

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)**

Présentée et soutenue publiquement
le 19 février 2015 à POITIERS
par Laura TOUQUET
née le 28 juin 1988 à Périgueux

**- Intoxication aux médicaments psychotropes-
Enquête aux Urgences du CHU de Poitiers**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard FAUCONNEAU

Membre : Madame Aurore DE FLEURIAN, Docteur en Pharmacie

Directrice de thèse : Madame Stéphanie PAIN, Maître de conférences

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse, Madame Stéphanie Pain,

qui m'a proposé ce projet et qui m'a accordé sa confiance. Merci pour vos conseils et corrections toujours très justes.

A Monsieur le Professeur Bernard Fauconneau,

qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Au Docteur Aurore De Fleurian,

qui a accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour votre confiance et votre gentillesse lors de mes remplacements à l'officine qui m'ont permis de découvrir que modernité et qualité sont les clefs de la Pharmacie de demain.

A mes parents,

que j'aime tellement. Merci de m'avoir toujours soutenue, et d'avoir toujours été là pour moi. Les valeurs que vous m'avez transmises, votre soutien et vos choix professionnels / personnels m'ont permis d'en arriver là. J'espère être toujours digne de ce que vous m'avez enseigné et vous rendre fiers.

A mon mari,

mon principal pilier... Comment trouver les mots pour te remercier... Merci pour ta présence à mes côtés dans les bons comme les mauvais moments. Tu m'as toujours encouragée, écoutée et soutenue tout au long de mes études. Tu as su faire preuve de beaucoup de patience et m'as aidée à mener à bien tous nos beaux projets en parallèle des études. Un grand MERCI à toi, l'homme de ma vie. Je t'aime...

A Raphaël,

mon amour de bébé. Tu es le plus beau cadeau que la vie m'ait donné... La fin des mes études a marqué le début d'une nouvelle vie, celle de Maman. Tu m'émerveilles un peu plus chaque jour, te voir grandir, sourire et t'épanouir est sans nul doute ma plus belle réussite... Mon loulou, comme tu l'entends tous les soirs : « Maman t'aime très, très fort ! »

A ma grand-mère,

Mamie Zouzou, ce petit bout de femme exceptionnelle, qui a contribué à mon épanouissement. Tu m'as appris le sens du travail et l'importance des racines. Grâce à toi je sais d'où je viens et qui je suis. Merci pour tous les beaux moments que l'on partage ensemble : nos fou-rires, nos balades, la transmission de ton savoir faire, nos discussions... font de toi la meilleure des mamie !

A mon frère,

ça y est, à mon tour de passer ma thèse ! Je ne sais pas si l'émotion sera aussi forte qu'à la tienne car j'étais tellement fière de ta réussite ! Toi qui as réussi à vivre ton rêve professionnel... Je ne te le dis pas assez souvent, mais tu le sais, j'ai beaucoup de chance de t'avoir comme grand frère et tu comptes beaucoup pour moi.

A Margaux et Barnabé,

vous faites de moi la plus heureuse des tatas !!

A Yoyo,

on ne se voit pas assez, on ne s'appelle pas suffisamment et pourtant, tu as une place si particulière dans ma vie. Mon 2ème frère...

Au reste de ma famille,

Charlotte, Tatie, Panpan, Min-min, Caro, Julien, Philippine et Joseph, merci pour tous ces beaux moments partagés ensemble.

Au noyau dur de mes copines,

Alex (ma plus belle rencontre des études), Axelle (mon « Overgnaise » préférée), Cabou et Léa : merci pour toutes ces belles années qui ne sont que le début d'une belle et longue Amitié !

A Elsa,

il est loin le temps de la 1ère journée de 5ème au Collège Rabelais où l'on s'asseyait par hasard côte à côte pour ne plus se quitter ! Bien sûr, nos chemins se sont un temps un peu éloignés pour mieux se réunir aujourd'hui et poursuivre notre Amitié avec ton filleul comme trait d'union. A ton tour pour la thèse maintenant !

A Gigi,

ma binôme... Comme on dit, « binôme un jour, binôme toujours » ! merci pour tous ces fou-rires et ces confidences entre deux éprouvettes !

A Romaing, Maxou, Arthur (mon copain de potins!!),

merci pour tous ces moments, fêtes, vacances passés ensemble ; les années de fac n'auraient pas été aussi belles sans vous !

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	1
LISTE DES FIGURES	2
INTRODUCTION	4
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	6
A. Les intoxications médicamenteuses	7
<u>I. Définition</u>	7
<u>II. Types d'intoxication</u>	7
1- Intoxications accidentelles	7
2- Intoxications volontaires	9
<u>III. Classes médicamenteuses incriminées</u>	10
<u>IV. Diagnostic</u>	11
1- Diagnostic clinique	11
1.1. Le syndrome confusionnel.....	11
1.2. Le syndrome malin des neuroleptiques.....	11
1.3. Le syndrome sérotoninergique.....	12
1.4. Le syndrome imipraminique.....	12
1.5. Le syndrome atropinique.....	13
2- Analyse toxicologique	15
3- Évaluation de la gravité de l'intoxication	15

<u>V. Prise en charge thérapeutique</u>	16
<u>VI. Évolution et conséquences</u>	17
B. Les psychotropes	18
<u>I. Définition</u>	18
<u>II. Les familles</u>	20
1- Les neuroleptiques	20
1.1. Classification et indications.....	20
1.2. Mécanisme d'action.....	21
1.3. Contre-indications.....	21
1.4. Effets indésirables.....	22
1.5. Voies d'administration.....	23
2- Les antidépresseurs	25
2.1. Classification et indications.....	25
2.2. Mécanisme d'action.....	26
2.3. Contre-indications.....	26
2.4. Effets indésirables.....	27
2.5. Voies d'administration.....	28
3- Les anxiolytiques	29
3.1. Classification et indications.....	29
3.2. Mécanisme d'action.....	30
3.3. Contre-indications.....	31
3.4. Effets indésirables.....	31
3.5. Voies d'administration.....	31

4- Les hypnotiques	32
4.1. Classification et indications.....	32
4.2. Mécanisme d'action.....	33
4.3. Contre-indications.....	34
4.4. Effets indésirables.....	35
4.5. Voies d'administration.....	35
5- Les thymorégulateurs	36
5.1. Classification et indications.....	36
5.2. Mécanisme d'action.....	37
5.3. Contre-indications.....	37
5.4. Effets indésirables.....	38
5.5. Voies d'administration.....	39
III. La consommation des psychotropes en France	40
DEUXIEME PARTIE : ENQUETE	44
A. Présentation de l'enquête	45
I. Contexte et objectif de l'étude	45
II. Méthodologie	45
1- Population de l'étude	46
2- Critères d'exclusion	46
3- Principales variables recueillies	46
B. Résultats de l'enquête et discussion	47
I. Données socio-économiques	47
1- Sexe des patients	47
2- Âge des patients	48
3- Zones d'habitation : urbaine / rurale	48
4- Antécédents médicaux	49
5- Antécédents d'alcoolisme ou de tabagisme chronique	50

II. Renseignements sur l'intoxication	52
1- Jour et heure d'arrivée aux urgences	52
1.1. Jour.....	52
1.2. Heure.....	53
2- Lieu de l'intoxication	53
3- Nature de l'intoxication : volontaire / accidentelle	54
4- Intoxications volontaires : les motifs	55
5- Récidive(s)	57
6- Liste des psychotropes incriminés	57
7- Intoxications mono ou polymédicamenteuses	59
8- Association avec alcool	59
9- Dosage toxicologique	60
10- Psychotropes prescrits dans un cadre thérapeutique	61
11- Prise en charge	62
11.1. Symptomatologie.....	62
11.2. Type de prise en charge.....	63
12- Évolution	64
III. Discussion des limites et des biais de l'étude	66
1- Limites de l'étude	66
2- Biais d'information	66
C. Quelques pistes	67
I. La prévention de la population	67
II. La prise en charge des patients dépendants	67
III. Les actions réglementaires	68
IV. La veille et l'observation	68
V. La recherche	68

D. Comparaison des résultats.....69

I. Rapport ANSM : « État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France en 2013 ».....69

II. Étude OSIAP.....69

III. Étude OPEMA.....70

IV. Enquête sur la soumission chimique.....70

CONCLUSION.....73

ANNEXES.....75

BIBLIOGRAPHIE.....76

ABREVIATIONS

ATCD = Antécédent
ATD = AntiDépresseur
AMM = Autorisation de Mise sur le Marché
BZD = Benzodiazépine
CAP = Centre Anti Poison
CHU = Centre Hospitalier Universitaire
CEIP = Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CPK = Créatine PhosphoKinase
CRPV = Centre Régional de Pharmacovigilance
DCI = Dénomination Commune Internationale
DDJ = Doses Définies Journalières (correspond à une posologie de référence)
GABA = Acide gamma-aminobutyrique
GLC = Glucose
IMAO = Inhibiteur des Mono-Amines Oxydases
INSEE = Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM = Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
ISRS = Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
IRSNa = Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
IV = Intra Veineuse
NAP = Neuroleptiques à Action Prolongée
OPEMA = Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire
OSIAP = Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible
PMSI = Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PSS = Poison Severity Score
SRLF = Société de Réanimation de Langue Française
TOC = Trouble Obsessionnel Compulsif
TS = Tentative de Suicide

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Classes d'agents les plus fréquemment impliqués lors des intoxications accidentelles en 2006.....	8
Figure 2. Âge des personnes exposées accidentellement à un toxique.....	8
Figure 3. Âge des personnes exposées volontairement à un toxique.....	9
Figure 4. Classes thérapeutiques les plus fréquemment impliquées dans les intoxications volontaires en 2006.....	10
Figure 5. Tableau récapitulatif des caractéristiques des différents symptômes rencontrés lors d'une intoxication aux psychotropes.....	14
Figure 6. Prise en charge type selon les différents syndromes retrouvés lors d'une intoxication au psychotropes.....	17
Figure 7. Classification des psychotropes.....	19
Figure 8. Classification des neuroleptiques.....	20
Figure 9. Les principales voies dopaminergiques.....	22
Figure 10. Classification des formes injectables des neuroleptiques.....	24
Figure 11. Classification des antidépresseurs.....	25
Figure 12. Mécanismes d'actions des principales familles d'antidépresseurs.....	26
Figure 13. Liste non exhaustive des effets indésirables les plus fréquents des différents antidépresseurs.....	27
Figure 14. Les différentes formes galéniques des antidépresseurs.....	28
Figure 15. Classification des anxiolytiques.....	29
Figure 16. Mécanisme d'action des benzodiazépines.....	30
Figure 17. Les différentes formes galéniques des anxiolytiques.....	31
Figure 18. Classification des hypnotiques.....	32
Figure 19. Mécanisme d'action des principales familles d'hypnotiques.....	33
Figure 20. Les différentes formes galéniques des hypnotiques.....	35
Figure 21. Classification des thymorégulateurs.....	36
Figure 22. Mécanisme d'action des principaux thymorégulateurs.....	37
Figure 23. Liste non exhaustive des principaux effets indésirables des thymorégulateurs.....	38
Figure 24. Les différentes formes galéniques des thymorégulateurs.....	39
Figure 25. Consommation des anxiolytiques dans certains pays d'Europe.....	40
Figure 26. Consommation des hypnotiques dans certains pays d'Europe.....	40
Figure 27. Pyramide représentant la consommation de psychotropes en France en 2010.....	41
Figure 28. Répartition des patients selon leur sexe.....	47
Figure 29. Age des patients de l'étude.....	48
Figure 30. Répartition des patients en fonction de leur lieu d'habitation.....	49
Figure 31. Pourcentage de patients présentant des antécédents médicaux.....	49
Figure 32. Répartition des patients éthyliques ou non dans l'étude.....	50
Figure 33. Répartition des patients fumeurs et non fumeurs de l'étude.....	50
Figure 34. Répartition des intoxications dans la semaine.....	52
Figure 35. Répartition des intoxications dans la journée.....	53
Figure 36. Répartition des intoxications en fonction du lieu.....	53
Figure 37. Répartition de la nature des intoxications.....	54
Figure 38. Les différents motifs de l'intoxication.....	55
Figure 39. Représentation du nombre de récurrences.....	57
Figure 40. Les différentes classes de psychotropes incriminés dans les intoxications.....	57
Figure 41. Classement des différentes familles de psychotropes incriminés.....	58
Figure 42. Répartition des intoxications mono et polymédicamenteuses dans l'étude.....	59
Figure 43. Nombre de dosages toxicologiques réalisés.....	60

Figure 44. Nombre de psychotropes retrouvés dans un cadre thérapeutique	61
Figure 45. Nombre de cas ayant présenté des symptômes lors de l'intoxication	62
Figure 46. Répartition des symptômes retrouvés lors des intoxications aux psychotropes.....	63
Figure 47. Représentation des différents types de prise en charge lors des intoxications aux psychotropes.....	63
Figure 48. Répartition des patients dans différents services hospitaliers après leur intoxication.....	64
Figure 49. Répartition des villes en fonction des zones d'habitation (recensement INSEE 2010)....	75

INTRODUCTION

Les intoxications médicamenteuses, accidentelles ou volontaires, représentent un des motifs de consultation les plus fréquents aux Urgences. Les médicaments sont responsables de 28% des intoxications accidentelles [1] et de 91% des intoxications volontaires à un toxique (avec les psychotrope comme chef de file) [1]. Ils occupent le 2ème rang derrière les produits analgésiques et sont à l'origine d'une létalité significative d'environ 0,28% [2]

Après avoir rappelé les généralités sur les intoxications médicamenteuses puis étudié les différentes classes de psychotropes incriminés ainsi que l'état des lieux de leur consommation en France, nous présenterons les résultats d'une enquête épidémiologique descriptive rétrospective réalisée à partir de dossiers médicaux de 105 personnes admises aux Urgences du CHU de POITIERS, de janvier à mars 2011 pour intoxication médicamenteuse.

L'objectif de cette thèse consiste donc à proposer une description socio-économique du profil des patients ainsi qu'une analyse de ce type d'intoxication.

PREMIERE PARTIE :

GENERALITES

A. Les intoxications médicamenteuses

I. Définition

Intoxication = ensemble des troubles dûs à l'introduction, volontaire ou non, dans l'organisme, d'une ou plusieurs substances toxiques (= poisons). [3]

Comme le disait Paracelse : « Tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison ».

Le médicament qui a pour but premier de restaurer, modifier ou corriger les fonctions physiologiques du patient, n'est donc pas un poison tant qu'il est utilisé à dose thérapeutique, mais peut devenir rapidement toxique pour l'organisme lors d'un surdosage. Il est donc à l'origine de nombreuses intoxications, qu'elles soient accidentelles (erreur de posologie, erreur de médicament, ingestion par un enfant...) ou volontaires.

Les intoxications, accidentelles ou volontaires, représentent un des motifs de consultation les plus fréquents aux Urgences. Les données des centres antipoison nous informent que les intoxications aux psychotropes représentent 12% des expositions toxiques, et occupent le 2^{ème} rang derrière les analgésiques, ce qui est loin d'être négligeable. [2]

II. Types d'intoxication

1- Intoxications involontaires

Les intoxications accidentelles (toutes substances confondues) sont courantes, et représentent en 2006, plus de 100 000 intoxications. On retrouve les spécialités pharmaceutiques (28%) comme premier responsable de ces intoxications, suivies des produits ménagers (19,2%).

CLASSE D'AGENTS	PERSONNES EXPOSEES	
	N	%
Spécialités pharmaceutiques	30419	28,0
Produits domestiques	20863	19,2
Substances chimiques	9265	8,5
Produits à usage professionnel	8614	7,9
Plante	5875	5,4
Produit cosmétique	4837	4,4
Produit phytosanitaire	4587	4,2
Produit alimentaire	3696	3,4
Champignon	2143	2,0
Autres	8843	8,1

Figure 1. Classes d'agents les plus fréquemment impliqués lors des intoxications accidentelles en 2006. * Plusieurs classes possibles chez un même patient.

A noter, que dans la classe « autres », chaque sous catégorie ne représente pas plus de 2% des cas.

La classe des [1-4ans] est la plus représentée et correspond à 46,3% des expositions. Les intoxications involontaires ont le plus souvent lieu au domicile des patients (85,1%).

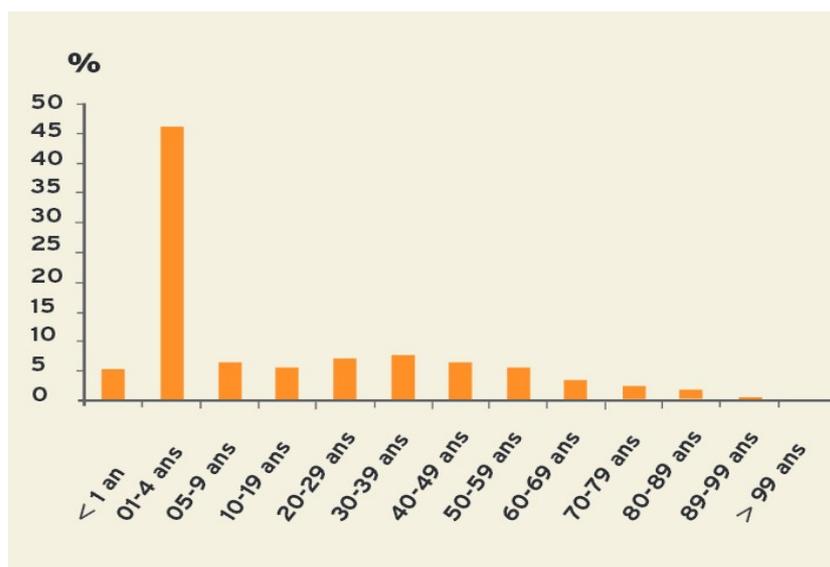


Figure 2. Âge des personnes exposées accidentellement à un toxique (n=98810) [4]

De plus, une erreur de perception du risque semble être à l'origine de la majorité des incidents (60,6% des cas), le second motif étant les erreurs thérapeutiques (10,5%).

2- Intoxications volontaires

Dans notre pays, il n'existe pas de registre national des intoxications volontaires, les seules données que nous trouvons proviennent donc des centres antipoison et de toxico-vigilance.

2 à 4% des consultations aux urgences concernent des tentatives de suicide (TS), dont 91% des cas sont dus à une intoxication médicamenteuse volontaire. [1]

En France, l'intoxication médicamenteuse volontaire est le mode opératoire le plus retrouvé pour les TS entre 2004 et 2007 avec 75000 séjours hospitaliers par an. Notons que dans les trois quarts des cas, il s'agit d'une intoxication aux psychotropes. [1]

En France, en 2006, les données des centres antipoison révèlent que pour 62,4% des cas d'intoxications volontaires, il s'agissait de femmes. Ce type d'intoxication est donc majoritairement féminin au niveau national. La majorité des intoxiqués ont entre 10 et 49 ans (80,3%) ; et le lieu principal de l'exposition est également le domicile (86,1%).

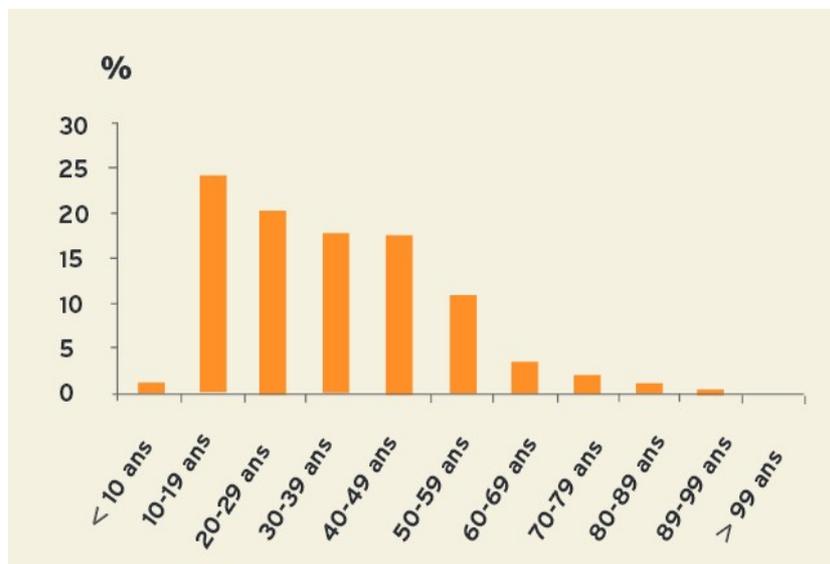


Figure 3. Âge des personnes exposées volontairement à un toxique (n=17633) [4]

III. Classes médicamenteuses incriminées

Selon le même rapport des centres antipoison datant de 2006, on note trois grandes classes de médicaments généralement incriminés dans les intoxications aiguës.

On retrouve comme chef de file, les psycholeptiques (antipsychotiques, anxiolytiques, hypnotiques, sédatifs) dans 45,8% des intoxications volontaires ; puis les analgésiques (14,3%) et enfin les psychoanaleptiques (antidépresseurs, psychostimulants) avec 11,7%.

CLASSES THERAPEUTIQUES	PERSONNES EXPOSEES	
	N	%
Psycholeptiques	8393	45,8
Analgésiques	2460	13,4
Psychoanaleptiques	2139	11,7
Anti-inflammatoires	1132	6,2
Antiépileptiques	920	5,0
Antihistaminiques	822	4,5
Antibactériens	363	2,0
Médicaments pour troubles gastro-intestinaux	309	1,7
Myorelaxants	264	1,4
Médicaments du rhume	256	1,4
Bêtabloquants	238	1,3
Cardiotropes	175	1,0
Autres	1151	6,4

Figure 4. Classes thérapeutiques le plus fréquemment impliquées dans les intoxications volontaires en 2006. *Plusieurs classes possibles chez un même patient.

IV. Diagnostic

Lors d'une intoxication médicamenteuse, des signes associés peuvent orienter vers une classe pharmacologique en particulier. En effet, on retrouve classiquement 5 types de syndromes lors d'une intoxication aux psychotropes, avec pour chacun des caractéristiques différentes permettant de les différencier. [5]

1- Diagnostic clinique :

1.1. Le syndrome confusionnel :

C'est le syndrome le plus fréquent et qui peut être associé à d'autres syndromes.

Caractéristiques :

- **altération de la conscience** : concentration difficile, diminution de la vigilance, perceptions floues...
- **altération des fonctions cognitives** : désorientation spatio-temporelle, mémoire immédiate altérée.
- **distorsion de la réalité** : délires, hallucinations
- **troubles somatiques** : fièvre, déshydratation

Ce syndrome est rapide, il peut s'installer en quelques heures.

1.2. Le syndrome malin des neuroleptiques :

Ce syndrome peu mettre en jeu le pronostic vital du patient, c'est pourquoi il faut savoir le reconnaître rapidement et agir dans les plus brefs délais.

Caractéristiques majeures :

- fièvre
- rigidité
- augmentation de la Créatine PhosphoKinase (=CPK)

Ce syndrome est caractérisé par une évolution en deux phases :

-phase d'installation : dure environ deux jours avec apparition de signes extra-pyramidaux (tremblement, hypertonie, hypokinésie) et des troubles neurovégétatifs (fièvre, sueur, pâleur, tachycardie)

-phase d'état :

- signes généraux : hyperthermie, déshydratation, pâleur, sueur, tachycardie
- signes neuromusculaires : contractures, crampes
- troubles de la conscience
- signes biologiques : augmentation de la CPK, hyperleucocytose et troubles hydroélectrolytiques.

1.3. Le syndrome sérotoninergique :

Caractéristiques :

- état confusionnel
- hypertonicité, tremblements, incoordination des mouvements
- hypo ou hypertension, diarrhées

Ce syndrome est bien sûr retrouvé lors d'une administration de médicaments sérotoninomimétiques à doses élevées.

1.4. Le syndrome imipraminique :

Retrouvé avec les antidépresseurs imipraminiques lors d'un surdosage ou d'une interaction médicamenteuse.

Caractéristiques :

- **signes anticholinergiques :** tachycardie, mydriase, rétention urinaire, sécheresse des muqueuses
- **troubles neurologiques :** syndrome confusionnel, coma, convulsions
- **troubles cardiovasculaires :** tachycardie, torsade de pointe, hypotension

1.5. Le syndrome atropinique :

Caractéristiques :

- **cardiovasculaire** : tachycardie, hypotension
- **ophtalmique** : mydriase, vision de près perturbée
- **gastrique** : constipation
- **urinaire** : rétention
- **neurologique** : excitation, agitation, syndrome confusionnel
- **sécheresse des muqueuses**

En résumé, lors d'une suspicion d'intoxication médicamenteuse aux Urgences, sept signes sont à prendre en compte chez le patient pour établir un diagnostic :

- la sédation
- le tonus
- la présence ou non d'un syndrome pyramidal
- la présence ou non d'un syndrome extrapyramidal
- l'aspect des pupilles
- les mouvements anormaux
- les troubles associés

	Sédation		Tonus		Syndrome pyramidal	Syndrome extra pyramidal	Pupilles		Mouvements anormaux		Troubles associés
	Coma calme	Coma agité	Hypotonie	Hypertonie			Myosis	Mydriase	Convulsions	Myoclonie	
	BZD	X		X							
Méprobamate	X		X		X						-troubles hémodynamiques
Phénothiazine	X			X	X		X		X		
Phénytoïne	X										
Valproate de sodium	X								X		
ATD polycycliques		X		X	X			X	X	X	
ISRS								X		X	-hyperthermie
Anticholinergiques		X									-hallucinations
Doxylamine		X			X				X		
Neuroleptiques						X					-hyperthermie
Carbamazépine							X		X		
Lithium									X	X	-diarrhées

Figure 5. Tableau récapitulatif des caractéristiques des différents symptômes rencontrés lors d'une intoxication aux psychotropes.

2- Analyse toxicologique :

L'analyse toxicologique est un complément de l'approche clinique dans la prise en charge des intoxications aiguës à l'hôpital. Les dosages doivent être réalisés lorsqu'ils ont une valeur pronostique ou thérapeutique ainsi que pour apporter un diagnostic de certitude.

L'analyse toxicologique a pour objectif d'identifier et/ou de doser le toxique afin de confirmer ou non l'hypothèse toxique, d'évaluer la gravité de l'intoxication ou de surveiller l'efficacité du traitement.

En urgence, les examens toxicologiques n'ont d'intérêt que s'ils sont spécifiques. L'analyse toxicologique est effectuée de préférence dans le sang, milieu dans lequel une substance est le mieux corrélée à sa toxicité.

Il existe différentes techniques de dosage, le plus rapide étant le dosage colorimétrique, qui peut être associé à des dosages quantitatifs tels que la chromatographie, la spectrophotométrie et l'immunologie.

3- Évaluation de la gravité de l'intoxication :

Une intoxication se définit comme grave :

- lorsqu'on rencontre certains symptômes : coma, convulsions, troubles respiratoires, instabilité hémodynamique ou troubles du rythme.
- en fonction du patient: âge, état de santé général, antécédents médicaux [6]

Pour établir la gravité de l'intoxication, il existe des scores spécifiques appliqués aux intoxications médicamenteuses. Le plus communément utilisé est le PSS (Poison Severity Score), il est calculé au début de la prise en charge du patient puis réévalué à la fin. Ce score classe les intoxications en 5 catégories :

- gravité nulle (0)
- gravité faible (1)
- gravité modérée (2)
- gravité sévère (3)
- décès (4)

V. Prise en charge thérapeutique

Prise en charge générale du patient :

1. Recherche d'une défaillance vitale

2. Préciser les circonstances de l'incident : quels médicaments ? En quelle quantité ? Association à des toxiques ? Quand ? Où ?

3. Préciser le tableau clinique

4. Traitements :

- symptomatiques
- décontamination digestive
- traitement épurateur
- antidote, s'il existe

5. Analyse toxicologique

6. Prise en charge psychologique [6]

SYNDROMES	CARACTERISTIQUES	PRISE EN CHARGE
Confusionnel	-troubles de la conscience et de la cognition	-arrêt du traitement -antidote des BZD = flumazénil
Malin des neuroleptiques	-fièvre -rigidité -augmentation de la CPK	-arrêt des neuroleptiques -refroidissement externe -hospitalisation en réanimation -administration d'agonistes dopaminergiques et de benzodiazépines
Sérotoninergique	-état confusionnel -troubles moteurs	-arrêt du traitement -hospitalisation -administration d'un antagoniste sérotoninergique -curarisation, cyproheptadine
Imipraminique	-troubles anticholinergiques -troubles cardiaques -troubles neurologiques	-arrêt du traitement -hospitalisation
Atropinique	-troubles anticholinergiques	-arrêt du traitement -hospitalisation si troubles neurologiques, rétention urinaire et/ou hypotension

Figure 6. Prise en charge type selon les différents syndromes retrouvés lors d'une intoxication aux psychotropes.

VI. Évolution et conséquences

L'évaluation du patient et donc son pronostic dépendent de plusieurs facteurs :

- caractéristiques du toxique
- quantités ingérées
- galénique du médicament : libération prolongée, IV...
- pharmacocinétique du médicament
- délai de prise en charge
- du patient lui-même : âge, antécédents, co-morbidités
- survenue de complications

B. Les psychotropes

I. Définition

Les psychotropes sont des substances chimiques (alcool, médicaments...) qui agissent sur le psychisme. [7]

On classe les psychotropes en fonction de leur action sur le système nerveux central.

=> **psycholeptiques**: substances ayant une action dépressive sur l'humeur.

Ex : hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques

=> **psychoanaleptiques**: substances qui excitent l'activité mentale. On peut distinguer deux groupes de psychoanaleptiques :

- ***psychostimulants*** : substances qui augmentent les performances cérébrales.

- ***thymo-analeptiques*** : substances qui régulent l'humeur.

Ex : amphétamines, antidépresseurs, caféine

=> **psychodysleptiques** : substances qui entraînent des troubles mentaux (ex : déviation de jugement).

Ex : hallucinogènes, stupéfiants, alcool

=> **thymorégulateurs** : médicaments utilisés dans les troubles de l'humeur.

Ex : lithium, carbamazépine...

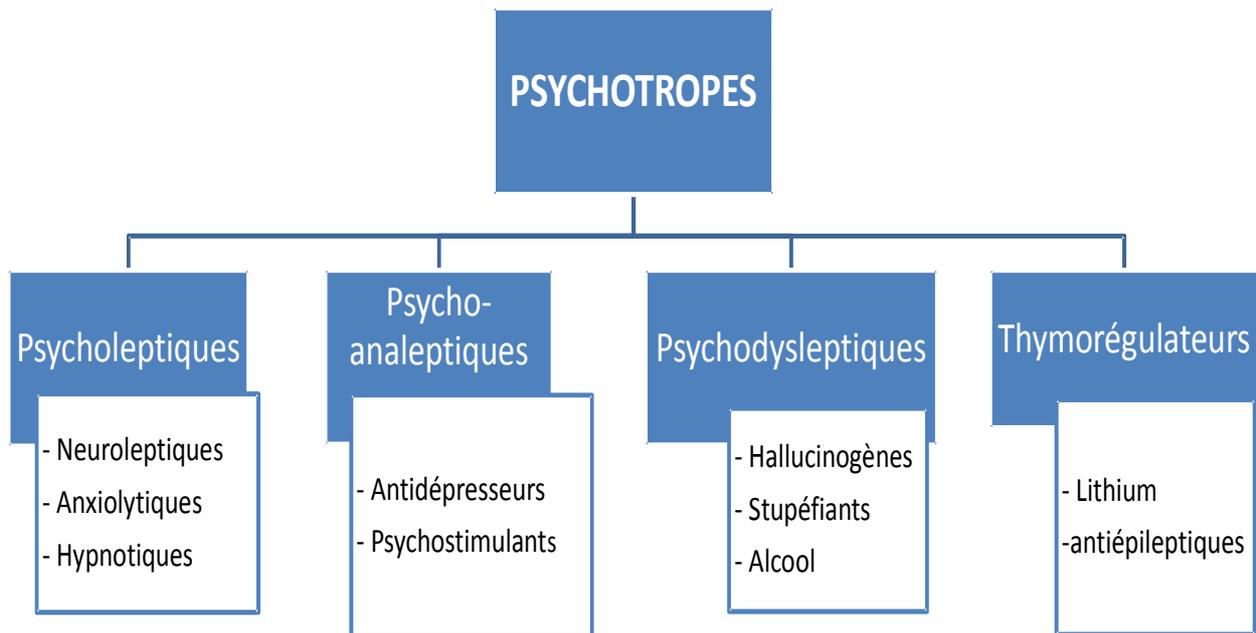


Figure 7. Classification des psychotropes

II. Les familles

1- Les neuroleptiques

1.1. Classification et indications

Du grec « *neuron* » = nerf et « *leptos* » = qui affaiblit.

Ce sont des médicaments utilisés dans le traitement des psychoses. Ils sont donc également appelés « **antipsychotiques** ».

Psychose = « Altération globale de la personnalité bouleversant les rapports du sujet avec la réalité ». [8]

Ils ont pour but d'améliorer l'état psychique des personnes souffrant de troubles psychotiques et de faciliter leur adaptation sociale.

	DCI	Nom de spécialité	Actions
TYPIQUES = 1ERE GENERATION	Chlorpromazine	<i>LARGACTIL</i> ®	- antihallucinoire
	Cyamémazine	<i>TERCIAN</i> ®	
	Flupentixol	<i>FLUANXOL</i> ®	
	Halopéridol	<i>HALDOL</i> ®	- antidélirante
	Lévomépromazine	<i>NOZINAN</i> ®	
	Loxapine	<i>LOXAPAC</i> ®	
	Pipotiazine	<i>PIPORTIL</i> ®	
Zuclopenthixol	<i>CLOPIXOL</i> ®	- sédatif	
ATYPIQUES = 2EME GENERATION	Amisulpride	<i>SOLIAN</i> ®	- désinhibitrice
	Aripiprazole	<i>ABILIFY</i> ®	
	Asenapine	<i>SYCREST</i> ®	
	Clozapine	<i>LEPONEX</i> ®	
	Olanzapine	<i>ZYPREXA</i> ®	
	Risperidone	<i>RISPERDAL</i> ®	

Figure 8. Classification des neuroleptiques [9]

Remarque : Les neuroleptiques atypiques sont plus spécifiques, ils présentent moins d'effets indésirables (notamment moteurs : dyskinésie), et seraient plus efficaces sur les formes de schizophrénie.

1.2. Mécanisme d'action

Le mode d'action commun à tous les antipsychotiques est un **antagonisme dopaminergique D2** au niveau de la voie mésolimbique.

Par ailleurs, les antipsychotiques exercent à des niveaux variables des actions antiadrénergique, antihistaminique et muscarinique.

- **antipsychotiques conventionnels** :

antagonistes dopaminergiques D2 au niveau central, ce qui expose à des effets indésirables neurologiques, cardiaques et métaboliques qui sont à l'origine d'une mauvaise observance et qui rendent les traitements compliqués.

- **antipsychotiques atypiques**:

antagonistes dopaminergiques D2 au niveau central et antagonistes sérotoninergiques 5-HT₂, cette dernière action a pour avantage d'améliorer la tolérance. [10]

1.3. Contre-indications

Elles sont peu nombreuses :

- hypersensibilité
- troubles cardiaques : tachycardie, bradycardie
- prise avec de l'alcool car majore le phénomène de sédation

1.4. Effets secondaires

Les effets indésirables sont dus au déficit en dopamine au niveau des autres voies centrales.

- **Au niveau de la voie nigrostriée** : l'hypodopaminergie est responsable de troubles moteurs. On retrouve chez certains patients des dyskinésies tardives dues au blocage chronique des récepteurs D2.

- les antipsychotiques conventionnels, diminuent l'activité dopaminergique et démasquent l'activité cholinergique, ce qui entraîne une hypercholinergie → troubles psychiques et moteurs.
- les antipsychotiques atypiques étant, par ailleurs, des antagonistes sérotoninergiques 5-HT₂, ont moins ou pas d'action hypercholinergique.

- **Au niveau de la voie mésocorticale** : les antipsychotiques conventionnels accentuent l'hypodopaminergie (dépression, troubles cognitifs).

- **Au niveau de la voie tubéro-infundibulaire** : la désinhibition de la libération de prolactine entraîne une hyperprolactinémie.

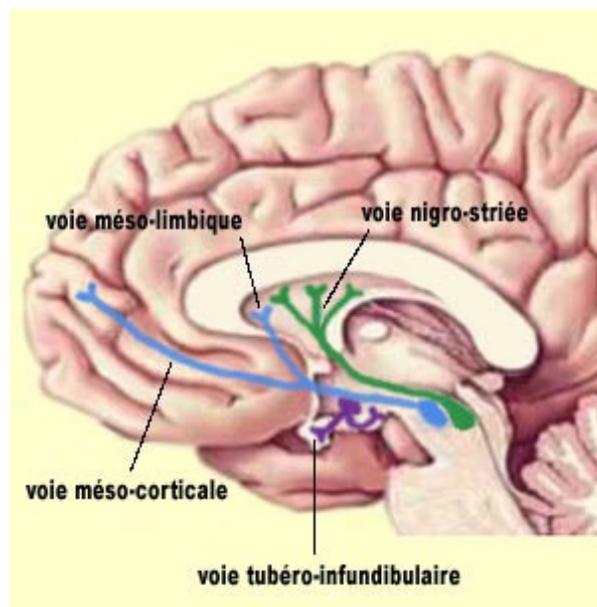


Figure 9. Les principales voies dopaminergiques. [11]

On retrouve donc divers effets indésirables pour cette classe de médicaments :

- **la sédation** : ralentissement physique et/ou psychique
- **troubles neurologiques** : dyskinésie, difficulté à effectuer certains mouvements
- **troubles neuro-végétatifs** : sécheresse des muqueuses, constipation, hypotension
- **troubles alimentaires** : prise de poids
- **troubles hormonaux et sexuels** : troubles des règles, de la libido, impuissance
- **photo-sensibilisation**

On peut noter l'existence d'un effet indésirable grave mais heureusement rare des neuroleptiques, « **le syndrome malin des neuroleptiques** ». Il est caractérisé par une hyperthermie, une hyper-sudation, une pâleur, des troubles de la conscience ou une tachycardie.

L'utilisation de neuroleptiques puissants ainsi que les neuroleptiques d'action retard (ex : halopéridol, zuclophentixol, rispéridone) favoriseraient l'apparition de ce syndrome. [12]

1.5. Voies d'administration

Beaucoup de formes galéniques sont disponibles pour les neuroleptiques, ce qui permet d'adapter au mieux le traitement de chaque patient. [9]

On retrouve la forme orale avec :

- les comprimés
- les comprimés orodispersibles
- la solution buvable

Cette forme est à prendre quotidiennement, une à plusieurs fois par jour en fonction des prescriptions et des posologies.

Une forme intéressante, est la forme injectable. En effet, elle permet de traiter les crises aiguës et elle permet surtout une meilleure observance du traitement. Les injections peuvent se faire à plusieurs semaines d'intervalle du à la longue durée d'action de cette forme et sont réalisées par du personnel médical. Ainsi, la posologie est moins contraignante pour le patient et il y a une surveillance médicale en ce qui concerne l'observance.

Il existe donc deux formes de solutions injectables :

- « à effet immédiat » : pour traiter les crises aiguës
- « à effet prolongé » = « neuroleptiques à action prolongée » (NAP) : action de plusieurs semaines donc nombre d'injections moindre.

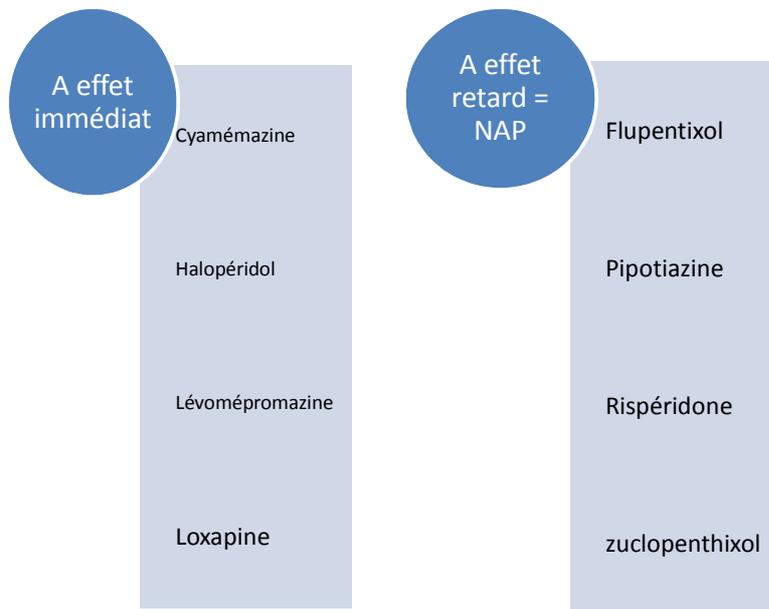


Figure 10. Classification des formes injectables des neuroleptiques.

2- Les antidépresseurs

2.1. Classification et indications

Les antidépresseurs sont prescrits dans le traitement de dépressions, modérées ou sévères, et/ou dans le traitement de certains troubles anxieux (anxiété, angoisse, crise de panique, trouble obsessionnel compulsif= TOC).

	DCI	Nom spécialité	Actions	
TRICYCLIQUES	Amitriptyline	<i>LAROXYL</i> ®	- dépression sévère	
	Amoxapine	<i>DEFANYL</i> ®		
	Clomipramine	<i>ANAFRANIL</i> ®		
		Dosulépine (chlorhydrate)	<i>PROTHIADEN</i> ®	- attaque de panique
		Doxépine	<i>QUITAXON</i> ®	- TOC
		Imipramine	<i>TOFRANIL</i> ®	
		Maprotiline	<i>LUDIOMIL</i> ®	
		Trimipramine	<i>SURMONTIL</i> ®	
IMAO = Inhibiteur de la Mono-Amino Oxydase	Iproniazide	<i>MARSILID</i> ®	- dépression	
	Moclobémide	<i>MOCLAMINE</i> ®		
IRS = Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine	Citalopram	<i>SEROPRAM</i> ®	- dépression	
	Escitlopram	<i>SEROPLEX</i> ®	- anxiété généralisée	
	Fluoxétine	<i>PROZAC</i> ®	- attaque de panique	
	Fluvoxamine maléate	<i>FLOXYFRAL</i> ®		
	Paroxétine	<i>DEROXAT</i> ®	- TOC	
	Sertraline	<i>ZOLOFT</i> ®	- stress post-traumatique	
IRSNa = Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline	Duloxétine	<i>CYMBALTA</i> ®	- dépression	
	Milnacipran chlorhydrate	<i>IXEL</i> ®		
	Venlafaxine	<i>EFFEXOR</i> ®	- anxiété généralisée - douleur neuropathique	
AUTRES	Agomélatine	<i>VALDOXAN</i> ®	- dépression	
	Miansérine	<i>ATHYMIL</i> ®		
	Mirtazapine	<i>NORSET</i> ®	- régule rythme sommeil	
	Tianeptine	<i>STABLON</i> ®		

Figure 11. Classification des antidépresseurs

2.2. Mécanisme d'action

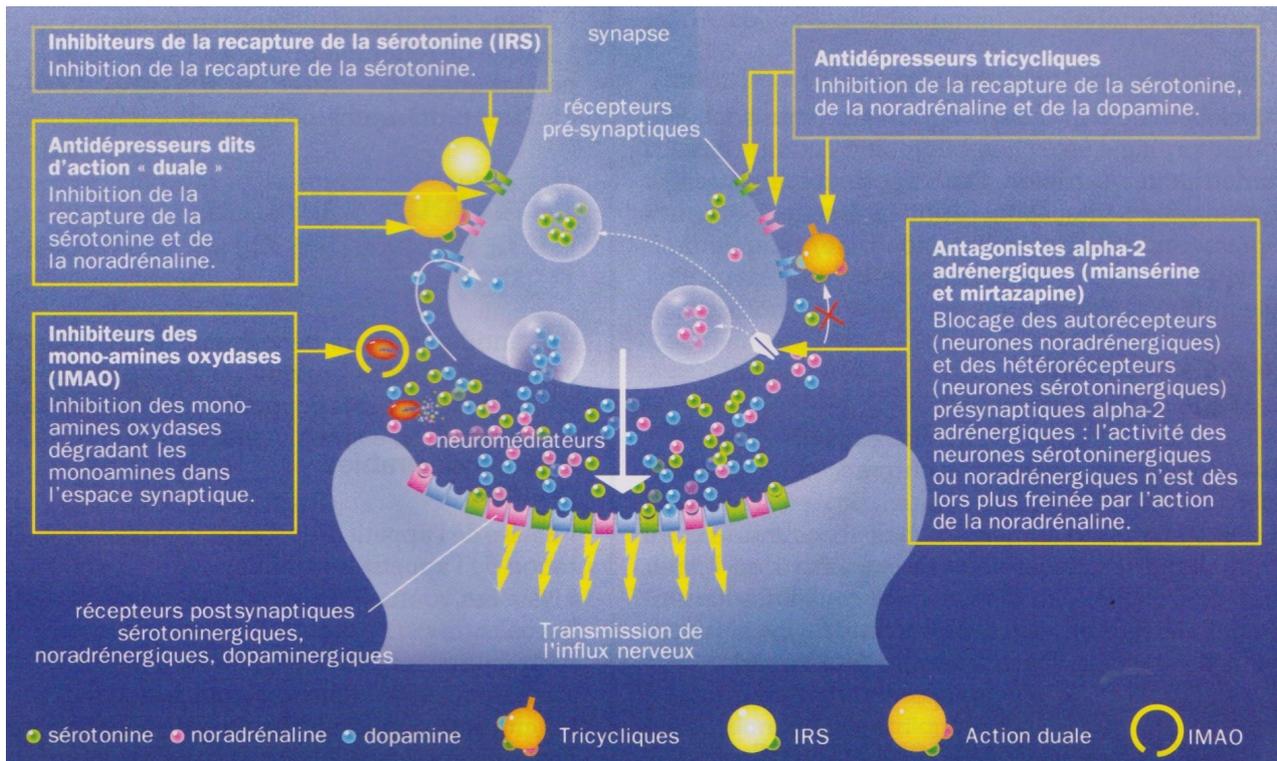


Figure 12. Mécanisme d'actions des principales familles d'antidépresseurs. [13]

2.3. Contre-indications

Les contre indications communes à toutes les familles d'antidépresseurs sont :

- épisode dépressif léger et de faible durée (<15jours)
- troubles bipolaires
- symptômes anxieux ou phobies

Pour les antidépresseurs tricycliques et les IMAO, on retrouve plus précisément :

- glaucome à angle fermé
- hypertrophie de la prostate
- insuffisance cardiaque

La prescription d'IRS et d'IRSNa est fortement déconseillée :

- en association avec un IMAO
- en cas d'hypertension artérielle sévère

2.4. Effets secondaires

Tricycliques

- Sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de la vision, rétention urinaire
- Somnolence diurne
- Hypotension orthostatique
- Tremblements, convulsions, sueurs nocturnes
- Prise de poids

IMAO

- Céphalées
- Troubles gastriques

IRS et IRSNa

- Prise de poids
- Troubles digestifs : nausées, diarrhées
- Troubles sexuels : diminution de la libido
- Troubles de la tension artérielle
- Troubles du sommeil

Figure 13. Liste non exhaustive des effets indésirables les plus fréquents des différents antidépresseurs

2.5. Voies d'administration

La seule classe d'antidépresseurs disponible en voie parentérale sont certains tricycliques. Seuls les IRSNa et les IMAO, ne sont disponibles qu'en comprimés ou gélules ; en effet, la solution buvable n'existe pas pour ces deux classes.

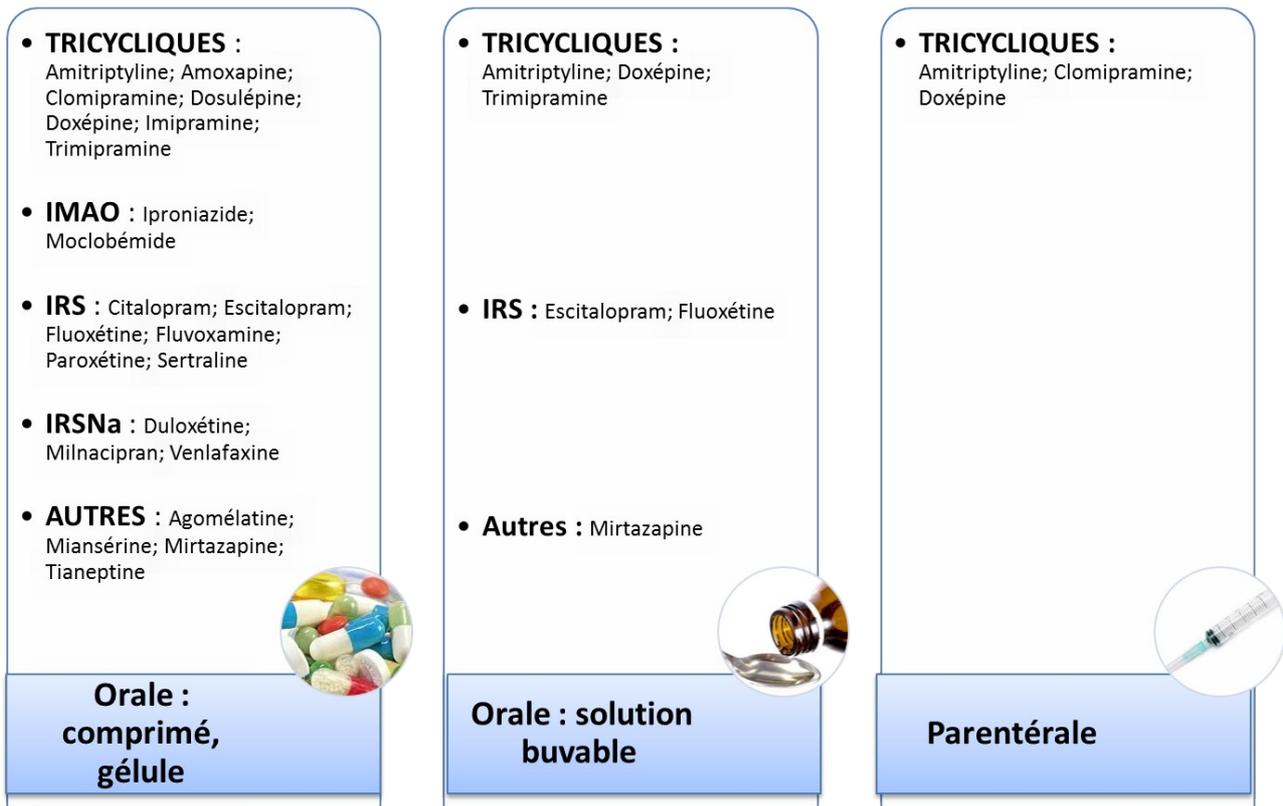


Figure 14. Les différentes formes galéniques des antidépresseurs

3- Les anxiolytiques

3.1. Classification et indications

Du latin « *anxiosus* » = qui inquiète ou tourmente, et du grec « *lisis* » = dissolution.

Aussi appelés « **tranquillisants** », les anxiolytiques sont le plus souvent représentés par la classe des benzodiazépines. Ils ont pour but de traiter les symptômes de l'anxiété (insomnie, tremblements, palpitations...). Il faut donc souvent les associer à d'autres traitements ou à un soutien psychologique pour traiter le fond du problème.

Leur prescription est normalement limitée à 12 semaines, pour éviter toute dépendance psychologique et/ou physique. De plus, l'arrêt du traitement doit être progressif et se faire par paliers pour éviter tout phénomène de rebond.

On retrouve une famille majoritaire, les benzodiazépines, qui ont remplacé au fil des années les barbituriques qui présentaient trop d'effets indésirables et une plus forte dépendance.

	DCI	Nom spécialité	Actions
BENZODIAZEPINES	Alprazolam	<i>XANAX</i> ®	- anxiété
	Bromazépam	<i>LEXOMIL</i> ®	
	Chlordiazépoxyde	<i>LIBRAX</i> ®	
	Clobazam	<i>URBANYL</i> ®	- crise d'angoisse
	Clonazépam	<i>RIVOTRIL</i> ®	
	Clorazépate	<i>TRANXENE</i> ®	- prévention et traitement du delirium tremens
	Clotiazépam	<i>VERATRAN</i> ®	
	Diazépam	<i>VALIUM</i> ®	
	Ethyl loflazépate	<i>VICTAN</i> ®	
	Lorazépam	<i>TEMESTA</i> ®	
	Nordazépam	<i>NORDAZ</i> ®	
	Oxazépam	<i>SERESTA</i> ®	
Prazépam	<i>LYSANXIA</i> ®		
AUTRES	Captodiame	<i>COVATINE</i> ®	- anxiété - crise d'angoisse
	Hydroxyzine	<i>ATARAX</i> ®	

Figure 15. Classification des anxiolytiques

3.2. Mécanisme d'action

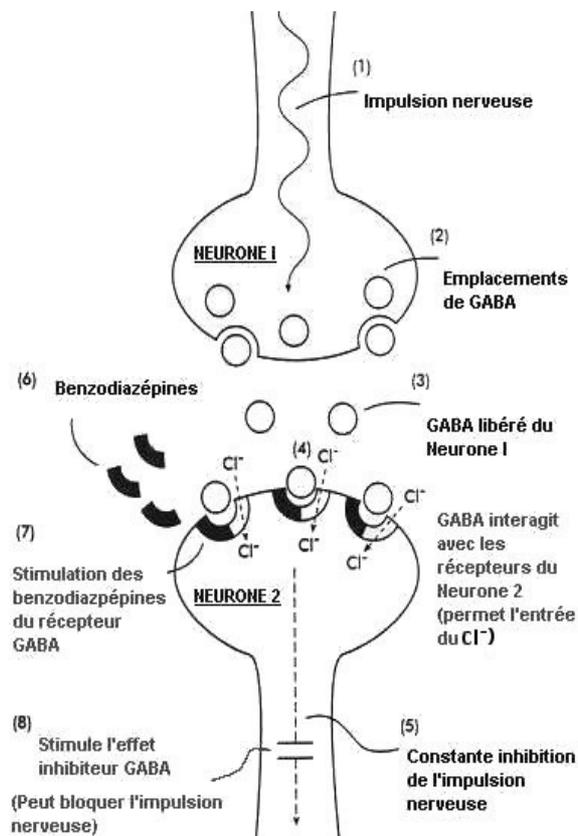


Figure 16. Mécanisme d'action des benzodiazépines. [14]

Les benzodiazépines facilitent les actions d'un neurotransmetteur physiologique l'acide gamma-aminobutyrique (=GABA). Ce dernier est un neurotransmetteur inhibiteur, il possède une action tranquillisante naturelle. Les benzodiazépines exercent elles aussi un effet inhibiteur et renforce ainsi l'action du GABA.

Le GABA se fixe sur ses récepteurs spécifiques (4), situés sur la face externe du neurone récepteur, ce qui a pour effet d'ouvrir les canaux chlorures. Le passage des ions Cl^- à l'intérieur du neurone rend ce dernier moins sensible aux autres neurotransmetteurs (adrénaline, sérotonine, dopamine...)

Les benzodiazépines se fixent elles aussi sur les récepteurs GABA (7), ce qui renforce l'action du neurotransmetteur GABA (8), plus d'ions Cl^- passent et rendent ainsi le neurone encore moins sensible à l'excitation des autres neurotransmetteurs.

3.3. Contre-indications

- conduite automobile ou autres machines
- alcool : majore l'effet de sédation

3.4. Effets secondaires

- somnolence, baisse de vigilance et hypotonie musculaire
- perte de mémoire
- risque d'accoutumance et /ou de dépendance dans le cadre d'un traitement long

3.5. Voies d'administration

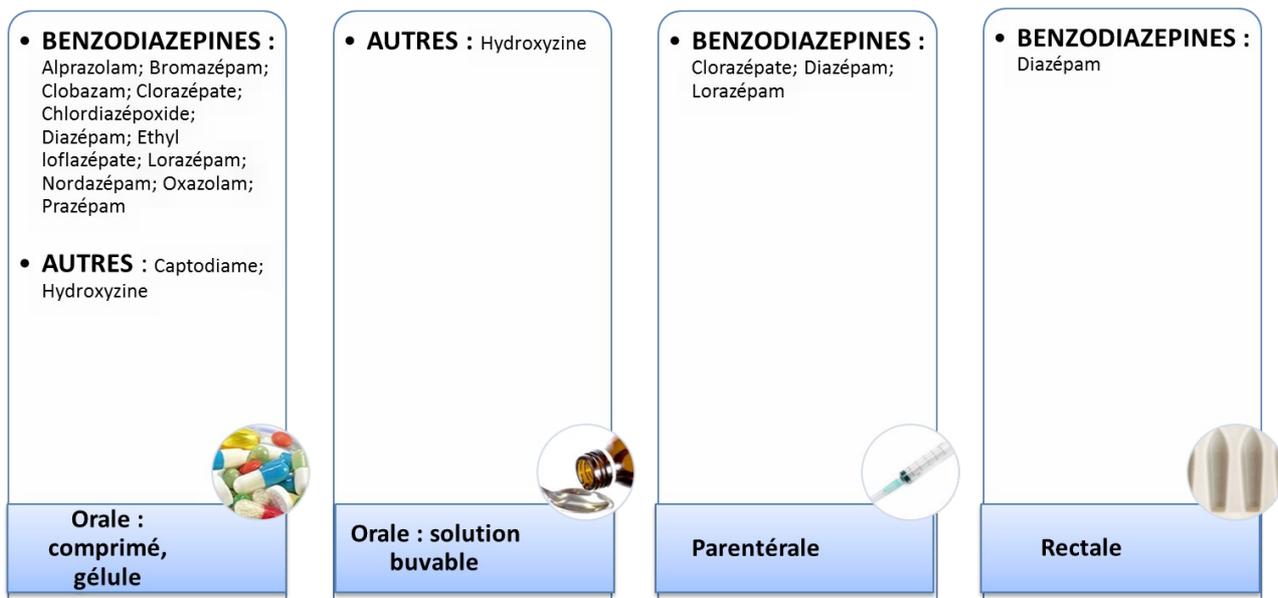


Figure 17. Les différentes formes galéniques des anxiolytiques

4- Les hypnotiques

4.1. Classification et indications

Du grec « *hypnos* » = sommeil.

Appelés plus couramment les « **somnifères** », ils font également majoritairement partis de la famille des benzodiazépines. Ils ont pour but de traiter les troubles du sommeil et de réguler la durée de ce dernier.

Leur durée de prescription est normalement limitée à 4 semaines pour réduire le phénomène d'addiction induit par cette classe pharmaceutique.

Comme pour les anxiolytiques, leur arrêt doit se faire progressivement.

	DCI	Nom de spécialité	Actions
BENZODIAZEPINES	Estazolam	<i>NUCTALON</i> ®	- insomnie occasionnelle
	Flunitrazépam	<i>ROHYPNOL</i> ®	
	Loprazolam	<i>HAVLANE</i> ®	
	Lormétazépam	<i>NOCTAMIDE</i> ®	
	Nitrazépam	<i>MOGADON</i> ®	
	Témazépam	<i>NORMISON</i> ®	
APPARENTES BZD	Zolpidem	<i>STILNOX</i> ®	- insomnie transitoire
	Zopiclone	<i>IMOVANE</i> ®	
ANTI-HISTAMINIQUES H1	Alimémazine tartrate	<i>THERALENE</i> ®	
	Doxylamine	<i>DONORMYL</i> ®	
	Prométhazine chlorhydrate	<i>PHENERGAN</i> ®	
AUTRES	Mélatonine	<i>CIRCADIN</i> ®	- insomnie primaire

Figure 18. Classification des hypnotiques

4.2. Mécanisme d'action

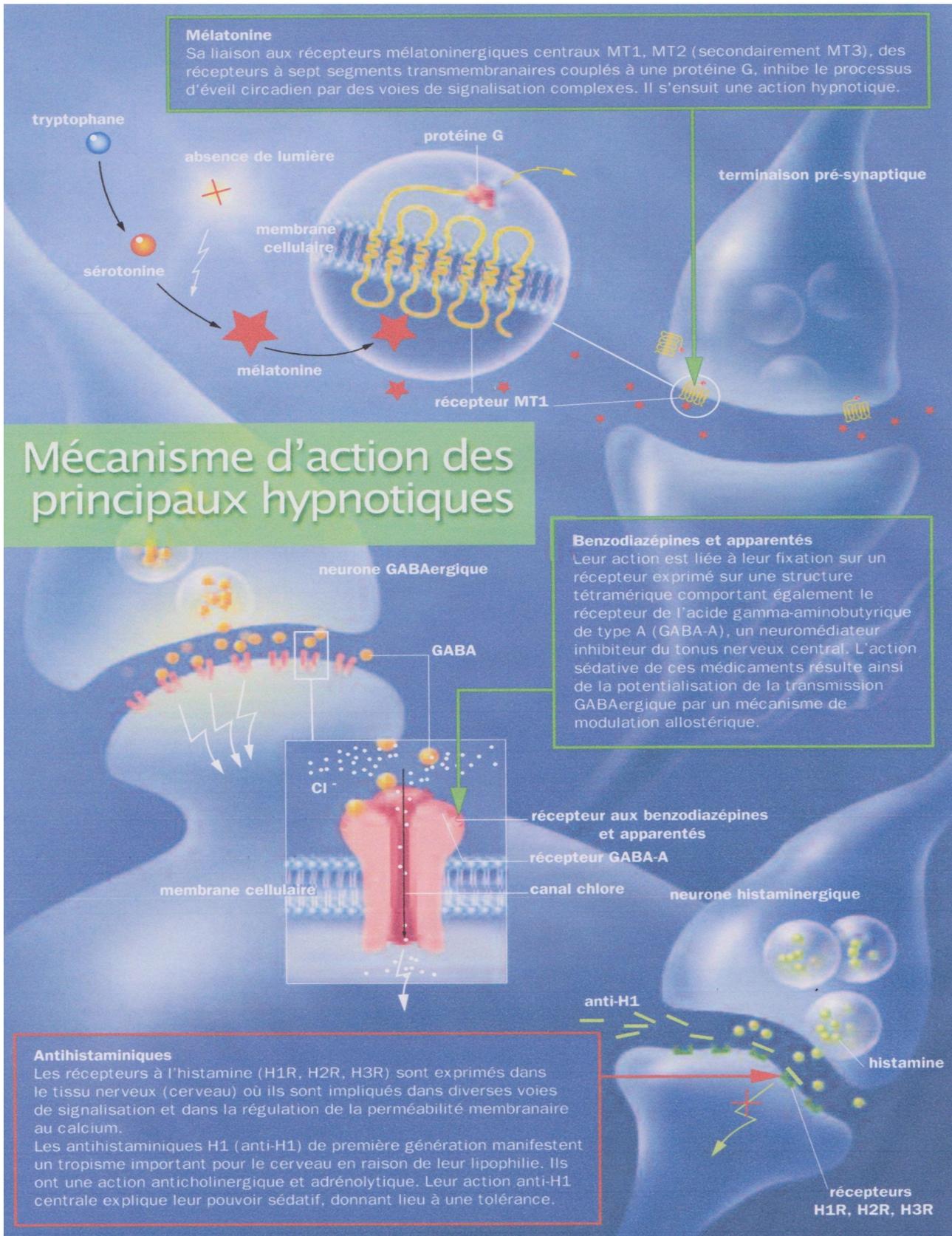


Figure 19. Mécanisme d'action des principales familles d'hypnotiques. [15]

Les antihistaminiques sont des hypnotiques faibles, dont l'action n'a pas été évaluée par des études fiables. Du fait de leurs nombreux effets indésirables, ces molécules sont donc à utiliser avec précaution ; d'autant plus pour la doxylamine qui ne nécessite pas d'ordonnance.

La mélatonine est une hormone produite par l'épiphyse, dont le taux augmente à la tombée de la nuit et connaît un pic entre 2 et 4h. Cette hormone physiologique régule donc notre cycle circadien (cycle veille/sommeil). Avec l'âge ce taux diminue, c'est pourquoi parfois une supplémentation thérapeutique peut être nécessaire pour lutter contre les insomnies chroniques.

4.3. Contre-indications

Benzodiazépines hypnotiques et apparentés :

- hypersensibilité
- insuffisance respiratoire, apnée du sommeil
- insuffisance hépatique
- myasthénie
- alcool

Antihistaminiques H1 :

- hypersensibilité
- enfant < 6ans
- agranulocytose
- trouble urétrorprostatique, glaucome à angle fermé
- alcool

Mélatonine :

- hypersensibilité
- maladie auto-immune
- enfant < 18ans
- insuffisance hépatique
- alcool

4.4. Effets secondaires

Effets indésirables les plus courants :

- somnolence, baisse de vigilance, hypotonie musculaire
- vertiges, fatigue
- céphalée
- anxiété, irritabilité
- constipation
- sécheresse des muqueuses

Effets indésirables à long terme :

- dépendance : anxiété, somnolence et tremblements en cas d'arrêt brutal du traitement
- accoutumance
- altération des capacités psychiques : mémorisation et apprentissage.

4.5. Voies d'administration

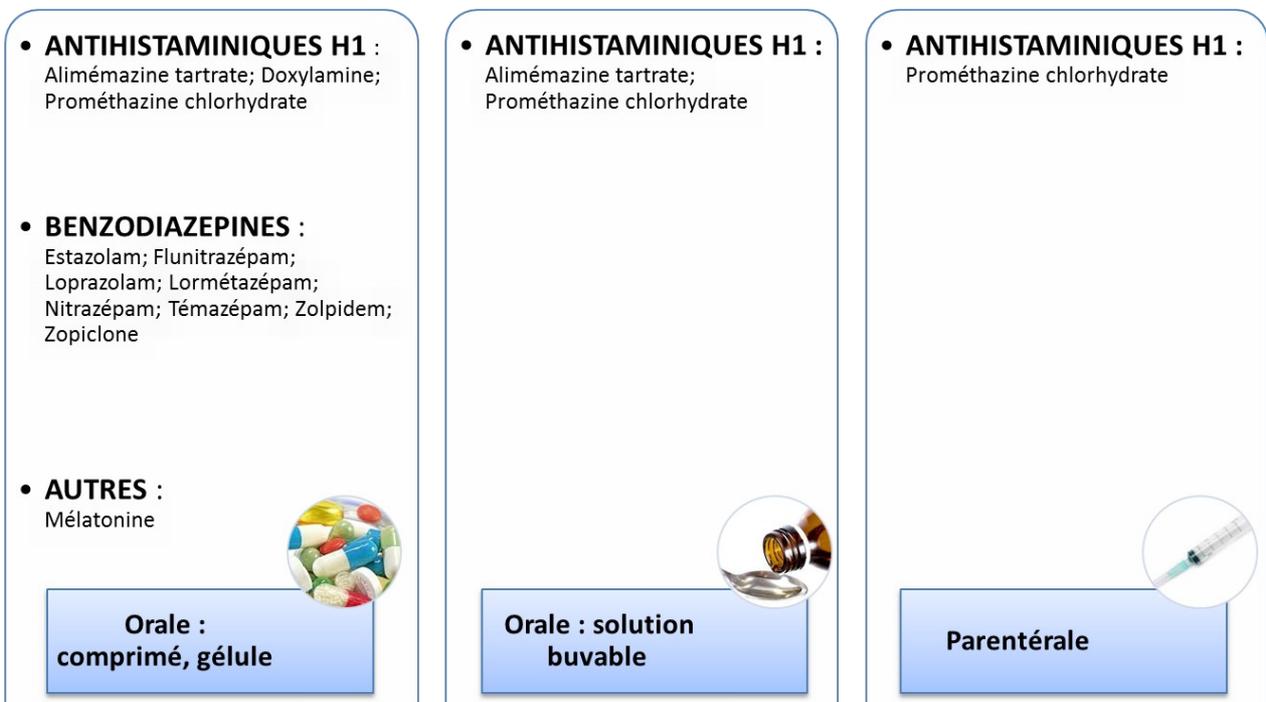


Figure 20. Les différentes formes galéniques des hypnotiques.

Remarque : les benzodiazépines hypnotiques n'existent que sous forme de comprimés ou gélules.

5- Les thymorégulateurs

5.1. Classification et indications

Du grec « *thumos* » = sentiment, humeur.

Aussi appelés « **normothymiques** », ces médicaments permettent de traiter les troubles bipolaires. Plus précisément, ils préviennent la survenue des épisodes aigus de cette pathologie, en réduisant la fréquence, la durée et l'intensité de ces épisodes.

	DCI	Nom spécialité	Actions
SELS DE LITHIUM	Carbonate de lithium	<i>TERALITHE</i> ®	<ul style="list-style-type: none"> - prévention des rechutes des troubles bipolaires - prévention des états schizo-affectifs - traitement curatif des états d'excitation maniaque
ANTIÉPILEPTIQUES	Carbamazépine	<i>TEGRETOL</i> ®	- prévention des rechutes dans les troubles bipolaires résistant au lithium
	Divalproate de sodium	<i>DEPAKOTE</i> ®	
	Lamotrigine	<i>LAMICTAL</i> ®	
	Valpromide	<i>DEPAMIDE</i> ®	<ul style="list-style-type: none"> - traitement des états d'excitation maniaque - prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire
AUTRES	Olanzapine	<i>ZYPREXA</i> ®	<ul style="list-style-type: none"> - traitement schizophrénie - traitement des épisodes maniaques modérés à sévères - prévention des récurrences chez les patients souffrant de troubles bipolaires

Figure 21. Classification des thymorégulateurs

5.2. Mécanisme d'action

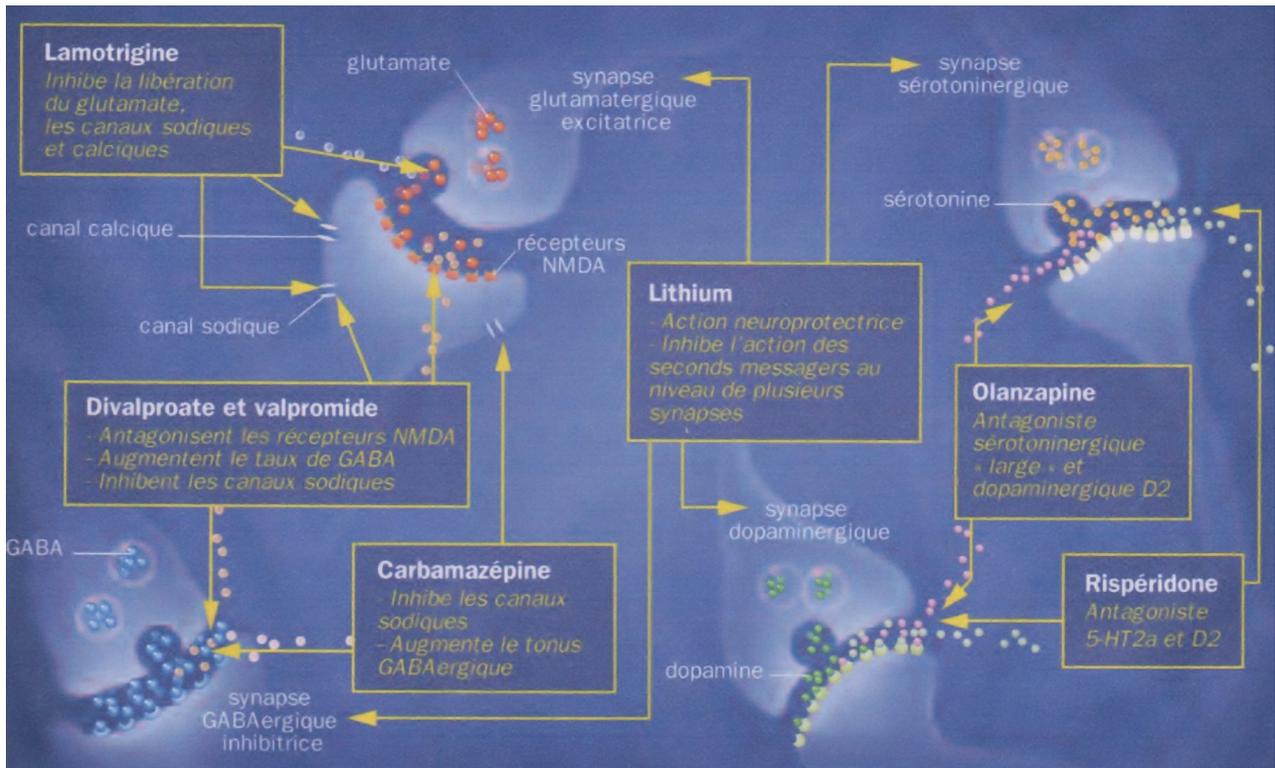


Figure 22. Mécanisme d'action des principaux thymorégulateurs. [16]

5.3. Contre-indications

Lithium :

- hypersensibilité
- insuffisance rénale chronique

Antiépileptiques :

- hypersensibilité
- problème cardiaque
- porphyrie hépatique

Olanzapine :

- hypersensibilité
- glaucome à angle fermé
- < 18ans

5.4. Effets secondaires

ANTIEPILEPTIQUES

- Atteintes hépatique, pulmonaire et cardiovasculaire.
- Troubles du système nerveux : agressivité, céphalées, hallucinations, vertiges.
- Troubles cutanés : éruption.
- Troubles gastro-intestinaux : anorexie, nausées, vomissements, sécheresse buccale.

LITHIUM

- Troubles mentaux : anxiété, difficultés de concentration, somnolence.
- Troubles du système nerveux : asthénie, céphalées, convulsions, syndrome sérotoninergique, tremblements, vertiges.
- Troubles cutanés : acné, éruption.
- Troubles musculaires : myasthénie, crampes.
- Troubles métaboliques : hyper ou hypothyroïdie, prise pondérale.

OLANZAPINE

- Troubles de l'état général : asthénie, hypersudation.
- Troubles du système nerveux : anxiété, céphalées, convulsions, insomnies, tremblements, vertiges.
- Troubles de la peau : éruption, érythème, photosensibilisation.
- Troubles génito-urinaires : aménorrhée, troubles de la libido, incontinence urinaire.
- Troubles cardiaque et respiratoire.

Figure 23. Liste non exhaustive des principaux effets indésirables des thymorégulateurs.

5.5. Voies d'administration

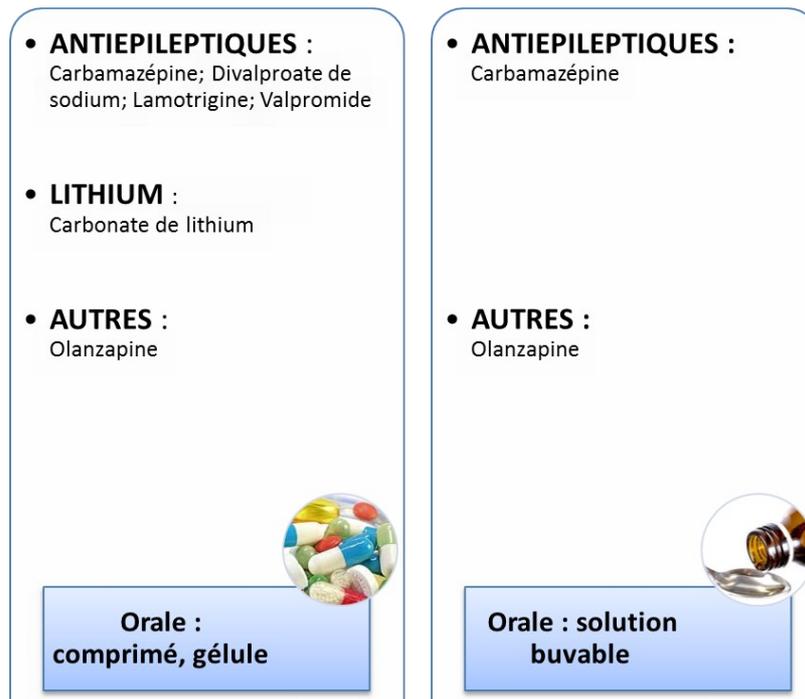


Figure 24. Les différentes formes galéniques des thymorégulateurs.

III. La consommation des psychotropes en France

Avant d'étudier en détail la consommation de psychotropes en France ; regardons cette consommation en Europe.

✓ **État des lieux de la consommations des psychotropes en Europe, en 2009 :**

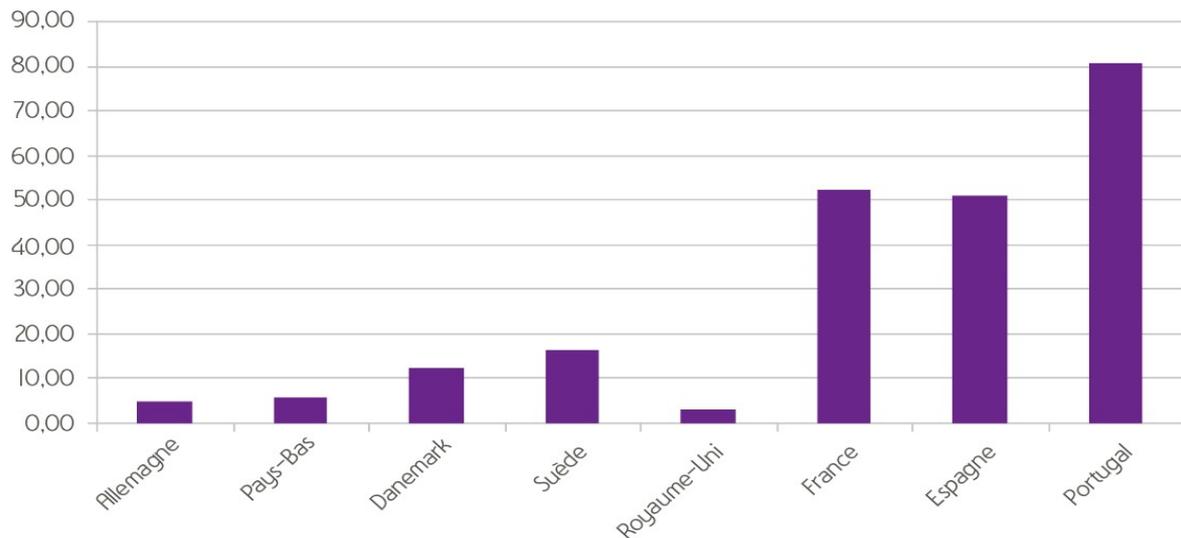


Figure 25. Consommation des anxiolytiques dans certains pays d'Europe (en DDJ/1000hab/j) [17]

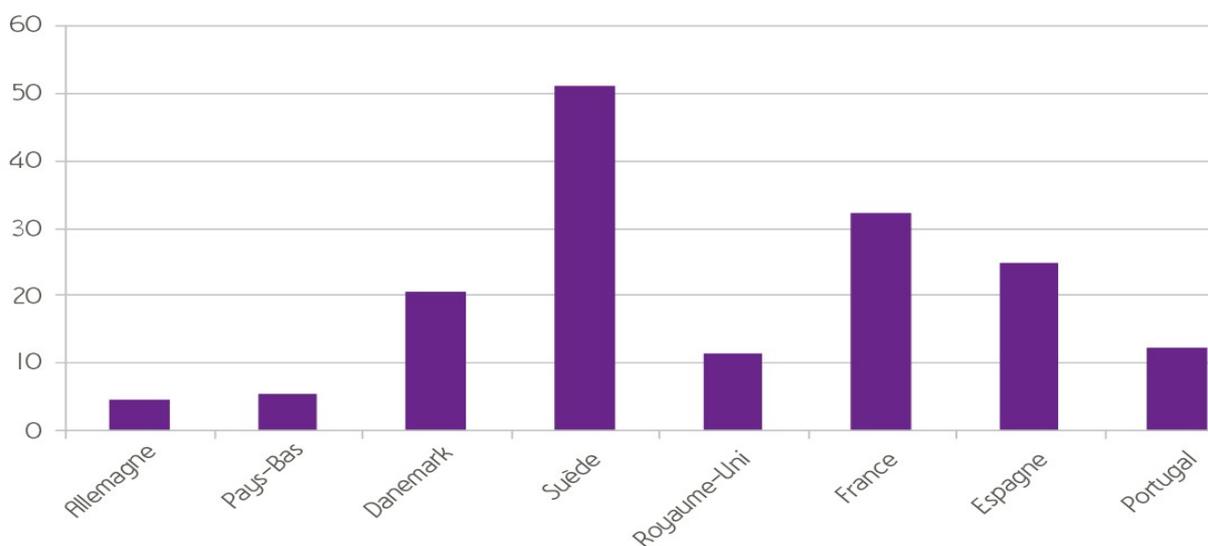


Figure 26. Consommation des hypnotiques dans certains pays d'Europe (en DDJ/1000hab/j) [17]

Remarques :

- la Belgique et l'Italie n'apparaissent pas dans cette étude car ils ne publient pas leurs résultats.
- DDJ = Doses Définies Journalières, correspond à une posologie de référence pour gommer les différences de conditionnement et de dosage qu'il existe entre les différents pays. De plus, la mesure DDJ est divisée par le nombre total d'habitants pour pouvoir comparer cette mesure.

La France est donc le 2ème plus gros consommateur d'anxiolytiques (50 DDJ) et d'hypnotiques (35 DDJ) d'Europe.

✓ **État des lieux de la consommation de psychotropes en France, en 2010 :**

En 2010, 18% des 18-75ans déclaraient avoir pris au moins un médicament psychotrope au cours de l'année. Étudions la répartition de cette consommation en fonction des différentes familles de psychotropes que nous venons d'étudier :

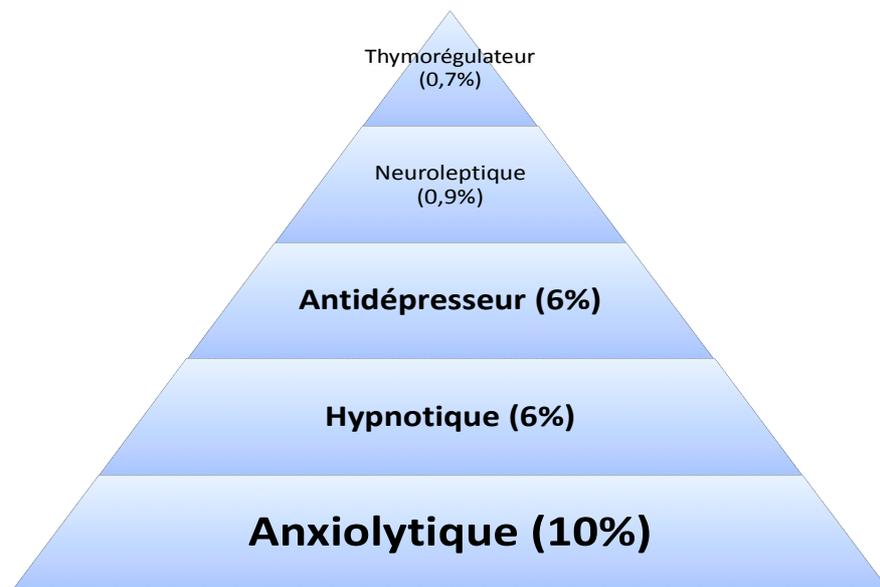


Figure 27. Pyramide représentant la consommation de psychotropes en France en 2010.

A noter que l'usage de psychotropes est nettement plus importante chez la femme (23%) que chez l'homme (13%) ; et augmente avec l'âge de ces dernières : 11% pour les 18-25ans, pour 33% pour les 64-74ans.

Quelques chiffres pour l'année 2010 :

- **134 millions de boîtes** de benzodiazépines vendues en France
- **183 millions d'euros** de chiffre d'affaire : soit 0,7% du montant total des ventes de médicament en France
- **20%** de la population a consommé au moins une fois un psychotrope au cours de l'année
- **7 mois** représente le temps médian pour un traitement anxiolytique ou hypnotique

Ce dernier chiffre soulève bien des questions car un anxiolytique ou un hypnotique n'est normalement prescrit que pour un traitement de courte durée : 12 semaines pour les anxiolytiques et 4 semaines pour les hypnotiques. [17]

✓ État des lieux pour l'année 2012 :

Les benzodiazépines restent la classe de psychotropes la plus consommée en France actuellement. En effet, selon le dernier rapport de l'ANSM, publié début janvier 2014, 131 millions de boîtes ont été vendues en France en 2012 ; ce qui représente 4% de la consommation totale de médicaments en 2012 ! [18]

Quelques chiffres pour l'année 2012 :

- **131 millions de boîtes** vendues (contre 134 millions en 2010)
- **11,5 millions de français** ont consommé au moins une fois une benzodiazépine en 2012
- **2/3** des consommateurs sont des femmes
- **90%** des prescriptions de benzodiazépines sont faites par des médecins généralistes

Mesures particulières prises en 2012 et 2013 pour trois benzodiazépines :

- clonazépan : conditions de délivrance restreintes, prescription initiale neurologue ou pédiatre nécessaire
- tétrazépan : après évaluation du rapport bénéfice/risque, il a été décidé de le retirer du marché en juillet 2013
- flunitrazépan : retrait du marché en septembre 2013, pour des raisons commerciales

En conclusion, la France est l'un des plus gros consommateurs de psychotropes en Europe.

La classe médicamenteuse la plus consommée sont les benzodiazépines et notamment les anxiolytiques. La consommation des ces dernières entre 2010 et 2012 est sensiblement la même. Ces rapports soulèvent cependant le problème de surconsommation des psychotropes ainsi que le problème de la durée de prescription des psychotropes qui ne s'aligne pas sur les recommandations officielles. Ces phénomènes représentent un réel problème de santé publique dont nous allons étudier un aspect néfaste dans la prochaine partie avec une enquête sur « les intoxications aux psychotropes ».

DEUXIEME PARTIE :

ENQUÊTE

A. Présentation de l'enquête

I. Contexte et objectif de l'étude

Il s'agit d'une enquête épidémiologique descriptive rétrospective à partir de dossiers de patients pris en charge par les urgences du CHU de POITIERS, pour une intoxication aux psychotropes. Cette étude s'étend sur une période de trois mois, de janvier 2011 à fin mars 2011.

Le but de cette enquête est d'étudier les données épidémiologiques et le suivi médical de ces patients. Pour ce faire, nous avons recueilli des données sur le patient, sur l'intoxication en elle-même et enfin sur la prise en charge aux Urgences.

Objectifs de l'enquête :

- **Décrire les caractéristiques des cas d'admissions au CHU de Poitiers pour intoxications accidentelles ou volontaires aux psychotropes :**
 - dresser le profil des patients
 - établir les caractéristiques des intoxications

- **Réaliser un classement des psychotropes les plus couramment utilisés lors des intoxications et étudier la prise en charge des patients.**

II. Méthodologie

Les dossiers ont été recueillis au CEIP dans le service de Pharmacologie Clinique et vigilance (Pr. Perault-Pochat) de POITIERS grâce au logiciel « Résurgences ». Ce dernier enregistre toutes les entrées faites aux urgences adultes et pédiatriques, en précisant l'identité du patient, le motif d'admission, les antécédents médicaux ainsi que toute la prise en charge médicale effectuée.

Ce logiciel permet donc une traçabilité des dossiers et le recueil de données épidémiologiques nécessaires aux enquêtes de pharmaco et toxicovigilance.

Les données ont été obtenues à partir des codes PMSI pour le diagnostic principal

« Intoxications par médicaments psychotropes » dans la base de données de « Résurgences ».

– **Population de l'étude**

Les dossiers des patients ont été récoltés de manière exhaustive au cours des mois de janvier 2011 (32 dossiers), février 2011 (32 dossiers) et mars 2011 (43 dossiers) ce qui représente au total 107 dossiers. A noter, qu'un même patient est retrouvé au cours de trois intoxications distinctes, l'échantillon étudié est donc composé de 105 patients au total.

L'âge des patients varie de 2 ans à 84 ans, et la moyenne d'âge est de 39 ans.

– **Critères d'exclusion**

Nous avons exclu tous les dossiers qui n'étaient pas exploitables par manque d'informations dans le dossier du patient (soit cinq dossiers au total). Le manque d'informations pouvait soit concerner le patient, soit concerner l'intoxication et parfois même les deux données.

Nous avons également exclu tous les dossiers mal classés et dont le médicament concerné n'était pas un psychotrope (soit 1 dossier concernant une jeune fille qui avait pris deux boîtes entières d'Euphytose®)

– **Principales variables recueillies**

Trois grands axes ont été étudiés : le patient, l'intoxication et la prise en charge. Avec pour chacun différents critères :

- **données socio-démographiques du patient** : âge, sexe, zone d'habitation, dépendances, antécédents médicaux.
- **caractéristiques de l'intoxication** : moment, lieu, nature, motifs, mono ou polymédicamenteuse, association éthylique, médicaments incriminés, gravité
- **prise en charge** : dosage du toxique, dosage éthylique, symptômes, traitement.

B. Résultats de l'enquête et discussion

I. Données socio-économiques

1- Sexe des patients

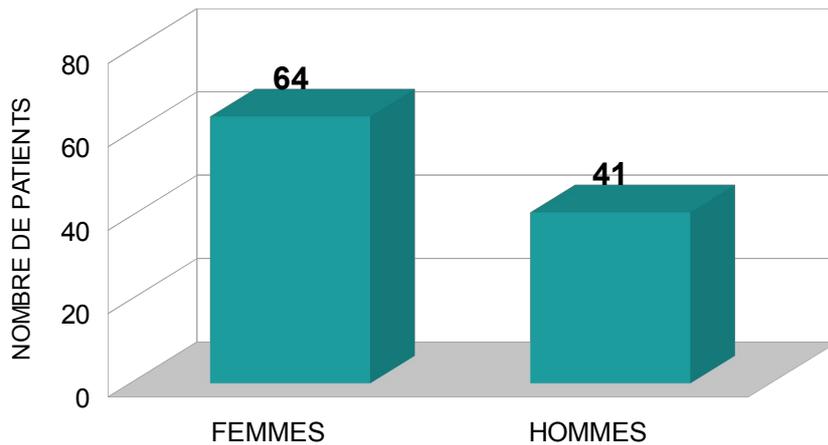


Figure 28. Répartition des patients selon leur sexe (n=105)

La figure ci-dessus représente la répartition des patients de l'étude en fonction de leur sexe.

Une majorité de femmes est retrouvée dans l'étude, 61% pour 39% d'hommes. Nous arrivons donc à la même observation que dans le rapport des centres antipoisons de 2006 évoqué dans la partie « intoxications volontaires ».

Discussion :

Dans notre enquête, les intoxications aux psychotropes concernent majoritairement les femmes ; même si la proportion d'hommes concernés n'est pas négligeable.

2- Âge des patients

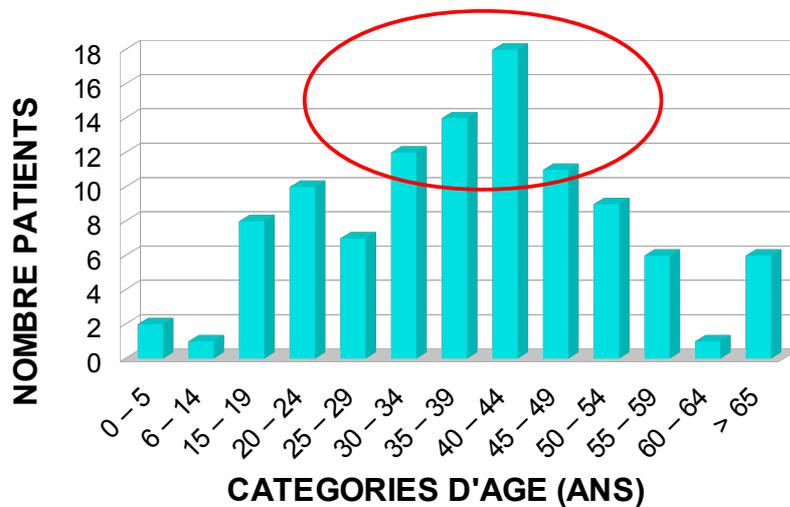


Figure 29. Age des patients de l'étude (n=105)

Les patients se situant dans la tranche d'âge 40 – 44 ans sont les plus représentés dans l'étude (18%). En règle générale, la majorité des patients ont entre 30 et 50ans (55%).

3- Zones d'habitation : urbaine / rurale

Selon la définition de l'INSEE d'une ville urbaine :

« On appelle unité urbaine une commune ou un ensemble de communes présentant une zone de bâti continu (pas de coupure de plus de 200 mètres entre deux constructions) qui compte au moins 2 000 habitants » ; nous avons classé comme « villes urbaines » celles qui comptent plus de 2000 habitants, et comme « villes rurales », celles qui n'atteignent pas ce seuil.

(Annexe n° 1)

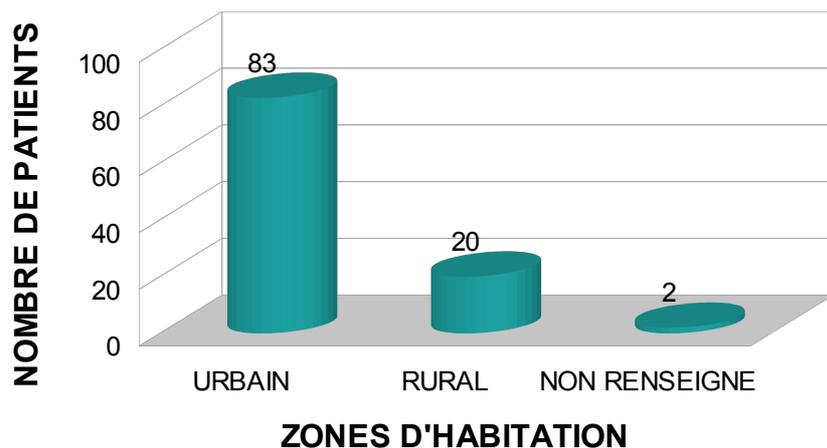


Figure 30. Répartition des patients en fonction de leur lieu d'habitation (n=105)

La majorité des patients de l'étude vivent dans une zone urbaine. Cela s'explique également par le fait que la Vienne est le département le plus urbanisé de la région, avec 59% de la population qui habite en ville. [19]

4 - Antécédents médicaux

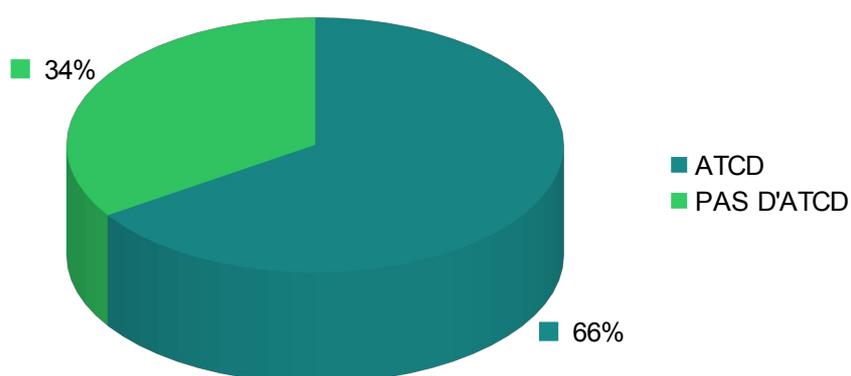


Figure 31. Pourcentage de patients présentant des antécédents médicaux (n=105)

Une majorité de patients de l'étude présente des antécédents médicaux. Ces derniers sont variés, on retrouve aussi bien des antécédents chirurgicaux (valve cardiaque, thyroïdectomie...), médicaux (cancers), des pathologies chroniques (diabète, cardiaques...) mais surtout beaucoup d'antécédents de maladies psychiatriques (34%) avec dépression, schizophrénie...

5- Antécédents d'alcoolisme ou de tabagisme chronique

- Éthylisme :

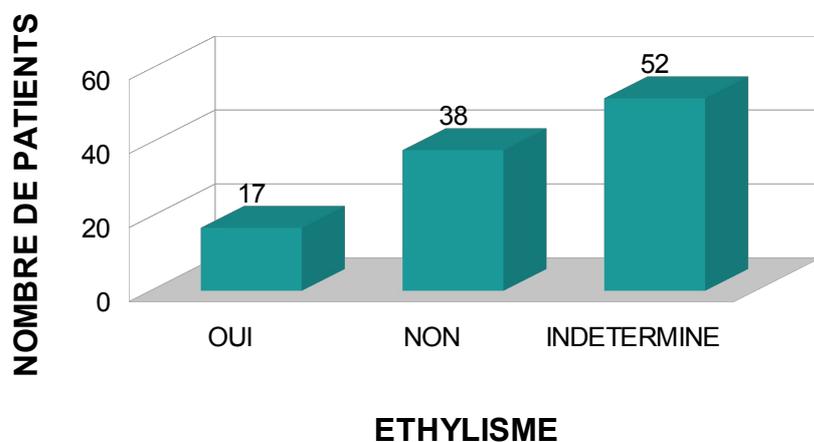


Figure 32. Répartition des patients éthyliques ou non dans l'étude (n=105)

- Tabagisme :

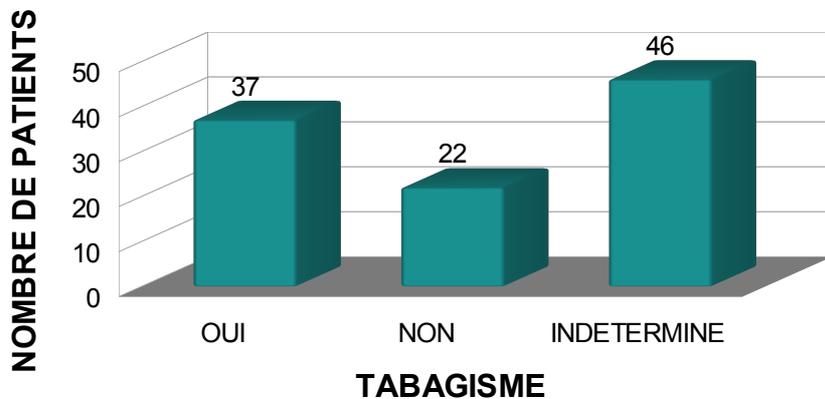


Figure 33. Répartition des patients fumeurs et non fumeurs de l'étude (n=105)

Discussion :

Malgré le peu de dossiers mentionnant clairement un antécédent d'alcoolisme ou de tabagisme chronique chez les patients de notre enquête, nous pouvons néanmoins relever 17 patients (16%) alcooliques chroniques et 37 patients (35%) fumeurs.

– **Profil des intoxiqués : majoritairement des femmes (61%), d'âge compris entre 30 et 44ans, vivant en milieu urbain et ayant des antécédents médicaux, en particulier psychiatriques.**

– Renseignements sur l'intoxication

1- Jour et heure d'arrivée aux urgences

1.1. Jour

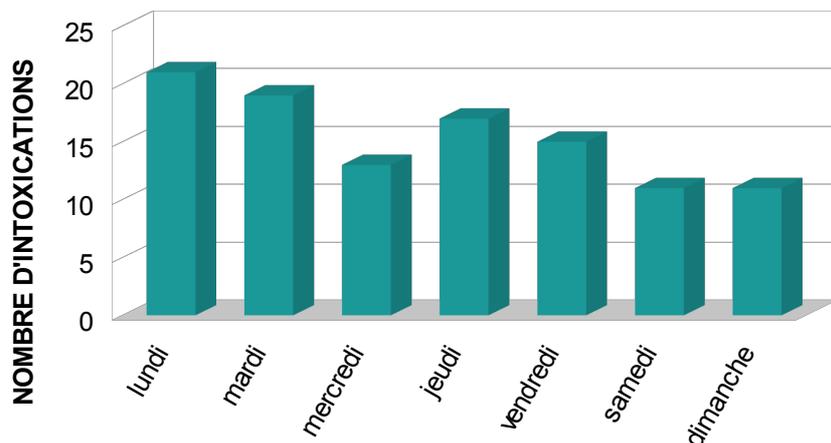


Figure 34. Répartition des intoxications dans la semaine (n=107)

La majorité des cas d'intoxications aux psychotropes a lieu en semaine (69%) et 22% des cas se concentrent le week-end. Nous pouvons également constater que la majorité des intoxications volontaires ont lieu en début de semaine (lundi et mardi) pour décroître tout au long de la semaine.

1.2. Heure

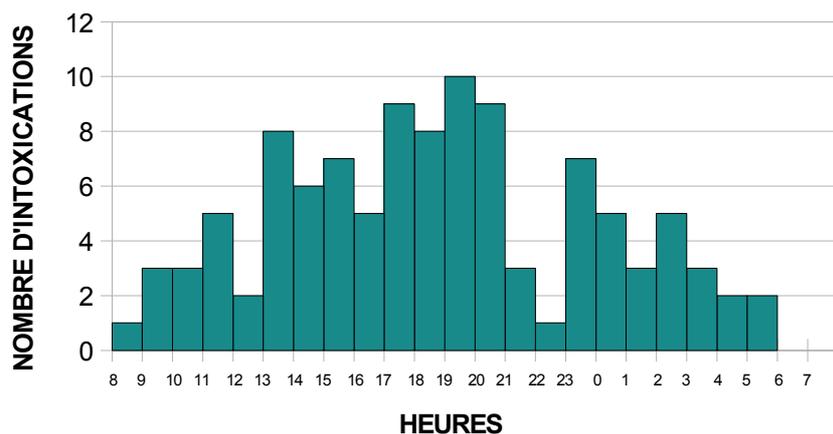


Figure 35. Répartition des intoxications dans la journée (n=107)

Les intoxications aux psychotropes ont principalement lieu en journée. Cependant, dans une part importante de cas (19%), le moment précis de l'intoxication médicamenteuse n'était soit pas spécifié dans le dossier, soit inconnu de l'équipe soignante.

2- Lieu de l'intoxication

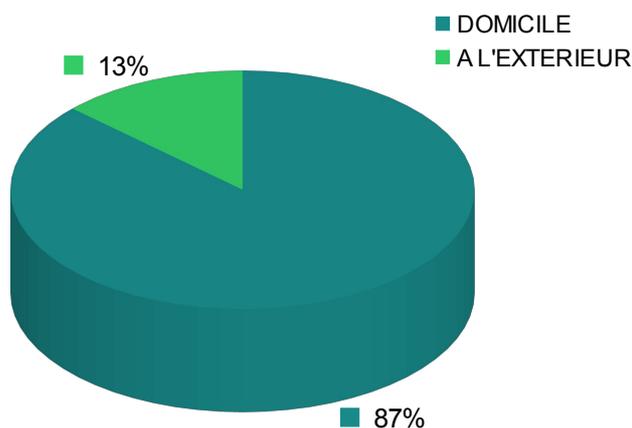


Figure 36 . Répartition des intoxications en fonction du lieu (n=107)

La majorité des intoxications aux psychotropes ont lieu au domicile des patients (87%).

Discussion :

Pour 13% des patients, on retrouve des lieux concernant cette intoxication divers et variés tels que le milieu professionnel, dans une voiture ou dans des lieux publics (gare, voie publique).

Même si les méthodes utilisées par les centres antipoisons, dans le rapport de 2006, ne sont pas exactement les mêmes que pour cette étude, la tendance observée est semblable, puisque le rapport mentionnait que 86,1% des intoxications volontaires avaient eu lieu au domicile du patient.

3- Nature de l'intoxication : volontaire / accidentelle

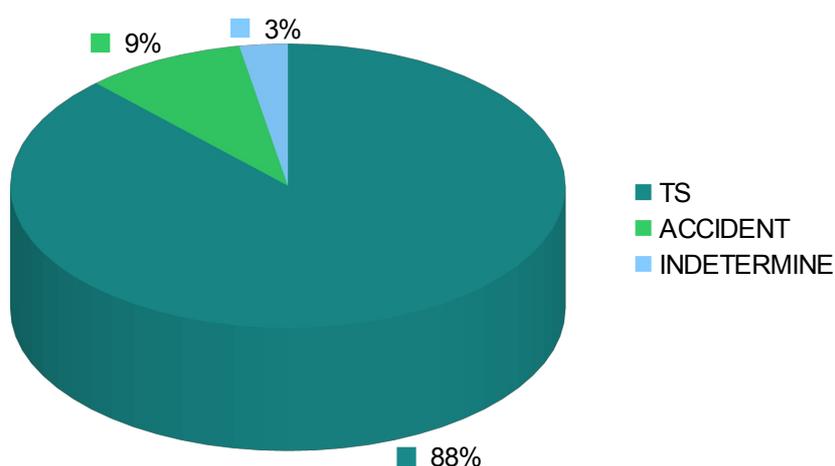


Figure 37. Répartition de la nature des intoxications (n=107)

La très grande majorité des intoxications aux psychotropes est de nature volontaire (88% des dossiers). Seuls 9% de ces intoxications résultent d'un accident (ingestion de psychotropes par un enfant, erreur de posologie ou de traitement de la part de personnes âgées).

Dans le cas où le patient n'a pas clairement expliqué les circonstances de l'intoxication ou dans le cas où l'état du patient ne permettait pas un interrogatoire médical, nous avons classé les dossiers comme « indéterminés ».

Discussion :

La grande partie des patients se retrouvant aux urgences du CHU pour une intoxication aux psychotropes, a agit dans un but suicidaire. La faible proportion d'intoxications accidentelles retrouvée dans cette étude peut surprendre mais s'explique par le fait que ces dernières sont souvent prises en charge par le médecin traitant (erreur que d'un médicament) ou ne nécessite parfois aucune prise en charge médicale.

4- Intoxications volontaires : les motifs

76% des patients admis aux urgences du CHU de Poitiers pour intoxication volontaire aux psychotropes déclaraient avoir des problèmes. 14% affirmaient n'avoir aucun problèmes particuliers et dans 10% des dossiers, la notion de « problème » n'apparaissait pas.

Quels sont donc les principaux motifs des intoxications volontaires ?

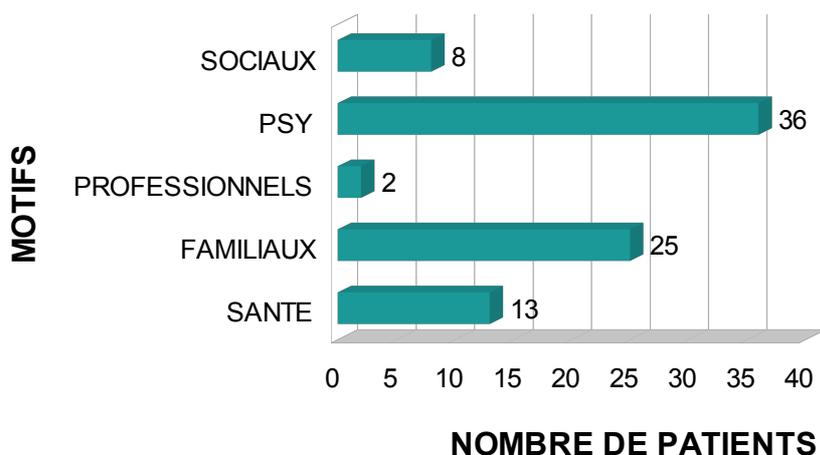


Figure 38 . Les différents motifs de l'intoxication (n=84)

Discussion :

Les problèmes psychiatriques sont les principaux retrouvés dans les dossiers des patients (43%), qu'il s'agisse aussi bien d'un mal être, d'une dépression chronique ou de maladies psychiatriques telles que la schizophrénie ou la démence.

Les problèmes familiaux tiennent la 2ème place (30%) avec principalement des soucis conjugaux.

En effet, de nombreux cas de ruptures sentimentales sont évoqués dans les problèmes familiaux. On retrouve aussi la mésentente parents / enfants et les conflits qu'elle engendre.

Un cas concerne une rupture totale avec la sphère familiale, et donc une vie en foyer.

Les problèmes médicaux évoqués précédemment dans la partie « antécédents médicaux » tiennent une place importante dans les causes d'intoxication volontaire (15%). En effet, il s'agit souvent de personnes désarmées face à une pathologie chronique difficile au quotidien (diabète) ou face à une pathologie potentiellement létale (cancer).

Les problèmes sociaux sont uniquement représentés par des problèmes financiers.

Les problèmes professionnels relèvent soit de conditions de travail jugées trop difficiles par le patient (1 cas) ou un licenciement (1 cas).

Remarque : quelques patients se retrouvent dans plusieurs catégories.

- **L'intoxication se déroule le plus souvent au domicile du patient (87%), la journée (53%) et en semaine (69%). Il s'agit majoritairement d'une intoxication volontaire (88%).**
- **Pour les cas d'intoxications volontaires, les patients consomment les médicaments psychotropes en raison de pathologies psychiatriques (43%), de problèmes familiaux (30%) ou de problèmes dus à une pathologie chronique, de problèmes sociaux ou professionnels.**

5- Récidive(s)

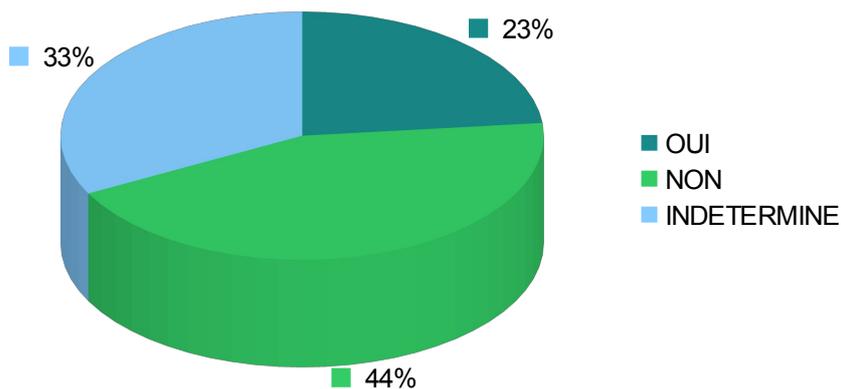


Figure 39. Représentation du nombre de récurrences (n=107)

On note qu'une grande partie des intoxications (23%) sont en fait des récurrences ; même si pour la majorité des cas étudiés, il s'agit d'une primo intoxication. Ce chiffre non négligeable de 23% de récidivistes, nous amène à nous interroger sur le suivi psychologique et médical de ces patients, même s'il faut rester prudent avec ces chiffres. En effet, la fiabilité du discours du patient à son arrivée aux urgences n'est pas toujours certaine.

6- Liste des médicaments psychotropes incriminés

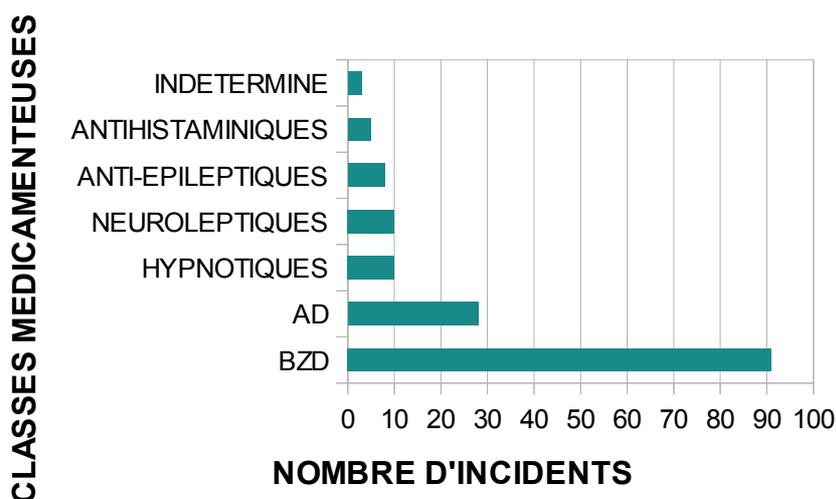


Figure 40. Les différentes classes de psychotropes incriminés dans les intoxications

Rang	Nombre de cas	Classe médicamenteuse	Spécialités les plus retrouvées
1	66	BZD anxiolytiques	- bromazépam : 29 cas - alprazolam : 14 cas - oxazépam : 12 cas - lorazépam : 5 cas
2	28	ATD	- escitalopram : 5 cas - venlafaxine : 4 cas - amitriptyline : 3 cas - milnacipran : 2 cas - sertraline : 2 cas
3	14	Dérivés BZD	- zolpidem : 11 cas - zopiclone : 3 cas
4	6	Neuroleptiques	- risperidone : 1 cas - cyamémazine : 4 cas - aripiprazole : 1 cas
5	5	Hypnotiques	- Mépronizine® (retiré du marché en janvier 2012) : 4 cas - Noctran® (retiré du marché en octobre 2011) : 1 cas
6	5	Anti histaminiques	- alimémazine : 3 cas - hydroxyzine : 2 cas
7	3	Indéterminé	
8	1	Anti-épileptiques	- carbamazépine : 1 cas

Figure 41. Classement des différentes familles de psychotropes incriminés.

Les médicaments psychotropes en cause sont les benzodiazépines et apparentés (91 cas), puis les antidépresseurs (28 cas) et les hypnotiques (10 cas).

Pour les benzodiazépines, on retrouve majoritairement les benzodiazépines anxiolytiques (bromazépam, alprazolam, lorazépam et oxazépam), qui est une des classes de psychotropes la plus prescrite par les médecins en France (50,2% des benzodiazépines prescrites en 2010). [17]

7- Intoxications mono ou polymédicamenteuses

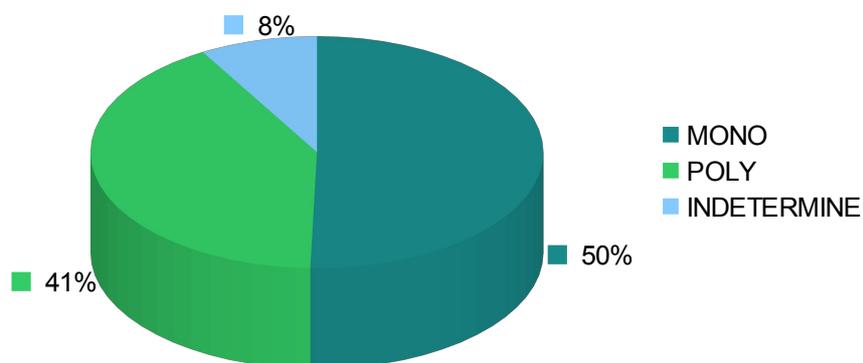


Figure 42. Répartition des intoxications mono et polymédicamenteuses dans l'étude (n=107)

Notons l'importance des intoxications polymédicamenteuses (41%) retrouvées dans cette étude. Nous retrouvons souvent des associations de benzodiazépines, avec par exemple l'oxazolam (BZD anxiolytique) et le zopiclone (BZD hypnotique) ou encore le bromazépam (BZD anxiolytique) et le zolpidem (BZD hypnotique). Parfois, il peut s'agir de l'association de classes médicamenteuses très différentes comme la paroxétine (antidépresseur) avec l'alprazolam (BZD anxiolytique).

8- Association avec alcool

Dans 26% des dossiers, les patients avouent avoir consommé de l'alcool lors de l'intoxication. L'étude, elle, révèle que sur 107 intoxications, un dosage d'alcoolémie a été effectué pour 61 patients. Sur ces 61 dosages, 19 se sont avérés positifs soit 17% des dossiers.

Discussion :

On constate donc que dans seulement 57% des cas, un dosage éthylique a été effectué.

La question du dosage systématique de l'alcoolémie du patient à son arrivée aux Urgences est ici, soulevée ; cette donnée serait intéressante pour la prise en charge du patient et pour les études épidémiologiques.

En effet, l'alcool peut :

- modifier le tableau clinique classique lors d'une intoxication par une molécule
- accélérer ou ralentir les effets toxiques
- modifier la prise en charge du patient

9- Dosage toxicologique

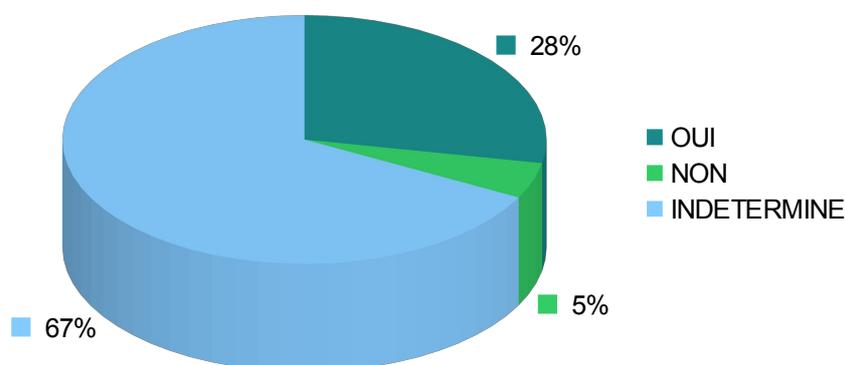


Figure 43. Nombre de dosages toxicologiques réalisés (n=107)

Dans seulement 33% des dossiers, un dosage toxicologique a été réalisé et confirme bien la prise de médicaments psychotropes par les patients.

La question du dosage toxicologique systématique lors de l'arrivée d'un patient présentant une intoxication aiguë se pose donc.

L'analyse toxicologique n'est en fait préconisée que dans certains cas :

- si elle est de nature à modifier la prise en charge du patient (médicament ingéré avec une marge thérapeutique étroite).
- si elle oriente la thérapeutique (cas des polyintoxications)
- si la personne est dans l'incapacité de fournir le nom des spécialités ingérées.
- si le tableau clinique ne correspond pas à celui du médicament incriminé.

Les analyses toxicologiques restent chères et ne sont donc réalisées que dans les cas évoqués précédemment.

10- Psychotropes prescrits dans un cadre thérapeutique

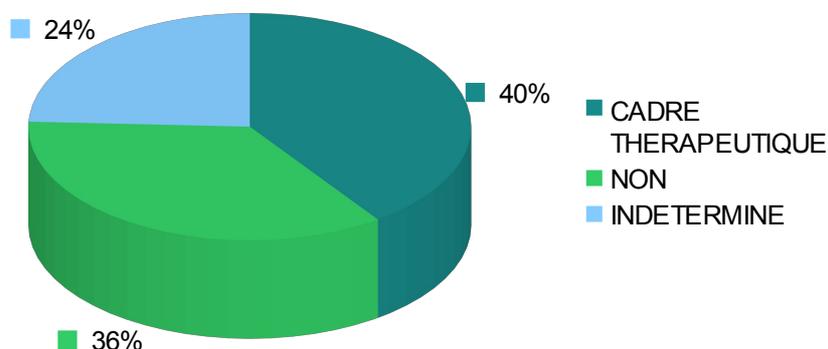


Figure 44. Nombre de psychotropes retrouvés dans un cadre thérapeutique (n=107)

Dans 40% des dossiers, les psychotropes consommés sont habituellement utilisés par les patients dans un cadre thérapeutique.

Ce qui ouvre un certain nombre d'interrogations concernant les 36% qui ont utilisé des psychotropes hors cadre thérapeutique :

- comment se sont-ils procurés ces médicaments ?
- Existe-t-il une automédication pour ce type de médicaments ?
- les contrôles lors des délivrances sont-ils suffisants ?
- la durée maximale de délivrance pour certaines classes médicamenteuses n'est-elle pas trop longue ?

- Il s'agit majoritairement d'une intoxication mono-médicamenteuse (50%) dont le psychotrope incriminé est prescrit dans 40% des cas dans un cadre thérapeutique. Une proportion non négligeable (23%) des intoxications aux psychotropes se révèle être des récives de ce type d'intoxication.
- Dans un quart des dossiers (26%), la prise d'alcool est associée à la prise médicamenteuse.
- Les médicaments psychotropes en cause sont essentiellement les benzodiazépines (91 cas) et plus spécifiquement les benzodiazépines anxiolytiques puis les antidépresseurs (28 cas) et les hypnotiques (10 cas).

11- Prise en charge

11.1. Symptomatologie

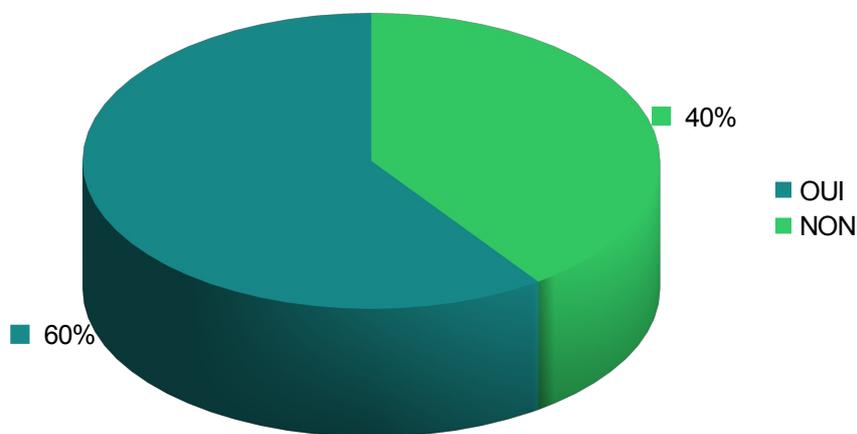


Figure 45. Nombre des cas ayant présenté des symptômes lors de l'intoxication (n=107)

Les patients étaient symptomatiques dans 60% des cas.

- Répartition des symptômes :

Rang	Nombre de cas	Symptôme
1	57	Neurologique
2	3	Digestif
2	3	Cardiovasculaire
3	1	Respiratoire

Figure 46 . Répartition des symptômes retrouvés lors des intoxications aux psychotropes (n=64)

Les symptômes observés lors des intoxications aux psychotropes sont majoritairement des troubles neurologiques (89%) : somnolence, paresthésie, ataxie, perte de connaissance, suivis par des troubles digestifs (nausées, vomissements), et cardiovasculaires (tachycardie), puis par des troubles respiratoires (hypoxie).

11.2. Type de prise en charge

Dans la majorité des cas, l'état de santé des patients ne nécessitait pas une prise en charge médicale. En effet, pour la plupart une surveillance médicale et une prise en charge psychologique ont suffi. Pour 40% des patients de l'étude, une prise en charge médicale a été nécessaire. Quels soins médicaux sont pratiqués en cas d'intoxications aux psychotropes ?

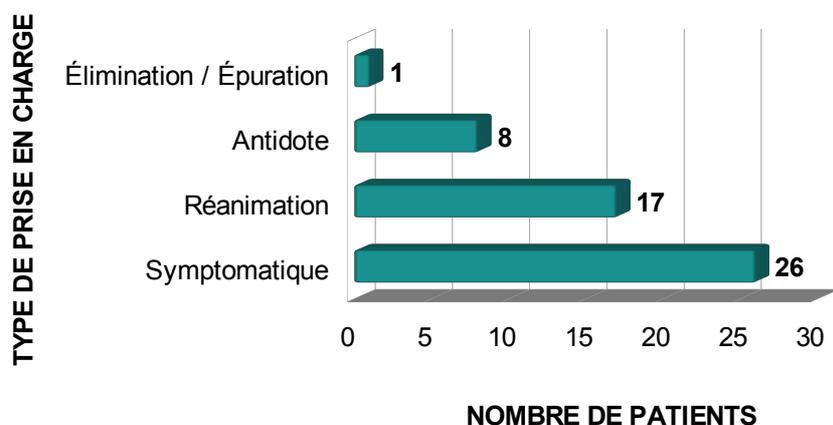


Figure 47. Représentation des différents types de prise en charge lors des intoxications aux médicaments psychotropes

Dans la plupart des cas, une perfusion de solution polyionique est réalisée dans le but de réhydrater et de resucrer le patient car certains psychotropes peuvent induire une hypovolémie et/ou une hypoglycémie.

L'administration de flumazénil (=ANEXATE®) arrive en deuxième position de la prise en charge médicale. L'administration de cet antidote permet de neutraliser les effets sédatifs des benzodiazépines.

L'administration d'anxiolytiques ou d'hypnotiques est souvent nécessaire pour calmer les patients agités.

Pour la prise en charge de la douleur, l'administration de morphiniques peut être envisagée si l'état respiratoire du patient le permet.

En ce qui concerne la détresse respiratoire, selon les cas, une ventilation mécanique peut être nécessaire. Dans de rares cas, l'injection de suxaméthonium (=CELOCURINE®), qui est un curare permettant le relâchement musculaire de brève durée pour faciliter l'intubation endotrachéale, a été nécessaire. Cette administration n'a lieu, que pour les cas médicaux les plus graves.

A noter que la technique d'épuration (=charbon actif) n'a été utilisé que dans un seul cas.

12- Évolution

Après régression des symptômes, 61 patients sont retournés à domicile alors que 46 personnes ont été transférées dans d'autres services.

Étudions les différents services concernés :

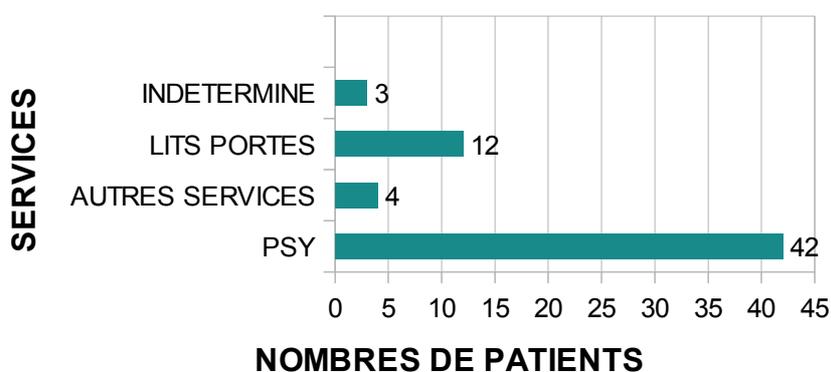


Figure 48 . Répartition des patients dans différents services hospitaliers après leur intoxication (n= 61)

Le service de psychiatrie (Centre hospitalier Henri Laborit) est le premier à recevoir ces patients pour des suites de soins.

En deuxième position, nous retrouvons les « lits portes » du service des Urgences, les patients qui nécessitent une surveillance médicale plus longue sont dirigés vers ce service.

En ce qui concerne les « autres services », il s'agit des différents services de réanimation, où les patients, dont l'état de santé le nécessite, sont transférés.

A noter qu'il n'y a eu aucun décès parmi les 105 patients qui ont été admis entre janvier 2011 et mars 2011, aux urgences du CHU de Poitiers, pour des intoxications aux médicaments psychotropes. Ceci s'explique certainement par la prise en charge rapide de l'équipe soignante ainsi que par l'efficacité de l'antidote (flumazénil) pour les cas les plus graves.

- **Les patients étaient symptomatiques dans 60% des cas. Les signes observés sont majoritairement des signes neurologiques (89%), puis des signes digestifs et cardiovasculaires puis respiratoires.**
- **Tous les cas d'intoxication recensés dans cette étude ont eu une évolution favorable avec retour au domicile soit immédiatement après le séjour en Urgences (57%), soit après un transfert de quelques jours dans un autre service (43%).**
- **40% des intoxications ont nécessité une prise en charge médicale, avec le plus souvent une administration de solution polyionique et une administration de médicaments (flumazénil, anxiolytiques, morphiniques...).**
- **Seuls 9% des patients ont été jugés comme « préoccupants » et ont été transférés dans les services de réanimations.**

III. Discussion des limites et des biais de l'étude

1- Limites de l'étude

Une des limites de l'étude est la courte période sur laquelle elle a été réalisée. En effet, il aurait été intéressant de réaliser cette étude sur une plus grande période pour mettre en avant un éventuel phénomène de saisonnalité.

2- Biais de l'information

Un biais récurrent lors de l'étude a été le manque d'informations sur certaines données dans les dossiers médicaux des patients (tabagisme, éthylisme, moment de la journée, récurrences ou non et surtout dosage biologique effectué ou non). Une des raisons qui explique ces absences de données est que les informations qui nous intéressent d'un point de vue épidémiologique ne sont pas nécessaires aux praticiens lors de la prise en charge des patients.

L'anamnèse du patient représente également un autre biais de notre étude ; le récit des patients est-il fiable, les dépendances sont-elles avouées ?

C. Quelques pistes

A travers cette étude, nous venons de voir que l'intoxication aiguë aux psychotropes est malheureusement fréquente et s'explique entre autres par la banalisation de la surconsommation de cette famille médicamenteuse. En effet, nous avons vu que les français sont l'un des peuples européens qui en consomment le plus, ce qui va de pair avec une forte prescription de la part des professionnels soignants.

Selon un rapport d'experts de l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (=INSERM), qui a pour but d'apporter un éclairage scientifique à partir de l'analyse critique et de la synthèse de la littérature scientifique, il existe 5 grands axes sur lesquels il faudrait appuyer pour limiter la consommation de psychotropes en France [20] :

I. La prévention de la population:

- Sensibiliser et informer la population des effets secondaires et risques lors de mésusage de ces médicaments, par plusieurs recours :
 - campagnes nationales d'information (affiches, spot publicitaires...)
 - campagnes en milieu scolaire et universitaire
 - une information plus poussée dans les centres médicaux et les pharmacies (affiches, plaquettes données à chaque délivrance de psychotropes...)
- Appuyer, lors de la première prescription, sur les risques de dépendance et donc l'importance de suivre le protocole d'arrêt des psychotropes.
- Pour éviter les intoxications accidentelles chez l'enfant, plusieurs moyens de prévention peuvent être mis en place :
 - **présentation des médicaments** : comprimés ou gélules présentés dans des blister autosoudés, flacon-gouttes à versoir lent soudé devant être retourné à 180 ° lors de son utilisation, flacon avec fermeture de sécurité. Les formes « vrac » qui représentent le plus grand danger, sont de plus en plus rares.
 - **stock et médicaments périmés** : ne pas stocker des médicaments inutilement, penser à faire régulièrement du tri dans l'armoire à pharmacie et rapporter au pharmacien tous médicaments périmés ou non utilisés. Mettre les médicaments en hauteur ou installer un système de sécurité pour que l'enfant ne puisse pas ouvrir les placards.
 - **éducation** : ne jamais associer le médicament à l'image d'un bonbon ; l'enfant doit comprendre que le médicament est pris dans un but précis, celui de le soigner.

II. La prise en charge des patients dépendants :

- Être plus vigilants pour le prescripteur et pour le pharmacien aux signaux d'alerte d'une dépendance aux psychotropes chez un patient. Favoriser donc le dossier pharmaceutique pour avoir un historique complet de sa consommation.
- Favoriser le dialogue et la communication entre les différents professionnels de santé pour mettre ainsi en place un parcours de soins adapté.
- Veiller à ce qu'il ne s'agisse pas d'une polydépendance (alcool, drogue), auquel cas la prise en charge est plus complexe.

III. Les actions réglementaires :

Il est bien difficile de changer les mœurs d'une population et ses habitudes de consommation médicamenteuse, notamment pour une classe de médicaments induisant des dépendances et donnant lieu à des trafics. C'est pourquoi la réglementation peut jouer un rôle essentiel et être une arme efficace dans la lutte contre la surconsommation de psychotropes.

Voici quelques pistes évoquées par les experts de cette commission :

- Renforcer l'encadrement de la délivrance des psychotropes :
 - ordonnances sécurisées nécessaires pour les psychotropes, quelles que soient leurs listes, au même titre que les stupéfiants.
 - proposition d'un contrat de prescription entre prescripteur-patient-pharmacien, pour éviter le « nomadisme médicamenteux »
 - ouvrir un dossier pharmaceutique aux patients sous psychotropes afin d'évaluer leur consommation au cours des derniers mois
- Une autre piste, non évoquée dans ce rapport, mais testée pour certains antibiotiques dans quelques départements, serait le déconditionnement. En effet, il pourrait peut-être être autorisé pour des traitements de très courtes durées (prise d'un anxiolytique avant examen médical, ou avant de prendre l'avion par exemple) ; ce qui éviterait ainsi que les patients concernés stockent chez eux des psychotropes inutilement.
- Le taux de remboursement des hypnotiques et apparentés est passé à 15% par la sécurité sociale au 1er décembre dernier (contre 65% auparavant). En effet la HAS juge leur intérêt thérapeutique limité et veut ainsi lutter contre le renouvellement systématique par les médecins de cette classe médicamenteuse. Rappelons que les recommandations évoquent une prescription des hypnotiques à la plus faible dose et sur une période très courte (normalement 4 semaines). Au delà, l'efficacité est incertaine, les risques d'effets délétères augmentent, ainsi que celui de dépendance.

IV. La veille et l'observation :

- Améliorer le suivi pharmaco-épidémiologique des médicaments psychotropes en le confiant à un organisme indépendant des industries pharmaceutiques.

V. La recherche :

- Réaliser plus d'études pour analyser au mieux :
 - la prévalence de la dépendance aux médicaments psychotropes
 - l'impact sanitaire et social du mésusage de ces médicaments
 - les conséquences neuro-développementales à long terme d'une exposition lors de l'enfance et de l'adolescence mais aussi lors de la grossesse.

D. Comparaison des résultats

I. Rapport ANSM : « État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France en 2013 »[20]

Ce rapport , nous permet de comparer certains de nos résultats aux conclusions nationales. Les grandes « tendances » de consommation de cette classe de psychotropes (qui est la plus incriminée dans notre étude) coïncident elles avec nos observations ?

	Conclusions nationales sur la consommation des BZD	Résultats de l'étude du CHU de Poitiers
Sexe	Majoritairement des femmes (64,2%)	Majoritairement des femmes (61%)
Molécules les plus communes	Alprazolam devant le zolpidem et le zopiclone	Bromazépam et alprazolam, puis zolpidem et zopiclone
Effets secondaires	Neurologiques (sommolence) et psychiatriques (confusion, agitation)	Neurologiques dans 89% des dossiers

II. Étude OSIAP, 2013 [21]

L'enquête OSIAP est un système de recueil permettant d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie. Elle est gérée par le CEIP de Toulouse et est alimentée par des réseaux sentinelles de pharmacies d'officine.

Cette étude a permis de dresser un profil des patients présentant des ordonnances falsifiées ; il s'agit majoritairement d'hommes (50,6%), de 49,9 ans d'âge moyen. Cette observation ne coïncide pas complètement avec les résultats de notre étude, en effet, nous retrouvons majoritairement des femmes et l'âge moyen des patients est de 38,9 ans.

En revanche, cette étude montre que les médicaments jouant sur le SNC sont les plus détournés (54,8%), avec les hypnotiques et sédatifs en chef de file (31,1%), puis les anxiolytiques (26,3%) et enfin les opioïdes (14,3%).

De plus, le classement des substances les plus retrouvées est très similaire au nôtre :

	Enquête OSIAP	Notre enquête
1	Zolpidem	Bromazépam
2	Bromazépam	Alprazolam
3	Alprazolam	Oxazépam
4	Zopiclone	Zolpidem

Les BZD restent donc les substances qui font le plus l'objet d'ordonnances falsifiées.

III. Étude OPEMA, 2012 [22]

Il s'agit d'une enquête multicentrique nationale menée auprès de médecins généralistes. Elle est coordonnée par le centre CEIP de Marseille et a pour objectif d'étudier la consommation de substances illicites et de médicaments psychotropes.

Cette enquête met en évidence que les benzodiazépines et apparentés sont la classe de médicaments la plus consommée par les patients de l'étude (26%), viennent ensuite les antidépresseurs (11%) et enfin les antipsychotiques (4,0%).

En ce qui concerne le classement des benzodiazépines, on retrouve toujours les mêmes molécules :

	Enquête OPEMA	Notre enquête
1	Bromazépam	Bromazépam
2	Zolpidem	Alprazolam
3	Oxazépam	Oxazépam
4	Alprazolam	Zolpidem

Ce qui confirme que les détournements de benzodiazépines et les intoxications aux médicaments psychotropes sont étroitement liés.

On retrouve trois grands indicateurs de détournements : une consommation supérieure à la dose recommandée par l'AMM, un abus et une obtention illicite.

III. Enquête sur la soumission chimique, 2013 [23]

Soumission chimique = « Administration à des fins criminelles ou délictuelles d'un ou de plusieurs produits psychoactifs, à l'insu de la victime ou sous la menace ».

L'objectif de cette enquête réalisé par l'ANSM, est d'identifier les substances en cause et d'évaluer leurs effets.

Le CEIP, qui est le réseau de vigilance de l'ANSM, est chargé du recueil des dossiers avec la collaboration des hôpitaux, des laboratoires d'analyse biologiques, du CRPV et du CAP.

En 2012, on répertorie 284 cas de soumission chimique en France et les benzodiazépines sont les substances les plus utilisées. On retrouve en chefs de file le clonazépam, le zolpidem et le bromazépam.

CONCLUSION

Cette étude nous a donc permis de pouvoir comparer les caractéristiques des intoxications aux psychotropes rencontrées au CHU de POITIERS avec les données nationales. Elle a ainsi mis en évidence que nous retrouvons les mêmes classes pharmaceutiques incriminées, à savoir les psycholeptiques avec comme chef de file, les benzodiazépines anxiolytiques ; ce qui s'explique notamment par la grande fréquence des prescriptions en France.

Nous avons également pu définir un profil psychopathologique et socio-économique des patients admis aux Urgences de Poitiers entre janvier 2011 et mars 2011 pour une surconsommation de psychotropes. Il s'agit plus souvent de femmes (61%), d'âge allant de 30 à 44ans, vivant en zone urbaine et présentant la plupart du temps des antécédents psychiatriques.

En ce qui concerne l'intoxication, elle a le plus souvent lieu au domicile du patient (87%), et il s'agit très majoritairement de tentatives de suicide (88%). Les causes de ces appels au secours sont divers, mais nous retrouvons majoritairement les causes psychiatriques (dépression, schizophrénie) et les problèmes familiaux (ruptures sentimentales et/ou familiales). Les intoxications involontaires rencontrées, lors de ces trois mois d'étude, résultaient soit d'une erreur de posologie par le patient ou soit d'une ingestion accidentelle par un enfant.

L'étude a également permis de définir que dans la plupart des cas, il s'agit d'une intoxication mono-médicamenteuse, avec la classe des benzodiazépines la plus impliquée. Les résultats de cette étude ont permis de soulever un problème de fond car seulement 40% des médicaments incriminés étaient prescrits dans un cadre thérapeutique. Nous pouvons donc nous interroger sur la provenance des médicaments pris lors de ces intoxications, s'agit-il de stocks de médicaments d'une ancienne prise en charge thérapeutique, de médicaments prescrits à un proche du patient, de médicaments provenant de trafics ?

Quelles sont donc les solutions à envisager ? Faut-il accentuer la prévention et l'information auprès de la population ? Faut-il renforcer l'aspect réglementaire de la prescription et de la délivrance ? En effet, la mise en place d'ordonnances sécurisées, revoir les conditionnements à la baisse ou même le déconditionnement ne seraient-ils pas une des clefs de la solution à ce problème de santé publique ?

Mais, les français sont-ils prêts à faire ces concessions en ce qui concerne un traitement qui engendre bien souvent des dépendances ? Les industriels pharmaceutiques seraient-ils prêts à revoir leur conditionnement à la baisse, et donc à subir une chute de vente pour la classe de médicaments la plus prescrite en France à l'heure actuelle ? Quand dépendance et argent se côtoient, les mentalités sont elles prêtes au changement ? A ce sujet le débat reste ouvert...

ANNEXES

Annexe n° 1:

MILIEU	VILLES	NOMBRE HABITANTS
URBAIN	BONNEUIL MATOURS	2085
	BUXEROLLES	10269
	CHASSENEUIL-DU-POITOU	4540
	CHAUVIGNY	6892
	CISSE	2614
	CIVRAY	3008
	DISSAY	3067
	ITEUIL	2921
	JAUNAY-CLAN	5985
	LIGUGE	3130
	LUSIGNAN	2670
	LUSSAC-LES-CHATEAUX	2425
	MIGNALOUX-BEAUVOIR	4187
	MIGNE AUXANCES	6171
	MIREBEAU	2215
	NEUVILLE-DE-POITOU	5207
	NOUAILLE-MAUPERTUIS	2836
	POITIERS	87906
	SAINT-BENOIT	7244
	VALDIVIENNE	2598
VIVONNE	3831	
VOUILLE	3637	
VOUNEUIL-SOUS-BIARD	5221	
RURAL	AMBERRE	537
	ASLONNES	1057
	AYRON	1130
	BLASLAY	548
	BONNES	1736
	FLEURE	1019
	JARDRES	1205
	L'ISLE-JOURDAIN	1241
	LA CHAPELLE-MOULIERE	664
	MARCAY	959
	MARIGNY CHEMEREAU	566
	MAZEROLLES	812
	PAIZAY-LE-SEC	463
	SAINT-LAON	131
	SAINT-ROMAIN	428
	USSON-DU-POITOU	1331
	VOULÈME	383
AUTRE	PRISON	

Figure 49. Répartition des villes en fonction des zones d'habitation (recensement INSEE 2010)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Rigolage L. (2012), Etat des lieux des tentatives de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire dans la structure des Urgences du CHU de Nantes, Th.D., Université de Nantes, 148p.
- [2] Villa A, Baud F, Mégarbane B, Lapostolle F, Garnier R, Bismuth C., (2007), Intoxications aiguës les plus fréquentes. Paris : Encyclopédie Médico-chirurgicale, Urgences, éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS.
- [3] Définition intoxication, www.larousse.fr/dictionnaires/francais/intoxication, consulté le 14 décembre 2012
- [4] Villa A., Cochet A., Guyodo G., (2008), Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006, *La revue du praticien* [en ligne], vol.58, page consultée le 25 janvier 2013.
- [5] Juignet P., (2012), Les syndromes dus aux intoxications par psychotropes, *Psychisme* [en ligne] page consultée le 04 février 2013.
- [6] Mégarbane B., Donetti L., Blanc T., (2006), Chéron G., Jacobs F., Groupe d'experts de la SRLF, Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation, Ed. ELSEVIER
- [7] Définition psychotrope, www.larousse.fr/dictionnaires/francais/psychotrope, consulté le 04 février 2013.
- [8] Définition psychose, www.larousse.fr/dictionnaires/francais/psychose, consulté le 04 février 2013
- [9] Vidal 2013 (89ème édition). Ed. VIDAL
- [10] Cahier formation Antipsychotiques (2008), Le Moniteur des pharmacies [en ligne], n°2716 page consultée le 02 mars 2013
- [11] Image cerveau, www.lecerveau.mcgill.ca, consulté le 18 mars 2013
- [12] Effets indésirables des neuroleptiques, www.psycom.org/Medicaments/Neuroleptiques, consulté le 18 mars 2013
- [13] Cahier formation Antidépresseurs (2013), Le Moniteur des pharmacies [en ligne], n°2984 page consultée le 20 avril 2013
- [14] Image mécanisme d'action des benzodiazépines, www.benzo.org.uk, consulté le 25 avril 2013
- [15] Cahier formation Hypnotiques (2011), Le Moniteur des pharmacies [en ligne], n°2896 page consultée le 15 mai 2013
- [16] Cahier formation Thymorégulateurs (2011), Le Moniteur des pharmacies [en ligne], n°2871 page consultée le 15 mai 2013

[17] Canarelli T., Cavalié P., Colin C., Deguines C., Djeraba A., Ferard C., Khodor C., Leplay M., Monzon E., Perin F., Pion C., (2012) « Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », , consulté le 26 mai 2013.

[18] Canarelli T., Cavalié P., Collin C., Deguines C., Djeraba A., Ferard C., Khodor C., Leplay M., Monzon E., Perin F., Pion C., Richard N., (2013) « Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », www.ansm.sante.fr, consulté le 15 novembre 2014.

[19] Borély J., (2011), « De nouvelles unités urbaines en Poitou-Charentes », www.insee.fr, consulté le 04 juillet 2013

[20] Cadet A., Canarelli T., Escots S., Facy F., Lanfumey L., Lapeyre M., Le Moigne P., Noble F., Thirion X., Tournier M., Vorspan F., (2012), Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances, www.inserm.fr, consulté le 12 janvier 2014.

[21] Résultats enquête OSIAP 2012, www.ansm.fr, consulté le 14 janvier 2015.

[22] Résultats enquête OPEMA 2012, www.ansm.fr, consulté le 14 janvier 2015.

[23] Résultats enquête nationale sur la soumission chimique 2012, www.ansm.fr, consulté le 14 janvier 2015.

RESUME

Les intoxications médicamenteuses représentent un des motifs de consultation les plus fréquents aux Urgences. En effet, les médicaments sont responsables de 28% des intoxications accidentelles et de 91% des intoxications volontaires à un toxique. Mais qu'en est il, plus précisément, pour les psychotropes, dont la France est l'un des plus gros consommateurs d'Europe ?

Pour tenter de répondre à cette question, nous avons réalisé une enquête épidémiologique descriptive rétrospective à partir de 107 dossiers médicaux sélectionnés à l'aide de la base de données du service des urgences du CHU de POITIERS. Les objectifs principaux de cette enquête sont de dresser le profil des patients admis aux urgences pour une intoxication aux psychotropes, d'établir les caractéristiques et la prise en charge de cette intoxication et enfin de définir les médicaments les plus incriminés.

L'enquête a permis de révéler que pour la majorité des intoxiqués, il s'agit de femmes (61%), d'âge compris entre 30 et 50 ans. Parmi les résultats obtenus, 88% des intoxications sont de nature volontaire, le pourcentage restant concerne des accidents, des erreurs de posologie ou de traitement. Il s'agit majoritairement d'une intoxication mono-médicamenteuse, dont les benzodiazépines sont la classe de psychotropes la plus retrouvée. L'étude a également révélé que le psychotrope incriminé n'était prescrit dans un cadre thérapeutique que dans 40% des cas. A noter que la totalité des cas d'intoxication aux psychotropes a eu une évolution favorable grâce à la mise en place d'une prise en charge thérapeutique efficace.

Ce travail soulève donc de nombreuses interrogations sur la réglementation de prescription et de délivrance des psychotropes. Cette dernière est elle suffisante et suffisamment encadrée? En effet, les professionnels de santé ont un rôle primordial à jouer pour lutter contre la surconsommation de psychotropes et le mésusage de cette classe médicamenteuse si prisée par les français.

Mots clés : intoxication – médicaments - psychotropes – enquête – urgences – benzodiazépines