

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

Exposition aux antalgiques de palier 2 : mise à jour du recueil de cas à partir des centres antipoison et de toxicovigilance. Données 2006-2008

Rapport fait à la demande de l'Afssaps

22 janvier 2009

Rapporteur

Philippe Saviuc, CTV de Grenoble

tél. 04 76 76 59 46 ; mél : 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. L'Afssaps (Diane Hallé) a fourni les données de ventes des spécialités pharmaceutiques étudiées, ainsi que leurs posologies moyennes journalières observées.

Validation

Ce rapport a été :

- amendé par : Robert Garnier
- relu par : Laurence Lagarce, Corine Pulce, Sylvie Lerebours, Amandine Cochet et Frédéric de Bels
- validé par le GT médicament le : 19 janvier 2009
- validé par la cellule opérationnelle le : 19 janvier 2009

Diffusion

*Une première version non consolidée a été transmise en urgence à l'Afssaps le 13 novembre 2008.
Une deuxième version, non consolidée, augmentée de l'ajustement sur les chiffres de vente et d'une mise à jour des données (Lille), a été transmise en urgence à l'Afssaps le 6 janvier 2009.*

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

SOMMAIRE

RÉSUMÉ	4
1. CONTEXTE	5
2. MATERIEL ET METHODES	5
3. RESULTATS	6
3.1. DENOMBREMENT DES DOSSIERS D'EXPOSITION	6
3.2. DENOMBREMENT DES DECES	7
3.3. DENOMBREMENT DES DOSSIERS D'EXPOSITION AVEC SYMPTOMES	8
3.4. DENOMBREMENT DES EXPOSITIONS AVEC CONVULSIONS	10
3.5. DENOMBREMENT DES DOSSIERS AVEC COMPLICATIONS CARDIOCIRCULATOIRES	11
3.6. DENOMBREMENT DES DOSSIERS AVEC COMPLICATIONS RESPIRATOIRES	12
3.7. AJUSTEMENT SUR LES CHIFFRES DE VENTE	13
4. DISCUSSION	17
4.1. LIMITES DE L'ETUDE	17
4.2. RAPPEL DES PRINCIPAUX RESULTATS	17
4.3. ELEMENTS DE DISCUSSION	17
5. CONCLUSION	18
6. REFERENCES	18
7. ANNEXES	20
ANNEXE 1. SAISINE	20
ANNEXE 2. CODES ATC SELECTIONNES POUR L'INTERROGATION	21
ANNEXE 3. PERIODES DE CONTRIBUTION DES SYSTEMES D'INFORMATION	22

RÉSUMÉ

Il s'agit de la mise à jour pour la période 2006-2008 des données des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de la précédente étude, comparant les cas d'exposition au dextropropoxyphène (DXP), tramadol (TRA) et codéine (COD) : tous cas confondus, cas symptomatiques, avec convulsions, complications cardiocirculatoires et respiratoires, et décès. Divers ajustements ont été effectués : sur le nombre total de cas recensés pour la molécule considérée, sur le nombre total d'expositions à des médicaments recensés aux centres antipoison et sur les chiffres de vente pendant la même période.

Comme dans les études antérieures, si les dossiers dans lesquels le DXP est impliqué sont les plus nombreux, la gravité intrinsèque des intoxications qui lui sont associées (mesurée par la proportion des convulsions, complications respiratoires ou cardiocirculatoires et des décès) n'est pas plus élevée que celle des intoxications associées à la COD ; elle est plus faible que celle des intoxications associées au TRA.

De même, en ajustant ces résultats sur les volumes de vente convertis en semaines de traitement, quel que soit l'indicateur considéré (nombre total de dossiers, de dossiers symptomatiques, avec convulsions, avec complications cardiocirculatoires ou respiratoires et de dossiers avec décès), le DXP n'est pas la molécule qui est à l'origine du plus grand nombre de cas ; il n'est jamais la molécule qui produit le plus souvent des complications.

Ces résultats confirment ceux de l'enquête précédente dont la mise à jour était demandée. Ainsi, d'après les données des centres antipoison français, les décès au décours d'une intoxication par le DXP n'apparaissent pas comme un phénomène préoccupant de santé publique.

Par ailleurs, la France étant l'un des gros consommateurs de DXP, l'éventuel retrait de ce principe actif doit faire se poser la question du risque de report vers d'autres antalgiques de palier 2, en particulier le TRA, alors que les données issues des CAPTV et concernant ce dernier sont plus préoccupantes.

1. Contexte

La sécurité d'utilisation du dextropropoxyphène (DXP) a été mise en cause notamment dans des pays d'Europe du nord (notamment Suède et Royaume-Uni [UK]). Une évaluation européenne a été réalisée, et l'Afssaps avait déjà sollicité les centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) français à 2 reprises [1,2]. Les résultats des 2 études montraient que le DXP ne constituait pas en France une préoccupation de santé publique [1-3]. En l'absence de consensus européen, une procédure d'arbitrage est en cours ; un rapporteur (Irlande) et un co-rapporteur (UK) ont été nommés. Pour pouvoir répondre à leurs commentaires, un complément de données a été demandé par l'Afssaps fin octobre 2008 (saisine en annexe 1), notamment une mise à jour les données du 2^e rapport [2] concernant la toxicité des 3 principaux antalgiques de palier 2 (AP2).

2. Matériel et méthodes

Une étude rétrospective a été conduite sur la période 2000 - 2008. L'interrogation de la Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) du système d'information commun des CAPTV (SICAP) et de la base de données du CAPTV de Lille a été réalisée comparativement pour le DXP, le tramadol (TRA) et la codéine (COD). Ont été recueillis pour chacune des molécules sélectionnées à partir des codes ATC figurant en annexe 2 et par années :

- nombre total de dossiers ;
- nombre de dossiers avec exposition humaine ;
- nombre de dossiers avec symptômes ;
- nombre de dossiers avec décès ;
- nombre de dossiers avec convulsions, définies par le codage des items convulsions ou état de mal convulsif ;
- nombre de dossiers avec complications cardiocirculatoires, définies par le codage des items arrêt cardiaque, pression artérielle systolique < 80 mm Hg, troubles du rythme cardiaque ou choc ;
- nombre de dossiers avec complications respiratoires, définies par le codage des items apnée, bradypnée / pause respiratoire, cyanose, dyspnée, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

Un dossier d'exposition comprend une et une seule personne exposée (= cas).

Pour prendre en compte l'augmentation annuelle du nombre de cas, traduisant la montée en charge progressive du SICAP (annexe 3), les résultats concernant le DXP, la COD et le TRA ont été rapportés aux nombres d'expositions tous toxiques confondus et tous médicaments confondus.

Pour apprécier l'importance des décès, les nombres de dossiers avec décès dans lesquels le DXP, la COD ou le TRA sont mentionnés ont été rapportés à ceux des dossiers d'exposition aux mêmes molécules puis comparés à la proportion de décès tous médicaments confondus.

Par ailleurs, pour répondre à l'une des questions soulevées lors de la procédure d'arbitrage, les décès associés à la présence de DXP ont été ventilés selon les circonstances de l'exposition ; les résultats concernant le DXP ont été comparés aux circonstances tous médicaments confondus.

Les comparaisons entre variables qualitatives ont été réalisées à l'aide du test du Chi² de Pearson.

Pour les différents indicateurs, le nombre de cas a été rapporté aux volumes des ventes (nombre de boîtes vendues) des antalgiques de palier 2 contenant du DXP, de la COD ou du TRA, entre 2000 et 2007. Ces informations ont été obtenues à partir de la base de données sur les ventes de spécialités pharmaceutiques de l'Afssaps. Les cas colligés par les centres antipoison étant essentiellement des intoxications accidentelles de l'enfant et des conduites suicidaires, les suppositoires et les formes galéniques injectables n'ont pas été pris en compte. N'ont donc été retenues que les formes orales vendues à l'officine.

Un autre indicateur a été construit pour prendre en compte le fait que :

- la COD et le DXP sont quasiment toujours associés au paracétamol : ceci limite par boîte le nombre de jours de traitement (réglementairement, en France, un conditionnement ne peut contenir plus de 8 g de paracétamol),
- le TRA n'est pas associé au paracétamol, dans la plupart des spécialités (sauf 2 : Ixprim[®] et Zaldiar[®]) : le nombre de jours de traitement par conditionnement est, en conséquence, bien supérieur.

La masse de principe actif opioïde par boîte a été rapportée à une posologie moyenne journalière pour établir un nombre de semaines de traitement, d'après les informations fournies par la base IMS/DOREMA de l'Afssaps.

3. Résultats

Les 10 centres antipoison français ont contribué à ce recueil.

3.1. Dénombrement des dossiers d'exposition

Les nombres annuels de dossiers d'exposition à chacun des AP2 (DXP, TRA et COD), d'exposition tous médicaments et d'exposition tous toxiques confondus sont repris dans le tableau 1.

Tableau 1. Évolution du nombre annuel de dossiers d'exposition à DXP, COD, TRA, « tous médicaments » et « tous toxiques confondus ».

n	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008*	total
DXP	1 026	962	1 253	1 178	1 166	1 229	1 052	1 364	1 109	10 339
COD	273	279	325	295	305	344	308	442	381	2 952
TRA	285	280	390	400	421	500	539	752	707	4 274
tous médicaments	58 905	57 200	66 796	67 051	66 423	66 823	64 473	73 038	66 332	587 041
tous toxiques	144 299	141 044	165 794	165 108	166 247	166 772	163 199	181 717	161 855	1 456 035

* jusqu'au 13 novembre inclus.

Durant ces 9 années d'étude, 1 456 035 dossiers d'exposition humaine ont été recensés ; 587 041 (43%) mentionnaient la présence d'au moins un médicament.

Le DXP était présent dans 10 339 dossiers (soit 59% des dossiers mentionnant l'un des 3 AP2), la COD dans 2 952 (17%) et le TRA dans 4 274 (24%). Ainsi, les expositions au DXP sont environ 3,5 fois plus fréquentes que celles à la COD et 2,4 fois plus fréquentes que celles au TRA.

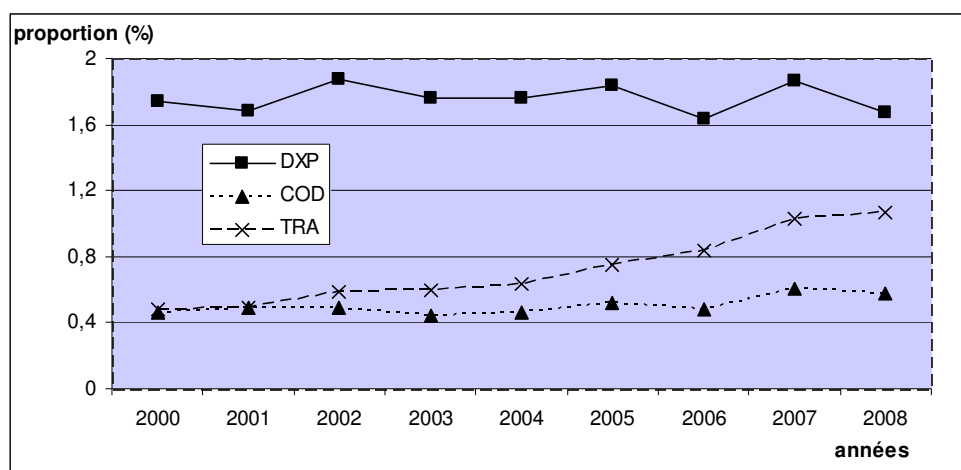
Le nombre de cas d'exposition aux DXP, COD et TRA croît parallèlement à celui des cas d'exposition tous toxiques confondus, ce qui correspond à la montée en charge du système d'information (voir annexe 3).

Pour prendre en compte cette augmentation annuelle, les résultats ont été rapportés au nombre de dossiers d'exposition tous médicaments confondus dans le tableau 2.

Tableau 2. Évolution du nombre annuel de dossiers d'exposition à DXP, COD, TRA rapporté au nombre de dossiers d'exposition tous médicaments.

pour 100	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	total
DXP	1,7	1,7	1,9	1,8	1,8	1,8	1,6	1,9	1,7	1,8
COD	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,5
TRA	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,8	1,0	1,1	0,7

Figure 1. Évolution du nombre annuel de dossiers d'exposition à DXP, COD, TRA rapporté au nombre de dossiers d'exposition tous médicaments.



Les expositions au DXP et à la COD apparaissent stables dans le temps, représentant selon les années de 1,6 à 1,9% des expositions tous médicaments pour le DXP et de 0,4 à 0,6% pour la COD.

En revanche, les expositions au TRA augmentent régulièrement avec les années passant de 0,5% en 2000 à 1,1% en 2008.

3.2. Dénombrement des décès

Le nombre annuel de dossiers avec décès dans lesquels le DXP, la COD ou le TRA sont mentionnés (mais pas forcément responsables) et de dossiers avec décès tous médicaments et tous toxiques confondus figurent dans le tableau 3.

Tableau 3. Évolution du nombre annuel de dossiers avec décès après exposition à DXP, COD, TRA, « tous médicaments » et « tous toxiques confondus ».

n	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008*	total
DXP	7	2	5	3	6	6	2	5	7	43
COD	3	0	0	1	1	0	0	2	1	8
TRA	0	0	0	3	4	4	4	3	3	21
tous médicaments	105	81	82	82	104	110	118	113	99	894
tous toxiques	233	204	197	197	256	269	238	246	205	2 045

* jusqu'au 13 novembre inclus.

2 045 dossiers avec décès ont été enregistrés par les CAPTV ; 894 mentionnaient la présence d'au moins un médicament, et 72 l'une des 3 molécules étudiées. Au total, parmi ces 72 dossiers avec décès, le DXP était présent dans 43 dossiers (60% des 3 AP2).

Pour tenir en compte des fluctuations annuelles, le nombre de dossiers avec décès dans lesquels l'une des 3 molécules d'étude est mentionnée a été rapporté au nombre de décès tous médicaments confondus dans le tableau 4.

Tableau 4. Dossiers avec décès : évolution de la proportion annuelle de dossiers d'exposition à DXP, COD, TRA parmi les dossiers d'exposition tous médicaments.

pour cent	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	total
DXP	6,7	2,5	6,1	3,7	5,8	5,5	1,7	4,4	7,1	4,8
COD	2,9	0,0	0,0	1,2	1,0	0,0	0,0	1,8	1,0	0,9
TRA	0,0	0,0	0,0	3,7	3,8	3,6	3,4	2,7	3,0	2,3

Le DXP est mentionné dans 4,8% des dossiers avec décès tous médicaments (de 1,7 à 7,1% selon les années), la COD dans 0,9% des dossiers avec décès tous médicaments (de 0 à 2,9% selon les années) et le TRA dans 2,3% (de 0 à 3,8% selon les années).

Rapporter le nombre de dossiers avec décès dans lesquels l'un des 3 AP2 est mentionné au nombre respectif d'expositions permet à la fois de prendre en compte les fluctuations annuelles liées à l'activité des centres et de produire pour les expositions par chacun des AP2 une fréquence de décès, voir tableau 5.

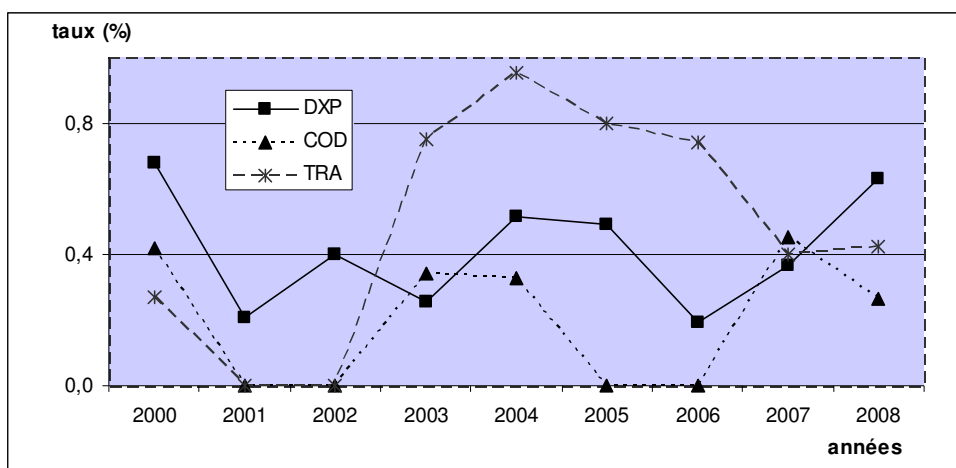
Tableau 5. Évolution annuelle de la fréquence de décès parmi les expositions à DXP, COD, TRA.

pour cent	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	total
DXP	0,68	0,21	0,40	0,25	0,51	0,49	0,19	0,37	0,63	0,42
COD	1,10	0,00	0,00	0,34	0,33	0,00	0,00	0,45	0,26	0,27
TRA	0,00	0,00	0,00	0,75	0,95	0,80	0,74	0,40	0,42	0,49

Rapportés aux nombres d'expositions correspondants, les nombres de décès relatifs au DXP, au TRA et à la COD sont du même ordre de grandeur (test du chi² réalisé sur le total, p=0,35). Ainsi le risque de décès en cas d'intoxication par DXP n'apparaît pas supérieur à ceux relatifs aux 2 autres molécules.

Les variations annuelles observées pour le DXP et la COD apparaissent liées à des fluctuations aléatoires. Pour le TRA, il semble exister un excès de décès durant les années 2003 - 2006 (fréquence de l'ordre de 0,8%) relativement aux autres années, voir figure 2.

Figure 2. Évolution de la fréquence de décès des expositions à DXP, COD, TRA.



Les décès associés à la prise de DXP ont été ventilés selon les circonstances (tableau 6) à partir des données du Sicap (tous les centres sauf Lille, soit 828 dossiers avec décès et 40 dans lesquels le DXP est mentionné).

Tableau 6. Circonstances d'exposition des dossiers avec décès « tous médicaments » et dans lesquels le DXP est mentionné.

Circonstance	Décès			
	Tous médicaments		DXP	
	n	%	n	%
Accidentelle				
accident de la vie courante	15	1,8		
effet indésirable médicamenteux	117	14,1	3	7,5
erreur thérapeutique	29	3,5	1	2,5
autre	11	1,3		
indéterminée	8	1,0	1	2,5
Total accidentel	180	21,7	5	12,5
Volontaire				
conduite suicidaire	497	60,0	32	80,0
criminel / malveillance	3	0,4		
toxicomanie / addiction	23	2,8		
autre	16	1,9		
indéterminée	5	0,6	1	2,5
Total volontaire	544	65,7	33	82,5
Indéterminée / non renseignée	104	12,5	2	5,0
Total non spécifiée	104	12,6	2	5,0
Total	828	100,0	40	100,0

Quand on ne prend en compte que les expositions dont les circonstances sont connues, les décès associés à des conduites suicidaires représentent 69% des décès liés à des expositions à des médicaments, toutes molécules confondues, et 84% des décès relatifs à des expositions au DXP ; cette différence est significative ($p = 0,04$).

3.3. Dénombrement des dossiers d'exposition avec symptômes

L'évolution du nombre annuel de dossiers d'exposition avec symptômes est présentée dans le tableau 7.

Le DXP regroupe 53,2% des dossiers symptomatiques impliquant les 3 AP2 étudiés. Le nombre absolu de dossiers relatif au DXP est ainsi près de 2 fois plus élevé que celui des dossiers relatifs aux 2 autres molécules. Ce constat est moins tranché depuis 2007, avec un nombre croissant de dossiers symptomatiques mentionnant la présence de TRA.

Tableau 7. Évolution du nombre annuel de dossiers avec symptômes après exposition à DXP, COD, TRA, « tous médicaments » et « tous toxiques confondus ».

n	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008*	total
DXP	525	454	626	581	568	642	528	708	584	5 216
COD	144	143	201	163	164	197	169	248	222	1 651
TRA	188	187	266	274	288	352	387	513	484	2 939
tous médicaments	17 133	15 503	19 507	18 696	17 973	17 948	16 907	19 671	18 307	161 645
tous toxiques	47 690	46 007	58 321	57 533	57 855	57 223	57 023	63 963	60 089	505 704

* jusqu'au 13 novembre inclus.

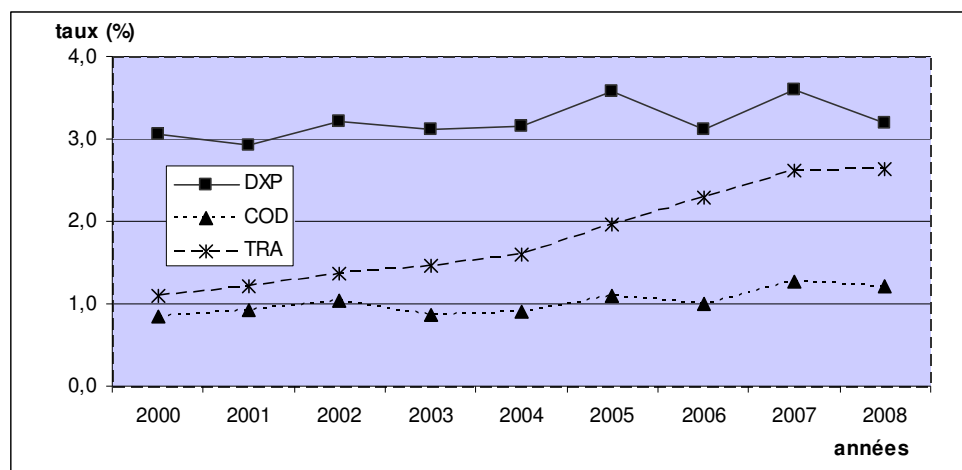
Dans le tableau 8, le nombre de cas symptomatiques relatif à chacun des trois antalgiques a été rapporté à celui des cas symptomatiques, tous médicaments confondus.

Tableau 8. Dossiers avec symptômes : évolution de la proportion annuelle de dossiers d'exposition à DXP, COD, TRA parmi les dossiers d'exposition tous médicaments.

pour cent	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	total
DXP	3,1	2,9	3,2	3,1	3,2	3,6	3,1	3,6	3,2	3,2
COD	0,8	0,9	1,0	0,9	0,9	1,1	1,0	1,3	1,2	1,0
TRA	1,1	1,2	1,4	1,5	1,6	2,0	2,3	2,6	2,6	1,8

Les cas symptomatiques sont plus fréquents quand le DXP est mentionné dans un dossier. La fréquence des cas symptomatiques relatifs à une exposition au DXP est stable dans le temps. Celle des cas symptomatiques relatifs au TRA augmente régulièrement depuis 2000 (figure 3).

Figure 3. Dossiers avec symptômes : évolution de la proportion annuelle de dossiers d'exposition à DXP, COD et TRA parmi les dossiers d'exposition tous médicaments.



La proportion de dossiers symptomatiques (nombre des cas symptomatiques rapporté au nombre total d'exposition à la même molécule) est stable dans le temps, quel que soit l'AP2, de l'ordre de 50% pour le DXP, variant de 51,3 à 61,8% pour la COD et de l'ordre de 70% pour le TRA (tableau 9). Ces différences sont significatives (Chi2 de Pearson sur le total des années, test global et comparaisons 2 à 2 : $p < 0,001$ pour tous les tests).

Tableau 9. Évolution de la proportion annuelle de dossiers symptomatiques parmi les dossiers d'exposition à DXP, COD, TRA.

pour cent	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	total
DXP	51,2	47,2	50,0	49,3	48,7	52,2	50,2	51,9	52,7	50,4
COD	52,7	51,3	61,8	55,3	53,8	57,3	54,9	56,1	58,3	55,9
TRA	66,0	66,8	68,2	68,5	68,4	70,4	71,8	68,2	68,5	68,8

Ces symptômes sont ci-après déclinés en convulsions, complications cardiaques et respiratoires.

3.4. Dénombrement des expositions avec convulsions

L'évolution annuelle du nombre de dossiers d'exposition avec convulsions est présentée dans le tableau 10.

Tableau 10. Évolution du nombre annuel de dossiers avec convulsions après exposition à DXP, COD, TRA, « tous médicaments » et « tous toxiques confondus ».

n	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008*	total
DXP	5	5	4	8	2	4	3	8	8	47
COD	2	0	0	0	0	1	0	2	1	6
TRA	3	9	7	11	10	20	21	18	19	118
tous médicaments	137	145	159	181	177	173	163	167	126	1 428
tous toxiques	314	311	322	339	330	315	338	329	282	2 880

* jusqu'au 13 novembre inclus.

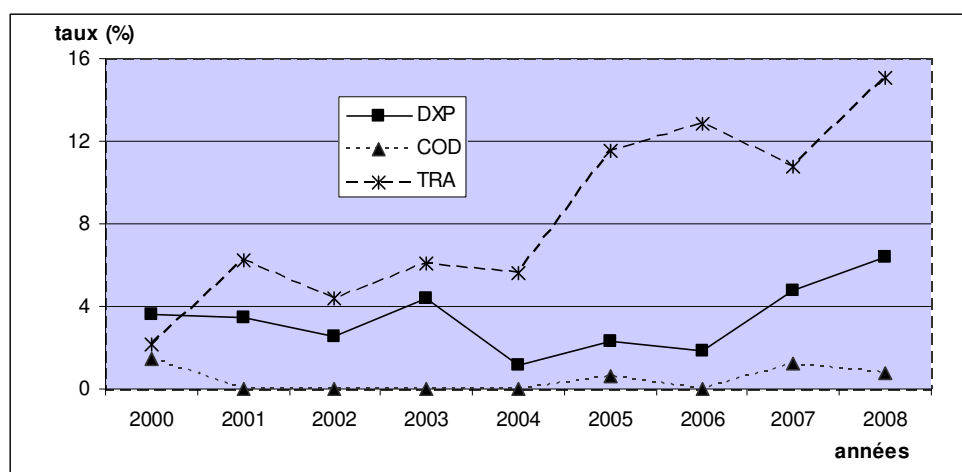
Le nombre total de cas de convulsions relatifs à des expositions à l'un des 3 antalgiques est de 171. Le DXP regroupe 27,5% des dossiers relatifs à l'un ou l'autre des AP2 ; le TRA en représente 69,0%. Le nombre absolu de cas de convulsions relatifs au DXP et au TRA est en augmentation. Pour prendre en compte les variations annuelles, le nombre de dossiers avec convulsions a été rapporté au nombre de dossiers tous médicaments confondus dans le tableau 11.

Tableau 11. Dossiers avec convulsions : évolution de la proportion annuelle de dossiers d'exposition à DXP, COD, TRA parmi les dossiers d'exposition tous médicaments.

pour cent	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	total
DXP	3,6	3,4	2,5	4,4	1,1	2,3	1,8	4,8	6,3	3,3
COD	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	1,2	0,8	0,4
TRA	2,2	6,2	4,4	6,1	5,6	11,6	12,9	10,8	15,1	8,3

Les convulsions après prise de TRA apparaissent au total plus de 2 fois plus fréquentes qu'après prise de DXP et 16 fois plus qu'après une exposition à la COD. L'incidence des dossiers d'exposition au TRA suivie de convulsions augmente depuis 2001 (figure 4). Le nombre de cas de convulsions dans lesquels le DXP est impliqué est en augmentation ces 2 dernières années, d'une façon moindre.

Figure 4. Dossiers avec convulsions : évolution de la proportion annuelle de dossiers d'exposition à DXP, COD et TRA parmi les dossiers d'exposition tous médicaments.



La proportion par AP2 de dossiers d'exposition avec convulsions (nombre des cas avec convulsions rapporté au nombre total d'exposition avec la même molécule) est rapportée dans le tableau 12.

Tableau 12. Evolution de la proportion annuelle de dossiers avec convulsions parmi les dossiers d'exposition à DXP, COD, TRA.

pour cent	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	total
DXP	0,49	0,52	0,32	0,68	0,17	0,33	0,29	0,59	0,72	0,45
COD	0,73	0,00	0,00	0,00	0,00	0,29	0,00	0,45	0,26	0,20
TRA	1,05	3,21	1,79	2,75	2,38	4,00	3,90	2,39	2,69	2,76

Au total, rapportés aux nombres respectifs de dossiers, les dossiers avec convulsions mentionnant TRA apparaissent 6 fois plus fréquents que ceux mentionnant DXP ($p < 0,001$), et 13 fois plus fréquents que ceux mentionnant COD ($p < 0,001$) (Chi2 de Pearson, test global : $p < 0,001$).

3.5. Dénombrement des dossiers avec complications cardiocirculatoires

L'évolution annuelle du nombre de dossiers d'expositions avec complications cardiocirculatoires est présentée dans le tableau 13.

Tableau 13. Évolution du nombre annuel de dossiers avec complications cardiocirculatoires après exposition à DXP, COD, TRA, « tous médicaments » et « tous toxiques confondus ».

n	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008*	total
DXP	10	11	19	12	22	23	20	19	25	161
COD	5	3	5	2	2	5	4	9	12	47
TRA	2	6	5	4	10	15	11	18	25	96
tous médicaments	446	386	441	466	526	569	577	661	568	4 640
tous toxiques	623	528	626	610	744	760	891	946	814	6 542

* jusqu'au 13 novembre inclus.

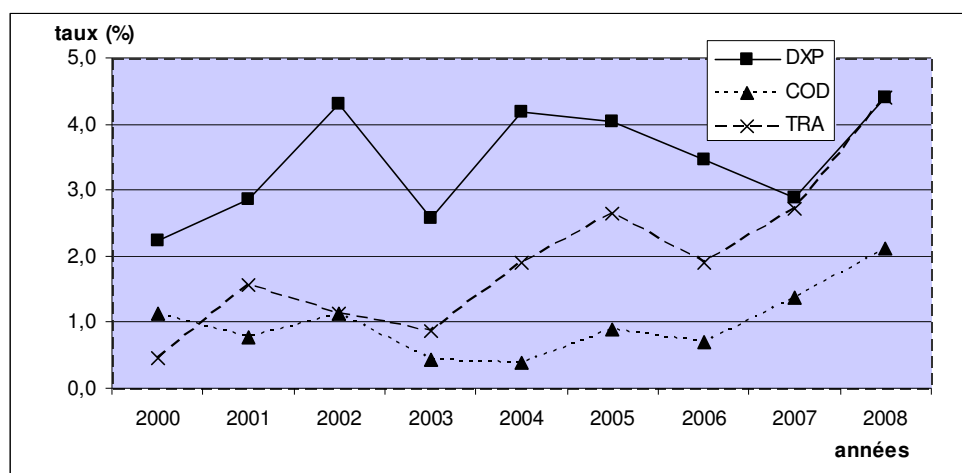
Le nombre total de dossiers avec complications cardiocirculatoires est de 304, le DXP en représentant environ la moitié (53,0%) et le TRA 31,6%. Pour prendre en compte l'augmentation annuelle apparente de ces complications, ces dossiers sont rapportés au nombre de dossiers tous médicaments confondus dans le tableau 14.

Tableau 14. Dossiers avec complications cardiocirculatoires : évolution de la proportion annuelle de dossiers d'exposition à DXP, COD, TRA parmi les dossiers d'exposition tous médicaments.

pour cent	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	total
DXP	2,2	2,8	4,3	2,6	4,2	4,0	3,5	2,9	4,4	3,5
COD	1,1	0,8	1,1	0,4	0,4	0,9	0,7	1,4	2,1	1,0
TRA	0,4	1,6	1,1	0,9	1,9	2,6	1,9	2,7	4,4	2,1

Les dossiers avec complications cardiocirculatoires dans lesquels le DXP est mentionné apparaissent au total près de 2 fois plus fréquents que ceux mentionnant le TRA, et 3,5 fois plus fréquents que ceux mentionnant la COD. Les variations annuelles semblent pour le DXP liées à des fluctuations aléatoires ; elles indiquent pour le TRA une augmentation de la fréquence des complications cardiocirculatoires (figure 5).

Figure 5. Dossiers avec complications cardiocirculatoires : évolution de la proportion annuelle de dossiers d'exposition à DXP, COD et TRA parmi les dossiers d'exposition tous médicaments.



Lorsque le nombre de cas avec troubles cardiocirculatoires pour une molécule donnée est rapporté au nombre total des cas mentionnant cette molécule, les complications cardiocirculatoires apparaissent significativement plus fréquentes avec le TRA (Chi2 de Pearson global, $p = 0,02$; comparaison TRA - DXP, $p = 0,004$; comparaison TRA - COD, $p = 0,05$) (cf. tableau 15).

Tableau 15. Évolution de la proportion annuelle de dossiers avec complications cardiocirculatoires parmi les dossiers d'exposition à DXP, COD, TRA.

pour cent	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	total
DXP	1,0	1,1	1,5	1,0	1,9	1,9	1,9	1,4	2,3	1,6
COD	1,8	1,1	1,5	0,7	0,7	1,5	1,3	2,0	3,1	1,6
TRA	0,7	2,1	1,3	1,0	2,4	3,0	2,0	2,4	3,5	2,2

3.6. Dénombrement des dossiers avec complications respiratoires

L'évolution annuelle du nombre de dossiers d'expositions avec complications respiratoires est présentée tableau 16.

Tableau 16. Évolution du nombre annuel de dossiers avec complications respiratoires après exposition à DXP, COD, TRA, « tous médicaments » et « tous toxiques confondus ».

n	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008*	total
DXP	8	9	7	8	11	11	8	19	11	92
COD	5	7	4	3	2	11	5	7	10	54
TRA	10	5	11	10	18	17	13	27	22	133
tous médicaments	259	197	279	230	293	355	245	337	333	2 528
tous toxiques	1 395	1 289	1 654	1 659	1 909	1 840	1 962	2 177	1 984	15 869

* jusqu'au 13 novembre inclus.

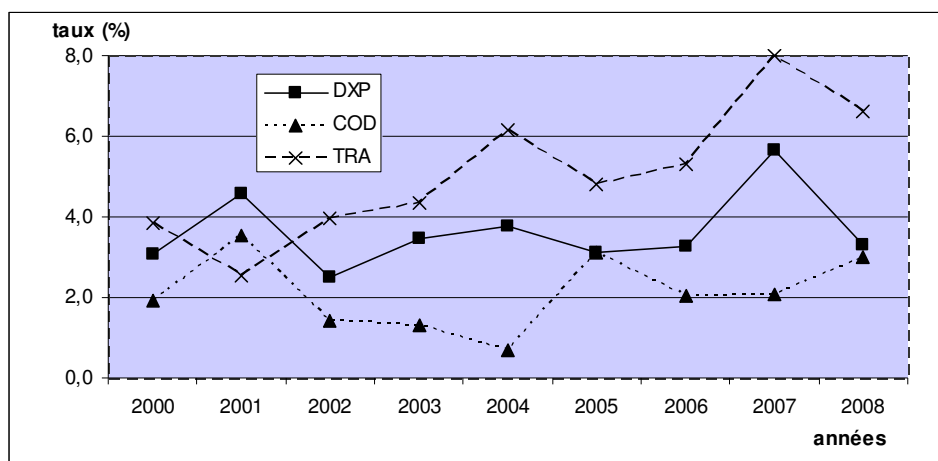
Le nombre total de dossiers avec complications respiratoires est de 279 ; le DXP est concerné dans un tiers d'entre eux et le TRA dans environ la moitié (47,4%). Pour prendre en compte les variations annuelles, ces dossiers ont été rapportés au nombre de dossiers tous médicaments confondus (tableau 17).

Tableau 17. Dossiers avec complications respiratoires : évolution de la proportion annuelle de dossiers d'exposition à DXP, COD et TRA parmi les dossiers d'exposition tous médicaments.

pour cent	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	total
DXP	3,1	4,6	2,5	3,5	3,8	3,1	3,3	5,6	3,3	3,6
COD	1,9	3,6	1,4	1,3	0,7	3,1	2,0	2,1	3,0	2,1
TRA	3,9	2,5	3,9	4,3	6,1	4,8	5,3	8,0	6,6	5,3

Les dossiers avec complications respiratoires dans lesquels le TRA est mentionné apparaissent plus fréquents, et leur nombre augmente avec les années (figure 6).

Figure 6. Dossiers avec complications respiratoires : évolution de la proportion annuelle de dossiers d'exposition à DXP, COD et TRA parmi les dossiers d'exposition tous médicaments.



Lorsque le nombre des cas avec troubles respiratoires pour une molécule donnée est rapporté au nombre total des cas mentionnant cette molécule, les complications respiratoires sont plus fréquentes avec le TRA (Chi2 de Pearson, test global et comparaisons 2 à 2 : pour tous, p au plus égal à 0,001).

Elles apparaissent environ 4 fois plus fréquentes versus DXP et environ 1,7 fois versus COD (cf. tableau 18).

Tableau 18. Évolution de la proportion annuelle de complications respiratoires parmi les dossiers d'exposition à DXP, COD, TRA.

pour cent	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	total
DXP	0,8	0,9	0,6	0,7	0,9	0,9	0,8	1,4	1,0	0,9
COD	1,8	2,5	1,2	1,0	0,7	3,2	1,6	1,6	2,6	1,8
TRA	3,5	1,8	2,8	2,5	4,3	3,4	2,4	3,6	3,1	3,1

3.7. Ajustement sur les chiffres de vente

L'évolution annuelle des nombres de boîtes de formes orales vendues à l'officine au cours des années 2000 à 2007 est présentée dans le tableau 19.

Tableau 19. Évolution du volume de vente annuel de formes orales en officine (en million de boîtes de DXP, COD et TRA). Source : base de données sur les ventes de spécialités pharmaceutiques, Afssaps.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	total	%
DXP	77,7	80,0	85,8	87,5	86,5	93,8	91,4	84,3	687,0	66,4
COD	25,0	26,2	27,1	22,9	27,4	27,6	28,4	30,1	214,7	20,8
TRA	7,2	7,6	8,4	14,7	19,2	21,7	25,0	29,2	132,9	12,8

Sur le milliard de boîtes vendues, les 2 tiers sont celles de spécialités contenant du DXP ; la COD en représente 20,8%, le TRA 12,8%.

La conversion en semaines de traitement permet de prendre en compte l'effet de l'association du DXP avec le paracétamol. La présence de ce dernier, du fait d'une limitation à 8 g de paracétamol par boîte, diminue en effet la masse de principe actif opioïde. Pour calculer le nombre de semaines de traitement, les posologies moyennes indiquées dans la colonne de droite du tableau 20 ont été utilisées.

Tableau 20. Posologie journalière moyenne du DXP, de la COD et du TRA par trimestre. Source = base IMS/DOREMA.

	Posologie journalière moyenne (mg)										moy.
	2005-06	2006			2006-07	2007			2007-08	2008	
	déc-fév	mar-mai	jun-aou	sep-nov	déc-fév	mar-mai	jun-aou	sep-nov	déc-fév	mar-mai	
DXP	130,7	130,8	132,2	133,1	131,3	129,1	129,7	127,5	129,0	132,0	130,5
COD	88,5	87,4	91,2	92,9	92,6	86,9	96,5	91,1	95,0	92,2	91,4
TRA	222,6	222,0	228,4	229,4	225,9	228,2	220,7	205,4	218,8	227,8	222,9
TRA+PC	126,2	121,6	129,2	124,8	127,0	128,8	124,8	125,4	124,5	124,1	125,6

Le TRA ne représente que 12,8% des conditionnements consommés, mais 17% des semaines de traitement (tableau 21).

Tableau 21. Évolution du volume de vente annuel de formes orales en officine (en million de semaines de traitement par DXP, COD et TRA).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	total	%
DXP	50,4	51,5	55,1	56,1	55,5	59,9	58,5	54,0	441,1	62,8
COD	16,5	17,4	17,9	14,7	18,1	18,3	18,8	20,0	141,7	20,2
TRA	10,7	12,4	14,5	14,7	14,7	16,0	17,6	18,5	119,1	17,0

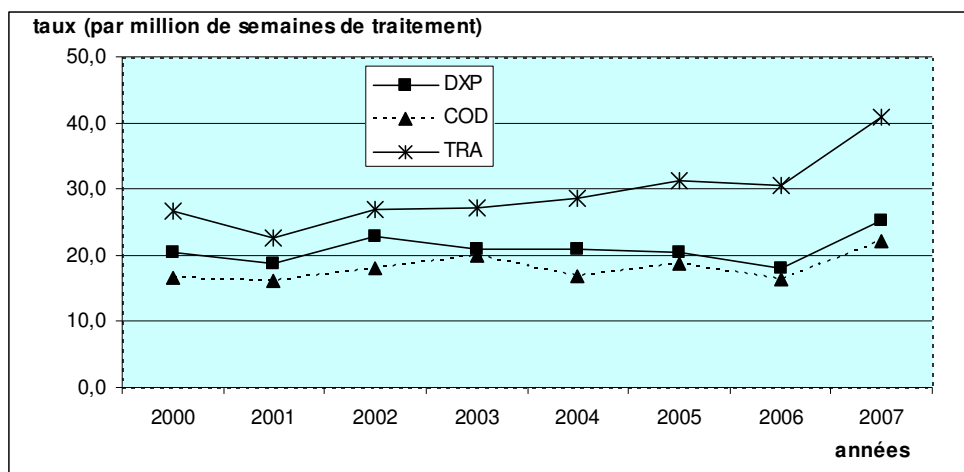
Le nombre de dossiers d'exposition, de dossiers avec symptômes, avec décès, avec convulsions, avec complications cardiocirculatoires ou respiratoires a été rapporté pour chacun des antalgiques de palier 2 aux nombres respectifs de semaines de traitement dans les tableaux 22 à 27, ce qui est illustré dans les figures 7 à 12.

Dossiers avec exposition

Tableau 22. Évolution du nombre annuel de dossiers relatifs au DXP, à la COD ou au TRA rapporté au volume de vente annuel de DXP, COD, TRA (en million de semaines de traitement).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	total
DXP	20,4	18,7	22,7	21,0	21,0	20,5	18,0	25,2	23,4
COD	16,6	16,1	18,1	20,0	16,9	18,8	16,4	22,1	20,8
TRA	26,7	22,6	26,8	27,2	28,7	31,2	30,6	40,8	35,9

Figure 7. Évolution du nombre annuel de dossiers relatifs au DXP, à la COD ou au TRA rapporté au volume de vente annuel de chaque médicament (en million de semaines de traitement).



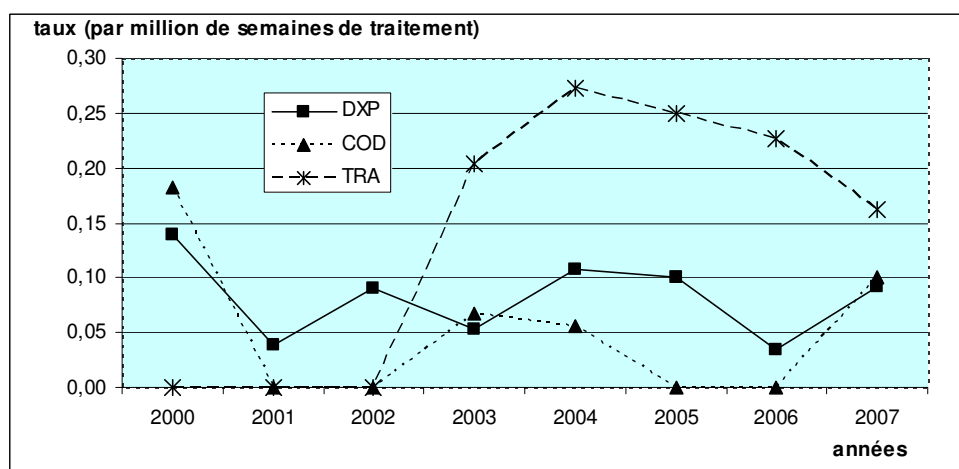
Après ajustement sur les chiffres de vente, les expositions apparaissent plus fréquentes non plus avec le DXP (figure 1) mais avec le TRA (figure 7). Le taux d'exposition est croissant pour le TRA.

Dossiers avec décès

Tableau 23. Évolution du nombre annuel de dossiers avec décès mentionnant le DXP, la COD ou le TRA rapporté au volume de vente annuel AP2 (en million de semaines de traitement).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	total
DXP	0,14	0,04	0,09	0,05	0,11	0,10	0,03	0,09	0,10
COD	0,18	0,00	0,00	0,07	0,06	0,00	0,00	0,10	0,06
TRA	0,00	0,00	0,00	0,20	0,27	0,25	0,23	0,16	0,18

Figure 8. Évolution du nombre annuel de dossiers avec décès mentionnant le DXP, la COD ou le TRA rapporté au volume de vente de chaque AP2 (en million de semaines de traitement).



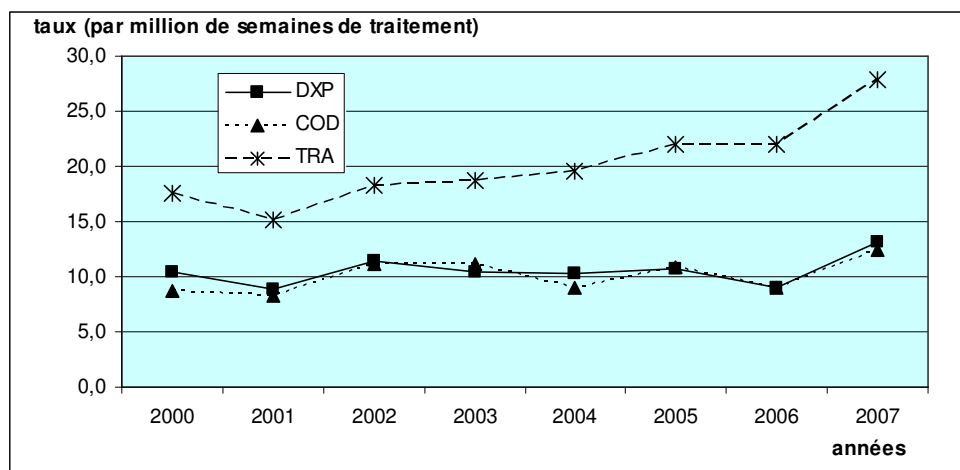
Après ajustement sur les chiffres de vente, les dossiers avec décès apparaissent plus fréquents avec le TRA à partir de 2003 (figure 8), avec un nombre de dossiers par million de semaines de traitement de 1,5 à 3 fois plus élevé (tableau 23).

Dossiers avec symptômes

Tableau 24. Évolution du nombre annuel de dossiers avec symptômes mentionnant le DXP, la COD ou le TRA rapporté au volume de vente annuel de chaque AP2 (en million de semaines de traitement).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	total
DXP	10,4	8,8	11,4	10,4	10,2	10,7	9,0	13,1	11,8
COD	8,7	8,2	11,2	11,1	9,1	10,8	9,0	12,4	11,7
TRA	17,6	15,1	18,3	18,7	19,6	22,0	22,0	27,8	24,7

Figure 9. Schéma de l'évolution du nombre annuel de dossiers avec symptômes mentionnant le DXP, la COD ou le TRA rapporté au volume de vente annuel de chaque AP2 (en million de semaines de traitement).



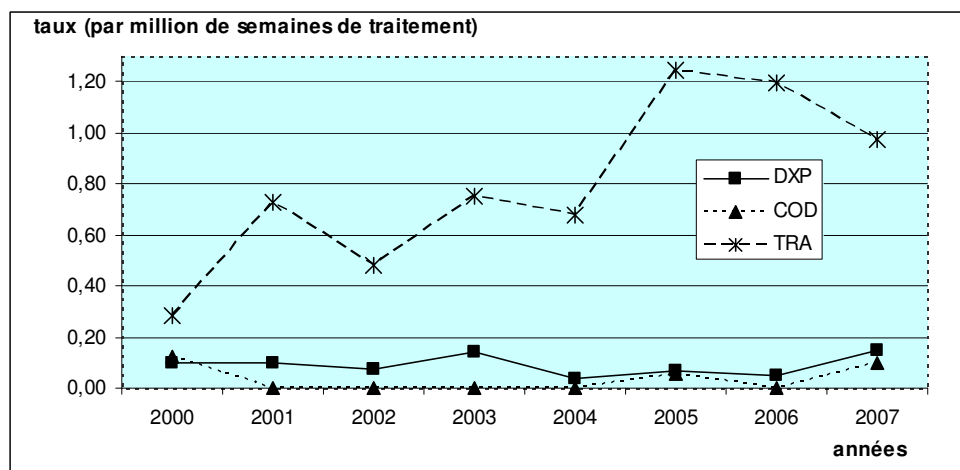
Après ajustement sur les chiffres de vente, les dossiers avec symptômes mentionnant le TRA apparaissent plus fréquents, leur nombre allant régulièrement croissant avec les années (figure 9). Depuis 2004, leur fréquence (par million de semaines de traitement) est au moins 2 fois plus élevée que pour le DXP ou la COD (tableau 24).

Dossiers avec convulsions

Tableau 25. Evolution du nombre annuel de dossiers avec convulsions mentionnant le DXP, la COD ou le TRA rapporté au volume de vente annuel de chaque AP2 (en million de semaines de traitement).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	total
DXP	0,10	0,10	0,07	0,14	0,04	0,07	0,05	0,15	0,11
COD	0,12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	0,00	0,10	0,04
TRA	0,28	0,73	0,48	0,75	0,68	1,25	1,19	0,98	0,99

Figure 10. Évolution du nombre annuel de dossiers avec convulsions mentionnant le DXP, la COD ou le TRA rapporté au volume de vente annuel de chaque AP2 (en million de semaines de traitement).



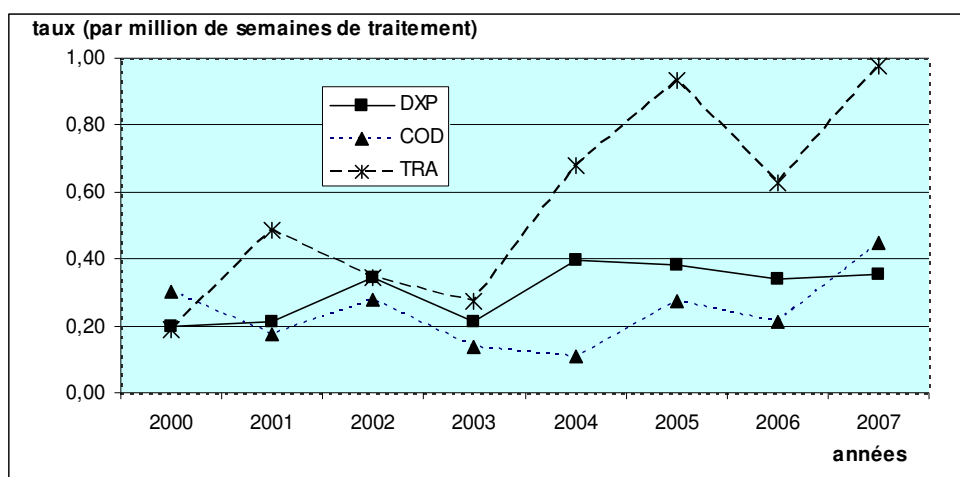
Après ajustement sur les chiffres de vente, les dossiers avec convulsions apparaissent largement plus fréquents avec le TRA (figure 10), avec depuis 2001, une fréquence par million de semaines de traitement au moins 5 fois plus élevée que celles observées avec le DXP ou la COD, quelle que soit l'année (tableau 25).

Dossiers avec complications cardiocirculatoires

Tableau 26. Evolution du nombre annuel de dossiers avec complications cardiocirculatoires et mentionnant le DXP, la COD ou le TRA rapporté au volume de vente annuel de chaque AP2 (en million de semaines de traitement).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	total
DXP	0,20	0,21	0,34	0,21	0,40	0,38	0,34	0,35	0,37
COD	0,30	0,17	0,28	0,14	0,11	0,27	0,21	0,45	0,33
TRA	0,19	0,49	0,34	0,27	0,68	0,94	0,63	0,98	0,81

Figure 11. Évolution du nombre annuel de dossiers avec complications cardiocirculatoires mentionnant le DXP, COD ou le TRA rapporté au volume de vente annuel de chaque AP2 (en million de semaines de traitement).



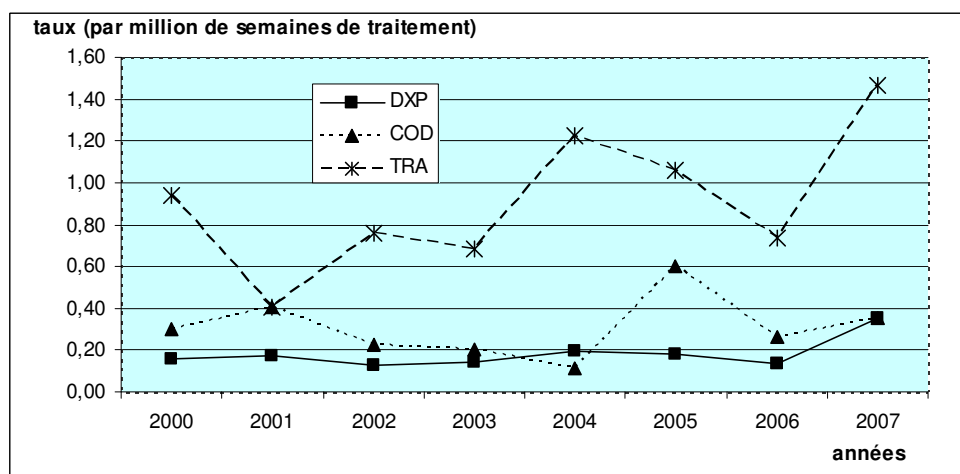
Après ajustement sur les chiffres de vente, les complications cardiocirculatoires sont, depuis 2004, plus fréquentes, et en augmentation avec le TRA (figure 11).

Dossiers avec complications respiratoires

Tableau 27. Évolution du nombre annuel de dossiers avec complications respiratoires mentionnant le DXP, la COD ou le TRA rapporté au volume de vente annuel de chaque AP2 (en million de semaines de traitement).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	total
DXP	0,16	0,17	0,13	0,14	0,20	0,18	0,14	0,35	0,21
COD	0,30	0,40	0,22	0,20	0,11	0,60	0,27	0,35	0,38
TRA	0,94	0,40	0,76	0,68	1,23	1,06	0,74	1,46	1,12

Figure 12. Évolution du nombre annuel de dossiers avec complications respiratoires mentionnant le DXP, la COD ou le TRA rapporté au volume de vente annuel de chaque AP2 (en million de semaines de traitement).



Après ajustement sur les chiffres de vente, les dossiers avec complications respiratoires apparaissent plus fréquents avec le TRA depuis 2001 (figure 12), avec une fréquence par million de semaines de traitement au moins 2 à 4 fois plus élevée qu'avec les deux autres médicaments (tableau 27).

4. Discussion

4.1. Limites de l'étude

Cette étude visait à mettre à jour les résultats d'un précédent rapport lesquels avaient été bornés à l'année 2005. Elle a utilisé une méthode d'extraction des données qui différait sur les périodes d'interrogation, les modalités d'interrogation et la contribution des différents centres. De ce fait, les données des années précédentes peuvent différer.

Pour atténuer l'effet possible de la variation en fonction des années du nombre d'appels aux centres antipoison et toxicovigilance français et de l'exhaustivité, les données ont été rapportées à un dénominateur susceptible de varier de la même façon : exposition « tous médicaments », exposition « tous agents toxiques ». Par ailleurs, il est peu probable que ces variations biaisent les résultats d'évaluation de la gravité des expositions.

4.2. Rappel des principaux résultats

Les résultats de cette étude conduite entre 2000 et novembre 2008 confirment les précédents résultats produits à partir des données des centres antipoison et de toxicovigilance français.

En comparaison avec le tramadol (TRA) et la codéine (COD) :

- dans cette étude, comme dans la précédente [2], le nombre absolu d'expositions, les nombres d'expositions avec symptômes, complications cardiocirculatoires et décès relatifs au dextropropoxyphène (DXP) sont plus élevés que ceux des données correspondantes et relatives aux deux autres molécules. Le rapport, généralement de l'ordre de 2 à 3, traduit une disponibilité plus importante du DXP. Cette surreprésentation persiste pour les expositions symptomatiques et les complications cardiocirculatoires quand les effectifs sont rapportés à l'ensemble des médicaments, mais pas pour les décès ;
- lorsque, pour chacune des trois molécules, les nombres de dossiers indicateurs d'une gravité (convulsions, complications cardiocirculatoires ou respiratoires, décès) sont rapportés au nombre total d'expositions au même AP2, il n'existe pas d'excès de risque lié aux expositions au DXP, quel que soit l'indicateur de gravité utilisé. En revanche, la fréquence des cas graves est plus élevée (significativement ou non) avec le TRA, quel que soit l'indicateur considéré ;
- lorsque la fréquence des cas graves est ajustée sur le volume de vente de la molécule considérée, les intoxications relatives au DXP et à la COD sont toujours de gravité voisine, mais très inférieure à celle relative à la prise de TRA, quel que soit là encore l'indicateur retenu (convulsions, complications cardiocirculatoires ou respiratoires, décès).

Les résultats de l'étude antérieure sont ainsi confirmés [4,5]. Les risques liés à l'exposition au TRA sont à nouveau mis en évidence dans cette étude comme dans les études précédentes [2,4,5].

4.3. Eléments de discussion

Comme dans les précédents rapports de 2005 [1] et de 2006 [2], il doit être rappelé :

- que les données regroupent :
 - des cas où l'AP2 (DXP ou TRA ou COD) a pu être directement responsable de l'effet allégué (exposition symptomatique, présence de convulsions, d'une complication cardiocirculatoire ou respiratoire, cas avec décès),
 - des cas où l'AP2 a pu contribuer à cet effet,
 - des cas où l'AP2 n'est pas responsable du décès.

En effet, l'interrogation de la base de données ne permettait pas une analyse dossier par dossier de l'imputabilité de l'AP2 laquelle se serait par exemple fondée sur un dosage analytique confirmant l'implication du DXP, du TRA ou de la COD. C'est pourquoi le nombre de cas de décès sélectionnés dans ce travail représente vraisemblablement une surestimation des effets des expositions. Cette surestimation des effets n'est pas propre aux AP2 étudiés ; elle vaut aussi pour tous les agents ; il est peu probable qu'elle biaise les résultats de manière différentielle ;

- qu'à l'inverse, s'agissant de données d'activité des CAPTV, les décès pré-hospitaliers sont sous estimés. Ces décès ne peuvent être pris en compte que par l'analyse des données de médecine légale. Cette sous-estimation des effets du DXP, TRA et de la COD vaut aussi pour tous les toxiques ; il est peu probable qu'elle biaise les résultats de manière différentielle ;
- qu'il s'agit de données d'exposition aiguë ; une intoxication volontaire est en cause dans 80% des

décès dans lesquels le DXP est impliqué ; l'analyse n'a pas été stratifiée selon les circonstances (intoxication volontaire, intoxication accidentelle) ;

- que les complications cardiocirculatoires et respiratoires sont possiblement liées entre elles ; de même, il n'est pas exclu qu'une corrélation existe aussi dans une certaine mesure entre les convulsions et l'une ou l'autre de ces 2 complications.

L'apparition des convulsions préférentiellement avec le TRA est conforme à ce qui pouvait être attendu compte tenu du potentiel toxique de la molécule ; cependant l'éventuelle présence de cas de toxicomanie n'a pas été écartée. Dans cette étude comme dans le rapport précédent [2], la survenue de complications respiratoires, plus fréquemment observée avec le TRA qu'avec les deux autres AP2, était moins attendue. De même, les complications cardiocirculatoires, sont plus fréquentes avec le TRA. Malgré l'effet stabilisant de membrane du DXP à forte dose, les complications cardiocirculatoires qui lui sont associées ne sont pas plus fréquentes qu'avec la COD, dans cette étude ;

- que, vis-à-vis du DXP, pour expliquer la différence des taux de décès entre la France d'une part et l'Ecosse, l'Angleterre et la Suède d'autre part, il faut tenir compte :
 - de l'« usage » français qui privilégie les psychotropes en matière de molécules utilisées dans les tentatives d'autolyse médicamenteuses ;
 - de la limitation, en France, de la quantité de paracétamol délivrable à 8 grammes, par boîte, ce qui limite *de facto* la quantité de DXP délivrée par boîte (association systématique de DXP avec du paracétamol au sein d'une spécialité). Or, il est admis que lors d'un geste suicidaire, l'unité de prise (le conditionnement) est un facteur limitant ;
 - de la nature différente des sources de données. Les données des CAPTV français ont pu sous estimer la gravité des expositions par DXP (en ne prenant pas en compte la mortalité pré hospitalière, voir ci-dessus). A l'inverse, les données issues de résultats d'autopsie en retenant comme en Suède un seuil de positivité bas (seuil des concentrations sanguines à 0,8 µg/g [6] alors que les concentrations thérapeutiques sont comprises entre 0,05 et 0,75 µg/g [7], le seuil toxique est établi autour de 1 µg/L et le seuil létal autour de 2 µg/L [8]) se sont révélées extrêmement « sensibles » et surestiment la gravité des expositions au DXP, en pouvant confondre la « présence de DXP au moment du décès » et la « responsabilité du DXP dans ce décès ».

Les résultats de cette étude française sont en accord avec ceux d'une récente évaluation conduite aux Etats-Unis à partir de données de centres antipoison entre 2002 et 2006, montrant pour les expositions au DXP une fréquence de décès statistiquement plus faible versus méthadone, morphine, hydromorphone et oxycodone, non différente versus buprénorphine, mais plus élevée versus hydrocodone [9].

5. Conclusion

Les résultats de cette étude confirment ceux de l'enquête précédente, montrant à partir des données colligées dans les CAPTV, et comparativement à deux autres antalgiques de palier 2 :

- d'une part la plus grande fréquence de cas d'exposition dans lesquels le DXP est impliqué (parallèlement à sa plus grande consommation comme l'a montrée une autre étude),
- d'autre part une gravité qui n'est pas plus élevée que celle liée aux expositions à la COD et qui est inférieure à celle des effets observés avec le TRA.

Ainsi, d'après les données des centres antipoison français, les décès au décours des intoxications par le DXP n'apparaissent pas être un phénomène préoccupant.

Par ailleurs, la France étant l'un des plus gros pays consommateurs de DXP, l'éventuel retrait de ce dernier doit faire se poser la question du risque de report vers le TRA, alors que les données issues des CAPTV le concernant ne sont pas les plus rassurantes.

6. Références

1. Saviuc P. Intoxications par le dextropropoxyphène dans les Centres antipoison et de toxicovigilance français : dénombrement et décès ; évolution sur la période 1995 / 2003. Rapport fait à la demande de l'Afssaps, 28 juin 2005.
2. Saviuc P. Intoxications par les antalgiques de palier 2 dextropropoxyphène, tramadol et codéine dans les Centres antipoison français : dénombrement, gravité et décès ; évolution sur la période 2000 / 2005. Rapport fait à la demande de l'Afssaps, 7 novembre 2006.
3. Saviuc P. Intoxications aiguës par le dextropropoxyphène : données des centres antipoison et de

toxicovigilance. 43ème Congrès de la Société de Toxicologie Clinique. Lille, 8-9 décembre 2005.

4. Saviuc P, Garnier R, Manel J, Harry P et le comité de coordination de toxicovigilance. Evaluation de la toxicité aiguë des antalgiques de palier 2 : existe-t-il un excès de risque d'intoxications graves avec le dextropropoxyphène ? 45e congrès de la Société de Toxicologie Clinique, Bordeaux, 6-7 décembre 2007.
5. Saviuc P, Garnier R, Manel J, Harry P et le comité de coordination de toxicovigilance. Evaluation de la toxicité aiguë des antalgiques de palier 2 : existe-t-il un excès de risque d'intoxications graves avec le dextropropoxyphène ? Journées Scientifiques de Veille Sanitaire. La Villette, 29-30 novembre 2007.
6. Jönsson A, Holmgren P, Ahlner J. Fatal intoxications in a Swedish forensic autopsy material during 1992-2002. *Forensic Sci Int* 2004; 143:53-59.

56

A. Jönsson et al. / *Forensic Science International* 143 (2004) 53–59

Table 2

The distribution of the substances detected in more than 50 fatal intoxications during 1992–2002 in Sweden, and the proportion with toxic concentrations

Substance	Total	Suicides (proportion with toxic concentrations, in %)	Uncertain cases (proportion with toxic concentrations, in %)	Accidents (proportion with toxic concentrations, in %)	Cut off concentrations (µg/g)
1 Ethanol	3341	1259 (16)	1780 (43)	302 (33)	2200
2 Propoxyphene	2011	1103 (75)	760 (71)	148 (63)	0.8

7. Jonasson B, Jonasson U, Saldeen T. Suicides may be overreported and accidents underreported among fatalities due to dextropropoxyphene. *J Forensic Sci* 1999; 44:334-338.
8. Pépin G. Opiacés et opioïdes. *In* : Kintz P Ed. *Toxicologie et Pharmacologie Médicolégales*. Elsevier, Amsterdam, 1998 : 335-430 (p. 384)
9. Zosel A, Bailey E, Dart R. Propoxyphene: a drug with unfavorable risk-benefit characteristics. North American Congress of Clinical Toxicology, annual meeting, September 11-16, 2008, Toronto.

7. Annexes

Annexe 1. Saisine



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

**Direction de l'évaluation des Médicaments
et des Produits Biologiques
Service de l'évaluation et de la surveillance du risque,
et de l'information
Département de pharmacovigilance
Dr Carmen KREFT-JAIS
Tél. +33 (0)1 55 87 35 60
Fax. +33 (0)1 55 87 35 34
E-mail carmen.kreft-jais@afssaps.sante.fr**

2008 - 1947

Saint-Denis, le **27 OCT. 2008**

Institut de Veille Sanitaire
Département Santé Environnement
A l'attention du Secrétariat du Comité
de toxicovigilance
12, rue du Val d'Osne
94415 St Maurice Cedex France

Objet : Saisine des centres antipoison et de toxicovigilance à la procédure d'arbitrage européen selon l'article 31 de la Directive 2001/83/CE, concernant l'association fixe dextropropoxyphène/ paracétamol

La Commission européenne a déclenché en novembre 2007 un arbitrage selon l'article 31 de la Directive 2001/83/CE, concernant les médicaments à usage humain contenant l'association fixe dextropropoxyphène/ paracétamol. Elle considère qu'il est de l'intérêt communautaire de renvoyer cette procédure au Comité des médicaments à usage humain (CHMP) et au secrétariat de l'Agence européenne du médicament. La procédure est en cours d'instruction. Les Etats membres rapporteurs de ce dossier sont l'Irlande et le Royaume-Uni. Le CHMP doit adopter un avis destiné à la Commission européenne au cours de sa réunion de novembre 2008.

La France est hautement concernée par ce sujet. Afin de rendre un commentaire français pour cette procédure le plus complet possible, nous sollicitons la participation des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV), et plus particulièrement celle du Centre antipoison et de toxicovigilance de Grenoble (Dr Philippe SAVIUC), qui avait enquêté en 2005 sur les intoxications par le dextropropoxyphène (DXP) déclarées au réseau national des CAP, puis avait réalisé une 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.

Ainsi, l'Afssaps requiert du réseau des CAPTV :

- les données de toxicovigilance depuis 2000 pour les substances dextropropoxyphène, tramadol, et si possible codéine, seuls ou en association au paracétamol ;
- l'évaluation du dossier d'arbitrage par la participation à l'élaboration des commentaires français, sur la base des rapports des deux pays rapporteurs (date estimée de circulation : 5 novembre 2008).

Nous vous remercions de la suite favorable que vous voudrez bien donner à notre demande.

Le Chef du Département de Pharmacovigilance
au Service de l'évaluation et de la surveillance
du risque, et de l'information sur le médicament

Le Dr Carmen KREFT-JAIS 1

Annexe 2. Codes ATC sélectionnés pour l'interrogation

Code ATC pour DXP, COD et TRA
(source WHO : <http://www.whocc.no/atcddd/>)
Date: 23/10/2008

CODEINE

N02AA59	codeine, combinations excl. psycholeptics
N02AA79	codeine, combinations with. psycholeptics
N02AA	natural opium alkaloids
N02A	opioids
N02	analgesics
N	nervous system

DEXTROPROPOXYPHENE

N02AC04	dextropropoxyphene (chloride and nasylate)
N02AC54	dextropropoxyphene, comb. excl. psycholeptics
N02AC74	dextropropoxyphene, comb. with psycholeptics
N02AC	diphenylpropylamine derivatives
N02A	opioids
N02	analgesics
N	nervous system

TRAMADOL

N02AX02	tramadol
N02AX52	tramadol, combinations
N02AX	other opioids
N02	analgesics
N	nervous system

Annexe 3. Périodes de contribution des systèmes d'information

Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) du Sicap

Centre antipoison et de toxicovigilance	Période d'alimentation de la BNCI
Angers	Novembre 1999 – aujourd'hui
Bordeaux	Septembre 2007 – aujourd'hui
Lyon	Novembre 1999 – aujourd'hui
Marseille	Janvier 2002 – aujourd'hui
Nancy	Novembre 1999 – aujourd'hui
Paris	Août 1999 – aujourd'hui
Rennes	Janvier 1999 – 10/06/2008
Strasbourg	Février 2007 – aujourd'hui
Toulouse	Janvier 2000 – aujourd'hui

Base Ciguë de Lille

Lille	1988 – aujourd'hui
-------	--------------------