



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023

THESE
**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
(arrêté du 8 avril 2013)

Présentée et soutenue publiquement
Le 4 Juillet 2023 à POITIERS
Par Monsieur MORLOCK JASON

« Etude Epidémiologique rétrospective des Intoxications Médicamenteuses
Volontaires au CHU de Poitiers en 2016 »

Composition du Jury :

Président : Madame Pain Stéphanie, Maître de conférence, Toxicologie

Membres : Monsieur Philippe Hadrien, Docteur en Pharmacie

Directeur de Thèse : Monsieur Fauconneau Bernard, Professeur, Toxicologie

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023



Faculté de Médecine et Pharmacie
de Poitiers

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – Assesseur pédagogique pharmacie
- FOUCHER Johann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – Directeur de la section pharmacie

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – Référente CNAES – **Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Remerciements :

Aux membres du jury

A Monsieur Bernard Fauconneau,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et de m'avoir poussé dans les moments où mon moral et mon envie étaient au plus bas. A vos encouragements sans faille, vos corrections pertinentes et nombreuses.

Veillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

A Madame Stéphanie Pain,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse et de m'accorder l'honneur de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur Hadrien Philippe,

Merci à toi d'avoir accepté de faire partie de ce jury, Je te remercie pour toutes ces années où nous nous sommes suivis et entraînés dans les moments de travail, de la corpo et autres. Nous avons une vision assez similaire du métier de pharmacien et c'était une évidence de te demander d'être présent lors de ma soutenance en tant que membre du jury. Plus qu'un membre, tu es un ami, Merci.

Une mention particulière à Monsieur François Billy, il n'est pas dans mon jury mais une partie importante de ma thèse faite en comparaison avec la sienne.

Vous avez été un maître de stage incroyable lors de mes différents stages, particulièrement celui de 6ème année. Vous êtes un exemple de rigueur et de connaissances pharmaceutiques, aujourd'hui et jusqu'à la fin de ma carrière professionnelle.

Veillez trouver mon plus grand respect et ma sincère reconnaissance, Merci.

A ma famille,

Maman, LA personne qui a cru en moi pendant toutes ces années. Je te remercie de m'avoir soutenu, parfois malgré moi, pendant tout ce temps. Tu es passée par toutes les émotions possibles et encore plus à la fin de cette thèse. J'en suis désolé mais maintenant c'est terminé ! J'espère que cette thèse sera une juste récompense de ton dévouement et de tes espoirs. Merci, je t'aime.

Merci à toi Pascal d'être la force tranquille du couple, d'avoir été présent, dans l'ombre, pour elle comme pour moi.

Steve, mon frère, merci d'être là, de m'avoir soutenu, logé et nourri. Et même sous tes petits tacles je sais qu'il y a un pur amour fraternel. Tu es et restera une personne essentielle dans ma vie. Je t'aime Frère.

Tatie et Tonton, ou Josiane et Patrice, merci d'avoir été un pilier sans faille depuis le début. Je sais que je pouvais m'appuyer sur vous. Vous êtes ma famille.

Cette thèse je vous la dédie, je n'aurais pas pu aller si loin sans vous. Merci, Je vous aime.

Papa, tu as été un moteur pour ma scolarité et tu as été présent à ta manière. Si j'ai poussé jusqu'à la fin c'est aussi pour te montrer que je pouvais le faire et y arriver. Je t'aime.

Un merci également aux autres membres de ma famille, oncles et tantes, cousins et cousines, qui ont contribué de loin comme de près à ce travail.

A mes amis et amies.

Barbara, mon amie depuis le lycée. Merci de tous ces hébergements à Nantes, ces soirées et ces moments qui durent depuis plus de 12 ans, Merci d'avoir été là. Je n'oublie pas Thibaud et votre famille que j'ai hâte de voir grandir et pour qui je souhaite toujours être présent.

Carole, Prius, ma marraine. Merci pour ces années, depuis la deuxième année de Pharmacie jusqu'à, au moins, aujourd'hui, de m'avoir pris sous ton aile, ces soirées coutures/maki pour faire de moi l'étudiant, le faluchard et la personne que je suis actuellement, avec ce côté féminin. Je sais que j'ai choisi le « Package » et j'en suis très heureux.

Léa, cette amitié venue de nulle part, intense et fulgurante. Des soirées tranquilles à l'appartement aux grosses soirées de congrès, c'était, c'est et ça sera toujours un plaisir de les faire avec toi. Merci de m'avoir soutenu et d'être toi, simplement toi.

Hadrien et Camille, mes comparses pharmaciens, les années passent et vous êtes toujours là ! Je me souviens encore de ces réunions corpo avec toi Hadrien et ce plaisir que Camille prenne ma relève. Je vous souhaite tout le bonheur !

Katie, Fillotte, une rencontre imprévue mais une de mes plus belle à Poitiers. On a partagé énormément de moments, des bons comme des mauvais mais je serai toujours là si tu as besoin de moi ! Merci pour ton oreille attentive, sans jugement.

Je ne peux pas tous vous citer mais merci à vous, amis et amies, de près comme de loin. Vous avez fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

A mes amours

Anne, toi cette personne qui m'a aidé, motivé et accompagné pendant 7ans. Nous avons fait front commun durant tout ce temps malgré les aléas. Je sais pertinemment que si j'en suis arrivé à ce niveau, à écrire cette thèse, c'est en grande partie grâce à toi et je ne pourrais jamais te remercier suffisamment et te le rendre. Alors merci du fond du cœur, je te souhaite le meilleur dans tous les domaines.

Charlotte, Gatinha, une bulle de fraîcheur, des montagnes russes, une confidente, une assureuse hors pair, tout ça à la fois et plus encore. J'ai passé mes plus belles années à Poitiers (et à l'étranger) grâce à toi, tu as su m'aider, me remonter le moral quand il fallait. Tu auras toujours cette place dans mon cœur. Comme tu le dis si bien, à mon tour de te le dire : « Je t'embrasse comme je t'aime ».

Manue, mon petit parasite préféré, de cette première soirée à attendre un sandwich pendant un concert à aujourd'hui, il s'est passé énormément de choses. Je sais que je peux m'appuyer et compter sur toi, mes sentiments changent en grandissant et j'ai hâte de voir où ils vont nous mener. Merci pour ton soutien infailible, de m'avoir lu, relu et modifié certains passages, de m'avoir supporté au téléphone pendant mes moments d'énervements.

Je souhaite pour la première fois te le dire et l'écrire ici : Merci, Je t'aime.

Table des matières

Remerciements :.....	2
Table des Illustrations	7
Liste des Abréviations.....	8
Introduction.....	9
Partie I : Généralités sur l'Intoxication Médicamenteuse Volontaire	10
1 Définitions.....	10
1.1 Intoxication médicamenteuse.....	10
1.2 Intoxication Médicamenteuse Volontaire	11
1.3 Tentative de Suicide.....	11
1.4 Suicide.....	12
2 Données épidémiologiques sur les intoxications médicamenteuses volontaires et les tentatives de suicide	13
2.1 Données régionales sur les suicides	13
2.2 Données régionales sur les tentatives de suicide	13
2.3 Passage aux urgences pour TS chez les adultes et enfants de plus de 10 ans.....	14
2.5 Thérapeutiques spécifiques employées dans la prise en charge des IMV	16
2.5.1 Protocole N-Acétylcystéine.....	17
2.5.2 Protocole Flumazénil.....	19
Partie II : Présentation de l'Etude	21
1 Objectif.....	21
2 Matériel et méthodes	21
2.1 Recherche des cas	21
2.2 Critères d'inclusion	21
2.3 Critères d'exclusion	22
2.4 Analyse des cas	22

Partie III : Analyse des résultats	23
1 Critères sociaux	23
1.1 Age et sexe	23
1.1.1 Répartition selon l'âge	23
1.1.2 Répartition selon le sexe	25
1.1.3 Répartition en fonction de l'âge et du sexe	27
2 Critères temporels	29
2.1 Répartition dans le temps	29
2.1.1 Selon le mois de l'année.....	29
2.1.2 Selon le jour de la semaine.....	32
2.1.3 Selon le sexe et le jour de la semaine.....	33
2.2 Durée d'hospitalisation	34
3 Suivi des patients.....	35
4 Caractéristiques des médicaments absorbés	36
4.1 Etude du nombre de substances utilisées lors de l'IMV	36
4.2 Classes pharmacologiques concernées	37
4.3 Etude des IMV associées à des moyens non-médicamenteux	41
5 Critères psychologiques	43
5.1 Etude des impulsions/préméditations conduisant à l'IMV	43
5.2 Etude de la récurrence des patients	44
6 Bilans toxicologiques effectués et prise en charge du patient	45
Partie IV : Discussion générale et conclusion	48
Bibliographie.....	52
Résumé.....	54
Mots Clés	54
SERMENT DE GALIEN.....	55

Table des Illustrations

Tableau 1 : Protocole N-acétylcystéine.....	18
Tableau 2 : Protocole Flumazénil.....	20
Figure 1 : Répartition des IMV en fonction de l'Age.....	23
Figure 2 : Répartition des IMV en fonction du sexe (n=258).....	25
Figure 3 : Répartition des IMV en fonction de l'Age et du sexe.....	27
Figure 4 : Répartition des IMV selon le mois de l'année.....	29
Figure 5 : Répartition des IMV en fonction du sexe et du mois de l'année.....	30
Figure 6 : Répartition des IMV en fonction du jour de la semaine.....	32
Figure 7 : Répartition des IMV en fonction du sexe et du jour de la semaine.....	33
Figure 8 : Répartition des IMV en fonction de la durée d'hospitalisation.....	34
Figure 9 : Répartition des sorties ou transferts à la suite d'une IMV.....	35
Figure 10 : Nombres de substances utilisés lors d'une IMV.....	36
Figure 11 : Répartitions du nombre de produits utilisés lors d'un IMV en fonction de la classe pharmacologique.....	37
Figure 12 : Répartition des substances antalgiques en fonction des paliers.....	38
Figure 13 : Total des IMV avec une association non médicamenteuse.....	41
Figure 14 : Répartition des critères d'impulsivité ou de préméditation précédant l'IMV.....	43
Figure 15 : Répartition des récidives d'IMV.....	44
Figure 16 : Répartition des bilans biologiques et toxicologiques effectués aux urgences lors d'une IMV.....	45

Liste des Abréviations

(dans l'ordre d'apparition)

- . OMS : Organisation Mondiale de la santé
- . ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
- . DREES : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
- . IMV : intoxication médicamenteuse Volontaire
- . BZD : Benzodiazépines
- . IRS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
- . IPP : Inhibiteur de la pompe à protons
- . TTT : Traitement
- . PAA : Passage à l'acte
- . PEC : Prise en charge
- . SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence

Introduction

Les Intoxications Médicamenteuses Volontaires (IMV) correspondent à des gestes auto-agressifs pouvant toucher tous les âges de la vie. La fréquence de leur survenue, associée aux coûts de la prise en charge des patients hospitalisés font de cette conduite un problème de santé publique.

Du fait du retrait d'anciennes spécialités, de la mise sur le marché de nouvelles molécules, ainsi que des modifications de prescription, on constate que les différentes classes médicamenteuses en cause ont évolué depuis les dernières décennies. A titre d'exemple, jusque dans les années 1970, les barbituriques étaient la classe la plus utilisée et provoquaient de nombreux décès ; mais leur remplacement par les benzodiazépines a considérablement modifié la morbi-mortalité des intoxications.

Après avoir rappelé quelques généralités sur les données régionales et nationales des IMV (partie I), nous présentons une étude observationnelle (partie II) recensant toutes les admissions pour Intoxications Médicamenteuses Volontaires au CHU de Poitiers en 2016, afin d'en étudier les caractéristiques : l'âge et le sexe des patients, les critères temporels, le type de médicaments utilisés, ainsi que la prise en charge (partie III).

Nous avons étudié l'évolution de ces paramètres en effectuant un comparatif, quand cela était possible, avec ceux présentés dans la thèse du Docteur François Billy intitulée « *Les intoxications médicamenteuses volontaires : approche épidémiologique à l'Unité d'Accueil Médico-Psychologique du C.H.U de Poitiers en 1994* », thèse soutenue en 1996.

Une discussion générale (partie IV) permet de récapituler les principales tendances, avant de conclure sur la place que peut occuper le pharmacien d'officine dans la prévention des IMV.

Partie I : Généralités sur l'Intoxication Médicamenteuse

Volontaire

1 Définitions

1.1 Intoxication médicamenteuse

Que ce soit volontairement ou accidentellement, le risque d'exposition à un xénobiotique (substance étrangère à l'organisme) est réel dans notre société et peut parfois conduire à une intoxication grave, voire fatale.

La notion d'intoxication médicamenteuse n'a pas fait l'objet à ce jour d'une définition précise approuvée par les diverses instances médicales. En revanche, il s'agit d'une notion facilement compréhensible, puisqu'il est assez aisé de percevoir que ce terme décrit le fait, pour une personne, de s'intoxiquer via des substances médicamenteuses. Cette définition, si elle est exacte, reste toutefois incomplète.

Dans le cadre de cette thèse, nous pouvons définir l'intoxication médicamenteuse de la manière suivante : l'IMV résulte de « *la surconsommation ou la prise, inadaptée ou inappropriée, de médicaments ou de substances médicamenteuses* », accidentelle ou volontaire, provoquant des troubles divers et variables en fonction des individus, ainsi que de la nature et de la quantité des produits ingérés.

En France, il n'existe pas de registre national des intoxications médicamenteuses, contrairement à d'autres pays comme les USA ou le Royaume Uni. L'épidémiologie des intoxications médicamenteuses est connue principalement grâce aux données recueillies par les centres antipoison (CAP) et de toxicovigilance, ou du service d'information médicale, d'épidémiologie et d'économie de la santé (SIMEES), mais le handicap lié aux sous-déclarations, commun d'ailleurs à toutes les vigilances, rend difficile la récolte de chiffres précis (Mégarbane et coll, 2020).

1.2 Intoxication Médicamenteuse Volontaire

Les intoxications médicamenteuses peuvent être de deux ordres : *accidentelle* ou *volontaire*. Dans ce travail de thèse, nous nous restreindrons à cas d'Intoxications Médicamenteuses Volontaires (IMV).

L'Intoxication Médicamenteuse est dite « *volontaire* » lorsque que la personne décide consciemment d'ingérer des médicaments ou des substances médicamenteuses, avec l'intention de produire un effet sur son organisme.

Dans la synthèse faite par l'Observatoire National du Suicide, en 2011, l'IMV est la seconde méthode de tentative de suicide la plus fréquemment utilisée chez la femme et la troisième chez l'homme. Elle a une composante psychologique importante. La notion de passage à l'acte (PAA) est au cœur de ce problème et la cause de ce PAA doit être recherchée lors de la prise en charge (PEC) du patient ou après son transfert dans un service spécialisé.

1.3 Tentative de Suicide

L'OMS définit la tentative de suicide (TS) dans son rapport de 2014 intitulé « *Prévention du suicide : l'état d'urgence mondiale* » comme : « *tout comportement suicidaire non mortel et tout acte d'auto-intoxication, d'automutilation ou d'autoagression avec intention de mourir ou pas* »

On peut introduire plusieurs concepts à partir de cette définition :

- Le suicidé : sujet dont le geste a été mortel
- Le suicidant : sujet survivant à un geste autodestructeur
- Le suicidaire : sujet pour lequel le suicide est un recours potentiel, qu'il soit exprimé verbalement ou suggérée par son comportement.

1.4 Suicide

Selon l'OMS, le suicide est « *un acte délibéré accompli par une personne qui en connaît parfaitement, ou en espère, l'issue fatale* ».

Contrairement à la définition de la tentative de suicide, qui inclut les actes perpétrés sans forcément espérer une issue fatale, la définition du suicide est restreinte aux gestes perpétrés avec l'intention de mourir, que ceux-ci aboutissent ou non au décès. Il y a ici une prise en compte importante de la psychologie du sujet.

Le suicide constitue un véritable problème de santé publique. On recense en France environ 10 500 suicides par an et près de 200 000 tentatives de suicides par an, soit une tentative toutes les 4 minutes (GEPS, 2021).

Le suicide est la seconde cause de mortalité chez les personnes âgées de 15 à 29 ans. Il s'agit donc d'une cause de décès importante qui ne doit pas être négligée et dont l'étude est impérative afin d'en comprendre le mécanisme. (HAS, 2006)

2 Données épidémiologiques sur les intoxications médicamenteuses volontaires et les tentatives de suicide

2.1 Données régionales sur les suicides

En 2015, avec 1037 décès par suicide répertoriés, dont 77,20% relevant d'individus de sexe masculin, la Nouvelle Aquitaine atteint un taux de mortalité par suicide de 18,7 pour 100 000 habitants, soit une valeur au-dessus du taux national qui est de 15,6 pour 100 000 habitants. Les informations ont été compilées d'après les certificats de décès (CépiDC) et exploitées par Santé publique France.

L'IMV est le mode de TS le plus fréquemment rapporté entre 2015 et 2017 (81,2%), suivi des phlébotomies par objets tranchants, les intoxications non médicamenteuses et les pendaisons.

On pourra noter que le taux de létalité lié à l'intoxication médicamenteuse volontaire est le plus faible de tous les taux (3,9 décès pour 1 000 hospitalisations pour TS).

2.2 Données régionales sur les tentatives de suicide

D'après le Bulletin de Santé Publique de Février 2019 sur les conduites suicidaires : « Entre 2008 et 2017, 8908 séjours hospitaliers pour TS ont été enregistrés en moyenne chaque année en Nouvelle-Aquitaine chez des personnes résidant dans la région. Parmi eux, 98 % ont eu lieu dans une structure hospitalière de la région ».

Comme pour les suicides, le taux d'hospitalisation standardisé pour TS est de 174,2 pour 100 000 habitants en région Nouvelle-Aquitaine, supérieur au taux national qui n'est que de 148 pour 100 000 habitants.

2.3 Passage aux urgences pour TS chez les adultes et enfants de plus de 10 ans

En 2017, la région Nouvelle Aquitaine recense 8767 passages pour tentative de suicide. Plus de 9 passages sur 10 résultaient d'une intoxication médicamenteuse.

L'IMV est le mode de TS le plus fréquemment utilisé. On pourra noter que le taux de létalité est le plus faible de tous les taux.

Sur l'ensemble de la région, 7% des patients réitéraient leur geste au moins une fois dans les 6 mois suivant le premier passage, avec des disparités suivant les départements.

2.4 Prise en charge d'une IMV

Les intoxications volontaires conduisent le plus souvent à une hospitalisation, en raison de leur gravité potentielle selon la dose ingérée ou la possibilité d'une récurrence. Le suicidant est alors admis soit dans un service d'urgence, soit directement dans un service de réanimation, si l'intoxication présente un caractère de gravité.

La prise en charge initiale comporte en priorité un traitement symptomatique, le suivi des paramètres vitaux (température corporelle, fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, électrocardiogramme, pressions artérielles, saturation en oxygène, examen de la pupille, état de conscience (score de Glasgow)).

La prise en charge symptomatique représente la première ligne du traitement permettant ainsi une issue favorable. Toutefois, la prise en charge psychologique du patient constitue un point-clé, afin de limiter les risques de récurrences, sans oublier de sensibiliser la famille et l'entourage proche.

Cependant, le traitement symptomatique peut s'avérer insuffisant, car il ne modifie pas la toxicocinétique et la toxicodynamie du produit. D'autres traitements peuvent venir en compléments (Danel et Barriot, 1999) :

Le traitement évacuateur, qui permet une baisse de l'absorption des toxiques :

. Le lavage gastrique, est beaucoup moins utilisé qu'auparavant, car traumatisant et nécessitant une mise en place très rapide, moins d'une heure après l'absorption des toxiques.

. Le charbon actif (ou activé), se présente sous forme d'une poudre noire insoluble, obtenue par pyrolyse (600°C à 900°C) de substrats organiques, afin d'obtenir une structure poreuse, ce qui augmente la surface et le pouvoir d'adsorption des toxiques. Comme celui-ci n'est pas absorbé au niveau de la muqueuse digestive, il est ensuite éliminé par voie fécale. L'administration de charbon actif (50 g chez l'adulte), peut être envisagée dans le cas d'une intoxication remontant à moins de 2 heures.

Le traitement épurateur, qui a pour but d'augmenter l'élimination des toxiques présents dans l'organisme, se présente sous 2 formes : l'épuration rénale (ex : alcalinisation des urines pour les acides faibles) et l'épuration extrarénale (ex : hémodialyse, pour les toxiques de poids moléculaires inférieurs à 600 daltons).

Il existe également une prise en charge spécifique, avec administration d'antidote, qui fait l'objet du paragraphe suivant.

2.5 Thérapeutiques spécifiques employées dans la prise en charge des IMV

Un antidote se définit comme un médicament dont l'action spécifique a pu être établie chez l'animal et chez l'homme, capable soit de modifier la cinétique du toxique, soit d'en diminuer les effets au niveau des récepteurs ou des cibles spécifiques, et dont l'utilisation améliore le pronostic vital ou fonctionnel de l'intoxication (Danel et Barriot, 1999).

La plupart des intoxications aiguës ne nécessitent qu'une réanimation symptomatique, avec ou sans traitement évacuateur. Cette prise en charge peut être complétée par l'administration d'antidote, bien que le nombre d'intoxications pour lesquelles est envisageable un traitement spécifique soit restreint. Cependant, quand cette thérapeutique spécifique existe, le pronostic de certaines intoxications (paracétamol ou digitaliques par exemple), ainsi été considérablement amélioré.

Dans ce paragraphe, nous ne développerons que les protocoles antidotiques instaurés lors de la prise en charge des différentes IMV retrouvées dans notre enquête.

2.5.1 Protocole N-Acétylcystéine

La N-Acétylcystéine (NAC) est l'antidote du Paracétamol, très utilisé de par le nombre important d'IMV à cette substance.

A dose thérapeutique, la majorité du paracétamol ingéré (environ 85%) est glucuro- ou sulfo-conjugué au niveau hépatique, générant ainsi des métabolites hydrosolubles excrétés dans les urines. Une petite partie est métabolisée par le CYP-2E1 en un intermédiaire hautement réactif, le N-acétyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI) qui peut être conjugué au glutathion d'origine hépatique puis être éliminé dans les urines. Toutefois, à forte dose, les voies de conjugaison (sulfo- et glucurono-conjugaisons) sont débordées, conduisant à une production excessive de NAPQI qui ne peut plus être pris en charge par le glutathion. Le NAPQI se fixe alors sur les cystéines des protéines et donne lieu à une nécrose hépatique.

La NAC étant un précurseur du glutathion, l'administration de cet antidote revêt toute son importance lors d'une intoxication aiguë au Paracétamol.

- Condition d'applicabilité du protocole (Danel, 2017a)

La mise en place de ce protocole intervient à l'issue d'une paracétamolémie pratiquée au moins 4 heures après l'ingestion du produit. L'administration de NAC est indiquée si la paracétamolémie est dans la zone de toxicité sur le monogramme de Rumack et Matthew (Danel et Barriot, 1999).

Toutefois, l'antidote devant impérativement être administré entre 8 et 10 h après l'absorption du paracétamol, en pratique, il n'est pas toujours matériellement possible de suivre les recommandations.

Les voies intra veineuse et *per os* sont toutes les deux utilisées (le Fluimucil® est la seule spécialité à avoir l'AMM pour la voie IV). Les deux méthodes ont la même efficacité.

- Mode opératoire du protocole

Voie	Protocole	Durée de Traitement	Dose Totale (mg/Kg)
Orale	140 mg/kg puis 70 mg/kg toutes les 4h (17fois)	72 h	1330
IV	150 mg/Kg dans 250 mL de G5% en 60 min puis 50 mg/kg dans 500 mL de G5% en 4 h et 100 mg/kg dans 1L de G5% en 16 h	21 h	300

Tableau 1 : Protocole N-acétylcystéine

Le traitement per os est plus long et plus contraignant. De plus, son efficacité peut être remise en cause lorsque que le patient souffre de vomissements.

Cependant il n'y a pas de contre-indications formelles ni d'interactions avec le charbon activé, autre protocole envisageable pour épurer l'organisme des toxiques.

2.5.2 *Protocole Flumazénil*

- Molécule utilisée

Le flumazénil (Anexate®) est l'antidote des benzodiazépines. Comme le protocole N-Acétylcystéine, il est très souvent utilisé en raison du grand nombre d'IMV par benzodiazépines.

Le flumazénil est un antagoniste des benzodiazépines au niveau de leurs récepteurs GABA centraux.

Il est utilisé lors des intoxications aiguës par les benzodiazépines ou apparentés, en cas de surdosage ou en anesthésiologie.

- Mode opératoire du protocole (Danel, 2017b)

Les doses exposées ici sont celles utilisées dans les services de soins intensifs. La posologie utilisée en anesthésiologie est différente et ne sera pas présentée dans cette thèse.

L'administration se fait par injections successives jusqu'au réveil. La demi-vie courte du Flumazénil impose le plus souvent des réinjections ou une perfusion continue, afin d'éviter le ré-endormissement.

Chez les enfants de plus de 1 an, une adaptation posologique est nécessaire car la demi-vie d'élimination est plus courte que chez l'adulte (RCP Flumazénil).

Si le réveil n'est pas observé rapidement, on peut estimer qu'il est inutile de continuer l'administration, car la cause de l'intoxication est autre qu'une IMV aux benzodiazépines.

En dehors du risque d'hypersensibilité, le Flumazénil est contre indiqué lorsqu'il existe des antécédents de comitialité, ou lors de l'ingestion de produits convulsivants. Son intérêt dans l'intoxication polymédicamenteuse est discutable. Par exemple, lors d'une prise associée d'antidépresseurs tricycliques, il existe un risque de convulsions immédiates et majoration de délires anticholinergiques au réveil, par suppression de l'effet protecteur des benzodiazépines.

Protocole Flumazenil aux soins intensifs	Dose de Charge	Dose Maximale	Si pas d'effets	Dose d'entretien
Chez l'adulte	0,3 mg en IV à répéter minute après minute jusqu'à obtention des signes de réveil franc	2 mg au total	Si pas d'amélioration après 2 mg, on considère que ce n'est pas une intoxication aux benzodiazépines	Une ou plusieurs injections IV de 0,3 mg ou une perfusion de 0,1 à 0,4 mg/h
Chez enfant et Nouveau-né	0,01 mg/kg en IV lente toutes les 2 minutes jusqu'à amélioration.	-		Perfusion continue avec dose horaire égale à la dose de charge totale.

Tableau 2 : Protocole Flumazénil

Partie II : Présentation de l'Etude

1 Objectif

Cette étude rétrospective descriptive a pour but de réaliser un état des lieux des intoxications médicamenteuses volontaires qui ont conduit à une admission aux urgences du CHU de Poitiers en 2016, année correspondant à celle de mon stage hospitalo-universitaire.

L'objectif principal est de déterminer le profil de ces patients, y compris ceux pouvant être susceptibles de réitérer le passage à l'acte, leur prise en charge ainsi que la nature des différents médicaments impliqués.

Les résultats obtenus sont ensuite comparés à ceux retrouvés dans l'étude du Dr Billy sur les IMV au CHU de Poitiers en 1994, afin de déterminer comment les différents paramètres ont évolué en une vingtaine d'années.

2 Matériel et méthodes

2.1 Recherche des cas

Depuis 2007, toutes les admissions dans le service des urgences du CHU de Poitiers sont enregistrées dans l'application « *Resurgence* » disponible sur l'intranet. Pour cette étude, la collecte des dossiers a été effectuée grâce à une requête lancée dans cette application, avec l'aide d'un médecin.

2.2 Critères d'inclusion

Cette requête porte sur les dossiers dans lesquels le diagnostic principal est « Intoxication Médicamenteuse » correspondant au code T50.9. La codification des causes médicales de décès et de diagnostics s'appuie sur la 10^{ème} révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) de l'OMS.

Tous les patients au-dessus de 10 ans, chez lesquels la notion d'intoxication volontaire médicamenteuse pouvait être retenue, ont été inclus dans cette étude. En effet, en dessous de l'âge de 10 ans, ce type d'intoxication est rarissime.

Ces patients doivent avoir été pris en charge entre le 1^{er} janvier 2016 à 00h01 et le 31 décembre 2016 à 23h59 par le service des urgences pédiatriques ou adultes, les urgences pédiatriques pouvant accueillir les patients jusqu'à 16 ans.

Pour chaque patient inclus, un historique de ses hospitalisations est réalisé pour repérer les potentielles anciennes tentatives de suicide afin de savoir si l'IMV en 2016 est une récurrence ou une première tentative.

2.3 Critères d'exclusion

Tous les patients âgés de moins de 10 ans, ainsi que les dossiers en doublons ont été exclus.

Après vérification de chaque dossier, le code principal T50.9 peut être inapproprié car concerne un autre type d'intoxication. Ainsi, 8 dossiers ont été éliminés car non conformes (par exemple : ingestion accidentelle ou confusion avec une sucrerie, ingestion volontaire de substances non-médicamenteuses (brûle-feu).

2.4 Analyse des cas

Les dossiers inclus ont été anonymisés, par respect du secret médical, puis les informations ont été entrées dans le tableur Excel pour être analysées.

Au total, 258 dossiers ont été collectés.

Partie III : Analyse des résultats

1 Critères sociaux

1.1 Age et sexe

1.1.1 Répartition selon l'âge

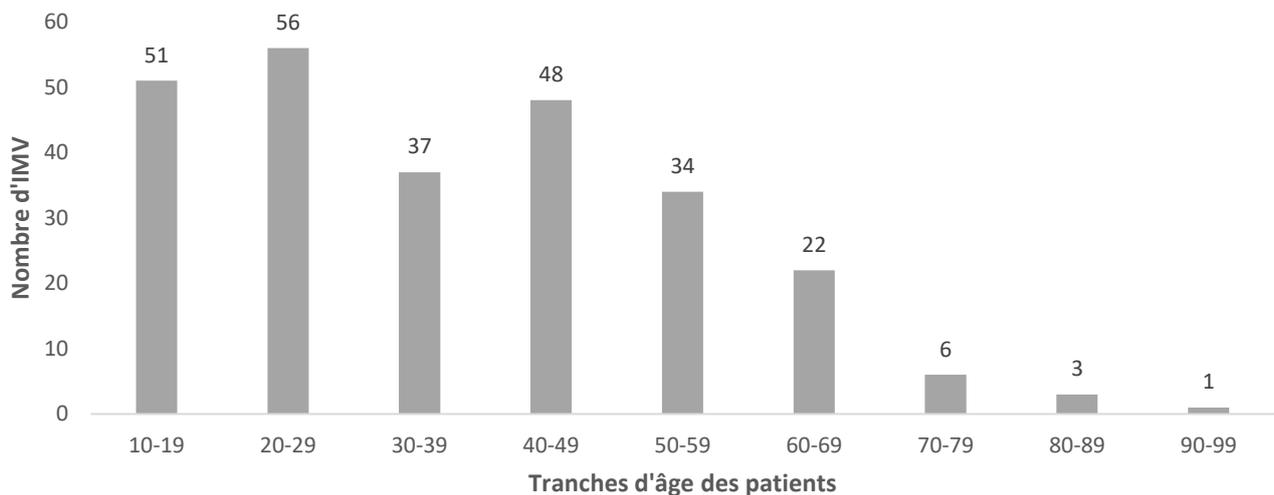


Figure 1 : Répartition des IMV en fonction de l'Age

Afin d'avoir une idée plus globale de la répartition, les patients (hommes et femmes) ont été regroupés suivant différentes tranches d'âge, par décennies. Les tranches d'âge des patients inclus dans l'étude commencent dans l'intervalle 10 - 19 ans et se terminent dans la tranche 90 - 99 ans.

- Tranche 10 – 19 ans : 51 personnes (19,77%)
- Tranche 20 – 29 ans : 56 personnes (21,71%)
- Tranche 30 – 39 ans : 37 personnes (14,34%)
- Tranche 40 – 49 ans : 48 personnes (18,60%)
- Tranche 50 – 59 ans : 34 personnes (13,18%)
- Tranche 60 – 69 ans : 22 personnes (8,53%)
- Tranche 70 – 79 ans : 6 personnes (2,33%)
- Tranche 80 – 89 ans : 3 personnes (1,16%)
- Tranche 90 – 99 ans : 1 personne (0,39%)

A partir de 60 ans, on remarque que la fréquence des IMV chute drastiquement pour arriver à 1 seule personne dans la tranche d'âge 90 – 99 ans.

La majorité des intoxications se fait avant 60 ans, avec un pic entre 20 et 29 ans (21,7%). L'âge médian est de 35 ans.

Il faut de plus noter que Poitiers est une ville étudiante et ce facteur peut aussi expliquer l'importance des intoxications médicamenteuses volontaires dans les tranches 10-19 et 20-29 ans.

Il est observé néanmoins une baisse dans la tranche d'âge 30-39 ans, suivie d'une ré augmentation dans la tranche 40-49 ans qui ne coïncide pas avec les résultats des autres études.

En comparant ces données avec celles présentées dans la thèse du Dr Billy en 1994, on retrouve le même pic d'IMV dans la tranche 20-29 ans (30,9%), ainsi qu'une décroissance progressive et continue à partir de ce pic.

Ces résultats concordent avec ceux obtenus dans cette thèse et confirment la prépondérance des IMV chez les jeunes. La période entre 18 ans et 30 ans correspond souvent à une période de modification de vie, avec le passage de l'âge adolescent à l'âge adulte, l'augmentation des responsabilités professionnelles suite à l'arrivée dans la vie active, sa propre prise en charge et potentiellement une charge familiale.

Cependant, l'étude de 1994 incluait 598 cas contre seulement 258 dans cette thèse.

Dans notre étude, les dossiers recensés ont été identifiés via une requête effectuée à partir du logiciel Résurgence (le critère utilisé étant le code principal T50.9) alors que dans l'étude de M. Billy, les dossiers viennent de l'U.A.M.P (Unité d'Accueil Médico-Psychologique) des urgences du CHU de Poitiers sans distinction de code.

La différence du nombre de cas entre les 2 études peut s'expliquer par les biais liés à la codification : par exemple, un patient ayant effectué une IMV avec des benzodiazépines peut être codifié en arrivant au CHU en T42.4 (Intoxication par benzodiazépine), mais pas avec le code T50.9. De ce fait, il ne sera pas inclus dans la requête et donc dans l'étude.

1.1.2 Répartition selon le sexe

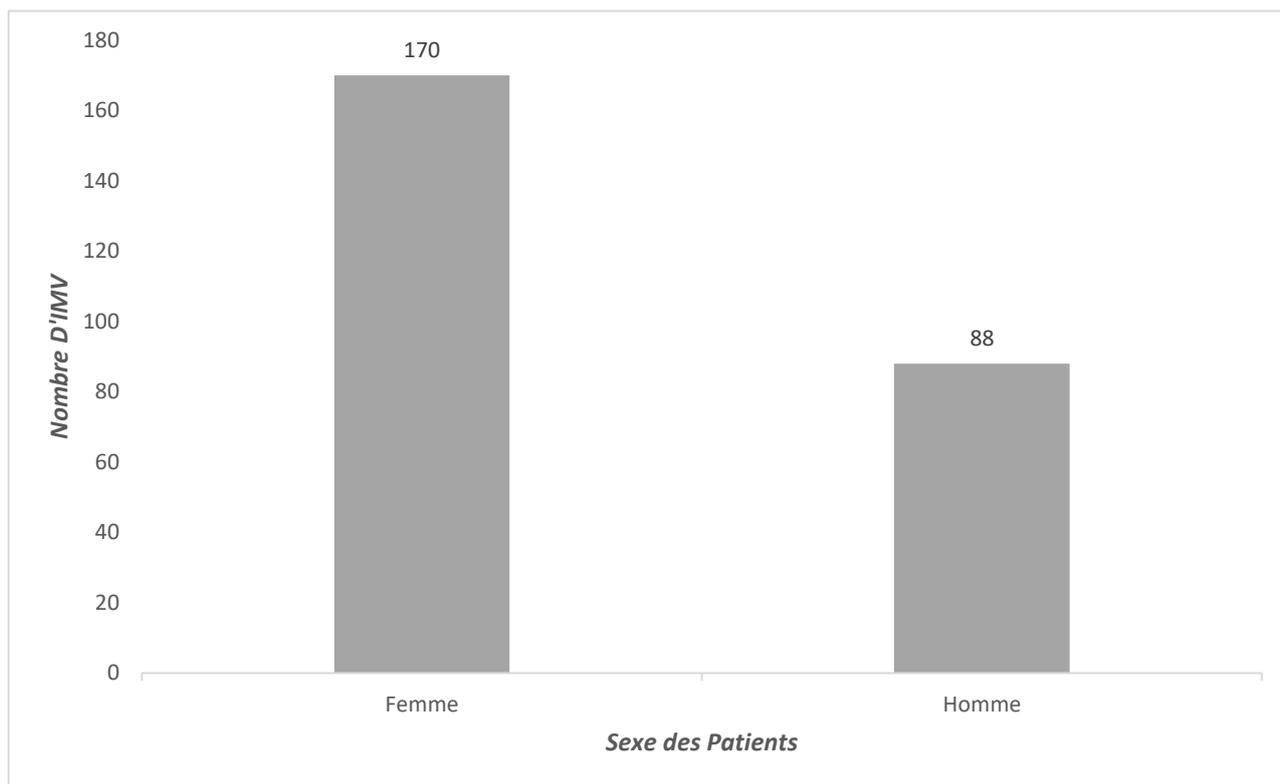


Figure 2 : Répartition des IMV en fonction du sexe (n=258)

Sur les 258 dossiers, l'étude recense 170 Femmes et 88 Hommes, soit respectivement 65,9% et 34,1%.

Cette prédominance féminine a aussi été retrouvée avec des pourcentages similaires dans la thèse du Dr. Billy : 69,23% chez les femmes et 30,77% chez les hommes.

Dans le Bulletin de Santé Publique (BSP Nouvelle-Aquitaine, 2019), il est mentionné que les tentatives de suicides (médicamenteuses ou d'autres origines) ayant conduit à une hospitalisation chez les hommes et les femmes entre 2015 et 2017, sont plus nombreuses chez les femmes que chez les hommes (84,1% chez la femme et 76,2% chez l'homme)

Même si les IMV ne représentent pas la totalité des tentatives de suicide, la population féminine semble donc être plus concernée par ce type d'intoxication.

Quelles raisons pourraient expliquer cette sur-représentation ?

Si les différentes études menées depuis 20 ans montrent effectivement que les femmes sont plus nombreuses que les hommes à faire une tentative de suicide, en revanche, les passages à l'acte « réussis » sont plus fréquents chez les hommes.

Une des explications pourrait être le moyen utilisé : les hommes utilisent volontiers des méthodes plus radicales, telles que la pendaison ou les armes à feu, tandis que les femmes ont plus souvent recours aux médicaments (DREES, 2001). Dans ce second cas, le décès n'est pas immédiat et laisse ainsi la possibilité d'une prise en charge efficace lors de l'hospitalisation.

Il serait judicieux d'interroger les médecins sur leurs prescriptions d'anxiolytiques et d'hypnotiques afin de connaître la part de la clientèle féminine pour vérifier si cela concorde avec le fait évoqué dans la thèse du Dr Billy : « Les généralistes (...) reconnaissent avoir une clientèle en majorité féminine ».

D'autres facteurs (culturels, éducatifs) sont également à prendre en compte. Il est consensuellement admis que, dans notre société à masculinité hégémonique, le rôle de genre masculin correspondant aux attentes sociales particulières envers les individus masculins et a tendance à accentuer les comportements à risques, tandis que l'extériorisation des faiblesses est plus facilement entendable lorsqu'elle provient d'un individu de sexe féminin (Lindsey, 2005).

1.1.3 Répartition en fonction de l'âge et du sexe

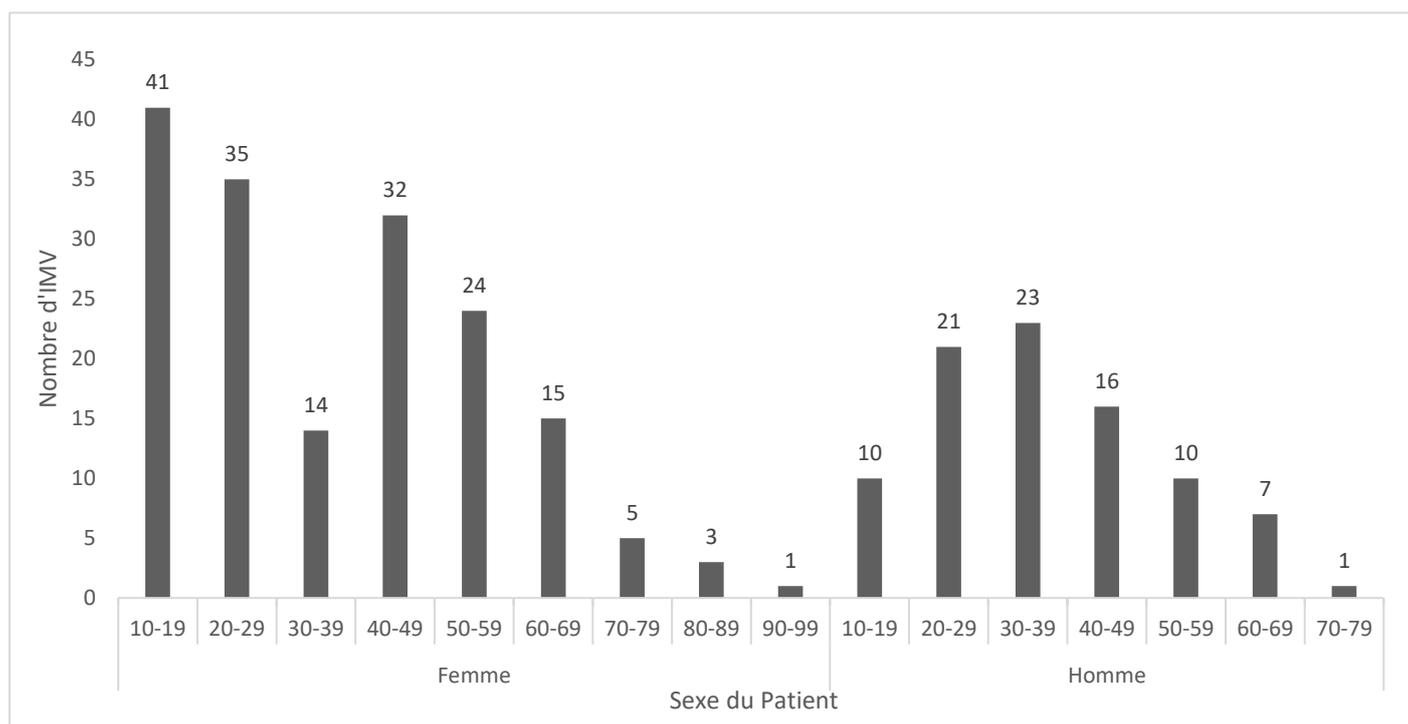


Figure 3 : Répartition des IMV en fonction de l'Age et du sexe

En distinguant le sexe des patients dans les différentes classes d'âges, on peut remarquer des écarts importants.

La répartition des IMV chez les hommes suit globalement une allure parabolique avec un maximum dans la tranche d'âge 30-39 ans.

Chez les femmes, la répartition semble suivre une droite décroissante, le maximum étant présent chez les 10-19 ans. Cependant, dans la tranche d'âge 30-39 ans, on retrouve une baisse importante d'IMV. Compte tenu de la forte représentativité des femmes dans cette enquête, cette disparité explique les résultats obtenus dans la figure 1, avec cette baisse globale dans la tranche 30-39 ans que l'on peut donc imputer aux IMV chez les femmes.

Cette rupture chez les 30-39 ans, particulièrement chez les femmes, n'est pas retrouvée dans les autres études faisant mention des IMV en fonction du sexe et de l'âge.

En l'état, on ne peut pas trouver de raisons précises expliquant cette diminution d'IMV. Il faut cependant rappeler que l'étude ne se base que sur les IMV de patients admis au CHU de Poitiers, ne prenant donc pas en compte les IMV conduisant à un décès immédiat, ainsi que celles ne faisant pas l'objet d'un passage aux urgences.

2 Critères temporels

2.1 Répartition dans le temps

2.1.1 Selon le mois de l'année

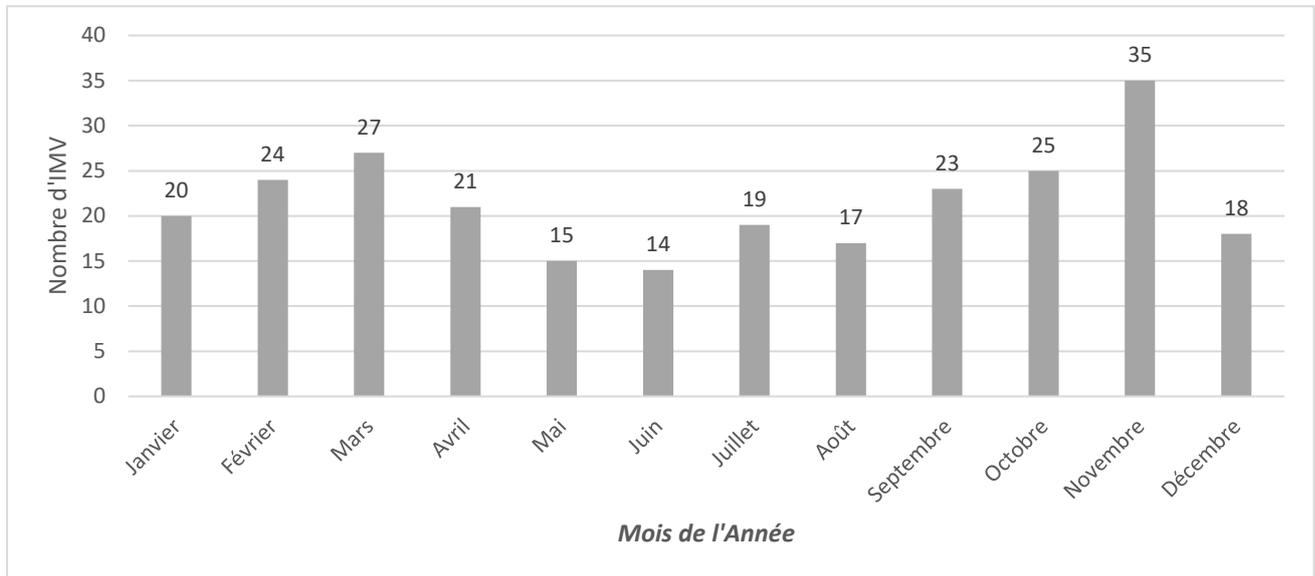


Figure 4 : Répartition des IMV selon le mois de l'année

Dans les résultats retrouvés, on remarque une nette augmentation des IMV aux mois de novembre et mars. Le pic d'IMV au mois de novembre est également constaté dans l'étude du Dr Billy ainsi que dans la thèse du Dr Ferru chez les moins de 18 ans.

Contrairement à la croyance populaire, les pics d'IMV et de tentatives de suicides ne sont pas observés aux mois de décembre et juillet/août ; c'est même le contraire qui est retrouvé, car les IMV sont très basses à cette période.

On remarque une augmentation entre janvier et mars et entre août et novembre suivie d'une décroissance les mois suivants. Cette période de croissance peut s'expliquer par la présence de facteurs favorisant : des jours très courts, des conditions météorologiques souvent défavorables, ainsi que l'accumulation progressive de la charge mentale et du stress, sans avoir d'échappatoire.

La baisse des IMV constatée entre avril et août pourrait être imputable à l'augmentation de la durée du jour et de l'ensoleillement, à la présence de jours fériés, à l'approche et à la période des vacances, tout ceci conduisant à un meilleur moral chez la population.

Bien que décembre soit le mois contenant le jour le plus court de l'année, il reste néanmoins un mois festif avec Noël et le Nouvel An, une période de forte convivialité généralement associée à des retrouvailles, ce qui peut, en partie, expliquer le faible nombre d'IMV.

Ces données sont différentes de celles observées par le Dr Billy, dans son étude de 1994. Il recense des pics en janvier, mai, juin et novembre et 4 minima en mars, avril septembre et décembre. Seuls les pics d'IMV en novembre et les minima en décembre sont communs aux 2 études. Le pic de mars de notre étude correspond à un minima dans l'étude de 1994, tandis que la faible fréquence d'IMV en mai et juin dans notre étude correspond à un pic en 1994. Il est difficile de trouver une explication à ces discordances.

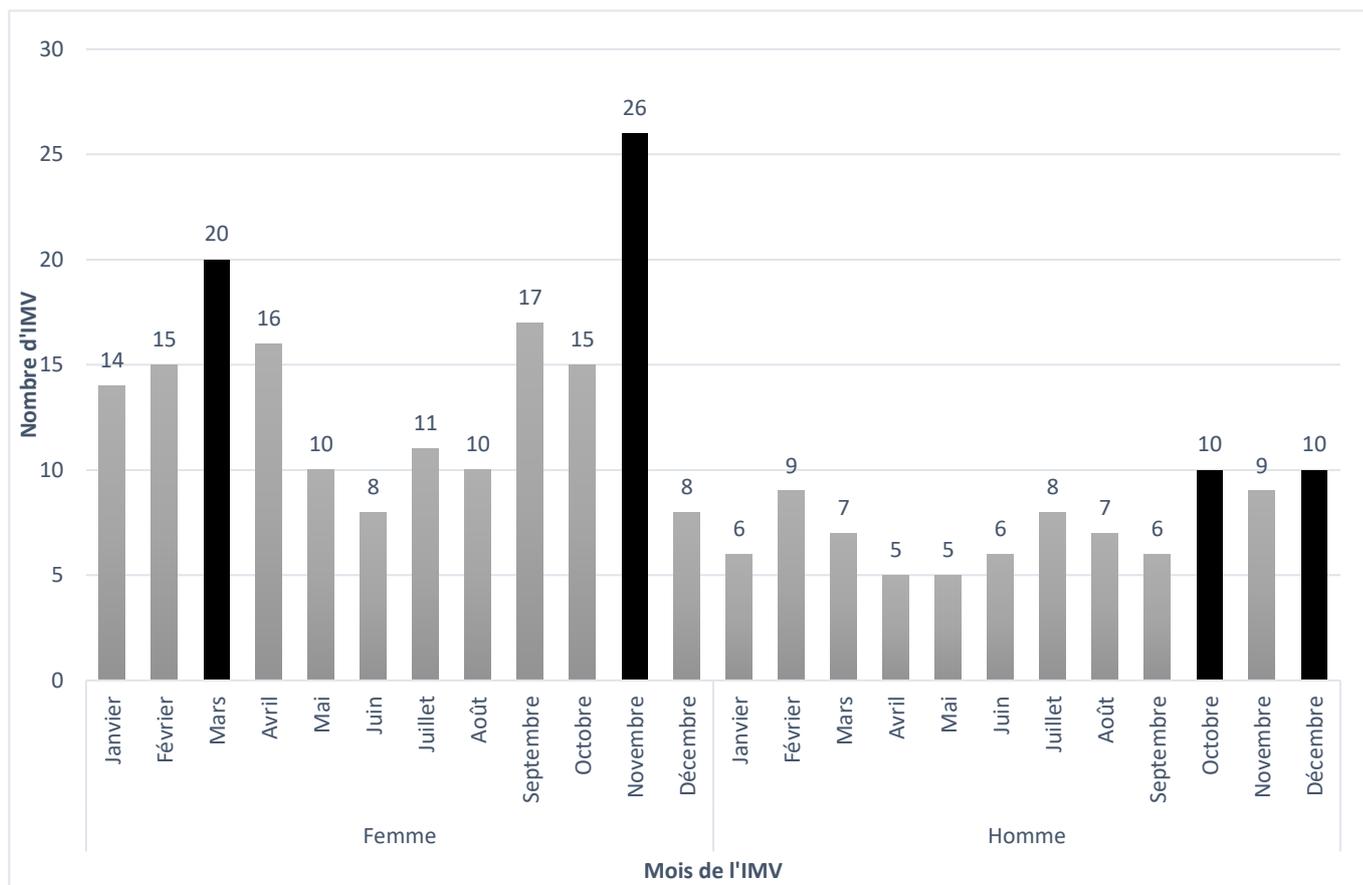


Figure 5 : Répartition des IMV en fonction du sexe et du mois de l'année

En établissant la répartition des IMV en fonction du mois et du sexe, on remarque que ces fluctuations observées globalement dans la figure 4, sont principalement imputables aux femmes, puisque les allures des 2 courbes (globale et chez les femmes) sont pratiquement superposables. Ce constat s'explique par la présence 2 fois plus importante des femmes versus les hommes dans cette enquête.

Chez les hommes, les fluctuations sont ainsi beaucoup moins importantes, ce qui pourrait faire penser que les hommes sont peut-être moins sensibles aux variations saisonnières.

Il faut rappeler que, dans les TS, les médicaments sont nettement moins utilisés chez les hommes que les autres moyens.

.

2.1.2 Selon le jour de la semaine

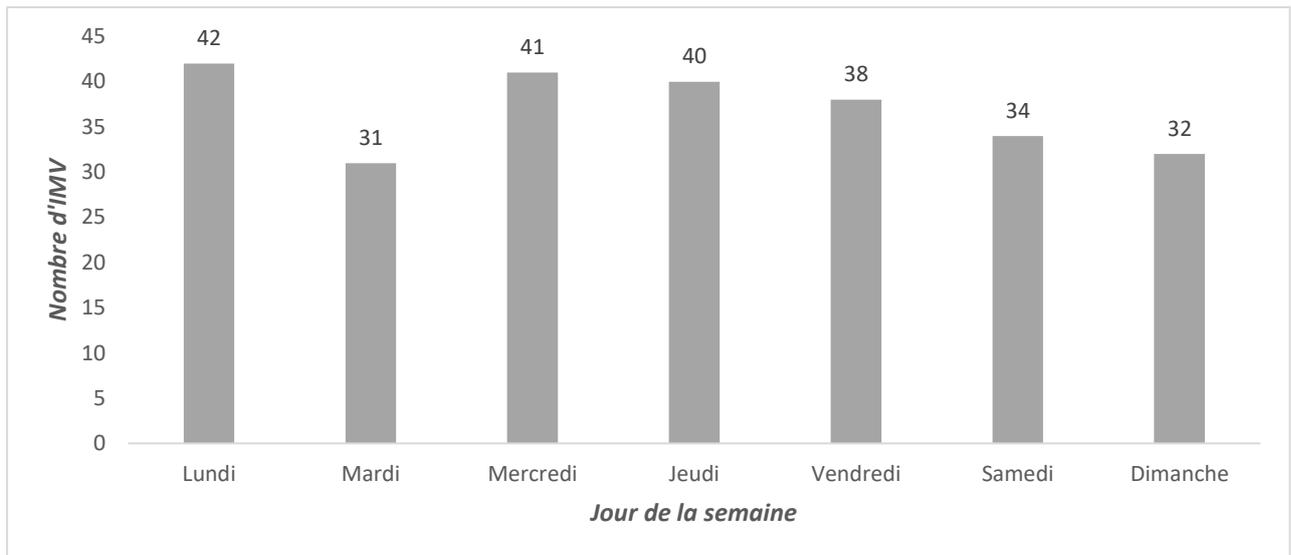


Figure 6 : Répartition des IMV en fonction du jour de la semaine

On constate, d'après la figure 6, que le lundi (16,3%), le mercredi (15,9%) et le jeudi (15,5%) sont les jours comportant le plus d'admissions aux Urgences pour IMV.

Après une baisse notée les 2 jours du week-end, les IMV surviennent donc principalement en début de semaine (sauf le mardi), correspondant à la reprise du travail, de la scolarité et des tâches quotidiennes.

Dans la thèse du Dr Billy, les résultats montrent une répartition différente de celle obtenue ici avec un taux maximal le vendredi (15,38%) et un minimal le samedi (12,71%). La baisse des IMV est toutefois retrouvée le weekend, mais rien de similaire n'est évoqué concernant le mardi.

2.1.3 Selon le sexe et le jour de la semaine

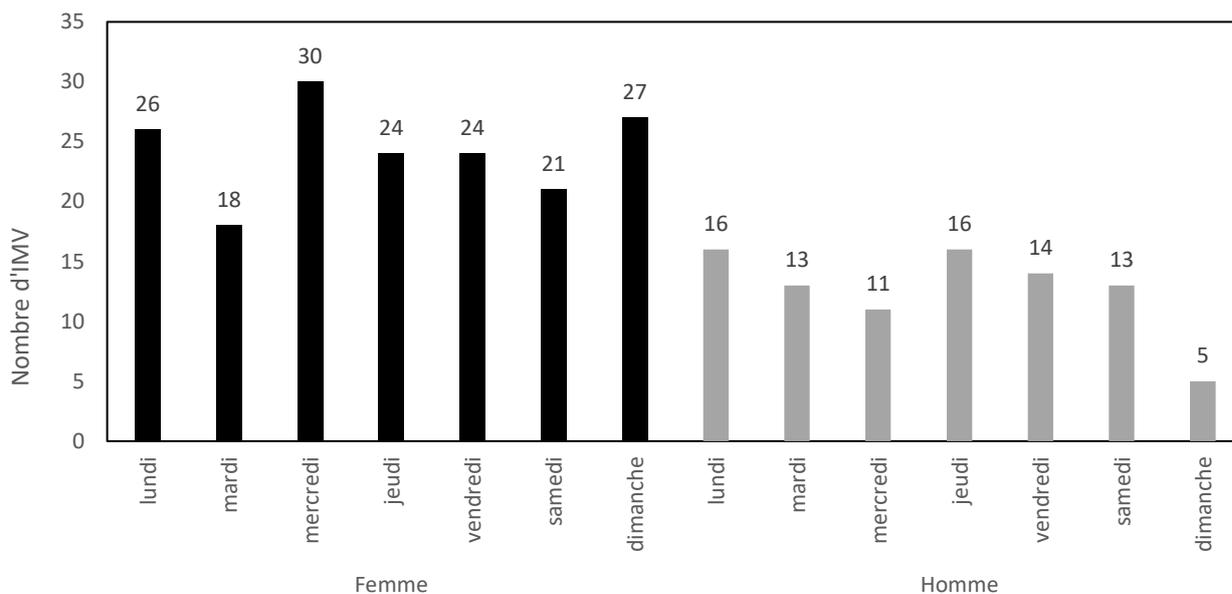


Figure 7 : Répartition des IMV en fonction du sexe et du jour de la semaine

En stratifiant selon le sexe des patients, on retrouve des disparités entre les hommes et les femmes.

Chez les femmes, les taux d'IMV sont les plus importants le mercredi et le dimanche. Il serait intéressant d'étudier si ces 2 pics correspondent, chez les personnes concernées, à une période d'absence d'activité professionnelle et/ou de garde des enfants.

Chez les hommes, les fluctuations sont moins importantes, ce qui pourrait faire penser que les hommes sont, dans ce cas également, moins sensibles que les femmes variations journalières. Le taux d'IMV chez les hommes est cependant très bas le dimanche, sans qu'il ne soit trouvé d'explications.

Au-delà des hypothèses sur les IMV, on pourra aussi remarquer qu'il est primordial de prendre en compte le sexe des patients, car sinon, les données peuvent être biaisées.

2.2 *Durée d'hospitalisation*

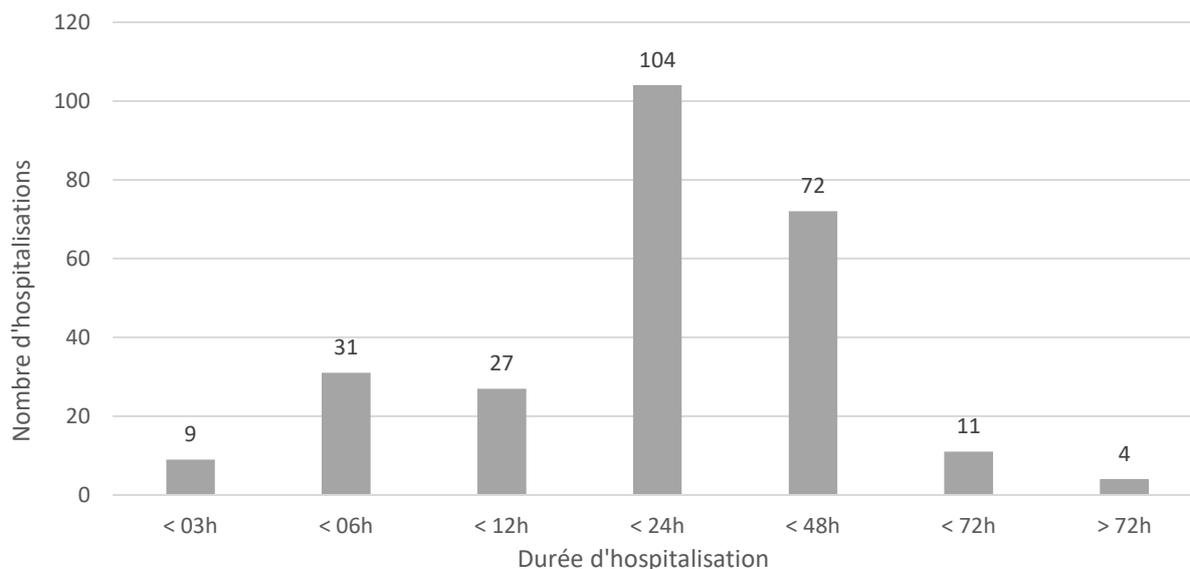


Figure 8 : Répartition des IMV en fonction de la durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation prend en compte le temps écoulé depuis l'admission du patient aux Urgences jusqu'à sa sortie, soit vers son domicile, soit vers un service spécialisé (psychiatrie, réanimation, ...).

Sur la totalité des IMV, il n'y a eu qu'une seule prise en charge où l'entretien psychologique n'a pas pu être réalisé car le patient est directement allé en réanimation.

Deux tiers des hospitalisations ont duré moins de 24 h (171/258 soit 66%).

La réactivité du personnel soignant ainsi que les schémas de prise en charge connus permettent cette rapidité d'action.

Seulement 4 patients sont restés plus de 72 h aux urgences.

Neuf patients sont restés moins de 3 heures aux urgences, ce qui correspond, comme nous le verrons plus tard, à des admissions impliquant des IVM avec des substances n'entraînant pas d'effets indésirables aux doses ingérées. De ce fait, aucune prise en charge médicamenteuse n'a été mise en place. Les patients ont alors subi obligatoirement un entretien psychologique, puis ont été réorientés vers un service spécifique (psychiatrie) ou sont retournés à domicile.

3 *Suivi des patients*

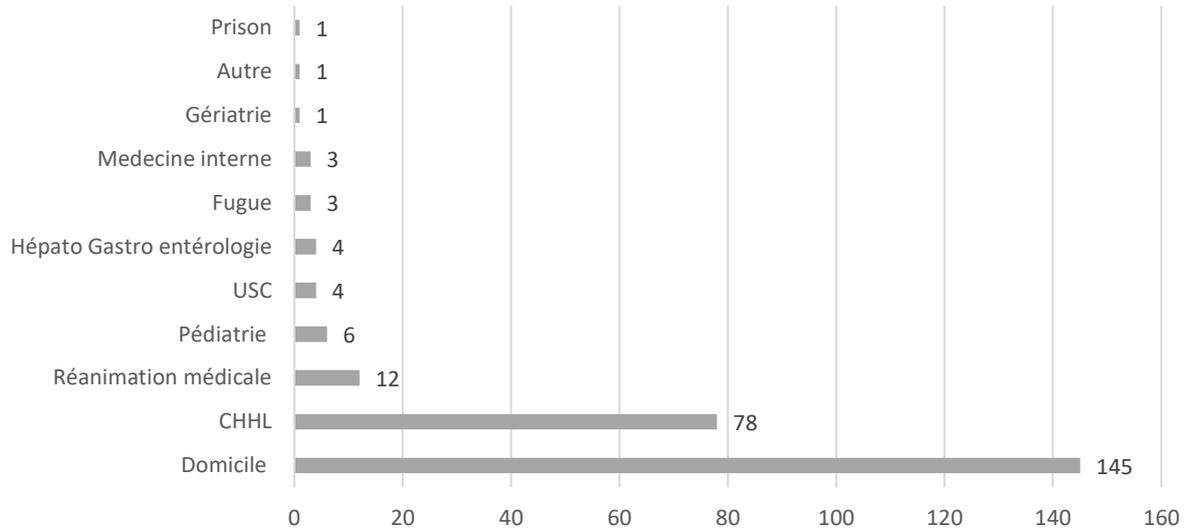


Figure 9 : Répartition des sorties ou transferts à la suite d'une IMV

Pour la grande majorité des patients, la sortie suivant l'IMV se fait soit vers le domicile (145/258 soit 56%), soit vers le Centre Hospitalier Henri Laborit (78/258 soit 30%) qui est l'établissement de référence en psychiatrie et santé mentale de la Vienne.

Les patients admis dans ce service sont souvent ceux présentant des risques plus importants de récurrence ou ceux ayant déjà fait une IMV.

Le choix de la sortie ou du maintien se fait en fonction de la gravité des symptômes, ainsi que de la conclusion de l'entretien psychologique du patient.

Deux personnes ont fugué c'est-à-dire qu'elles sont parties sans accord du médecin.

4 Caractéristiques des médicaments absorbés

4.1 Etude du nombre de substances utilisées lors de l'IMV

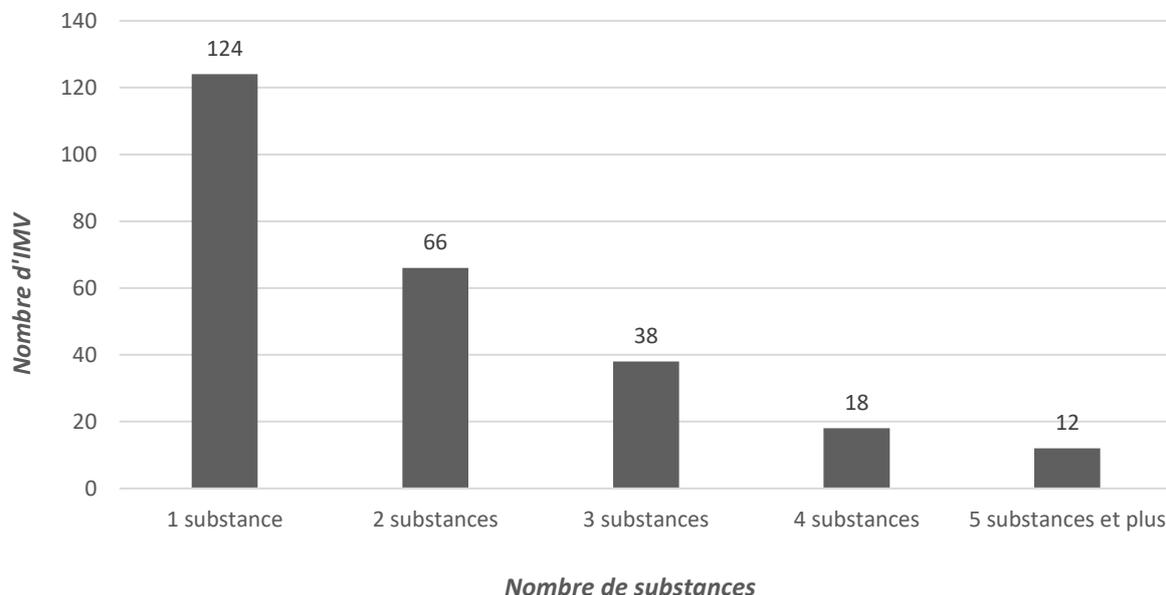


Figure 10 : Nombres de substances utilisés lors d'une IMV

Sur les 258 IMV, la grande majorité des patients ont pris une seule substance (124/258 soit 48%). Il n'y a que 12 patients qui ont consommé 5 substances et plus.

La prise en charge, lors d'une consommation d'une seule substance, est plus simple à gérer pour le personnel soignant, puisque l'on évite les interactions et potentialisations éventuellement retrouvées lors d'une association de plusieurs médicaments.

4.2 Classes pharmacologiques concernées

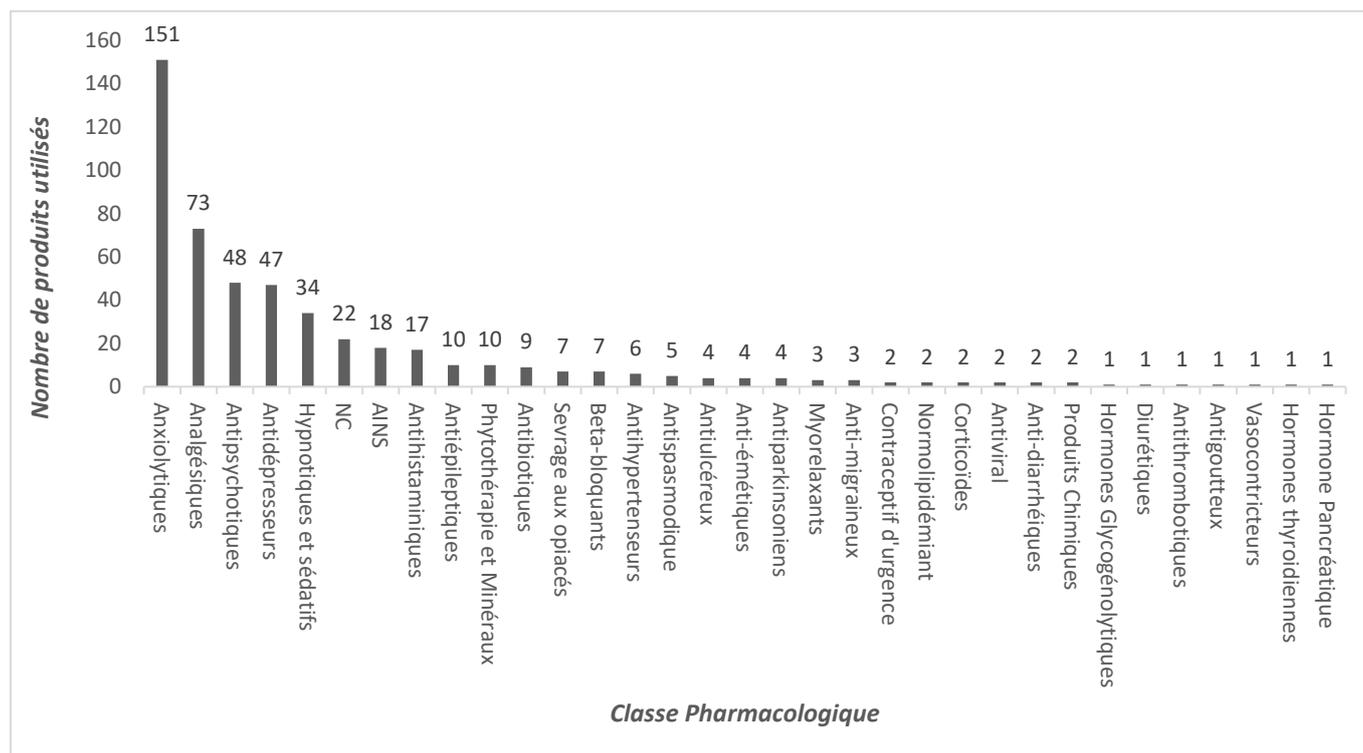


Figure 11 : Répartitions du nombre de produits utilisés lors d'un IMV en fonction de la classe pharmacologique

Les résultats présentés dans le graphique prennent en considération le nombre d'occurrences où les médicaments apparaissent lors d'une IMV. Il faut noter qu'une même classe pharmacologique peut apparaître plusieurs fois lors d'une même IMV, si les substances utilisées appartiennent à cette même famille pharmacologique.

Les 6 premières places de la figure 11 sont occupées par 2 familles de médicaments : ceux à visée SNC (psychotropes) (280/501 soit 56%) et les antidouleurs (91/501 soit 18%).

La classe des anxiolytiques est la plus fréquemment rencontrée : près de 1/3 des substances totales (151/501 soit 30 %). Cette classe pharmacologique est très impliquée car, bien que les différentes spécialités soient sur prescription médicale, de nombreux patients en France sont traités par ce type de médicaments : l'accès à ces produits est donc facilité.

Cette classe est principalement composée de quatre substances :

- 1 - Oxazepam (40 cas)
- 2 - Alprazolam (37 cas)
- 3 - Bromazepam (35 cas)
- 4 - Diazepam (16 cas)

De plus, le recours à ces molécules entraîne un effet relaxant ainsi qu'une sédation qui peuvent être recherchés lors d'un passage à l'acte en douceur.

La classe des analgésiques ou antalgiques occupe la deuxième position. On retrouve dans cette classe :

Les antalgiques de palier I regroupent les substances comme le paracétamol mais aussi les classes des anti-inflammatoires avec l'ibuprofène et l'aspirine par exemple.

Les antalgiques, de paliers II (ex : tramadol) et III (ex : morphiniques) utilisés lors de douleurs intenses, sont également présents.

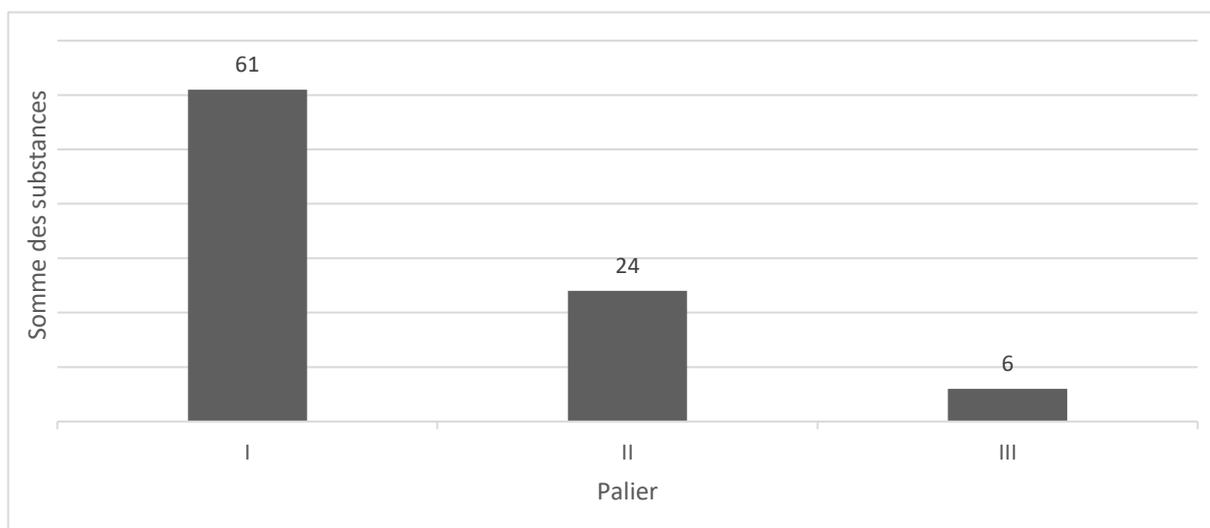


Figure 12 : Répartition des substances antalgiques en fonction des paliers

On retrouve 61 substances de palier I (67%), 24 substances de palier II (26,4%) et 6 substances de palier III soit ($6/91 = 6,6\%$).

On note une ingestion majoritaire des antalgiques de paliers I et II, avec au moins une IMV sur 3 ($85/258 = 33\%$) se faisant à l'aide d'un antalgique de paliers I ou II.

L'utilisation des antalgiques des différents paliers est en rapport avec leur facilité d'accès.

Les antalgiques de palier I, avec une majorité de substances d'un faible coût et vendues sans ordonnance (comme le paracétamol et l'ibuprofène), sont présents dans la plupart des pharmacies familiales et se retrouvent logiquement en tête. Le seul rempart pouvant limiter la délivrance excessive de ces spécialités est le pharmacien, bien qu'il n'ait pas toujours une vue globale sur les achats successifs dans différentes pharmacies.

A contrario, les antalgiques de paliers II et III sont sur prescription et ne sont utilisés que pour traiter des douleurs importantes : ils sont par conséquent moins fréquemment utilisés dans les IMV.

Viennent ensuite 3 familles de psychotropes : les antipsychotiques, les antidépresseurs et les hypnotiques et sédatifs qui sont sur prescription médicale obligatoire.

Les substances les plus utilisées dans ces 3 familles sont :

- 1- Cyamémazine (20 cas)
- 2- Zolpidem (18 cas)
- 3- Zopiclone (11 cas)
- 4- Mirtazapine (10 cas)
- 5- Paroxétine (10 cas)

Il est important de noter qu'en 2016, époque de notre enquête, le Zolpidem était inscrit sur la liste I des substances médicamenteuses, avant qu'une partie de la réglementation des stupéfiants ne s'applique à cette spécialité à partir d'avril 2017 (prescription sur ordonnance sécurisée, prescription en toutes lettres du nombre d'unités par prise, du nombre de prises), afin de lutter contre le mésusage et de limiter la surconsommation.

Certains médicaments comme la Doxylamine, principe actif du Donormyl[®], peuvent avoir 2 indications dans les RCP. Dans cette étude, cette spécialité n'a pas été classée dans les sédatifs mais dans les antihistaminiques.

Vingt-huit médicaments ou substances absorbées par les patients sont déclarés comme NC (Non Communiqués). Ces molécules n'ont pas pu être identifiées précisément lors de l'admission : soit le patient n'était pas apte à répondre aux questions, soit les pompiers n'ont pas trouvé les boîtes de médicaments sur place, lors de la prise en charge du patient.

Le Dr Billy obtient une proportion des médicaments du SNC de 47,05% du total des médicaments ingérés (soit moins que dans notre étude (56%). Ils sont répartis de la manière suivante : 4 benzodiazépines, 2 hypnotiques, 1 carbamate et 1 antidépresseur.

Plusieurs autres différences sont à évoquer entre les deux études :

Le retrait de tous les produits contenant du Méprobamate, suite à la suspension de l'autorisation de mise sur le marché à partir du 10 janvier 2012 : elle était la troisième molécule la plus utilisée lors d'IMV dans l'étude du Dr Billy mais ne se retrouve pas dans ce travail de thèse.

De plus, l'arrivée de nouvelles molécules a modifié largement le classement des médicaments les plus utilisés lors d'IMV. Par exemple, l'oxazepam, avec une déclaration de commercialisation le 15 novembre 2011, est devenu la molécule la plus fréquemment employée dans les IMV avec un anxiolytique.

On peut imaginer qu'en raison d'une modification des prescriptions et la commercialisation de nouvelles molécules, on ne dénombre par exemple aucune IMV en 2016 avec la Fluoxétine (Prozac[®]), alors qu'elle était en 7^{ème} position (38 cas) en 1994.

4.3 Etude des IMV associées à des moyens non-médicamenteux

Lors des IMV, on retrouve fréquemment des moyens non médicamenteux associés à la prise de médicaments

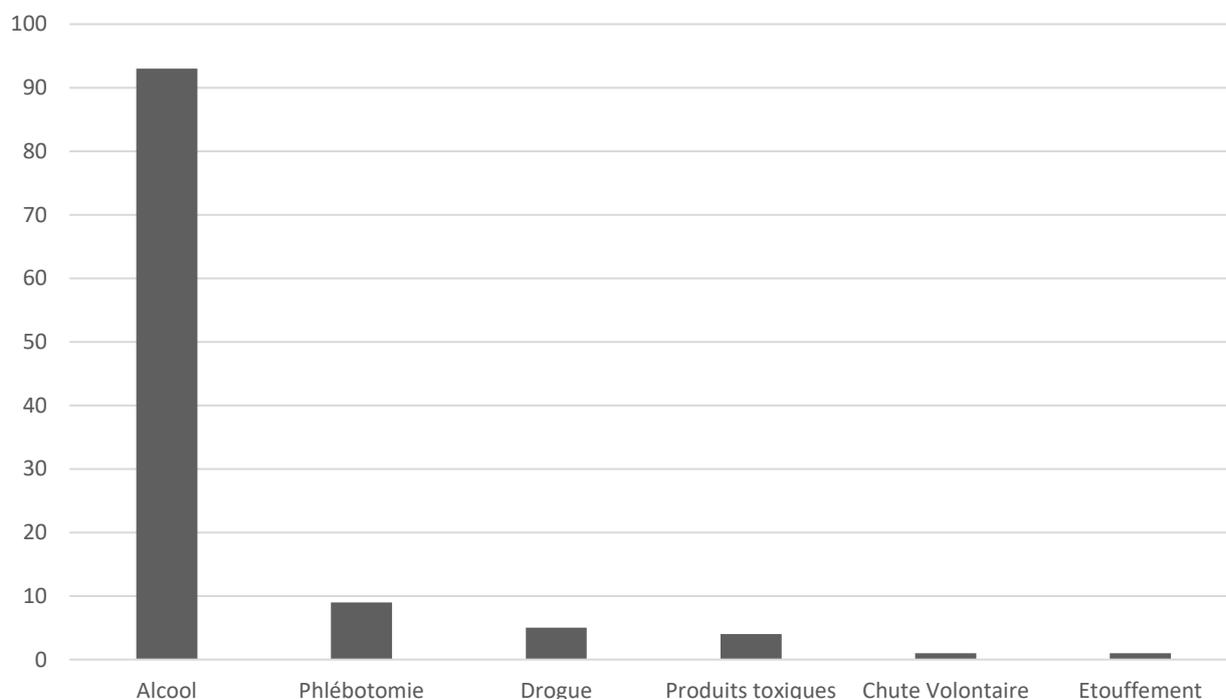


Figure 13 : Total des IMV avec une association non médicamenteuse

On dénombre 106 personnes chez lesquelles le ou les médicament(s) sont associés soit à des substances (alcool, drogues, ...), soit à d'autres pratiques (phlébotomie, ...). Parmi les substances associées aux médicaments, l'alcool est fortement majoritaire (93 cas soit $93/258 = 36\%$ des IMV).

Cependant ces données sont à prendre avec précaution car sur les 93 patients ayant utilisé l'alcool comme moyen non médicamenteux, seuls 72 patients ont eu une demande de bilan d'éthanolémie (78%) et sur ces 72 bilans, 24 patients se sont révélés négatifs (soit 33%).

Cette différence peut s'expliquer par le décalage existant entre la prise d'alcool, l'admission au CHU et la prise de sang pour le bilan biologique/toxicologique. De plus, la prise de certaines substances peut faire penser, à tort, à une alcoolisation des patients.

La nature des substances illicites n'est pas toujours connue des pompiers ou précisée lors de l'interrogatoire du patient, quand celui-ci est possible. Cependant si on croise les données avec celles des bilans toxicologiques et biologiques, on se rend compte que la prise de drogue est nettement plus fréquente que ne laissent supposer les 5 cas rapportés figure 13. Parmi les données, 8 patients sont positifs au cannabis, 9 à la cocaïne (Cf figure 16). Cependant, il peut s'agir d'une prise de stupéfiants qui n'est pas systématiquement concomitante à celle des médicaments utilisés dans l'IMV, mais on ne peut exclure un rôle possible de ces substances lors la prise de décision du passage à l'acte.

La dissimulation d'une prise de substances illicites associée à des médicaments peut entraîner un retard de prise en charge, une non-efficacité d'un traitement, voire des effets indésirables dus à l'administration d'un traitement spécifique. En cas de suspicion, la confirmation par un bilan toxicologique est de plus en plus fréquemment demandée.

Les produits toxiques utilisés concernent les produits ménagers (3 personnes) et la mort aux rats (1 personne).

On retrouve 7 personnes avec un maximum de 2 associations non médicamenteuses, toujours avec au moins de l'alcool.

Le Dr Billy, dans sa thèse, s'est concentré sur la prise d'alcool associée à la prise de médicaments. Il a recensé 32,6% (195/598) des cas avec une association de ces 2 critères, ce qui est comparable aux 36% obtenus dans notre étude.

5 Critères psychologiques

5.1 Etude des impulsions/préméditations conduisant à l'IMV

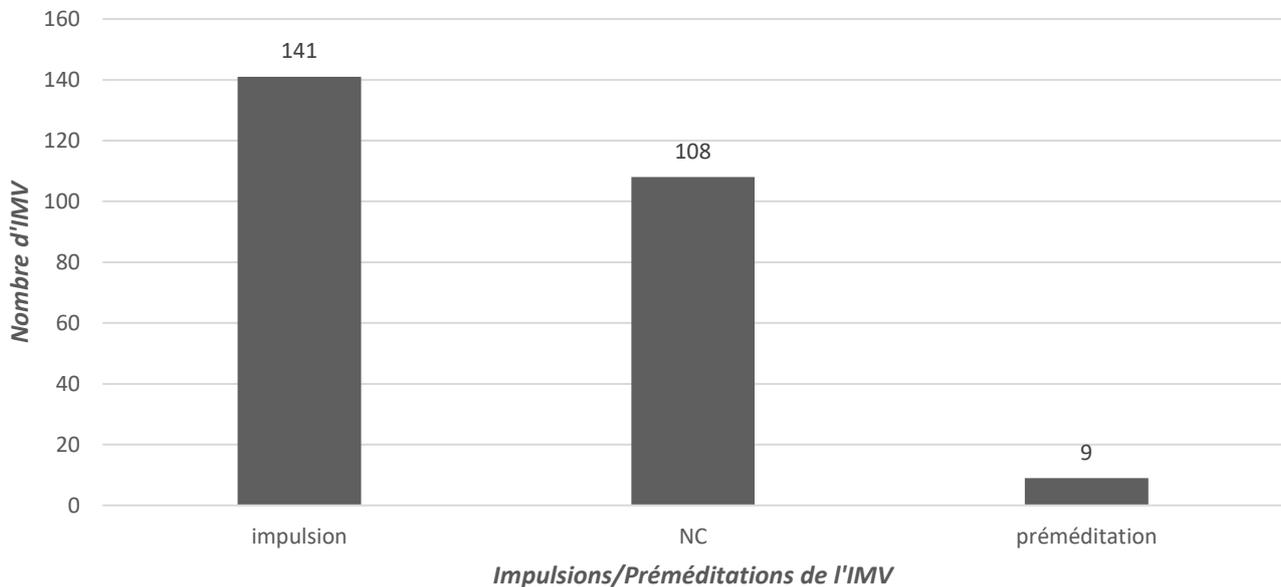


Figure 14 : Répartition des critères d'impulsivité ou de préméditation précédant l'IMV

Mis à part les rares cas de préméditations dans lesquels la personne formule clairement son intention en laissant un message à sa famille ou à des proches (2 cas sur les 9 cas de préméditation), il est souvent assez complexe de définir précisément si l'IMV est de nature impulsive ou si celle-ci est préméditée, puisque le patient ne s'exprime pas systématiquement sur ce sujet.

Mais en fonction du contexte de l'IMV et des renseignements fournis dans le dossier médical par les médecins et psychologues, il est possible de montrer une forte prédominance des IMV impulsives (141/258 soit 55%) comparée aux IMV avec préméditation (9/258 soit 3%).

Les IMV notées comme NC sont celles n'ayant pas pu être classées dans une des deux catégories.

5.2 Etude de la récurrence des patients

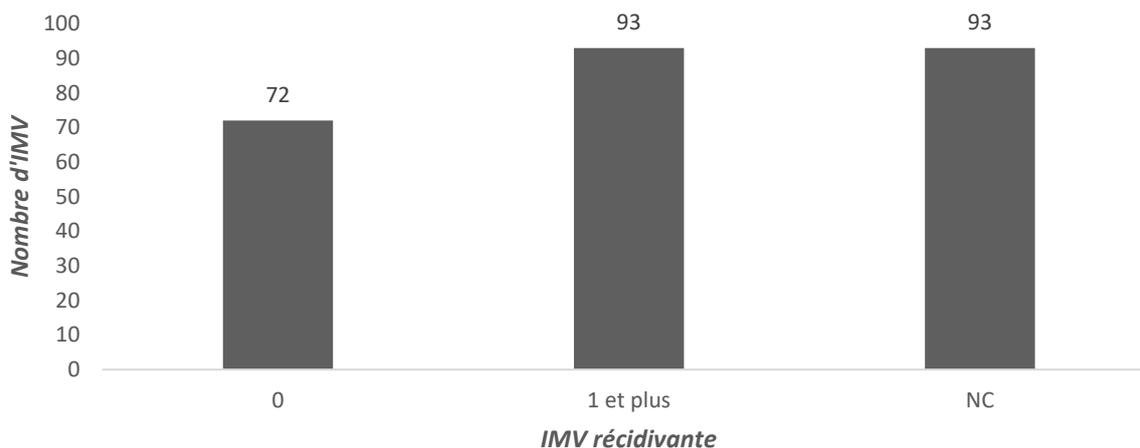


Figure 15 : Répartition des récurrences d'IMV

Pour chaque patient, il a été systématiquement recherché dans Résurgence si d'autres entrées pour le même motif avaient été enregistrées antérieurement.

De plus, dans l'item « Histoire de la Maladie » ou dans toute autre partie du dossier du patient, la notion de récurrence incluant l'IMV et/ou la tentative de suicide est systématiquement explorée.

Cependant, certains patients ont pu être pris en charge par le passé dans d'autres établissements de santé de la Vienne ou hors département, sans que cela ne soit évoqué dans leur dossier du CHU.

De plus, dans certains cas, un examen attentif des dossiers et des entrées des patients permet de retrouver une récurrence cette même année 2016, mais cette donnée ne ressort pas dans l'extraction faite avec le code T50.9, car le moyen utilisé peut être non médicamenteux ou le motif d'entrée a été codé différemment.

Les résultats montrent qu'il y a plus d'un tiers des patients qui ont récidivé au moins une fois, ce qui donne d'autant plus d'importance à la prise en charge psychologique, voire psychiatrique post IMV.

6 Bilans toxicologiques effectués et prise en charge du patient

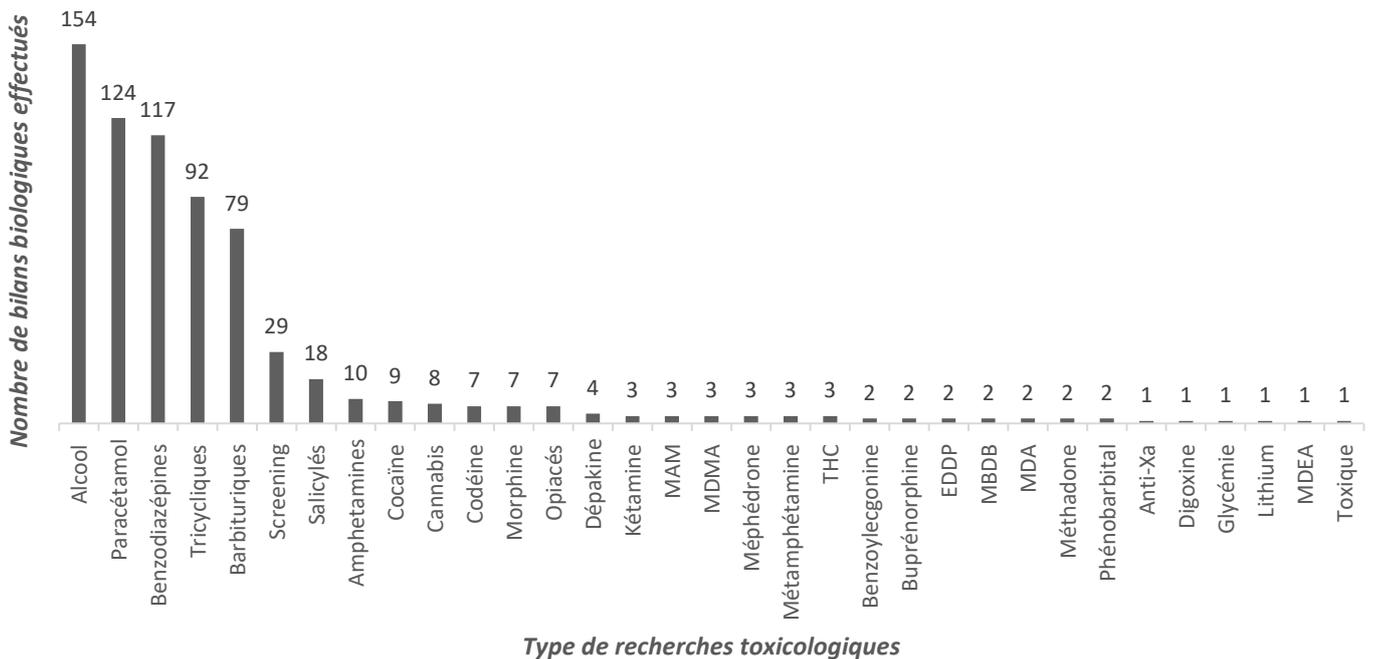


Figure 16 : Répartition des bilans biologiques et toxicologiques effectués aux urgences lors d'une IMV

Le bilan toxicologique, avec la recherche des substances potentiellement impliquées, est effectué en fonction du contexte de l'IMV et repose sur l'interrogatoire, quand il est possible, du patient et de son entourage (famille, amis, personnes proches), ainsi que sur la présence de boîtes de médicaments ou blisters aux alentours de la victime (identifiés par les pompiers ou le SAMU).

Dans cette étude, sont recherchés dans les milieux biologiques (sang principalement et plus rarement urine) par ordre décroissant :

- L'alcool (éthanol)
- Le paracétamol
- Les benzodiazépines
- Les antidépresseurs tricycliques
- Les barbituriques

Sur les 5 substances ou classes pharmacologiques, 3 d'entre elles font partie des classes les plus utilisées pour les IMV (antalgique avec le paracétamol, les benzodiazépines, et les psychotropes avec les antidépresseurs tricycliques).

L'alcool est le moyen non médicamenteux le plus recherché et le plus utilisé en association avec la prise de médicaments.

L'éthanolémie est en effet demandée chez plus d'un patient sur 2 (154/258 soit 59%), car la prise d'alcool est fréquemment associée aux médicaments lors d'une IMV (Cf figure 13).

Dans cette étude, 2 antidotes ont été administrés : la NAC et le Flumazénil.

Sur les 124 bilans toxicologiques effectués pour rechercher et doser le Paracétamol, 41 sont revenus positifs et 24 de ces patients ont reçu un protocole NAC.

La Paracétamolémie maximale ayant déclenché un protocole NAC est de 376,5 mg/L avec une absorption de 48 g de Paracétamol et la minimale est de 3 mg/L pour une absorption ingérée supposée de 16 g.

Dans cette dernière intoxication, le protocole a été initié avant l'obtention des résultats. Malgré un bilan n'indiquant pas de surdosage, le protocole NAC a toutefois été poursuivi, sans que nous ne soyons en mesure de connaître l'élément déclencheur de la décision du médecin. On peut émettre l'hypothèse qu'il se basait sur une quantité de paracétamol absorbé de 16 g, donc toxique.

Il est cependant important de noter que pour 3 patients, un protocole NAC a été démarré alors que la concentration n'a pas été communiquée dans 2 cas et dans le 3^{ème} cas, le prélèvement est revenu négatif.

L'une des raisons possibles est que le médecin ait décidé de débiter le protocole, au moins à la dose de charge, avant l'arrivée des résultats, par principe de précaution, en sachant que la NAC a peu d'effets indésirables, excepté une allergie à la substance et ne présente pas de contre-indications formelles.

Sur la totalité des IMV recensées dans l'étude du Dr Billy, seulement 2 protocoles NAC ont été déclenchés en utilisant le Fluimucil® ou Mucomyst® par voie orale et non par la voie IV.

Il est à noter une prépondérance du lavage gastrique et de l'utilisation de charbon végétal comme antidote. (85 patients avec le charbon seul et 133 avec association charbon + lavage gastrique).

Sur les 117 demandes de recherches de benzodiazépines dans les milieux biologiques, les résultats sont revenus 67 fois positifs. Cependant, le test à l'Anexate® (Flumazémil) n'a été effectué que dans 6 cas, dont un cas dans lequel la recherche s'est avérée négative dans le sang et un autre où aucune demande de recherche de benzodiazépines dans le bilan toxicologique n'a été faite.

Cette rare utilisation de l'antidote des benzodiazépines dans la prise en charge des patients pourrait trouver son explication dans le fait que, dans la majorité des cas, les signes cliniques graves (dépression respiratoire, coma) sont absents, ou parce que les cliniciens sont confrontés à une intoxication polymédicamenteuse. Une telle observation a été également décrite dans l'étude de 1994.

Partie IV : Discussion générale et conclusion

A partir des résultats obtenus dans cette étude de 2016, il est possible d'établir un profil des patients ayant recours à une IMV : il s'agit généralement d'une personne de sexe féminin (2 cas sur 3), plutôt jeune ou d'âge intermédiaire (inférieur à 50 ans). Ces données sont comparables à celles obtenues dans l'enquête datant de 1994 (thèse du Dr Billy).

Le mois de novembre est de loin celui où les IMV sont les plus fréquentes. Cependant, contrairement à certaines croyances populaires évoquant le fait que le mois de décembre, caractérisé par la brièveté des journées, le manque de lumière et surtout l'approche des fêtes de fin d'année, semble être ressenti comme une période stressante voire anxiogène, particulièrement chez les personnes dépressives, notre étude montre qu'au contraire, ce mois est parmi ceux où le nombre d'IMV est le plus faible. Ces résultats ont également été observés dans le travail de 1994.

En revanche, le mois de mars, symbole du printemps qui se profile, du réveil de la nature et la perspective de jours plus agréables est curieusement le mois le plus favorable aux IMV.

Une baisse des IMV est globalement constatée le week-end (samedi et dimanche), période associée, dans la population générale, au repos et à la pratique des activités de loisirs permettant ainsi d'évacuer les tracas pour aborder la semaine suivante avec le plein d'énergie. Cependant, il faut noter une disparité en fonction du sexe, puisque qu'il y a 5 fois moins d'IMV chez les hommes que chez les femmes le dimanche. La consultation des dossiers des patients sur Resurgence ne permet pas d'expliquer cette différence : les hommes sont-ils moins sensibles aux facteurs extérieurs ou sont-ils plus occupés par des activités diverses et donc moins sujets à développer des pensées négatives ce jour-là ?

La diminution globale des IMV (hommes et femmes) le week-end a été partiellement constatée dans l'étude de 1994, avec une baisse uniquement le samedi.

Dans plus de la moitié des cas, le geste est impulsif et dans au moins un cas sur 3 il y a eu ou il y aura une récurrence.

Un seul médicament est absorbé dans une IMV sur 2 et 2 médicaments sont retrouvés dans $\frac{3}{4}$ des intoxications, rendant la prise en charge plus aisée que dans les polyintoxications avec présence de nombreux médicaments ou substances.

Les classes pharmacologiques utilisées concernent principalement les médicaments du SNC (anxiolytiques avec les benzodiazépines, antipsychotiques, antidépresseurs et hypnotiques) ainsi que les analgésiques. Par rapport à l'étude de 1994, bien que plusieurs médicaments utilisés dans les IMV aient été retirés du marché et que de nouvelles spécialités aient été commercialisées, la représentativité des classes pharmacologiques utilisées reste globalement identique.

Ces médicaments peuvent être absorbés avec d'autres substances : dans ces cas, c'est l'éthanol qui est utilisé majoritairement. L'ingestion concomitante de boissons alcoolisées permet de lever une inhibition et favorise ainsi la prise du ou des médicament(s).

La prise en charge symptomatique des patients intoxiqués n'a pas été détaillée dans cette étude, mais nous nous sommes focalisés sur la prise en charge spécifique et l'administration d'antidote, particulièrement lors de la prise de paracétamol et de benzodiazépines.

Dans plus de la moitié des cas où le paracétamol était retrouvé dans le bilan toxicologique, la NAC a été utilisée. Cet antidote peu toxique a même été administré, par principe de précaution, chez 3 patients, avant même d'avoir eu la confirmation analytique d'une prise de paracétamol.

Dans les intoxications aux benzodiazépines, l'antidote Flumazénil n'a été utilisé que 6 fois, probablement devant l'absence de signes cliniques graves, ou parce que les cliniciens ont été confrontés à une intoxication polymédicamenteuse. Une telle observation a été également décrite dans l'étude de 1994.

Aucun décès n'est à déplorer en 2016, concernant les IMV retrouvées au CHU de Poitiers. Dans la moitié des cas, la durée d'hospitalisation est de moins de 24 H avec un retour à domicile. Les hospitalisations supérieures à 72 H sont exceptionnelles (n=4). Mais dans un cas sur 3, le patient est orienté dans un centre psychiatrique.

Un travail récent montre qu'un tiers des pharmaciens officinaux ont été confrontés à une personne potentiellement à risque suicidaire ou à un proche rapportant le passage à l'acte par ingestion médicamenteuse (Comets, 2018).

De par sa proximité avec la population et son rôle dans la sensibilisation, l'information et les conseils auprès des patients, le pharmacien d'officine peut prendre part, en tant que professionnel de santé, à la prévention des IMV. Il peut ainsi agir à différents niveaux :

- Conseiller des patients à risque et les orienter vers des services spécialisés
- Attirer l'attention des patients sur les dangers de l'automédication : la démocratisation de l'information sur la santé, avec la présence sur Internet de nombreux forums ayant trait à ce sujet, favorise chez les patients, le sentiment de connaître leur pathologie et de pouvoir se soigner seul.

Le pharmacien doit donc rester vigilant et refuser la délivrance de spécialités à prescription médicale facultative, lors d'une demande excessive (exemple-type : le paracétamol).

- Insister sur une tenue optimale et sécuritaire de l'armoire à pharmacie familiale : souvent rangés dans un simple tiroir, chaque foyer possède un stock plus ou moins important de médicaments permettant de traiter les petites pathologies, sans avoir recours au médecin généraliste ou au pharmacien.

Ce dernier doit donc mettre en garde ses patients sur les dangers d'accumuler des médicaments dont l'usage n'est plus requis et sur la nécessité de se séparer des produits périmés en les rapportant dans une officine.

Dans l'idéal, l'armoire à pharmacie doit être fermée à clé, en particulier si le patient ou un membre de sa famille exprime des pensées suicidaires, ou présente un profil laissant planer un doute à ce sujet.

Au cours de ces dernières années, le pharmacien a vu ses missions élargies. Il tient désormais un réel rôle de conseiller en santé et d'acteur en matière de prévention auprès des patients, y compris dans la prévention des IMV.

Bibliographie

(Par ordre d'apparition dans le texte)

Mégarbane B. et coll. Prise en charge des intoxications médicamenteuses et par drogues récréatives. Recommandations formalisées d'experts. 2020.

<https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2020/06/RFE-Toxico-SRLF-2020.pdf>

Observatoire National du Suicide (ONS). Suicide : État des lieux des connaissances et perspectives de recherche. 2014.

<https://drees-site-v2.cegedim.cloud/sites/default/files/2021-01/rapportons2014-mel.pdf>.

Organisation Mondiale de la Santé. Prévention du suicide : l'état d'urgence mondial. Genève. 2014

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/131801>.

Organisation Mondiale de la Santé. Suicide. 2021.

<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/suicide>.

Groupe d'Étude et de Prévention contre le Suicide (GEPS). Le suicide, un problème de santé publique. 2021.

<https://www.geps.asso.fr/articles.php?rub=8&arid=1127>

Haute Autorité de Santé (HAS). Prise en charge hospitalière des adolescents après une tentative de suicide. Recommandation de Bonnes Pratiques. 2006.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_271908/fr/prise-en-charge-hospitaliere-des-adolescents-apres-une-tentative-de-suicide

Santé Publique France. Suicide et tentative de suicides : données nationales et régionales.

<https://www.santepubliquefrance.fr/liste-des-actualites/suicide-et-tentative-de-suicides-donnees-nationales-et-regionales>.

Bulletin de Santé Publique (BSP) Nouvelle Aquitaine. Conduites suicidaires. 2019.

<https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/bulletin-de-sante-publique-bsp-nouvelle-aquitaine-fevrier-2019-conduites-suicidaires>

Danel V., Barriot P. Intoxications aiguë en réanimation. 2^{ème} édition, Arnette, 1999, 615 p.

Danel V. N-acétylcystéine. 2017a.

<https://www.sfm.u.org/toxin/ANTIDOTE/NACETYLC.HTM>

Danel V. Flumazénil. 2017b.

<https://www.sfm.u.org/toxin/ANTIDOTE/FLUMAZEN.HTM>

Résumé des caractéristiques du produit - FLUMAZENIL VIATRIS 0,1 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments.

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69473824&typedoc=R>

Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES). Suicides et tentatives de suicide en France. 2001.

<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/er109.pdf>

Billy F. Les Intoxications médicamenteuses volontaires : approche épidémiologique à l'Unité d'Accueil Médico-Psychologique du C.H.U de Poitiers en 1994. Thèse de Doctorat de Pharmacie. Poitiers. 1996.

Ferru C. Intoxications volontaires admises aux Urgences pédiatriques du CHU de Poitiers en 2009 et 2019. Thèse de Doctorat de Pharmacie. Poitiers. 2021.

Lindsey L.L. Gender roles. A sociological perspective. 4^e édition, Pearson education international. 2005.

VIDAL. Equanil et génériques : retrait de lots.

<https://www.vidal.fr/actualites/18178-equanil-et-generiques-retrait-de-lots.html>.

Comets P. Intoxication médicamenteuse volontaire chez le pré-adolescent. Thèse de Doctorat de Pharmacie. Lille. 2018.

Résumé

Les Intoxications Médicamenteuses Volontaires (IMV) correspondent à des gestes auto-agressifs pouvant toucher tous les âges de la vie. La fréquence de leur survenue, associée aux coûts liés à la prise en charge des patients hospitalisés, font de cette conduite un problème de santé publique.

Ce travail a pour but de collecter l'ensemble des admissions au CHU de Poitiers en 2016 pour intoxication médicamenteuse volontaire, d'étudier les caractéristiques sociologiques, psychologiques et temporelles ainsi que les principaux médicaments utilisés par les patients concernés, et de comparer les résultats à ceux d'une autre étude effectuée par le Dr Billy dans le même établissement en 1994.

Si un certain nombre de points communs entre les 2 études ont été notés : prédominance féminine, baisse des IMV le week-end, classes pharmacologiques utilisées identiques, la prise en charge a cependant évolué. Ainsi, la pratique du lavage gastrique a disparu et dans les intoxications au paracétamol, l'antidote N-acétylcystéine est beaucoup plus fréquemment utilisé actuellement.

De par sa proximité avec les patients, le pharmacien d'officine peut tenir un rôle important dans la prévention des suicides en orientant les personnes à risques vers les services spécialisés, ou en refusant de délivrer des spécialités à prescription médicale facultative lors d'une demande excessive.

Mots Clés

Intoxication médicamenteuse volontaire – Suicide – Tentative de suicide – Antidote – Pharmacien d'officine

SERMENT DE GALIEN



Faculté de Médecine et Pharmacie

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession.

***De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,
De coopérer avec les autres professionnels de santé. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.***

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

du Président du jury

Nom :

Nom :

Prénom :

Prénom :

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018