

Mise au point

Évolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France

Changing pattern of drug poisonings in France

F. Adnet *, S. Atout, M. Galinski, F. Lapostolle

Samu 93-EA 3409, hôpital Avicenne, université Paris-XIII, 125, rue de Stalingrad, 93000 Bobigny, France

Résumé

En France, il n'existe pas de registre national des intoxications volontaires. La connaissance des causes d'intoxications médicamenteuses doit donc être extrapolée à partir des études françaises monocentriques ou de données étrangères. Malgré tous les efforts des trente dernières années, le nombre d'intoxications et de morts toxiques au mieux plafonne et au pire augmente. Le recours aux structures d'urgence, et notamment les SAMU et les centres 15 pour intoxication médicamenteuse, reste fréquent et semble même avoir une tendance à l'augmentation. Le nombre d'intoxication par antidépresseurs toutes classes confondues est stable avec un remplacement progressif des polycycliques par les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine. Les décès restent essentiellement le fait des polycycliques mais aussi de quelques inhibiteurs du recaptage de la sérotonine tels que le citalopram et la venlafaxine. Il existe une augmentation progressive de l'implication des neuroleptiques et des médicaments cardiotropes dans les intoxications médicamenteuses qu'il convient de surveiller. Des surdosages par les médicaments de substitution de la toxicomanie à l'héroïne sont apparus. Les mécanismes ne sont pas encore clairement établis : surdosage pour la méthadone, interaction médicamenteuse probable avec les benzodiazépines pour la buprénorphine. Quoiqu'il en soit la mortalité des overdoses par les opioïdes a diminué. L'ecstasy largement consommée ne donne lieu qu'exceptionnellement à un syndrome sérotoninergique potentiellement grave.

© 2005 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

There is no French National Report on acute poisonings. Knowledge about the causes of acute drug poisonings should be extended using data collected in French monocentric studies or in other countries. In spite of continuous efforts since 30 years, the annual number of acute drug poisonings and drug-induced deaths at the best has plateaued, at the worst has increased. Interventions of medical emergency service related to acute drug poisonings remain frequent with a trend towards an increase. The annual number of expositions to antidepressants, whatever the pharmacological classes, seems unchanged with a progressive decline in exposure to polycyclic antidepressants while there is an increase in exposures to serotonin selective re-uptake inhibitors (SSRI). Deaths are related to polycyclic antidepressants while some SSRIs, including venlafaxine and citalopram, may also be associated with deaths. There is a progressive increase in exposure to neuroleptics as well as to cardiotropic drugs requiring attention to these trends. Acute poisonings related to drugs used in the treatment of heroin addiction have been reported. The mechanisms of toxicity are not clearly understood: overdose with methadone, drug-drug interaction of buprenorphine and benzodiazepines. Anyway, the annual mortality rate of opioid-related overdoses has steadily decreased. Ecstasy is largely used in France. However, ecstasy-induced serotonin syndrome remains quite rare.

© 2005 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Intoxications aiguës ; Médicaments ; Antidépresseurs ; Cœur ; Héroïne ; Méthadone ; Buprénorphine ; Ecstasy

Keywords : Acute poisonings; Overdose; Drugs; Antidepressants; Heart; Heroin; Methadone; Buprenorphine; Ecstasy

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : frederic.adnet@avc.ap-hop-paris (F. Adnet).

1. Introduction

En France, à l'inverse de nombreux pays comme les États-Unis et le Royaume-Uni [1–3], il n'existe pas de registre national des intoxications volontaires. Ainsi, il est impossible d'évaluer l'incidence globale et les caractéristiques macroscopiques associées à cette pathologie. Ces intoxications restent pourtant une des premières causes d'hospitalisation des personnes de moins de trente ans. Parmi les intoxications aiguës en France, les médicaments occupent toujours la première place [4]. L'incidence des intoxications médicamenteuses augmente régulièrement depuis une trentaine d'années passant de 1–1,5 intoxications pour 1000 habitants en 1970 à 5–6 intoxications pour 1000 habitants en 1990 [5]. L'incidence annuelle actuelle des intoxications médicamenteuses volontaires est estimée à environ 4 pour 1000 habitants [5]. Un travail récent sur les intoxications médicamenteuses graves en Seine-Saint-Denis a montré une augmentation de la fréquence des intoxications ayant nécessité l'intervention du SAMU 93 à la suite d'une alerte au centre de régulation et de réception des appels, le nombre d'interventions est passé de 476 en 1994–1995 à 617 en 1999–2000. De même, le nombre de patients transportés par des moyens médicalisés est passé de 267 en 1994–1995 à 375 en 1999–2000.

Même si les intoxications médicamenteuses représentent l'immense majorité des intoxications volontaires, les diverses classes médicamenteuses en cause ont évolué en 30 ans du fait de changements de prescriptions et de nouvelles molécules mises sur le marché. En ce qui concerne la classe des médicaments psychotropes, leur diffusion est réputée croissante depuis de nombreuses années alors qu'en réalité, seuls les psychostimulants et les antidépresseurs ont vu leur consommation croître plus rapidement que l'ensemble des produits pharmaceutiques au cours des années 1980 [6]. Selon une enquête de l'Institut national de la statistique et des études économiques, du centre de recherche d'étude et de documentation en économie de la santé, et du ministère de la santé, 11 % de la population adulte prend au moins un médicament psychotrope en France. Ce taux est en corrélation avec les prescriptions puisque 8,4 % des médicaments prescrits sont des psychotropes [7]. Il semble que l'augmentation de la consommation des psychotropes soit due à une augmentation de la prescription des antidépresseurs qui croît de 5,6 % en moyenne par an [8].

L'évolution de la mortalité des intoxications médicamenteuses dans les pays développés reste difficile à cerner. De 1993 à 2002, en Angleterre et Pays de Galles, le taux de mortalité standardisé par intoxication médicamenteuse est passé de 9 à 7 par million d'habitants [2]. Mais dans le même temps aux États-Unis, dans l'état de l'Utah, il était relevé une augmentation d'un facteur 5 du nombre des morts toxiques passant de 79 en 1991 à 391 en 2003 [3]. L'augmentation de mortalité était majoritairement le fait des médicaments légalement prescrits. La mortalité des intoxications médicamenteuses en France reste un problème pour lequel il existe des chiffres sans que l'on puisse affirmer leur exactitude. Il y aurait plus de 2000 décès par intoxications médicamenteuses chaque année en France

[9]. De façon intéressante, la surveillance mise en place au niveau de l'institut national de la santé et de la recherche médicale montre qu'entre 1980 et 1994–1995, les décès liés aux hypnotiques et tranquillisants représentaient en moyenne 15 % du total des décès. Plus précisément, alors même que les barbituriques rendaient compte de 31 % des décès en 1980, cette proportion a été réduite à moins de 4 % en 1994–1995 [10].

2. Intoxications aux médicaments psychotropes

L'intoxication volontaire aux médicaments psychotropes reste l'étiologie la plus fréquente en Europe [11]. Un changement qualitatif semble se dessiner depuis les années 1960 où les barbituriques représentaient la classe médicamenteuse la plus fréquemment utilisée [5]. L'apparition des benzodiazépines a changé la nature et la morbidité de ces intoxications depuis les années 1970.

2.1. Évolution des intoxications aux antidépresseurs

Il semble depuis quelques années se dessiner en Europe, avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) un phénomène analogue à celui que nous avons connu avec les benzodiazépines (BZD) dans les années 70. Les ISRS ont eu une croissance de 5 % par an, surtout dans les années 1990 à 1994, et plus précisément par la commercialisation de la fluoxétine (Prozac[®]) dont le coefficient de croissance était extrêmement élevé (de l'ordre de 28 %) [12]. Les ventes des ISRS ont augmenté de 7,6 millions d'unités en 1991 à 24,2 millions en 1997 alors que les antidépresseurs tricycliques diminuaient parallèlement [13]. Les intoxications aux antidépresseurs tricycliques (toutes classes confondues) étaient responsables de 7,4 % des intoxications médicamenteuses volontaires en 1969 [14]. Actuellement, d'après une étude multicentrique dans les services d'urgences, cette prévalence se situerait autour de 15 %, chiffre retrouvé dans une enquête récente dans un service d'aide médicale d'urgence [15]. Le travail récent sur les intoxications médicamenteuses graves en Seine-Saint-Denis a montré que si la fréquence des intoxications aux psychotropes était constante entre 1994–1995 et 1999–2000, on observait une baisse significative ($p < 0,01$) des intoxications aux antidépresseurs tricycliques. La fréquence de ces intoxications passait dans cette étude de 18 à 11 % [16]. La baisse des intoxications aux antidépresseurs tricycliques était associée à une hausse de celles aux antidépresseurs non tricycliques. Globalement, le nombre d'intoxication par antidépresseurs qu'ils aient une structure tricyclique ou non augmentait de 11 % entre 1994–1995 et 1999–2000. Les intoxications aiguës aux antidépresseurs tricycliques sont toujours responsables d'une morbidité plus sévère que les ISRS [1]. Les décès restent essentiellement le fait des polycycliques [1]. Les antidépresseurs polycycliques en cause sont en France la clomipramine, la doxépine, et la maprotiline tandis qu'au Royaume-Uni, c'est l'amitriptyline et la dothiépine [1]. Des ISRS ont cependant été incriminés dans des décès par intoxication médicamenteuse,

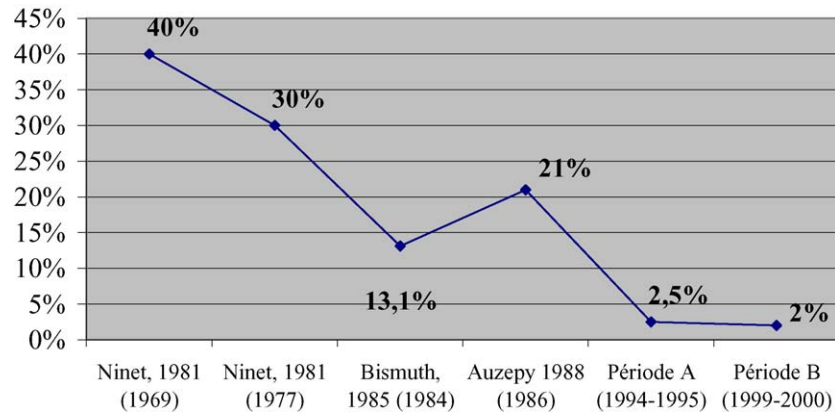


Fig. 1. Évolution des intoxications aux barbituriques depuis 1969.

notamment la venlafaxine et le citalopram [1]. Une étude dans les services d'urgences français retrouve la même tendance. Staikowsky et al. ont étudié l'évolution des intoxications entre 1992–1993 et 2001–2002. Ils observaient une nette prédominance des intoxications par les psychotropes (78 et 77 % respectivement) avec une diminution des antidépresseurs tricycliques (passant de 48 à 11 %, $p < 0,01$) tandis que les ISRS qui étaient responsables de 31 % des intoxications aux psychotropes en 1992–1993, passaient à 74 % en 2001–2002 [13]. Cette tendance a été retrouvée dans d'autres pays européens [13]. Une étude néerlandaise a montré que les antidépresseurs tricycliques étaient responsables de 17,5 % des intoxications où les patients étaient intubés dans un tiers des cas, alors que le pourcentage d'intubation dans les intoxications aux ISRS était de l'ordre de 4 %. De même, le séjour en réanimation était significativement plus long chez les patients intoxiqués par les antidépresseurs tricycliques en comparaison avec les antidépresseurs non tricycliques [17].

2.2. Intoxications aux neuroleptiques

La consommation des neuroleptiques semble restée remarquablement stable depuis les années 1990, tandis que l'on observe une hausse au Royaume-Uni et en Allemagne. De même en France, les intoxications aux neuroleptiques semblent rester stables, le pourcentage variant cependant largement entre 4,7 et 8,4 % [14,18]. L'étude que nous avons menée au SAMU 93 montre cependant une modification de la place des neuroleptiques. En effet, le nombre d'intervention suite à une exposition aux neuroleptiques a pratiquement doublé, passant de 51 en 1994–1995 à 97 en 1999–2000 ($p = 0,01$). Le neuroleptique le plus fréquemment rencontré quelle que soit la période est la cyamémazine.

2.3. Intoxications aux barbituriques

La diminution importante des intoxications aux barbituriques a débuté dans les années 1960–1970 (Fig. 1) passant de près de 40 à 2 % [16,19–21]. Cette évolution s'est dessinée avant les années 1980 par la prescription de plus en plus courante de molécules de type benzodiazépines. L'étude en Seine-

Saint-Denis retrouve cette rareté relative de l'intoxication par barbiturique qui a représenté en 1994–1995 et 1999–2000 respectivement 2,5 et 2,3 % des interventions pour intoxications.

2.4. Intoxications aux benzodiazépines et apparentés

La prescription massive des BZD et l'amélioration de la prise en charge en réanimation ont probablement été à l'origine d'un tournant dans la morbidité des intoxications médicamenteuses volontaires. La toxicité respiratoire et hémodynamique des ingestions massives de BZD est en effet beaucoup moins importante comparée aux intoxications par les barbituriques [4]. Les benzodiazépines représentent toujours la première classe médicamenteuse des intoxications volontaires avec une fréquence comprise entre 20 et 67 % (Tableau 1) [14–16,18,20,22]. En revanche, il semble que sa fréquence soit en légère diminution; Staikowsky et al. ont observé une diminution des intoxications par BZD dans un service d'urgence entre 1992 et 2002 ; cette classe de médicaments était présente dans 67 % des intoxications en 1992–1993, ce pourcentage diminuait à 55 % en 2001–2002 [13].

3. Intoxication au paracétamol

Le paracétamol est le toxique le plus fréquemment retrouvé dans les intoxications médicamenteuses en Grande-Bretagne

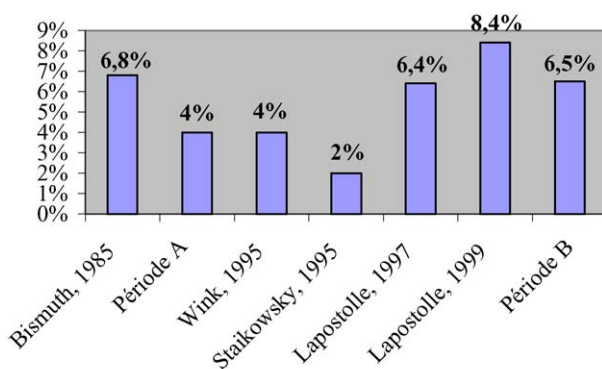
Tableau 1
Fréquence des intoxications aux benzodiazépines et aux anxiolytiques hors benzodiazépines

Auteurs (années de l'étude)	Benzodiazépines (%)	Anxiolytiques (hors benzodiazépines) (%)
Bismuth, 1985 (1981–1982)	23	10
Staikowski, 2003 (1992–1993)	67,2	8
Billy, 1998 (1994)	38,7	16,6
Wink, 1996 (1994)	55	3
Dorado Pombo, 1994–1995 (1994, Espagne)	39	
Période A, 1994–1995	46	15
Période B, 1999–2000	48	19
Lapostolle, 1999 (1999)	29,2	16,7
Staikowski, 2003 (2001–2002)	54,8	

[23]. En France, ce médicament est retrouvé avec une fréquence stable depuis une vingtaine d'année, sa fréquence variant de 2 à 7 % [15,16,20]. Un travail dans un service d'urgence en France retrouvait ce médicament dans 5,4 % des intoxications en 1992–1993 et 7,3 % en 2001–2002 ($p = \text{NS}$) [13]. Devant l'importance et la gravité de ces intoxications, la législation britannique a limité le conditionnement à huit grammes par boîte. Ce type de mesure avait déjà été pris en France depuis plusieurs années. Paradoxalement, il n'a pas eu d'effet significatif sur l'incidence des intoxications graves au paracétamol au Royaume-Unis [24].

4. Intoxication par les cardiotropes

Les médicaments à visée cardiovasculaire représentent, avec ceux de l'appareil respiratoire, la deuxième classe pharmaceutique la plus consommée, derrière les médicaments du système nerveux central [25]. Les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques (IC) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont, avec les vasodilatateurs, les têtes de files de la classe de ces médicaments. Les intoxications aiguës par médicaments cardiotoxiques ont représenté 6,5 % des intoxications aiguës hospitalisées en réanimation à l'hôpital Fernand-Widal de 1994–95 à 1999 [18]. Ces chiffres issus d'un service de réanimation n'ont pas évolué depuis 1985 (Fig. 2) [20]. En ce qui concerne les patients vus aux urgences, l'incidence est moindre puisque se situant autour de 2 et 4 % des intoxications médicamenteuses [15,16,22]. Les intoxications aux cardiotropes, si elles ne représentent qu'un très faible pourcentage des intoxications médicamenteuses, sont celles dont la mortalité directement imputable est la plus importante [18]. Alors même que le pourcentage d'intoxications par cardiotropes apparaît faible en comparaison de celui des intoxications par psychotrope, l'étude conduite en Seine-Saint-Denis suggère une montée en puissance des cardiotropes. En effet, en comparant le nombre d'interventions pour intoxication par cardiotropes en 1994–95 à celui 1999–2000, ce nombre a doublé, passant de 19 à 40. Cette augmentation intéresse toutes les classes de cardiotropes puisque le nombre d'interventions pour intoxication par bêtabloquant est passé de 12 à 23, celui des inhibiteurs calciques de



Période A, 1994–95 ; Période B, 1999–2000

Fig. 2. Fréquence des intoxications par les cardiotropes dans différents services de réanimation.

trois à six et celui des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de deux à quatre. Seul le nombre d'intoxications par la digoxine paraît à la fois faible et stable.

5. Intoxications par les toxiques illicites

5.1. Intoxications par les morphiniques

Les overdoses à l'héroïne constituaient, au début des années 1990, un motif fréquent de recours au SAMU. Elles ont été responsables, au cours de l'année 1994–1995, de 105 interventions des SMUR et d'une vingtaine de décès en Seine-Saint-Denis (93) [26]. Les overdoses opiacées, par injection intraveineuse d'héroïne, étaient alors, la première cause de décès en réanimation toxicologique, devant les intoxications par inhalation de fumées d'incendie et les intoxications à la chloroquine [27]. La mortalité des patients hospitalisés pour une overdose opiacée était de 13 %, pour une mortalité moyenne de 3,2 % ($p < 0,0001$).

La diffusion, au milieu des années 1990, des stratégies de substitution a considérablement modifié l'incidence et la nature des intoxications opiacées [28]. Le principe de la substitution a été décidé en France dès 1973 mais c'est que 23 ans plus tard, sous la pression des événements dont le sida, la résurgence de la tuberculose, la dégradation des conditions de vie des toxicomanes qu'il a été mis en place réellement. En 1995, le Subutex[®] a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans un cadre de prescription large qui faisait suite plus de 20 ans après à celle restrictive de la méthadone. Les produits de substitution de la toxicomanie visent à stabiliser la consommation de drogues illicites, à diminuer l'utilisation de la voie d'administration intraveineuse source de contamination infectieuse, à favoriser l'insertion du toxicomane dans des processus thérapeutiques et sociaux et, *in fine*, à élaborer une vie sans dépendance [28]. L'effet sur la morbidité des intoxications opiacées n'était pas, *a priori* un effet prioritairement recherché dans cette politique de substitution. Pourtant, le nombre d'overdoses par injection intraveineuse d'héroïne a rapidement diminué pour ne représenter, en 1999–2000, que 20 interventions pour le SAMU 93 ($p < 0,01$) et deux décès ($p < 0,01$) [26]. La corrélation avec la mise en place des stratégies de substitution a été démontrée [29].

Parallèlement, sont apparues des intoxications par la méthadone et la buprénorphine (Subutex[®]), morphinomimétiques de synthèse, qui sont les deux principaux médicaments utilisés dans le cadre de la substitution. Des décès ont été rapportés lors de traitements par méthadone et buprénorphine [30,31]. Les mécanismes ne sont pas encore clairement établis : surdosage pour la méthadone, interaction médicamenteuse probable avec les benzodiazépines pour la buprénorphine. Par ailleurs, parallèlement au développement des traitements de substitution s'est développé un trafic de produits exposant aux risques d'intoxications aiguës. Toutefois, l'augmentation du nombre de ces intoxications est restée bien inférieure à la baisse des overdoses opiacées par injection d'héroïne.

5.2. Intoxications par les méthamphétamines

L'ecstasy, 3,4-méthylène dioxyméthamphétamine ou MDMA est le plus célèbre des dérivés des amphétamines [32]. Elle a été synthétisée en 1912. Aux États-Unis, la consommation d'ecstasy s'est accrue dans les années 1980, essentiellement sur les campus universitaires. En Europe, le phénomène a débuté au Royaume-Uni dans les soirées « rave ». Ces soirées associent dans un décor de boîte de nuit, jeux de lumière, musique entraînante et danses effrénées. Le mode de consommation de l'ecstasy rend difficile l'appréciation de l'ampleur de cette consommation en France. Toutefois, les données convergent pour affirmer une explosion de la consommation au cours des années 1990. Enquêtes épidémiologiques (observatoire français des drogues et toxicomanies), saisies de douane (office central de répression du trafic illicite de stupéfiants) et recours aux centres antipoisons en témoignent [33]. Selon toutes les études, la population concernée est jeune (35–40 ans de moyenne d'âge) et plutôt masculine (60 %). L'intoxication par ecstasy s'intègre souvent dans le cadre d'une poly-intoxication. L'observatoire français des drogues et toxicomanies considère que la consommation d'ecstasy est actuellement en phase de plateau. L'ecstasy largement consommée ne donne lieu qu'exceptionnellement à un syndrome sérotoninergique potentiellement grave.

5.3. Intoxications par les autres toxiques illicites...

Les tendances concernant les principaux autres toxiques illicites (dans une population de patients consommateurs réguliers) telles que rapportées par l'observatoire français des drogues et toxicomanies sont résumées dans le Tableau 2 [33].

6. Conclusion

Au cours de ces trente dernières années, des efforts considérables ont été faits pour créer des médicaments plus efficaces, offrant des modes d'action nouveaux avec le souci qu'ils soient moins toxiques. Malgré tous ces efforts, le nombre d'intoxications et de morts toxiques au mieux plafonne et au pire augmente. Le recours aux structures d'urgence, et notamment les SAMU et les centres 15 pour intoxication médicamenteuse reste fréquent et semble même avoir une tendance à l'augmentation. Il en est de même de l'augmentation progressive de

Tableau 2

Les tendances concernant les principaux autres toxiques illicites (dans une population de patients consommateurs réguliers) telles que rapportées par l'observatoire français des drogues et toxicomanie [33]

	1998	1999–2000	2002
Héroïne	44,9	39,0	39,0
Dérivés codéïnés	3,4	2,2	1,4
Buprénorphine et méthadone	10,1	12,3	9,0
Cannabis et dérivés	26,5	30,8	35,8
Cocaïne (dont crack)	6,2	6,4	7,4
LSD et hallucinogènes	1,1	1,7	0,7
Amphétamines dont ecstasy	2,5	2,7	2,9

l'implication des neuroleptiques et des médicaments cardiotropes qu'il convient de surveiller.

Références

- [1] Henry JA. Epidemiology and relative toxicity of antidepressant drugs in overdose. *Drug Saf* 1997;16:374–90.
- [2] Morgan O, Griffiths C, Baker A, Majeed A. Fatal toxicity of antidepressants in England and Wales 1993–2002. *Health Stat Q* 2004;23:18–24.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Increase in poisoning deaths caused by non-illicit drugs, Utah, 1991–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:33–6.
- [4] Bismuth C. Les intoxications médicamenteuses aiguës. *Rev Prat* 1997;47:714–5.
- [5] Lambert H, Manel J, Bellou A, El Kouch S. Morbidité et mortalité par intoxications médicamenteuses aiguës en France. *Rev Prat* 1997;47:716–20.
- [6] Guignon N, Mormiche P, Sermet C. La consommation régulière de psychotropes. *INSEE* 1994;310:1–2.
- [7] Cogneau J, Liard F, Charbonnel L. Prescription de psychotropes et prévalence des états anxieux et (ou) dépressifs en médecine générale. *Rev Prat* 2003;17:1885–8 (MG).
- [8] Zarifian E. La prescription des médicaments psychotropes: usage, mésusage et abus. *Bull Acad Natl Med* 1998;182:1439–47.
- [9] Saviuc P, Hanna J, Danel V. Épidémiologie des intoxications : plus de 2000 décès par an. *Rev Prat* 1999;481:2054–7.
- [10] Boelle PY, Flahault A. Suicide trends in France and UK. *Lancet* 1999;353:1362.
- [11] Isacson G, Wasserman D, Bergman U. Self-poisonings with antidepressants and other psychotropics in an urban area of Sweden. *Ann Clin Psychiatry* 1995;7:113–8.
- [12] Legrain M, Lecomte T. La consommation des psychotropes dans quelques pays européens. *Bull Acad Natl Med* 1997;181:1073–87.
- [13] Staikowsky F, Theil F, Mercadier P, Candella S, Benais JP. Change in profile of acute self-poisonings over a 10-year period. *Hum Exp Toxicol* 2004;23:507–11.
- [14] Billy F, Montaz L, Perault MC, Vandell B. Étude des intoxications médicamenteuses volontaires reçues dans une unité d'accueil des urgences. *Thérapie* 1998;53:553–8.
- [15] Staikowsky F, Uzan D, Grillon N, Pevirieri F, Hafif A, Michard F. Intoxications médicamenteuses volontaires reçues dans un service d'accueil des urgences. *Presse Med* 1995;24:1296–300.
- [16] Atout S. Evolution des intoxications médicamenteuses volontaires entre 1994–1995 et 1999–2000. Thèse de Médecine. Paris 7. 2004.
- [17] Bosch TM, Van Der Werf TS, Uges DR, Ligtenberg JJ, Fijen JW, Tulleken JE, et al. Antidepressants self-poisoning and ICU admission in a university hospital in the Netherlands. *Pharm World Sci* 2000;22:92–5.
- [18] Lapostolle F. Les intoxications médicamenteuses aiguës. *Rev Prat* 1997;47:760–2.
- [19] Auzepy L, Dumesnil S, Le Fur P. Épidémiologie des intoxications aiguës médicamenteuses de 1968 à 1987 dans une unité parisienne de réanimation médicale. *Rean Urg* 1988;4:390–7.
- [20] Bismuth C, Baud F, Leporc P, Naguib S, Sato T. Épidémiologie et coût des intoxications hospitalisées. *Rev Fr Lab* 1985;140:106–10.
- [21] Ninet J, Polidori M, Bouletreau P, Ducluzeau R, Rouzioux JM. Modification de l'intoxication par barbiturique aiguë au cours des dix dernières années. *Nouv Presse Med* 1981;10:893–6.
- [22] Wink P. Les facteurs sociofamiliaux et médicopsychiatriques dans les tentatives de suicide. Étude épidémiologique. Thèse de Médecine - Nancy 1996:112 pages.
- [23] Hawton K, Simkin S, Deeks J. Coproxamol and suicide: a study of national mortality statistics and local non-fatal self poisonings. *BMJ* 2003;326:1006–8.
- [24] Robinson D, Smith AMJ, Johnston GD. Severity of overdose after restriction of paracetamol availability: retrospective study. *BMJ* 2000;321:926–7.

- [25] Auvray L, Dumesnil S, Le Fur P. In: Santé, soins et protection sociale en 1999–2000, annexes. CREDES; 2001. p. 129–33.
- [26] Gueye PN, Megarbane B, Borron SW, Adnet F, Galliot-Guille-y M, Ricordel I, et al. Trends in opiate and opioid poisonings in addicts in north-east Paris and suburbs, 1994-95-99. *Addiction* 2002;97:1295–304.
- [27] Lapostolle F, Adnet F, Finot MA, Baud FJ. Circonstances de décès en réanimation des intoxications aiguës. *JEUR* 1999;4:153–6.
- [28] Henrion R. Bilan de l'efficacité des mesures prises en France pour réduire les risques de l'héroïnomanie par voie veineuse. *Bull Acad Natl Med* 1997;181:1177–89.
- [29] Lepere B, Gourarier L, Sanchez M, Adda C, Peyret E, Nordmann F, et al. Reduction in the number of lethal heroin overdoses in France since 1994. Focus on substitution treatments. *Ann Med Interne (Paris)* 2001;152:IS5–IS12.
- [30] Drummer OH, Opeskin K, Syrjanen M, Cordner SM. Methadone toxicity causing death in subjects starting on a methadone maintenance program. *Am J Forens Med Pathol* 1992;13:346–50.
- [31] Tracqui A, Tournoud C, Flesch F, Kopferschmitt J, Kintz P, Deveaux M, et al. Intoxications aiguës par traitement substitutif à base de buprénorphine haut dosage. *Presse Med* 1998;27:557–61.
- [32] Lapostolle F, Eliez CA, El Massioui Y, Adnet F, Leclercq G, Efthymiou ML, et al. Toxicité de l'ecstasy. *Presse Med* 1997;26:1881–4.
- [33] Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT). Rapport 2004. Accessible par l'URL www.ofdt.fr.