

# **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

## **La dosulépine est-elle un antidépresseur imipraminique à risque ?**

**Rapport fait à la demande de l'Afssaps**

**septembre 2008**

**Rapporteur :**

**Jacques Manel**

CAPTIV de Nancy, tél : 03 83 85 21 92 ; mél : j.manel@chu-nancy.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), Laurence Lagarce (CRPV Angers), Hervé Lelouet (CRPV Henri Mondor), Michel Mallaret (CEIP de Grenoble), Corine Pulce (CAP Lyon), Antoine Villa (CAP Fernand Widal).

## Contribution

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.

## Validation

Ce rapport a été :

- relu par : Robert Garnier, Philippe Saviuc
- validé par le GT médicament le 3 juillet 2008
- présenté au CCTV le : 08/12/2008
- validé par la cellule opérationnelle le : 22/09/2008
- validé par le CCTV le : 08/12/2008

## Diffusion

- 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.

## Glossaire

- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
- EMEA : European Medicines Agency
- ATC : Anatomical Therapeutic Chemical

## Sommaire

<b>1. Contexte .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Matériels et méthode .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Résultats .....</b>	<b>5</b>
3.1. Contribution de la BNPC .....	5
3.2. Contribution de la BNCl.....	5
3.3. Comparaison avec les chiffres de vente .....	7
<b>4. Discussion .....</b>	<b>7</b>
<b>5. Conclusion .....</b>	<b>8</b>
<b>Annexe 1. Saisine .....</b>	<b>9</b>
<b>Annexe 2. Historique des spécialités disponibles.....</b>	<b>10</b>

## 1. Contexte

La dosulépine est un antidépresseur imipraminique. La toxicité de cette classe d'antidépresseurs est caractérisée lors d'une intoxication aiguë sévère par l'apparition (en sus de la dépression de l'activité du système nerveux central pouvant occasionner un coma) d'un effet stabilisant de membrane qui fait toute la gravité de cette intoxication. Cet effet se manifeste par l'apparition de convulsions et de troubles de la conduction cardiaque secondairement compliqués de troubles de l'excitabilité.

Dans le cadre du renouvellement de son AMM nationale par la MHRA (agence du médicament du Royaume-Uni), la dosulépine est l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice risque. L'attention a été attirée par un risque apparemment élevé d'intoxication aiguë grave, notamment lorsque ce risque est comparé à celui de l'intoxication aiguë par les autres antidépresseurs de cette classe. Au Royaume-Uni, la dosulépine est la molécule associée au plus grand nombre de décès lié à une intoxication par antidépresseur.

Après avoir pris connaissance de cette évaluation, l'EMA a demandé aux états membres de faire le point.

En France, la dosulépine est commercialisée sous procédure nationale dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs sous le nom de Prothiaden® (dosages 25 mg et 75 mg). Aucune mesure en rapport avec un risque d'intoxication grave n'a été mise en place à ce jour. L'Afssaps a sollicité le Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV) pour :

- obtenir, à partir des données des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV), un état des lieux des intoxications par dosulépine en France ;
- connaître sa position concernant les mesures de réduction de risques proposées au Royaume-Uni par le MHRA (cf. saisine en Annexe 1).

## 2. Matériels et méthode

Cette étude rétrospective a été réalisée entre 1999 et 2007 à partir de l'interrogation des données des CAPTV alimentant le système d'information commun des centres antipoison (Sicap).

Une interrogation de la Base nationale des produits et composition (BNPC) a été réalisée pour connaître les spécialités à base de dosulépine disponible sur le marché jusqu'en avril 2007 en France.

La Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) a été interrogée pour recenser les dossiers dans lesquels la dosulépine est impliquée et dénombrer :

- les cas avec exposition ;
- les cas symptomatiques ;
- les cas avec certains signes de gravité spécifiques, tenant compte de la toxicité des imipraminiques :
  - o symptômes ou signes cardio-vasculaires ;
  - o convulsions ;
- les décès.

Pour pouvoir établir des comparaisons avec les autres antidépresseurs imipraminiques, la même procédure a été appliquée aux spécialités à base de clomipramine et d'amitriptyline et à l'ensemble des imipraminiques (avec et sans la dosulépine). Les comparaisons entre variables qualitatives ont été réalisées avec le test du Chi2 (test exact de Fisher le cas échéant).

Les résultats concernant dosulépine, clomipramine et amitriptyline ont ensuite été rapportés à leurs chiffres de vente respectifs, fournis par l'Afssaps. La comparaison d'incidence a été réalisée à l'aide de la loi de Poisson.

### 3. Résultats

#### 3.1. Contribution de la BNPC

Dans la BNPC, les antidépresseurs imipraminiques sont classés dans « ATC N06AA ». Cette classe est hiérarchisée comme suit :

- ATC N médicaments du système nerveux
- ATC N06 psychoanaleptiques
- ATC N06A antidépresseurs
- ATC N06AA inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine

La dosulépine, la clomipramine et l'amitriptyline sont respectivement classées ATC N06AA16, ATC N06AA04 et ATC N06AA09. Les spécialités correspondantes sont rassemblées tableau 1.

**Tableau 1. Spécialités d'antidépresseurs imipraminiques concernées par l'interrogation.**

<b>dosulépine</b> ATC N06AA16	<b>clomipramine</b> ATC N06AA04	<b>amitriptyline</b> ATC N06AA09
Prothiaden 25 mg	Anafranil 10 mg	Elavil 10 mg
Prothiaden 75 mg	Anafranil 25 mg	Elavil 25 mg
	Anafranil 75 mg	Laroxyl 25 mg
	Anafranil injectable	Laroxyl 50 mg
	Clomipramine GNR 25 mg comprimés	Laroxyl 4% gouttes

Il existe en avril 2007 dans la BNPC une seule spécialité sur le marché actuellement contenant de la dosulépine sous forme de chlorhydrate et de comprimés décliné en 2 dosages :

- Prothiaden 25 mg<sup>®</sup> ;
- Prothiaden 75 mg<sup>®</sup>.

L'historique des spécialités disponibles figure en Annexe 2.

#### 3.2. Contribution de la BNCI

Au moment de l'interrogation (avril 2007), seuls les centres d'Angers, de Marseille, Nancy, Paris et Toulouse contribuaient effectivement à la BNCI (données disponibles dans l'infocentre), avec une montée en puissance progressive durant la période 1999-2001. 320 867 cas d'expositions tous agents confondus ont été enregistrés par ces 5 centres entre 1999 et 2007.

La recherche des cas a été réalisée à partir des agents figurant tableau 2.

**Tableau 2. Libellé des agents recherchés en BNPC.**

<b>dosulépine</b>	<b>clomipramine</b>	<b>amitriptyline</b>
dosulépine	Anafranil 10 mg	amitriptyline
dosulepine - ATC N06AA16	Anafranil 25 mg	amitriptyline chlorhydrate
dosulépine chlorhydrate	Anafranil 75 mg	amitriptyline ATC N06AA09
Prothiaden 25 mg	Anafranil injectable	Elavil
Prothiaden 75 mg	clomipramine ATC N06AA04	Elavil 10 mg
	clomipramine GNR 25 mg comprimés	Elavil 25 mg
	clomipramine	Laroxyl
	clomipramine chlorhydrate	Laroxyl 25 mg
	clomipramine ATC N06AA04	Laroxyl 50 mg
		Laroxyl 4% gouttes

### 3.2.1. Dosulépine

Au total, 341 cas humains d'exposition à des spécialités à base de dosulépine ont été recensés entre 1999 et 2007 :

- des symptômes étaient présents dans 106 cas (31,1%) ;
- 205 (60,1%) cas ont été pris en charge à l'hôpital (72 cas en réanimation / soins intensifs). Les circonstances d'exposition des cas pris en charge à l'hôpital sont rapportés dans le tableau 3 ; 85,4% correspondaient à une tentative de suicide ; 10,7% à une exposition accidentelle ;
- 136 (39,9%) cas ont été pris en charge en ambulatoire ou à leur domicile ou bien la prise en charge n'était pas renseignée.

**Tableau 3. Circonstances d'exposition des hospitalisés.**

	accidentelle	erreur thérapeutique	suicide	volontaire « autre »	toxicomanie	total
réanimation	3	0	68	1	0	72
hôpital sauf réa	19	1	107	5	1	133

Plus d'un quart des cas présentaient des signes cardiovasculaires et 4% des convulsions (tableau 4).

**Tableau 4. Conséquences cliniques des expositions par dosulépine.**

	expositions	cas symptomatiques	signes cardio-vasculaires	convulsions	décès
	n	n (% des cas)	n (% des cas)	n (% des cas)	n (% des cas)
dosulépine	341	106 (31,1)	86 (25,2)	14 (4,1)	2 (0,6)

Tous les cas sauf 2 sont considérés comme « guéris » ou d'évolution « inconnue » (5 cas sont notés « évolution inconnue » alors qu'ils avaient été pris en charge en réanimation ou en soins intensifs).

Les 2 autres cas sont des décès, tous deux dans un contexte de suicide :

- décès « avant appel », CAPTV d'Angers, 2005. Il s'agit d'une co-intoxication avec d'autres dépresseurs du système nerveux central : alcool, benzodiazépines et apparentés (Stilnox<sup>®</sup> et Tranxène<sup>®</sup>) ;
- CAPTV d'Angers, 2004 : co-intoxication avec d'autres toxiques psychotropes et cardiotropes (Tranxène<sup>®</sup>, Nordaz<sup>®</sup> et Séropram<sup>®</sup>).

### 3.2.1. Comparaison avec d'autres imipraminiques

La comparaison avec les autres imipraminiques permet de constater que si les spécialités à base de dosulépine représentent 9% des cas avec exposition, elles sont impliquées dans 7,8% des cas symptomatiques (p=0,07), 11,4% des cas avec symptômes et signes cardiovasculaire (p=0,22), 15,7% des cas avec convulsions (p=0,04) et 10% des décès (p=0,70).

Ainsi, d'après les données des CAPTV (tableau 5), il n'y a pas d'excès de décès lors d'une intoxication par une spécialité à base de dosulépine (0,6%) en comparaison avec les autres antidépresseurs imipraminiques (0,5%). Par contre, avec les spécialités à base de dosulépine :

- les convulsions sont significativement (près de 2 fois) plus fréquentes (4,1% versus 2,2% pour les autres imipraminiques) ;
- les signes cardiovasculaires sont également plus fréquents (25,2% versus 19,3% pour les autres imipraminiques), mais cette différence n'est pas statistiquement significative.

**Tableau 5. Comparaison des conséquences cliniques des expositions par plusieurs imipraminiques.**

	expositions	cas symptomatiques	signes cardio-vasculaire	convulsions	décès
	n	n (% expo.)	n (% expo.)	n (% expo.)	n (% expo.)
<b>dosulépine</b>	341	106 (31,1) p= 0,07*	86 (25,2) p= 0,22*	14 (4,1) p= 0,04*	2 (0,6) p= 0,69*
<b>clomipramine</b>	1350	499 (37,0)	278 (20,6)	29 (2,1)	5 (0,4)
<b>amitriptyline</b>	1591	601 (37,8)	291 (18,3)	25 (1,6)	8 (0,5)
<b>ensemble des imipraminiques (dosulépine exclue)</b>	3456	1249 (36,1)	666 (19,3)	75 (2,2)	18 (0,5)
<b>ensemble des imipraminiques (dosulépine incluse)</b>	3797	1355 (35,7)	752 (19,8)	89 (2,3)	20 (0,5)

\* test exact de Fisher (dosulépine vs ensemble des imipraminiques, dosulépine exclue)

### 3.3. Comparaison avec les chiffres de vente

Une estimation de la consommation en nombre de boîtes vendues des spécialités à base de dosulépine, clomipramine et amitriptyline entre 1999 et 2007 a été fournie par l'Afssaps. Pour chacune des molécules, les résultats obtenus par l'interrogation de la BNCl ont été pondérés par le volume des ventes (tableau 6).

**Tableau 6. Conséquences cliniques des intoxications par plusieurs imipraminiques rapportés au volume des ventes.**

	consommation nombre de boîtes	exposition / 100000 boîtes	cas symptomatiques/ 100000 boîtes	signes cardio- vasculaires/ 100000 boîtes	convulsions/ 100000 boîtes	décès/ 100000 boîtes
<b>dosulépine</b>	7 706 702	4,4	1,4	1,1	0,18	0,03
<b>clomipramine</b>	22 882 832	5,9	2,2	1,2	0,13	0,02
<b>amitriptyline</b>	29 004 076	5,5	2,1	1,0	0,09	0,03

Les ventes de spécialités à base de dosulépine sont environ 3 à 4 fois moins importantes que les ventes de spécialités à base de clomipramine et d'amitriptyline. L'exposition à une spécialité à base de dosulépine et la présence de cas symptomatiques apparaissent moins fréquentes qu'avec la clomipramine ou l'amitriptyline. Les fréquences des signes cardiovasculaires et des décès sont quasi identiques pour les 3 molécules. Par contre celle des convulsions est plus élevée avec les spécialités à base de dosulépine (p=0,02).

## 4. Discussion

Il n'existe pas d'excès de risque de décès lors d'une intoxication aiguë par les spécialités à base de dosulépine. Par contre, il y a significativement plus de convulsions qu'avec les autres antidépresseurs imipraminiques. Ces différences persistent après ajustement sur les chiffres de vente.

S'agissant d'une analyse de données agrégées, il n'est pas possible de d'expliquer cet excès de convulsions. Une analyse complémentaire, multivariée, intégrant pour chacune des molécules la dose supposée ingérée, le rôle éventuel d'associations pouvant modifier la toxicité, en particulier les benzodiazépines, pourrait s'avérer utile pour caractériser l'éventuel sur risque des intoxications par dosulépine.

## **5. Conclusion**

En première approche, lors de cette analyse succincte, il n'a pas été mis en évidence d'excès de décès lors d'intoxications par des spécialités à base de dosulépine, comparativement à d'autres antidépresseurs de la même classe thérapeutique. En revanche, près de 2 fois plus de convulsions ont été observées. Des analyses complémentaires sont nécessaires pour expliquer cet excès de risque et, en particulier déterminer s'il dénote une plus grande neurotoxicité de la dosulépine ou s'il résulte de facteurs de risque associés à la prise de dosulépine.

## Annexe 1. Saisine

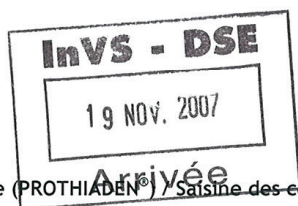


Direction de l'Évaluation des Médicaments  
Et des Produits Biologiques  
Département de la Surveillance du Risque,  
du Bon Usage et de l'information sur les Médicaments  
Dr Anne CASTOT

1703

Saint-Denis, le 16 novembre 2007

Institut de Veille Sanitaire  
Département Santé Environnement  
12, rue du Val d'Osne  
94415 St Maurice Cedex France



A l'attention de M. le Président du Comité de  
Coordination de Toxicovigilance

Objet : Dosulepine (PROTHIADEN®) Saisine des centres antipoison

Monsieur le Président, *et cher Robert*

Dans le cadre du renouvellement de son AMM nationale, l'antidépresseur tricyclique dosulepine fait l'objet d'une réévaluation du bénéfice-risque par le MHRA (agence du médicament du Royaume-Uni). Au Royaume-Uni, la dosulepine est considérée comme ayant une toxicité importante en cas de surdosage, et est l'antidépresseur associé au plus grand nombre de décès par intoxication. Afin de réduire les risques liés aux intoxications graves associées à ce produit, le MHRA propose que :

- la dosulépine soit prescrite uniquement en deuxième intention,
- l'initiation d'un traitement par dosulépine soit restreinte aux spécialistes,
- l'information du RCP des spécialités à base de dosulépine soit renforcée concernant le risque de toxicité en cas de surdosage et/ou de maladie cardiovasculaire,
- la taille des conditionnements soit diminuée afin de correspondre à un traitement de 75mg/jour pendant deux semaines,
- les plaquettes soient suffisamment résistantes pour éviter l'accès des gélules/comprimés aux enfants.

En France, la dosulepine est commercialisée sous procédure nationale dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs sous le nom de Prothiaden® (dosages 25mg et 75mg). Aucune mesure en rapport avec un risque d'intoxications graves n'a été mise en place à ce jour, autres que celles indiquées dans la rubrique 4.9 du RCP.

Nous sollicitons le réseau des CAPs afin d'avoir un état des lieux des cas d'intoxications enregistrés dans la BNCI par la dosulépine en comparaison avec les autres imipraminiques entre 1999 et 2007, et de connaître leur position concernant les mesures envisagées par le Royaume-Uni en vue d'une implémentation de ces mêmes mesures en France.

Je vous prie de recevoir, Monsieur le Président, mes cordiales salutations.

Le Chef du Département de la Surveillance du Risque,  
du Bon Usage et de l'information sur les Médicaments (SURBUM)

*Le Dr. Anne CASTOT*

## Annexe 2. Historique des spécialités disponibles

**Tableau. Spécialités disponibles sur le marché français entre 1999 et 2007**  
(d'après les dictionnaires Vidal 1999 à 2007).

		1999-2004	2005-2007
<b>clomipramine</b>			
- Anafranil®			
comprimé enrobé	10 mg, boîte de 60	x	x
	25 mg, boîte de 50	x	x
comprimé pelliculé	75 mg, boîte de 20	x	x
solution injectable	25 mg/2mL, boîte de 5	x	x
- existe en générique			
<b>amitriptyline</b>			
- Laroxyl®			
comprimé pelliculé	25 mg, boîte de 60,	x	x
	25 mg, boîte de 100 (hôpital)	x	x
	50 mg, boîte de 20	x	x
solution buvable	4 g/100 mL, flacon de 20 mL	x	x
solution injectable	50 mg/ampoule, boîte de 12	x	x
- Elavil®			
comprimé pelliculé	10 mg boîte de 60	x	
	25 mg boîte de 60	x	x
<b>dosulépine</b>			
- Prothiaden®			
gélule	25 mg, boîte de 50	x	x
comprimé enrobé	75 mg, boîte de 20	x	x