



Université de Strasbourg

FACULTE DE PHARMACIE

N° d'ordre :

MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**INTOXICATIONS AIGUËS A LA DOXYLAMINE : REVUE DE LA
LITTERATURE ET ANALYSE DE CAS RECENSES PAR LES
CENTRES ANTIPOISON**

Présenté par **Soobin KIM**

Soutenu le 31 mai 2024 devant le jury constitué de

Françoise PONS, Directeur de thèse et Président du jury

Christine TOURNOUD, Autre membre du jury

Emilie SICK, Autre membre du jury

Salomé RIESS, Autre membre du jury

Quentin WILMOUTH, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et

Par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen : Estier KELLENBERGER

Directrices adjointes : Julien GODET, Emile SICK, Béatrice HEURTAULT

Directeur adjoint étudiant : Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe BOCCARD	Physiologie
Mathieu BOULANGER	Parasitologie
Line BOUDEL	Chimie thérapeutique
Faoual BOUÏ	Biophysique
Sali BOUNAMA	Chimie analytique
Sabine COFFIGNON	Microbiologie
Philippe COUDEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre DEL	Pharmacologie moléculaire
Blanca HEDYBUSI	Pharmacologie
Estier KELLENBERGER	Bio-informatique
Melanie LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric MARCHAND	Chimie analytique
Franck HEDERLICH	Droit et économie pharm.
Yves HOLT	Physique et Biophysique
Jean-Yves HUBOT	Droit Economie pharm.
Françoise FONS	Toxicologie
Sabine SCHWABER	Pharmacologie
Florence TITI	Pharmacologie
Thierry VANDEBAMBE	Biopétrieque
Catherine VENTURINI	Pharmacognosie
Raouf AZOUË	Pharmacologie galénique

Professeurs praticiens hospitaliers

Julien GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc LESONDE	Biochimie
Bruno MICHEL	Pharm. d'usage santé publique
Pauline SILLAC-SPIRAGLI	Immunologie
Geneviève UEBEL-SICARD	Pharmacoclinique

Enseignants contractuels

Alexandra CHIFFOLET	Pharmacie d'officine
Mathieu FOUHET	Pharmacie d'officine
Philippe GALAS	Droit et économie pharm.
Philippe NABIE	Ingénierie pharmaceutique
Cécilie MULLER-MERLE	Pharmacie d'officine

Maîtres de conférences :

Nicolas AITON	Pharmacologie biogénétique
Farouk BATHIL	Biochimie
Marine BÉGINNÉ	Chimie analytique
Iloua BOMASSA	Biophysique
Aurélien BOUVERDIER	Pharmacochimie
Emmanuel BOUTIN	Virologie et Microbiologie
Christophe BOUHAN	Physiologie et physiopath.
Arno CAZOT	Toxicologie
Thierry CHATELAIN	Pharmacologie
Manuela CHIFFO	Pharmacologie biogénétique
Gaëlle CONDETTI	Pharmacologie galénique
Marcelle DE SINGE	Pharmacochimie
Serge DUMONT	Biologie cellulaire
Grégoire VALENTINOFF	Pharm. médicinales
Clément JACQUEMOND	Chimiothérapie
Julia KAMPERO	Pharmacochimie
Sonia LOBEL	Chimie analytique
Caroline MICHONNE	Chimie physique
Sacha MOULI-MATHAL	Pharmacologie
Olivier MOURIÈRE	Chimie
Mathieu MULLER	Pharmacologie
Sergio NITZ ALONSO	Pharmacoclinique
Lydie PÉROTTI	Parasitologie
Romain REITCH	Chimie en flux
Frédéric PUYBELL	Biostatistiques
Zeynep SASSAN	Microbiologie
Elisavete SIAL	Biochimie
Andreas SIECH	Biophysique
Ludivine STRELLT-WALLEN	Analyse du médicament
Carole SONDANO	Toxicologie
Emilie SCA	Pharmacologie
Yacine SIKHOU	Pharmacoclinique
Marie-Victoria SPANDELLA	Chimie thérapeutique
Jérémy TESSIER	Physiopathologie
Severin TOUNG	Chimie physique
Aurélien URBAN	Pharmacoclinique
Bruno VAN OVERLINDT	Physiologie
Marie ZEROU	Chimiothérapie

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BRUNET	Parasitologie
Hélène THOMAS-LECOMTE	Pharmacologie - pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Dorian HUIA	Biochimie
-------------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

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 l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

REMERCIEMENTS

Avant tout, je remercie mon directeur de thèse, **Madame Françoise PONS**, de m'avoir encadrée et suivie tout au long de la rédaction de cette thèse. Son expertise, son soutien et ses conseils éclairés ont vraiment été pour moi un des piliers de ma persévérance et de l'achèvement de cette thèse. Bien que Madame PONS soit très sollicitée pour ses activités professionnelles, elle a vraiment été disponible dans l'encadrement de ce projet. Je la remercie encore une fois pour tout ce soutien pédagogique et psychologique mais aussi pour avoir acceptée de présider ma thèse.

Je remercie également de tout cœur, **Madame Christine TOURNOUD** pour sa précieuse contribution apportée à ma thèse en me fournissant les données des Centres Antipoison (CAP) de France relatives aux cas d'exposition à la doxylamine. Ces données qui m'ont été partagées représentent vraiment une partie clé de mon analyse et j'en suis vraiment reconnaissante. J'exprime également ma sincère gratitude envers Madame TOURNOUD pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je tiens également à exprimer ma profonde reconnaissance envers les autres membres de mon jury de thèse **Docteur Emilie SICK, Salomé RIESS et Quentin WILMOUTH** pour votre engagement et contribution à l'évaluation de ma thèse sans hésitation. Merci beaucoup pour vos précieux retours qui m'ont permis l'aboutissement de ce projet. C'est tout un honneur pour moi de pouvoir être évaluée par un groupe aussi qualifié et compétent.

De plus, je suis également profondément touchée par le soutien moral et incomparable apporté par mes collègues de travail : mon chef de service **Rodolphe LE PALLIER**, ma manager **Karine OFFREDI**, mes collègues **Solène OSEI BONSU, Gabrielle FOURCADE, Aurélien LESAINTE et Lucie WALZER**. Ils ont su me convaincre de me motiver et d'avancer dans ce travail et ont été présents tout au long. Je les remercie sincèrement pour ce soutien.

Bien sûr, je ne peux négliger tous **mes chers amis d'enfance, de master 2 Océane GOBERT, Estelle GUIBERT, Kenza KHENNOUCHE, Nolwenn QUERO, Amandine BAZZINI, Samia JAIDI, Louis MAKROUD, Nicolas RICHEBOURG, Rémi CADEL et de la faculté de pharmacie Clara GHERBOUDI, Léa KILEDJIAN, Louis ANTONI,**

Margaux HATT ainsi que mes amis de toujours, qui m'ont vraiment encouragée tout au long de ce processus, via leur présence avant tout, leurs conseils et leur bonne humeur. Ils ont su me motiver lorsque j'étais passive et ont su me détendre lorsque j'étais stressée. Je leur adresse mes sincères remerciements remplis d'amour et d'amitié inégalable.

Et pour terminer, je remercie de tout cœur **ma famille** qui malgré leur présence sur des continents loin et différents du mien, ont été vraiment ma source de motivation, mon envie de réussite et mon refuge. Je suis vraiment reconnaissante de leur présence et amour inconditionnel.

Un grand merci sincère à toutes ces personnes brillantes de m'avoir aidé, conseillé et soutenu tout au long de la rédaction de la thèse à sa soutenance.

LISTES DES ABREVIATIONS

AC : Adénylate Cyclase

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologist

AFIPA : Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication responsable

AFMPS : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical (code unique attribué à un médicament en fonction de l'organe ou du système sur lequel il agit et de son mode d'action. Le système de classification est maintenu par l'OMS [1])

ATP : Adénosine Triphosphate

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BNCM : Base nationale des cas médicaux

BNPC : Base nationale des produits et compositions

CAP : Centre Antipoison

CAPTIV : Centres antipoison et de toxicovigilance

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CK : Créatinine Kinase

CSP : Code santé publique

CVVHDF : Hémodiafiltration veino-veineuse continue

DAG : Diacylglycérol

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

ECG : Electrocardiogramme

ECL : Cellule entérochromaffine

FDA : Food and Drug Administration

GDF 15 : Growth differentiation Factor 15

GDP : Guanosine-5'-diphosphate

GTP : Guanosine-5'-triphosphate

HPLC : Chromatographie en phase liquide

IgE : Immunoglobuline E

IMS : Intercontinental Marketing Services
IP3 : Inositol-1,4,5-trisphosphate
IRA : Insuffisance Rénale Aiguë
IV : Intraveineux/se
KO : Knock out
MDMA : méthylène-dioxy-méthamphétamine
MILDECA : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives
NFκB : Nuclear Factor Kappa B
NVG : Nausées et vomissements pendant la grossesse
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OTC : Over The Counter
PIP2 : Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate
PKC : Protéine Kinase C
PLC : Phospholipase C
PMF : Prescription médicale facultative
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PUQE : Pregnancy Unique Quantification of Emesis
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SA : Semaine d'Aménorrhée
SAC : Service des agents et compositions
SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente
SCM : Service des cas médicaux
SICAP : Système d'information des CAP
SID : Système d'information décisionnel dédié
SNC : Système Nerveux Central
TGF-β : Transforming Growth Factor beta
TMS: Tubéro-mamillaire
TSH : Thyroestimuline
WHO : World Health Organization

TABLE DES MATIERES

Contexte	12
I. Doxylamine	15
A. Généralités et mécanisme d'action	15
i. Généralités	15
ii. Mécanisme d'action	16
B. Spécialités pharmaceutiques contenant de la doxylamine.....	18
i. Doxylamine non associée à d'autres principes actifs.....	18
ii. Doxylamine associée à d'autres principes actifs.....	19
C. Indications thérapeutiques	20
i. Allergie	20
ii. Insomnies occasionnelles chez l'adulte	21
D. Utilisation de la doxylamine associée à la pyridoxine dans le traitement des nausées et vomissements pendant la grossesse (NVG).....	23
i. Nausées et vomissements durant la grossesse.....	24
ii. Prise en charge et traitement des NVG	25
iii. Bendectin® aux Etats-Unis.....	26
iv. Cariban® en France	27
E. Effets indésirables, contre-indications et interactions	27
i. Effets indésirables	27
ii. Contre-indications.....	28
iii. Interaction avec des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool	29
iv. Interactions avec des médicaments atropiniques, sédatifs, hypnotiques... ..	29
v. Risque d'accumulation chez le sujet âgé ou chez l'insuffisant hépatique ou rénal	30
F. Mésusage et dépendance	31
i. Mésusage.....	31
ii. Dépendance psychique des personnes (sans accoutumance, sans sevrage).....	32
iii. Etude française de la prévalence de mésusage, d'abus et de dépendance	33
II. Intoxications aiguës à la doxylamine	36
A. Epidémiologie et doses toxiques	36
B. Description de cas d'intoxication	37

i. Cas de tentatives de suicide	37
ii. Cas d'un infanticide	38
iii. Cas fatal chez un enfant dans le cadre d'un usage thérapeutique	38
C. Symptomatologie	39
D. Traitement.....	41
III. Analyse des cas d'exposition à la doxylamine extraits de la base de données des Centres Antipoison (CAP) de France	44
A. Présentation des données de l'étude et de la méthode d'analyse	45
B. Résultats.....	47
i. Cas excluant la causalité (non possible) ou ceux non évaluables	47
ii. Causalité possible entre la doxylamine et l'événement	48
Causalité possible : sans symptômes	49
Causalité possible : avec symptômes.....	51
C. Discussion.....	56
Conclusion.....	61
Références bibliographiques	64

LISTE DES FIGURES

Figure 1 – Synthèse de l’Histamine [3].....	12
Figure 2 – Molécule de doxylamine en 2D [9]	15
Figure 3 – Molécule de doxylamine en 3D [10]	15
Figure 4 – Représentation schématique du récepteur H1 [15].....	16
Figure 5 – Activation du récepteur H1 par un ligand [15].....	17
Figure 6 – Transmission histaminergique et mécanisme d’éveil [40].....	22
Figure 7 – Influence gériatrique de l’effet anticholinergique d’un médicament [58].....	31
Figure 8 – Zone de compétence géographique des 8 centres antipoison (arrêté du 8 mars 2017)	45
Figure 9 – Répartition des causalités des 201 cas rapportés	47
Figure 10 - Répartition du nombre de personnes par classe d’âge.....	49
Figure 11 – Causes de l’exposition volontaire à la doxylamine des 32 personnes	50
Figure 12 – Causes de l’exposition accidentelle à la doxylamine des 27 personnes	50
Figure 13 – Répartition du nombre de personnes par classe d’âge.....	52
Figure 14 - Causes de l’exposition volontaire à la doxylamine des 106 personnes.....	52
Figure 15 – Causes de l’exposition accidentelle à la doxylamine des 8 personnes	53
Figure 16 – Symptômes rapportés chez les 101 patients (A-H).....	55
Figure 17 – Symptômes rapportés chez les 101 patients (I-V)	55
Figure 18 – Répartition du nombre de cas enregistrés par les CAP de France, par année (n=201)	57
Figure 19 – Classes médicamenteuses en cause dans les intoxications médicamenteuses sur ces 10 dernières années (hors benzodiazépines) [90].....	58

LISTE DES TABLEAUX

Table 1 - Liste des médicaments de la famille des antihistaminiques H1 [4]	13
--	----

Contexte

L'histamine est un composé naturellement présent dans l'organisme. Cette amine biogène est synthétisée dans les mastocytes présents dans la peau, les intestins, le foie ou les bronches, dans les basophiles circulants, ainsi que dans d'autres cellules telles que les cellules entérochromaffines (ECL) de l'estomac ou les neurones histaminergiques, via la décarboxylation de l'histidine par l'histidine décarboxylase (Figure 1) [2–4].

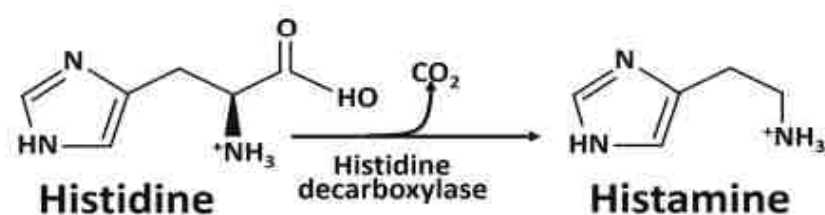


Figure 1 – Synthèse de l'Histamine [3]

L'histamine peut également être ingérée par l'Homme via son alimentation. On la retrouve dans des aliments tels que les poissons, les fromages, le vin rouge, les saucissons, les tomates et le chocolat. Des micro-organismes naturellement présents dans ces aliments permettent cet apport grâce à leur capacité à synthétiser l'enzyme responsable de la dégradation de l'histidine.

Dans l'organisme, l'histamine est un médiateur de nombreux processus physiopathologiques. Pour cela, elle se lie à ses récepteurs H1, H2, H3 et H4 présents à la surface de nombreuses cellules. Les récepteurs H1 sont majoritaires au niveau des muscles lisses (bronches, intestins), des fibres nerveuses et des cellules immuno-inflammatoires, tandis que les récepteurs H2 se trouvent principalement au niveau de l'estomac et du cœur. Les récepteurs H3 quant à eux sont présents au niveau des fibres nerveuses centrales ou périphériques, alors que les récepteurs H4 se trouvent au niveau des cellules immuno-inflammatoires [2]. Selon le récepteur activé, l'histamine induit une réponse immunitaire, stimule les sécrétions gastriques, ou provoque une vasodilatation ou une contraction des bronches. L'histamine est bien connue pour son rôle central dans la réponse allergique immédiate (ou hypersensibilité de type 1). En effet, elle est libérée en masse lors de la dégranulation des mastocytes et des basophiles, suite à la liaison de l'allergène (médicament, aliment) à des immunoglobulines E (IgE) spécifiques fixées sur les récepteurs FcεRI présents à la surface des mastocytes et des basophiles [5]. L'histamine est

aussi un neuromédiateur du système nerveux central, où elle joue un rôle clé dans la régulation du sommeil, et plus précisément dans l'éveil par stimulation de la vigilance.

Les réactions allergiques immédiates et les troubles du sommeil liés à la libération d'histamine sont principalement médiés par les récepteurs H1 qui sont omniprésents dans le corps humain. Ainsi, des inhibiteurs de ce récepteur, appelés antihistaminiques H1, ont été développés, afin de traiter les réactions allergiques immédiates ou les troubles du sommeil. Ces anti-H1, utilisés depuis plus de cinquante ans dans le traitement des urticaires, des conjonctivites, des rhinites, ou des rhumes des foins, mais également dans le traitement des insomnies, sont classés en 2 groupes (Table 1) [4]:

- Les antihistaminiques H1 sédatifs et anticholinergiques sont les premières molécules à avoir été découvertes. Ils ne sont aujourd'hui utilisés qu'occasionnellement en raison de leurs effets secondaires multiples.
- Les antihistaminiques H1 non sédatifs et sans effets anticholinergiques ont été introduits lors des années 1970, et sont actuellement les plus utilisés.

Antihistaminiques H1 sédatifs et anticholinergiques (1 ^{ère} génération)	Antihistaminiques H1 non sédatifs et non anticholinergiques (2 ^{ème} génération)
Dexchlorphéniramine (Polaramine [®]), Prométhazine (Phénergan [®]), Kétotifène (Zaditen [®]), Bromphéniramine (Dimegan [®]), Mequitazine (Primalan [®]), Alimémazine (Théralène [®]), Hydroxyzine (Atarax [®]), Cyproheptadine (Periactine [®]), Oxoméazine (Toplexil [®]), Doxylamine (Donormyl[®])	Cétirizine (Zyrtec [®] , Virlix [®]), Lévocétirizine (Xyzall [®]), Loratadine (Clarytine [®]), Desloratadine (Clarinox [®] , Aeries [®]), Fexofénadine (Telfast [®]), Mizolastine (Mizollen [®]), Bilastine (Bilaska [®] , Inorial [®]), Ebastine (Kestin [®] , Kestinlyo [®]), Rupatadine (Wystamm [®])

Table 1 - Liste des médicaments de la famille des antihistaminiques H1 [4]

Ainsi, pendant très longtemps, la doxylamine, qui fait partie des antihistaminiques H1 sédatifs anticholinergiques, a été commercialisée en France sous le nom de Méréprine[®]. Ce médicament était utilisé comme sédatif de 1^{er} recours. La spécialité Méréprine[®] n'est plus commercialisée depuis le 30 novembre 2001 [6], mais depuis le 22 décembre 1988, une autre spécialité est disponible, le Donormyl[®]. Aujourd'hui, cette spécialité et ses génériques sont

disponibles en pharmacie, en tant qu'antihistaminique à usage systémique pour insomnie occasionnelle [7]. La doxylamine est délivrée sans ordonnance et les pharmaciens la conseillent en 2^{ème} recours chez les personnes souffrant d'insomnies occasionnelles lorsque la mélatonine n'a pas effet. La doxylamine est aussi retrouvée dans des spécialités indiquées contre le rhume comme le Dolirhumepro[®]. Au 16^{ème} rang des spécialités à prescription médicale facultative (PMF) les plus vendues en France [8], le Donormyl[®] et ses génériques connaissent une durée de traitement de 5 jours maximum souvent non respectée avec un manque de suivi par la majorité des consommateurs. Ainsi avec un potentiel risque d'abus, qu'en est-il des intoxications aiguës à la doxylamine ?

I. Doxylamine

A. Généralités et mécanisme d'action

i. Généralités

La doxylamine est une petite molécule de formule chimique $C_{17}H_{22}N_2O$ (Figures 2 et 3) et de masse molaire de 270,369 g/mol [9]. Son nom chimique est 2-(alpha-(2-(Diméthylamino)éthoxy) – alpha -méthylbenzyl) pyridine [10].

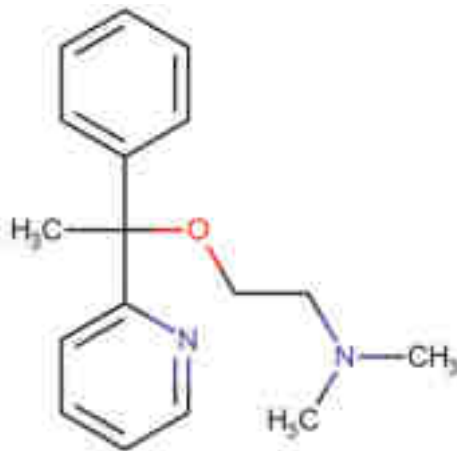


Figure 2 – Molécule de doxylamine en 2D [9]



Figure 3 – Molécule de doxylamine en 3D [10]

Dans les spécialités disponibles sur le marché, la doxylamine est souvent associée à l'acide succinique ($C_4H_6O_4$), et se présente sous la forme de succinate de doxylamine ($C_{21}H_{28}N_2O_5$), une poudre blanche ou presque blanche très soluble dans l'eau [11].

ii. Mécanisme d'action

La doxylamine appartient à la classe des antihistaminiques H1 dérivés de l'éthanolamine, un analogue de la chaîne latérale de l'histamine se fixant sur le récepteur H1.

Son temps d'action est assez rapide avec une efficacité perçue dans les 30 minutes suivant son administration par voie orale. Sa concentration maximale (C_{\max}) dans le sang est obtenue en moyenne 2 heures (T_{\max}) après ingestion [7] pour la forme « comprimé pelliculé » contre environ 1 heure pour la forme effervescente [12]. Sous forme de succinate, la doxylamine est partiellement métabolisée dans le foie par déméthylation et N-acétylation. Ainsi, soixante pourcent de la doxylamine ingérée est éliminée dans les urines sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) de la doxylamine à dose thérapeutique est de 10 heures, mais en cas d'ingestion d'une dose élevée, son élimination est ralentie [13].

En raison de sa lipophilie relative et de son affinité pour les récepteurs centraux de l'histamine, l'antagoniste compétitif (peu durable) de l'histamine au niveau du récepteur H1 est capable de passer à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE), d'où sa possible activité au niveau du système nerveux central (SNC). Comme les autres molécules de la classe anti-H1 de 1^{ère} génération, la doxylamine présente une faible spécificité pour les récepteurs H1, ce pourquoi elle présente plus d'effets secondaires comparée à la classe des antihistaminiques de 2^{ème} génération [14].

Le récepteur H1 est un récepteur à sept domaines transmembranaires, couplé à une protéine G composée de trois sous-unités (α , β , γ) (Figure 4).

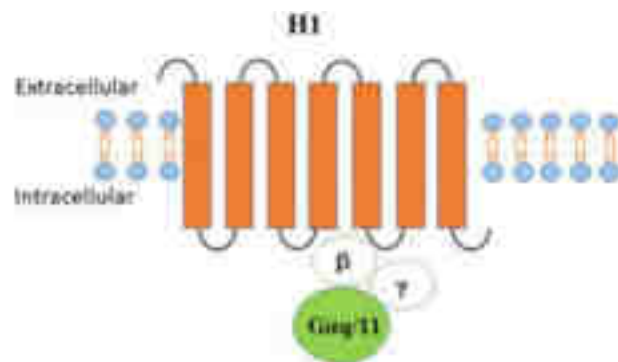


Figure 4 – Représentation schématique du récepteur H1 [15]

Il existe différents types de protéine G qui ont chacune une affinité spécifique pour une ou plusieurs protéines effectrices, et engendrent différents effets intracellulaires. Ces effecteurs sont soit des canaux ioniques directement activables par les protéines G et ne nécessitant pas l'intervention de seconds messagers, soit des enzymes qui permettent la synthèse de seconds messagers. Parmi les protéines G, la protéine G_s peut activer l'adénylate cyclase (AC) tandis que la protéine G_i a la capacité d'inhiber cette dernière et de réguler certains canaux ioniques (potassiques) et la phospholipase C. La protéine G_q quant à elle, est responsable de la régulation de la phospholipase C [16].

La protéine G couplée au récepteur H1 qui se trouve au niveau des muscles lisses, de l'endothélium et du SNC, est la protéine $G_{\alpha q/11}$. L'activation de cette dernière suite à la liaison du ligand sur son récepteur entraîne la dissociation de la sous-unité alpha et l'activation de son effecteur, la phospholipase C (PLC), une enzyme membranaire agissant au niveau des phospholipides (Figure 5). La PLC transforme ensuite le Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP2) en diacylglycérol (DAG) et en Inositol-1,4,5-trisphosphate (IP3). Ces deux molécules jouent tous deux un rôle de 2nd messenger dans la transduction du signal. Le DAG stimule la protéine kinase C (PKC) tandis que l'IP3 s'associe à un canal du réticulum endoplasmique et agit au niveau des compartiments de stockage intracellulaire de calcium pour libérer ce dernier. Le calcium libéré agit à son tour sur différentes enzymes, entraînant l'activation de différentes voies de signalisation selon sa localisation dans l'organisme [17, 18].

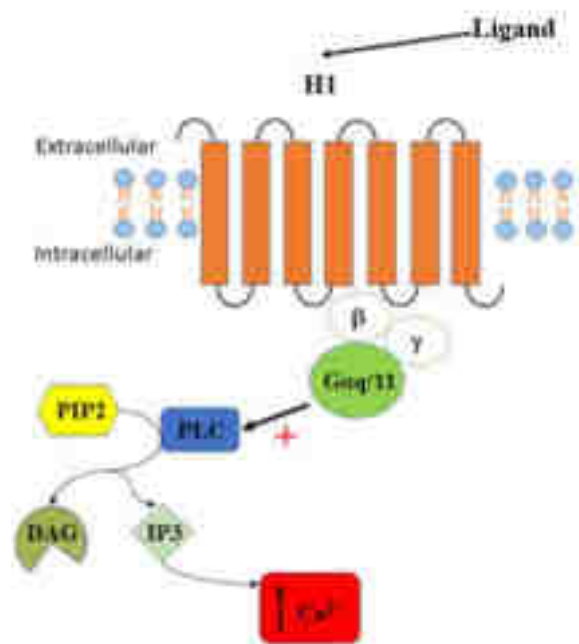


Figure 5 – Activation du récepteur H1 par un ligand [15]

B. Spécialités pharmaceutiques contenant de la doxylamine

Sans association avec d'autres substances actives, la doxylamine est utilisée comme sédatif pour les personnes souffrant d'insomnies occasionnelles. Lorsqu'elle est associée à d'autres principes actifs, elle est indiquée pour diverses pathologies telles que les rhumes de foin, les réactions allergiques cutanées ou les nausées et vomissements lors de la grossesse (NVG). En France, la doxylamine est principalement connue et commercialisée pour les insomnies modérées, et elle est considérée comme le sédatif en vente libre le plus puissant et l'un des plus achetés.

i. Doxylamine non associée à d'autres principes actifs

La doxylamine est présente en tant que principe actif dans plusieurs spécialités pharmaceutiques, sous divers noms de marque.

Tout d'abord, la doxylamine sous la forme hydrogéo-succinate est très connue du grand public sous la spécialité de Donormyl[®]. Ce médicament est disponible sous la forme de comprimé pelliculé ou effervescent sécables contenant 15 mg de doxylamine. Les excipients constituant le comprimé pelliculé sécable sont le croscarmellose sodique, la cellulose microcristalline, le magnésium stéarate, l'hypermellose, le macrogol 6000, le lactose monohydraté et du colorant (dioxyde de titane (E171), propylène glycol (E1520), eau purifiée) [7]. Quant à la forme effervescente, elle contient du bicarbonate de sodium, de l'acide citrique anhydre, de l'hydrogénophosphonate de sodium anhydre, du sulfate de sodium anhydre, du benzoate de sodium (E211) et du macrogol 6000 [19]. Le titulaire de ce princeps est le laboratoire pharmaceutique UPSA. En raison de sa durée d'action courte, le Donormyl[®] peut être pris jusqu'à deux fois par jour si la prise du comprimé est entière, ou jusqu'à quatre fois par jour en cas de prise d'un demi comprimé. Ce médicament destiné à favoriser l'endormissement, est à prendre juste avant le coucher, il n'est donc pas nécessaire ni recommandé d'en consommer à plusieurs reprises dans la même journée [7].

Le succinate de doxylamine est aussi commercialisé sous la forme de génériques par différents laboratoires pharmaceutiques. Pour une large majorité, le générique est nommé de la façon suivante : Doxylamine + nom du laboratoire + 15 mg. Les entreprises pharmaceutiques qui commercialisent des génériques du Donormyl[®] sont : Arrow, Biogaran, Cristers, EG Labo,

KRKA, Sandoz, Teva, Viatris et Zentiva. D'autres génériques avec des noms différents existent également tels que :

- Lidène 15 mg commercialisé par le laboratoire Coopération Pharmaceutique Française ;
- Noctyl 15 mg commercialisé par le laboratoire P&G Health France ;

D'autres spécialités contenant du succinate de doxylamine à des dosages différents de 15 mg sont également disponibles en dehors de la France. Quelques exemples sont listés ci-dessous :

- Unisom[®] SleepTabs[®] 25 mg sous forme de comprimés, en vente libre aux Etats-Unis;
- Dozile[®] 25 mg sous forme de comprimés, commercialisé en Australie et en Nouvelle-Zélande par l'entreprise pharmaceutique Key Pharmaceuticals Pty Ltd;
- Restavit[®] 25 mg sous forme de comprimés, commercialisé en Australie par l'entreprise pharmaceutique H.W. Woods Pty.Ltd;
- Aldex AN[®] 25 mg commercialisé au Canada;
- Dormidina[®] 12,5 mg et 25 mg sous forme de comprimés, commercialisés en Espagne et certains pays d'Amérique latine par la compagnie Esteve;
- Sanalepsi[®] sous forme de solution-gouttes (1 ml de solution (= 25 gouttes) contient 14,35 mg de succinate de doxylamine équivalent à 10 mg de doxylamine) commercialisé en Allemagne par la compagnie Bayer.

Toutes ces spécialités contenant uniquement comme principe actif du succinate de doxylamine sont principalement utilisées contre les insomnies occasionnelles, mais aussi pour les rhinites allergiques ou les nervosités associées à des difficultés d'endormissement. Néanmoins, la doxylamine associée à d'autres principes actifs est également commercialisée pour d'autres indications thérapeutiques.

ii. Doxylamine associée à d'autres principes actifs

La doxylamine associée à d'autres substances actives est commercialisée sous différents noms de marque.

En France, trois spécialités sont disponibles : Cariban[®], DolirhumePro[®] et Xonvea[®]. Commercialisé par le laboratoire Effik, Cariban[®] est composé de 10 mg de succinate de doxylamine et de 10 mg de chlorhydrate de pyridoxine. Il se présente sous la forme de gélules

à libération modifiée [20]. Xonvea[®] quant-à-lui est disponible sous deux dosages d'hydrogéné-succinate de doxylamine et de chlorhydrate de pyridoxine : 10 mg/10 mg et 20 mg/20 mg, respectivement. Le dosage 10 mg/10 mg de Xonvea[®] est sous forme de comprimés gastro-résistants, tandis que le dosage plus élevé est sous forme de comprimés à libération modifiée [21, 22]. Contrairement aux médicaments cités précédemment qui sont de Liste I, le DolirhumePro[®] est un médicament non soumis à prescription, contenant deux types de comprimés :

- Des comprimés destinés à être pris en journée, qui ne contiennent pas de doxylamine mais de la pseudoéphédrine à 30 mg associée à 500 mg de paracétamol ;
- Des comprimés à prendre au coucher, qui contiennent 7,5 mg d'hydrogéné-succinate de doxylamine associée à 500 mg de paracétamol [23].

En Belgique, la doxylamine était également disponible sous la forme de sirop antitussif, sous le nom de Pholco-méréprine[®]. Ce médicament commercialisé par l'entreprise belge Novum Pharma, contenait 5 mg de succinate de doxylamine associé à 5 mg de pholcodine, 47,5 mg de guaiacolsulfonate de potassium et 50 mg de benzoate de sodium [24]. Ce sirop n'est désormais plus disponible sur le marché suite à l'avis de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). En effet, en Mars 2018, l'AFMPS a décidé que les préparations officinales destinées à traiter la toux et le rhume doivent être retirées du marché pour le 1^{er} janvier 2020, et ne doivent désormais plus contenir qu'une substance active pour raison de pharmacovigilance [25].

C. Indications thérapeutiques

La doxylamine, seule ou en association à d'autres substances actives, a différents usages thérapeutiques.

i. Allergie

Une allergie est un « dérèglement du système immunitaire qui correspond à une perte de la tolérance vis-à-vis de substances à priori inoffensives que sont les allergènes » - Inserm [26]. Il existe deux types d'allergies : l'allergie immédiate et retardée.

L'allergie immédiate, ou hypersensibilité de type 1, qui nous intéresse ici regroupe « l'ensemble des manifestations cliniques qui surviennent chez des individus génétiquement prédisposés par un terrain dit « atopique ». Ce terrain est caractérisé par une production exagérée d'IgE, en réponse aux stimulations exercées par les antigènes (allergènes) de l'environnement » [27].

Lors d'une première exposition à l'allergène en cause, l'organisme du sujet atopique va produire des IgE spécifiques de l'allergène, qui vont se fixer sur les récepteurs FcεRI présents à la surface des basophiles ou des mastocytes, qui sont des cellules immunitaires situées dans le tissu conjonctif ou les muqueuses. Aucun symptôme n'est perçu lors de cette phase qui est la phase de sensibilisation. Lors d'un nouveau contact avec ce même allergène, ce dernier va se lier à ses IgE spécifiques présents à la surface des mastocytes ou des basophiles. Ceci induit la dégranulation de ces cellules conduisant à la libération de médiateurs préformés, dont l'histamine, et à la synthèse de médiateurs tels que les prostaglandines, les cytokines et les leucotriènes [27]. L'histamine se fixe sur son récepteur H1, dont l'activation conduit à la stimulation de la PLC via la protéine $G_{\alpha q/11}$, ce qui augmente le taux de Ca_{2+} dans les cellules cibles de l'histamine. Ainsi, l'histamine engendre une contraction des muscles lisses des voies respiratoires (bronchoconstriction), une vasodilatation (induisant des rougeurs, céphalées ou choc anaphylactique), et une augmentation de la perméabilité vasculaire. En moins de 2 heures, ces réponses se manifestent par différentes manifestations allergiques et inflammatoires, tels qu'une rhinite (nasale), un asthme (respiratoire), une conjonctivite (oculaire), des urticaires, des prurits, des œdèmes (cutanés) ou encore un choc anaphylactique qui met en jeu le pronostic vital du patient [28]. A chaque exposition à l'allergène concerné, cette phase symptomatique se répète [29]. En empêchant la fixation de l'histamine sur son récepteur H1, la doxylamine permet ainsi d'atténuer les symptômes de l'allergie immédiate.

ii. Insomnies occasionnelles chez l'adulte

Une insomnie est « un manque ou une mauvaise qualité de sommeil qui retentit le lendemain sur les activités diurnes physiques, psychiques et sociales. Ses principales causes chez l'adulte sont le stress, l'anxiété et la dépression » - ameli.fr [30]. Les personnes insomniaques rencontrent des difficultés d'endormissement, des réveils pendant la nuit et/ou des réveils trop tôt le matin. Cette insomnie peut être occasionnelle ou dite transitoire lorsqu'elle ne dure que quelques nuits. Cela peut être due à des conditions de sommeil

défavorables telles que le bruit, la lumière, le chaud ou le froid, à des moments stressants (examen), à un état de santé dégradé ou à la consommation d'excitants (café, taurine etc.). Ces insomnies s'arrêtent à partir du moment où le facteur déclencheur se dissipe. Ce type d'insomnie étant temporaire, la personne peut rapidement récupérer une fois un sommeil normal retrouvé [30]. C'est dans ce type d'insomnie qu'intervient la doxylamine en tant que somnifère.

L'histamine est un neurotransmetteur clé dans la régulation du sommeil, et plus précisément de l'éveil. Le système histaminergique localisé au niveau de l'hypothalamus postérieur projette ses neurones du noyau tubéro-mamillaire (TMN) et hypocrétinergique des aires latérales et péri-fornicales, un peu partout dans le système nerveux central, et notamment dans l'hypothalamus antérieur, le thalamus et le cortex cérébral. Le rôle majeur des neurones à histamine dans le mécanisme de l'éveil a été démontré par une étude réalisée avec des souris knock-out (KO) pour le gène codant l'histidine décarboxylase. Ces souris qui ne produisaient pas d'histamine étaient incapables de rester éveillées, malgré diverses situations expérimentales (ex : changement de cage) [31]. Par ailleurs, à l'état normal, sans déficit de cette enzyme, les concentrations extracellulaires d'histamine sont plus importantes, et donc que les neurones histaminergiques s'activent à une fréquence plus élevée durant la phase d'éveil, tandis que l'inverse est observé durant le sommeil [17].

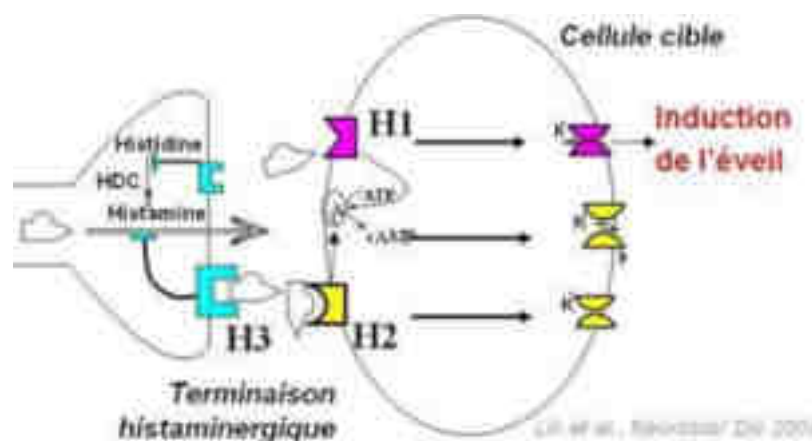


Figure 6 – Transmission histaminergique et mécanisme d'éveil [40]

Les récepteurs H1, H2 et H3 sont impliqués dans les mécanismes de l'éveil induits par l'histamine dans le cerveau (Figure 6). Les récepteurs H1 sont majoritairement localisés dans le thalamus, le cortex cérébral et le système limbique, au niveau des neurones post-synaptiques.

Lorsque ces zones du cerveau sont activées, l'état d'éveil est lancé. Ainsi, lorsque l'histamine ou un agoniste libéré au niveau de la fente synaptique, se lie aux récepteurs H1 post-synaptiques, l'individu maintient un état d'éveil, tandis qu'un antagoniste favorise l'effet inverse. Dans ce mécanisme de l'éveil, les récepteurs H3 pré-synaptiques liés à une protéine $G_{i/o}$ ont un rôle dans l'homéostasie de la neurotransmission histaminergique par rétrocontrôle négatif. Lorsque l'histamine se fixe à ce récepteur, l'adénylate cyclase (AC) est inhibée et la concentration en adénosine monophosphate cyclique (AMPC) chute dans le cytosol, ce qui entraîne une diminution de l'activité de la PKA. Le canal ionique à calcium n'est désormais plus phosphorylé par la PKA et de ce fait, l'entrée du Ca_{2+} n'est plus possible [17]. Ainsi, les récepteurs H3 pré-synaptiques contrôlent l'activité des neurones histaminergiques via une auto-inhibition pré-synaptique, régulant le taux d'histamine dans la fente synaptique [32]. Les récepteurs H2 quant-à-eux sont couplés à une protéine G_s et la liaison de l'histamine sur ces derniers entraîne l'activation de l'AC et une augmentation de l'AMPC intracellulaire, qui active la PKA. Ces récepteurs H2, majoritairement localisés au niveau de l'estomac, sont également présent au niveau post-synaptique au sein des centres de régulation du sommeil (thalamus, cerveau antérieur basal, hypothalamus postérieur etc.), mais ils n'auraient aucun effet sur l'état de veille-sommeil selon deux études réalisées chez le rat. Il existe certes des limites dans ces études expérimentales, (dosage insuffisant d'anti-H2, ou blocage des récepteurs H2 dans des parties du cerveau autres que celles impliquées dans le cycle sommeil-éveil), mais selon de nombreuses études similaires, les récepteurs H2 ne sembleraient pas être impliqués dans le mécanisme du sommeil/éveil [33, 34].

La doxylamine étant un antagoniste des récepteurs H1, elle empêche donc la liaison de l'histamine à son récepteur, et favorise ainsi l'endormissement en empêchant l'induction de l'éveil [33, 35].

D. Utilisation de la doxylamine associée à la pyridoxine dans le traitement des nausées et vomissements pendant la grossesse (NVG)

Outre son action antiallergique et sédative, la doxylamine, lorsqu'elle est associée à la pyridoxine (vitamine B6), présente des vertus contre les nausées et vomissements rencontrés au cours de la grossesse.

i. Nausées et vomissements durant la grossesse

En début de grossesse, particulièrement pendant le premier trimestre, un grand nombre de femmes (environ 70%) souffrent de nausées et de vomissements (NVG), dont la cause exacte n'est pas encore clairement élucidée. Dans la majorité des cas, les symptômes restent peu sévères et s'atténuent au fur et à mesure de l'avancée dans la grossesse pour totalement disparaître vers la 12^{ème} semaine d'aménorrhée (SA), soit la 10^{ème} semaine de grossesse. L'atteinte à la qualité de vie des femmes enceintes reste moindre à ces ampleurs, mais persiste. Près d'un tiers des femmes enceintes ressentent ces symptômes comme invalidants et très perturbants pour leur vie quotidienne [36]. Dans moins de 4% des cas, une forme grave de vomissements avec répétition importante est rencontrée, c'est l'hyperémèse gravidique [36, 37]. Cette forme sévère est diagnostiquée chez les femmes enceintes lorsque ces dernières ne sont plus aptes à manger et à boire correctement, ou lorsque leur activité quotidienne est très limitée. Cette pathologie est souvent accompagnée d'une perte de poids et de perturbations électrolytiques qui, à long terme, peuvent s'avérer très dangereuses pour la mère et l'enfant. En cas d'hyperémèse gravidique diagnostiquée, l'alimentation par voie orale est suspendue (reprise progressive via un suivi) et une administration intraveineuse de liquides, de thiamine, de multivitamines et électrolytes est réalisée selon les besoins de la patiente. Si des vomissements persistent après ces apports, des antiémétiques adaptés sont administrés par voie orale (vitamine B6 10-25mg, doxylamine 12,5 mg et d'autres) [38]. Aux Etats-Unis, l'hyperémèse gravidique est la 1^{ère} cause d'hospitalisation des femmes en début de grossesse, et la 2^{ème} cause la plus fréquente d'hospitalisation générale.

Les NVG peuvent également être récurrentes au fil des grossesses, avec un taux variant entre 75 et 85 %. En effet, les femmes ayant vécu une NVG lors d'une grossesse sont plus susceptibles de présenter une NVG lors des grossesses suivantes, avec des douleurs pouvant être plus sévères. Une étude de 2004 a démontré que la prise d'un traitement antiémétique avant ou dès les premiers symptômes, permettait de réduire efficacement la gravité symptomatique mais également les récurrences de l'hyperémèse gravidique chez les femmes ayant présenté une

NVG lors de leur grossesse précédente. Il est donc très important de prévoir un traitement précoce des NVG chez les femmes enceintes [39].

Jusqu'à récemment, il n'y avait pas eu vraiment d'avancée sur la compréhension de la pathogénèse moléculaire des NVG, mais des preuves très récentes suggèrent que le facteur de différenciation de croissance GDF 15, un membre circulant de la superfamille du facteur de croissance transformant TGF- β , serait un des responsables. L'avancée scientifique dans ce domaine se poursuit, et des traitements plus efficaces arriveront sûrement dans un futur proche [40].

ii. Prise en charge et traitement des NVG

Actuellement, des méthodes non pharmacologiques telles que la modification des habitudes de vie (alimentation, sommeil), la prise de gingembre pour ses vertus d'amélioration de la motilité gastrique, l'acupuncture pour ses effets régulateurs de la motilité gastrique ou la prise de suppléments vitaminiques avec principalement de la vitamine B, sont recommandées pour traiter les NVG. Si ces mesures ne suffisent pas et les symptômes sont trop importants, il est important de passer aux traitements pharmacologiques. En 1^{ère} intention, la combinaison de pyridoxine (vitamine B6) et doxylamine est la plus recommandée. La pyridoxine est une vitamine hydrosoluble qui sous la forme de chlorhydrate, agit comme un cofacteur enzymatique dans les réactions biochimiques impliquées dans la digestion des protéines et des acides aminés ainsi que des lipides et glucides. Son mécanisme d'action dans les NVG n'est pas encore totalement élucidé, mais elle jouerait un rôle dans le métabolisme d'amines cérébrales telles que la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline, qui sont des neurotransmetteurs agissant sur le centre de vomissement au niveau du bulbe rachidien. La doxylamine, quant-à-elle, a une affinité pour les récepteurs centraux histaminiques H1 et cholinergiques. Elle réduit les stimulations sur le centre du vomissement et agit indirectement sur le système vestibulaire (responsable de vertiges qui peuvent induire des nausées et vomissements), et ainsi présente une vertu antiémétique [41].

La pyridoxine peut également être utilisée seule dans le traitement des NVG. Cependant, une étude a démontré que l'association pyridoxine - doxylamine était significativement plus efficace. Cette étude a consisté à comparer 2 groupes de femmes enceintes souffrant de NVG, un groupe de 80 femmes qui ne prenaient que de la pyridoxine et un groupe de 80 femmes qui

prenaient l'association pyridoxine-doxylamine (Diclectin® dans l'étude), toutes ayant pris plus de 4 jours consécutifs de traitement. Après une semaine de traitement, la modification de la gravité des NVG a été quantifiée à l'aide de l'échelle PUQE-24 qui permet de décrire les symptômes des NVG. La prise de la doxylamine-pyridoxine s'est révélée réduire significativement le score PUQE comparé à la prise de pyridoxine seule, et de façon plus importante chez les femmes présentant des symptômes NVG plus graves [42].

iii. Bendectin® aux Etats-Unis

Les propriétés antiémétiques de la doxylamine ont été initialement étudiées aux Etats-Unis. En 1956, le Bendectin® composé initialement de doxylamine (10 mg), pyridoxine (10 mg) et dicyclomine (10 mg), a été commercialisé aux Etats-Unis pour le traitement des NVG. En 1976, des études ont conduit au retrait de la dicyclomine (antispasmodique) de cette formulation, en raison de son manque d'effet antiémétique. Entre 1956 et 1983, le Bendectin® a été largement utilisé dans le monde entier avec près de 33 millions de femmes exposées, ce qui en fait le leader pour le traitement des NVG. Au Canada, ce médicament est connu sous le nom de Diclectin®, au Royaume-Uni et en Australie sous le nom de Debendox®, et sous le nom de Lenotan® en Amérique du Sud, en Afrique et dans des pays d'Europe tels que l'Allemagne et la Suisse [39, 43]. En 1983, le fabricant Merrell Dow Pharmaceuticals retire volontairement le Bendectin® du marché américain et mondial suite à des rumeurs d'effets tératogènes et des poursuites judiciaires à ce sujet. Ce retrait ne fut pas justifié étant donné que le Bendectin®, à ce moment-là, était le médicament utilisé au cours de la grossesse le plus étudié [39, 44, 45] et que de nombreuses études tels que des études d'observation, des méta-analyses et des revues systématiques avaient majoritairement conclu que l'association doxylamine-pyridoxine n'entraînait pas de risque accru de malformation congénitale [45–49]. Comme conséquence à ce retrait, un doublement du taux d'hospitalisation suite à de fortes NVG a été enregistré aux Etats-Unis, contrairement au Canada où la commercialisation du Diclectin® a été maintenue depuis 1979. En 1999, la FDA conclut que le retrait du Bendectin® n'est pas justifié et qu'il n'est pas lié à des problèmes d'innocuité ou d'efficacité du médicament. Aux Etats-Unis, malgré le retrait de cette combinaison doxylamine-pyridoxine destinée au traitement des NVG, son utilisation pour cette indication est constamment recommandée depuis 2004 par l'American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [39]. C'est pourquoi en avril 2013, la FDA approuve l'utilisation du Diclectin® aux Etats-Unis sous le nom de Diclegis® pour le traitement des NVG [49].

iv. Cariban® en France

Malgré un taux important de NVG rencontré chez les femmes enceintes, seul un très faible éventail de traitements était disponible jusqu'à récemment en France. Des compléments alimentaires à base de gingembre tels que le C'zen® ou des traitements hors autorisation de mise sur le marché (AMM), utilisés sous prescription et surveillance médicale, tels que la doxylamine seule, le métopimazine, le diménhydrinate, le métoclopramide, la chlorpromazine et bien d'autres, sont utilisés. Jusqu'en 2020, la doxylamine n'était approuvée sur le marché français que pour les insomnies occasionnelles et les allergies, tandis que dans d'autres pays, cette molécule associée à de la pyridoxine était également utilisée dans la prise en charge des NVG. Le 4 juin 2020, le laboratoire Effik obtient une AMM en France pour Cariban®, une spécialité associant la doxylamine (10 mg) et la pyridoxine (10 mg) et commercialisée en boîtes de 24 gélules à libération modifiée. Ce médicament est soumis à prescription médicale obligatoire (liste I) pour le traitement symptomatique des NVG en 2^{ème} intention, lorsqu'ils ne répondent pas au traitement classique (suppléments vitaminiques, gingembre, acupuncture, C'zen® etc.). Cette spécialité n'a pas été étudiée dans le cas de l'hyperémèse gravidique. Cariban® n'est ni remboursable par la sécurité sociale et ni agréé aux collectivités [50]. Sa posologie recommandée est de 2 gélules au coucher qui prendront effet le lendemain de l'apparition des nausées. Si la nausée persiste l'après-midi, il est recommandé de continuer la prise des 2 gélules au coucher et de rajouter une gélule le matin suivant. Si la nausée persiste malgré cet ajout, il est possible de consommer une gélule en plus en milieu de journée, à savoir que la dose maximale recommandée est de 4 gélules par jour [20]. Les effets secondaires induits par l'association doxylamine/pyridoxine sont similaires à ceux des antihistaminiques sédatifs contenant uniquement comme principe actif de la doxylamine.

E. Effets indésirables, contre-indications et interactions

i. Effets indésirables

« Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse) » - Ministère du travail et de la santé et des solidarités [51].

Les effets indésirables couramment rencontrés suite à la consommation de doxylamine, comprennent les effets anticholinergiques comme la constipation, la rétention urinaire, la sécheresse buccale, les troubles visuels (vision floue, troubles de l'accommodation, hallucinations et déficience visuelle), les palpitations cardiaques, et la confusion. La vigilance peut également être altérée avec des coordinations altérées en plus d'un risque de somnolence diurne qui pourraient être particulièrement dangereux pour les patients à haut risque de chute, pour ceux qui conduisent des véhicules ou utilisent des machines lourdes. Dans des situations peu fréquentes, et à forte dose, la prise de la doxylamine peut également induire une rhabdomyolyse qui est « un syndrome clinique comportant une dégradation du tissu musculaire squelettique » [7, 52, 53].

ii. Contre-indications

Une contre-indication est une « situation dans laquelle on ne doit pas donner le médicament pour des raisons de sécurité. Cette situation peut survenir dans des circonstances particulières comme un diagnostic clinique particulier, des maladies concomitantes, des facteurs démographiques (sexe, âge) ou des prédispositions particulières (par exemple des facteurs métaboliques ou immunologiques ou des réactions défavorables antérieures à un médicament ou à la classe de médicaments) » - Ministère du travail, de la santé et des solidarités [54].

« L'hypersensibilité médicamenteuse est une réaction à médiation immunitaire à un médicament. Les symptômes sont de sévérité variable et peuvent se manifester par une éruption cutanée, une anaphylaxie ou une maladie sérique. Le diagnostic est clinique ; les tests cutanés sont parfois utiles. Le traitement consiste à arrêter le médicament, à prendre un traitement de support (ex : antihistaminiques), et parfois à proposer une désensibilisation » [55]. Bien que cela soit très rare, les antihistaminiques peuvent être à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité. La prise de la doxylamine est donc contre-indiquée chez les personnes hypersensibles à cette molécule [7].

Il est également contre-indiqué d'utiliser la doxylamine chez les personnes ayant des antécédents familiaux ou personnels de glaucome aigu par fermeture de l'angle irido-cornéen. Les antihistaminiques de type H1, dont la doxylamine, sont susceptibles de déclencher un glaucome aigu via l'induction d'une dilatation de la pupille [7].

Les personnes souffrant de troubles uréthroprostatiques à risque de rétention urinaire ne doivent également pas consommer de doxylamine. La rétention urinaire fait partie des effets anticholinergiques. La doxylamine peut donc causer ou exacerber cet effet indésirable et augmenter le volume résiduel post-mictionnel [56].

En France, la doxylamine est également contre-indiquée chez les enfants de moins de 15 ans [7] tandis que dans d'autres pays, elle se limite majoritairement aux enfants de moins de 12 ans.

iii. Interaction avec des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool

Une interaction médicamenteuse a lieu « lorsque la prise d'une substance modifie l'effet d'un ou plusieurs autres principes actifs présents au même moment dans l'organisme » - Vidal [57]. Comme pour la majorité des médicaments sédatifs, l'effet sédatif de la doxylamine est majoré suite à la consommation de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool. Avec un effet plus marqué de la substance, le consommateur peut avoir une altération plus ou moins forte de la vigilance qui pourrait avoir des conséquences dangereuses lors des activités quotidiennes telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines [7]. Non seulement la prise simultanée d'alcool et de doxylamine est non recommandée, mais la prise différée est aussi à éviter, l'alcool se dégradant lentement dans le sang. La consommation d'alcool sous doxylamine reste cependant possible en petites quantités lors de rares occasions, mais tout en veillant à la bonne tolérance. Il est quand même recommandé d'éviter la consommation de produits alcoolisés en début de traitement étant donné que le risque de développer des effets secondaires y est plus important. Dans n'importe quelle circonstance, il est très important d'être conscient du potentiel impact de cette prise concomitante sur la santé du consommateur [57].

iv. Interactions avec des médicaments atropiniques, sédatifs, hypnotiques...

D'autres associations sont déconseillées lors de la prise de la doxylamine. Les médicaments atropiniques tels que les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les anti-spasmodiques atropiniques, la disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques, la clozapine, sont à éviter. La doxylamine induisant un effet atropinique, sa prise concomitante

avec d'autres médicaments ayant cet effet risque une addition des effets indésirables atropiniques tels que la rétention urinaire, la constipation et la sécheresse buccale.

Une majoration de la dépression centrale avec altération de la vigilance peut aussi être observée en cas d'association avec d'autres médicaments sédatifs tels que les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), les neuroleptiques, les barbituriques, les benzodiazépines ou les anxiolytiques autres que les benzodiazépines (méprobamate), les hypnotiques, les antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), les antihistaminiques H1 sédatifs, les antihypertenseurs centraux, et bien d'autres tels que le baclofène ou le thalidomide. Cette majoration de la dépression centrale peut également être observée lors de la prise concomitante avec d'autres hypnotiques ou avec de l'oxybate de sodium. Les anticholinestérasiques sont aussi à prendre en compte étant donné qu'il y a un risque de moindre efficacité de l'anticholinestérasique par antagonisme des récepteurs de l'acétylcholine par l'atropinique [7].

v. Risque d'accumulation chez le sujet âgé ou chez l'insuffisant hépatique ou rénal

La prise de doxylamine est connue pour engendrer des effets indésirables de type anticholinergique tels que une confusion, une sécheresse buccale, une constipation et bien d'autres symptômes qui peuvent favoriser les principaux syndromes gériatriques (Figure 7) La particularité cinétique des personnes âgées contribue à la potentialisation de ces effets anticholinergiques, en raison d'une augmentation du passage des médicaments à travers la BHE et d'une accumulation des médicaments dans l'organisme suite à une diminution du métabolisme hépatique et/ou de l'élimination rénale. La prise de doxylamine est donc plus à risque pour les personnes âgées et les personnes souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Dans ce cas de figure, la demi-vie du médicament peut s'allonger et ainsi augmenter le risque de troubles cognitifs, de sédation, de réactivité lente et/ou de sensations d'étourdissements et de vertiges favorisant les chutes ou aboutissant à des situations plus critiques [7]. Les personnes présentant des troubles cognitifs doivent également être prudentes lors de la prise de doxylamine. Pour ces personnes, il est conseillé de passer par d'autres alternatives si existantes [58, 59].

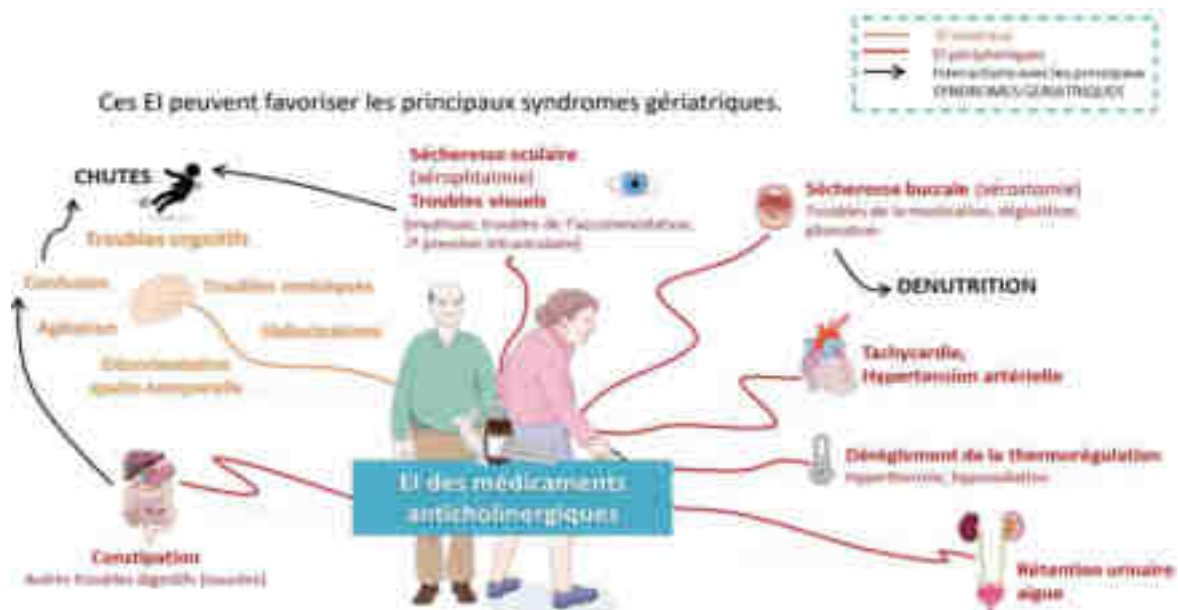


Figure 7 – Influence gériatrique de l'effet anticholinergique d'un médicament [58]

F. Mésusage et dépendance

i. Mésusage

Un mésusage est « une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques » - Ministère du travail, de la Santé et des solidarités [60].

En 2009 et 2010, sur le territoire français, 14,1% des médicaments demandés en officine étaient des médicaments en vente libre sans prescription requise, d'après l'Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication Responsable (AFIPA) et l'Intercontinental Marketing Services (IMS). Parmi ces médicaments délivrés sans ordonnance, les substances aux propriétés psychoactives utilisées en automédication (les opioïdes tels que la codéine et les antihistaminiques aux propriétés sédatives) sont une vraie problématique pour les pharmacies d'officine, étant donné leur demande continue par les patients [61]. Le 12 juillet 2017, la ministre des Solidarités et de la Santé a signé un arrêté à effet immédiat qui interdit toute délivrance de codéine ou d'un de ces principes actifs sans prescription médicale [62].

Une grande gamme d'antihistaminiques H1 pouvant être délivrés sans prescription sont disponibles en pharmacie pour diverses indications telles que les insomnies occasionnelles, les

allergies ou le rhume des foins. Du fait de cette accessibilité facilitée, de nombreux mésusages qui sont sources d'effets indésirables sont observés. Afin d'évaluer ces mésusages, en 2019, une étude transversale a été menée dans des pharmacies d'officine de la région des Pays de la Loire. Chaque patient adulte demandant un antihistaminique H1 disponible en vente libre, a été sollicité pour répondre à un questionnaire recueillant notamment comme information : les effets recherchés, la dose et la durée de prise du médicament, et la voie d'administration utilisée. Un total de 433 patients a ainsi participé à cette étude. Parmi tous les antihistaminiques H1 demandés par ces patients, la doxylamine est arrivée en première position avec 238/433 patients qui l'ont demandée. Aucun détournement de la voie d'administration n'a été constaté. Cependant, plus de 40% des patients ne respectaient pas les recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) en termes de dose, de durée de traitement ou d'effets recherchés. La doxylamine était souvent demandée par les sujets âgés pour une durée de traitement plus longue et/ou une dose supérieure à celles mentionnées dans la fiche produit. Cette étude a révélé que d'autres antihistaminiques H1 faisaient l'objet de mésusage tels que l'oxomémazine, un sirop antitussif, qui était consommé par 99 patients avec une recherche d'effet sédatif pour 25% d'entre eux. Grâce à cette étude, un taux important de mésusage des antihistaminiques H1 en vente libre à l'officine a été mis en évidence [63].

ii. Dépendance psychique des personnes (sans accoutumance, sans sevrage)

Une dépendance est définie dans le DSM IV comme « une tolérance accrue, une consommation compulsive, une perte de contrôle et un usage continu malgré des problèmes physiques et psychologiques causés ou exacerbés par la substance » - MILDECA [64]. Un abus de substance, défini dans le DSM IV, renvoie à « un mode de consommation inapproprié entraînant des conséquences indésirables, récurrentes et importantes. Il s'agit d'un profil de consommation dans des situations dangereuses qui conduisent l'individu à négliger ses obligations sociales, etc. » - MILDECA [64]. « Depuis 2013, le DSM V regroupe la dépendance et l'abus sous l'appellation de « troubles liés à une substance ». Les différents stades de consommation présents dans le DSM IV : usage, abus, dépendance ont disparu dans cette nouvelle classification » - MILDECA [64].

Des cas de dépendance aux antihistaminiques tels que la dimenhhydrinate et la diphenhydramine ont été décrits dans la littérature. Bien qu'il n'existe pas beaucoup d'études sur la prévalence de la dépendance à la doxylamine, un premier cas de dépendance à cette

substance a été signalé en Turquie en 2021. Un patient âgé de 43 ans s'est plaint auprès de la clinique à Antalya, de difficultés d'endormissement pendant deux à trois mois malgré sa consommation continue et quotidienne de succinate de doxylamine pendant 5 ans. Il aurait poursuivi ce traitement malgré sa présumée inefficacité car lorsqu'il l'arrêtait, il présentait des symptômes d'agitation, de nausée, de transpiration, de maux de tête et d'insomnie. Lors du diagnostic initial du patient, les troubles liés aux sédatifs, hypnotiques et anxiolytiques selon le DSM V ont été pris en compte car il répondait aux critères de toxicomanie. Il avait l'habitude d'avoir au moins 10 boîtes de succinate de doxylamine à la maison et les gardait à portée de main quel que soit l'endroit où il allait, il consommait des doses de doxylamine supérieures à la dose recommandée (25-50 mg par jour), il visitait toutes les pharmacies pour en trouver, et éprouvait des symptômes de sevrage lorsqu'il n'en consommait pas. Outre un taux légèrement élevé de thyroïdostimuline (TSH) pour lequel il avait un suivi de routine par le service de médecine interne, le patient ne présentait aucune anomalie. La prise de doxylamine a commencé sur le conseil de son pharmacien suite à des rechutes d'insomnies liées à des problèmes relationnels. Pendant les 6 premiers mois, il a pris 25 mg de doxylamine par jour, puis a fini par augmenter la dose quotidienne au fil du temps jusqu'à prendre 125 mg par jour au cours des 3 dernières années de consommation. Le patient a également montré des sentiments de mal-être, d'humeur dépressive et de perte d'intérêt et d'enthousiasme pendant plusieurs mois avec un score de 27 sur l'échelle de dépression de Hamilton. Un suivi ambulatoire avec prise d'antidépresseurs et diminution progressive de la dose de doxylamine lui a permis de surmonter ses plaintes dépressives et de ne plus présenter de symptômes de sevrage à la doxylamine. Quelques reprises de doxylamine ont eu lieu suite à des événements personnels stressants, mais grâce à la prise en charge ambulatoire, le patient a rapporté qu'il n'avait plus envie d'en reprendre. Les plaintes psychiatriques sont souvent fréquentes chez les personnes qui consomment abusivement des antihistaminiques. La sensibilisation des professionnels de santé sur le potentiel risque d'abus et de dépendance à la doxylamine et à d'autres molécules de la même classe, est très importante pour prévenir ces situations que beaucoup sous-estiment [65].

iii. Etude française de la prévalence de mésusage, d'abus et de dépendance

Afin d'analyser la prévalence de mésusage, d'abus et de dépendance aux analgésiques à base de codéine et aux antihistaminiques sédatifs H1 (parmi les médicaments disponibles en vente libre en pharmacie d'officine), une étude transversale nationale a été réalisée par l'équipe du Professeur Roussin du service de pharmacologie du CHU de Toulouse. Dans cette étude, qui

avait aussi pour but d'identifier les raisons de l'utilisation persistante de ces médicaments, le paracétamol, également en vente libre, a été étudié à titre comparatif. L'étude, couvrant une période d'un mois (15 février au 15 mars 2009), a consisté à remettre un questionnaire anonyme aux patients majeurs (>18 ans) venant à l'officine pour du paracétamol (témoin), de la codéine associée au paracétamol dans des analgésiques, ou des antihistaminiques H1 sédatifs. Parmi ces derniers, sept molécules ont été incluses dans l'étude : doxylamine, alimémazine, chorphénamine, dimenhhydrinate, oxoméazine, phéniramine et prométhazine [61].

Sur les 915 questionnaires remis aux patients, 383 questionnaires ont pu être analysés, parmi lesquels 295 (soit 77%) concernaient des patients ayant consommé une des substances de l'étude durant le mois précédant l'étude. Sur ces 295 patients, 70 personnes avaient consommé des antihistaminiques H1, dont 36 de la doxylamine. Sur ces 36 patients prenant de la doxylamine, 26 (soit 72,2%) se sont révélés être des consommateurs quotidiens (>5 jours de prise qui est la durée maximale recommandée), parmi lesquels une majorité (soit 16) prenaient le traitement depuis plus de 6 mois. Parmi les consommateurs quotidiens de doxylamine, la majorité avaient essayé de réduire la dose, en vain, tandis que certains étaient déterminés à s'en procurer dans une autre pharmacie en cas de refus ou de substitution proposée par le pharmacien. Vingt usagers quotidiens de doxylamine sur les 26 ont déclaré avoir ressenti un rebond d'insomnie lorsqu'ils ne prenaient pas de doxylamine ou réduisaient la dose. Aucun autre effet indésirable n'a été rapporté, hormis un homme de 62 ans qui se déclarait être fatigué au réveil. Il est cependant difficile d'attribuer ce symptôme à la doxylamine car le sujet en question était déprimé et consommait également d'autres substances pouvant expliquer cet effet (zopiclone, méprobamate, acide valproïque). Outre l'usage quotidien de doxylamine, quatre patients prenaient en même temps d'autres traitements prescrits par le médecin, aux propriétés hypnotiques tels que l'alprazolam, le méprobamate, l'association clorazépate dipotassique-acépromazine-acéprométazine, ou la zopiclone. Seule une patiente âgée de 55 ans, ayant consommé de la doxylamine tous les jours pendant 4 ans pour dormir, présentait trois critères de dépendance à un médicament. Le « sevrage » de la doxylamine avait une conséquence de rebond d'insomnie, ce qui la faisait consacrer beaucoup de temps dans l'obtention de ce médicament. Cette dépendance ne lui semblait cependant pas impacter sa vie sociale ou professionnelle.

Les résultats de cette étude concernant les médicaments contenant des antihistaminiques H1 montrent une forte prévalence du mésusage de la doxylamine avec une utilisation de ce

médicament à dose normale sur une période beaucoup plus longue que la durée recommandée. 72,2% des personnes ayant utilisé la doxylamine en étaient des usagers quotidiens et 61,5% depuis plus de 6 mois. Une majorité de ces usagers quotidiens ont déclaré avoir informé leur médecin généraliste de cette consommation qui avait commencé suite à leurs conseils. Cependant, cette étude présente des limites et le rebond de l'insomnie présenté par les patients ne peut exclure des signes psychologiques de potentiel sevrage ou une anxiété anticipée engendrant des troubles du sommeil suite à la non prise du médicament [61].

Une surutilisation et un mésusage de la doxylamine, que l'on peut se procurer facilement à l'officine, peuvent induire un abus, une dépendance physique ou psychologique à cette substance bien que cela soit rarement rapporté. Le risque de surdosage en découlant avec des conséquences néfastes d'intoxication, est également un aspect préoccupant du problème, comme nous allons le voir dans le chapitre suivant [53].

II. Intoxications aiguës à la doxylamine

Une intoxication aiguë est « un état pathologique lié à l'exposition à un toxique. Un toxique est un xénobiotique qui interfère avec l'organisme dans le cadre d'une relation de dose-dépendance » [66]. « Les intoxications médicamenteuses sont dues à l'ingestion accidentelle ou volontaire de médicaments » [67]. Dans la majorité des cas, les intoxications médicamenteuses restent accidentelles et peuvent avoir diverses raisons telles qu'une erreur de traitement, des contre-indications, des interactions médicamenteuses, des surdosages ou des prises de médicaments périmés. Cependant, il arrive parfois que l'intoxication soit volontaire dans un contexte de tentative de suicide [68].

A. Epidémiologie et doses toxiques

Due majoritairement à un acte volontaire, l'intoxication aiguë à la doxylamine est connue depuis longtemps [12]. Selon des autopsies réalisées à l'Institut de médecine légale de l'Université libre de Berlin entre 1987 et 1997, sur 6570 autopsies, 13 cas concernaient la doxylamine. Parmi ces 13 cas, deux concernaient la doxylamine seule, et 11 la doxylamine associée à de l'alcool, de la morphine, de la cocaïne, des barbituriques, de la diphenhydramine, des benzodiazépines ou d'autres médicaments [69]. Selon des données plus récentes du CAP de Paris, sur la période de 2010 à 2011, la doxylamine s'est classée 22^{ème} (27 personnes concernées) parmi les substances actives médicamenteuses les plus impliquées dans les intoxications aiguës volontaires [70].

En Corée du Sud, dans les services d'urgence urbains, les surdosages de doxylamine représentent 25 % des consultations pour intoxications médicamenteuses. Dans ce même pays, une étude a été réalisée entre juillet 2006 et 2008 sur 30 patients admis dans deux centres d'urgences suite à un surdosage à la doxylamine. Parmi ces 30 patients, la quantité moyenne ingérée de doxylamine s'est avérée être de 750 mg, avec des valeurs allant de 200 et 2500 mg. Pour rappel, la dose de doxylamine requise pour induire le sommeil peut être aussi faible que 6.25 mg, bien que plus efficace à 25 mg chez un adulte [71]. Les doses de doxylamine qui présenteraient une toxicité chez une personne adulte sont autour de 300 à 400 mg tandis que chez un patient pédiatrique elles sont autour de 3 mg/kg [72]. La dose létale quant-à-elle est comprise entre 25 et 250 mg par kg de poids corporel. Selon l'étude Kim et al., l'heure moyenne

d'arrivée à l'hôpital des 30 patients examinés suite à l'ingestion de la doxylamine était de 4,5 heures (de moins 1h à 24h après la prise), et le taux sanguin moyen à cette heure d'arrivée était de 3,15 µg/mL avec des valeurs allant de 0,64 et 11,31 µg/mL [71].

B. Description de cas d'intoxication

Ce paragraphe décrit plusieurs cas d'intoxication retrouvés dans la littérature, à titre d'exemple.

i. Cas de tentatives de suicide

En 2002, une jeune fille de 15 ans est victime d'une intoxication volontaire à la doxylamine. Elle est tout d'abord hospitalisée aux urgences pour des troubles neurologiques (réflexes ostéotendineux diminués symétriquement), une altération des fonctions cognitives (désorientation, discours confus, troubles de mémoire, hallucinations progressives) et des symptômes anticholinergiques prononcés (mydriase bilatérale persistante). Une consultation psychiatrique exclut une cause psychologique : un syndrome épileptiforme et un début de schizophrénie sont écartés, et une intoxication médicamenteuse est suspectée. Une analyse toxicologique effectuée sur les urines écarte des substances toxiques tels que les imipraminiques, les benzodiazépines, les phénothiazines ainsi que les stupéfiants (cannabis, cocaïne, opiacés et amphétamines, kétamine etc.). Finalement, un gobelet plastique contenant en grande quantité de poudre blanche humide formant une pâte est retrouvée dans la chambre de la jeune fille. Une analyse du contenu du gobelet par CLHP couplée à une barrette de diodes conclut que la poudre analysée contient une grande quantité de doxylamine qui est également retrouvée en masse dans les urines de la patiente. La jeune fille affirme avoir acheté 5 boîtes de Donormyl® sans donner plus de précision. Le psychiatre conclut à une intoxication médicamenteuse volontaire [12].

Un autre cas d'intoxication volontaire chez une jeune fille de 15 ans est rapportée en 2017, suite à une prise de 80 comprimés de doxylamine. Ayant ingéré une dose de doxylamine estimée à 40 mg/kg, soit une dose potentiellement létale, la jeune fille est hospitalisée. A son admission, elle est consciente et présente des signes vitaux stables avec cependant des hallucinations visuelles et des difficultés d'élocution. Les tests de glycémie et des fonctions rénales et hépatiques sont normaux ainsi que l'électrocardiogramme (ECG). Vingt minutes

après son arrivée aux urgences, la patiente développe une crise tonico-clonique généralisée durant 3 minutes, et présente des bouffées vasomotrices, une tachycardie ainsi qu'une mydriase. Les hallucinations persistent et son discours se déforme progressivement. La patiente développe des effets secondaires anticholinergiques centraux (convulsions, agitation, hallucination) ainsi que des effets secondaires anticholinergiques périphériques. Une rhabdomyolyse est également détectée avec une augmentation majeure du taux de créatine kinase (CK). De la physostigmine est administrée pour traiter les symptômes cholinergiques et une diurèse alcaline avec du bicarbonate de sodium en intraveineuse (IV) est administrée. Les symptômes de l'intoxication commencent à régresser. Ce cas est le premier dans la littérature concernant une patiente ayant développé des troubles de l'élocution et des hallucinations visuelles après l'ingestion de fortes quantités de doxylamine [73].

ii. Cas d'un infanticide

Un enfant de 6 ans est retrouvé inanimé dans une chambre d'hôtel, portant un masque de plongée relié à une bouteille d'hélium. Du paracétamol et de la doxylamine sont aussi retrouvés sur le lieu du crime. Une autopsie est pratiquée et une analyse toxicologique est réalisée sur le sang périphérique, l'humeur vitrée, la bile et le contenu gastrique. Une concentration très élevée de doxylamine à 1004 ng/mL est retrouvée dans le sang de la victime, comparée aux concentrations thérapeutiques habituelles comprises entre 50 et 200 ng/mL chez l'adulte. Les autres analyses sont négatives dont la recherche de l'hélium dans le sang cardiaque et les poumons. Le scanner montre cependant une importante diffusion du gaz dans l'abdomen. Un syndrome asphyxique pulmonaire incomplet ainsi qu'un emphysème suite à l'inhalation d'une substance gazeuse sont suspectés. Sur la base de ces éléments, l'hypothèse émise est que la doxylamine aurait permis une forte sédation voire un coma de l'enfant, tandis que l'hélium, gaz inerte, aurait contribué à son décès par privation d'oxygène et suffocation [74].

iii. Cas fatal chez un enfant dans le cadre d'un usage thérapeutique

L'usage de la doxylamine est restreint aux personnes de plus de 15 ans en France, et de plus de 12 ans dans la majorité des autres pays. En Allemagne, Sedaplus® Saft est un sédatif disponible en vente libre contenant 250 mg de succinate de doxylamine/100 mL. Ce médicament peut être prescrit aux enfants à partir de 6 mois. Bien qu'autorisé depuis les années 1970, de nombreux cas mortels ont été rapportés chez des enfants traités par ce médicament. Parmi ces cas mortels, un enfant de 13 mois, sans antécédent de maladie et diagnostiquée d'un

« trouble de sommeil » suite à des problèmes dentaires, s'est vu prescrire 2,5 à 5 mL de Sedaplus® Saft. Vers 21 heures, elle reçoit 3,5 ml de ce médicament, ainsi qu'un gel contenant de la lidocaïne lors du repas. Quelques heures après la prise du traitement, l'enfant vomit, puis se rendort. Elle dort sans interruption toute la nuit et une partie du lendemain jusqu'à ce qu'elle soit retrouvée inanimée dans son lit. Lors de l'examen interne, des hémorragies pétéchiales au niveau des conjonctives ainsi qu'un sur-gonflage aigu sévère et une atélectasie focale sont observés au niveau des poumons. Du contenu stomacal est retrouvé dans les voies respiratoires. Les examens toxicologiques sanguins montrent la présence de doxylamine à un taux de 0,16 mg/L de sang et de lidocaïne à un taux à 0,1 mg/L de sang. Des métabolites de la doxylamine sont également retrouvés dans l'urine et le contenu gastrique. Aucune autre substance n'est retrouvée et aucun signe d'infection n'est mis en évidence lors des examens microbiologiques et virologiques. Tous les autres organes sont intacts, et aucun signe de cholestase, d'hépatite médicamenteuse ou de rhabdomyolyse n'est observé. Le décès est attribué à une « aspiration du contenu de l'estomac », et la doxylamine a été considérée comme un facteur contribuant à ce décès en prédisposant la victime à une sédation importante. La dose administrée à l'enfant respectait bien la posologie recommandée, soit 2,5 ml pour les enfants de 6 à 12 mois et 2,5 à 5 ml pour les enfants de 1 à 5 ans. Cependant, si la gamme des doses thérapeutiques de doxylamine est connue chez l'adulte, elle reste mal définie chez l'enfant, et de grandes différences inter-individuelles semblent exister. De plus, les propriétés pharmacocinétiques de la doxylamine restent indéterminées chez l'enfant, et semblent différentes de celles connues chez l'adulte. Selon ce cas, la doxylamine serait un facteur de risque de décès chez l'enfant en raison d'un effet indésirable d'apnée de sommeil, de nausées et de vomissements, ainsi que de problèmes cardiaques. C'est pourquoi la doxylamine est majoritairement contre-indiquée chez les enfants [75].

C. Symptomatologie

Lors de la première phase de l'intoxication aiguë par la doxylamine, les symptômes anticholinergiques tels que une mydriase, une tachycardie et une rétention urinaire, ainsi que des symptômes cardiovasculaires tels que une hypotension et des dysrythmies cardiaques prédominent [12]. D'autres signes cliniques peuvent également survenir tels que des troubles de la régulation de la température corporelle, des vomissements, des crises d'épilepsie, des convulsions ainsi qu'un coma [76, 77]. La survenue des signes anticholinergiques est fréquente

et leur disparition est observée dans les 24-48 heures suivant leur apparition, ce qui est en concordance avec la cinétique d'élimination de la doxylamine dont la demi-vie est de 10 heures [76].

Une autre complication de l'intoxication à la doxylamine est la rhabdomyolyse rapportée pour la première fois en 1983, suite à un surdosage à cette substance. L'incidence de la rhabdomyolyse induite par un surdosage de doxylamine a été rapportée être de 5 à 57% [71] et apparaîtrait habituellement dans les 10 heures suivant la prise de la doxylamine [76]. Les complications de la rhabdomyolyse seraient potentiellement dangereuses et mortelles, suite à l'occurrence d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) dans 5 à 25% des cas [78]. Si la rhabdomyolyse est de bon pronostic après prise en charge adaptée, cette conséquence peut être évitée, d'où l'importance de détecter au plus vite les patients à risque de rhabdomyolyse dans ces situations [79]. Les antihistaminiques peuvent provoquer un effet toxique sur les muscles striés entraînant une lésion du sarcolemme. Cela induit une concentration intracellulaire élevée de sodium qui active la Na⁺/K⁺ ATPase, qui finalement épuise l'ATP cellulaire. Cela entraîne également des concentrations intracellulaires plus élevées en calcium, ce qui active diverses enzymes protéolytiques. La réduction en ATP et l'activation des enzymes intracellulaires induisent des lésions au niveau des myocytes : on observe alors une rhabdomyolyse ainsi qu'une libération de composants musculaires tels que la Créatine Kinase (CK) et la myoglobine. Un taux sérique élevé de CK est un indicateur fiable de lésion musculaire, le taux de CK augmentant dans les 12 heures suivant la lésion [78]. Selon l'étude [79], la rhabdomyolyse est à considérer lorsque la valeur sérique de CK est supérieure à 5 fois la valeur limite supérieure de la valeur normale (soit >1000 IU/L). D'après la littérature, suite à un surdosage de doxylamine, la rhabdomyolyse peut être attribuée à différents facteurs tels que la quantité de doxylamine ingérée, des convulsions prolongées, la co-administration d'autres substances ou une compression musculaire entraînant une nécrose ischémique [78].

Bien que dans de nombreuses études, l'incidence de la rhabdomyolyse suite à un surdosage à la doxylamine soit considérée comme faible, en Corée du Sud, deux études ont rapporté des incidences plus importantes. 27 patients (H/F 12/15, âge 33,2 +/- 13,1 ans) admis dans un hôpital universitaire coréen entre juillet 2000 et septembre 2005 suite à un surdosage en doxylamine, ont été étudiés. Parmi ces 27 patients, 16 soit 59 % ont développé une rhabdomyolyse, parmi lesquels 3 patients, soit 19 % des sujets atteints de rhabdomyolyse, ont également développé une IRA [80]. Dans une deuxième étude, deux médecins urgentistes ont

analysés, rétrospectivement et de façon indépendante, les dossiers médicaux de patients admis aux urgences d'un hôpital universitaire après une intoxication intentionnelle à la doxylamine entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 mars 2009. Les informations démographiques et les variables cliniques, ainsi que les données de laboratoire ont été incluses dans cette analyse en tant que facteurs associatifs à la rhabdomyolyse. Au cours de la période d'étude, un total de 1544 cas d'exposition à des substances toxiques a été recensé, ce qui représentait 0,37% du total des visites à l'urgence. Parmi ces 1544 cas, 283 cas (soit 18,3%) concernaient un surdosage à la doxylamine. Sur ces 283 cas, 169 (ratio Homme/Femme 34/135, âge moyen $31,7 \pm 11,9$) ont été analysés. En moyenne, ces 169 patients avaient ingéré 19,7 mg/kg de doxylamine, et le temps moyen entre la prise et l'admission aux urgences étaient de 182,1 minutes. Sur les 169 patients, 35 (soit 21%) avaient développé une rhabdomyolyse [79].

D. Traitement

Tout médicament peut être toxique de par sa dose, et ainsi entraîner une intoxication nocive pour le consommateur si celui-ci n'est pas rapidement pris en charge. Dans de telles situations, il est tout d'abord important de garder son calme et contacter au plus vite les services dédiés tels que le SAMU ou le centre antipoison (CAP) avec le plus d'informations possibles sur la situation. L'arrêt immédiat de la prise du médicament présumé responsable de l'intoxication est aussi un réflexe indispensable à avoir. Lors des intoxications intentionnelles, une prise en charge psychiatrique est aussi très importante. Cependant, tout surdosage ne nécessite pas forcément une prise en charge médicale mais dépendra de la dose ingérée ainsi que du risque encouru par la personne, en prenant en compte son terrain.

Le traitement de l'intoxication à la doxylamine consiste en un traitement symptomatique avec une surveillance des signes vitaux si nécessaire en fonction de la gravité. Lorsque l'intoxication aiguë à la doxylamine est prise en charge très précocement, il est recommandé d'administrer du charbon activé à raison de 50 g chez l'adulte et de 1 g/kg chez l'enfant [7], bien que son utilisation ne soit pas systémique. L'utilisation du charbon activé est une des techniques à laquelle on peut avoir recours lors d'intoxications médicamenteuses par ingestion, mais uniquement dans le cas où la substance en cause est carbo-adsorbables et a été ingérée dans un délai d'une heure et en l'absence de contre-indication chez le patient (ex : patient déjà somnolent ou comateux). Le charbon activé peut être administré sous forme d'une préparation

buvable ou introduit via une sonde gastro-œsophagienne si la victime a été intubée. Les complications de cette technique restent rares, mais une constipation peut y être associée [81]. Comme autre méthode, il est également possible de procéder à un lavage gastrique afin de réaliser une épuration gastrique à condition que celui-ci soit réalisé au plus tard dans l'heure suivant l'ingestion du toxique, en l'absence de contre-indication chez le patient et lorsque la substance toxique ingérée est non carbo-adsorbable et à fort potentiel lésionnel. Il faut noter toutefois que la pratique d'un lavage gastrique expose à des nombreux effets indésirables et n'est pas une méthode à réaliser de façon systématique. Cette méthode d'épuration est de moins en moins utilisée et son efficacité est remise en question par de nombreuses études [82].

Lorsque l'intoxication est à un stade plus avancé et critique, le traitement repose sur une surveillance et une prise en charge symptomatique des différentes complications présentes. En Corée du Sud, une femme de 29 ans sans antécédent médical et familial, a été admise aux urgences 2 heures après l'ingestion intentionnelle de 5 000 mg (soit 96 mg/kg) de doxylamine. Suite à cette intoxication à forte dose, la patiente a développé diverses complications liées au surdosage (convulsions, confusion, arythmie cardiaque) d'où la réalisation d'un traitement conservateur avec intubation, hydratation massive, alcalinisation des urines, ainsi que l'administration de médicaments antiarythmiques. De plus, en cas d'insuffisance rénale, le traitement repose sur une bonne hydratation et une épuration extra-rénale si besoin d'où l'importance de surveiller la fonction rénale du patient intoxiqué. La patiente concernée ayant présenté des signes critiques d'intoxication avec cardiomyopathie, une hémodiafiltration veino-veineuse continue (CVVHDF) réalisée pendant 37 heures a été nécessaire afin d'éliminer les substances toxiques de son corps, grâce à quoi des résultats normalisés de l'ECG ainsi qu'une amélioration de sa fonction cardiaque ont été possibles [83]. La cardiomyopathie développée par la patiente est une complication rare, et est associée à la dose et à la durée d'exposition. Ce cas suggère qu'un surdosage de doxylamine supérieur à 90 mg/kg nécessite une surveillance cardiaque en raison d'une possible cardiotoxicité à fortes doses de doxylamine. Effectivement, toute intoxication aiguë avec une molécule pouvant donner des signes cardiaques doit être surveillée sur le plan cardiaque par monitoring ECG.

En plus de cette prise en charge, un traitement antidotique avec de la physostigmine peut également être utilisée, afin de calmer les symptômes anticholinergiques périphériques et centraux. La physostigmine est un carbamate inhibiteur réversible des cholinestérases, qui passe la BHE et agit sur les effets anticholinergiques centraux et périphériques de la doxylamine, en

augmentant la concentration locale en acétylcholine. Il est aujourd'hui connu sous le nom de Anticholium[®] (salicylate de physostigmine) qui est une spécialité disponible sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. Son utilisation exige une grande prudence et est réservée aux cas graves, et du fait de son statut ATU, son stockage en pharmacie à usage intérieur (PUI) nécessite une autorisation auprès de l'ANSM en France. Cet antidote qui est peu disponible, est très peu ou pas utilisé en France. S'il est utilisé, il est important de vérifier que le patient ne présente pas de contre-indications, et notamment une allergie aux sulfites, de l'asthme, une bradycardie, ou des troubles de la conduction. Son administration se fait par injection intraveineuse lente (3 à 5 minutes) de 1 mg chez l'adulte, et d'au plus 0,5 mg chez l'enfant. La dose peut être renouvelée au bout de 5 minutes s'il n'y a pas d'amélioration et au bout de 4 heures en cas de récurrence des symptômes [73, 84].

III. Analyse des cas d'exposition à la doxylamine extraits de la base de données des Centres Antipoison (CAP) de France

Les huit Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) sont des services des Centres Hospitaliers Universitaires qui assurent une activité de « télémédecine » spécialisée en toxicologie médicale, 24 heures sur 24, dans le cadre de l'aide médicale urgente (CSP L6141-4 – D6141-38). Les centres antipoison sont chargés de répondre, notamment en cas d'urgence, à toute demande d'évaluation des risques et à toute demande d'avis 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 d'origine naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement. » (Code santé publique article D6141-379). Les 8 centres antipoison français travaillent en réseau avec un dossier médical partagé, créé dans le système d'information des CAP (SICAP), permettant un suivi des dossiers quel que soit le CAP primo répondeur. Le système d'information des CAP (SICAP) est composé du Service des agents et compositions (SAC) permettant la gestion de la base nationale des produits et compositions (BNPC), et du Service des cas médicaux (SCM) permettant la mise à jour de la Base nationale des cas médicaux (BNCM). Les CAPTV peuvent utiliser les données anonymisées du SICAP pour les besoins de toxicovigilance, interrogeable via un système d'information décisionnel dédié (SID). Les CAPTV ont également d'autres missions définies par le code de santé publique :

- La toxicovigilance (CSP D6141-40) qui a pour objet « la surveillance et l'évaluation des effets toxiques pour l'homme, aigus ou chroniques, de l'exposition à un mélange ou une substance, naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement. Cette activité recouvre la collecte d'informations, leur analyse et l'alerte permettant la mise en œuvre d'actions de prévention.
- L'enseignement, la prévention, la recherche clinique (CSP D6141-41) ...

Le décret du 8 mars 2017 a attribué à chaque CAPTV un territoire géographique de compétence : celui du CAPTV Est correspond aux régions Grand Est et Bourgogne Franche Comté (Figure 8).



Figure 8 - Zone de compétence géographique des 8 centres antipoison (arrêté du 8 mars 2017)

Chaque appel au CAPTV entraîne l'ouverture d'un dossier médical contenant tous les éléments de caractérisation de l'exposition (circonstances, chronologie, agent ou substance à l'origine de l'exposition, symptômes, gravité, imputabilité...) ainsi que les éléments de la prise en charge conseillée et réalisée après suivi du cas d'exposition. Toutes ces données enrichissent la base nationale des cas médicaux.

A. Présentation des données de l'étude et de la méthode d'analyse

L'extraction a été réalisée à partir des cas présents dans le SICAP par l'intermédiaire du SID sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 1990 et le 12 juillet 2021. L'extraction s'est appuyée sur l'identification des agents suivants présents dans la Base Nationale des Produits et Compositions (BNPC) :

- Doxylamine substance
- Doxylamine en classe ATC et tout agent de la hiérarchie en dessous c'est-à-dire tout médicament comportant de la doxylamine seule ou associée.

Ainsi, 207 cas anonymisés de patients Homme/Femme (H/F), de classe d'âge allant de in utéro à plus de 75 ans, ont été recensés sur la période fixée. Parmi ces 207 cas, 6 cas ont été exclus de l'analyse suite à des informations mettant en doute la prise de doxylamine par le patient concerné. Au total, 201 cas de patients exposés à la doxylamine, dans un contexte de potentielle mono- ou poly-intoxication, ont donc été retenus pour notre analyse.

Les critères retenus pour l'analyse ont été les suivants :

- Informations sur le patient : sexe, classe d'âge, poids (pour la population pédiatrique afin de calculer la dose ingérée en mg/kg de doxylamine), antécédents, grossesse (enceinte ou non)
- Délai approximative d'apparition de l'évènement indésirable après exposition à la doxylamine
- Circonstance de l'exposition (accidentelle, volontaire, indéterminée)
- Doxylamine seule ou associée à une autre substance dans un même médicament
- Symptômes
- Traitements concomitants et/ou substances concomitantes
- Dosages de la doxylamine et des substances concomitantes si existantes
- Traitement/prise en charge suite à l'intoxication
- Gravité de l'intoxication
- Evolution finale du patient
- Imputabilité déterminée, en fonction des données de cas, à l'aide d'une méthode simplifiée et adaptée à partir du « WHO-UMC causality assessment system » utilisé en pharmacovigilance [85]. Les causalités prises en compte sont détaillées ci-dessous.

Lors de l'analyse des données, 3 liens de causalité entre la doxylamine et la survenue d'un potentiel évènement ont été considérés : Possible, Non possible, et Non évaluable.

- Possible : Il existe un lien de causalité entre l'exposition à la doxylamine et la survenue de l'évènement ou il n'est pas possible d'exclure la doxylamine comme agent et/ou contributeur de l'évènement.
- Non Possible : Au vue des informations rapportées, l'exposition à la doxylamine ne peut être la cause de l'évènement.
- Non évaluable : Il n'y a pas suffisamment d'informations rapportées afin de conclure sur une causalité entre la prise de la doxylamine et la survenue de l'évènement.

Le terme « évènement » englobe ici la survenue ou non d'un symptôme dans un contexte d'exposition à la doxylamine du patient avec une potentielle suspicion ou occurrence d'une intoxication aiguë à une ou plusieurs substances médicamenteuses ou non.

B. Résultats

Parmi les 201 cas de patients ayant consommé de la doxylamine, 180 cas (soit 89,6 %), présentant (121 cas) ou non (59 cas) des symptômes, ont été considérés comme ayant un lien de causalité entre l'exposition à la doxylamine et la survenue de l'évènement ou comme des cas pour lesquels il n'est pas possible d'exclure ce lien de causalité. Pour les cas restants, l'imputabilité n'a pas pu être évaluée par manque d'information (18 cas sur 201, soit 9% de la population), le décès du patient n'a pas pu être relié avec la prise de doxylamine selon les informations disponibles (2 patients sur 201, soit 1% des cas), ou l'exposition non évaluable du fœtus (1 cas sur 201, soit 0,4%) dans le ventre de la mère exposée (Figure 9).

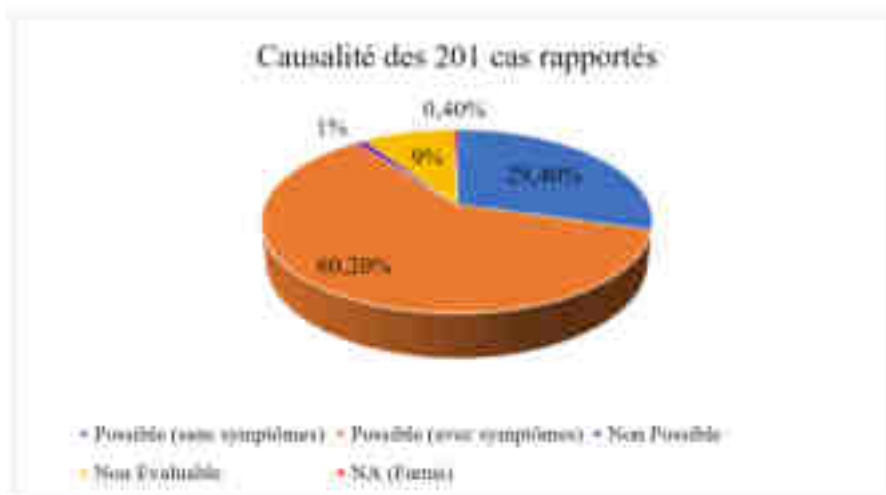


Figure 9 – Répartition des causalités des 201 cas rapportés

1. Cas excluant la causalité (non possible) ou ceux non évaluables

Sur les 201 cas de patients analysés, 2 cas de décès n'ont pu être relié à la prise de doxylamine selon les informations disponibles.

Le 1^{er} cas est celui d'une femme de 49 ans qui a été retrouvée décédée à son domicile. Ses antécédents sont inconnus et les circonstances d'exposition à la doxylamine sont rapportées comme étant accidentelle et indéterminée. Suite à l'analyse des fluides biologiques de la défunte, des concentrations thérapeutiques de doxylamine (170 ng/mL) mais des concentrations très élevées de bisoprolol (bêta-bloquant à 2470 ng/mL) sont retrouvés susceptibles d'engendrer des troubles toxiques majeurs pouvant avoir mis en jeu le pronostic vital de la patiente. Le surdosage en bêta-bloquant est donc retenu comme cause du décès.

Le 2^{ème} cas est celui d'un homme de 36 ans qui a des antécédents de toxicomanie aux opiacés et qui est consommateur de cocaïne. Ce patient aurait été retrouvé décédé dans son lit avec des vomissements. Les analyses mettent en évidence des concentrations toxiques de MDMA, de cocaïne, d'héroïne, de méthamphétamine et d'alcool (1,1 g/L) dont l'association est susceptible de provoquer des troubles toxiques compatibles avec la survenue du décès. La présence de ces drogues avec des produits de coupage indique que la prise de ces substances s'est faite par voie nasale. La doxylamine quant-à-elle a été retrouvée en concentration thérapeutique. En prenant en compte toutes ces informations, la causalité entre la doxylamine et le décès du patient est exclue.

Sur les 201 cas, 18 cas ne rapportent pas suffisamment d'information permettant d'évaluer l'imputabilité. Effectivement, il n'y a pas d'exacte notion de latence permettant de faire un lien entre le moment de l'exposition à la doxylamine et le moment de survenue de l'événement. Rapportant majoritairement des décès (10/18 cas), les autopsies n'identifient pas la cause du décès et pas d'interprétation des cas n'est réellement possible avec les informations disponibles. De plus, certains symptômes survenus sont rapportés comme ne pas être cohérents avec le surdosage en doxylamine tels que des sensations de brûlure, un myosis, et des tremblements des extrémités. Sur ces 18 cas non évaluables, 5 patients auraient été uniquement exposés à de la doxylamine, tandis que les patients restants auraient pris de façon concomitante entre 2 à 9 substances. Parmi les cas non évaluables, un cas d'exposition indirecte du fœtus est rapporté suite à la prise de la doxylamine par la mère enceinte. La nature du cas ne permet pas une évaluation approfondie.

Dans la suite de notre analyse, nous allons détailler les caractéristiques des cas appartenant aux groupes « Causalité possible ».

ii. Causalité possible entre la doxylamine et l'événement

Parmi les 180 cas (ratio H/F de 0,58 homme pour 1 femme) pour lesquels un lien de causalité était possible, 59 cas ne présentent pas de symptômes (soit 29,4 % de l'ensemble des cas recensés), alors que 121 cas (soit 60,2 % de l'ensemble des cas recensés) présentaient des symptômes.

Causalité possible : sans symptômes

Les 59 patients sans symptômes (34 femmes (F)/25 hommes (H) – 1,36 F pour 1 H) sont de tout âge : 16 (1-2 ans), 10 (3-5 ans), 3 (10-14 ans), 2 (15-17 ans), 7 (18-24 ans), 19 (25-64 ans), 1 (65-74 ans) et 1 (>75 ans), avec une majorité de sujets de sexe féminin, et de très bas âge ou appartenant à la classe « adulte » (Figure 10).

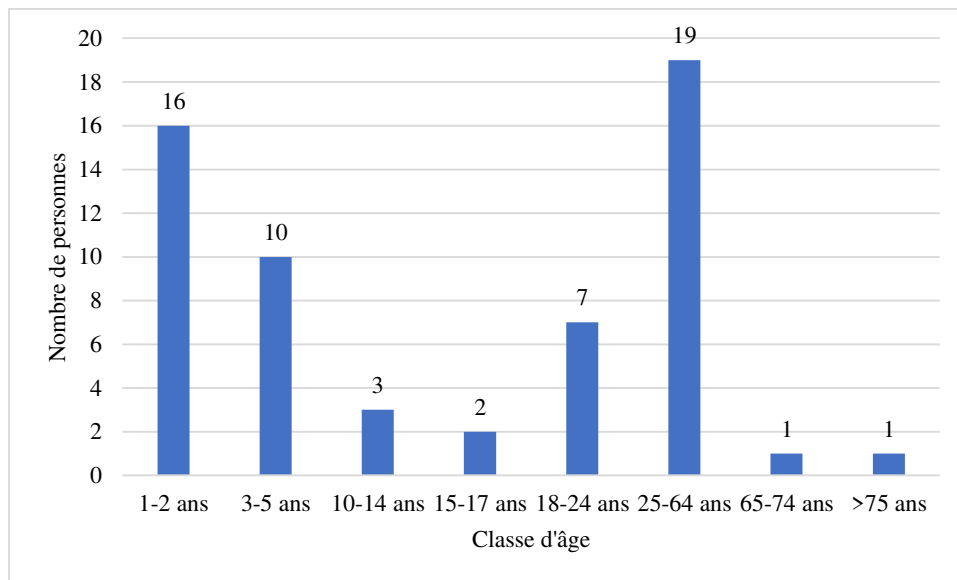


Figure 10 - Répartition du nombre de personnes par classe d'âge

La quantité de doxylamine consommée par la population pédiatrique de ce groupe de patients (31/59 sujets de 1 an à 17 ans) va de 7,5 mg à 120 mg, avec 6 cas pour lesquels le dosage de doxylamine n'est pas rapporté. En considérant que la dose toxique pédiatrique est atteinte pour 3 mg ingéré par kg de poids corporel, sur ces 31 patients pédiatriques, 4 (4/31 soit 12,9%) auraient été exposés à une dose toxique de doxylamine : 3 patients de 1 an à 2 ans (1 de 1 an et 2 de 2 ans) ayant pris une dose toxique moyenne de 70 mg et 1 patient de 4 ans ayant pris une dose toxique de 100 mg de doxylamine. Chez l'adulte, la dose toxique de doxylamine ingérée est comprise entre 300 à 400 mg. Sur les 28 patients adultes du groupe de causalité possible (28/59), outre les 7 cas où la dose ingérée de doxylamine n'est pas renseignée, 6 patients (6/28 soit 21,4%) de 18 à 64 ans ont ingéré une quantité moyenne de doxylamine de 383 mg. Ainsi, toutes tranches d'âge confondues, ce sont 10 patients du groupe de causalité possible sur 59 qui ont été exposés à une dose toxique de doxylamine et n'ont pas présenté de symptômes. Ces patients qui n'ont développé aucun symptôme, ont été surveillés pendant plusieurs heures afin de s'assurer de l'absence de survenue d'effets secondaires retardés, et pour certains, une consultation psychiatrique a été planifiée ou recommandée.

Chez les 59 patients du groupe de causalité possible, l'exposition est majoritairement volontaire. Elle concerne 54,2% des patients (32/59), et a pour cause (Figure 11) :



Figure 11 – Causes de l'exposition volontaire à la doxylamine des 32 personnes

- Une conduite suicidaire pour 75% des cas (24/32), avec des patients à antécédents psychiatriques (troubles anxiodépressifs, boulimie, tentative de suicide etc.) ;
- Une exposition volontaire pour d'autres raisons diverses telles que la colère, les histoires de rupture etc., pour 15,6% des cas (5/32) ;
- Ou un mésusage ou surdosage médicamenteux non suicidaire, jugeant l'effet du médicament insuffisant (ex : insomnie chronique), pour 9,4% des cas (3/32).

Les 27 autres patients (soit 45,8%) ont été exposés à la doxylamine de façon accidentelle, cet accident étant lié à (Figure 12) :



Figure 12 – Causes de l'exposition accidentelle à la doxylamine des 27 personnes

- Un défaut de perception du risque, c'est-à-dire un acte accidentel par le patient qui est dans l'incapacité de juger du potentiel danger que représente la situation (ex : un enfant qui prend 2 comprimés sans savoir), pour 70,4% des cas (19/27) ;

- Un accident de la vie courante pour 25,9% des cas (7/27), dont un accident lié à un déconditionnement du produit (une mère ayant préparé ses comprimés sur la table et son enfant a ingéré les comprimés).
- Une erreur thérapeutique pour 3,7% des cas (1/27).

Les expositions volontaires concernent majoritairement les adultes (27 sur 28 adultes), tandis que les expositions accidentelles concernent majoritairement la population pédiatrique (26 sur 31 patients pédiatriques).

Quelles que soient les circonstances de l'exposition, la majorité des patients (46/59, soit 78%) ont pris un seul médicament contenant de la doxylamine sans prendre de traitements concomitants. Sur ces 46 patients, 44 ont pris de la doxylamine sans autre substance associée, 1 patient a pris du Diclectin® (doxylamine + pyridoxine) et 1 patient a pris du DolirhumePro® (doxylamine + paracétamol + pseudoéphédrine). Les 13 patients restants ont ingéré 1 ou 2 substances(s) ou médicament(s) en plus de la doxylamine, telles que de l'alcool, des antipsychotiques (ex : cyamémazine, rispéridone), des anxiolytiques (ex : hydroxyzine), des benzodiazépines (ex : alprazolam) ou des somnifères (ex : zolpidem). Ces sujets sont donc à risque d'une interaction avec des substances qui pourraient potentiellement amplifier les effets indésirables de la doxylamine, tels que les effets anticholinergiques, la somnolence et la vigilance.

Causalité possible : avec symptômes

Les 121 patients (80 femmes (F)/41 hommes (H) – 1,95 F pour 1 H) ayant présenté un ou plusieurs symptômes sont de tout âge : 1 (3 mois-1 an non inclus), 2 (1-2 ans), 2 (3-5 ans), 2 (10-14 ans), 8 (15-17 ans), 18 (18-24 ans), 82 (25-64 ans), 4 (65-74 ans) et 2 (âge non renseigné), avec une majorité de sujets de sexe féminin, et appartenant à la classe « adulte » (Figure 13).

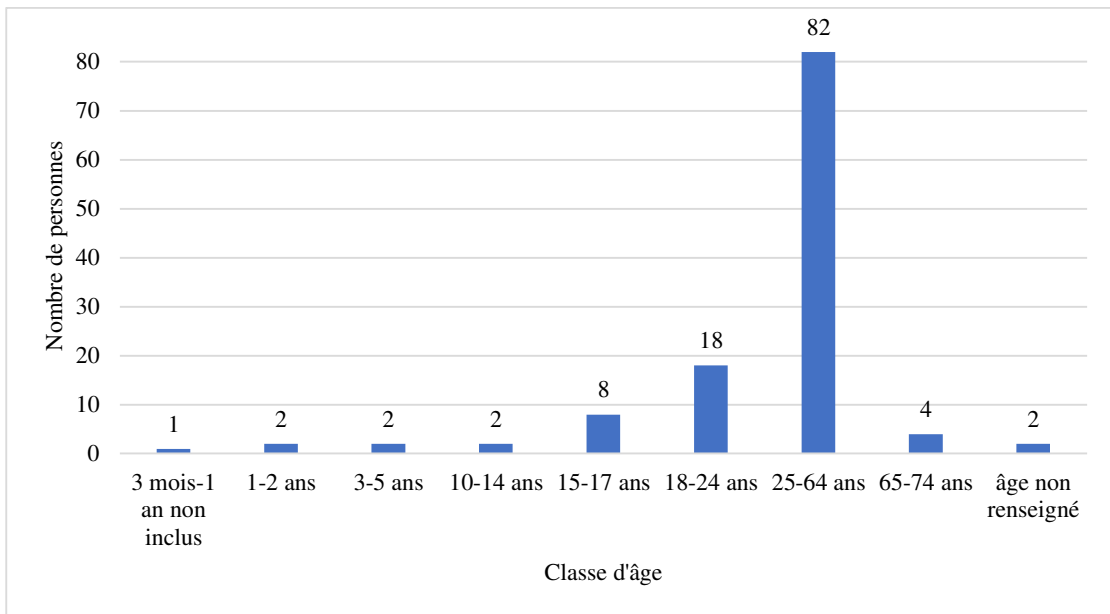


Figure 13 – Répartition du nombre de personnes par classe d'âge

Parmi ces 121 patients, l'exposition est majoritairement volontaire. Elle concerne 87,6% des cas (106/121), et a pour cause (Figure 14) :



Figure 14 - Causes de l'exposition volontaire à la doxylamine des 106 personnes

- Une conduite suicidaire, avec majoritairement des patients à antécédents psychiatriques (alcoolisme chronique, troubles anxiodépressifs, tentative de suicide etc.) dans 95,3% des cas (101/106) ;
- Une exposition volontaire pour d'autres raisons diverses telles qu'une dispute avec son compagnon par exemple, dans 2,8% (3/106) des cas ;
- Un mésusage ou surdosage médicamenteux non suicidaire dans 0,9% (1/106) des cas ;

- Une toxicomanie/addiction avec prise de beaucoup de substances concomitantes (9 substances autre que la doxylamine, incluant des drogues) ayant conduit au décès du patient dans 1 cas (1/106 soit 0,9%).

Huit autres patients parmi les 121 (soit 6,6%) ont été exposés accidentellement à la doxylamine, dans les circonstances suivantes (Figure 15) :



Figure 15 – Causes de l'exposition accidentelle à la doxylamine des 8 personnes

- Un accident de la vie courante chez des enfants de 3 à 5 ans, avec des symptômes tels que de la toux, une somnolence et une diarrhée, pour 25% (2/8) des cas ;
- Un défaut de perception du risque d'accident pour 37,5% (3/8) des cas chez des patients de 3 mois à 2 ans ;
- 25% (2/8) concerne une conduite suicidaire dont un cas rapporte un père de 72 ans qui aurait pris de la doxylamine après une dispute avec sa fille ;
- 12,5% (1/8) concerne un accident thérapeutique chez une jeune femme de 27 ans dont on ne lui a pas communiqué la bonne posologie (sirop MediNait).

Pour les 7 cas restants, les circonstances d'exposition ne sont pas connues, mais les patients concernés sont tous décédés, avec majoritairement des prises concomitantes d'antipsychotiques (cyamémazine), d'antidépresseur sédatif (fluoxétine), de benzodiazépines (bromazépam, oxazépam), de morphine, d'alcool et d'autres substances toxiques.

Les expositions volontaires concernent majoritairement les adultes (95 sur 104 adultes), tandis que les expositions accidentelles concernent majoritairement la population pédiatrique (6 sur 15 patients pédiatriques).

La quantité de doxylamine ingérée par la population pédiatrique (15/121 patients de 3 mois à 17 ans) de ce groupe de patients va de 7,5 à 600 mg, incluant 1 cas rapportant la quantité de doxylamine retrouvée dans le sang (730 ng/mL). Dans la population pédiatrique, en considérant que la dose toxique est atteinte pour 3 mg ingéré par kg de poids corporel, sur les 15 patients concernés, 7 (7/15 soit 46,7%) auraient été exposés à une dose toxique de doxylamine : 2 patients de 1 an à 2 ans ayant pris une dose toxique moyenne de 67,5 mg ; 2 patients de 10 à 14 ans ayant pris respectivement une dose toxique de 600 mg de doxylamine et une dose toxique non rapportée correspondant à 730 ng/mL dans le sang ; et 3 patients de 15 à 17 ans ayant consommé une dose toxique moyenne de 350 mg de doxylamine.

Chez l'adulte, la dose toxique de doxylamine est comprise entre 300 à 400 mg. Sur les 104 patients adultes (104/121), outre les 34 cas où la dose ingérée de doxylamine n'est pas renseignée, 30 patients (30/104 soit 28,8%) de 18 à 74 ans ont été exposés à une dose toxique de doxylamine : 3 cas ne rapportent pas la dose de doxylamine administrée mais rapportent qu'une grande quantité de ce médicament a été ingérée (considérée donc comme dose toxique) et 7 autres cas ne rapportent pas une quantité exacte de doxylamine ingérée mais une concentration de ce médicament dans le sang allant de >200 ng/mL à 5510 ng/mL qui représentent des concentrations très élevées. Les 20 patients intoxiqués restants ont consommé une dose toxique moyenne de doxylamine de 811,25 mg. De plus, 2 patients dont l'âge est inconnu ont été exposés uniquement à de la doxylamine (respectivement à 105 mg et dose non rapportée) et ont développé une somnolence.

Concernant les symptômes rapportés chez les patients (20 patients décédés exclus), chacun des 101 patients ont développé entre 1 à 12 symptômes soit un total de 232 (77 unique symptômes), ce qui fait une moyenne de 2 symptômes par personne (Figures 16 et 17). Sur ces 101 patients, 43 patients ont développé un seul symptôme, qui était la somnolence dans plus de la moitié des cas (58,1%). 3 autres patients (3/101) ont développé une rhabdomyolyse (3%) incluant un patient qui par la suite a développé une IRA. Sur les 232 symptômes rapportés, 48,5% sont des effets anticholinergiques (ex : tachycardie sinusale, sécheresse buccale etc.), et

les 5 symptômes les plus rapportés sont la somnolence (51/232 soit 22%), le coma (23/232 soit 10%), la tachycardie sinusale non précisée (15/232 soit 6,5%) et les vomissements (9/232 soit 3,9%) dont un cas concerne des vomissements persistants.

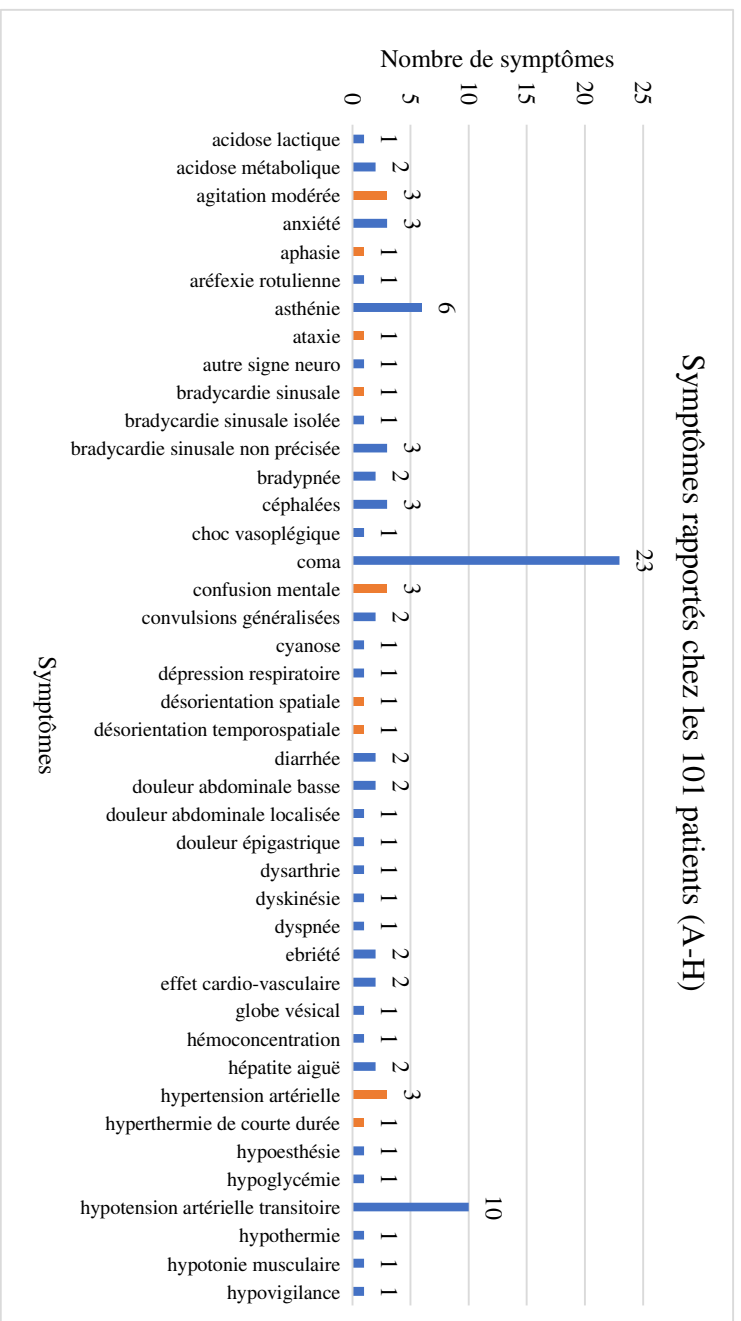


Figure 16 – Symptômes rapportés chez les 101 patients (A-H)

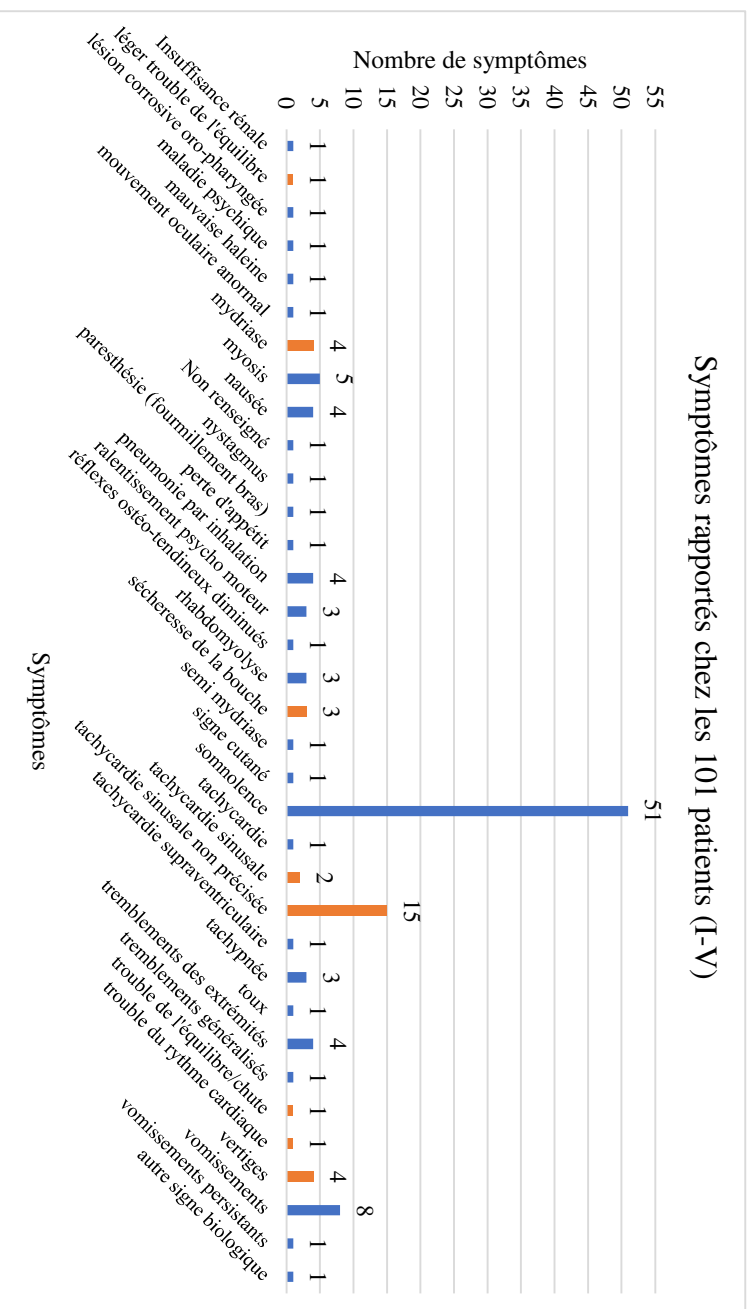


Figure 17 – Symptômes rapportés chez les 101 patients (I-V)

Note : Sur les figures 16 et 17, les symptômes anticholinergiques sont présentés par des bâtonnets de couleur orange.

Sur les 121 patients du groupe, 20 sujets (16,5%) sont décédés (10 ans à 74 ans), dont 12 suite à une prise volontaire de doxylamine. Sur ces 20 patients décédés, le nombre de médicaments/substances ingérés en plus de la doxylamine va de 1 à 10, avec un nombre moyen de 4. Il s'agit majoritairement de médicaments tels que des benzodiazépines (ex : bromazépan, lormétazépan), des antipsychotiques (ex : clomipramine, cyamémazine), des opiacés (ex : tramadol, morphine, codéine), des somnifères (ex : zopiclone, zolpidem), de drogues (amphétamine, MDMA, kétamine, cannabis sativa) et de boissons alcoolisées. De plus, les antécédents de ces patients décédés rapportent majoritairement de l'alcoolisme chronique, des dépressions, de la toxicomanie et tentatives de suicide.

Sur les 121 patients du groupe, 72 patients (59,5%) ont guéri de leur intoxication avec une prise en charge globalement composée d'une consultation médicale, d'une surveillance médicale (hémodynamique, cliniques), d'une épuration toxicologique (administration de charbon activé), d'un traitement des symptômes (anticholinergiques ou de nature autre) et d'une prise en charge psychiatrique si nécessaire en fonction de la gravité et de la nature des symptômes. L'évolution finale des 29 patients restants (29/121 soit 24%) n'est pas renseignée majoritairement en raison d'un manque d'informations, ou de la non-gravité des événements nécessitant moins d'archivage et de suivi complet des cas, comme une dose faible de médicaments ingérés, peu ou pas de traitements concomitants ou des symptômes de nature non grave (ex : somnolence, vertiges majoritairement rapportés).

C. Discussion

Sur la période d'étude (janvier 1990 à juillet 2021), 201 cas (H/F 70/130 et 1 fœtus) de potentielle intoxication aiguë à la doxylamine ont été recensés par les CAP de France, parmi lesquels 180 cas présentent ou ne peuvent exclure une possible causalité entre l'exposition à la doxylamine et l'événement, soit une moyenne de 6 cas rapportés par an. Cependant, étant donné que les CAP sont sollicités pour une demande de conseil ou de soutien, les données ne sont pas exhaustives. Aucun recueil complet des intoxications n'existe en France. Par ailleurs, le nombre d'appels peut :

- Diminuer si la prescription du médicament est réduite ;

- Augmenter pour un nouveau produit ou une nouvelle problématique (comme le cannabinoïde de synthèse par exemple) ;
- Diminuer bien que la problématique soit très présente comme l'exemple des pédiatres connaissant la prise en charge, qui ne font plus appel au CAP pour cela (exemple : l'ingestion de cannabis chez l'enfant).

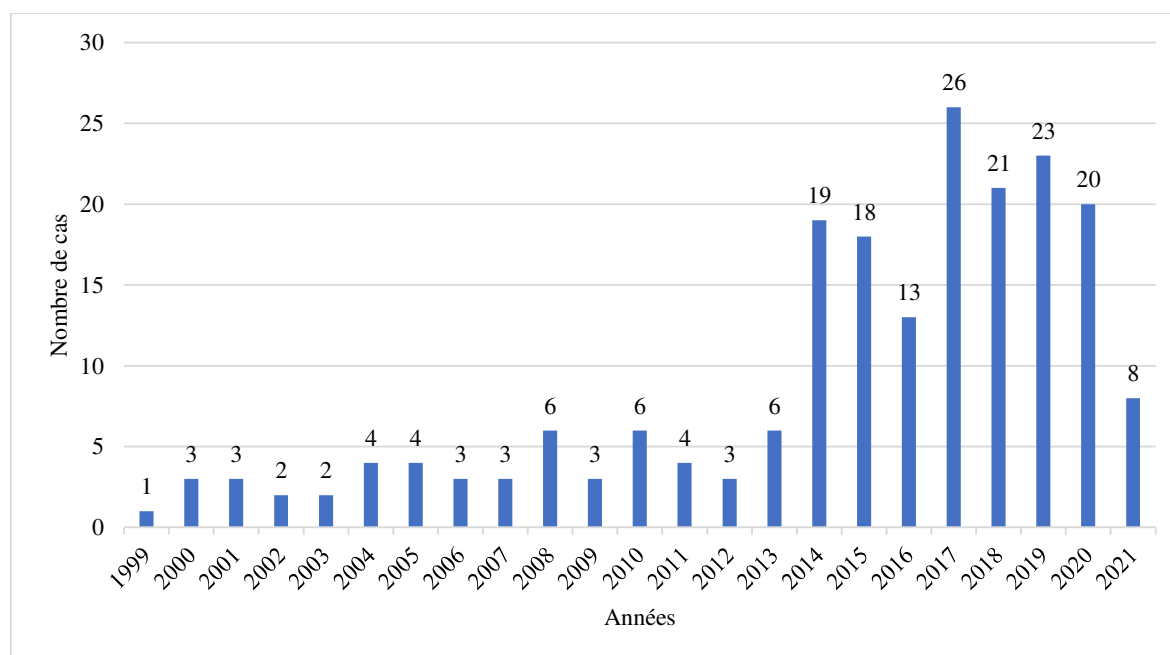


Figure 18 – Répartition du nombre de cas enregistrés par les CAP de France, par année (n=201)

Au fil des années, on constate une augmentation du nombre de cas recensés, atteignant en moyenne 18,5 cas par an entre 2014 et 2021 (période où les nombres de cas enregistrés sont les plus élevés). Les dates d'enregistrement des cas par les CAP sont proches ou égales à celles de l'exposition à la doxylamine, cela pourrait donc s'expliquer par une prise accrue de la doxylamine lors de cette période (Figure 18). Selon une enquête réalisée par la troisième plus grande pharmacie de France, entre 2020 et 2022, les ventes de médicaments contenant de la doxylamine (Donormyl[®], Lidène[®], DolirhumePro[®], Cariban[®], Xonvea[®]) auraient augmenté de 11,4%, avec le Donormyl[®] qui domine de loin [86]. Cette hausse de consommation reflète l'augmentation des insomnies dans de nombreux pays occidentaux dont la France, avec une augmentation simultanée de la consommation de médicaments tels que les hypnotiques [87].

En France, il existe peu de données épidémiologiques récentes sur les intoxications. Une analyse rétrospective des cas d'exposition (avec ou sans symptômes) a été réalisée sur une

période allant du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2013, à partir des données de la base de données des CAP (SICAP). Un total de 168 475 cas d'exposition a été recensés (dont 43,9% avec symptômes). Au total, 37,6% de ces expositions étaient liées à des spécialités pharmaceutiques, ce qui représente 63 347 expositions qui seraient d'origine médicamenteuse [88]. D'après une autre étude épidémiologique menée par le CHU de Rennes sur les données de la base nationale française du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) entre 2004 et 2014, il y aurait environ 5600 à 7000 intoxications médicamenteuses par an causées par les antiépileptiques, les sédatifs et les hypnotiques (Figure 19). Le PMSI collecte des informations concernant toutes les hospitalisations sur le territoire français afin de financer les établissements de santé et de planifier l'offre de soins [89]. En comparaison avec ces chiffres épidémiologiques nationaux, le nombre moyen annuel des cas de possible intoxication aiguë à la doxylamine (6) demeure très faible.

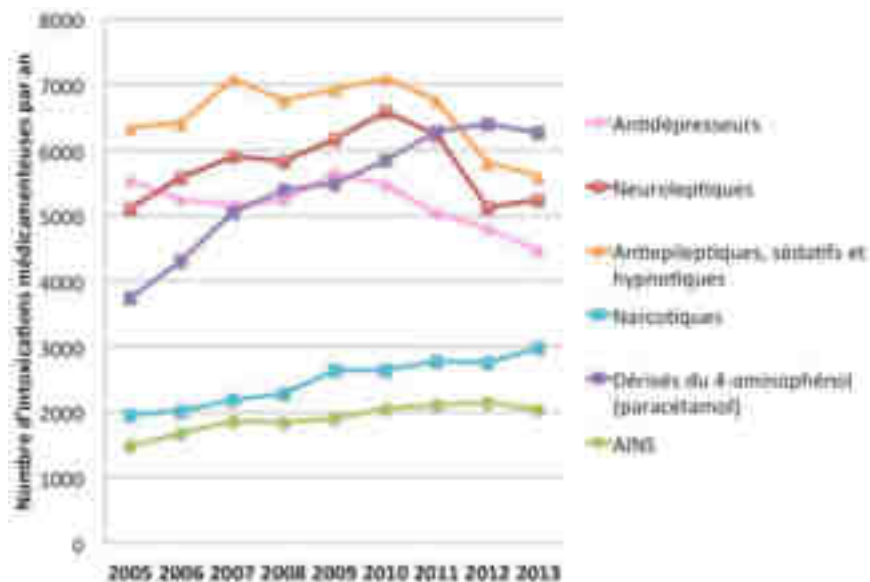


Figure 19 – Classes médicamenteuses en cause dans les intoxications médicamenteuses sur ces 10 dernières années (hors benzodiazépines) [90]

Dans notre étude, parmi les 180 cas de « causalité possible » recensés, la proportion des femmes est plus élevée que celle des hommes, avec un ratio de 1 femme pour 0,58 homme. De plus, la classe d'âge « adulte » (25 à 64 ans) est la plus exposée à la doxylamine. Les problèmes d'insomnie affectent davantage les femmes que les hommes et ont tendance à se développer avec l'âge, en même temps que le risque d'être plus influencé par des facteurs supplémentaires tels que les problèmes de travail, la solitude, l'anxiété, etc., qui affectent la qualité du sommeil [91]. La doxylamine est principalement un sédatif, ce qui correspond à la tranche d'âge la plus touchée par sa consommation.

Le lien de causalité entre l'exposition à la doxylamine et la survenue de l'événement, qu'il y ait ou non un symptôme, demeure largement non excluable avec 90% des cas (180/201) étudiés. Les patients adultes (25 à 64 ans) y sont principalement exposés, principalement en raison d'une conduite suicidaire. Ainsi, l'analyse des données révèle que la doxylamine serait souvent consommée dans un contexte de suicide, en combinaison avec d'autres substances ou médicaments tels que les drogues, les boissons alcoolisées, les anxiolytiques, les somnifères et les hypnotiques, fréquemment chez des individus instables sur le plan psychologique (par exemple : toxicomanes, dépressifs, anxieux, ayant eu une tentative). Les individus atteints d'anxiété ou de dépression sont plus souvent confrontés à de l'insomnie. Lorsque cette dernière n'est pas traitée, elle peut doubler l'occurrence de ces troubles psychiques, d'où la consommation concomitante de somnifères [92]. Concernant l'exposition à une dose toxique de la doxylamine, près d'un tiers des patients adultes seraient touchés. Quant à l'exposition accidentelle, elle concerne principalement la population pédiatrique (plus de 85% concerne des enfants de moins de 6 ans) dans des situations telles qu'un manque de sécurisation des médicaments des parents qui sont laissés accessibles à l'enfant. Ce bas âge (<6 ans) concorde avec la période où les enfants ont tendance à mettre des objets de leur environnement dans leur bouche. Chez la population pédiatrique, près de la moitié aurait été exposée à une dose toxique de doxylamine. Le risque vital demeure très faible (principalement asymptomatique), mais il est crucial que les proches de la population pédiatrique soient conscients du risque d'exposition accidentelle des enfants au médicament en cas de non-respect des règles de sécurisation.

Sur le total des symptômes rapportés chez les personnes du groupe « causalité possible » (cas décès exclus), près de la moitié sont des effets anticholinergiques, et les plus rapportés sont la somnolence, le coma, la tachycardie sinusale non précisée et les vomissements. Le coma est la complication la plus sévère, mais les autres symptômes ne sont pas à négliger selon leur gravité.

Le nombre de décès demeure très faible après une exposition à la doxylamine. Les cas de décès ne concernent que les cas où au moins une autre substance/médicament a été consommée en même temps que la doxylamine. En outre, dans plus de 90 % de ces cas, il existe un risque d'interaction entre la doxylamine et la substance/médicament concomitant (drogue incluse). La doxylamine peut entraîner une majoration de la dépression centrale en association avec des hypnotiques de type benzodiazépines (lormetazépam, nitrazépam) et leurs produits

apparentés (zolpidem, zopiclone), des antihistaminiques H1 (prométhazine, alimémazine) ou des sédatifs. Ses effets atropiniques/anticholinergiques s'ajoutent à ceux des médicaments atropiniques (clomipramine, cyamémazine, diphenhydramine, dimenhydrinate, quétiapine, oxomemazine). Ces interactions expliquent les risques accrus de la prise concomitante de doxylamine avec ces substances, en particulier en grande quantité. Lorsque la doxylamine est prise en même temps que des drogues, ses effets sédatifs et anticholinergiques sont également amplifiés. Par exemple, en associant la doxylamine à de la MDMA (ecstasy), il existe un risque mineur d'effet toxique [93]. Cependant, ceci n'est pas à négliger et il est important de considérer plusieurs facteurs tels que la dose supposée ingérée des substances, la présence d'autres drogues ou substances.

Malgré les risques potentiels que présente la doxylamine en fonction des conditions de prises mentionnées précédemment, notre analyse et la revue de la littérature montrent que le pronostic vital des patients est rarement mis en jeu dans les intoxications aiguës à la doxylamine seule. En cas d'intoxication aiguë dans un contexte suicidaire, le risque est estimé par la dose supposée ingérée. L'absence de symptômes à ces doses toxiques, peut s'expliquer suite à une ingestion moindre que celle annoncée ou à une potentielle tachyphylaxie chez un consommateur chronique. Seule l'analyse toxicologique permet d'affirmer la prise. Dans la plupart des cas, la prise en charge symptomatique du patient permet le rétablissement de ce dernier. Les décès survenant dans le cadre des intoxications à la doxylamine sont majoritairement le résultat de la prise concomitante d'autres substances susceptibles d'affecter le pronostic vital, d'un profil psychologique du patient (antécédents de troubles psychiatriques, historique médical de problèmes psychiatriques) et/ou d'une découverte tardive du patient déjà décédé. Toutefois, bien que le risque encouru pour la santé du consommateur suite à l'utilisation de la doxylamine, semble contrôlable, il est essentiel de prendre conscience que ce médicament reste une molécule non anodine qui peut avoir des répercussions néfastes sur la qualité de vie des consommateurs.

Conclusion

En France, entre les années 1980 et 2000, de nombreuses enquêtes spécifiques ont été menées au sein de la population générale afin d'établir un état des lieux sur les problèmes de sommeil. 30 à 50% des adultes ont déclaré être sujets à des troubles de sommeil et selon une classification plus stricte du DSM-IV, la prévalence de l'insomnie chez la population française serait autour de 15 à 20% avec une proportion supérieure chez les femmes. Cette atteinte à la qualité du sommeil se présenterait même comme handicapante dans la vie professionnelle avec des absentéismes et des arrêts de travail observés. Dans plusieurs études, un lien avec les troubles anxiodépressifs a également été démontré [94]. L'insomnie est donc une problématique sanitaire pour son caractère invalidant vis-à-vis de la qualité de vie de la population.

Les difficultés d'endormissement, les réveils nocturnes et/ou un réveil trop précoce le matin donnent l'impression aux personnes d'avoir un sommeil non récupérateur, ce qui impacte la qualité de leur journée. En effet, ces personnes sont entre autres victimes d'une somnolence diurne, d'une fatigue, de troubles de l'humeur et de la concentration. Cette répercussion du mauvais sommeil sur les nuits, mais aussi sur les journées incitent les personnes à recourir à des substances afin d'y remédier. En France, la doxylamine, principalement connue sous le nom de Donormyl[®], est largement consommée pour son efficacité dans l'aide à l'endormissement. Sa disponibilité élevée, sa facilité d'accès sans ordonnance dans toutes les pharmacies et sa recommandation par les professionnels de santé encouragent sa consommation par les patients. Mais, outre son efficacité et ses bienfaits, la doxylamine peut faire l'objet d'abus, de mésusages, ou de dépendances pouvant aller jusqu'à l'intoxication aiguë, comme le démontre notre étude des cas recensés par les CAP entre 1990 et 2021.

Une ingestion massive de la doxylamine qu'elle soit volontaire ou involontaire, présente un risque pour la santé du consommateur. Intoxiqué, ce dernier risque de se retrouver hospitalisé pendant plusieurs jours en présentant de graves signes cliniques tels que des problèmes cardiaques et respiratoires, ou des convulsions et un coma, bien que cela soit rare. Bien qu'une prise en charge précoce de la victime puisse éviter l'engagement de son pronostic vital, l'intoxication à la doxylamine constitue un réel problème de santé publique, en particulier en raison de son accessibilité sans ordonnance et de sa présence dans de nombreux médicaments

disponibles en vente libre. Il est donc primordial pour les professionnels de santé et le grand public de prendre conscience du risque potentiel associée à la consommation excessive de médicaments contenant de la doxylamine, et d'établir des mesures préventives appropriées. Non seulement il est essentiel que ces acteurs participent à la sensibilisation des consommateurs, mais aussi qu'ils participent à l'amélioration du système actuel avec des politiques de réglementation plus strictes qui contribueraient à promouvoir une meilleure sécurité des patients.

En ce qui concerne les troubles de sommeil légers à modérés, il est important de souligner que la doxylamine demeure une solution de second choix, et ce point ne doit pas être sous-estimé. Il est possible de remplacer la doxylamine par d'autres techniques visant à améliorer le sommeil ou des alternatives naturelles. Toutes les insomnies ne nécessitent pas la prise d'un médicament, selon leur nature et leur gravité. Il existe de nombreuses solutions de première intention qui ne présentent aucun danger pour la santé du patient et qui au contraire visent à améliorer les conditions et habitudes de sommeil de ce dernier en modifiant son mode de vie.

- Maintenir une bonne routine de sommeil en se couchant et levant quotidiennement à des horaires réguliers favorise la régulation du cycle de sommeil.
- S'assurer que l'environnement est propice au sommeil avec le matériel adapté (matelas, oreillers confortables) et la luminosité adaptée.
- Eviter ou du moins limiter la consommation de stimulants avant le coucher (caféine, alcool, nicotine) afin de ne pas perturber le sommeil.
- Mener une vie saine avec une alimentation équilibrée, une hydratation adéquate et des exercices physiques réguliers afin de contribuer à une meilleure qualité du sommeil.
- Exercer des activités relaxantes telles que la lecture, le yoga ou la prise d'un bain chaud, peuvent également aider à se détendre avant le coucher et ainsi gérer le stress et l'anxiété.

Si le recours à ces solutions ne suffit pas et que l'insomnie persiste, il est recommandé de passer par les compléments alimentaires qui ont moins de risque d'effets indésirables que les médicaments. Le plus connu est la mélatonine qui est une hormone naturelle produite par la glande pinéale régulatrice du cycle veille-sommeil. Les suppléments à base de mélatonine sont les premières recommandations des pharmaciens d'officine lorsqu'un patient se plaint d'insomnies. Des compléments alimentaires à base de plantes peuvent également être recommandés. Toutefois, les compléments alimentaires ne conviennent pas à tous et il est

primordial de consulter un professionnel de santé avant de prendre ces suppléments, afin de prendre en considération toutes les circonstances telles que les conditions médicales préexistantes et les traitements reçus par le patient. Ces produits ne doivent pas être des substituts à des habitudes de sommeil saines et de gestion du stress. Certaines personnes ont cependant besoin de recourir aux médicaments suite à l'insuffisance et/ou l'inefficacité des solutions citées ci-dessus. C'est dans ce cadre-ci qu'il est pertinent de recommander la prise des antihistaminiques à action sédatrice tels que la doxylamine tout en s'assurant du respect strict de la posologie ainsi que de la durée du traitement.

Références bibliographiques

- [1] European Medicines Agency. ATC code | European Medicines Agency, <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/atc-code> (accessed 11 May 2024).
- [2] Jamet A, Botturi K, Diquet B, et al. Histamine : le rôle du médiateur. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2006; 46: 474–479.
- [3] Brosnan ME, Brosnan JT. Histidine Metabolism and Function. *The Journal of Nutrition* 2020; 150: 2570S-2575S.
- [4] Simons FER, Gu X, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. Epub ahead of print 27 October 2011. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.09.005.
- [5] Blank U, David B. Agrégation des récepteurs à IgE et activation membranaire. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 1998; 38: 878–885.
- [6] ANSM. Autorisation - Minigraphie. ANSM, <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=60692507> (2024, accessed 2 May 2024).
- [7] Résumé des caractéristiques du produit - DONORMYL 15 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62382724&typedoc=R&ref=R228483.htm> (accessed 2 May 2024).
- [8] ANSM. *Analyse des ventes de médicaments en France en 2013*.
- [9] Drugbank online. Doxylamine. *Drugbank online*, <https://go.drugbank.com/drugs/DB00366> (2024, accessed 2 May 2024).
- [10] PubChem. Doxylamine. *PubChem*, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3162> (accessed 2 May 2024).
- [11] PubChem. Doxylamine Succinate. *PubChem*, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11224> (accessed 2 May 2024).
- [12] Vautier S, Havard L, Dupeyron J-P, et al. Intoxication volontaire à la doxylamine. *Annales De Toxicologie Analytique* 2003; 15: 16–20.
- [13] Slikker W, Holder CL, Lipe GW, et al. Pharmacokinetics of doxylamine, a component of Bendectin, in the rhesus monkey. *Reprod Toxicol* 1989; 3: 187–196.
- [14] Pralong P. Les antihistaminiques, chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgleclefindmkaj/<https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2022/01/14.01.22-antiH1-P.PRALONG.pdf> (2022).
- [15] Predescu D-V, Crețoiu SM, Crețoiu D, et al. G Protein-Coupled Receptors (GPCRs)-Mediated Calcium Signaling in Ovarian Cancer: Focus on GPCRs activated by

- Neurotransmitters and Inflammation-Associated Molecules. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 5568.
- [16] Breton B. *Approche biophysique à l'étude des interactions allostériques entre les récepteurs et les protéines G*. Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures En vue de l'obtention du grade de Maître en Biochimie, Université de Montréal, chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/15194/Breton_Billy_2005_memoire.pdf?sequence=1 (2005, accessed 10 May 2024).
- [17] Andreani B. *Physiologie des neurones histaminergiques*. Thèse d'exercice de Pharmacie, chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://hal.science/tel-03997699/document (2022).
- [18] *Neurosciences. A la découverte du Cerveau - Récepteurs liés aux protéines G et seconds messagers*. Pradel 1997., <http://neurobranches.chez-alice.fr/neurophy/protéinesg.html> (1997, accessed 2 May 2024).
- [19] Résumé des caractéristiques du produit - DONORMYL 15 mg, comprimé effervescent sécable - Base de données publique des médicaments, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67103299&typedoc=R> (2024, accessed 2 May 2024).
- [20] Résumé des caractéristiques du produit - CARIBAN 10 mg/10 mg, gélule à libération modifiée - Base de données publique des médicaments, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61447165&typedoc=R> (2024, accessed 2 May 2024).
- [21] Résumé des caractéristiques du produit - XONVEA 20 mg/20 mg, comprimé à libération modifiée - Base de données publique des médicaments, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66800021&typedoc=R> (2024, accessed 2 May 2024).
- [22] Résumé des caractéristiques du produit - XONVEA 10 mg/10 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63374431&typedoc=R> (2024, accessed 2 May 2024).
- [23] Résumé des caractéristiques du produit - DOLIRHUMEPRO PARACETAMOL, PSEUDOEPHEDRINE ET DOXYLAMINE, comprimé - Base de données publique des médicaments, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60028495&typedoc=R> (2022, accessed 2 May 2024).
- [24] Andreani B. Annexe : Pholco-Méréprine®, sirop, chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.pharmaciedesteinfort.com/media/sebwite/productdownloads/f/i/File-1454575114.pdf (2022).
- [25] Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS). Composition simplifiée des préparations contre la toux et le rhume à partir du 1er janvier 2020 | AFMPS,

- https://www.afmps.be/fr/news/composition_simplifiee_des_preparations_contre_la_toux_et_le_rhume_a_partir_du_1er_janvier_2020 (2019, accessed 2 May 2024).
- [26] Inserm. Allergies · Inserm, La science pour la santé. *Inserm*, <https://www.inserm.fr/dossier/allergies/> (2016, accessed 2 May 2024).
- [27] Ponvert C, Jacquier J-P. Mécanismes de la réaction allergique du type immédiat : les connaissances indispensables. *EM-Consulte*. DOI: 10.1016/S0335-7457(03)00086-8.
- [28] Thangam EB, Jemima EA, Singh H, et al. The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. *Front Immunol*; 9. Epub ahead of print 13 August 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01873.
- [29] ameli.fr. Comprendre les allergies. *ameli.fr*, <https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/allergie/comprendre-allergies> (2023, accessed 2 May 2024).
- [30] ameli. Insomnie de l'adulte : quelles sont les causes ?, <https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/insomnie-adulte/definition-facteurs-favorisants> (2024, accessed 2 May 2024).
- [31] Fabre V, Adrien J, Bonnavion P, et al. Régulation de la veille et du sommeil : les acteurs moléculaires. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 2011; 195: 1551–1565.
- [32] Analet C, Parmentier R, Gondard E, et al. Récepteur-H3 histaminergique : une nouvelle cible cérébrale de la thérapie des troubles du sommeil. *Médecine du Sommeil*; 5. Epub ahead of print 1 March 2008. DOI: 10.1016/S1769-4493(08)70096-7.
- [33] Thakkar MM. HISTAMINE IN THE REGULATION OF WAKEFULNESS. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 65–74.
- [34] Monti JM, Orellana C, Boussard M, et al. Sleep variables are unaltered by zolantidine in rats: Are histamine H2-receptors not involved in sleep regulation? *Brain Research Bulletin* 1990; 25: 229–231.
- [35] Dupuis G. *Les médicaments antihistaminiques H1 ont-ils encore une place en 2018 dans le traitement des insomnies?* Thèse Pour Le Diplôme d'Etat de Docteur En Pharmacie, <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02276982v2> (2019).
- [36] ameli. Nausées et vomissements pendant la grossesse : symptômes et causes. *ameli.fr*, <https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/nausees-et-vomissements-pendant-la-grossesse/nausees-vomissements-grossesse> (2023, accessed 2 May 2024).
- [37] VIDAL. Nausées et vomissement de l'adulte - symptômes, causes, traitements et prévention. *VIDAL*, <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/nausees-vomissement-adulte.html> (2023, accessed 2 May 2024).
- [38] T. Dulay A. Hyperemesis Gravidarum - Gynécologie et obstétrique - Édition professionnelle du Manuel MSD. *Le Manuel MSD*, <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et->

obst%C3%A9trique/anomalies-de-la-grossesse/hyperemesis-gravidarum (2022, accessed 2 May 2024).

- [39] Madjunkova S, Maltepe C, Koren G. The Delayed-Release Combination of Doxylamine and Pyridoxine (Diclegis®/Diclectin®) for the Treatment of Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Paediatr Drugs* 2014; 16: 199–211.
- [40] Fejzo M, Rocha N, Cimino I, et al. GDF15 linked to maternal risk of nausea and vomiting during pregnancy. *Nature* 2024; 625: 760–767.
- [41] Leclerc J, Sanctuaire A, Boivin-Cyr A-A, et al. Nouvelles recommandations pour la prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse. 2017; 14: 5–6.
- [42] Pope E, Maltepe C, Koren G. Comparing pyridoxine and doxylamine succinate-pyridoxine HCl for nausea and vomiting of pregnancy: A matched, controlled cohort study. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 809–814.
- [43] Bouhier de l'écluse M. *Évaluation de la prescription de doxylamine dans le traitement des nausées et vomissements gravidiques: enquête auprès de 752 médecins généralistes*. Thèse Pour Le Diplôme d'Etat de Docteur En Médecine, Université de Bordeaux, <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01415031> (2016).
- [44] Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: S256-261.
- [45] McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, et al. Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology* 1994; 50: 27–37.
- [46] Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997; 14: 119–124.
- [47] Chin JWS, Gregor S, Persaud N. Re-analysis of safety data supporting doxylamine use for nausea and vomiting of pregnancy - PubMed. Epub ahead of print 9 December 2013. DOI: 10.1055/s-0033-1358772.
- [48] Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs* 2000; 59: 781–800.
- [49] Santé Canada. Résumé de l'examen de l'innocuité - DICLECTIN (combinaison de doxylamine et de pyridoxine)–Evaluation de l'innocuité pendant la grossesse. *Gouvernement du Canada*, <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/examens-innocuite/resume-examen-innocuite-evaluer-diclectin-combinaison-doxylamine-pyridoxine.html> (2016, accessed 2 May 2024).
- [50] Paitraud D. Nausées et vomissements de la grossesse : CARIBAN, première association de doxylamine et de pyridoxine. *VIDAL*, <https://www.vidal.fr/actualites/25941-nausees-et-vomissements-de-la-grossesse-cariban-premiere-association-de-doxylamine-et-de-pyridoxine.html> (2020, accessed 2 May 2024).

- [51] Ministère du travail et de la santé et des solidarités. La déclaration des effets indésirables. *Ministère du travail, de la santé et des solidarités*, <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables> (2022, accessed 2 May 2024).
- [52] Malkina A. Rhabdomyolyse - Troubles génito-urinaires. *Édition professionnelle du Manuel MSD*, <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-génito-urinaires/lésion-rénale-aiguë/rhabdomyolyse> (2023, accessed 2 May 2024).
- [53] Brott NR, Reddivari AKR. Doxylamine. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551646/> (2024, accessed 2 May 2024).
- [54] Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Contre-indication. *Ministère du travail, de la santé et des solidarités*, <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/contre-indication> (2016, accessed 2 May 2024).
- [55] Fernandez J. Hypersensibilité médicamenteuse - Immunologie; troubles allergiques. *Édition professionnelle du Manuel MSD*, <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/réactions-allergiques,-auto-immunes-et-autres-réactions-d-hypersensibilité/hypersensibilité-médicamenteuse> (2022, accessed 4 May 2024).
- [56] Pasquali N. *LES TROUBLES URINAIRES ET VESICAUX INDUITS PAR LES MEDICAMENTS*. Thèse d'exercice de Docteur En Pharmacie, chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592327/document> (2009).
- [57] VIDAL. Les interactions médicamenteuses. *VIDAL*, <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/interactions-medicamenteuses.html> (accessed 4 May 2024).
- [58] OMEDIT Pays de la Loire. Médicaments anticholinergiques chez le sujet âgé : Les bons réflexes de prescription, chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2021/09/20210929-Outils-de-sensibilisation-pro-de-sante-v1.pdf> (2021).
- [59] López-Álvarez J, Sevilla-Llewellyn-Jones J, Agüera-Ortiz L. Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology. *Front Neurosci* 2019; 13: 1309.
- [60] Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Mésusage. *Ministère du travail, de la santé et des solidarités*, <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage> (2016, accessed 4 May 2024).
- [61] Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, et al. Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics or sedative H1 antihistamines by adults: a cross-sectional investigation in France. *PLoS One* 2013; 8: e76499.
- [62] Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Agnès Buzyn décide d'inscrire la codéine et d'autres dérivés de l'opium à la liste des médicaments disponibles uniquement sur ordonnance. *Ministère du travail, de la santé et des solidarités*,

<https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/agnes-buzyn-decide-d-inscrire-la-codeine-et-d-autres-derivees-de-l-opium-a-la> (2017, accessed 4 May 2024).

- [63] Guerlais M, Leeuws L-M, Sallenave-Namont C, et al. Mésusage des antihistaminiques H1 de première génération disponibles en vente libre : résultats de l'étude ECHO. Epub ahead of print 10 April 2021. DOI: 10.1016/j.therap.2021.01.042.
- [64] PIAZZA P-V. Qu'est-ce qu'une addiction ? | MILDECA. *Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA)*, <https://www.drogues.gouv.fr/quest-ce-quune-addiction> (accessed 4 May 2024).
- [65] Yaşar AU, Cinemre B. Doxylamine Addiction: A Case Report. *Turk Psikiyatri Derg* 2022; 33: 211–213.
- [66] Cathala B. Intoxication par le monoxyde de carbone. 1.
- [67] Nabila A, Soulaymani A, Lahcen O, et al. Intoxications médicamenteuses et facteurs de risque influençant l'évolution des patients. *Antropo* 2009; 19: 33–39.
- [68] Mégarbane B, Baud F. Intoxications médicamenteuses aiguës. 2008 Elsevier Masson SAS. DOI: Doi : 10.1016/S1634-6939(08)41337-6.
- [69] Bockholdt B, Klug E, Schneider V. Suicide through doxylamine poisoning. *Forensic Sci Int* 2001; 119: 138–140.
- [70] CIRE / INVS - REGIONS ET CHAMPAGNE-ARDENNE ÎLE-DE-FRANCE. Les intoxications aiguës en Île-de-France. 2015; 7.
- [71] Kim S-W, Kang J-S, Park Y-S, et al. A Preliminary Study to Predict the Ingested Dose of Doxylamine from its Plasma Concentration in the Korean Patients with Doxylamine Intoxication. *Emergency Medicine*; 03. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.4172/2165-7548.1000133.
- [72] SAMU 38 - Toxicologie Clinique - CHU Grenoble Alpes. Doses toxiques, <https://www.sfm.u-grenoble.fr/toxin/DOSETOXI/DOSETOX.HTM> (2015, accessed 4 May 2024).
- [73] Okşan D-G. Doxylamine succinate overdose: Slurred speech and visual hallucination - PubMed. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.24953/turkjped.2018.04.015.
- [74] Lemaire-Hurtel A-S, Mathon C, Bodeau S, et al. Infanticide associant la doxylamine et le gaz hélium : nécessité de la collaboration entre le légiste et le toxicologue analyte. *Toxicologie Analytique et Clinique* 2020; 32: S14.
- [75] Turk EE, Ewald A. A fatal complication of doxylamine in a 1-year-old girl. *Int J Legal Med* 2012; 126: 447–449.
- [76] Garnier R, Blanc-Brisset I, Langrand J, et al. Toxicité aiguë de la doxylamine. Revue bibliographique. *EM-Consulte*. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1016/j.toxac.2016.08.001.

- [77] Eckes L, Tsokos M, Herre S, et al. Post-mortem evidence of doxylamine in toxicological analyses. *Sci Justice* 2014; 54: 61–65.
- [78] Larbi EB. Drug-induced rhabdomyolysis. *Ann Saudi Med* 1998; 18: 525–530.
- [79] Kim HJ, Oh SH, Youn CS, et al. The associative factors of delayed-onset rhabdomyolysis in patients with doxylamine overdose. *Am J Emerg Med* 2011; 29: 903–907.
- [80] Jo Y-I, Song J-O, Park J-H, et al. Risk factors for rhabdomyolysis following doxylamine overdose. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26: 617–621.
- [81] Société de Réanimation de Langue Française. Epuration digestive lors des intoxications aiguës, <https://urgences-serveur.fr/epuration-digestive-lors-des.html> (1992).
- [82] Mégarbane B, Oberlin M, Alvarez J-C, et al. Prise en charge des intoxications médicamenteuses et par drogues récréatives. 2020; 19–20.
- [83] Lee D, Kim E. A reversible cardiomyopathy caused by a high dose of doxylamine intoxication: a case report. *Med Case Rep Rev*; 2. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.15761/MCRR.1000137.
- [84] Danel V. Esérine. *Société Française de Médecine d'urgence*, <https://www.sfm.org/toxin/ANTIDOTE/ANTICHOL.HTM> (2017, accessed 4 May 2024).
- [85] Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment, <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/whocausality-assessment.pdf> (accessed 9 May 2024).
- [86] Dejean A. *La doxylamine non listée, dans quelles situations le rapport bénéfice risque de cette molécule pourrait-il avoir un intérêt ?* Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie, Université de Rouen Normandie, <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/MEM-UNIV-ROUEN/dumas-04266558v1> (2023).
- [87] Société Française de Toxicologie générale. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_recommandations.pdf (2006).
- [88] Fabresse N, Alvarez J-C. Épidémiologie des intoxications aiguës. *EM-Consulte* 2020; 3.
- [89] Institut National du Cancer. Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) - Sources, <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Sources/Programme-de-Medicalisation-des-Systemes-d-Information-PMSI> (2017, accessed 9 May 2024).
- [90] Abergel S, BOUGET J, SEGUIN P. Intoxications médicamenteuses en France : Analyse des données épidémiologiques de ces 10 dernières années., https://www.sfm.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgen

ces2015/donnees/communications/resume/resume_136.htm (2014, accessed 4 May 2024).

- [91] Inserm. Insomnie · Inserm, La science pour la santé. *Inserm*, <https://www.inserm.fr/dossier/insomnie/> (2017, accessed 4 May 2024).
- [92] Insomnie et risque suicidaire dans les troubles de la personnalité du groupe B : une étude comparative transversale | Cairn.info. *Santé mentale au Québec 2022/2 (Vol 47), pages 113 à 139*. DOI: 10.7202/1098897ar.
- [93] Pilgrim JL, Gerostamoulos D, Drummer OH. Deaths involving MDMA and the concomitant use of pharmaceutical drugs. *J Anal Toxicol* 2011; 35: 219–226.
- [94] Chan-Chee C, Bayon V, Bloch J, et al. Épidémiologie de l’insomnie en France : état des lieux. *EM-Consulte*. DOI: 10.1016/j.respe.2011.05.005.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : Kim

Prénom : Soobin

Nom d'usage : Kim

Née le 18 juillet 1997 à Séoul (Corée du Sud)

INTOXICATIONS AIGUËS A LA DOXYLAMINE : REVUE DE LA LITTÉRATURE ET ANALYSE DE CAS RECENSES PAR LES CENTRES ANTIPOISON

Soutenu le 31 Mai 2024 à Illkirch-Graffenstaden

N° d'ordre :

RESUME

La doxylamine est un médicament délivré sans ordonnance, qui est conseillé, en 2^{ème} recours, pour le traitement des insomnies occasionnelles. Elle est aussi utilisée, en association avec d'autres substances actives, pour d'autres indications thérapeutiques, telles que les nausées et vomissements lors de la grossesse (en association avec la pyridoxine), ou le rhume et la rhinite (en association avec la pyridoxine ou le paracétamol). La doxylamine peut induire des effets indésirables anticholinergiques tels que de la constipation, une rétention urinaire, une sécheresse buccale, des troubles visuels, des palpitations cardiaques, de la confusion, ainsi qu'une rhabdomyolyse. Ces effets sont très rarement de nature sévère et réversibles. Comme d'autres médicaments, la doxylamine est sujette à des abus, des mésusages ou de la dépendance pouvant aboutir à des intoxications aiguës volontaires ou involontaires. Pour étudier l'épidémiologie et les conséquences des intoxications aiguës à la doxylamine, une étude de la littérature a été réalisée, et les 201 cas de la base de données des CAP de France, collectés entre 1999 et 2021, ont été analysés. Cette analyse démontre que le pronostic vital des patients est rarement mis en jeu dans les intoxications aiguës à la doxylamine seule. En cas d'intoxication aiguë (contexte suicidaire), le risque est estimé par la dose supposée ingérée. L'absence de symptômes à ces doses toxiques peut s'expliquer suite à une ingestion moindre que celle annoncée ou à une potentielle tachyphylaxie chez un consommateur chronique. Seule l'analyse toxicologique permet d'affirmer la prise. Dans la plupart des cas, la prise en charge symptomatique du patient permet son rétablissement. Les décès survenant dans le cadre des intoxications aiguës à la doxylamine sont majoritairement le résultat de la prise concomitante d'autres substances susceptibles d'affecter le pronostic vital, d'un profil psychologique instable du patient (antécédents de troubles psychiatriques, historique médical de problèmes psychiatriques) et/ou d'une découverte tardive du patient déjà décédé. Ainsi, bien que le risque encouru pour la santé du consommateur suite à l'utilisation de la doxylamine semble contrôlable, il est essentiel de prendre conscience que ce médicament reste une molécule non anodine qui peut avoir des répercussions néfastes sur la qualité de vie des consommateurs.

MOTS-CLE

Doxylamine, Histamine, Antihistaminique, Insomnie occasionnelle, Intoxications aiguës

Directeur de Thèse : **Françoise PONS-LEBEAU**