du TRA est encore plus significatif en rapportant par molécule le nombre de convulsions au nombre d'expositions (tableau 8). La fréquence de convulsions est de 2,2% avec le TRA. Cette fréquence, qu'il s'agisse d'une mono-exposition ou d'une poly-exposition, est près de 7-8 fois plus élevée versus DXP, près de 20 fois plus élevée versus COD.

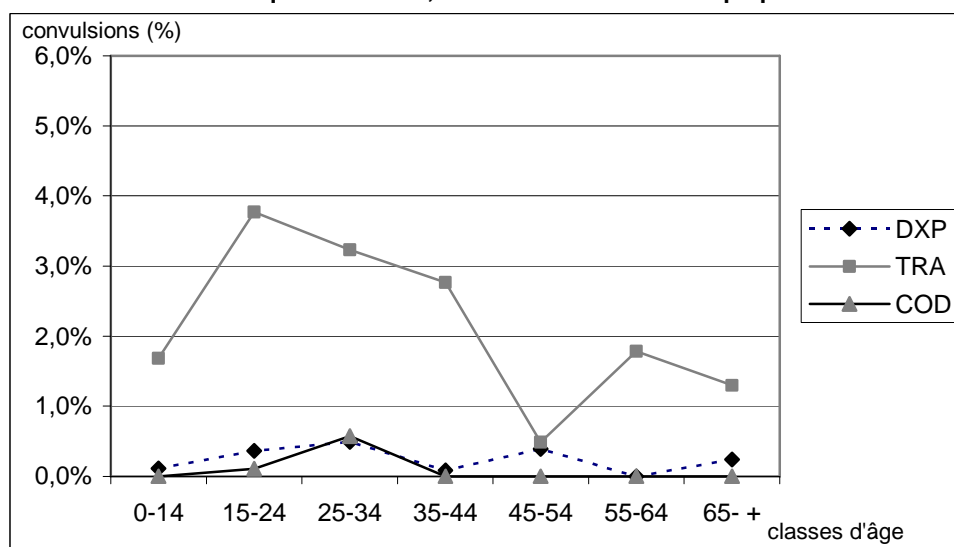
Tableau 8. Cas avec convulsions dans lesquels le DXP, le TRA et la COD sont impliqués, répartis par spécialité unique ou associée : dénombrement et risque.

		convulsions	taux
		n	conv./intox
DXP	mono-expo	6	0,20%
	poly-expo	20	0,30%
	total	26	0,27%
TRA	mono-expo	30	2,39%
	poly-expo	32	2,00%
	total	62	2,17%
COD	mono-expo	2	0,13%
	poly-expo	2	0,10%
	total	4	0,11%

Mono-expo : seule spécialité présente ; poly-expo : association à une ou plusieurs autres spécialités ; conv. : convulsions.

Le sexe ratio H/F des intoxiqués est de 0,6 pour le DXP, 1 pour le TRA, 3 pour la COD, mais la faiblesse des effectifs ne permet pas de conclure. L'analyse par classes d'âge (figure 3) montre l'implication particulière des adultes jeunes (15-44 ans) pour le TRA (34 des 62 cas avec convulsions), les convulsions survenant dans 3 à 4% des expositions, ce qui pourrait correspondre pour ces classes d'âge à un usage toxicomaniaque et/ou au recours au TRA lors de tentative de suicide.

Figure 3. Fréquence des convulsions par âge (classes d'âge de 10 ans) lors d'expositions dans lesquelles le DXP, le TRA et la COD sont impliqués.



3.5. Complications respiratoires

Elles sont définies comme étant une apnée, une bradypnée, une pause respiratoire ou une hypoventilation alvéolaire. 169 complications respiratoires dans lesquelles le DXP, le TRA et la COD sont impliqués ont été rapportées dans cette étude (tableau 9).

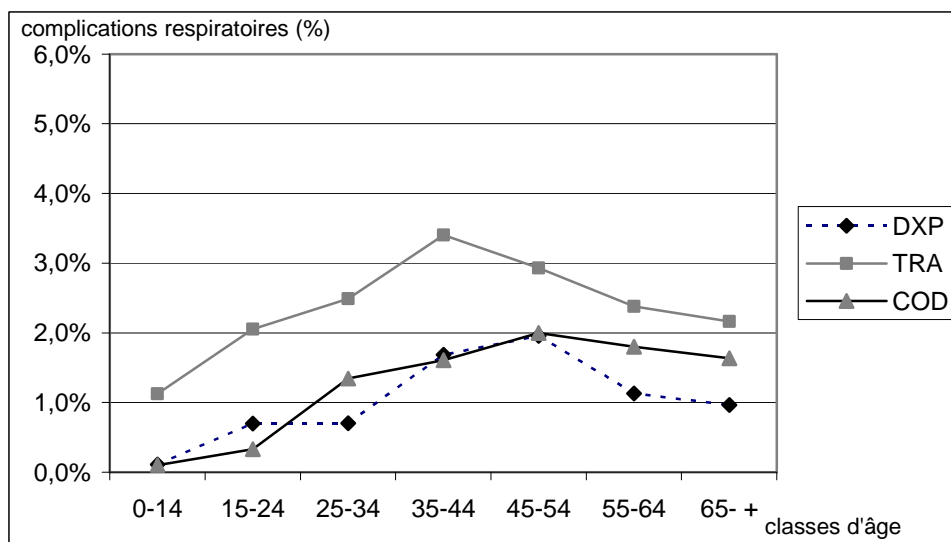
Tableau 9. Cas avec complications respiratoires dans lesquels le DXP, le TRA et la COD sont impliqués : dénombrement et risque.

		compl. resp.	taux
		n	resp./expo.
DXP	mono-expo	14	0,46%
	poly-expo	63	0,94%
	total	77	0,79%
TRA	mono-expo	17	1,35%
	poly-expo	46	2,88%
	total	63	2,21%
COD	mono-expo	9	0,59%
	poly-expo	20	0,97%
	total	29	0,81%

Mono-expo : seule spécialité présente ; poly-expo : association à une ou plusieurs autres spécialités ; compl. resp. : complications respiratoires.

Le DXP est impliqué dans 46% des complications respiratoires. Mais rapporté au nombre d'expositions, le TRA (2,2%) apparaît 2 à 3 fois plus fréquemment impliqué que le DXP et la COD (0,8% pour les 2). Ce constat est aussi vrai lors de mono-exposition et lors de poly-exposition. Le sexe ratio H/F est de 0,64 pour le DXP, 0,91 pour le TRA, et 0,93 pour la COD.

Figure 4. Fréquence des complications respiratoires par âge (classes d'âge de 10 ans) lors d'expositions dans lesquelles le DXP, le TRA et la COD sont impliqués.



La fréquence des complications respiratoires selon l'âge suit le même profil : augmentation à partir de la classe 0-14 ans, maximum de fréquence (à 35-44 ans ou à 45-54 ans) puis diminution. Quelle que soit la classe d'âge, cette fréquence est plus élevée pour le TRA (figure 4) : elle dépasse les 2% à partir de 14 ans pour le TRA alors qu'elle est toujours inférieure à 2% pour le DXP et le COD.

3.6. Complications cardiocirculatoires

342 complications cardiocirculatoires ont été rapportées parmi lesquelles le DXP est impliqué dans 180 cas (52,6%) (tableau 10). Cependant, en rapportant le nombre des complications cardiocirculatoires au nombre d'expositions, le TRA (3,2%) apparaît plus fréquemment impliqué que le DXP (1,8%) et la COD (2,0%), d'autant plus qu'il s'agit de poly-expositions (4,2%).

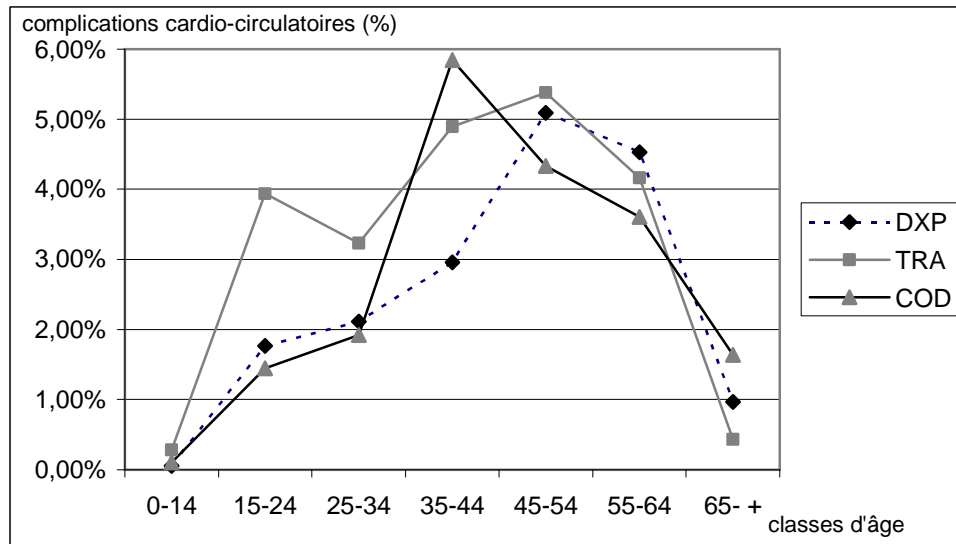
Tableau 10. Cas avec complications cardiocirculatoires dans lesquels le DXP, le TRA et la COD sont impliqués : dénombrement et risque.

		compl. cardio.	taux
		n	cardio./intox.
DXP	mono-expo	26	0,85%
	poly-expo	154	2,30%
	total	180	1,84%
TRA	mono-expo	23	1,83%
	poly-expo	67	4,19%
	total	90	3,15%
COD	mono-expo	15	0,98%
	poly-expo	57	2,76%
	total	72	2,00%

Mono-expo : seule spécialité présente ; poly-expo : association à une ou plusieurs autres spécialités ; compl. cardio. : complications cardiocirculatoires.

Le sexe ratio H/F est de 0,58 pour le DXP, 0,67 pour le TRA et 0,47 pour la COD. L'évolution de la fréquence des complications cardiocirculatoires en fonction de l'âge (figure 5) montre un maximum entre 35 et 54 ans pour les 3 molécules.

Figure 5. Fréquence des complications cardiocirculatoires par âge (classes d'âge de 10 ans) lors d'expositions dans lesquelles le DXP, le TRA et la COD sont impliqués.



Il doit être noté que tous les centres ne disposent pas d'un thésaurus de codage strictement identique selon les systèmes d'information en place ou les versions de ce SI. Ainsi, aussi bien au moment de l'étape du codage qu'au moment de l'étape de l'extraction des données relatives aux complications respiratoires et cardiocirculatoires, des différences inter-centres pourraient exister.

4. Discussion

Malgré son caractère perfectible, cette comparaison des 3 antalgiques opiacés / dérivés opiacés est assez unique. Des études ont établi des comparaisons deux à deux (DXP et TRA [Nisse 2005] ; DXP et COD [Afshari 2004, Afshari 2005]), mais semble-t-il jamais des trois molécules.

Cette étude permet de comparer lors d'une intoxication aiguë le risque de décès et d'apparition de certaines complications.

4.1. Limites de l'interrogation : des données à interpréter avec prudence

Le système d'information des CAP est dans une phase de mutation. Le système actuel (Sicap : Système d'information des centres antipoison) permet depuis l'année 2000 d'établir pour chaque substance impliquée une imputabilité. Du fait de l'utilisation d'un mode simplifié d'interrogation, il n'a pas été possible de connaître dossier par dossier l'imputabilité de la relation causale.

De plus, des différences inter-centres (codage, sources d'informations pour les décès) pourraient avoir un impact sur l'interprétation des données : certains centres ont mis en place un recueil spécifique actif des décès toxiques auprès des services d'urgences, des instituts médico-légaux..., et les résultats de ce recueil peuvent avoir été engrangés dans le système d'information.

Ce travail a permis le recueil de dossiers de cas d'exposition, de cas avec complications ou décès pour lesquels le DXP, le TRA ou la COD étaient présents dans différentes spécialités comme agent impliqué. L'imputabilité n'est pas connue :

- les décès et les complications dénombrés peuvent être directement liés à la molécule ;
- la molécule peut avoir contribué au décès ou à l'apparition de la complication ;
- il peut ne pas exister de lien causal entre la molécule et le décès/la complication.

L'objectif de ce travail était une analyse comparative dans des « délais courts » des conséquences cliniques d'une exposition aux DXP, TRA et COD. Aucune analyse individuelle, dossier par dossier, n'a été réalisée ; le recueil de données est agrégé par centre, année, âge et sexe. N'ont pas été recueillies de ce fait : les circonstances (accidentelles, volontaires), la clinique, l'éventuelle validation analytique, les conséquences de l'intoxication et l'imputabilité. Le procédé d'interrogation a pu conduire à la production de doublons : un même dossier impliquant par exemple à la fois le TRA et le DXP et une complication respiratoire a pu être comptabilisé 2 fois ; un même dossier impliquant par exemple la COD et, à la fois une complication respiratoire et une complication circulatoire, a pu aussi être comptabilisé 2 fois.

Enfin, comme l'interrogation est indépendante d'un critère (décès, convulsions, complications) à l'autre, il n'a pas été possible de réaliser les ajustements qui auraient permis d'affiner l'interprétation, notamment de l'importance des complications dans lesquelles le TRA est impliqué.

4.2. Synthèse des résultats

Une interrogation des dossiers d'exposition notifiées au CA/TV durant les années 2000 à 2005 a été réalisée.

Expositions. Les expositions par le dextropropoxyphène apparaissent plus fréquentes et représentent 0,9% des expositions notifiées au CAPTV. Elles sont 2 à 3 fois plus fréquentes que les expositions dans lesquelles le tramadol (0,26%) et la codéine (0,33%) sont impliqués. La classe d'âge la plus fréquente est toujours celle des 15-24 ans lors d'une poly-expositions (expositions volontaires vraisemblablement) ; c'est celle des 0-14 ans lors d'une mono-exposition (expositions accidentelles vraisemblablement). A partir de 55 ans, il faut souligner l'importance relative du tramadol. Deux fois plus de femmes sont concernées, sauf pour la COD (1,3 femme pour 1 homme).

Décès. Parmi les 58 décès rapportés dans cette étude, 35 (60%) sont en relation avec la présence d'une spécialité contenant du DXP. La classe d'âge des 15-24 ans est la plus touchée (15 décès) ce qui est surtout le fait du DXP. En considérant le taux de décès lors des expositions aux DXP, TRA et COD, celui du DXP en spécialité unique (mono-exposition) est de 0,42% versus 0,08% pour le TRA et 0,3% pour la COD. Lors d'une association à d'autres spécialités (poly-exposition), le risque de décès pour le TRA est de 0,75% versus 0,33% pour le DXP et la COD. Le taux moyen de décès lors d'une exposition par un antalgique de palier 2 est de 0,36%, et le taux de décès tout toxique confondu est de 0,2%.

Éléments de gravité. 92 cas de convulsions, 169 complications respiratoires et 342 complications cardiocirculatoires dans lesquels le DXP, le TRA et la COD étaient impliqués ont été rapportés :

- pour les convulsions, 67% concernaient le TRA, celles-ci survenant dans 2% des expositions par TRA versus moins de 0,3% pour le DXP et la COD. Ce sont surtout les âges compris entre 15 et 44 ans qui sont concernés ;
- pour les complications respiratoires, 46% concernaient le DXP. Pourtant une complication respiratoire survenait avec le TRA dans environ 2% des expositions quel que soit l'âge au-dessus de 15 ans, 2 à 3 fois plus fréquemment avec le TRA versus le DXP ou la COD ;
- pour les complications cardiocirculatoires, 53% concernaient le DXP. Pourtant une complication cardiocirculatoire survenait avec le TRA dans plus de 3 à 4% des expositions entre 15 et 64 ans, plus fréquemment versus le DXP ou la COD.

4.3. Des résultats à analyser en fonction du potentiel toxique des molécules

Des résultats sont conformes à ceux qui étaient attendus compte tenu de la toxicité de la molécule. C'est le cas pour les convulsions qui apparaissent plus fréquemment avec le TRA, et de façon moindre avec le DXP, que ce soit en mono-exposition ou en poly-exposition (tableau 11). C'est moins le cas pour les complications respiratoires telles que définies dans cette étude, avec une fréquence plus élevée de ces complications pour le TRA, 2 à 3 fois plus importantes que pour les 2 autres antalgiques que ce soit en mono ou en poly-exposition, alors que le profil de toxicité aiguë de cette molécule est parfois réputé plus en relation avec l'inhibition de la recapture d'amines cérébrales [Spiller 1997 ; Tournoud 2005].

Tableau 11. Synthèse des résultats des cas d'exposition, des cas avec décès et avec complications dans lesquels le DXP, le TRA et la COD sont impliqués.

	expo	décès		convulsions		compl. resp.		compl. cardio.		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Mono-exposition										
DXP	3 061	13	0,42%	6	0,20%	14	0,46%	26	0,85%	
TRA	1 255	1	0,08%	30	2,39%	17	1,35%	23	1,83%	
COD	1 528	3	0,20%	2	0,13%	9	0,59%	15	0,98%	
Poly-exposition										
DXP	6 707	22	0,33%	20	0,30%	63	0,94%	154	2,30%	
TRA	1 599	12	0,75%	32	2,00%	46	2,88%	67	4,19%	
COD	2 067	7	0,34%	2	0,10%	20	0,97%	57	2,76%	

Compl. resp. : complications respiratoires ; compl. cardio. : complications cardiocirculatoires.

Une part de ces complications respiratoires est probablement reliée à l'effet surajouté de spécialités associées lors des poly-expositions. Une telle potentialisation a déjà été mise en avant pour expliquer

le décès d'intoxiqués alors que la concentration sanguine de tramadol était peu élevée [Clarot, 2003]. Pour les complications cardiocirculatoires, alors que la toxicité du DXP est bien établie par un mécanisme d'effet stabilisant de membrane [Mégarbane, 2003], les résultats de cette étude montrent pour le DXP une fréquence de complications similaire à celle de la COD, et moins élevée que celle du TRA, que ce soit lors de mono ou de poly-expositions. Une explication pourrait résider dans le fait que ces complications cardiocirculatoires rassemblent des situations hétérogènes (arrêt cardiaque, pression artérielle systolique inférieure à 80 mmHg), auxquelles s'ajoute le fait que certains participants ont pu « interpréter » ce regroupement en rajoutant des troubles du rythme jugés graves (tachycardie dite grave). Le procédé d'interrogation ne permettant pas de désagréger les données, ce point n'a pas été vérifié.

Mais surtout, du fait de l'indépendance de l'interrogation pour chacun des critères, il n'a pas été possible de réaliser pour les complications respiratoires et cardiocirculatoires un ajustement sur la présence ou non de convulsions.

4.4. Une comparaison réduite avec la littérature

Une étude publiée en 2005 a comparé en Ecosse entre 2000 et 2002 pour le DXP et la COD le nombre de prescriptions, le recours au système de soins (connexion Internet au NPIS (National Poisons Information Service), appel au NPIS, hospitalisation) et les décès par intoxication mono médicamenteuse [Afshari 2005]. Rapportés au nombre de prescriptions, il n'y avait aucune différence de recours au système de soins pour les 2 molécules, alors que le nombre de décès était 10 fois plus élevé avec le DXP.

Le taux de décès dans l'étude écossaise était pour le DXP de l'ordre de 8% des expositions justifiant un appel, une connexion au NPIS, bien éloigné du taux de 0,42% établi dans notre étude pour une exposition par une spécialité contenant du DXP, lui-même proche du taux de 0,48% établi sur une période antérieure (1995-2003) [Rapport DXP/CAPTV 2005].

5. Conclusions

Les cas d'exposition, certaines complications et les décès dans lesquels le dextropropoxyphène, le tramadol ou la codéine sont impliqués et qui ont été notifiés aux CAPTV français ont pu être rassemblés à partir du système d'information (Sicap), ce qui a permis une étude comparative des 3 molécules.

Dans cette série, le taux de décès avec le DXP est plus élevé lors de mono-exposition (0,42% pour le DXP, 0,08% pour le TRA, 0,20% pour la COD). Ce taux de 0,42% pour le DXP, plus élevé d'un facteur de 2 à 5 suivant les molécules, est cependant moins élevé que le taux de décès de 8% établi pour le DXP et issu de l'étude réalisée en Écosse en 2005, lui-même 10 fois plus élevé versus COD [Afshari 2005].

Pour tous les autres critères, le rôle du TRA est prépondérant :

- décès lorsqu'une ou plusieurs spécialités sont associées au TRA (0,75% pour le TRA, 0,33% pour le DXP et la COD),
- convulsions (fréquence multipliée par un facteur d'au moins 7 avec le TRA),
- complications respiratoires (fréquence multipliée par un facteur de 3 avec le TRA),
- complications cardiocirculatoires (fréquence multipliée par un facteur de 2 avec le TRA).

Le nombre de complications respiratoires et cardiocirculatoires a pu être majoré par la présence convulsions (défaut d'ajustement).

Cette étude permet d'apporter une réponse à la recommandation proposée lors de l'évaluation du DXP (rapport 2005) : à la vue de ces résultats, le dextropropoxyphène ne semble pas présenter un risque pour la santé publique à la hauteur de celui mis en avant au Royaume-Uni et en Suède.

6. Références

Afshari R, Good AM, Maxwell SR, Bateman DN. Co-proxamol overdose is associated with a 10-fold excess mortality compared with other paracetamol combination analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60(4): 444-7.

Afshari R, Kelly CA, Maxwell SR, Bateman DN. ECG Abnormalities in Co-proxamol (paracetamol / dextropropoxyphene) poisoning compared with Co-codamol & Co-dydramol. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42(4): 395-564.

Clarot F, Goulle JP, Vaz E, Proust B. Fatal overdoses of tramadol: is benzodiazepine a risk factor of lethality? *Forensic Sci Int* 2003; 134(1): 57-61.

Bismuth C *et al.* Toxicologie Clinique. 5^e éd. Médecine-Sciences, Flammarion, 2000.

Gamelin L, Turcant A, Le Bouil A, Monteiro-Rodrigues A, Harry P. Intoxications au tramadol : données clinico analytiques. Congrès de la Société de Toxicologie Clinique. Angers, 23-24 novembre 2006.

Jovanovic-Cupic V, Martinovic Z, Nestic N. Seizures associated with intoxication and abuse of tramadol. *Clin Toxicol* 2006; 44(2): 143-6.

Lawson AAH, Northridge DB. Dextropropoxyphene overdose. Epidemiology, clinical presentation and management. *Medical Toxicol* 1987; 2: 430-44.

Marquardt KA, Alsop JA, Albertson TE. Tramadol exposures reported to statewide poison control system. *Ann Pharmacother* 2005; 39(6): 1039-44.

Mégarbane B. Intoxication aiguë par les toxiques avec effet stabilisant de membrane. *Encyclopédie Orphanet*, mars 2003: 1-8.

Nisse P. Épidémiologie des cas d'intoxication par le dextropropoxyphène et le tramadol : revue des cas du centre antipoison de Lille. Congrès de la Société de Toxicologie Clinique, Lille 2005. *Ann Toxicol Analyt* 2005; 17(3): 142.

Rapport DXP/CAPTV. Intoxication par le dextropropoxyphène dans les centres antipoisons et de toxicovigilance français. Dénombrement et décès ; évolution sur la période 1995/2003, rapport fait à la demande de l'Afssaps, juin 2005.

Spiller HA, Gorman SE, Villalobos D, Benson BE, Ruskosky DR, Stancavage MM, Anderson DL. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35(4): 361-4.

Tournoud C, Schlotterbeck H, Ihadadène N, Gayol S, Flesch F, Sauder P. Intoxications au tramadol : à propos de 104 cas. *JEUR* 2006; 19: 1S116.

Willis B, Nester ML, Shum S. Tramadol: a retrospective review of regional poison center cases. 2002 North American Congress of Clinical Toxicology, Palm Springs California. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40(5): 635.

7. Annexes

Annexe 1. Résultats de l'évaluation des intoxications par le dextropropoxyphène (DXP) dans le Centres antipoison et de toxicovigilance français.

La Suède et le Royaume-Uni ont récemment et à nouveau soulevé le problème de la tolérance du dextropropoxyphène (DXP), notamment au cours des expositions volontaires. Ils ont respectivement rapportés 200 et 300-400 décès annuels par le DXP. Le Royaume-Uni a annoncé le 31 janvier 2005 qu'il retirerait, dans un délais de 6 à 12 mois, l'association DXP/paracétamol.

Dans ce contexte, une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de ce principe actif, seul ou en association, a été décidée par le groupe de travail européen de Pharmacovigilance.

Afin de mener à bien cette réévaluation au niveau national, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a sollicité les Centres antipoison (CAP) français afin de connaître les données de toxicovigilance. Le centre de toxicovigilance (CTV) de Grenoble a été nommé centre coordonnateur de cette réévaluation.

Le 20 mai dernier, la Suède à son tour annonce que l'autorisation de mise sur le marché de l'association sera révoquée sur son territoire en octobre prochain.

Le CTV de Grenoble a présenté les résultats de sa recherche devant le Comité Technique de Pharmacovigilance du 28 juin 2005 et devant la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 5 juillet 2005.

Au total, 1 579 215 cas d'intoxication ont été identifiés, pour 12 444 le DXP était impliqué. 3 164 cas d'issue fatale ont été dénombrés, le DXP était impliqué pour 62 d'entre eux.

Le taux de décès des intoxications dans lesquelles le DXP est identifié est de 0,49%, alors que ce taux, appliqué à toutes les intoxications est de 0,20%. Cette différence pose la question d'un potentiel de décès plus élevé pour le DXP versus les autres toxiques. Toutefois l'imputabilité du DXP n'a pas été établie.

La Suède a recensé 200 morts par an au cours d'intoxications dans lesquelles le DXP était incriminé. Par une règle de trois basée sur les chiffres de vente, le nombre de cas fatals français, au cours d'intoxications impliquant le DXP, a été grossièrement estimé à 4 600 pour l'année 2003.

D'après les cas déclarés aux CAPTV en France sur la période 1995-2003, 62 cas d'issue fatale ont été dénombrés, correspondant à moins de 7 décès par an.

Toutefois, les éléments suivants doivent être pris en compte dans l'interprétation des données :

Les résultats suédois prennent en compte les données des instituts de médecine légale, alors que ces données ne sont pas disponibles en France.

D'après une publication de Ph. Saviuc en 1999¹, sur 11 000 décès observés en 1996 par suicide, 1 320 étaient médicamenteux dont 75% représentés par des psychotropes, ce qui laisse peu de place au dextropropoxyphène. Culturellement, la tentative de suicide médicamenteuse implique en France très fréquemment les psychotropes, et dans les pays du Nord de l'Europe les analgésiques.

En France, le conditionnement en paracétamol est limité à 8 g par boîte, soit 20 gélules, limitant ainsi et *de facto* la quantité de dextropropoxyphène par boîte.

L'estimation suédoise de 200 décès annuels par intoxication dans lesquels le DXP est impliqué repose sur une concentration plasmatique considérée comme toxique au-delà de 0,8 µg/g.

Le CTV de Grenoble suggère que ce seuil est bas, en comparaison à certaines références bibliographiques usuelles. Ainsi, une surestimation du nombre de cas de décès par intoxication est évoquée.

L'imputabilité du DXP n'a pas été déterminée dans les cas considérés. Ainsi, le nombre de cas englobe les cas dans lequel le DXP est identifié, indépendamment de sa responsabilité, conduisant ici aussi à une possible surestimation du nombre de cas fatals.

Les données des CAPTVs (décès DXP/décès toutes causes et décès DXP/intoxication DXP) sont comparables aux données des CAPs des Etats-Unis.

Au total, même si les intoxications par le DXP sont certainement plus sévères que les intoxications toutes causes, leur dénombrement à partir de cette analyse ne montre pas un risque pour la santé publique similaire à celui observé dans les pays du Nord de l'Europe. De plus, la toxicité de l'association DXP/PC n'a pas été comparée à celle des autres antalgiques / associations d'antalgiques de palier II.

A la lumière des données disponibles, il n'existe pas pour le dextropropoxyphène en France de risque pour la santé publique similaire à celui observé dans les pays du Nord de l'Europe.

Une évaluation de la toxicité des autres antalgiques / associations d'antalgiques de palier II notamment codéine et tramadol est à réaliser.

¹. Saviuc P, Hanna J, Danel V. Épidémiologie des intoxications : plus de 2000 décès par an. Rev Prat Med Gen, 1999, 481, 2054-2057

Annexe 2. Protocole d'interrogation

Enquête antalgiques de niveau 2.

A la suite de l'étude sur le dextropropoxyphène (2005), l'Afssaps a souhaité poursuivre avec l'évaluation comparative des autres antalgiques de niveau 2 (tramadol, codéine et leurs associations).

Plutôt que de repartir sur le même schéma d'interrogation (et pour éviter un recours à l'ARIT), il a été proposé à l'Afssaps une interrogation sur la période Sicap (2000/2001 – 2005), comparative, donc des 3 molécules (DXP, tramadol et codéine), incluant sous forme de données agrégées le dénombrement de décès et de certains symptômes graves. Compte tenu de l'expérience passée avec le DXP, il est proposé de ne pas séparer l'interrogation pour l'association ou non au paracétamol dans une même spécialité.

L'interrogation peut être ainsi résumée :

- pour chaque centre
- pour (cf liste jointe) :
 - o le DXP associé ou non au paracétamol
 - o le tramadol associé ou non au paracétamol
 - o la codéine associée au paracétamol ou l'aspirine (antalgique de niveau 2)
- pour les spécialités d'intérêt « seules » ou « associées à d'autres spécialités »
- pour chaque année comprise entre 2001 et 2005
- pour des classes d'âge de 10 ans après 15 ans : 0-14, 15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65 ans et plus
- pour chaque sexe
- les variables suivantes :
 - o nombre d'intoxiqués
 - o nombre de décès
 - o nombre de cas de convulsions
 - o nombre de cas d' « atteinte respiratoire » : apnée ou bradypnée ou pause
 - o nombre de cas « défaillance cardiocirculatoire » : arrêt cardiaque ou trouble du rythme ou PAS < 80

(NB : ont été proposés et non retenues du fait de trop grande variabilité intercentre de codage : séjour en réanimation, bloc intraventriculaire (table ECG), hypoVA (table gaz du sang))

Annexe 3. Liste des spécialités (établie par J. Manel, CAP de Nancy)

Préparations antalgiques commercialisées contenant de la codéine

ALGISEDAL CPR
ASPEGIC CODEINE PDR ORALE SACHET
CLARADOL CODEINE CPR
CODENFAN 1MG/ML SIROP
CODOLIPRANE AD CPR
CODOLIPRANE ENF CPR
COMPRALGYL 400/20MG CPR
DAFALGAN CODEINE CPR
DICODIN LP 60MG CPR
EFFERALGAN CODEINE CPR EFF
GAOSEDAL CODEINE CPR
GELUMALINE GELULE
KLIPAL CODEINE 300MG/25MG CPR
KLIPAL CODEINE 600MG/50MG CPR
LINDILANE CPR
MIGRALGINE GELULE
MIGRALGINE SOL BUV
NOVACETOL CPR
PARACETAMOL CODEINE ARROW CPR
PARACETAMOL CODEINE ARROW CPR EFF
PARACETAMOL CODEINE BGA CPR EFF
PARACETAMOL CODEINE EG CPR EFF
PARACETAMOL CODEINE G GAM CPR EFF
PARACETAMOL CODEINE GNR CPR EFF
PARACETAMOL CODEINE IVAX CPR EFF
PARACETAMOL CODEINE MERCK CPR EFF
PARACETAMOL CODEINE TEVA CPR EFF
PRONTALGINE CPR
SALGYDAL NORAMIDOPYRINE AD SUPPO
SALGYDAL NORAMIDOPYRINE CPR
SEDARENE GELULE
SEDASPIR CPR
SUPPOMALINE SUPPO

Préparations antalgiques commercialisées puis supprimées contenant de la codéine

ALGISPIR CPR EFF
ALGOCRATINE CPR EFF
CALGLUQUINE CPR
CALGLUQUINE SUPPO
CODEINE PCH 20MG/2ML SOL INJ
CODENFAN 0,84MG/ML SIROP
COMPRALGYL CPR
COMPRALGYL SUPPO
FLEXALGIT CPR
KLIPAL 300MG/25MG CPR
KLIPAL 600MG/50MG CPR
MIGRALGINE ANC FORMULE GELULE
OCCIGRIP CPR
PANADOL CODEINE CPR EFF
PARACETAMOL CODEINE GNR CPR
SALGYDAL NORAMIDOPYR ENF SUPPO
SUPADOL CPR
SUPADOL SUPPO
VEGADEINE AD SUPPO
VEGANINE ANCIENNE FORMULE CPR
VISCERALGINE NORAMIDOPYR SUPPO

Préparations antalgiques commercialisées contenant du tramadol

BIODALGIC 50MG CPR EFF Gé
CONTRAMAL 100MG/2ML SOL INJ
CONTRAMAL 100MG/ML SOL BUV
CONTRAMAL 100MG/ML SOL BUV
CONTRAMAL 50MG GELULE
CONTRAMAL 50MG GELULE
CONTRAMAL LP 100MG CPR
CONTRAMAL LP 100MG CPR
CONTRAMAL LP 150MG CPR
CONTRAMAL LP 150MG CPR
CONTRAMAL LP 200MG CPR
CONTRAMAL LP 200MG CPR
IXPRIM 37,5MG/325MG CPR
IXPRIM 37,5MG/325MG CPR
MONOCRIXO LP 100MG GELULE
MONOCRIXO LP 100MG GELULE
MONOCRIXO LP 150MG GELULE
MONOCRIXO LP 150MG GELULE
MONOCRIXO LP 200MG GELULE
MONOCRIXO LP 200MG GELULE
OROZAMUDOL 50MG CPR
OROZAMUDOL 50MG CPR Gé
TAKADOL 100MG CPR
TAKADOL 100MG CPR EFF
TOPALGIC 100MG/2ML SOL INJ
TOPALGIC 100MG/2ML SOL INJ
TOPALGIC 100MG/ML SOL BUV
TOPALGIC 100MG/ML SOL BUV
TOPALGIC 50MG GELULE
TOPALGIC 50MG GELULE

TOPALGIC LP 100MG CPR
TOPALGIC LP 150MG CPR
TOPALGIC LP 200MG CPR
TOPALGIC LP 200MG CPR
TRAMADOL ARROW 50MG CPR
TRAMADOL ARROW 50MG CPR
TRAMADOL BIOGARAN 50MG GELULE
TRAMADOL BIOGARAN 50MG GELULE
TRAMADOL EG 50MG CPR
TRAMADOL EG 50MG CPR
TRAMADOL G GAM 50MG CPR
TRAMADOL G GAM 50MG CPR
TRAMADOL G GAM 50MG GELULE
TRAMADOL G GAM 50MG GELULE
TRAMADOL GNR 50MG CPR
TRAMADOL GNR 50MG CPR
TRAMADOL IREX 50MG CPR
TRAMADOL IREX 50MG CPR
TRAMADOL IVAX 50MG GELULE
TRAMADOL IVAX 50MG GELULE
TRAMADOL MERCK 50MG CPR
TRAMADOL MERCK 50MG CPR
TRAMADOL MERCK 50MG GELULE
TRAMADOL MERCK 50MG GELULE
TRAMADOL QUALIMED 50MG CPR
TRAMADOL QUALIMED 50MG CPR
TRAMADOL RATIOPHARM 50MG CPR
TRAMADOL RATIOPHARM 50MG CPR
TRAMADOL TEVA 50MG CPR
TRAMADOL TEVA 50MG CPR
TRAMADOL TEVA 50MG GELULE
TRAMADOL TEVA 50MG GELULE
TRAMADOL ZYDUS 50MG GELULE
TRAMADOL ZYDUS 50MG GELULE
TRASEDAL 50MG CPR
TRASEDAL 50MG CPR
TRASEDAL 50MG GELULE
TRASEDAL 50MG GELULE
ZALDIAR 37,5MG/325MG CPR
ZALDIAR 37,5MG/325MG CPR
ZAMUDOL 100MG/2ML SOL INJ
ZAMUDOL 100MG/2ML SOL INJ
ZAMUDOL 50MG GELULE
ZAMUDOL 50MG GELULE
ZAMUDOL LP 100MG GELULE
ZAMUDOL LP 100MG GELULE
ZAMUDOL LP 150MG GELULE
ZAMUDOL LP 150MG GELULE
ZAMUDOL LP 200MG GELULE
ZAMUDOL LP 200MG GELULE
ZAMUDOL LP 50MG GELULE
ZAMUDOL LP 50MG GELULE
ZUMALGIC 100MG CPR
ZUMALGIC 100MG CPR
ZUMALGIC 50MG CPR
ZUMALGIC 50MG CPR

Préparations antalgiques commercialisées puis supprimées contenant du tramadol

PREDALGIC 50MG CPR
PREDALGIC 50MG CPR
TRAMADOL BAYER 50MG CPR
TRAMADOL BAYER 50MG CPR
TRAMADOL BAYER 50MG GELULE
TRAMADOL BAYER 50MG GELULE
TRAMADOL MSD 50MG GELULE
TRAMADOL MSD 50MG GELULE
ZAMUDOL 50MG GELULE
ZAMUDOL 50MG GELULE

Préparations commercialisées contenant du DXP

DEXTROPROP PARACET ARROW GELULE
DEXTROPROP PARACET BGA GELULE
DEXTROPROP PARACET CAF ARROW CPR
DEXTROPROP PARACET CAF BIOGARAN CPR
DEXTROPROP PARACET CAF EG CPR
DEXTROPROP PARACET CAF G GAM CPR
DEXTROPROP PARACET CAF RTP CPR
DEXTROPROP PARACET CAF SANDOZ CPR
DEXTROPROP PARACET CAF TEVA CPR
DEXTROPROP PARACET EG GELULE
DEXTROPROP PARACET G GAM GELULE
DEXTROPROP PARACET GNR GELULE
DEXTROPROP PARACET ISOMED GELULE
DEXTROPROP PARACET IVAX GELULE
DEXTROPROP PARACET MERCK GELULE
DEXTROPROP PARACET QUALI GELULE
DEXTROPROP PARACET RPG GELULE
DEXTROPROP PARACET RTP GELULE
DEXTROPROP PARACET TEVA GELULE
DEXTROPROP PARACET ZYDUS GELULE
DI ANTALVIC GELULE
DI DOLKO GELULE
DIALGIREX GELULE
DIOALGO GELULE
PROPOFAN CPR

Préparations commercialisées puis supprimées contenant du dextropropoxyphène

ALGOCED GELULE
ANTALVIC AD 65MG CPR
DEXTROPROP PARACET BAYER GELULE
DEXTROPROP PARACET MSD GELULE
DI ANTALVIC SUPPO
DIADUPSAN GELULE
PROPOFAN AVEC ASPIRINE CPR
PROPOFAN SUPPO
STAREM GELULE

Annexe 4. Dossiers d'intoxication par DXP, TRA et COD

Répartition par nombre de cas d'exposition, de cas avec décès, de convulsions, de complications respiratoires et cardiocirculatoires, année, âge et sexe.

4.1. : Expositions

4.2. : Décès

4.1. : Convulsions

4.1. : Complications respiratoires

4.1. : Complications cardiocirculatoires

1. EXPOSITIONS**dextropropoxyphène (DXP) seule spécialité**

classes	âge	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	42	62	76	85	79	95	439
	I	0	1	1	0	2	1	5
	F	45	82	103	107	83	110	530
15-24	H	25	25	45	31	34	40	200
	I	0	0	0	0	0	1	1
	F	53	132	133	120	120	109	667
25-34	H	11	14	34	27	17	18	121
	F	17	41	45	34	36	33	206
35-44	H	11	11	19	20	19	13	93
	F	23	28	40	18	25	40	174
45-54	H	4	3	9	12	9	12	49
	F	13	17	22	26	13	27	118
55-64	H	1	1	4	1	2	7	16
	F	4	9	9	11	8	12	53
65- +	H	4	5	9	5	11	9	43
	F	9	14	17	28	20	36	124
age	H	2	15	5	4	2	1	29
	I	25	29	23	36	26	23	162
	F	4	11	8	4	3	1	31
		293	500	602	569	509	588	3061

tramadol (seule spécialité)

classes	âge	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	15	10	22	22	25	18	112
	F	14	11	27	20	20	28	120
15-24	H	3	9	8	10	10	10	50
	F	20	24	26	33	26	40	169
25-34	H	11	4	10	13	11	17	66
	F	5	10	24	28	20	26	113
35-44	H	6	7	10	16	13	18	70
	F	15	9	19	15	16	13	87
45-54	H	5	12	12	11	4	8	52
	F	4	17	24	19	25	20	109
55-64	H	2	5	6	5	5	7	30
	F	7	5	9	8	11	17	57
65- +	H	1	4	8	4	7	7	31
	F	6	7	16	16	18	28	91
age	H	2	3	1	2	0	0	8
	I	8	10	11	12	11	11	63
	F	5	5	2	8	3	4	27
		129	152	235	242	225	272	1255

codéine (seule spécialité)

classes	âge	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	45	69	61	52	67	68	362
	I	0	0	1	0	1	0	2
	F	36	53	46	60	58	75	328
15-24	H	7	14	15	5	8	6	55
	I	0	1	1	1	3	1	7
	F	31	36	42	41	26	24	200
25-34	H	8	8	13	6	10	8	53
	F	14	29	18	14	13	18	106
35-44	H	4	11	17	9	9	9	59
	F	3	12	18	15	21	22	91
45-54	H	3	5	4	7	8	17	44
	F	6	5	9	5	7	11	43
55-64	H	0	3	5	4	3	2	17
	F	1	2	5	4	4	3	19
65- +	H	0	3	3	4	4	6	20
	F	5	5	7	7	5	7	36
age	H	2	2	8	3	1	1	17
	I	6	8	7	4	9	11	45
	F	2	6	4	7	3	2	24
		173	272	284	248	260	291	1528

dextropropoxyphène (DXP) (associé à autre spécialité)

classes	âge	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	9	32	44	34	37	37	193
	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	56	98	120	106	121	95	596
15-24	H	70	113	104	104	133	110	634
	I	0	0	3	0	0	0	3
	F	184	299	331	339	311	318	1782
25-34	H	48	99	107	85	68	68	475
	F	68	122	124	115	90	99	618
35-44	H	48	61	76	72	58	62	377
	F	44	91	118	90	97	100	540
45-54	H	17	47	52	53	46	39	254
	F	34	53	70	63	59	66	345
55-64	H	3	10	6	12	18	19	68
	F	12	19	22	25	23	27	128
65- +	H	7	3	11	13	18	13	65
	F	9	24	35	30	35	49	182
age	H	3	11	21	3	7	3	48
	I	46	65	67	71	47	62	358
	F	4	13	9	7	2	2	37
		662	1160	1320	1222	1170	1169	6703

tramadol (associé à autre spécialité)

classes	âge	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	3	8	4	12	7	7	41
	F	7	11	9	15	20	21	83
15-24	H	8	6	14	35	18	23	104
	F	14	30	29	49	62	77	261
25-34	H	6	7	14	21	17	26	91
	F	9	21	21	17	33	31	132
35-44	H	12	7	18	13	25	32	107
	F	21	36	38	26	42	43	206
45-54	H	4	14	22	17	27	27	111
	F	11	22	17	18	26	43	137
55-64	H	1	3	5	3	6	4	22
	F	4	2	8	12	16	17	59
65- +	H	1	4	6	5	7	8	31
	F	2	10	13	13	18	22	78
age	H	1	4	8	1	1	0	15
	I	11	13	15	19	27	18	103
	F	1	3	3	10	0	1	18
		116	201	244	286	352	400	1599

codéine (associé à autre spécialité)

classes	âge	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	5	12	41	19	19	15	111
	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	21	20	22	26	40	34	163
15-24	H	20	40	21	24	41	28	174
	I	0	0	3	1	4	3	11
	F	38	87	95	75	71	85	451
25-34	H	15	26	44	25	34	13	157
	F	19	38	45	36	34	33	205
35-44	H	11	23	25	18	15	18	110
	F	26	55	48	35	37	35	236
45-54	H	8	10	12	17	21	10	78
	F	11	15	30	17	29	34	136
55-64	H	5	7	4	1	6	3	26
	F	3	7	9	12	8	11	50
65- +	H	2	2	4	1	7	6	22
	F	1	12	12	5	8	6	44
age	H	0	5	9	4	5	5	28
	I	6	5	10	9	6	3	39
	F	0	9	9	3	4	1	26
		191	373	443	328	389	343	2067

2. DECES

dextropropoxyphène (DXP) seule spécialité

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
15-24	H	0	0	1	0	2	0	3
	F	1	0	1	0	0	0	2
25-34	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
35-44	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	1	0	1	1	3
45-54	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	1	0	0	1	2
55-64	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
65- +	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	1	0	0	1
age	H	0	0	0	1	0	0	1
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	1	0	0	0	0	0	1
		2	0	4	2	3	2	13

tramadol (seule spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
15-24	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
25-34	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
35-44	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
45-54	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
55-64	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
65- +	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	1	0	0	0	0	0	1
		1	0	0	0	0	0	1

codéine (seule spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
15-24	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
25-34	H	1	0	0	0	0	0	1
	F	0	0	0	0	0	0	0
35-44	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
45-54	H	0	0	0	0	0	1	1
	F	0	0	0	0	0	0	0
55-64	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
65- +	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	1	0	0	0	0	0	1
		2	0	0	0	0	1	3

dextropropoxyphène (DXP) (associé à autre spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	1	0	0	0	0	1
15-24	H	0	0	0	0	1	0	1
	F	0	1	0	1	3	1	6
25-34	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	1	0	0	0	0	0	1
35-44	H	0	0	0	1	0	1	2
	F	0	0	0	0	0	1	1
45-54	H	0	0	0	1	1	0	2
	F	0	0	0	0	0	1	1
55-64	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
65- +	H	0	0	1	0	1	0	2
	F	1	1	0	0	0	0	2
age	H	2	1	0	0	0	0	3
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		4	4	1	3	6	4	22

tramadol (associé à autre spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	1	0	0	0	0	1
15-24	H	0	0	0	0	1	0	1
	F	0	0	0	0	1	1	2
25-34	H	0	0	0	0	0	1	1
	F	1	0	0	0	0	0	1
35-44	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	1	1
45-54	H	0	0	0	1	0	0	1
	F	0	0	0	0	0	0	0
55-64	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
65- +	H	0	0	0	0	0	1	1
	F	0	0	0	1	1	0	2
age	H	0	1	0	0	0	0	1
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		1	2	0	2	3	4	12

codéine (associé à autre spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
15-24	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
25-34	H	0	0	0	1	1	0	2
	F	1	0	0	0	0	0	1
35-44	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
45-54	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
55-64	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
65- +	H	0	0	0	1	0	0	1
	F	0	0	0	0	0	0	0
age	H	0	3	0	0	0	0	3
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		1	3	0	2	1	0	7

3. CONVULSIONS

dextropropoxyphène (DXP) seule spécialité

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	1	0	0	0	1
15-24	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	1	0	0	0	0	1	2
25-34	H	0	0	1	0	0	0	1
	F	0	0	0	1	0	1	2
35-44	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
45-54	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
55-64	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
65- +	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		1	0	2	1	0	2	6

tramadol (seule spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	1	0	0	1
	F	0	0	1	0	0	0	1
15-24	H	0	2	0	1	0	3	6
	F	2	1	0	2	0	1	6
25-34	H	2	0	1	1	1	1	6
	F	0	0	0	0	0	0	0
35-44	H	0	0	1	1	0	2	4
	F	0	0	1	0	1	0	2
45-54	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
55-64	H	0	0	1	0	1	0	2
	F	0	0	0	0	0	0	0
65- +	H	0	0	0	0	0	2	2
	F	0	0	0	0	0	0	0
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		4	3	5	6	3	9	30

codéine (seule spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
15-24	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
25-34	H	1	0	0	1	0	0	2
	F	0	0	0	0	0	0	0
35-44	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
45-54	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
55-64	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
65- +	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		1	0	0	1	0	0	2

dextropropoxyphène (DXP) (associé à autre spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	1	0	0	0	1
15-24	H	1	1	1	0	0	0	3
	F	1	0	2	2	0	2	7
25-34	H	0	3	0	0	0	0	3
	F	0	0	1	0	0	0	1
35-44	H	0	0	0	1	0	0	1
	F	0	0	0	0	0	0	0
45-54	H	0	0	1	0	0	1	2
	F	0	1	0	0	0	0	1
55-64	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
65- +	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	1	0	0	0	0	1
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		2	6	6	3	0	3	20

tramadol (associé à autre spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	1	2	1	0	4
15-24	H	0	0	0	1	0	0	1
	F	1	1	0	1	4	2	9
25-34	H	0	0	0	3	1	1	5
	F	1	0	1	0	0	0	2
35-44	H	0	0	0	0	1	1	2
	F	0	0	0	0	1	4	5
45-54	H	0	0	1	0	0	0	1
	F	1	0	0	0	0	0	1
55-64	H	0	0	0	0	0	1	1
	F	0	0	0	0	0	0	0
65- +	H	0	0	0	0	1	0	1
	F	0	0	0	0	0	0	0
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		3	1	3	7	9	9	32

codéine (associé à autre spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
15-24	H	0	0	0	0	1	0	1
	F	0	0	0	0	0	0	0
25-34	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	1	0	0	0	0	0	1
35-44	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
45-54	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
55-64	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
65- +	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		1	0	0	0	1	0	2

4. COMPLICATIONS RESPIRATOIRES

dextropropoxyphène (DXP) seule spécialité

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
15-24	H	0	0	0	0	0	1	1
	F	2	1	1	1	1	1	7
25-34	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	1	0	0	1
35-44	H	0	1	0	1	1	0	3
	F	0	0	1	0	0	0	1
45-54	H	0	0	0	0	0	1	1
	F	0	0	0	0	0	0	0
55-64	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
65- +	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		2	2	2	3	2	3	14

tramadol (seule spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
15-24	H	0	2	0	0	0	1	3
	F	1	0	1	1	2	0	5
25-34	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	1	0	0	1	2
35-44	H	0	0	0	0	0	2	2
	F	0	0	0	0	0	0	0
45-54	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	1	0	0	0	1
55-64	H	0	0	1	0	0	0	1
	F	0	0	0	0	0	0	0
65- +	H	0	0	0	0	1	0	1
	F	0	0	1	0	1	0	2
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		1	2	5	1	4	4	17

codéine (seule spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	1	0	1
	F	0	0	0	0	0	0	0
15-24	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	1	0	0	0	0	0	1
25-34	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	1	1
35-44	H	0	0	1	1	0	0	2
	F	0	1	0	0	0	0	1
45-54	H	0	0	0	0	0	1	1
	F	0	0	0	0	0	0	0
55-64	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
65- +	H	0	0	1	0	0	0	1
	F	1	0	0	0	0	0	1
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		2	1	2	1	1	2	9

dextropropoxyphène (DXP) (associé à autre spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	1	0	0	1
	F	0	0	0	0	0	1	1
15-24	H	1	1	1	1	1	0	5
	F	0	1	0	2	4	3	10
25-34	H	0	1	0	0	1	1	3
	F	1	1	2	0	0	2	6
35-44	H	1	0	2	2	0	3	8
	F	0	0	3	1	2	2	8
45-54	H	0	0	1	0	0	5	6
	F	0	1	3	1	1	2	8
55-64	H	0	1	0	0	0	0	1
	F	0	0	0	0	0	2	2
65- +	H	0	0	0	1	0	0	1
	F	0	0	1	0	2	0	3
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		3	6	13	9	11	21	63

tramadol (associé à autre spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	4	0	4
15-24	H	0	0	1	0	0	0	1
	F	0	1	1	0	0	1	3
25-34	H	0	0	0	0	0	3	3
	F	2	1	1	0	0	1	5
35-44	H	0	1	1	0	1	6	9
	F	0	0	2	0	2	1	5
45-54	H	0	1	0	2	5	1	9
	F	0	0	1	0	0	1	2
55-64	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	1	1	1	3
65- +	H	0	0	0	1	0	0	1
	F	0	0	0	0	1	0	1
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		2	4	7	4	14	15	46

codéine (associé à autre spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
15-24	H	0	0	0	0	0	2	2
	F	0	0	0	0	0	0	0
25-34	H	0	1	0	0	1	1	3
	F	1	0	1	0	0	1	3
35-44	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	1	2	0	1	1	5
45-54	H	1	0	0	0	1	0	2
	F	0	0	1	0	1	1	3
55-64	H	0	1	0	0	0	1	2
	F	0	0	0	0	0	0	0
65- +	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		2	3	4	0	4	7	20

5. COMPLICATIONS CARDIOCIRCULATOIRES

dextropropoxyphène (DXP) seule spécialité

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
15-24	H	0	0	0	0	2	0	2
	F	2	1	1	1	0	4	9
25-34	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	1	0	0	0	1
35-44	H	0	0	0	1	1	0	2
	F	2	1	1	0	2	0	6
45-54	H	0	0	0	2	0	0	2
	F	0	0	0	0	1	1	2
55-64	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	1	0	1
65- +	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	1	0	0	0	0	0	1
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		5	2	3	4	7	5	26

tramadol (seule spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
15-24	H	0	1	0	1	0	2	4
	F	2	0	0	0	0	5	7
25-34	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	1	0	0	0	1	2
35-44	H	1	0	0	0	1	2	4
	F	1	0	0	0	0	0	1
45-54	H	0	1	1	0	0	0	2
	F	0	0	0	0	0	2	2
55-64	H	0	0	0	0	0	1	1
	F	0	0	0	0	0	0	0
65- +	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		4	3	1	1	1	13	23

codéine (seule spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	1	0	0	0	0	0	1
15-24	H	0	0	1	0	0	0	1
	F	0	0	0	2	0	0	2
25-34	H	1	0	0	0	0	0	1
	F	1	0	0	0	0	0	1
35-44	H	0	0	0	1	0	0	1
	F	0	1	3	0	0	1	5
45-54	H	0	1	0	1	0	0	2
	F	0	0	0	0	0	0	0
55-64	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
65- +	H	0	0	1	0	0	0	1
	F	0	0	0	0	0	0	0
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		3	2	5	4	0	1	15

dextropropoxyphène (DXP) (associé à autre spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	1	0	0	0	0	1
15-24	H	4	1	1	1	2	2	11
	F	4	2	3	7	10	10	36
25-34	H	2	3	1	2	3	3	14
	F	5	1	1	3	4	1	15
35-44	H	4	1	4	4	0	2	15
	F	1	3	2	1	3	2	12
45-54	H	1	1	4	1	2	3	12
	F	3	2	4	5	3	6	23
55-64	H	1	3	0	1	0	1	6
	F	1	0	1	0	1	2	5
65- +	H	0	0	1	1	0	0	2
	F	0	0	0	1	0	0	1
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	1	0	0	1
		26	18	22	28	28	32	154

tramadol (associé à autre spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	1	0	0	1
15-24	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	1	1	2	7	1	12
25-34	H	0	0	0	1	1	2	4
	F	2	1	2	2	0	0	7
35-44	H	2	1	2	0	0	3	8
	F	0	1	2	1	5	1	10
45-54	H	0	0	1	1	6	2	10
	F	1	1	1	2	2	1	8
55-64	H	0	1	0	0	0	1	2
	F	0	0	0	2	1	1	4
65- +	H	0	0	0	0	1	0	1
	F	0	0	0	0	0	0	0
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		5	6	9	12	23	12	67

codéine (associé à autre spécialité)

classes âge		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
0-14	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
15-24	H	0	1	1	0	0	2	4
	F	1	1	0	3	0	1	6
25-34	H	1	0	0	0	0	1	2
	F	1	0	2	1	1	1	6
35-44	H	0	2	2	0	0	1	5
	F	2	4	1	2	6	3	18
45-54	H	2	0	0	1	1	0	4
	F	1	0	1	1	0	4	7
55-64	H	0	2	0	0	0	0	2
	F	1	0	0	1	0	0	2
65- +	H	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	1	0	0	0	0	1
age	H	0	0	0	0	0	0	0
inc	I	0	0	0	0	0	0	0
	F	0	0	0	0	0	0	0
		9	11	7	9	8	13	57