

## Intoxications impliquant des médicaments à visée respiratoire rapportées aux centres antipoison français durant l'année 2007



© Imothep MS

\* Le CAPTV de Lille est le seul centre qui utilise encore actuellement une base de données différente.

\*\* Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV), animé par l'InVS et comprenant la DGS, l'Afssa, l'Afssaps, l'Afssset, le CAP d'Angers, le CAP de Bordeaux, le CTV de Grenoble, le CAP de Lille, le CAP de Lyon, le CAP de Marseille, le CAP de Nancy, le CAP de Paris, le CTV de Reims, le CAP de Rennes, le CTV de Rouen, le CAP de Strasbourg, le CAP de Toulouse et la Mutuelle sociale agricole.

**Luc Ferrari<sup>1</sup>, Emmanuel Puskarczyk<sup>1</sup>, Patricia Boltz<sup>1</sup>, Sylvie Lerebours<sup>2</sup>, Amandine Cochet<sup>3</sup>, Philippe Saviuc<sup>4</sup> pour le CCTV\*\***

1. Centre antipoison et de toxicovigilance, CHU de Nancy

2. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Saint-Denis

3. Département santé-environnement, InVS, Saint-Maurice

4. Centre de toxicovigilance, CHU de Grenoble

*Les centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) ont été créés en France à partir des années 1960 au sein des hôpitaux. Ils sont chargés de répondre, notamment en cas d'urgence, « à toute demande d'évaluation des risques, ou de conseil concernant le diagnostic, le pronostic et le traitement des intoxications humaines, accidentelles ou volontaires, individuelles ou collectives, aiguës ou non, provoquées par tout produit ou substance naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement ».<sup>1</sup> Les dossiers traités par neuf CAPTV sur dix sont numérisés dans la Base nationale des cas d'intoxication (BNCI).\* Le travail présenté ici est l'analyse des cas d'exposition à des médicaments à visée respiratoire enregistrés durant l'année 2007 ; il a été réalisé dans le cadre du réseau de toxicovigilance.\*\**

**Méthodes** – Une extraction de la BNCI a permis d'identifier les cas d'exposition notifiés en 2007 aux CAPTV d'Angers, Bordeaux, Lyon, Marseille, Nancy, Paris, Rennes, Strasbourg et Toulouse. Elle a été limitée aux dossiers qui contenaient au moins un agent référencé comme appartenant à la classe ATC « R », correspondant aux spécialités pharmaceutiques à visée respiratoire. L'analyse globale a détaillé les caractéristiques des expositions volontaires et accidentelles. Les décès, les intoxications graves définies par leur appartenance au niveau 3 du Poison Severity Score<sup>2</sup> et les intoxications avec séquelles, en lien avec des médicaments à visée respiratoire, ont été analysés lorsque l'imputabilité établie d'après la méthode française utilisée en pharmacovigilance<sup>3</sup> était au moins plausible.

**Résultats** – En 2007, la BNCI a recensé 132 479 dossiers de cas d'exposition humaine toutes causes confondues, dont 50 457 dossiers impliquant des médicaments et 6 298 dossiers citant au moins un médicament à visée respiratoire (soit 12,5 % des médicaments). Ces médicaments à visée respiratoire étaient princi-

palement des antihistaminiques à usage systémique (ATC R06 : 38,9 %), des médicaments du rhume et de la toux (ATC R05 : 36,1 %), des préparations nasales (ATC R01 : 14,9 %) et des médicaments des syndromes obstructifs des voies aériennes (ATC R03 : 8,7 %). Les circonstances de ces 6 298 expositions sont présentées sur la Figure 1 (page 42).

Ces 6 298 dossiers correspondaient à 6 317 sujets exposés (il y avait parfois plusieurs exposés par dossier, notamment lors d'expositions accidentelles impliquant plusieurs enfants). La répartition selon le sexe indique 3 042 hommes, 3 262 femmes et 13 cas non renseignés, soit un sex-ratio H/F de 0,9. La répartition des circonstances d'intoxication selon les classes d'âge et le sexe est présentée dans la Figure 2 (page 42). On constate que les enfants de moins de 10 ans constituent les deux tiers des personnes exposées (66,7 %), que les expositions d'enfants sont majoritairement des accidents résultant de l'absence de conscience du risque ou d'un défaut de surveillance de l'entourage (73,8 %). La deuxième circonstance d'exposition fréquente est

Figure 1 – Répartition des circonstances des 6298 dossiers d'exposition impliquant des médicaments de la sphère respiratoire, en nombre de cas

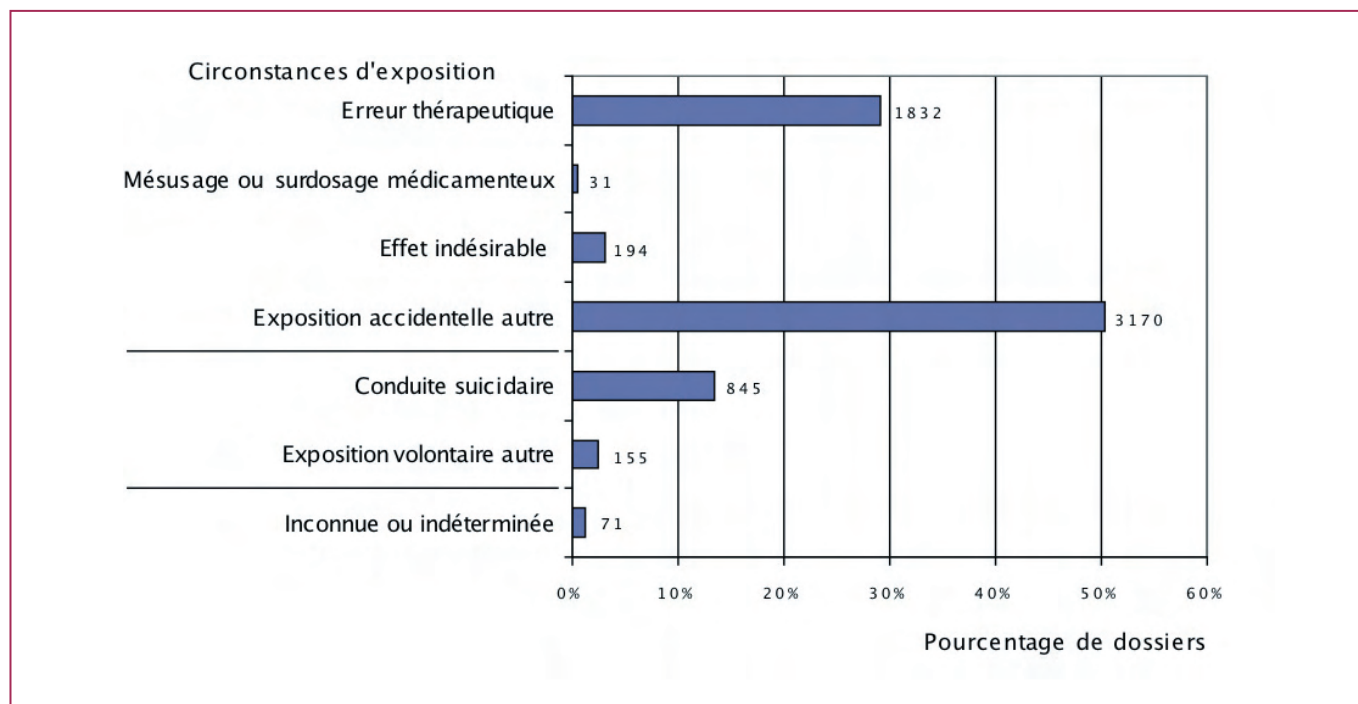
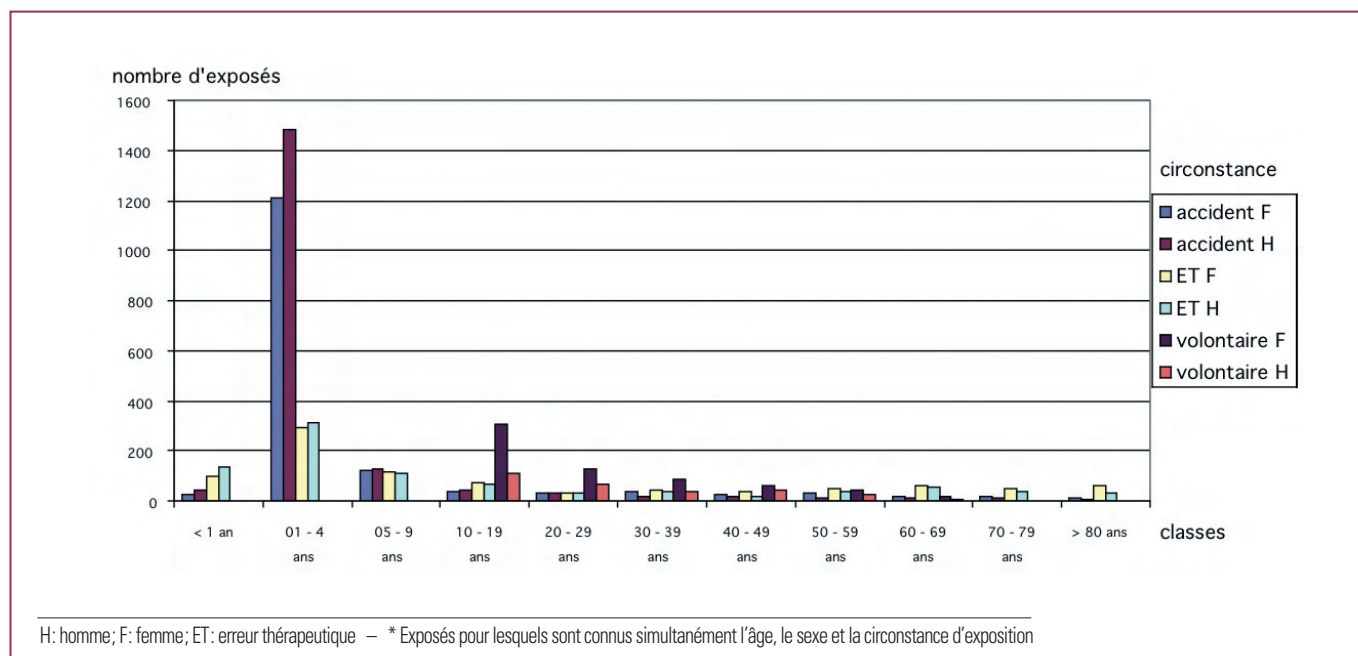


Figure 2 – Répartition des circonstances d'exposition de 6121 cas\* selon les classes d'âge et le sexe



l'erreur thérapeutique (26,1 %), le plus souvent vraisemblablement à la suite de l'administration du produit destiné à un aîné. En revanche, à partir de l'âge de 10 ans, près de la moitié des expositions sont volontaires (46,7 %). Comme décrit pour l'ensemble des expositions

de l'adulte,<sup>4</sup> ce sont les femmes qui sont les plus souvent impliquées. Pour les personnes de plus de 60 ans, la circonstance d'exposition la plus fréquente est l'erreur thérapeutique (70,4 %). Près de quatre cents spécialités regroupant cent vingt principes actifs

différents, seuls ou en association, sont concernées. Le Tableau 1 présente les vingt-cinq principes actifs les plus cités (soit 21 % des principes actifs, rassemblant 73,4 % des 7666 citations). On constate que le principe actif le plus cité lors des expositions par des produits à

**Tableau 1 – Principes actifs pris seuls ou en association entrant dans la composition des médicaments de la sphère respiratoire les plus souvent impliqués et nombre de cas**

	Dénomination des principes actifs	n
1	oxomémazine	845
2	terpènes (mélanges)	616
3	pseudoéphédrine	385
4	métaquazine	275
5	carbocystéine	262
6	alpha-amylase	260
7	ibuprofène	255
8	alimémazine	253
9	doxylamine	219
10	pholcodine	202
11	cétirizine	192
12	paracétamol	190
13	desloratadine	184
14	érysimum	182
15	hélécidine	159
16	chlorphéniramine	138
17	plantes (mélange)	137
18	théophylline	136
19	N-acétylcystéine	121
20	codéine	116
21	lévocétirizine	115
22	tiotropium	105
23	dextrométhorphan	95
24	loratadine	94
25	formotérol	91

visée respiratoire est l'oxomémazine, suivi des terpènes le plus souvent en mélange. Les 6 317 cas d'exposition décrivaient des symptômes dans 22,1 % des cas, avec principalement des signes/symptômes des sphères digestive (31,7 %), cardiovasculaire (16 %), neuropsychiatrique (11,7 %), neurosensorielle (olfaction, vue, audition ; 10,4 %), cutanée (9,4 %), respiratoire (5,7 %) ou des signes généraux (9,2 %) ; ces signes pouvaient aussi être en rapport avec d'éventuelles coexpositions.

L'analyse a permis de retenir trente-trois cas d'intoxication graves (PSS3) dont l'imputabilité était au moins plausible, parmi lesquels deux cas avec séquelles et deux décès. Ces cas concernaient qua-

torze hommes pour dix-neuf femmes, soit un sex-ratio H/F de 0,7 ; l'âge des intoxiqués est rapporté dans le Tableau 2. Les circonstances d'exposition correspondaient à une erreur thérapeutique, un effet indésirable médicamenteux, neuf intoxications accidentelles et vingt-deux intoxications volontaires.

#### INTOXICATIONS FATALES

Deux cas d'intoxications fatales ont été retenus parmi les 218 décès tous toxiques confondus et les 105 décès tous médicaments recensés en 2007. Pour le premier, il s'agissait du suicide d'une femme de 43 ans, à la suite d'une prise polymédicamenteuse de milnacipran, valpromide, clorzépatate dipotassique, propranolol et d'oxomémazine ; ce dernier principe actif était le seul entrant dans la composition d'un médicament de la sphère respiratoire et il n'était pas responsable du décès.

Dans le second cas – le suicide d'une femme de 48 ans –, il s'agissait également d'une prise polymédicamenteuse associant nitrazépam, paracétamol-dextropropoxyphène et alimémazine ; ce dernier principe actif est le seul qui entrerait dans la composition d'un médicament destiné à traiter une affec-

tion respiratoire ; il a pu participer aux troubles de conscience qui ont conduit au décès de l'intoxiquée, mais n'en était pas le principal responsable.

#### INTOXICATIONS AVEC SÉQUELLES

L'une des deux observations est survenue lors de l'intoxication volontaire d'un homme de 30 ans par olanzapine, citalopram, metformine, nitrofurantoïne, lopéramide, bisoprolol, amlodipine, paroxétine, alcool et desloratadine. La desloratadine a pu participer à la profondeur du coma, sans en être le principal responsable. L'autre observation concernait une patiente âgée de 85 ans, traitée par oxomémazine pour une affection allergique respiratoire et qui a fait une chute de vélo, responsable de séquelles non précisées. Dans ce cas comme dans les précédents, le médicament de la sphère respiratoire n'était pas le seul en cause (coprescription de bisoprolol, amlodipine, paroxétine et prise d'alcool).

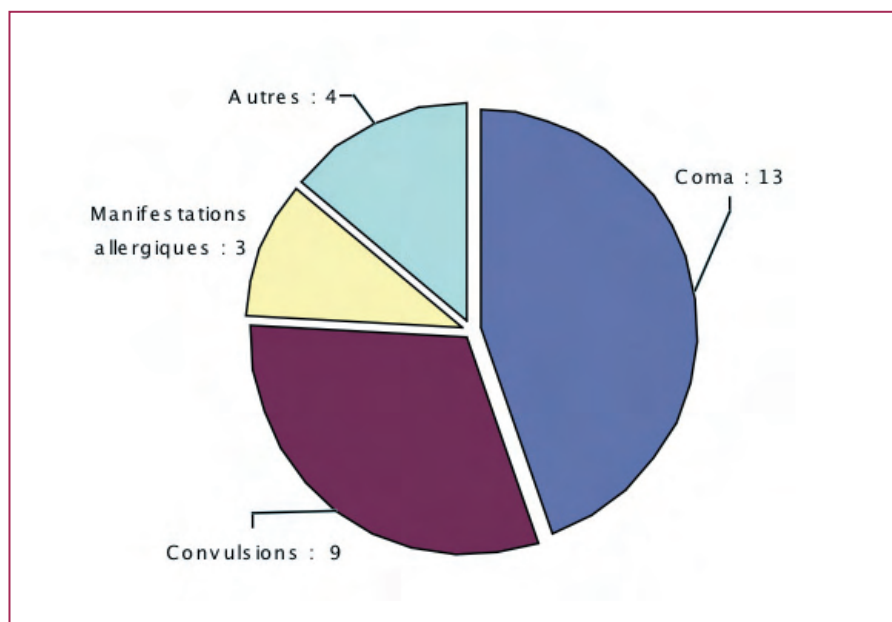
#### INTOXICATIONS GRAVES, SANS DÉCÈS NI SÉQUELLES

Les vingt-neuf autres dossiers concernaient treize hommes et seize femmes. L'une des intoxications était due à une

**Tableau 2 – Répartition, en nombre de cas, des expositions par médicaments à visée respiratoire par classes d'âge**

Classe d'âge	Nombre d'expositions	Intoxications graves, avec séquelles ou décès
< 1 an	301	
1-4 ans	3322	5
5-9 ans	480	
10-19 ans	645	7
20-29 ans	323	3
30-39 ans	268	6
40-49 ans	212	5
50-59 ans	199	6
60-69 ans	172	2
70-79 ans	129	
80-90 ans	101	2
> 90 ans	22	
Non renseigné	143	
<b>Total</b>	<b>6317</b>	<b>33</b>

**Figure 3 – Répartition des symptômes lors des intoxications graves (hors séquelles et décès) impliquant des médicaments à visée respiratoire (n = 29)**



erreur thérapeutique, neuf autres à une prise accidentelle par méconnaissance du risque et dix-neuf à un comportement suicidaire. Dans quatorze cas sur vingt-huit, il s'agissait d'une poly-intoxication. Au total, dix-neuf spécialités étaient impliquées, mais trois ne sont actuellement plus commercialisées : Benadryl® (diphénylhydramine), Pulmax® (mélange de terpènes) et Silomat® (clobutinol). Les deux principes actifs les plus souvent retrouvés étaient l'alimémazine et le clobutinol, dans sept cas chacun. Dans deux cas, deux médicaments de la sphère respiratoire étaient associés. Dans vingt cas, la ou les spécialités destinées à traiter une affection respiratoire étaient directement responsables des effets observés et de leur gravité; il s'agissait d'une intoxication volontaire dans onze cas. La répartition des symptômes est présentée dans la Figure 3. Un cas avec convulsions a été relié à la prise de terpènes (Pulmax®), et des cas de réaction allergique à la prise de fenspiride (2 cas) et de cétirizine (1 cas) ont été relevés. Enfin, dans un cas, une hépatite grave a compliqué une intoxication par Actifed® et Dolirhume®; elle est imputable au paracétamol associé à

d'autres principes actifs au sein de ces deux spécialités.

#### DISCUSSION ET CONCLUSION

Les médicaments de la sphère respiratoire sont impliqués dans 12,5 % des expositions à des médicaments recensés en 2007 par les CAPTV. Les expositions accidentelles correspondent à environ 55 % des cas, et les expositions volontaires à environ 15 %. Sur les 6 298 dossiers d'exposition, deux étaient associés à un décès, à des séquelles, et vingt-neuf autres ont été considérés comme graves (le plus fréquemment, présence d'un coma ou de convulsions), dans la moitié des cas à l'occasion d'une association à d'autres spécialités.

Comme pour les expositions tous toxiques confondus:<sup>4</sup>

1. c'est la classe d'âge des 1-4 ans qui est la plus fréquente;
2. la répartition entre exposition volontaire et exposition accidentelle selon l'âge est similaire;
3. les intoxications volontaires à visée suicidaire sont principalement le fait des femmes. Parmi les spécialités les plus citées, l'oxomémazine est le

premier principe actif impliqué: à l'occasion du déremboursement des spécialités à base de terpènes ou de fluidifiant bronchique, les praticiens ont pu être conduits à prescrire plutôt cet antihistaminique sédatif, notamment en cas de toux.

À la différence de ce qui est observé avec d'autres classes de médicaments, aucun décès ou séquelle ne peut être directement imputé à un principe actif à visée respiratoire. Pour les autres intoxications graves, le tableau clinique est imputable aux spécialités à visée respiratoire dans 70 % des cas. La survenue de quelques cas d'allergie grave (œdème de Quincke) est à noter, reliés à des spécialités considérées usuellement comme anodines (fenspiride, cétirizine).

**En conclusion**, il apparaît que les caractéristiques des expositions aux médicaments à visée respiratoire sont dans l'ensemble similaires à celles de l'ensemble des toxiques, avec cependant une gravité moindre: aucun principe actif à visée respiratoire n'a pu être directement et isolément responsable d'une intoxication entraînant un décès ou des séquelles. L'exposition accidentelle des enfants en bas âge par erreur thérapeutique ou trop grande accessibilité à des spécialités très fréquemment prescrites à cet âge doit faire renforcer les mesures habituelles de prévention (mise en sécurité des médicaments) et de vigilance (lors de l'administration). ■

1. Décret n° 96-833 du 17 septembre 1996 relatif aux missions et moyens des centres antipoison et modifiant le code de la santé publique, publié au JO du 22 septembre 1996.
2. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 205-13.
3. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985; 40: 111-8.
4. Villa A, Cochet A, Guyodo G. Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006. *Rev Prat* 2008; 58: 825-31.