

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 – 1^{ère} partie

Exposition au dextropropoxyphène dans les Centres antipoison et de toxicovigilance français 1995-2003

Rapport fait à la demande de l’Afssaps

28 juin 2005

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 Lelouët (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 :

- les centres antipoison de : Angers, Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Nancy, Paris, Rennes, Strasbourg et Toulouse
- les centres de toxicovigilance de Grenoble et Reims

Validation

Ce rapport a été validé par R. Garnier, P. Harry

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.

Rapport présenté :

- au Comité Technique de Pharmacovigilance le 28 juin 2005
- à la Commission Nationale de Pharmacovigilance le 5 juillet 2005

SOMMAIRE

RÉSUMÉ	4
1. CONTEXTE	5
1.1. PHARMACOLOGIE	5
1.2. TOXICOLOGIE	5
2. HISTORIQUE	5
3. CONTEXTES ET ENJEUX	6
3.1. CONTEXTE RECENT	6
3.2. CONTEXTE ACTUEL	7
3.3. ENJEUX	7
4. MATERIEL ET METHODES	7
5. RESULTATS	8
5.1. UN SYSTEME D'INFORMATION HETEROGENE DURANT LA PERIODE D'ETUDE	8
5.2. DES DONNEES A INTERPRETER AVEC PRUDENCE	8
5.3. RESULTATS ET ANALYSES	9
6. CONCLUSIONS	15
7. REFERENCES	16
8. ANNEXE	17
TABLEAU. SPECIALITES CONTENANT DU DEXTROPROPOXYPHENE.	17

Tableaux

- Tableau 1. Recueil des données par centre et par année.
- Tableau 2. Cas d'expositions au DXP et cas avec décès : stratification par année, sexe et tranches d'âge, pour le DXP seul ou associé au PC, et/ou associé à d'autres spécialités.
- Tableau 3. Résumé des résultats selon les 4 classes d'interrogation.
- Tableau 4. Cas d'expositions au DXP et cas avec décès rapportés à l'activité des CAP/TV.
- Tableau 5. Cas d'expositions au DXP et cas avec décès rapportés à l'activité des CAP/TV : analyse réduite aux 3 centres disposant d'un SI homogène durant la période de recueil (Bordeaux, Lille, Strasbourg).
- Tableau 6. Données concernant le DXP extraites du rapport 2003 des centres antipoison des États-Unis d'Amérique (TESS).
- Tableau 7. Synthèse des indicateurs, TESS 2003.

Schéma

- Schéma 1. Evolution du nombre de cas d'exposition et de cas avec décès toutes causes et « liés » au DXP. Notifications à 11 centres antipoison et de toxicovigilance français entre 1995 et 2003.

RÉSUMÉ

La Suède et le Royaume-Uni ont à nouveau soulevé le problème de la tolérance du dextropropoxyphène (DXP), notamment au cours des expositions volontaires. Le Royaume-Uni a annoncé le 31 janvier 2005 qu'il allait retirer 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.

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.

Au total, 1 579 215 cas d'exposition ont été identifiés ; dans 12 444 cas, le DXP était impliqué. 3 164 cas d'issue fatale ont été dénombrés, le DXP était impliqué pour 62 d'entre eux, correspondant à moins de 7 décès par an. En Suède, un nombre de 200 décès annuels a été estimé.

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 ;
- l'imputabilité du DXP n'a pas été déterminée dans les cas considérés. Ainsi, le nombre de cas englobe les cas dans lesquels le DXP est identifié, indépendamment de sa responsabilité, conduisant ici aussi à une possible surestimation du nombre de cas fatals ;
- 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, 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. Ce seuil est bas, en comparaison à certaines références bibliographiques usuelles, ce qui est de nature à surestimer l'implication du DXP ;
- les données des CAPTV (décès DXP/décès toutes causes, et décès DXP/exposition au DXP) sont comparables aux données des centres antipoison des États-Unis.

Au total, même si les expositions au DXP sont certainement plus sévères que les expositions tous toxiques, 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.

La toxicité de l'association DXP/PC serait à comparer à celle des autres antalgiques / associations d'antalgiques de palier II, notamment la codéine et le tramadol.

L'objet de ce rapport est de répondre à une demande de l'Afssaps concernant le recensement des cas d'exposition et des cas de décès pouvant être reliés au dextropropoxyphène (DXP). Vont précéder la présentation des résultats :

- de rapides rappels sur la pharmacologie et la toxicologie du DXP ;
- l'historique de la commercialisation ;
- les contextes passés et actuels, les enjeux ;
- la reformulation de la demande de l'Afssaps.

Le dextropropoxyphène est un antalgique de palier II de la classification OMS (comme l'association codéine-paracétamol, le tramadol...), disponible sur prescription (liste I en France).

1. Contexte

1.1. Pharmacologie

L'association dextropropoxyphène-paracétamol (DXP-PC) au sein d'une même spécialité n'apparaît pas optimale. A l'apparent bénéfice d'associer deux molécules agissant sur des sites ou des mécanismes différents de la douleur s'oppose une cinétique défavorable :

- le paracétamol a une demi-vie de deux heures, ce qui motive la répétition des prises journalières ;
- le DXP a une demi-vie de 15 heures et son métabolite actif (nordextropropoxyphène) de 23 heures, ce qui conduit lors de la répétition des prises journalières à une accumulation ;
- le profil d'effets secondaires du DXP semble favorable quand il est comparé à celui de la codéine (tolérance) et du tramadol (nausées, vertiges) ;
- par contre, l'association du DXP avec des dépresseurs du SNC majore le risque d'apparition d'effets secondaires. Ce risque est encore augmenté en présence d'alcool puisque à l'action propre de l'alcool et à la potentialisation dynamique s'ajoute une biodisponibilité du DXP qui serait augmentée de 25% (Girre 1991, cité par Ferner 1998).

1.2. Toxicologie

Le DXP est un opiacé obtenu par synthèse, de structure proche de celle de la méthadone. Cette appartenance lui confère, lors d'une exposition aiguë, une toxicité propre à cette classe pharmacologique : dépression respiratoire, troubles de conscience, myosis ; ces signes sont sensibles à la naloxone et sont majorés lors d'une intoxication 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 ; celui 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 deux 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).

2. Historique

Le DXP a été commercialisé à la fin des années 50, d'abord aux États-Unis (1957) puis en Europe. En France, le DXP a été initialement commercialisé seul (Antalvic®, AMM 1963) puis associé en particulier au paracétamol (Di-Antalvic®, AMM 1965 ; Propofan®, AMM 1972)¹. Le DXP est à ce jour toujours disponible, associé systématiquement au paracétamol, dans une trentaine de spécialités et génériques.

Il a d'abord été vanté comme une panacée (opiacé sans effet secondaire, Kautz 1958). Les premiers cas d'intoxications remontent à 1960 (Cann 1960, cité par Lawson 1987 ; Hyatt 1962 ; Qureshi 1964) et le premier décès par intoxication à 1964 (McCarthy 1964). Puis ont été publiées des séries de cas d'intoxications (Gustavson 1976, 14 cas ; Sloth Madsen 1984, 222 cas) et de décès (Sturner, 1973, 41

¹ Données Vidal 1978.

cas ; Theilade 1969, 323 cas). La majorité des décès provenait de Scandinavie : en effet le DXP était par exemple en Suède l'analgésique le plus fréquemment prescrit durant les années 70.

3. Contextes et enjeux

3.1. Contexte récent

Suède

C'est de ce pays que le signal a été émis. Entre 1992 et 1999, un rapport fait état d'un nombre moyen de 200 décès annuels liés au DXP : un médecin légiste a jugé le DXP comme directement responsable (seul le DXP a été retrouvé dans le sang à des taux estimés comme toxiques) ou comme étant une cause contributive ou probablement contributive quand plusieurs substances avaient été identifiées. Ces décès étaient pour 1/5 d'origine accidentelle, et pour 4/5 liés à un suicide (ce qui représentait le 1/5 de tous les suicides médicamenteux) (Jonasson 2004)².

Différentes mesures avaient alors été prises :

- recommandations envers les prescripteurs en 1999 : ajustement puis réévaluation en fonction du suivi de la dose, conseils renforcés d'abstinence d'alcool, diminution de la dose chez la personne âgée ou en cas d'altération de la fonction rénale ;
- information du grand public à partir du web (1999, 2000, 2001) ;
- information des patients, lors de la prescription ou lors de la délivrance en pharmacie (feuillet d'information) ;
- note sur le conditionnement et sur la notice ;
- prescription sur une ordonnance particulière (stupéfiant) à partir de juin 2001.

L'impact de ces informations et de cette restriction a fait l'objet d'une évaluation. Elle a montré :

- une diminution des ventes de DXP de 66% durant la période 1999-2003 (elle avait débuté avant juin 2001) ;
- une diminution de 62% des décès reliés au DXP selon la même procédure durant la période 2000-2003 (présence de DXP dans le sang, responsabilité directe ou contribution au décès évaluées par le médecin légiste) ;
- une diminution du nombre d'intoxiqués de 45% durant la période 2000-2002 (données de centre antipoison).

L'amélioration de ces indicateurs avait été attribuée aux mesures prises. Mais il faut noter parallèlement des modifications de pratiques : recours plus fréquent aux AINS pour les douleurs modérées, apparition du tramadol (analgésique de palier II), recours plus fréquent aux morphiniques lors de la prise en charge de la douleur.

En Angleterre et au Pays de Galles

Dans ces pays, il est estimé que 300 à 400 suicides annuels concernent le DXP, ce qui représente près de 20% des décès par suicide médicamenteux. La question de la restriction d'utilisation voire du retrait a été soulevée (Bateman 2003 ; Marples 2003 ; Fryers 2003).

Là aussi, le DXP est très prescrit, les conditionnements pouvant atteindre 100 comprimés. Hawton (2004) a revu 123 décès après exposition volontaire, associés à la prise de DXP-PC seul ou associés à d'autres spécialités. Les résultats montraient une dose supposée ingérée et des taux sanguins plus faibles quand de l'alcool était associé.

En France

Aucun signal n'a été formulé. Il est probable que la restriction du paracétamol à 8 g par conditionnement (20 comprimés à 400 mg) limite aussi la disponibilité de grandes quantités de DXP par conditionnement (20 comprimés à 30 mg, soit 600 mg), et de ce fait le risque d'intoxication sévère. Dans le passé, le rôle du DXP dans le décès de toxicomanes avait été pointé ; le DXP était alors utilisé comme produit d'« auto-substitution » par les toxicomanes pour limiter les signes de sevrage (Kintz 1994) ou prescrit avec ce même objectif hors AMM (Eysseric 1994) avant la mise en place des politiques de substitution (méthadone, buprénorphine).

² D'autres auteurs ont publié en 2004 pour la Suède une série de 60 313 décès sur la période 1992-2002 parmi lesquels 6 999 ont été rapportés à une intoxication fatale sur la base d'une concentration sanguine « toxique ». Le dextropropoxyphène a été détecté dans 2 011 cas (182/an en moyenne), à des concentrations rapportées comme toxiques (> 0,8 µg/g) dans 1 460 cas, soit 827 suicides, 540 circonstances incertaines et 93 accidents (Jonasson 2004). Pour Baselt (2004), généralement, des concentrations dépassant 1 µg/mL correspondent à une toxicité sérieuse ; des concentrations de 2 µg/mL et plus sont cohérentes avec le décès, bien que des décès puissent être rapportés pour des concentrations inférieures à 1 µg/mL.

3.2. Contexte actuel

En juin 2004, l'agence anglaise du médicament (MHRA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) et l'agence suédoise du médicament (MPA, Medicament Product Agency) ont émis une « alerte » concernant les spécialités associant DXP-PC, dans le but d'en évaluer le bénéfice-risque. L'Agence Européenne du Médicament (EMA, European Medical Evaluation Agency) a été sollicitée et a demandé à chacun des États une évaluation de la morbidité et de la mortalité liées à cette association. L'Afssaps a relayé pour ce qui concerne le volet « évaluation des intoxications aiguës » cette demande aux Centres antipoison et de toxicovigilance.

Le 31 janvier 2005, le MHRA a émis une nouvelle alerte en relation avec l'annonce dans la presse de la parution de l'étude bénéfice-risque de l'association DXP-PC ; elle annonçait la décision de retrait dans un délai de 6 à 12 mois des produits contenant cette association.

Le communiqué de presse de l'Afssaps du 1er février 2005 a repris ces informations, mentionnant l'analyse bénéfice-risque et l'étude en cours dans les Centres antipoison (une liste de 33 spécialités dont 24 génériques contenant l'association DXP-PC était jointe).

3.3. Enjeux

Les détracteurs et partisans du retrait ou de la restriction d'indications du DXP ou de l'association DXP-PC ont d'ores et déjà bâti un argumentaire :

- une association logique sur le plan de la pharmacodynamie (mécanisme et site d'action différents), illogique sur le plan de la cinétique (demi-vie du DXP et surtout de son métabolite actif le nor-DXP bien supérieure à celle du paracétamol) ;
- une efficacité reconnue par les uns, discutée par les autres du fait d'une évaluation de l'association DXP-PC réduite, notamment sur la douleur chronique, à la différence de l'association codéine-PC ;
- une spécialité trop facilement disponible : la réduction de la disponibilité du DXP-PC (Fryers 2003) a montré son efficacité en terme de diminution du DXP comme cause de mortalité par suicide ;
- la toxicité importante du DXP lors d'une exposition aiguë, avec en particulier un effet dépressur respiratoire particulièrement renforcé en présence d'une association avec de l'alcool ou des psychotropes ;
- une analyse du profil d'effets indésirables favorable pour les uns (meilleur que celui de la codéine et du tramadol), défavorable pour les autres (risque accru dans un contexte d'interaction même à dose thérapeutique).

4. Matériel et méthodes

Pour répondre à la demande de l'EMA, et compte tenu des contraintes de temps et des difficultés prévisibles d'interrogation des différents systèmes d'information des centres antipoison (systèmes d'information actuellement en cours d'uniformisation), il a été convenu de sommer centre par centre les cas d'exposition sous forme de données agrégées, stratifiées selon l'année, l'âge, le sexe et :

- la présence unique du DXP dans la spécialité (en pratique Antalvic[®]) ;
- la présence de l'association DXP/paracétamol dans une même spécialité ;
- la présence de la seule spécialité contenant du DXP ou d'une ou plusieurs autres spécialités.

Ainsi le nombre d'intoxiqués et le nombre de décès ont été établis :

- pour chaque centre ;
- pour 1) le DXP seul ; 2) DXP-paracétamol (cf. tableau en Annexe 1) ; 3) DXP + autres spécialités ; 4) DXP-paracétamol + autres spécialités ;
- pour chaque année comprise entre 1995 et 2003 ;
- pour des tranches d'âge de 10 ans à partir de l'âge de 10 ans, la dernière tranche recouvrant les 60 ans et plus ;
- pour chaque sexe.

Dans un deuxième temps seulement, et selon les résultats de cette évaluation, une analyse dossier par dossier pourrait être envisagée.

En outre, l'activité des centres participants (nombre annuel de dossiers, nombre annuel de décès, existence ou non d'un processus actif de recueil de décès toxiques et leurs enregistrements) a été recueillie.

5. Résultats

5.1. Un système d'information hétérogène durant la période d'étude

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. Mais pour des raisons de comparabilité avec les données nord européennes, la période d'étude a été définie entre 1995 et 2003. Cette période d'étude recoupe plusieurs systèmes d'information et donc un recueil de données hétérogènes. Trois types de situation sont rencontrés, qui potentiellement pourraient avoir un impact sur l'analyse chronologique et l'interprétation des résultats (cf. tableau 1) :

- 7 CAP/TV ont bénéficié jusqu'en 1999 du système Arit (Association de recherches et d'informations toxicologiques). Depuis 2000, le Sicap a été mis en place et a progressivement évolué (version 5 à ce jour). Le déploiement en cours de cette dernière version permettra très prochainement l'uniformisation inter-centre des données. Une phase de chevauchement entre les 2 systèmes a touché selon les centres le recueil des données de l'année 1999 et/ou 2000 ;
- 3 CAP/TV ont, durant toute la période d'étude, traité leurs données avec leur propre système d'information ;
- 2 CAP/TV ont, conséquence de l'arrêté du 19 juin 1998, fermé ; leur contribution dans le recueil est hétérogène.

D'autres 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.

Tableau 1. Recueil des données par centre et par année.

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Angers		1			3			2	
Bordeaux					1				
Grenoble					4				
Lille					1				
Lyon					3			2	
Marseille			5					2	
Nancy			5					2	
Paris			5		3			2	
Reims			1						
Rennes			5					2	
Strasbourg					1				
Toulouse			5					2	

1 : système d'information propre, spécifique à chaque structure ;

2 : SICAP ;

3 : année de transition ;

4 : SI hospitalier : cas hospitalisés ;

5 : ARIT.

En gris : données non disponibles.

5.2. Des données à interpréter avec prudence

Ce travail a permis le recueil de dossiers de cas d'exposition et de cas avec décès pour lesquels le DXP présent dans différentes spécialités a été mentionné comme agent impliqué. L'imputabilité n'est pas connue :

- les décès dénombrés peuvent être directement liés au DXP ;
- le DXP peut avoir contribué au décès ;
- il peut ne pas exister de lien causal entre le médicament et le décès.

L'objectif de ce travail étant de valider ou non en France un signal émis par 2 autres pays, aucune analyse individuelle, dossier par dossier, n'a été réalisée : le recueil de données est agrégé par centre, année, âge, 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.

5.3. Résultats et analyses

Douze centres antipoison / de toxicovigilance ont participé à ce recueil de données, certains seulement pour une partie de la période d'étude, du fait de la fermeture de la réponse téléphonique urgente ou d'indisponibilité des données (cf. tableau 1).

5.3.1 Paramètres d'activité des CAP

Compte tenu des données disponibles au 20 juin 2005, l'activité des centres antipoison (cas d'expositions, décès), recueillie durant la période d'étude de 9 ans est la suivante :

- 1 579 215 dossiers de cas d'expositions, le nombre annuel variant de 156 152 à 188 281 ;
- 3 164 dossiers avec décès, le nombre annuel variant de 311 à 394 ;
- un taux moyen de décès par exposition de 0,20%, ce taux variant de 0,18% à 0,24%.

Les modalités d'interrogation retenues n'ont pas permis de séparer les expositions accidentelles des expositions volontaires.

5.3.2. Résultats DXP

L'analyse des résultats montre (cf. tableau 2) :

- un nombre total de 12 444 appels pour des cas d'expositions dans lesquels le DXP est impliqué ; 12 112 cas ont pu être ventilés selon l'âge et le sexe ;
- un nombre total de 62 décès dans lesquels le DXP est impliqué ; 59 ont pu être ventilés selon l'âge et le sexe ;
- un taux de décès parmi les expositions dans lesquels le DXP est impliqué de 0,49%, ce taux variant de 0,1 à 0,9% selon les années, de 0 à 0,9% selon les centres (avec les réserves faites précédemment quant à l'interprétation inter-centre, le recueil actif de décès toxiques ayant pu sensiblement majorer ce pourcentage). Les taux relatifs au DXP, comparés à ceux de l'ensemble des expositions, sont sensiblement et constamment plus élevés (en moyenne 0,49% versus 0,20%), suggérant pour le DXP un potentiel de décès plus élevé.

Tableau 2. Cas d'expositions au DXP et cas avec décès : stratification par année, sexe et tranches d'âge, pour le DXP seul ou associé au PC, et/ou associé à d'autres spécialités.

dextropropoxyphène (DXP) seul

Tranches d'âge		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003		Total		
d'âge		sexe	intox	dc	intox	décès																
10-19	H		0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	5	0
	F		3	0	6	0	4	0	4	0	2	0	1	0	0	0	1	0	1	0	22	0
20-29	H		14	0	10	0	3	0	2	0	0	0	1	0	1	0	3	0	0	0	34	0
	F		6	0	4	0	3	0	1	0	3	0	0	0	2	0	0	0	1	0	20	0
30-39	H		8	0	3	0	1	0	4	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	18	1
	F		4	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	8	1
40-49	H		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3	0
	F		1	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	6	0
50-59	H		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	F		0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0
60 & +	H		1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	F		1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
Total			38	0	25	0	18	0	16	2	7	0	3	0	5	0	8	0	4	0	124	2

[DXP + PC] dans une même spécialité

Tranches d'âge		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003		Total		
d'âge		sexe	intox	dc	intox	décès																
10-19	H		21	0	24	0	23	0	25	0	15	0	13	0	15	0	20	0	16	0	172	0
	F		84	0	78	0	125	0	161	0	87	0	77	1	83	0	78	0	65	0	838	1
20-29	H		41	0	45	0	35	0	27	0	13	0	24	0	21	0	21	1	23	0	250	1
	F		57	0	66	0	65	0	70	1	34	0	29	0	39	0	32	1	41	1	433	3
30-39	H		26	0	31	0	25	0	24	0	12	0	13	0	6	0	10	0	12	0	159	0
	F		32	0	46	0	44	0	38	0	23	0	21	1	26	0	17	0	20	0	267	1
40-49	H		11	0	16	0	11	0	25	0	10	0	8	0	4	0	11	1	8	0	104	1
	F		28	0	23	1	23	0	32	0	21	0	13	0	11	0	14	1	15	0	180	2
50-59	H		7	0	3	0	5	0	1	0	3	0	4	0	1	0	0	0	1	0	25	0
	F		14	0	14	0	15	0	14	0	4	0	9	0	4	0	13	0	7	0	94	0
60 & +	H		6	0	8	1	7	0	5	0	6	0	8	0	3	0	4	0	2	0	49	1
	F		15	0	17	0	20	0	29	0	5	0	10	0	11	1	16	0	12	0	135	1
Total			342	0	371	2	398	0	451	1	233	0	229	2	224	1	236	4	222	1	2706	11

DXP + autres spécialités

Tranches d'âge		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003		Total		
d'âge		sexe	intox	dc	intox	décès																
10-19	H		1	0	2	0	2	0	5	0	3	0	1	0	2	0	0	0	0	0	16	0
	F		2	0	10	0	10	0	8	0	11	0	1	0	2	0	13	0	9	0	66	0
20-29	H		10	0	10	0	10	0	11	0	5	0	1	0	0	0	6	0	0	0	53	0
	F		11	0	14	0	14	0	2	0	10	0	0	0	2	0	7	0	4	0	64	0
30-39	H		4	0	12	0	7	0	6	0	5	0	4	0	2	0	3	0	7	0	50	0
	F		6	0	6	0	7	1	10	0	3	0	2	0	7	0	3	0	1	0	45	1
40-49	H		1	0	1	0	3	0	7	0	4	1	3	0	1	0	2	0	2	0	24	1
	F		2	0	4	0	5	0	5	0	6	0	0	0	2	0	7	0	2	0	33	0
50-59	H		2	0	0	0	2	0	3	0	3	0	1	0	1	0	3	0	1	0	16	0
	F		0	0	0	0	5	0	1	0	3	0	1	0	0	0	1	0	2	0	13	0
60 & +	H		0	0	0	0	3	0	4	0	1	0	1	0	0	0	2	0	1	0	12	0
	F		1	0	4	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	2	0	4	0	15	0
Total			40	0	63	0	68	1	64	0	56	1	15	0	19	0	49	0	33	0	407	2

[DXP-PC] + autres spécialités

Tranches d'âge		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003		Total		
d'âge		sexe	intox	dc	intox	décès																
10-19	H		39	0	35	0	53	0	46	0	33	0	56	0	57	0	69	0	48	0	436	0
	F		156	0	169	0	196	0	238	0	186	0	331	0	299	1	331	0	305	0	2211	1
20-29	H		99	0	110	1	133	0	121	1	75	1	100	1	114	0	141	1	97	0	990	5
	F		137	0	154	0	150	0	164	4	105	0	185	0	169	0	203	0	183	2	1450	6
30-39	H		75	1	75	0	84	0	99	0	87	0	96	1	85	1	101	1	80	1	782	5
	F		83	0	87	0	112	0	112	1	72	2	115	2	99	0	134	0	96	0	910	5
40-49	H		28	0	37	0	53	0	58	1	25	1	53	2	65	0	69	0	57	1	445	5
	F		44	0	63	0	68	1	70	0	40	2	86	0	85	0	99	1	87	0	642	4
50-59	H		17	0	20	0	19	0	24	1	23	1	26	0	31	0	34	0	41	0	235	2
	F		21	0	24	0	35	1	30	1	26	1	45	1	36	0	51	0	52	0	320	4
60 & +	H		12	0	11	0	19	3	14	0	10	0	15	0	11	0	18	0	21	0	131	3
	F		28	0	31	0	38	0	43	0	16	0	44	2	35	1	40	1	48	0	323	4
Total			739	1	816	1	960	5	1019	9	698	8	1152	9	1086	3	1290	4	1115	4	8875	44

La répartition selon les 4 classes d'interrogation « DXP seul » (= Antalvic[®]), « DXP-PC seul », « DXP associé à d'autres spécialités », « DXP-PC associé à d'autres spécialités » est résumée tableau 3.

Tableau 3. Résumé des résultats selon les 4 classes d'interrogation.

	DXP seul	DXP-PC seul	DXP associé	DXP-PC associé	total
expositions (n)^a	124	2 706	407	8 875	12 112
répartition des expositions (%)	1,0	22,3	3,4	73,3	100,0
sexe ratio F/H	1,0	2,6	1,4	1,9	2,0
1 ^e classe d'âge : classe (%)	20-29 / 44%	10-19 / 37%	20-29 / 29%	10-19 / 30%	10-19 / 31%
2 ^e classe d'âge : classe (%)	10-19 / 21%	20-29 / 25%	30-39 / 23%	20-29 / 27%	20-29 / 27%
décès (n)^b	2	11	2	44	59
répartition des décès (%)	3,4	18,6	3,4	74,6	100,0
sexe ratio F/H	1,0	2,7	1,0	1,2	1,4
décès / expositions (%) (a/b)	1,61	0,41	0,50	0,50	0,49

Les profils de répartition des cas d'exposition et des cas avec décès selon les 4 modalités d'interrogation sont sensiblement identiques. La classe "DXP seul" est la plus discordante, mais avec un effectif de 124 soit 1% de la totalité des cas.

Les caractéristiques (âge, sexe) des exposés et des décédés sont analysées :

- chez les 12 112 exposés, le sexe ratio global est de 2 femmes pour un homme. Les classes d'âge prédominantes sont les 10-19 ans et les 20-29 ans : 58% des individus ont moins de 30 ans ; les 60 ans et plus ne représentent que 5,5% de l'effectif ;
- chez les 59 décédés, le sexe ratio global femme / homme est moins élevé (1,4), sans que la différence soit significative ($p=0,13$; le sexe n'est pas un facteur de risque). Les classes d'âge 20-29 ans ($n=15$), 30-39 ans ($n=14$) et 40-49 ans ($n=13$) représentent 70% des décès ; les 60 ans et plus représentent 15% de l'effectif, et cette différence est significative ($p=0,001$; l'âge apparaît être un facteur de risque). Cependant, comme le DXP est prescrit pour traiter la douleur chronique, donc préférentiellement chez les sujets âgés, le mode de recueil a très vraisemblablement pu majorer, du fait de l'absence d'analyse d'imputabilité, l'occurrence du DXP.

On retiendra que l'essentiel des cas (75%) implique plusieurs spécialités. Cette poly-exposition correspond très vraisemblablement à l'important recrutement de tentatives de suicide. Dans 95% des cas d'exposition et des cas avec décès, c'est une association dextropropoxyphène-paracétamol qui est impliquée.

Il faut noter une disparité inter-centre de la répartition des classes « DXP seul », « DXP associé », « DXP-PC seul », « DXP-PC associé » (résultats non montrés). Avant d'évoquer d'éventuels particularismes régionaux en matière de suicide médicamenteux ou des conséquences d'éventuelles différences régionales de volume de prescription, cette disparité doit plutôt faire évoquer l'hétérogénéité du recueil (Si différents voire pratiques de codage ou d'interrogation qui pourraient différer).

L'analyse année par année de la totalité des cas et des décès (les 4 classes d'interrogation ont été sommées) montre une variabilité de la mortalité observée chez les individus intoxiqués par le DXP associé ou non à d'autres agents (0,1 à 0,9 %), alors même que la fréquence relative des expositions impliquant le DXP (0,60 à 0,84 %) et la mortalité par exposition n'impliquant pas le DXP (0,18 à 0,24 %) sont plutôt stables pendant cette période (cf. schéma 1). Cette variabilité apparente n'est que partiellement explicable par les petits effectifs concernés, le nombre de décès annuels pour lesquels une exposition au DXP est rapportée variant de 1 à 12. C'est pendant la période 1998 – 2000 et durant l'année 2002 qu'ont été observées les plus fortes mortalités chez des malades exposés au DXP (cf. tableau 4).

L'interprétation de ces données chronologiques doit rester prudente, compte tenu de la juxtaposition de plusieurs systèmes d'information, le système ARIT ayant été remplacé en 1999. Pour tenter d'apprécier l'impact de la co-existence de ces systèmes d'information sur les années de plus forte mortalité, deux analyses de sensibilité ont été conduites. La première a été restreinte au sous groupe des 3 CAP qui disposaient de systèmes d'information différents mais continus durant la période d'étude (Bordeaux, Lille et Strasbourg, cf. tableau 1). Les taux de décès sont constamment plus élevés (2 des 3 centres avaient mis en place un recueil spécifique actif des décès toxiques et alimentaient leur système d'information avec ces données). Malgré des valeurs de base différentes, les plus fortes mortalités ont été là aussi observées pendant les années 1998 – 2000 et 2002 (cf. tableau 5).

Tableau 4. Cas d'exposition au DXP et cas avec décès rapportés à l'activité des CAP/TV.

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	total	moy. an.
intox. toutes causes (n)	156 152	172 910	179 817	184 783	166 559	173 685	171 416	188 281	185 612	1 579 215	<u>175 468</u>
décès toutes causes (n)	338	372	375	353	394	346	311	343	332	3 164	<u>352</u>
décès toutes causes / intoxic toutes causes (%)	0,22	0,22	0,21	0,19	0,24	0,20	0,18	0,18	0,18	<u>0,20</u>	-
intox. DXP (n)	1 159	1 275	1 444	1 550	994	1 399	1 334	1 583	1 374	12 112	<u>1346</u>
décès DXP (n)	1	3	6	12	9	11	4	8	5	59	<u>6-7</u>
décès DXP / intoxic. DXP (%)	0,09	0,24	0,42	0,77	0,91	0,79	0,30	0,51	0,37	<u>0,49</u>	-
décès DXP / décès toutes causes (%)	0,30	0,81	1,60	3,40	2,28	3,18	1,29	2,33	1,51	<u>1,86</u>	-
intox DXP / intoxic toutes causes (%)	0,74	0,74	0,80	0,84	0,60	0,81	0,78	0,84	0,74	<u>0,77</u>	-

En gras, les valeurs dépassant la moyenne ; en souligné les valeurs moyennes.

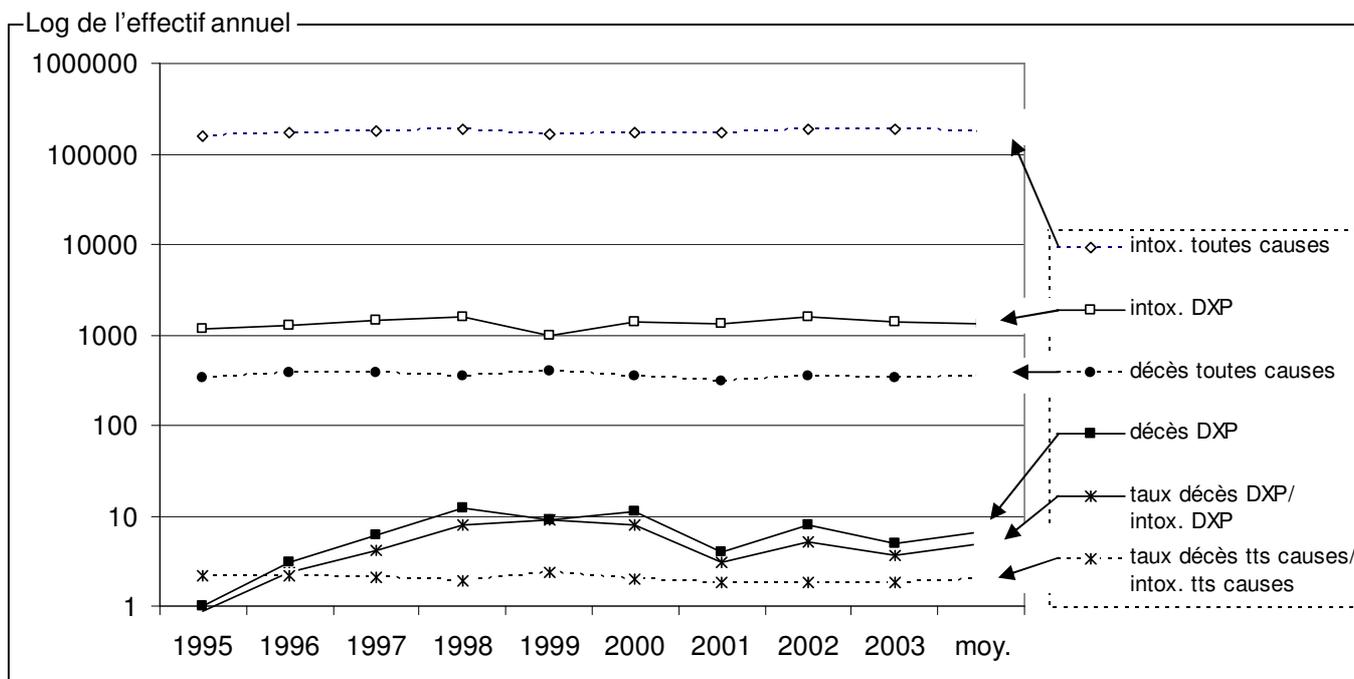
Tableau 5. Cas d'exposition au DXP et cas avec décès rapportés à l'activité des CAP/TV : analyse réduite aux 3 centres disposant d'un SI homogène durant la période de recueil (Bordeaux, Lille, Strasbourg).

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	total	moy. an.
intox. toutes causes (n)	32 083	42 647	46 465	50 313	53 969	58 103	54 240	51 018	50 571	439 409	<u>48 823</u>
décès toutes causes (n)	95	85	94	105	198	191	150	184	177	1 279	<u>142</u>
décès toutes causes / intoxic toutes causes (%)	0,30	0,20	0,20	0,21	0,37	0,33	0,28	0,36	0,35	<u>0,28</u>	-
intox. DXP (n)	214	328	407	476	468	583	555	557	435	4 023	<u>447</u>
décès DXP (n)	0	2	1	6	7	6	2	5	3	32	<u>3-4</u>
décès DXP / intoxic DXP (%)	0,00	0,61	0,25	1,26	1,50	1,03	0,36	0,90	0,69	<u>0,80</u>	-
décès DXP / décès toutes causes (%)	0,00	2,35	1,06	5,71	3,54	3,14	1,33	2,72	1,69	<u>2,50</u>	-
intox DXP / intoxic toutes causes (%)	0,67	0,77	0,88	0,95	0,87	1,00	1,02	1,09	0,86	<u>0,92</u>	-

En gras, les valeurs dépassant la moyenne ; en souligné les valeurs moyennes.

La juxtaposition de plusieurs SI différents apparaît donc sans influence sur ces résultats. Ceci a pleinement justifié la réalisation de la deuxième analyse, qui a inclus cette fois les CAP/TV qui ont produit des données pour la totalité des 9 années de la période d'étude (Angers, Bordeaux, Lille, Nancy, Paris, Rennes, Strasbourg). Le même phénomène est observé (résultats non montrés), moins nettement pour l'année 1999 qui correspond à la période de transition pour au moins 2 des centres (cf. tableau 1). Ces analyses permettent de mieux asseoir les résultats de l'analyse globale portant sur les 11 centres.

Schéma 1. Evolution du nombre de cas d'exposition et de cas avec décès tous toxiques confondus et « liés » au DXP. Notification 11 centres antipoison et de toxicovigilance français entre 1995 et 2003 (échelle semi logarithmique ; à droite les valeurs moyennes).



- trait pointillé : « toutes causes » ; trait plein « DXP »
- motif vide (blanc) : intoxication ; motif plein (noir) décès
- x : nombre décès / nombre de cas d'intoxication (taux)

A titre de comparaison, pour l'année 2003, les données de décès issues de TESS (Toxic Exposure Surveillance System, centres antipoison des États-Unis d'Amérique, Watson 2004) montrent que dans les observations notifiées aux centres antipoison américains, le DXP est impliqué dans 2,44% des décès (1,51% dans notre série) ; le taux de décès lors d'une exposition dans laquelle le DXP est impliqué est de 0,4% (0,37% dans notre série) (cf. tableau 6 et 7I).

Tableau 6. Données concernant le DXP extraites du rapport 2003 des centres antipoison des États Unis d'Amérique (TESS).

D'après : Watson WA et al. 2003 Annual Report of American association of Poison Control Centers - Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 2004; 22 (5) : 335-404.

	Exposures		Age		Circonstances			Admission		Outcome			
	<6	>19	Unint	Int	Other	Adv Rxn	Facility	None	Minor	Moderate	Major	Death	
propoxyphene	448	50	48	344	144	270	1	20	301	78	88	32	7
combinaison with :													
- acetaminophen	5 870	608	803	4 351	2 014	3 472	1	283	3 735	1 232	1 446	759	233
- aspirine	29	3	1	24	13	15	0	1	17	8	8	3	0
Total	6 347	661	852	4 719	2 171	3 757	2	304	4 053	1 318	1 542	840	265

Tableau 7. Synthèse des indicateurs, TESS 2003.

TESS	2003
intox. toutes causes	1 153 982
décès toutes causes	1 106
décès toutes causes / intoxic toutes causes (%)	0,10
intox. DXP	6 347
décès DXP	27
décès DXP / décès toutes causes (%)	2,44
décès DXP / intoxic DXP (%)	0,43

6. Conclusions

Les cas d'exposition et les cas avec décès dans lesquels le DXP est impliqué et qui ont été notifiés à des CAPTV français ont pu être rassemblés à partir du système d'information des Centres antipoison et de toxicovigilance. Ces données françaises de morbidité et de mortalité impliquant le DXP sont les seules actuellement disponibles ; elles sont assez semblables à celles collectées par le réseau américain des CAP/TV, plus difficilement comparables aux données provenant des pays nord européens, essentiellement issues de l'activité de médecine légale. Elles ne permettent pas une évaluation de la mortalité des expositions au dextropropoxyphène en France ; elles apportent cependant des informations sur leur fréquence et leur gravité.

Dans la série analysée :

- le nombre d'expositions dans lesquelles le DXP est impliqué est de 12 112, ce qui regroupe des situations dans lesquelles le DXP est le seul toxique impliqué et des situations de poly-expositions. Le nombre annuel de ces expositions a varié entre 1995 et 2003 ; c'est durant les années 1998 – 2000 et en 2002 qu'il a été le plus important ; le nombre moyen est de 1346 expositions chaque année. Les exposés sont en moyenne 2 fois plus souvent des femmes que des hommes et les exposés âgés de 10 à 30 ans représentent les 2/3 des cas ;
- le nombre de décès dans lequel du DXP est impliqué est de 59, soit environ 6-7 décès par an, ce qui représente sur les 9 ans environ 5 décès pour 1000 expositions impliquant le DXP. C'est une mortalité plus élevée que celle observée pour l'ensemble des expositions notifiées aux CAP/TV français pendant la même période (2 pour 1000), mais cette observation doit être interprétée avec prudence : les données analysées associent des cas où le DXP a pu être directement responsable du décès, des cas où il a pu y contribuer, et des cas où le DXP n'est pas responsable du décès. En effet, la période d'étude comprise entre 1995 et 2003 n'a pas permis la sélection des cas d'exposition à partir de l'imputabilité du DXP dans chaque dossier, cette fonctionnalité n'étant disponible que depuis l'utilisation du SICAP en 1999-2000. C'est pourquoi le nombre de cas de décès sélectionnés dans ce travail représente vraisemblablement une surestimation de la mortalité des expositions au DXP notifiées aux CAP/TV français. Cette surestimation de la mortalité vaut aussi pour les expositions n'impliquant pas le dextropropoxyphène et même s'il est raisonnablement prévisible que le DXP ait été, en raison de ses indications, plus souvent que d'autres médicaments, consommé par des malades avant leur décès, mais sans avoir participé à ce dernier, cela ne peut complètement expliquer que la mortalité des expositions par le DXP soit deux fois plus élevée que celle des autres expositions. Les expositions par le DXP sont donc certainement plus sévères que la moyenne des autres expositions.

Pour déterminer si cette gravité justifie ou non de mettre en œuvre des mesures de réduction de risque, et en particulier s'il est souhaitable de substituer d'autres médicaments au DXP dans tout ou partie de ses indications, il faudrait la comparer à celle des expositions par ces autres médicaments.

7. Références

- Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 7th ed, Biomedical Publications, Forster city CA, 2004.
- Bateman DN, Afshari R. Licence needs to be changed. *Br Med J* 2003; 327: 287.
- Cann HM, Verhulst HL. Convulsions as a manifestation of acute dextropropoxyphene intoxication. *Am J Dis Child* 1960; 99: 380-381.
- Eysseric H, Marka C, Vincent F, Bessard J, Bessard G, Barret L. Interest of including dextropropoxyphene research in systematic toxicological screening : poisonings and forensic aspects. *Acta Medicinæ Legalis* 1994; XLIV: 175-176.
- Ferner RE. Interactions between alcohol and drugs. *Adv Drug React Bull* 1998; 189: 719-722.
- Fryers PT, Geraghty M, Hall C. Availability of co-proxamol has been successfully reduced in Doncaster. *Br Med J* 2003; 327: 287.
- Girre C, Hirschhorn M, Bertaux L et al. Enhancement of propoxyphene bioavailability by ethanol. Relation to psychomotor and cognitive function in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 147-152.
- Gustafson A, Gustafsson B. Acute poisoning with dextropropoxyphene. *Acta Med Scand* 1976; 200: 241-248.
- Hawton K, Simkim S, Gunnell D, Sutton L, Bennewith O, Turnbull P, Kapur N. A multicentre study of coproxamol poisoning suicides based on coroners' records in England. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 59(2): 207-212.
- Hyatt HW. Near fatal poisoning due to accidental ingestion of an overdose of dextropropoxyphene hydrochloride by a two-year old child. *New Engl J Med* 1962; 267: 710.
- Jonasson U, Jonasson B. Restrictions on the prescribing of dextropropoxyphene - Effects on sales and intoxications. Report written on behalf of National Board of Forensic Medicine, Medical Products Agency, in co-operation with National Social Insurance Board and National Poisons Information Centre, 2004.
- Jonsson A, Holmgren P, Ahlner J. Fatal intoxications in a Swedish forensic autopsy material during 1992-2002. *Forensic Sci Int* 2004; 143(1): 53-59.
- Kautz HD. New and nonofficial drugs. *JAMA* 1958; 166: 1481-1482.
- Kintz P, Traqui A, Mangin P. Substitution de l'héroïne par le dextropropoxyphène et intoxications. *J Med Leg* 1994; 37(1): 49-51.
- Lawson AAH, Northridge DB. Dextropropoxyphene overdose. Epidemiology, clinical presentation and management. *Medical Toxicol* 1987; 2: 430-444.
- Marples II. Co-proxamol should be restricted, not banned. *Br Med J* 2003; 327: 287.
- McCarthy WH, Keenan RL. Propoxyphene hydrochloride poisoning. *JAMA* 1964; 187: 460-461.
- Mégarbane B. Intoxication aiguë par les toxiques avec effet stabilisant de membrane. *Encyclopédie Orphanet*, mars 2003: 1-8.
- Qureshi EH. Propoxyphene hydrochloride poisoning. *JAMA* 1964; 188: 470-471.
- Sloth Madsen P, Strom J, Reiz S, Bredgaard Sorensen M. A self poisoning in 222 consecutive patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 661-665.
- Sturner WQ, Garriott JC. Deaths involving propoxyphene. *JAMA* 1973; 223: 1125-1130.
- Theilade P. Death to dextropropoxyphene: Copenhagen experiences. *Forensic Sci Int* 1969; 40: 143-151.
- Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Youniss J, Reid N, Rouge WG, Rembert RS, Borys D. 2003 Annual Report of American association of Poison Control Centers - Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2004; 22(5): 335-404.

