

**Direction NEURHO**

(Neurologie, Psychiatrie, Antalgie, Rhumatologie,  
Pneumologie, ORL, Ophtalmologie, Stupéfiants)  
Equipe produit stupéfiants et psychotropes

**COMITE TECHNIQUE DES CENTRES D’EVALUATION ET D’INFORMATION  
SUR LA PHARMACODEPENDANCE**

(EXTRAIT DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 19 MARS 2015)

	<b>Présentation des résultats de l’enquête « Décès toxiques par antalgiques 2013 »</b>
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier	Grenoble

L’enquête Décès Toxiques par Antalgiques a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l’usage de médicaments antalgiques, d’identifier les médicaments impliqués, d’évaluer leur dangerosité et d’estimer l’évolution du nombre de ces décès. Cette enquête s’appuie sur le recueil prospectif des cas de décès par antalgiques, notifiés par les experts toxicologues analystes qui réalisent des analyses toxicologiques à la demande de la Justice dans le cadre de la recherche des causes de la mort.

Le CEIP (Centre d’Evaluation et d’Information sur la Pharmacodépendance) de Grenoble est responsable de la coordination de l’étude et de l’analyse de ces données.

**1. Contexte**

Une première étude a été réalisée rétrospectivement sur l’année 2009 à la suite de l’annonce du retrait du marché des spécialités contenant du dextropropoxyphène en juin 2009 (qui a entraîné une chute des ventes de 40 %), et à la crainte d’un report vers d’autres médicaments antalgiques. Les décès toxiques avec exposition au dextropropoxyphène ou au tramadol avaient alors été recueillis. Les résultats présentés n’avaient pas mis en évidence un nombre plus important de décès avec exposition au tramadol durant le semestre suivant l’annonce du retrait possible des spécialités contenant du dextropropoxyphène (Castot *et al.* 2011). Cependant, à la suite de la décision de la Commission européenne du 14 juin 2010, l’Agence a procédé au retrait du marché français de ces spécialités le 1<sup>er</sup> mars 2011.

Dans le cadre de sa mission de veille sanitaire, l’ANSM a souhaité réaliser une nouvelle étude en recueillant les décès toxiques avec exposition aux antalgiques pour l’année 2013.

**2. Matériel et Méthode**

Sont inclus dans cette enquête, les décès pour lesquels la responsabilité d’un antalgique suivant est suspectée : acide acétylsalicylique, buprénorphine, codéine, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, nalbuphine, néfopam, oxycodone, paracétamol, péthidine, tramadol.

A la différence de l’étude DRAMES (Décès en Relation avec l’Abus de Médicaments et de Substances), le contexte suicidaire n’est pas une cause d’exclusion.

Le recueil des données est effectué sur une fiche anonyme remplie par le toxicologue expert. Les éléments ainsi obtenus sont :

- les caractéristiques socio-démographiques et les antécédents du sujet,
- les circonstances de découverte du corps et constatations sur le lieu du décès,
- les résultats de l’autopsie et des analyses anatomopathologiques,

- l'identification des substances retrouvées dans les prélèvements biologiques et quantification dans le sang,
- la cause probable du décès.

Ces données permettent de classer chaque cas en décès directement ou indirectement lié à la (aux) substance(s) consommée(s).

Pour chaque cas examiné, chaque substance présente dans le sang fait l'objet d'une analyse d'imputabilité par rapport à la survenue du décès permettant d'attribuer un score d'imputabilité de fort (niveau 1) à faible (niveau 4). L'inclusion définitive dans cette étude « Décès toxiques par antalgiques » impose d'avoir au moins un antalgique d'imputabilité de niveau 1.

Toutes les substances présentes, même non antalgiques, sont imputées.

Un mélange co-dominant avec une ou plusieurs substances non antalgiques est possible.

Le paracétamol n'est imputé, en niveau 1, que si des signes d'hépatotoxicité sont mentionnés ou si la concentration sanguine est létale (> à 160 mg/L).

### 3. Résultats

En 2013, 85 dossiers ont été envoyés par 17 experts issus de 14 laboratoires.

Parmi ces 85 dossiers, 72 dossiers ont été inclus (13 exclus). Ont été ajoutés à ces 72 dossiers, 11 cas issus de dossiers DRAMES, soit un total de **83 dossiers inclus**.

#### 3.1. Analyse démographique et clinique de tous les cas inclus (n = 83) :

- Le lieu de décès est renseigné dans 95 % des cas ; dans 84 % des cas, il a eu lieu au domicile du sujet ou chez un tiers ;
- Le sexe des personnes décédées est renseigné dans la totalité des cas (50 % d'hommes et 50 % de femmes) ;
- L'âge est renseigné dans 94 % des cas ; la moyenne d'âge est de 46,6 ans (extrêmes : 12-92 ans) ;
- Les antécédents médicaux des sujets sont renseignés dans seulement 59 % des cas. Lorsqu'ils sont renseignés, des pathologies associées existent dans 49,5 % des cas, un éthylysme dans 14,5 % des cas, un tabagisme dans 6 % des cas ;

#### 3.2. Analyse des cas de décès indirectement liés au produit (n = 7) :

- Les 7 décès indirects, liés à un trouble du comportement associé à une ou plusieurs substances, correspondent à 2 plaies par arme à feu ou blanche, 1 immersion, 2 chutes d'un lieu élevé, 1 conséquence d'incendie, 1 décès par asphyxie (sac plastique) ;
- Parmi ces décès indirects, les substances impliquées dans les troubles du comportement sont le tramadol (6 fois dont une fois associé à l'alcool) et la codéine (1).

#### 3.3. Analyse des cas de décès directement liés au produit (n = 76) :

3.3.1. **Circonstances de découverte** : dans 22 cas (29 %) le contexte suicidaire est mentionné et 1 décès a été considéré comme « accidentel » (surdosage en morphine en milieu hospitalier) et dans la majorité des cas (53,70 %), il s'agit de décès toxiques sans autre précision.

3.3.2. **Causes de décès** : la grande majorité des décès est uniquement imputable à une cause toxique (69 cas, 91 %). Dans les 7 autres cas (9 %), une pathologie sans lien est mentionnée ou retrouvée à l'autopsie (par exemple cancer) sans que l'on puisse exclure son rôle dans la survenue du décès.

##### 3.3.3. Les médicaments

*Tramadol* : 32 décès imputables (42 %) (tramadol seul dans 4 décès, tramadol prédominant dans 15 décès et tramadol co-dominant dans 13 décès).

*Morphine* : 23 décès imputables (30 %) (morphine seule dans 2 décès, morphine prédominante dans 11 décès, morphine co-dominante dans 10 décès).

*Codéine* : 18 décès imputables (24 %) (codéine prédominante dans 7 décès, codéine co-dominante dans 11 décès).

*Oxycodone* : 5 décès imputables (6,5 %) (oxycodone seule dans 1 décès, oxycodone prédominante dans 2 décès, oxycodone co-dominante dans 2 décès).

*Fentanyl* : 3 décès imputables (4 %) (fentanyl prédominant dans 2 décès, fentanyl co-dominant dans 1 décès).

*Paracétamol* : 3 décès imputables (4 %) (paracétamol seul dans 1 décès, paracétamol prédominant dans 1 décès, paracétamol co-dominant dans 1 décès).

Aucun décès n'a impliqué les molécules suivantes : acide acétylsalicylique, buprénorphine, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, hydromorphone, nalbuphine, néfopam ou péthidine.

D'autres substances ont été impliquées de façon co-dominante, notamment le bromazépam (n=5), l'amitriptyline (n=3), le citalopram (n=3), l'oxazépam (n=3) et la zopiclone (n=3).

*Mélanges de substances co-dominantes (29 décès)*

Une association de plusieurs antalgiques a été retrouvée dans 5 cas et une association d'antalgiques et de médicaments psychoactifs dans 24 cas.

Ces 29 décès sont repris dans les décès par substance précédemment listés.

#### **Discussion et conclusions du rapporteur**

Le nombre total de 83 décès inclus, relativement faible, est dû au fait qu'il s'agisse de la première année d'enquête. Il n'était pas mentionné le caractère exclusif de cette étude par rapport à DRAMES (un dossier ne peut pas être inclus dans les 2 études), cela a malheureusement entraîné des doubles déclarations de la part des analystes toxicologues. L'inclusion dans une étude plutôt que dans l'autre a été basée sur le critère « notion d'abus » (si notion d'abus, le cas est inclus dans DRAMES).

Les cas inclus concernent autant de femmes que d'hommes, contrairement à DRAMES où les hommes sont largement majoritaires. La moyenne d'âge est plus élevée avec 46,6 ans (vs 34 dans DRAMES).

Les trois substances les plus représentées dans l'étude Décès toxiques par antalgiques sont le tramadol (32 décès, 42 %), la morphine (23 décès, 30 %) et la codéine (18 décès, 24 %). Viennent ensuite, loin derrière, l'oxycodone (5 décès), le fentanyl et le paracétamol (3 décès chacun). Les autres antalgiques n'ont jamais été mis en cause.

Il serait cependant intéressant de relier ce nombre de décès au nombre annuel d'usagers de ces substances.

Puisque cette étude est nouvelle, il est difficile de comparer l'évolution des substances responsables des Décès toxiques par antalgiques.

Une augmentation du nombre de déclaration pour les années suivantes est espérée.

#### **Discussion du comité technique**

**Le comité technique encourage le rapporteur à préciser davantage les critères d'inclusion de chacune des deux enquêtes DRAMES et DECES TOXIQUES PAR ANTALGIQUES, avec notamment la notion d'abus d'antalgiques dans un contexte de toxicomanie, qui oriente alors le cas dans DRAMES (même si difficile à connaître).**

**Il est proposé que d'autres médicaments utilisés comme antalgiques soient ajoutés à la liste initiale, tels que la kétamine, la prégabaline.**

**Il est également proposé d'étendre la source de recueil des données aux CEIP, CAPTV et CRPV.**

**Un des membres se demande pourquoi les intoxications médicamenteuses volontaires ne sont pas incluses dans DRAMES, alors qu'elles le sont dans l'étude DECES TOXIQUES PAR ANTALGIQUES. La réponse apportée précise que ce sont les recommandations de l'OEDT qui sont suivies pour DRAMES. Il est aussi précisé que cette étude a pour objectif de recueillir les décès toxiques par antalgiques, quel que soit le contexte et non de suivre et analyser tous les suicides.**

**Afin de rapporter des données au niveau d'exposition en France, il serait intéressant d'obtenir les données de vente 2013, par région si possible (régions à définir...) de toutes les substances antalgiques retenues en y ajoutant la codéine (indications : douleur et toux).**

#### **Avis du comité technique**

**L'ANSM félicite le CEIP de Grenoble pour l'analyse des données de cette première enquête, avec toutes les difficultés rencontrées lors de sa mise en place.**

**Il est précisé que cette étude sera reconduite pour l'année suivante par le biais de la convention 2015-2017 avec la Compagnie Nationale des Biologistes Analystes Experts (CNBAE).**

**Il est rappelé que l'objectif de DRAMES est de suivre les décès par substance dans un contexte d'addiction. Les critères d'inclusion de DRAMES suivent les recommandations de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) qui excluent le contexte suicidaire.**

**Afin de rapporter ces données au niveau d'exposition de la population aux médicaments antalgiques, les données de vente 2013 par région, si possible, seront demandées**