

**Université de POITIERS**

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2020**

**Thèse n°**

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

présentée et soutenue publiquement  
le 23 novembre 2020 à POITIERS  
par Mademoiselle, BELLET Elodie  
née le 21 septembre 1994

**Intoxications médicamenteuses aux psychotropes**  
**Enquête aux Urgences du CHU de Poitiers**

**Composition du jury :**

Président : Monsieur le Professeur Bernard FAUCONNEAU, toxicologie

Membres : Monsieur Jordan CADILLON, docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Mme Stéphanie PAIN, maître de conférences, toxicologie



## PHARMACIE

### Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

### Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

### Maîtres de Conférences Associés - officine

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

### A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

### Enseignants d'anglais

- DEBAIL Didier

## REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse, **Mme Stéphanie Pain**, merci d'avoir accepté de travailler avec moi et de m'avoir aidé à trouver ce sujet. Merci pour votre disponibilité et vos conseils durant ce travail.

Au **professeur Bernard Fauconneau**, merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse.

A mon très cher **Docteur Jordan Cadillon**, mon meilleur pote même quasi un frère, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

A **Mme Véronique Filoche**, merci de m'avoir accordé votre confiance en tant qu'étudiante et maintenant en tant que pharmacien au sein de votre officine, j'ai pu acquérir par les stages, les jobs d'été, de la confiance et des connaissances supplémentaires au comptoir.

A **toute l'équipe de la pharmacie du Centre**, merci de répondre encore et toujours à mes questions, merci pour vos conseils de qualité, votre écoute et votre disponibilité depuis le début.

A **mes parents**, merci pour tout ce que vous m'avez apporté et ce que vous m'apportez encore et surtout MERCI de m'avoir supporté pendant toutes ces années d'études... Si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous, vous m'avez toujours fait confiance et j'espère vous rendre fier.

A **toute ma famille**, ma mamie, mes oncles et tantes (petite note particulière pour ma tante Miche), cousins et cousines (mention spéciale pour Mane, Steph, et ma Loulou), merci à vous aussi pour votre soutien depuis toujours, pour vos

conseils et tous nos moments partagés. Merci de m'avoir toujours poussée pour arriver à atteindre mes objectifs et d'avoir toujours cru en moi.

**A mes amis**, vous vous reconnaitrez toutes et tous (le zouz gang, la team Gwada et les autres) merci pour ces magnifiques années, autant dans les bons moments que les galères, j'ai réellement passé mes meilleures années à vos côtés et j'espère que tout cela n'est pas fini...

**A Joris**, de faire partie de ma vie depuis quelques temps, d'être là pour moi tous les jours, et de supporter mon sale caractère. Merci de me faire rire au quotidien et de me rassurer sur tous mes doutes. Simplement merci d'être là et de m'apporter ce bonheur.

# ABBREVIATIONS

**ANSM** = Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

**ATCD** = Antécédent

**BZD** = Benzodiazépines

**CAP** = Centre Anti-Poison

**CEIP** = Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

**CHU** = Centre Hospitalier Universitaire

**CI** = Contre - Indication

**DCI** = Dénomination Commune Internationale

**GABA** = Acide Gamma-aminobutyrique

**EHPAD** = Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

**HTA** = Hypertension Artérielle

**IMAO** = Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase

**IMV** = Intoxication Médicamenteuse Volontaire

**IRS** = Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine

**IRSNa** = Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

**NLP** = neuroleptique

**OMS** = Organisation Mondiale de la Santé

**OPEMA** = Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire

**OSIAP** = Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible

**RCP** = Résumé des Caractéristiques du Produit

**TOC** = Trouble Obsessionnel Compulsif

# LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : classification des antipsychotiques .....	15
<u>Tableau 2</u> : classification des antidépresseurs .....	18
<u>Tableau 3</u> : classification des anxiolytiques .....	24
<u>Tableau 4</u> : classification des hypnotiques .....	26
<u>Tableau 5</u> : classification des thymorégulateurs .....	28
<u>Tableau 6</u> : Description des principaux toxidromes.....	40
<u>Tableau 7</u> : Comparaison des données de notre enquête avec celles des CAP et de l'observatoire multi source d'Ile de France.....	63
<u>Figure 1</u> : Mécanisme d'action des antidépresseurs.....	20
<u>Figure 2</u> : Classes de produits impliquées dans les intoxications aiguës, par service de prise en charge en Ile de France, 2010-2011 .....	32
<u>Figure 3</u> : Classes thérapeutiques les plus fréquemment impliquées dans les intoxications involontaires .....	33
<u>Figure 4</u> : Age des personnes exposées accidentellement à un toxique – Rapport des centres anti-poisons de 2006 .....	34
<u>Figure 5</u> : Contribution de chaque classe d'âge aux intoxications volontaires ou accidentelles (%). Données de la réponse téléphonique à l'urgence téléphonique du centre antipoison et toxicovigilance de Paris, 2010-2011. ....	34
<u>Figure 6</u> : Classes thérapeutiques les plus incriminées dans les intoxications volontaires .....	35
<u>Figure 7</u> : Age des personnes exposées volontairement à un toxique.....	36
<u>Figure 8</u> : Contribution de chaque classe d'âge aux intoxications volontaires ou accidentelles (%). Données de la réponse téléphonique à l'urgence téléphonique du centre antipoison et toxicovigilance de Paris, 2010-2011. ....	37
<u>Figure 9</u> : Répartition des patients selon leur sexe.....	45

<u>Figure 10</u> : Répartition des patients selon leur âge .....	46
<u>Figure 11</u> : répartition des patients selon la présence ou non d'antécédents médicaux.....	47
<u>Figure 12</u> : répartition des différents antécédents psychiatriques révélés .....	48
<u>Figure 13</u> : Répartition des patients selon l'heure d'arrivée aux urgences.....	49
<u>Figure 14</u> : Répartition des patients selon le mois de survenue de l'intoxication .....	50
<u>Figure 15</u> : Répartition des patients selon le lieu de l'intoxication .....	51
<u>Figure 16</u> : Proportions des intoxications monos et poly médicamenteuses.....	52
<u>Figure 17</u> : Répartition des intoxications selon leur type (volontaire ou accidentelle).....	53
<u>Figure 18</u> : Répartition des patients selon les motifs de leur intoxication volontaire. ....	54
<u>Figure 19</u> : Répartition des patients selon le type de symptômes présentés à leur arrivée. ....	55
<u>Figure 20</u> : Répartition des classes thérapeutiques les plus incriminées dans les intoxications .....	57
<u>Figure 21</u> : Répartition des patients selon leur type de prise en charge. ....	59
<u>Figure 22</u> : Répartition des patients selon leur évolution.....	60

# SOMMAIRE

<b>Remerciements</b> .....	3
<b>Abréviations</b> .....	5
<b>Listes des figures et tableaux</b> .....	6
<b>Introduction</b> .....	13

## Partie 1 : Les psychotropes

---

<b>I. <u>Définition</u></b> .....	14
<b>II. <u>Classification des médicaments psychotropes</u></b> .....	14
<b>III. <u>Familles thérapeutiques</u></b> .....	15
<b>A. Les neuroleptiques</b> .....	15
a. Définition .....	15
b. Liste des spécialités .....	15
c. Mécanisme d'action .....	16
d. Effets indésirables .....	16
e. Contre-indications .....	16
<b>B. Les antidépresseurs</b> .....	17
a. Définition .....	17
b. Liste des spécialités .....	18
c. Mécanisme d'action .....	19
d. Effets indésirables .....	21
e. Contre-indications .....	22

<b>C. Les anxiolytiques</b> .....	23
a. Définition .....	23
b. Liste des spécialités .....	23
c. Mécanisme d'action .....	24
d. Effets indésirables .....	25
e. Contre-indications .....	25
<b>D. Les hypnotiques</b> .....	26
a. Définition .....	26
b. Liste des spécialités .....	26
c. Mécanisme d'action .....	27
d. Effets indésirables .....	27
e. Contre-indications .....	27
<b>E. Les thymorégulateurs</b> .....	28
a. Définition .....	28
b. Liste des spécialités .....	28
c. Effets indésirables .....	29
d. Contre-indications .....	30

## Partie 2 : les intoxications

---

<b>I. <u>Définition</u></b> .....	31
<b>II. <u>Epidémiologie</u></b> .....	31
<b>A. Intoxications involontaires</b> .....	32
a. Toxiques incriminés .....	33
b. Tranche d'âge concernée .....	34

<b>B. Intoxications volontaires .....</b>	<b>35</b>
a. Toxiques incriminés .....	35
b. Tranche d'âge concernée .....	36
<b>C. Gravité et mortalité des intoxications .....</b>	<b>37</b>
<b>III. <u>Les intoxications médicamenteuses</u>.....</b>	<b>38</b>
<b>IV. <u>Prise en charge d'une intoxication médicamenteuse</u>.....</b>	<b>38</b>
<b>A. Identifier le type d'intoxication .....</b>	<b>38</b>
<b>B. Evaluation clinique du patient intoxiqué.....</b>	<b>38</b>
<b>C. Place de l'analyse toxicologique .....</b>	<b>39</b>
<b>D. Principes généraux de traitements des intoxications médicamenteuses         aigues.....</b>	<b>39</b>
<b>V. <u>Les intoxications aux psychotropes</u>.....</b>	<b>40</b>
<b>A. Principaux toxidromes .....</b>	<b>40</b>
<b>B. Syndrome de myorelaxation .....</b>	<b>41</b>
<b>C. Syndrome anticholinergique .....</b>	<b>42</b>
<b>D. Syndrome sérotoninergique.....</b>	<b>42</b>
<b>E. Syndrome stabilisant de membrane.....</b>	<b>43</b>
<b>F. Syndrome malin des neuroleptiques .....</b>	<b>43</b>

### Partie 3 : enquête

---

<b>I. <u>Description de l'enquête</u>.....</b>	<b>44</b>
<b>II. <u>Résultats de l'enquête</u>.....</b>	<b>45</b>
<b>A. Données socio-économiques .....</b>	<b>45</b>
a. Sexe des patients.....	45
b. Catégories d'âge .....	46

c. Antécédents médicaux des patients .....	47
<b>B. Informations sur l'intoxication .....</b>	<b>49</b>
a. Heure d'arrivée aux urgences .....	49
b. Répartition de la survenue des intoxications selon les mois de l'année .....	50
c. Lieu de l'intoxication.....	51
<b>C. Description des intoxications .....</b>	<b>52</b>
a. Proportion des intoxications mono et polymédicamenteuses .....	52
b. Type d'intoxication .....	53
c. Symptômes à l'arrivée aux urgences .....	55
<b>D. Classes pharmacologiques incriminées .....</b>	<b>57</b>
<b>E. Prise en charge aux urgences .....</b>	<b>59</b>
a. Type de traitement .....	59
b. Evolution.....	60
<b>III. <u>Discussion</u>.....</b>	<b>62</b>
<b>A. Profil général des patients et de l'intoxication .....</b>	<b>63</b>
<b>B. Enquête OPEMA 2015 (Programme d'Observation des Pharmaco         dépendances En Médecine Ambulatoire) .....</b>	<b>64</b>
<b>C. Prévention.....</b>	<b>65</b>
a. Cas des benzodiazépines : quelques pistes.....	65
b. Nouvelles règlementations.....	66

<b>Conclusion</b> .....	68
<b>Bibliographie</b> .....	69
<b>Résumé</b> .....	72
<b>Serment de Galien</b> .....	73

## Introduction

---

Les intoxications médicamenteuses aiguës représentent l'une des causes les plus fréquentes d'hospitalisation dans les services d'urgences.

De manière générale, 197 072 intoxications à différents toxiques ont été recensées en France en 2006 par les centres antipoison et de toxicovigilance.

La prise de médicaments est la 1<sup>ère</sup> cause d'intoxication aiguë en France. En effet la France est le plus grand consommateur de médicaments au monde.

Parmi toutes les spécialités pharmaceutiques, ce sont les psychotropes (antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques) que l'on retrouve le plus dans les intoxications volontaires. Ici aussi la France se distingue au niveau mondial par son importante consommation de psychotropes.

Ces intoxications volontaires sont mortelles dans 2/3 des cas, cependant en général les intoxications médicamenteuses sont souvent de bon pronostic. Une prise en charge symptomatique est dans la plupart des cas suffisante au rétablissement des patients intoxiqués.

L'objectif de cette thèse est de décrire le profil des patients intoxiqués et d'analyser les différentes caractéristiques des intoxications médicamenteuses aux psychotropes.

Après un rappel des généralités concernant les médicaments psychotropes et les intoxications médicamenteuses, nous présenterons les résultats d'une enquête épidémiologique descriptive rétrospective réalisée à partir de 107 dossiers médicaux de patients reçus aux urgences du CHU de Poitiers de janvier à décembre 2019 pour des intoxications médicamenteuses aux psychotropes.

# Partie 1 : Les psychotropes

---

## I. Définition

Il s'agit de substances chimiques (alcool, médicaments...) qui agissent sur le psychisme. [1]

En agissant sur les mécanismes neurobiologiques du système nerveux ils permettent d'améliorer les troubles ou dysfonctionnements de l'activité psychique.

## II. Classification des médicaments psychotropes [2]

- Psycholeptiques : diminuent l'activité mentale
  - Hypnotiques
  - Neuroleptiques
  - Anxiolytiques
  - Anesthésiques généraux
- Psychoanaleptiques : augmentent l'activité mentale
  - Antidépresseurs
  - Psychostimulants
- Psychodysleptiques : perturbent l'activité mentale
  - Hallucinogènes
  - Toxicomanogènes (morphiniques)
- Thymorégulateur : utilisés dans les troubles de l'humeur (lithium)

### III. Familles thérapeutiques [3]

#### A. Les neuroleptiques

##### a. Définition

Les neuroleptiques sont des médicaments indiqués dans la prise en charge des psychoses.

Psychose : altération globale de la personnalité bouleversant les rapports du sujet avec la réalité.

[4]

##### b. Liste des spécialités

	DCI	Princeps	Effets thérapeutiques
<u>Antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération</u>	Chlorpromazine	Largactil®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Effets sédatifs : diminution de l'agitation et agressivité</li> <li>- Effet antipsychotique sur les hallucinations, délires</li> </ul>
	Cyamémazine	Tercian®	
	Flupentixol	Fluanxol®	
	Halopéridol	Haldol®	
	Levopromazine	Nozinan®	
	Loxapine	Loxapac®	
	Pipampérone	Dipiperon®	
	Sulpiride	Dogmatil®	
	Tiapride	Tiapridal®	
	Zuclopentixol	Clopixel®	
<u>Antipsychotiques 2<sup>ème</sup> génération</u>	Amisulpride	Solian®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Effet désinhibiteur</li> </ul>
	Clozapine	Leponex®	
	Rispéridone	Risperdal®	
	Olanzapine	Zyprexa®	
	Aripiprazole	Abilify®	
	Quétiapine	Xeroquel®	
	Pipéridone	Xeplion	

Tableau 1 : classification des antipsychotiques.

### c. Mécanisme d'action

Les neuroleptiques ont essentiellement un effet sur le système dopaminergique. Ce dernier a pour mission de réguler le système des émotions, il contrôle la motivation ainsi que l'organisation des comportements adaptatifs.

Antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération : blocage des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau de la voie mésolimbique : effets thérapeutiques commun à tous les neuroleptiques.

Antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération : blocage des récepteurs dopaminergiques D2 et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A, cette dernière action permet d'améliorer la tolérance et de limiter les effets indésirables présents chez les neuroleptiques de 1<sup>ère</sup> génération.

### d. Effets indésirables

Ces effets sont dus au blocage des Rc D2 au niveau d'autres voies que la voie mésolimbique (effets plus importants pour les neuroleptiques de 1<sup>ère</sup> génération).

#### Effets neurologiques :

- Symptômes extra-pyramidaux = syndrome pseudo-parkinsonien : tremblements, akinésie, dyskinésies (mouvements involontaires du visage). Ces effets sont beaucoup moins marqués avec les antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération.
- Sédation, somnolence
- Abaissement du seuil épileptogène

Effets anti cholinergiques : diminution des sécrétions (surtout au niveau buccal), hyposialie, constipation, troubles visuels.

Troubles endocriniens : baisse de libido, aménorrhée, prise de poids.

Rare : syndrome malin des neuroleptiques.

### e. Contre-indications

➤ 1<sup>ère</sup> génération : glaucome, problème de rétention urinaire, grossesse (phénothiazines)

## **B. Les antidépresseurs**

### a. Définition

Aussi appelés « thymoanaleptiques », ce sont des médicaments indiqués dans le traitement de la dépression. [5]

#### Dépression :

Son diagnostic répond à des critères précis fixés par l'OMS. Il existe 9 symptômes de la dépression, pour que le diagnostic soit posé, le patient doit présenter l'un des deux premiers symptômes ci-dessous associé à au moins 4 autres symptômes tous les jours depuis au moins 2 semaines.

- Tristesse quasi permanente, avec parfois des pleurs (humeur dépressive)
- Perte d'intérêt et du plaisir pour les activités quotidiennes même celles habituellement plaisantes
- Sentiment de dévalorisation et de culpabilité excessif et inapproprié
- Des idées de mort ou de suicide récurrentes
- Un ralentissement psychomoteur
- Une fatigue souvent dès le matin
- Une perte d'appétit, souvent associée à une perte de poids
- Des troubles du sommeil avec en particulier des insomnies matinales
- Des difficultés attentionnelles, de concentration et de mémorisation. [6]

L'un des 2 premiers signes doit obligatoirement être présent pour poser le diagnostic.

La dépression est liée au niveau physiologique à des altérations des transmissions neuronales des voies centrales noradrénergiques et sérotoninergiques.

b. Liste des spécialités

	DCI	Princeps	Effets thérapeutiques
<u>Antidépresseurs imipraminiques = tricycliques</u>	Amitriptyline	Laroxyl®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antidépresseur</li> <li>- Traitement des douleurs rebelles</li> <li>- TOC</li> <li>- Troubles paniques</li> <li>- Enurésie</li> </ul>
	Amoxapine	Defanyl®	
	Clomipramine	Anafranil®	
	Dosulépine	Prothiaden®	
	Imipramine	Tofranil®	
	Maprotiline	Ludiomil®	
<u>Inhibiteur des monoamines oxydases (IMAO)</u>	Iproniazide	Marsilid®	
	Moclobémide	Moclamine®	
<u>Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (IRSNa)</u>	Duloxétine	Cymbalta®	Traitement de 1 <sup>ère</sup> intention chez l'adulte : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antidépresseur</li> <li>- Traitement de l'anxiété généralisée</li> <li>- TOC</li> <li>- Boulimie</li> </ul>
	Milnacipran	Ixel®	
	Venlafaxine	Effexor®	
<u>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS)</u>	Citalopram	Seropram®	
	Escitalopram	Seroplex®	
	Fluoxétine	Prozac®	
	Fluvoxamine	Floxyfral®	
	Paroxétine	Deroxat®	
	Sertraline	Zoloft®	
<u>Autres antidépresseurs</u>	Agomélatine	Valdoxan®	Double action : <ul style="list-style-type: none"> <li>- sur la mélatonine (hormone de régulation du sommeil)</li> <li>- sur la sérotonine (antidépresseur)</li> </ul>

Miansérine	Athymil®	- antidépresseur
Mirtazapine	Norset®	- anxiolytique - sédatif En cas de dépression associée à des troubles du sommeil.
Tianeptine	Stablon®	Antidépresseur prescrit surtout chez la personne âgée
Vortioxétine	Brintellix®	- antidépresseur - anxiolytique - amélioration des fonctions cognitives

Tableau 2 : Classification des antidépresseurs.

### c. Mécanisme d'action

Leur efficacité n'est pas immédiate, l'amélioration des symptômes s'observe souvent après 3 semaines de traitement minimum.

#### ➤ Antidépresseurs tricycliques, IRS, IRSNA :

Ces médicaments agissent en inhibant la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline. Le blocage de la recapture au niveau des neurones permet leur accumulation dans la fente synaptique et permet d'amplifier leurs effets.

#### ➤ IMAO :

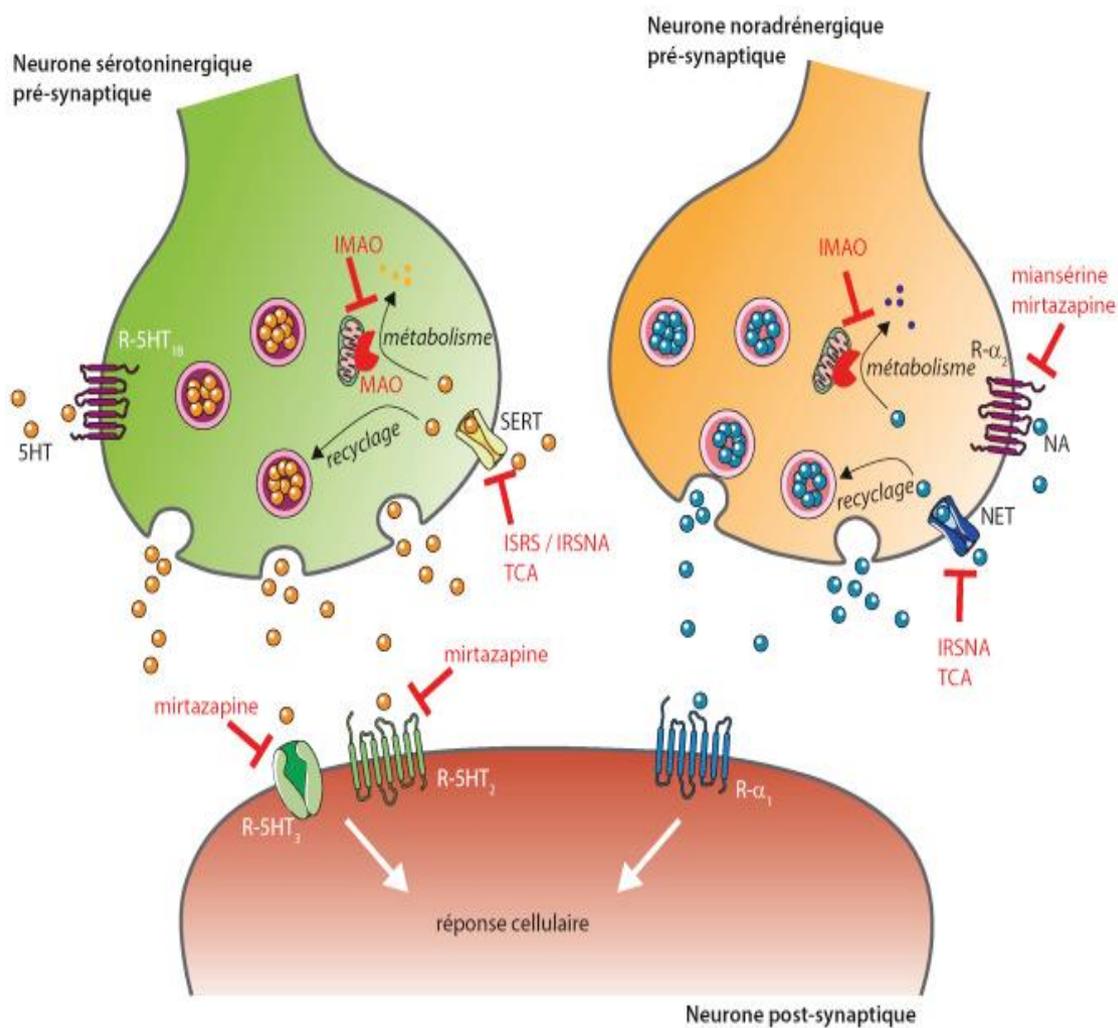
Ces médicaments bloquent les enzymes de dégradation des neurotransmetteurs.

#### ➤ Vortioxétine

La vortioxétine est la molécule la plus récente :

Elle exerce une modulation directe de l'activité des récepteurs sérotoninergiques et une inhibition du transporteur de la sérotonine.

Elle possède une activité multimodale avec une action principale au niveau de la sérotonine mais aussi au niveau de la dopamine, l’histamine, le GABA, l’acétylcholine.



IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ;  
 IRSNA : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; NET : transporteur de la norépinéphrine ;  
 SERT : transporteur de la sérotonine ; TCA : antidépresseurs tricycliques.

Figure 1 : mécanisme d'action des antidépresseurs. [5]

#### d. Effets indésirables

Effets communs à tous les antidépresseurs : directement liés à la pathologie dépressive

- Effets neuropsychiques : réactions paradoxales anxieuses, sédation, tremblements, délires, voire hallucinations
- Aggravation de l'état dépressif : 15 premiers jours de traitements
- Augmentation du risque suicidaire : surtout en début de traitement
- Effet rebond ou sevrage : si arrêt du traitement avec irritabilité, anxiété, vertiges, troubles du sommeil, myalgies, nausées. L'arrêt du traitement doit toujours se faire progressivement.

Effets spécifiques selon les classes :

- Imipraminiques :
  - Effets anticholinergiques marqués : sécheresse buccale, constipation, douleurs abdominales, mydriase, troubles de l'accommodation visuelle
  - Effets cardiovasculaires : hypotension orthostatique, trouble de la conduction et du rythme cardiaque

- IRS et IRSNA :

Ils sont prescrits en 1<sup>ère</sup> intention car ce sont les mieux tolérés.

- Effets digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales. Surtout au début du traitement

Les spécialités à base de citalopram et escitalopram sont susceptibles d'entraîner des anomalies de la fréquence ou du rythme cardiaque, ils sont à utiliser avec précaution en respectant la prescription du médecin.

- IMAO :
  - Cardiovasculaires : hypotension orthostatique, tachycardie

- Autres

- Tianeptine :

Souvent à l'origine d'abus et de dépendance, il a été placé sous le régime des médicaments assimilés stupéfiants depuis 2012.

Effets indésirables : augmentation des transaminases, hépatite, mouvements involontaires, confusions

- Agomélatine : nécessité de surveillance des transaminases.

#### e. Contre-indications

Selon les classes :

- Imipraminiques : ce sont des toxiques cardiaques directs donc contre indiqués en cas de troubles sévères de la conduction cardiaque, infarctus du myocarde récent, glaucome à angle fermé, hypertrophies ou adénomes prostatiques.
- ISRS : insuffisance rénale sévère (escitalopram, citalopram), grossesse et allaitement (fluoxétine).
- IRSNA : hypertrophies ou adénomes prostatiques, troubles urétéroprostatiques, insuffisance hépatique (duloxétine), problèmes cardiaques.
- IMAO : HTA, insuffisance cardiaque.
- Agomélatine : CI en cas d'insuffisance hépatique.

Grossesse et allaitement : en règle générale les antidépresseurs sont déconseillés durant la grossesse ou l'allaitement avec des contre-indications strictes pour le milnacipran, la duloxétine, fluoxétine et les IMAO.

## **C. Les anxiolytiques**

### **a. Définition**

Ce sont des médicaments utilisés pour soulager l'anxiété et les troubles anxieux.

#### Anxiété :

« Sentiment d'un danger imminent indéterminé s'accompagnant d'un état de malaise, d'agitation, de désarroi voire d'anéantissement ». (OMS)

Les troubles anxieux représentent la pathologie psychiatrique la plus commune : une personne sur dix souffre de troubles anxieux. [7]

### **b. Mécanisme d'action**

La plupart des anxiolytiques sont des benzodiazépines.

Les benzodiazépines amplifient le phénomène physiologique inhibiteur du neurotransmetteur GABA.

Il existe d'autres molécules prescrites pour des troubles de faible intensité ou lors de situations particulières.

c. Liste des spécialités

	DCI	Princeps	Effets thérapeutiques
<u>Benzodiazépines</u> (BZD)	Alprazolam	Xanax®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anxiolytiques</li> <li>- Sédatives</li> <li>- Hypnotiques</li> <li>- Myorelaxantes</li> <li>- Anticonvulsivantes</li> <li>- Amnésiantes</li> </ul> Tolérance et dépendance
	Bromazepam	Lexomil®	
	Diazepam	Valium®	
	Prazepam	Lysanxia®	
	Nordazepam	Nordaz®	
	Oxazepam	Seresta®	
	Lorazepam	Temesta®	
	Clorazepate	Tranxene®	
	Clobazam	Urbanyl®	
<u>Autres</u>	Hydroxyzine	Atarax®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anxiolytique</li> <li>- Sédatif</li> <li>- Antihistaminique</li> </ul> Aucune tolérance ni dépendance
	Buspirone	Buspar®	Anxiolytique (anxiété légère chronique) Aucune tolérance ni dépendance
	Pregabaline	Lyrica®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antiépileptique</li> <li>- Douleurs neuropathiques</li> <li>- Anxiolytique (rouble anxieux généralisé)</li> </ul>
<u>Benzodiazépine antidote</u>	Flumazénil	Anexate®	Antidote utilisé lors de surdosage aux BZD

Tableau 3 : Classification des anxiolytiques.

#### d. Effets indésirables

##### ➤ Benzodiazépines

Selon la posologie et sensibilité individuelle :

- Somnolence diurne résiduelle et réduction des réflexes (souvent au début du traitement puis disparaît)
- Hypotonie musculaire
- Sensations ébrieuses
- Difficultés de concentration et coordination des mouvements
- Diminution des performances psychomotrices
- Troubles de la mémoire

Il existe un phénomène de tolérance et de dépendance avec ces molécules.

- Tolérance : diminution de la réaction à des doses constantes répétées d'un médicament ou nécessité d'augmenter les doses pour maintenir un effet constant.
- Dépendance : ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. (OMS)

Leur prescription est de maximum 12 semaines à l'exception du Tranxène® au dosage 20mg qui est assimilé stupéfiant (prescription pour 28jours).

- ##### ➤ Hydroxyzine : somnolence, effets anticholinergiques, troubles cardiovasculaires (allongement du QT)

#### e. Contre-indication

- ##### ➤ Benzodiazépines : insuffisance respiratoire sévère, apnée du sommeil, insuffisance hépatique sévère

L'alcool majore leurs effets.

- ##### ➤ Hydroxyzine : 1<sup>er</sup> trimestre grossesse, allaitement

Son association à d'autres psychotropes tel que la cyamémazine (Tercian®), escitalopram (Seroplex®), citalopram (Seropram®) peut provoquer des troubles cardiaques grave : contre-indication absolue.

## D. Les hypnotiques

### a. Définition

Il s'agit de substances médicamenteuses capables de provoquer le sommeil en cas d'insomnie.

Insomnie : manque ou mauvaise qualité du sommeil avec des répercussions diurnes. Le patient a du mal à obtenir le sommeil, ou bien il est insuffisant ou non récupérateur.

On parle d'une insomnie chronique lorsqu'elle perdure au-delà de 3 mois. [8]

Trois types d'insomnie : difficulté d'endormissement (souvent chez les anxieux), difficulté de maintien du sommeil, réveils précoces (souvent chez les dépressifs).

On retrouve ici pour une grande majorité la famille des benzodiazépines et ses apparentés.

Des antihistaminiques sont aussi utilisés comme hypnotiques.

### b. Liste des spécialités

	DCI	Princeps	Effets thérapeutiques
<u>BZD</u>	Loprazolam®	Havlane®	Action hypnotique intermédiaire (10aine d'heures)
	Lormetazepam	Noctamide®	
	Nitrazepam	Mogadon®	Action hypnotique longue
	Estazolam	Nuctalon®	
<u>Apparentés aux BZD</u>	Zolpidem	Stilnox®	Action hypnotique
	Zopiclone	Imovane®	
<u>Anti histaminiques</u>	Doxylamine	Donormyl®	
	Alimémazine	Théralène®	

Tableau 4 : classification des hypnotiques.

Le zolpidem est depuis avril 2017, placé sous la réglementation des assimilés stupéfiants. Sa prescription se fait uniquement sur une ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 28 jours.

#### c. Mécanisme d'action

Le mécanisme est identique à celui des benzodiazépines anxiolytiques. Ils possèdent les mêmes propriétés avec un effet plus prononcé sur le sommeil.

#### d. Effets indésirables

Les effets sont communs à toutes les benzodiazépines, on retrouve alors : somnolence diurne, amnésie, tolérance, dépendance, gout métallique dans la bouche (zopiclone).

En raison du risque de dépendance leur prescription est limitée à 4 semaines.

Pour les antihistaminiques : somnolence diurne, effets anticholinergiques.

#### e. Contre-indication

Idem anxiolytiques

## E. Les thymorégulateurs [9]

### a. Définition

Les thymorégulateurs ou « normothymiques » sont utilisés dans le traitement des troubles bipolaires.

Maladie bipolaire : alternance d'épisodes d'excitation psychique = phase maniaque et d'épisodes dépressifs.

Il en existe 3 classes :

- Lithium : toujours en première intention
- Certains antiépileptiques
- Certains antipsychotiques

### b. Liste des spécialités

	DCI	Princeps	Effets thérapeutiques
<u>Lithium</u>	Carbonate de lithium	Teralithe® Teralithe LP®	Curatif et préventif pour les épisodes maniaques et dépressifs Prévention des épisodes dépressifs majeurs en association avec antidépresseur (majore son action)
<u>Antiépileptiques</u>	Carbamazépine	Tegretol®	Curatif sur épisodes maniaques Prévention des rechutes
	Divalproate de sodium	Depakote®	Utilisés en cas de CI aux autres traitements
	Valpromide	Depamide®	
	Lamotrigine	Lamictal®	Prévention des récurrences maniaques et dépressives

<u>Antipsychotiques</u>	Olanzapine	Zyprexa®	Traitement de la schizophrénie, des épisodes maniaques et prévention des récurrences
	Aripiprazole	Abilify®	Traitement des épisodes maniaques et prévention des récurrences
	Rispéridone	Risperdal®	Traitements des épisodes maniaques modérés à sévères
	Quétiapine	Xeroquel®	Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères Traitement des épisodes dépressifs majeurs

Tableau 5 : classification des thymorégulateurs.

### c. Effets indésirables

#### ➤ Lithium :

- Digestifs : une prise au cours du repas est conseillée.
- Neuropsychiques : sédation, tremblements des mains, syndrome sérotoninergique
- Troubles rénaux et hydro-électrolytiques
- Thyroïdiens et endocriniens

C'est un médicament à marge thérapeutique étroite, il faut donc être vigilant au surdosage : nausées, tremblements, polydipsie (soif intense), troubles de l'équilibre.

#### ➤ Dérivés du valproate : nécessite un suivi régulier

- Troubles digestifs
- Troubles hématologiques : thrombopénies, agranulocytose
- Troubles hépatiques rares : hépatites, pancréatites
- Tératogènes

- Lamotrigine : effets cutanés sévères (rash, éruptions bulleuses)

#### d. Contre-indication

- Lithium : hyponatrémie (augmentation de la toxicité du lithium), allaitement, insuffisance rénale sévère.

Surveillance en cas d'affection cardiovasculaire, d'hypothyroïdie et en cas de grossesse.

### **I. Définition**

« Ensemble des troubles dus à l'introduction, volontaire ou non, dans l'organisme d'une ou plusieurs substances toxiques (poisons) ». [10]

L'intoxication peut être de deux types : volontaire ou involontaire = accidentelle.

### **II. Epidémiologie**

En 2006, 197 072 expositions à un toxique ont été recensées en France par les centres antipoison et de toxicovigilance. [11]

Les centres antipoison (au nombre de 10 en France) répondent 24/24h aux appels de particuliers et de professionnels de santé signalant des intoxications ou des expositions à des toxiques.

Les CAP permettent, pour chaque appel :

- Une évaluation des risques
- L'apport d'une expertise sur le diagnostic et le pronostic de l'intoxication ainsi que sur son éventuel traitement

A Paris, 25 000 cas en moyenne sont pris en charge par an à la suite des appels téléphoniques du centre antipoison de Paris. [12]

**Classes de produits impliqués dans les intoxications aiguës, par service de prise en charge en Ile-de-France, 2010-2011 (sauf mention contraire)**

	Service d'urgence Hôpital Lariboisière	Centre antipoison de Paris	Service réanimation GH Saint- Louis - Lariboisière - Fernand Widal	Coordination régionale Ile- de-France de pharmacovigilance	Experts toxicologues judiciaires*	
Classes d'agents impliqués par fréquence décroissante (plusieurs substances possibles par cas)	1- Alcool (63%)	1- Environnement** (60%)	1- Médicaments (77%)	1- Médicaments (100% du fait de la définition de cas)	1- Médicaments (74,7%)	
	2- Médicaments (19%) et substances biologiques	2- Médicaments (31%) et substances biologiques	2- Environnement** (44%)		2- Alcool (11%)	2- Substances psychoactives (11%)
	3- Substances psychoactives (5%)	3- Alimentaire (9%)	3- Alcool (26%)			

\* Données février-mai 2014, pourcentages calculés sur nombre total d'occurrences de produits détectés (n = 178) sur 64 décès en lien avec l'exposition toxique.

\*\* Les préparations commerciales d'usage domestique ou professionnel sont classées dans « Environnement ».

**Figure 2:** Classes de produits impliquées dans les intoxications aiguës, par service de prise en charge en Ile de France, 2010-2011. [12]

Ce tableau est issu de l'observatoire multi source des intoxications aiguës en Ile de France, il représente les différents produits impliqués selon les services de prise en charge des intoxications quel qu'elles soient.

On constate bien que les médicaments sont présents dans des proportions non négligeables dans chacun des services.

### A. Intoxications involontaires

Parmi les cas d'intoxications recensées en 2010-2011 en Ile de France 86% étaient d'origine accidentelle.

a. Toxiques incriminés

Les médicaments occupent la première place parmi les agents impliqués dans ces intoxications selon le tableau ci-dessous issu du rapport des CAP de 2006 [11].

CLASSES D'AGENTS	PERSONNES EXPOSÉES	
	N	%
Spécialité pharmaceutique	30 419	28,0
Produit domestique/ménager	20 863	19,2
Substance chimique	9 265	8,5
Produit à usage professionnel	8 614	7,9
Plante	5 875	5,4
Produit cosmétique/hygiène corporelle	4 837	4,4
Produit phytosanitaire	4 587	4,2
Produit alimentaire ou diététique	3 696	3,4
Champignon	2 143	2,0
Animal	1 782	1,6
Corps étranger	1 154	1,1
Produit sports/loisirs	1 131	1,0
Matériel scolaire ou de bureau	961	0,9
Produit de parapharmacie	786	0,7
Polluant environnemental/déchets	618	0,6
Matériel médical ou accessoire	217	0,2
Dopant hors stupéfiant et médicament	215	0,2
Arme de guerre/agent de défense	200	0,2
Produit pour animaux hors vétérinaire	76	0,1
Drogue hors médicament	71	0,1
Agent physique	61	0,0
Agent non classé	1 571	1,4

Figure 3 : Classes thérapeutiques les plus fréquemment impliquées dans les intoxications involontaires. [11]

b. Tranches d'âge concernées

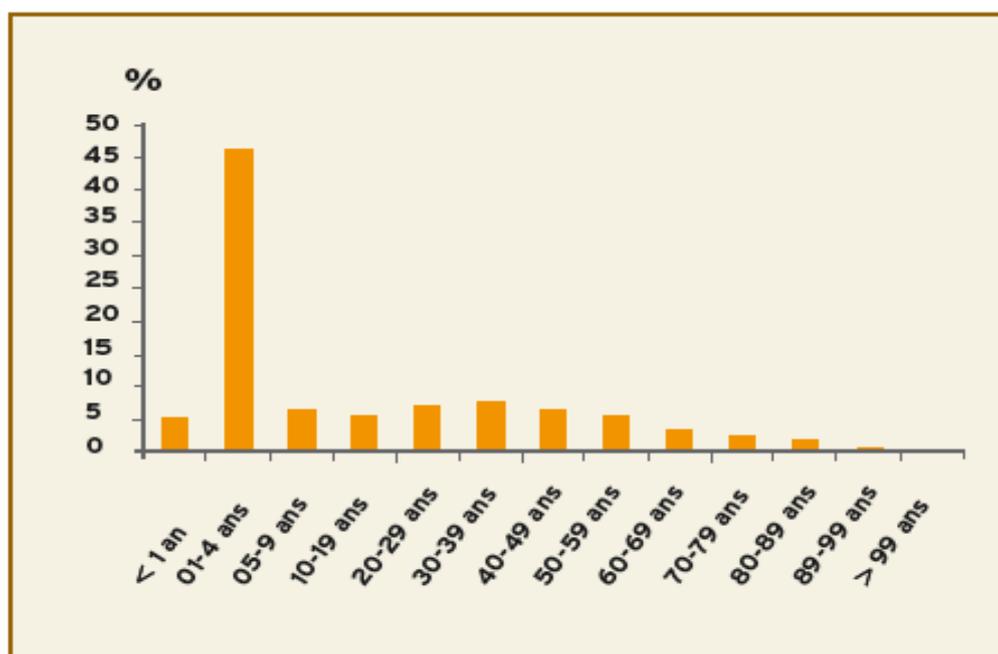


Figure 4: Age des personnes exposées accidentellement à un toxique – Rapport des centres anti-poisons de 2006. [11]

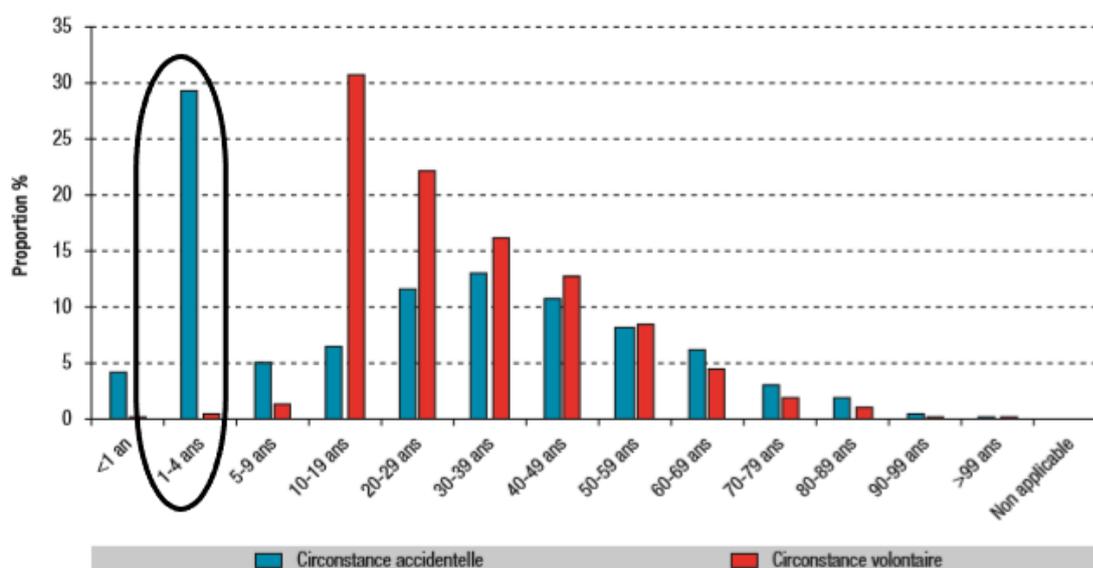


Figure 5 : Contribution de chaque classe d'âge aux intoxications volontaires ou accidentelles (%). Données de la réponse téléphonique à l'urgence téléphonique du centre antipoison et toxicovigilance de Paris, 2010-2011. [12]

Selon les 2 tableaux ci-dessus issus de 2 sources différentes on constate que l'âge le plus représenté est celui entre 1 et 4 ans.

En effet il s'agit de la période où les enfants commencent à marcher, de plus leur activité main – bouche est très importante.

Les intoxications accidentelles touchent autant les hommes que les femmes. [11]

## B. Intoxications volontaires

### a. Toxiques incriminés

Ici aussi les médicaments arrivent en 1<sup>ère</sup> position suivis par les substances chimiques.

RANG	CLASSES THÉRAPEUTIQUES	PERSONNES EXPOSÉES	
		N	%
1	Psycholeptiques	8 393	45,8
2	Analgésiques	2 460	13,4
3	Psychoanaleptiques	2 139	11,7
4	Anti-inflammatoires et antirhumatismaux	1 132	6,2
5	Antiépileptiques	920	5,0
6	Antihistaminiques à usage systémique	822	4,5
7	Antibactériens à usage systémique	363	2,0
8	Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux	309	1,7
9	Myorelaxants	264	1,4
10	Médicaments du rhume et de la toux	256	1,4
11	Bêtabloquants	238	1,3
12	Cardiotropes autres que bêtabloquants	175	1,0
13	Médicaments pour les troubles de l'acidité	164	0,9
14	Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux	162	0,9
15	Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	145	0,8
16	Antiparkinsoniens	145	0,8
17	Antémétiques et antinauséux	145	0,8
18	Autres médicaments du système nerveux	138	0,8
19	Corticoïdes à usage systémique	127	0,7
20	Préparations nasales	125	0,7

Figure 6: Classes thérapeutiques les plus incriminées dans les intoxications volontaires. [11]

Parmi les médicaments, la classe des psycholeptiques (antipsychotiques, anxiolytiques, hypnotiques) reste la classe la plus incriminée.

En détaillant au niveau des molécules parmi cette classe des psycholeptiques on retrouve (par ordre de fréquence décroissante) :

- Bromazépam (Lexomil®)
- Alprazolam (Xanax®)
- Zolpidem (Stilnox®). [11]

En Ile de France, le bromazépam se retrouve là aussi en première position suivi du citalopram (Seropram®). [12]

#### b. Tranche d'âge concernée

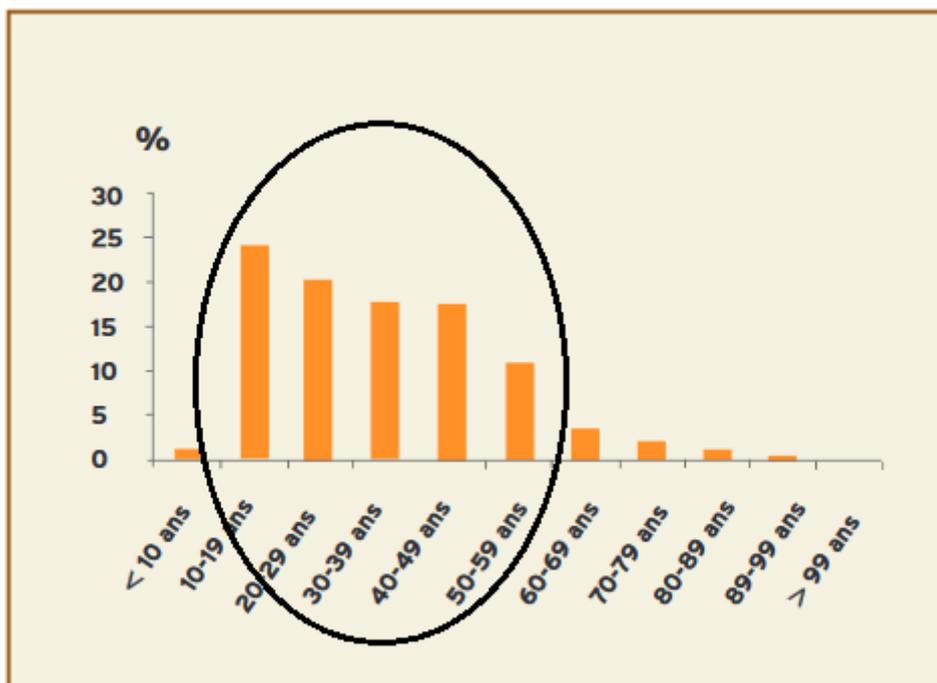


Figure 7: Age des personnes exposées volontairement à un toxique. [11]

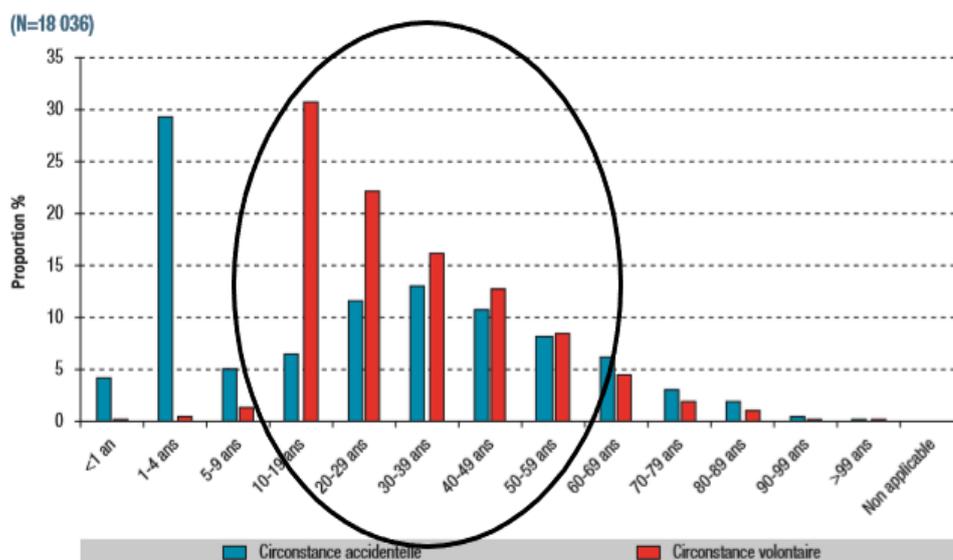


Figure 8: Contribution de chaque classe d'âge aux intoxications volontaires ou accidentelles (%). Données de la réponse téléphonique à l'urgence téléphonique du centre antipoison et toxicovigilance de Paris, 2010-2011. [12]

D'après les figures 7 et 8, on peut observer que la tranche des 10-59 ans se démarque au niveau des intoxications volontaires.

Selon les données du centre antipoison de Bordeaux (2006) et l'observatoire multi source de Paris (2010-2011), les femmes sont plus concernées par les intoxications volontaires que les hommes. [11] [12]

Selon le centre anti-poison, 62.4% de femmes sont concernées pour 37.6% d'hommes.

### C. Gravité et mortalité des intoxications

En ce qui concerne les intoxications volontaires, elles sont mortelles dans 2/3 des cas (tentatives de suicide), cependant les intoxications par des spécialités pharmaceutiques sont responsables d'une très faible mortalité.

Les décès, lors d'intoxications involontaires, sont souvent dus à des incendies, des accidents de la vie courante ou l'exposition à des pollutions (monoxyde de carbone). [11]

### III. Les intoxications médicamenteuses

La France est le plus gros consommateur de médicaments au monde et se distingue de manière plus importante avec la consommation de psychotropes. [13]

Les intoxications médicamenteuses représentent l'une des premières causes de consultation aux urgences et d'admission en réanimation.

Parmi les intoxications aiguës en France, leur 1<sup>ère</sup> cause reste la prise de médicaments.

L'incidence annuelle actuelle des intoxications médicamenteuses volontaires est estimée à environ 4 pour 1000 habitants. [14]

### IV. Prise en charge d'une intoxication médicamenteuse

A l'arrivée d'un patient aux urgences, la certitude d'une intoxication n'est pas nécessaire, la seule suspicion suffit au raisonnement.

Celui-ci est basé sur la détermination de la nature du produit, de la dose à laquelle il a été ingéré et du délai entre l'ingestion et la prise en charge.

La démarche première est la recherche et le traitement des défaillances vitales.

#### A. Identifier le type d'intoxication

Le patient a été exposé volontairement ou involontairement à un toxique.

#### B. Evaluation clinique du patient intoxiqué [15]

L'approche clinique est basée sur la recherche de « toxidrome ».

Toxidrome : ensemble de symptômes cliniques, biologiques et/ou électrocardiographiques évocateur d'une pathologie toxique.

Un toxidrome représente le tableau typique d'une intoxication mais il n'est en aucun cas spécifique d'une étiologie toxique. Une poly-intoxication ou des complications peuvent modifier le tableau clinique.

Un patient asymptomatique peut être gravement intoxiqué.

Une intoxication médicamenteuse est dite grave devant la nécessité d'une surveillance rapprochée, en raison d'une quantité importante de substance à laquelle la personne a été exposée, des symptômes présentés ou du terrain sous-jacent (comorbidités, âges extrêmes).

### **C. Place de l'analyse toxicologique**

Elle a pour objectif d'identifier, de doser le toxique ingéré afin de confirmer l'hypothèse toxicologique posée au vu des symptômes du patient, d'évaluer la gravité ou de surveiller l'efficacité d'un traitement.

Ce n'est donc pas le point de départ de la prise en charge clinique mais le terme ultime.

### **D. Principes généraux du traitement des intoxications aiguës**

#### ➤ Traitement symptomatique

Les traitements symptomatiques sont souvent suffisants, ainsi, l'intubation et la ventilation assistée ont pu réduire la mortalité des intoxications médicamenteuses.

La correction des troubles métabolique a aussi un rôle important : correction de la glycémie, des troubles hydro-électrolytiques par exemple.

#### ➤ Antidote

Il s'agit d'un médicament utilisé pour combattre les effets toxiques d'un xénobiotique spécifique. [16]

L'utilisation de certains antidotes est réservée à certains toxiques.

Ex : le flumazénil pour les benzodiazépines.

#### ➤ Décontamination digestive

La décontamination digestive est réservée aux intoxications graves prises en charge dans l'heure suivant l'ingestion. Passé ce délai, son efficacité n'est pas démontrée.

L'utilisation du charbon actif est préférée au lavage gastrique. Le charbon s'utilise la plupart du temps en dose unique, cela permet de réduire la résorption du produit ingéré à condition que ce soit un produit adsorbé par le charbon.

➤ Prise en charge psychiatrique après une intoxication volontaire

Les démarches toxicologiques ne doivent pas être prioritaires par rapport à la nécessité d'une consultation psychiatrique lors d'une intoxication volontaire.

De plus il faut porter attention aux intentionnalités suicidaires du patient, un risque de récurrence à court terme suspecté nécessite une hospitalisation spécialisée.

## V. Les intoxications aux psychotropes

Ce sont les intoxications les plus fréquentes en France cependant elles sont souvent de bon pronostic. [15]

### A. Principaux toxidromes [17]

Syndrome	Signes cliniques	Classe thérapeutique concernée
<u>Anticholinergique</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agitation, confusion</li> <li>- Tachycardie</li> <li>- Mydriase</li> <li>- Sécheresse des muqueuses</li> <li>- Rétention urinaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antidépresseurs tricycliques</li> <li>- Certains neuroleptiques</li> <li>- Certains antihistaminiques</li> </ul>
<u>Sérotoninergique</u>	<p>≥ 3 signes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agitation, confusion</li> <li>- Myoclonies</li> <li>- Hyperréflexie</li> <li>- Mydriase</li> <li>- Hyperthermie</li> <li>- Tremblements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IMAO</li> <li>- IRS</li> <li>- IRSNA</li> </ul>
<u>Syndrome malin des neuroleptiques</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Confusion</li> <li>- Hypertonie généralisée</li> <li>- Hyperthermie, sueurs</li> <li>- Rhabdomyolyse</li> <li>- Instabilité hémodynamique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuroleptiques</li> </ul>

<u>Sevrage</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insomnie</li> <li>- Hallucinations</li> <li>- Agitation</li> <li>- Mydriase</li> <li>- Hyperthermie, sueurs</li> <li>- Tachycardie</li> <li>- Convulsions</li> </ul>	<p>A l'arrêt des benzodiazépines ou toute molécule entraînant une dépendance.</p>
----------------	---	---

Tableau 6 : Description des principaux toxidromes.

## **B. Syndrome de myorelaxation**

Médicaments incriminés : benzodiazépines et ses apparentés

Ce syndrome est le plus fréquent en France étant donné la grande consommation de benzodiazépines dans la population.

Son apparition est liée à une action centrale au niveau du récepteur du GABA.

Ce syndrome se traduit par une ivresse benzodiazépinique :

- Confusion, troubles de la vigilance
- Coma calme hypotonique, hyper-réflexique jusqu'à parfois une dépression respiratoire centrale et périphérique
- Troubles cardiovasculaires : tachycardie, hypotension

Les effets seront différents selon les molécules et les doses ingérées.

Le degré de sévérité et la durée des symptômes dépendent de la tolérance du patient aux médicaments.

## **C. Syndrome anticholinergique**

Médicaments incriminés :

- Antidépresseurs tricycliques
- Anti-histaminiques

Son apparition est liée au blocage des récepteurs cholinergiques.

Ce syndrome se traduit par :

- Manifestations neuropsychiques : confusion, hallucinations, délire, mydriase, tremblements, agitation
- Signes neurovégétatifs : sécheresse des muqueuses, rétention urinaire, constipation, tachycardie

Le coma, l'agitation et les convulsions précoces font la gravité de ce syndrome.

## **D. Syndrome sérotoninergique**

Médicaments incriminés : IMAO, ISRS, lithium, antidépresseurs tricycliques.

Il apparaît à la suite d'une augmentation de la sérotonine au niveau cérébral.

Les intoxications par ces médicaments peuvent être peu symptomatiques, le syndrome sérotoninergique apparaît en cas de surdosage important.

Triade clinique :

- Signes cognitifs : anxiété, impatience, irritabilité, agitation, confusion, troubles de la vigilance, hallucinations
- Signes neuromusculaires : myoclonies, troubles de la coordination, hyperréflexie, hypertonie musculaire
- Signes neurovégétatifs : hyperthermie, tachycardie, hypertension artérielle, nausées, diarrhées

Le début des symptômes est souvent rapide, de quelques minutes ou quelques heures après la prise des produits.

## **E. Syndrome stabilisant de membrane**

Médicaments incriminés : antidépresseurs tricycliques, phénothiazines

Il provoque une cardiotoxicité directe.

Ce syndrome se traduit par :

- Des troubles cardiovasculaires : arythmies ventriculaires, convulsions
- Des troubles neurologiques

## **F. Syndrome malin des neuroleptiques**

Médicaments incriminés :

- Neuroleptiques de 1<sup>ère</sup> génération +++ (Halopéridol)
- Tous les autres antipsychotiques
- Agonistes dopaminergiques (levodopa)
- Antidépresseurs : souvent si prise associée d'un antipsychotique (tricycliques)
- Antiémétiques (métoclopramide, dompéridone) : cas isolés
- Lithium : en association avec un neuroleptique ou en surdosage

4 symptômes :

- Altération des fonctions mentales
- Fièvre
- Rigidité musculaire
- Instabilité du système nerveux autonome

La cause exacte de ce syndrome reste encore inconnue.

Ce syndrome peut se développer dans les 2 premières semaines suivant l'instauration d'un traitement antipsychotique ou après un changement de posologie (2 cas sur 3). [12]

Son apparition reste rare cependant elle peut parfois être fatale.

### **I. Description de l'enquête**

L'enquête vise à étudier le profil et la prise en charge des patients intoxiqués au cours de leur passage aux urgences.

Il s'agit d'une enquête épidémiologique descriptive rétrospective sur les intoxications aux psychotropes.

Elle a été réalisée à partir des dossiers médicaux des patients aux urgences du CHU de Poitiers sur une période d'une année de janvier à décembre 2019.

Objectifs de cette enquête :

- Déterminer les profils des patients
- S'intéresser aux différentes molécules incriminées dans les intoxications
- Etudier la prise en charge des patients intoxiqués lors de leur arrivée aux urgences.

Les dossiers ont été récupérés au sein du service de Pharmacologie clinique et Vigilances (chef de service, Pr Pérault Pochat) du CHU de Poitiers à l'aide du logiciel "Resurgences" qui répertorie toutes les admissions de patients dans le service des Urgences.

Au total, 107 dossiers ont été récoltés et analysés.

## II. Résultats de l'enquête

### A. Données socio-économiques

#### a. Sexe des patients

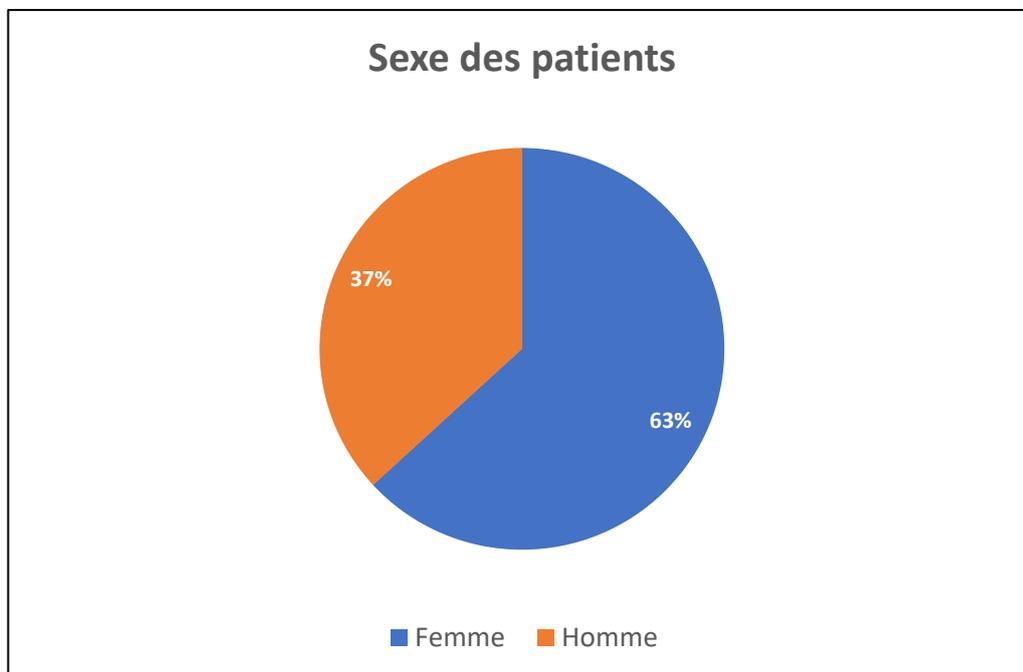


Figure 9 : Répartition des patients selon leur sexe (n=107)

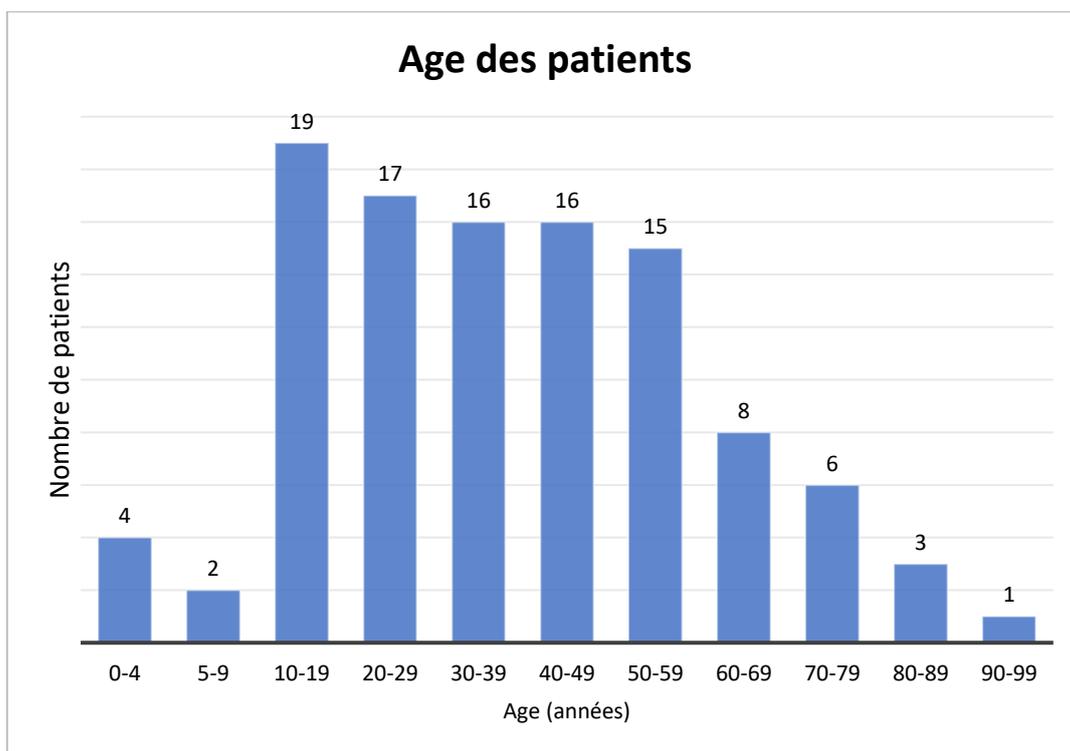
Ce graphique représente la proportion de patients selon leur sexe.

On retrouve une majorité de femmes, en effet 63% pour 37% d'hommes.

Ces pourcentages corrélerent bien avec ceux obtenus dans le rapport des centres anti-poisons de 2006 [11] : 62.4% de femmes étaient concernées par une intoxication médicamenteuse avec des psychotropes contre 37.6% d'hommes.

Cependant la proportion d'hommes reste non négligeable.

## b. Catégories d'âge



**Figure 10: Répartition des patients selon leur âge. (n=107)**

Les patients se situant entre 10 et 59 ans sont les plus représentés dans notre étude avec une plus grande proportion pour les 10-19 ans avec 17.54%.

Dans les résultats de l'enquête de l'observatoire multi source en Ile de France, la tranche des 10-19 ans était aussi la plus représentée pour les intoxications à visée suicidaire avec plus de 30% des cas. [12].

En ce qui concerne les tranches 0-4 et 5-9 ans, il s'agit dans tous les cas d'intoxications accidentelles.

En conclusion la majorité des patients ont entre 10 et 59 ans (77.6%).

### c. Antécédents médicaux des patients

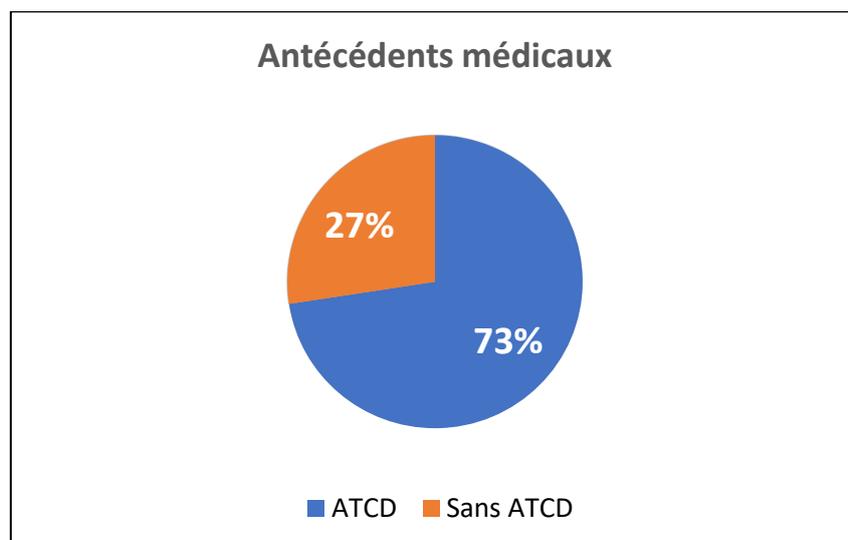


Figure 11 : Répartition de patients selon la présence ou non d'antécédents médicaux (n=107)

La majorité des patients de notre étude présentait des antécédents médicaux variés selon les cas.

On retrouve aussi bien des antécédents chirurgicaux (cholécystectomie, thyroïdectomies, chirurgies de l'obésité...), des antécédents médicaux (maladies chroniques telles que l'hypertension artérielle, le diabète, l'épilepsie...) mais pour la grande majorité il s'agit d'antécédents d'origine psychiatrique (70% des patients).

Parmi les antécédents psychiatriques, lesquels sont les plus souvent rencontrés ?

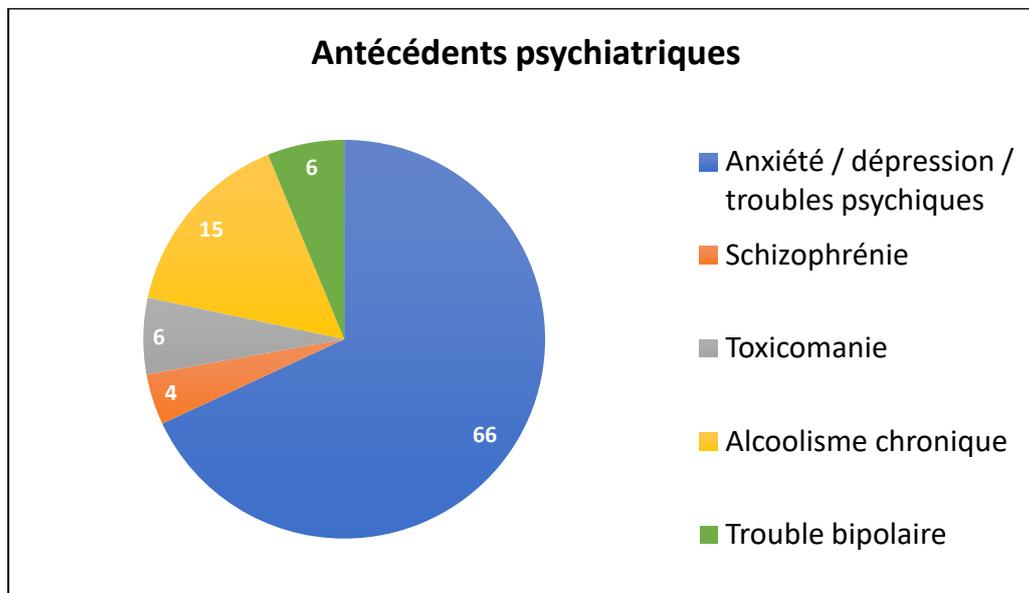


Figure 12 : répartition des différents antécédents psychiatriques révélés. (n=107)

Les patients pris en charge ayant des antécédents d'origine psychiatrique étaient dans la majorité des cas des patients atteints de dépression chronique associée souvent à de l'anxiété (68% des patients ayant des antécédents psychiatriques).

### **Profil des patients intoxiqués :**

Il s'agit surtout de femmes âgées de 10 à 59 ans avec une légère prédominance pour les 10-19 ans présentant des antécédents médicaux d'origine psychiatrique pour la majorité des cas.

## B. Informations sur l'intoxication

### a. Heure d'arrivée aux urgences

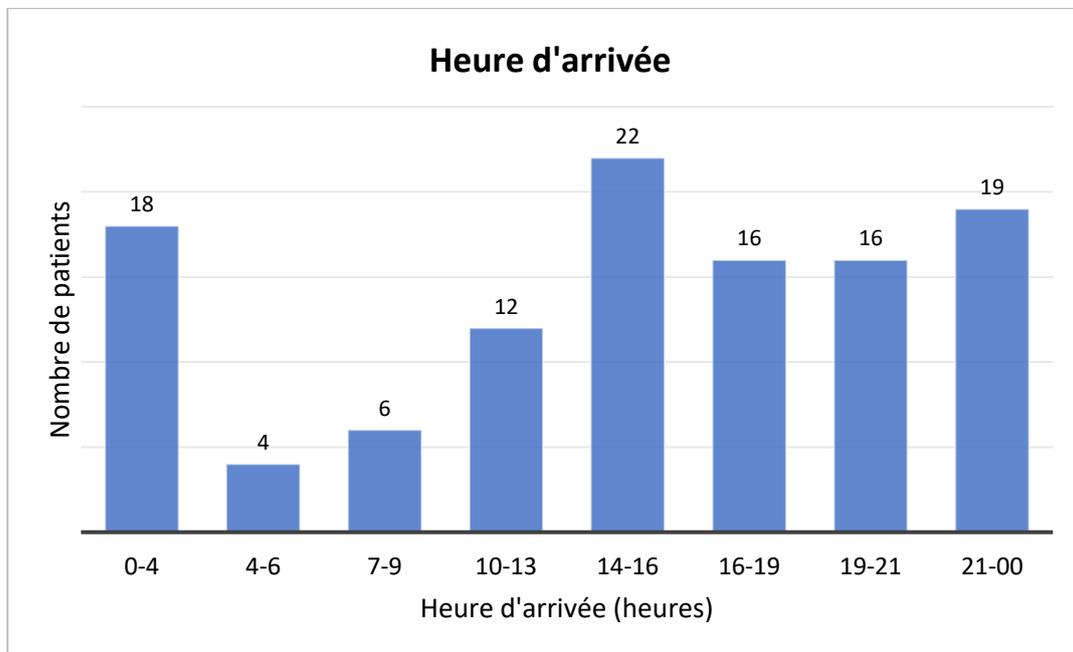


Figure 13: Répartition des patients selon l'heure d'arrivée aux urgences. (n=107)

Les intoxications aux psychotropes se déroulent de façon plus importante dans la deuxième partie de la journée c'est-à-dire à partir de 14h jusqu'à 4h du matin (85% des cas).

Cependant dans certains cas les patients n'étaient pas amenés aux urgences aussitôt après que l'intoxication ait eu lieu (les patients étaient parfois retrouvés par une tierce personne à leur domicile sans savoir exactement quand s'est passé l'incident).

b. Répartition de la survenue des intoxications selon les mois de l'année

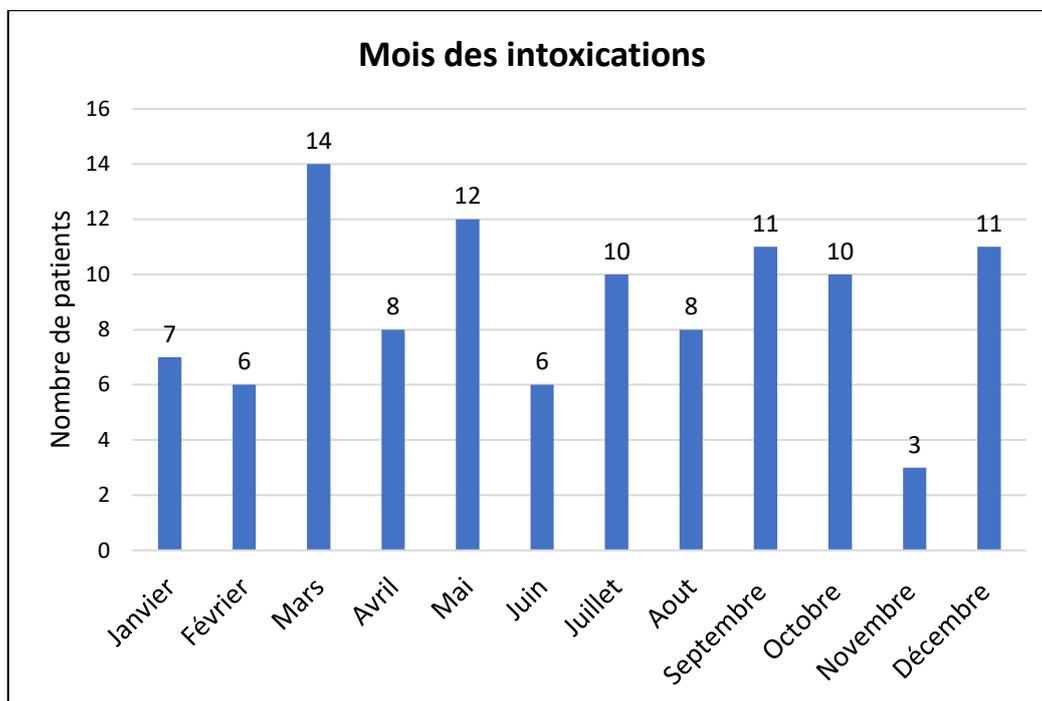


Figure 14: Répartition des patients selon le mois de survenue de l'intoxication (n=107).

On peut constater une légère prédominance pour le mois de mars (13% des cas), puis le mois de mai (11.2% des cas), puis les mois de septembre et décembre (10.3%) et enfin juillet et octobre (9.3%).

Cependant dans l'ensemble on peut dire que les intoxications sont survenues à toute période de l'année.

### c. Lieu de l'intoxication

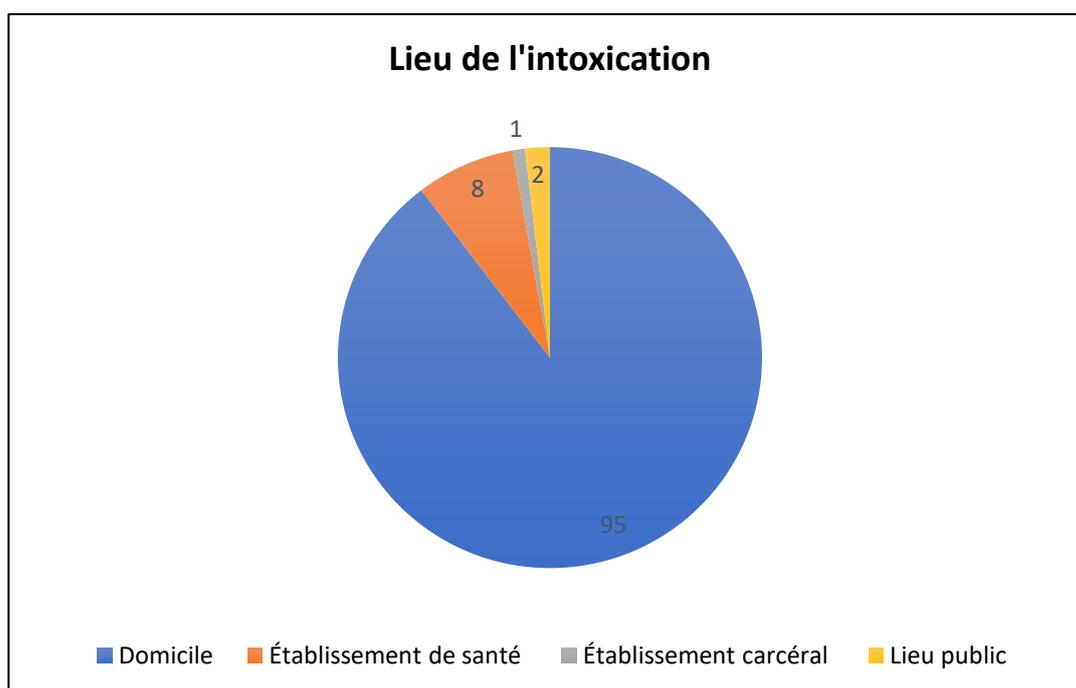


Figure 15: Répartition des patients selon le lieu de l'intoxication. (n=107)

La plupart des intoxications se déroule au domicile des patients (88.7% des cas), qui sont dans la majorité des cas amenés aux urgences par les systèmes de secours (pompiers, SAMU) souvent pour donner suite à un appel d'une tierce personne.

On retrouve aussi cette conclusion dans le rapport des centres antipoison de 2006 : 86.1% des intoxications répertoriées avaient eu lieu au domicile des patients.

Les intoxications qui se sont déroulées dans les établissements de santé concernent pour la majorité des EHPAD et il s'agit pour la plus grande partie des cas d'intoxications accidentelles (erreur d'administration par le personnel soignant, un patient ayant pris le pilulier d'un autre...).

Un de ces cas a présenté un syndrome malin des neuroleptiques. En effet, un traitement par neuroleptiques a été introduit par le médecin de l'EHPAD, le patient a alors présenté un épisode dépressif majeur associé à une catatonie.

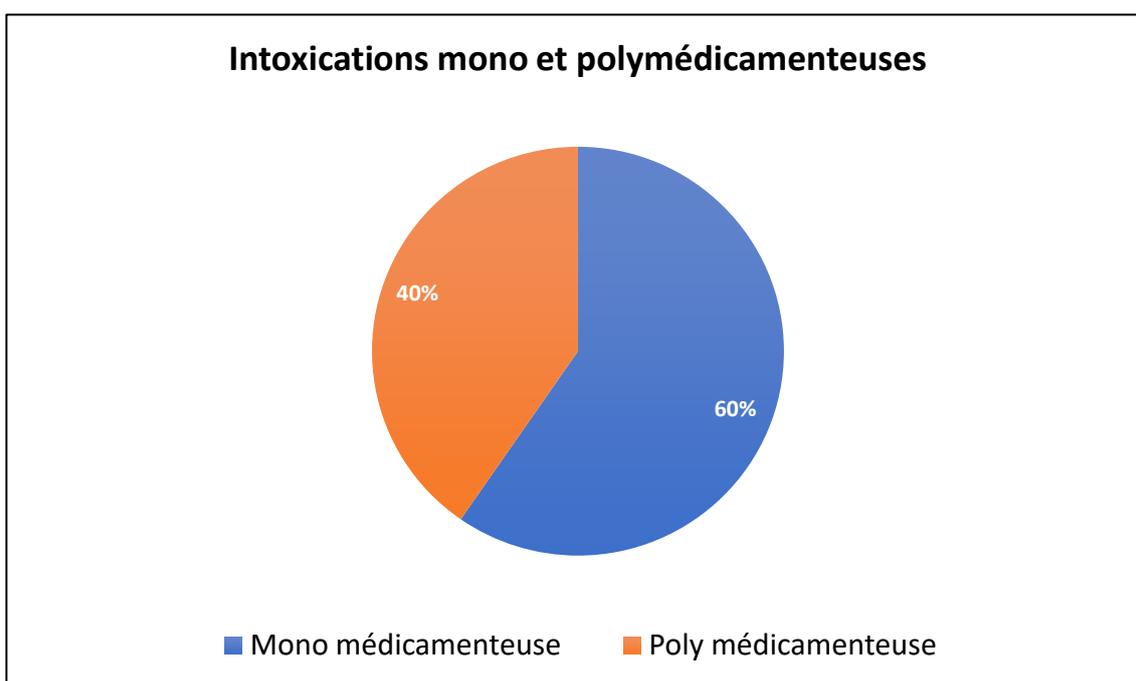
La catatonie est un syndrome psychomoteur caractérisé par un négativisme, une rigidité musculaire, ce syndrome est souvent associé dans les syndromes malins des neuroleptiques.

### **Renseignements (lieu – date – heure) de l'intoxication :**

Les intoxications se déroulent le plus souvent au domicile des patients (88.7%), et on constate la majorité des arrivées aux urgences dans l'après-midi et dans la soirée. Sur une année, la survenue des intoxications est plutôt répartie de façon homogène.

### **C. Description des intoxications**

#### a. Proportion des intoxications mono et poly médicamenteuses



**Figure 16:** Proportion des intoxications mono et polymédicamenteuses. (n=107)

On constate que la plus grande majorité des intoxications sont mono médicamenteuses, celles-ci représentent 65 cas.

Si l'on s'intéresse aux associations de médicaments les plus rencontrées lors des intoxications poly médicamenteuses, on peut déjà constater qu'une benzodiazépine est présente dans la quasi-totalité des cas.

Parmi les associations les plus rencontrées on retrouve :

- Plusieurs benzodiazépines
- Une benzodiazépine avec un hypnotique

- Une benzodiazépine avec un neuroleptique
- Une benzodiazépine avec un antidépresseur

Si l'on s'intéresse aux molécules, parmi les benzodiazépines, l'Oxazépam (Seresta®) est retrouvée dans une grande majorité des cas dans les intoxications poly-médicamenteuses.

Lors de l'interrogatoire, 21% des patients affirmaient avoir pris de l'alcool en association avec le/les psychotropes(s).

Le dosage de l'alcoolémie a été réalisé dans 37.7% des cas et s'est avéré positif dans 37.2% des cas.

On peut se poser la question du dosage en systématique de l'alcoolémie à l'arrivée aux urgences, il pourrait être pertinent dans le cas des intoxications étant donné que l'alcool est un facteur qui peut influencer sur les symptômes.

En effet l'alcool est un facteur qui peut :

- Modifier les symptômes caractéristiques de l'intoxication à une molécule
- Augmenter les effets indésirables des psychotropes (la sédation par exemple)
- Avoir un effet sur l'évolution de l'intoxication et donc sur la prise en charge du patient.

#### b. Type d'intoxication

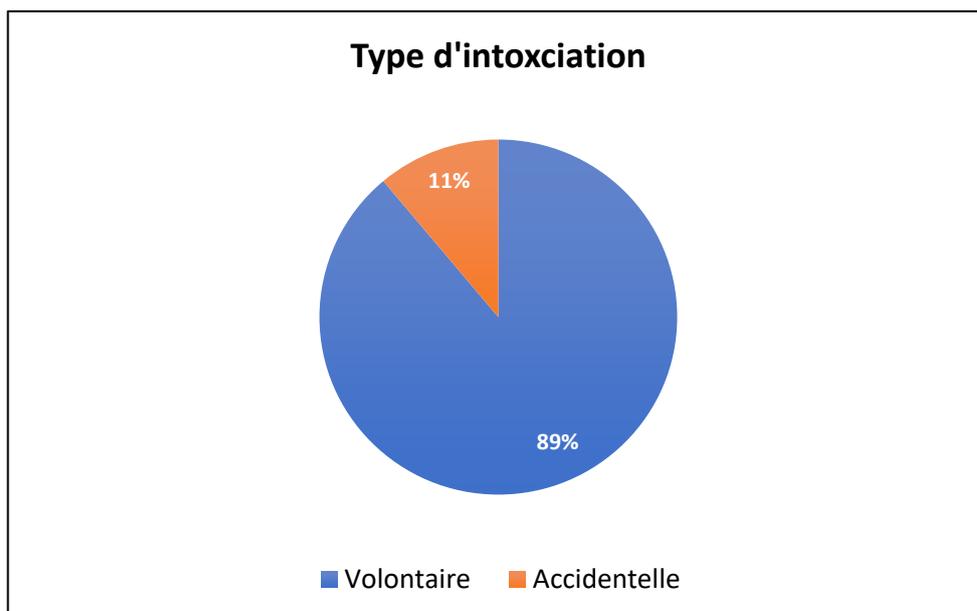


Figure 17: Répartition des intoxications selon leur type (volontaire ou accidentelle) (n=107)

La majorité des intoxications est d'origine volontaire : 96 cas contre 12 cas d'intoxications involontaires.

Parmi les intoxications volontaires, des idées suicidaires ont été clairement déclarées par les patients lors de l'interrogatoire dans 39,5 % des cas.

25,6 % des patients avaient déjà réalisé une voire plusieurs tentatives de suicide auparavant.

Cette proportion de récurrence non négligeable peut amener à s'interroger sur le réel suivi des patients après leur première tentative.

Parmi les intoxications accidentelles, il s'agit pour la plupart des cas d'enfants (ingestion de comprimés des parents ou grands-parents, prise du traitement d'un de la fratrie) ou de personnes âgées (erreur d'administration dans les EHPADs).

Si l'on s'intéresse aux intoxications volontaires, les patients déclarent lors de l'interrogatoire des motifs différents selon les cas même si on a une part non négligeable de cas pour lesquels le motif n'était pas mentionné dans le compte rendu des urgences.

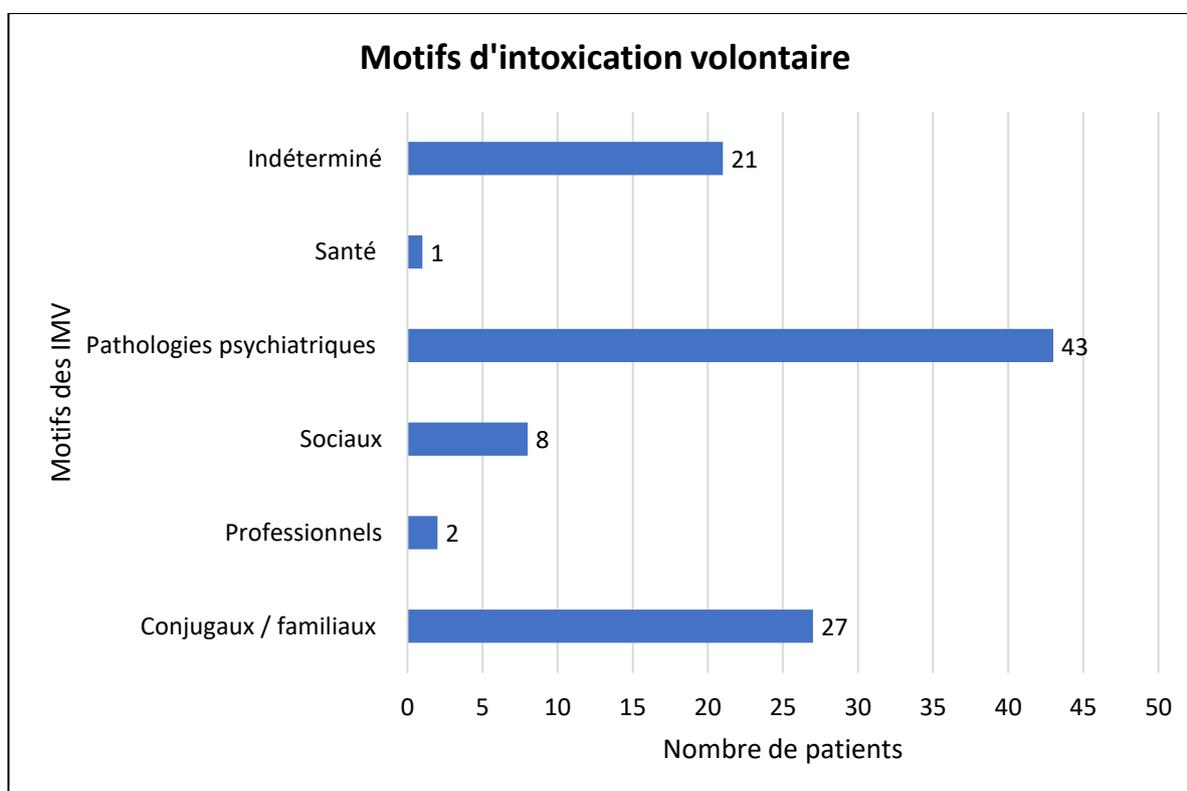


Figure 18 : Répartition des patients selon les motifs de leur intoxication volontaire (n=107)

On constate qu'il s'agit pour 40% des cas de tentatives dues aux maladies psychiatriques des patients telles que la dépression chroniques, les troubles anxieux généralisés, les troubles du comportement, la schizophrénie ainsi que des troubles addictifs (toxicomanies, alcoolisme chronique).

Les motifs d'ordre conjugaux et familiaux occupent aussi une proportion importante des cas (25.2%), dans la plupart des cas il s'agit de ruptures conjugales.

Les problèmes sociaux étaient quasi dans la totalité des cas des soucis d'ordre financiers.

### c. Symptômes à l'arrivée aux urgences

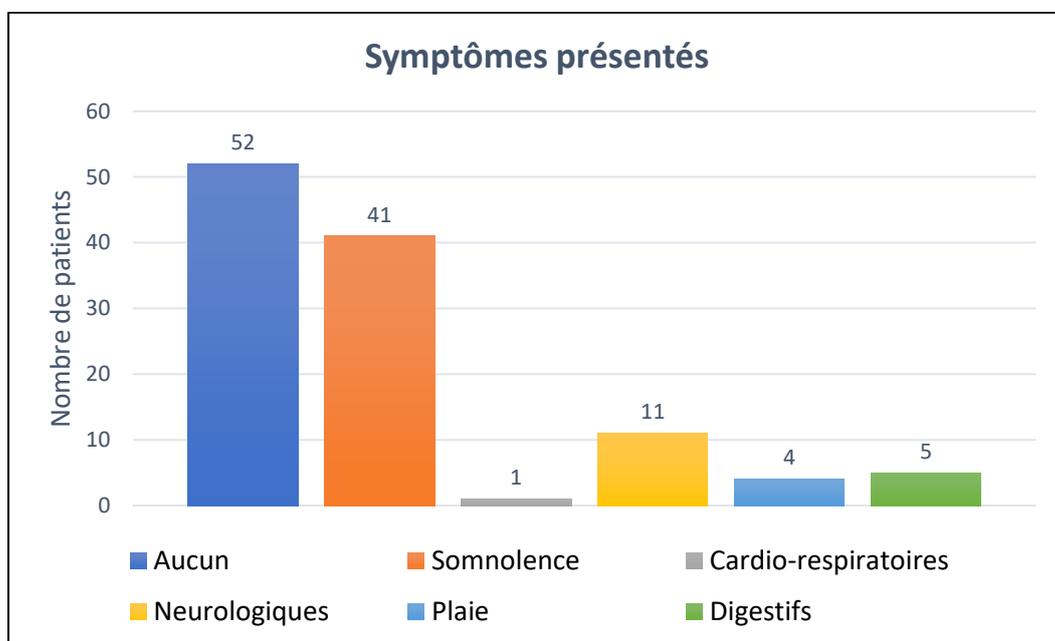


Figure 19: Répartition des patients selon le type de symptômes présentés à leur arrivée. (n= 107)

Ce diagramme représente les différents symptômes que présentent les patients à leur arrivée aux urgences.

On peut constater que dans 48.5% des cas, les patients ne présentent pas de signes spécifiques de leur intoxication voire aucun signe.

La catégorie « somnolence » concerne tous les patients arrivés aux urgences conscients mais quelque peu confus ou endormis mais qui étaient facilement réveillables. Elle représente 38.3% des cas.

La catégorie symptômes « cardio-respiratoires » concerne : tachycardie, palpitations, anomalies du rythme, atteinte respiratoire.

La catégorie symptômes « neurologiques » concerne les patients arrivés inconscients, ou avec des déficits idéo-moteurs. Un seul des patients a présenté les symptômes d'un réel syndrome sérotoninergique et anticholinergique (vu dans la partie 2). Cette catégorie représente 10.2% des cas.

La catégorie « plaie » concerne la plupart du temps des scarifications et représente 3.7% des cas.

La catégorie « digestifs » concernent les symptômes tels que des nausées, vomissements et diarrhées et représente 4.6% des cas.

### **Profil de l'intoxication :**

Il s'agit dans la majorité des cas d'intoxications volontaires mono-médicamenteuses (60%) qui sont associées avec de l'alcool dans une part non négligeable de cas (37%).

Les motifs les plus représentés pour ces intoxications volontaires sont d'ordre pathologiques avec 40% des cas (pathologies psychiatriques : dépression chronique, trouble anxieux généralisé, psychoses...) ou d'ordre conjugaux avec 25.2% des cas (ruptures sentimentales).

La plupart du temps, les patients ne présentent aucun signe spécifique de l'intoxication voire ne présentent aucun signe clinique (48.5% des cas). Ils arrivent dans la majorité des cas somnolents, confus mais conscients.

## D. Classes pharmacologiques incriminées

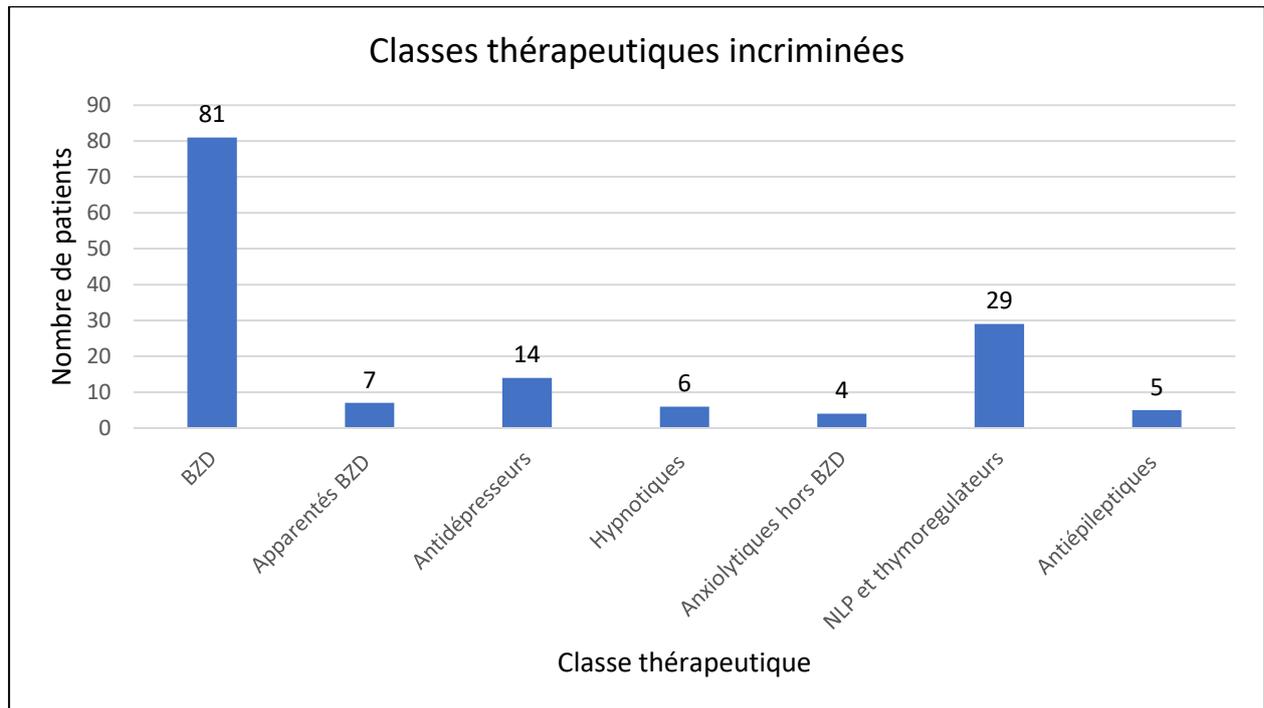


Figure 20 : Répartition des classes thérapeutiques les plus incriminées dans les intoxications.

Ce diagramme représente la proportion des cas selon la classe thérapeutique incriminée dans l'intoxication.

La classe des benzodiazépines est la classe la plus représentée, elles ont été retrouvées 81 fois dans les dossiers médicaux.

La deuxième classe la plus représentée est celle des neuroleptiques et thymorégulateurs, retrouvés 29 fois puis les antidépresseurs, retrouvés 14 fois.

Les traitements en cause de l'intoxication étaient prescrits par un médecin dans 48,6 % des cas.

Cela nous amène à quelques interrogations :

- Comment les patients se sont-ils procurés les traitements ?
- S'agissait-il de prescriptions antérieures ?

Parmi les molécules incriminées, on constate que certaines molécules sont retrouvées en majorité :

- Parmi les benzodiazépines :
  - Oxazépam (Seresta®) : retrouvé dans 24 cas, c'est ce que nous avons déjà remarqué lors de l'analyse des molécules les plus présentes dans les intoxications poly médicamenteuses.
  - Alprazolam (Xanax®) : retrouvé dans 20 cas
  - Bromazépam (Lexomil®) : retrouvé dans les dossiers dans 15 cas
- Parmi les neuroleptiques :
  - Cyamémazine (Tercian®) : retrouvé 14 fois
  - Risperidone (Risperdal®) : retrouvé dans 5 cas.
- Parmi les antidépresseurs :
  - Paroxétine (Deroxat®) : retrouvé dans 4 cas
  - Venlafaxine (Effexor®) : retrouvé dans 3 cas
  - Sertraline (Zoloft®) : retrouvé dans 3 cas
- Parmi les hypnotiques : l'Alimémazine (Théralène®) retrouvé dans 3 cas.

## E. Prise en charge aux urgences

### a. Type de traitement

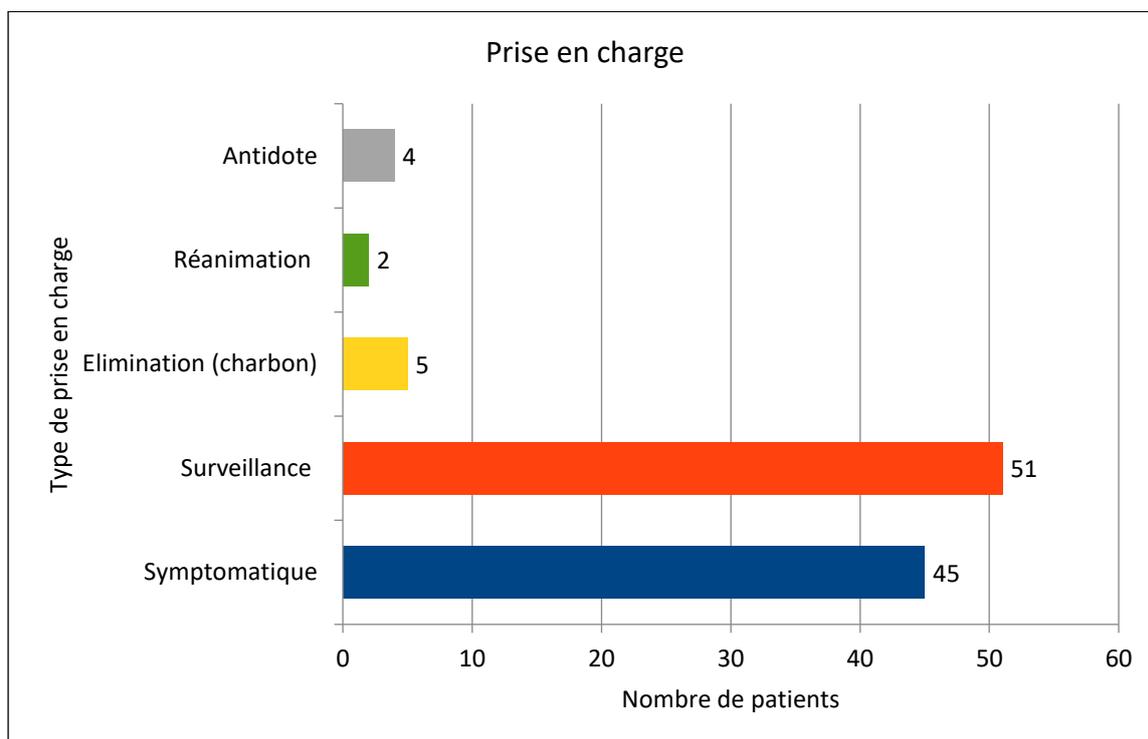


Figure 21 : Répartition des patients selon leur type de prise en charge. (n=107)

Ce diagramme représente les proportions des différentes prises en charge aux urgences.

Pour la plupart des patients une surveillance et/ou un traitement symptomatique a suffi ainsi qu'un suivi psychologique (89.7% des cas).

Le traitement symptomatique peut correspondre à une réhydratation, correction d'une hyperglycémie, une assistance respiratoire, ou tout traitement ayant pour but de soulager les symptômes du patient.

Lors de la prise en charge des patients l'analyse pharmacologique et toxicologique est effectuée dans 12,4 % des cas.

En effet comme vu dans la partie 2 sur les prises en charge l'analyse toxicologique ne prime pas sur la prise en charge du patient.

Pour ce qui est de la prise en charge par un antidote, il n'en n'existe pas pour toutes les molécules :

- Le flumazénil (Anexate®) est l'antidote spécifique des benzodiazépines et de ses apparentés, il agit en bloquant spécifiquement la fixation des molécules au niveau de leurs récepteurs (antagoniste)
- La naloxone (Narcan®) est l'antidote spécifique des morphinomimétiques, c'est un antagoniste pur des récepteurs morphiniques. Cet antidote est utilisé lors des intoxications avec des dérivés morphiniques. Dans notre enquête, la naloxone a dû être administrée dans le cas d'une intoxication à une benzodiazépine chez un patient toxicomane (prise d'héroïne sniffée et injectée).

#### b. Evolution

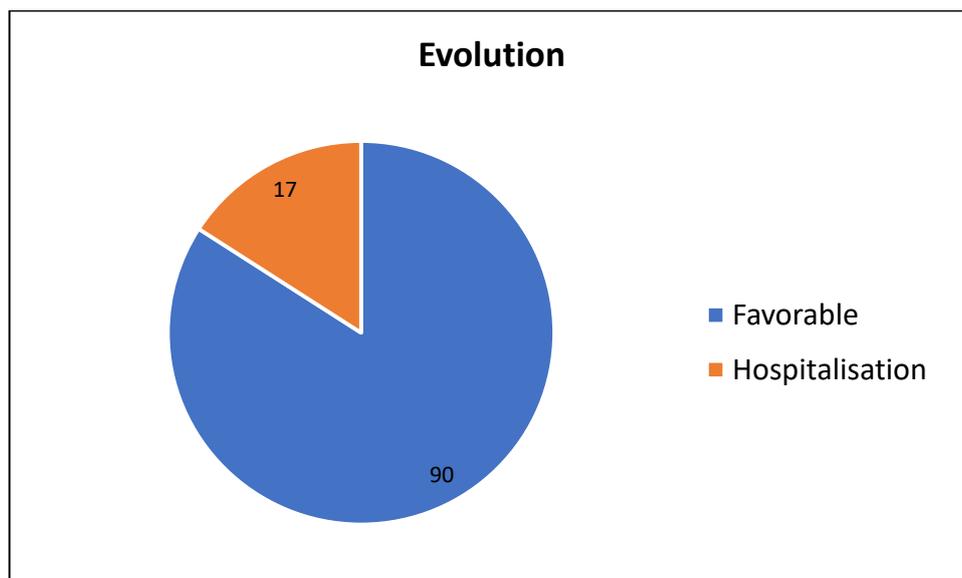


Figure 22 : Répartition des patients selon leur évolution (n=107)

On parle ici dans le graphique d'évolution favorable pour :

- Tous les cas non graves qui sont gardés en observation aux urgences pendant moins de 24 heures à compter de leur heure d'arrivée.
- Tous les patients qui sont rentrés à leur domicile après leur passage aux urgences.

Parmi les retours au domicile, 1 cas correspond à un départ contre avis médical.

Parmi les patients hospitalisés dans d'autres services, ces patients sont considérés comme cas « graves » et nécessitent une prise en charge plus longue.

4 de ces patients ont nécessité une prise en charge en service de réanimation.

Le pronostic vital était engagé dans 6.14% des cas.

Les autres cas étaient orientés en service de psychiatrie (Centre Hospitalier Henri Laborit) pour la majorité ou en unité de soins continus.

### **Evolution des patients :**

L'évolution des patients est favorable dans 84% des cas, les patients sont renvoyés à leur domicile ou bien restent sous surveillance aux urgences pendant moins de 24 heures.

Une prise en charge symptomatique et/ou une surveillance est suffisante dans la grande majorité des cas (89.7% des cas).

### **III. Discussion**

**→ Points clés relevés selon notre enquête :**

- Les patients sont des femmes (63%, fig. 9) âgées de 10 à 59 ans avec une prédominance pour la tranche d'âge 10-19 ans (fig. 10).
- Patients ayant des antécédents médicaux dans la majorité des cas (73%, fig. 11), d'origine psychiatrique dans 70% des cas, décrits le plus souvent comme une dépression chronique ou des troubles anxieux.
- Ce sont des intoxications ayant lieu dans 88% des cas au domicile des patients (fig. 15), elles sont le plus souvent volontaires et mono-médicamenteuses.
- Ces actes sont la plupart du temps liés à des problèmes d'ordre conjugaux ou alors directement liés à une pathologie psychiatrique des patients (fig. 18).
- Les benzodiazépines sont les molécules les plus retrouvées lors de ces intoxications (fig. 20). Ce sont des traitements prescrits dans un but thérapeutique dans environ 50% des cas.
- Les patients qui arrivent aux urgences sont asymptomatiques ou bien présentent des symptômes neurologiques très légers : somnolence, confusion. (fig. 19)
- L'évolution des intoxications reste favorable dans 84% des cas (fig. 22) par une prise en charge rapide, souvent une surveillance simple ou un traitement symptomatique est suffisant. Les patients sont renvoyés à domicile sous 24 heures dans la grande majorité des cas.

## A. Profil général des patients et de l'intoxication

Le rapport des centres anti-poison français sur les intoxications signalées en 2006 [11] ainsi qu'une étude réalisée en 2012 de l'observatoire multi-source des intoxications aiguës en Ile de France [12] nous permettent de comparer les résultats de notre enquête avec des données nationales pour ce qui est du profil des patients et du type d'intoxications médicamenteuses les plus souvent rencontrées.

	Centres anti-poison français 2006	Observatoire multi source (2012)	Enquête au CHU de Poitiers (2019)
<u>Sexe des patients</u>	<b>Femmes</b> > hommes	<b>Femmes</b> dans 62,4% des cas.	<b>Femmes</b> dans 63% des cas
<u>Age des patients</u>	80% ont entre <b>10 et 49</b> ans.	<b>10-19</b> ans : tranche d'âge la plus concernée par les intoxications volontaires	58.3% entre <b>10 et 59</b> ans avec une majorité pour les <b>10-19</b> ans dans les intoxications volontaires.
<u>Lieu</u>	Au <b>domicile</b> dans 86% des cas, viennent ensuite les établissements de soins		<b>Domicile</b> 88% puis les établissements de soins
<u>Classes thérapeutiques rencontrées</u>	<b>En 1<sup>er</sup> les psycholeptiques (antipsychotiques, anxiolytiques, hypnotiques)</b> puis les psychoanaleptiques (antidépresseurs)		<b>En 1<sup>er</sup> les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques</b> puis les antipsychotiques.
<u>Molécules les plus en cause</u>	<b>Bromazépam</b> > <b>Alprazolam</b> > Zolpidem	<b>Bromazépam</b> > Hydroxyzine	Oxazépam > <b>Bromazépam</b> > <b>Alprazolam</b>

Tableau 7 : Comparaison des données de notre enquête avec celles des CAP et de l'observatoire multi source d'Ile de France.

## B. Enquête OPEMA 2015 (Programme d'Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire)

OPEMA est une enquête multicentrique nationale menée par les centres d'addictovigilance qui recrutent des médecins généralistes prenant en charge des patients dépendants à des substances psychoactives. L'objectif de cette enquête est d'augmenter les connaissances sur les sujets abuseurs, pharmacodépendants et d'évaluer leurs consommations. [18]

Pour ce qui est de la consommation de psychotropes, les benzodiazépines et apparentés sont les plus consommées selon l'enquête (27%) suivis ensuite par les antidépresseurs et les neuroleptiques.

Si on s'intéresse particulièrement aux benzodiazépines (qui sont les molécules les plus rencontrées dans notre étude), il est possible de comparer nos résultats avec ceux de l'enquête OPEMA.

	<u>OPEMA 2015</u>	<u>Enquête au CHU de Poitiers</u> <u>(2019)</u>
<b>BZD les plus retrouvées</b>	1) Oxazépam 2) Bromazépam 3) Alprazolam	1) Oxazépam 2) Bromazépam 3) Alprazolam

Ces deux premières observations nous montrent la réelle prédominance du mésusage et de l'abus des benzodiazépines.

## C. Prévention

### a. Cas des benzodiazépines : quelques pistes

Selon le rapport de l'ANSM de 2017, la consommation de benzodiazépines bien qu'elle diminue depuis 2000 reste beaucoup trop élevée. [19]

Les benzodiazépines restent encore en 2018, les médicaments anxiolytiques et hypnotiques les plus utilisés en France. [20]

Ce sont les médicaments les plus incriminés dans les intoxications volontaires, c'est d'ailleurs ce que l'on a pu observer dans notre enquête au CHU de Poitiers.

Cela peut nous amener à quelques interrogations sur la prise en charge des patients traités par benzodiazépines.

#### - Motifs de prescription d'une BZD ?

Selon les résumés des caractéristiques du produit (RCP), les benzodiazépines présentent deux indications précises : les troubles sévères du sommeil (insomnie occasionnelle ou transitoire) et le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes. [21]

Pourtant elles sont dans certains cas prescrites afin de soulager des symptômes isolés liés à des maladies somatiques ou psychiatriques liées à des événements de la vie quotidienne. [22]

L'ANSM préconise au prescripteur, dans son plan d'action ayant pour but de diminuer le mésusage des BZD, de peser la première prescription ainsi que limiter sa posologie et sa durée dans le temps.

#### - Durée de prescription ?

Les benzodiazépines sont efficaces, mais seulement sur une courte durée, un usage trop prolongé expose les patients aux effets indésirables et surtout à une dépendance physique et psychique.

Selon les RCP, la prescription des benzodiazépines doit se limiter à 4 semaines pour les hypnotiques et à 12 semaines pour les anxiolytiques en comprenant la durée de diminution de posologie nécessaire à leur arrêt (éviter le syndrome de sevrage). [21]

Selon le rapport de l'ANSM de 2017, dans encore 15% des cas, lors d'une initiation de traitement, la durée du premier épisode de traitement n'est pas respectée.

- Evaluation de l'efficacité du traitement ?

En effet, la prescription doit être souvent réévaluée au niveau de son efficacité mais aussi de la survenue d'effets indésirables.

Le potentiel mauvais suivi des patients sous benzodiazépines après leur initiation de traitement peut être un facteur influant sur l'importante dépendance de ces patients.

Ici, le pharmacien d'officine a son rôle à jouer, en informant une nouvelle fois du risque de dépendance et de tolérance lors de la délivrance de ces médicaments. Aussi, il se doit de conseiller au patient de rediscuter à la suite du traitement des effets positifs et/ou négatifs avec son médecin.

Celui-ci pourra ainsi décider de reconduire ou non la prescription pour une durée raisonnable afin d'éviter la survenue de cette dépendance.

#### b. Nouvelles réglementations

➤ Zolpidem :

Afin de diminuer le mésusage et l'abus de certains médicaments, certains ont vu leur prescription devenir plus strictement réglementée tout comme le Rivotril® par exemple en 2011. La nouvelle réglementation implique une prescription obligatoire sur une ordonnance sécurisée et en toute lettres.

D'une manière plus récente, en avril 2017, c'est le zolpidem qui voit sa prescription devenir obligatoire sur une ordonnance sécurisée.

En effet en raison d'une augmentation des cas d'abus et de pharmacodépendance (utilisation à doses trop élevées, utilisation dans un but non thérapeutique, usage détourné), il est décidé que les spécialités à base de Zolpidem seront soumises à une partie de la réglementation des stupéfiants : prescription en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée. [23]

Depuis 2005, le Zolpidem était en 1<sup>ère</sup> position pour ce qui est des ordonnances falsifiées selon les différentes enquêtes OSIAP (ordonnances suspectes indicateurs d'abus possibles à partir d'ordonnances de pharmacies d'officines). [24]

Les enquêtes OSIAP sont réalisées par le réseau national des CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance).

À la suite de la nouvelle réglementation, l'enquête OSIAP de 2018 nous révèle que pour la première fois le Zolpidem a perdu sa première place et se retrouve en 5<sup>ème</sup> position. [25]

### ➤ Codéine

La codéine, molécule proche de la morphine utilisée comme antalgique de palier II et comme antitussif, est devenu un problème de santé publique par son détournement massif à visée récréative et de « défonce » (effets euphorisants).

Son usage détourné nous vient des Etats unis, avec le « purple drank ». Il s'agit d'un cocktail dangereux composé de sirop à base de codéine (ou dérivés) et de sodas, celui-ci est hallucinogène et peut être responsable de graves complications neuropsychologiques. [26]

Le 12 juillet 2017, il est décidé que tout médicament contenant de la codéine ou ses dérivés (dextrométorphane, noscapine) sont désormais sur « liste » nécessitant une prescription médicale pour tout délivrance.

Avant cette nouvelle législation, seuls les comprimés contenant 20mg ou plus de codéine étaient sur prescription, toutes les autres formes et dosages étaient délivrés sans ordonnance.

Plusieurs causes sont à l'origine de cette nouvelle réglementation :

- L'augmentation des demandes de délivrance suspectes rapportés par les pharmaciens d'officine ainsi que les nombreux cas de dépendance et d'abus.
- Les résultats des études du réseau d'addictovigilance des CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) ont montré l'émergence préoccupante de consommation de codéine chez les adolescents et jeunes adultes de façon inappropriée. [27]
- L'augmentation des cas de décès dus à des surdosages

Si on revient sur l'enquête OSIAP 2018, c'est la codéine qui arrivait à la première place (occupée toutes les années précédentes par le Zolpidem).

## Conclusion

---

Cette étude nous a permis d'obtenir des résultats sur les intoxications médicamenteuses aux psychotropes et sur le profil des patients concernés afin de les comparer avec des données nationales. Nos résultats obtenus avec les dossiers médicaux du CHU de Poitiers coïncident dans la majorité avec les données françaises. Tout comme les centres anti-poisons français, nous avons constaté que les psycholeptiques étaient la classe thérapeutique la plus incriminée dans les intoxications avec les benzodiazépines en première position.

En ce qui concerne le profil des patients, on a pu constater qu'il s'agit plutôt de femmes âgées de 10 à 59 ans avec une prédominance pour la tranche d'âge 10-19 ans (cette donnée a aussi été recensée par l'observatoire multisource de l'Île de France). Il s'agit de patients ayant des antécédents médicaux qui sont dans la majorité des cas d'origine psychiatrique (70% des cas). Les intoxications ont lieu très souvent au domicile des patients (88.7%) et sont le plus souvent volontaires et mono-médicamenteuses. Ces actes sont la plupart du temps liés à des problèmes d'ordre conjugal (27 cas) ou alors directement liés à une pathologie psychiatrique des patients (43 cas).

Les molécules les plus incriminées dans les intoxications sont les benzodiazépines. Les traitements étaient prescrits dans seulement 48.6% des cas, ce qui peut nous amener à quelques interrogations sur la provenance des médicaments lorsque ceux-ci n'étaient pas initialement prescrits : prescription antérieure ? Traitements de proches ? Médicaments issus de trafics ?

Il faudrait pouvoir envisager des solutions. Les benzodiazépines lorsqu'elles sont bien utilisées sont des médicaments indispensables dans l'arsenal thérapeutique cependant elles restent encore trop souvent utilisées dans de mauvaises conditions. Faudrait-il revoir les conditions de prescription : durée de traitements, posologies, indications ? Faudrait-il renforcer une nouvelle fois la prévention et l'information aux patients et à la population générale ? L'éducation thérapeutique pourrait-elle être renforcée lors des consultations médicales et de la délivrance au comptoir ?

## Bibliographie

---

[1] Dictionnaire Larousse, « psychotrope »

<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/psychotrope/64895>

[2] Encyclopaedia universalis France, Classification des psychotropes

<https://www.universalis.fr/encyclopedie/psychopharmacologie/2-classification-des-psychotropes/>

[3] Vidal, <https://www.vidal.fr/>

[4] Dictionnaire Larousse, « psychose »

<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/psychose/64878>

[5] « Les antidépresseurs », Actualités pharmaceutiques, module 44 (2016)

[6] Inserm, « définition de la dépression »

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression>

[7] « Les troubles anxieux » Actualités pharmaceutiques n°590, novembre 2019

[8] Ameli, « L'insomnie : définition, facteurs favorisants », 2019

<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/insomnie-adulte/definition-facteurs-favorisants>

[9] « Les troubles bipolaires », Cahier formation le moniteur des pharmaciens n° 241, octobre 2015

[10] Dictionnaire Larousse, « intoxication »

<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/intoxication/43940>

[11] « [Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006](#) », La revue du praticien vol 58, avril 2008

[12] Santé Publique France : « Observatoire multisource des intoxications aiguës en Ile de France : une étude exploratrice » Céline Legout, Antoine Villa, Frédéric Baud, Elsa Baffert, Pirayeh Eftekhari, Jérôme Langrand, Alban Robin, Jean-Claude Alvarez, Ingrid Blanc, Marc Deveaux, Philippe Aegerter, Bertrand Galichon, Anne Castot-Villepelet, Robert Garnier, 2016

- [13] « Intoxications aux psychotropes : évaluation de la gravité et du pronostic », A. Delahaye – A. Szternberg – A. Pereira – D. Boudes, Urgences SfmU 2013
- [14] « Evolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France », F. Adnet – S. Atout – M. Galinski – F. Lapostolle, Elsevier 2005
- [15] « Intoxications médicamenteuses aiguës », B. Megarbane – F. Baud, Elsevier 2008
- [16] Centre antipoison Belge, « Prise en charge des intoxications aiguës, principes généraux » <https://www.centreantipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/prise-en-charge-des-intoxications>
- [17] « Les toxidromes », M. Hachelaf – G. Capellier – V. Daniel, Elsevier 2006
- [18] ANSM : Enquête OPEMA 2015, [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/\(offset\)/5](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/5)
- [19] ANSM : « Etat des lieux de la consommation de benzodiazépines en France », ANSM, avril 2017. <https://anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>
- [20] « Règles de bon usage des benzodiazépines », page 2, Alexis Revet – Antoine Yroni – François Montastruc, Presse Med 2018.
- [21] « Rapport d'élaboration : arrêt des benzodiazépines et médicament apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire », HAS juin 2015
- [22] « Faut-il limiter la durée des traitements par benzodiazépines ? », page 4, Florence Vorspan – Thomas Barré – Antoine Pariente – François Monstatruc – Marie Tournier, Presse Med 2018
- [23] « Lettre aux professionnels de santé : nouvelles conditions de prescription et délivrance du Zolpidem », ANSM, mars 2017, [www.anism.fr](http://www.anism.fr)

[24] « Impact de la nouvelle réglementation du zolpidem : enquête dans la circonscription départementale du Rhône », E. Charnbost – M. Chappuy, Elsevier 2018

[25] ANSM : Enquête OSIAP 2018, [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/\(offset\)/5](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/5)

[26] « Purple drank : un dangereux cocktail », L. Garcin – M. Le Roch – C.A. Agbessi – J-B Lobut, A. Lecoœur, G. Benoist, Elsevier 2016

[27] « Mise en garde : usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes », ANSM mars 2016, [www.ansm.fr](http://www.ansm.fr)

## Résumé

---

Les intoxications médicamenteuses aiguës sont l'une des causes les plus fréquentes d'hospitalisation en urgence. En effet les médicaments occupent la première place parmi les toxiques impliqués lors d'intoxications qu'elles soient accidentelles ou volontaires. Nous avons choisi de nous intéresser plus précisément à la famille des psychotropes en sachant que la France est l'un des pays qui en consomme le plus.

Pour cela, nous avons réalisé une enquête épidémiologique descriptive rétrospective à partir de 107 dossiers médicaux issus de la base de données des Urgences du CHU de Poitiers sur l'année 2019. L'objectif étant de déterminer le profil des patients concernés, de s'intéresser aux différentes molécules incriminées et à la prise en charge des patients aux urgences.

Ainsi, nous avons pu dresser un profil de patients à partir des résultats obtenus. Il s'agit de femmes (63%) âgées de 10 à 59 ans. Dans 89% des cas l'intoxication est d'origine volontaire chez des patients ayant des antécédents médicaux (73%) dont des antécédents d'origine psychiatrique dans 68% des cas. Les benzodiazépines sont les molécules les plus retrouvées lors de ces intoxications, de plus ces traitements étaient prescrits dans seulement la moitié des cas. L'évolution de ces intoxications s'est avérée favorable dans 90% des cas avec une prise en charge très souvent symptomatique.

Ces conclusions peuvent amener à quelques interrogations à propos de la prescription et de la délivrance des médicaments psychotropes. La prévention et l'information aux professionnels de santé et aux patients devrait-elle être encore une fois renforcée ? Les professionnels de santé ont aujourd'hui encore un grand rôle à jouer afin de lutter contre le mésusage et l'abus de consommation de cette classe thérapeutique.

Mots clés : intoxication – psychotropes – benzodiazépines - enquête

## SERMENT DE GALIEN

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

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

## RESUME

Les intoxications médicamenteuses aiguës sont l'une des causes les plus fréquentes d'hospitalisation en urgence. En effet les médicaments occupent la première place parmi les toxiques impliqués lors d'intoxications qu'elles soient accidentelles ou volontaires. Nous avons choisi de nous intéresser plus précisément à la famille des psychotropes en sachant que la France est l'un des pays qui en consomme le plus.

Pour cela, nous avons réalisé une enquête épidémiologique descriptive rétrospective à partir de 107 dossiers médicaux issus de la base de données des Urgences du CHU de Poitiers sur l'année 2019. L'objectif étant de déterminer le profil des patients concernés, de s'intéresser aux différentes molécules incriminées et à la prise en charge des patients aux urgences.

Ainsi, nous avons pu dresser un profil de patients à partir des résultats obtenus. Il s'agit de femmes (63%) âgées de 10 à 59 ans. Dans 89% des cas l'intoxication est d'origine volontaire chez des patients ayant des antécédents médicaux (73%) dont des antécédents d'origine psychiatrique dans 68% des cas. Les benzodiazépines sont les molécules les plus retrouvées lors de ces intoxications, de plus ces traitements étaient prescrits dans seulement la moitié des cas. L'évolution de ces intoxications s'est avérée favorable dans 90% des cas avec une prise en charge très souvent symptomatique.

Ces conclusions peuvent amener à quelques interrogations à propos de la prescription et de la délivrance des médicaments psychotropes. La prévention et l'information aux professionnels de santé et aux patients devrait-elle être encore une fois renforcée ? Les professionnels de santé ont aujourd'hui encore un grand rôle à jouer afin de lutter contre le mésusage et l'abus de consommation de cette classe thérapeutique.

Mots clés : intoxication – psychotropes – benzodiazépines - enquête