

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 7 octobre 2020

Par **Mme LEGOUDA Célie**

Les hallucinations iatrogènes

Membres du jury :

- **Président : Monsieur KAMBIA Nicolas**, Maître de conférences et HDR,
Faculté de Pharmacie de Lille – Pharmacologie
- **Directeur, conseiller de thèse : Monsieur KOSMALSKI Gaëtan**,
Pharmacien PH, CH de Lunéville – Pharmacie Clinique
- **Assesseurs : Madame CUVELIER Elodie**, Pharmacien assistant hospitalo-
universitaire, CHU de Lille – Pharmacie Clinique
Monsieur AMAD Ali, Maître de conférences et Médecin PH,
CHU de Lille – Psychiatrie Adulte



Faculté de Pharmacie
de Lille



du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations Avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie

Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle

Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
----	---------	--------	------------------

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue de Professeur Laguesse – B.P. 83 – 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 – Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Dans un premier temps, je tenais à remercier tous les membres du jury qui ont contribué à la réalisation et au succès de ce travail. En ces quelques termes, veuillez recevoir mon plus profond respect :

- A Monsieur **Gaëtan KOSMALSKI**, PH. Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, d'avoir cru en moi et de m'avoir suivi tout au long de ce projet. Je tiens à t'exprimer ma reconnaissance pour ton soutien, ta bonne humeur et ta disponibilité malgré la distance géographique. Merci Gaëtan, tu fais partie des professionnels de santé que j'admire.
- A Monsieur **Nicolas KAMBIA**, Maître de Conférences-HDR. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères pour avoir accepté de présider mon jury de thèse. Ayant toujours apprécié vos cours et votre pédagogie, je n'en suis que d'autant plus ravie.
- A Monsieur **Ali AMAD**, Maître de Conférences et PH. C'est un honneur pour moi que vous fassiez parti des membres du jury. Merci d'avoir toujours pris de votre temps pour répondre à mes sollicitations.
- A Madame **Elodie CUVELIER**, Pharmacien assistant hospitalo-universitaire. Je t'ai rencontré en stage de psychiatrie et tu as été avec Gaëtan, mon mentor. C'était très satisfaisant intellectuellement de travailler avec toi, j'ai beaucoup appris et je te remercie également pour ta présence dans le jury.

Sur un plan plus personnel, ma profonde gratitude va à mes proches qui m'ont toujours soutenu dans ce projet et dans la vie en général. Je serai toujours là pour vous :

- A **mes parents**, je ne saurais vous remercier assez pour votre dévouement et vos sacrifices qui m'ont permis de devenir la personne que je suis. Dans la grande loterie qu'est la vie, j'ai eu de la chance de tomber dans ce foyer, vous m'avez donné toutes les cartes en main et toujours encouragée pour que je puisse réaliser à mes projets. Vous êtes d'une valeur inestimable, je suis très fière d'être votre fille. Je vous aime.
- A **Oscar**, mon frère, tellement de bons moments passés ensemble. De toutes tes qualités, c'est ton humour sarcastique que je préfère. Merci de m'avoir soutenue plus d'une fois. Je te souhaite un très bon épanouissement dans ta nouvelle vie. N'oublie pas ta vieille sœur !
- A **Mélanie, Cécile et Siham**. Ma base. Merci d'avoir toujours été là. Vous êtes des femmes en or et vous savez l'importance que vous avez à mes yeux.
- A mes grands-parents, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, mes belles rencontres du lycée, du sport, de la faculté de pharmacie et de médecine, à mes collègues de travail. MERCI

Liste des abréviations

- AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
- ALD : Affection de Longue Durée
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- ATC : Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique
- AVK : Anti Vitamine K
- BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
- BMP : Bilan Partagé de Médication
- CBS : Syndrome de Charles Bonnet
- CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- DMLA : Dégénérescence Maculaire liée à l'âge
- DMP : Dossier médical Partagé
- DP : Dossier Pharmaceutique
- ETP : Education thérapeutique du Patient
- FDA : Food and Drug Administration
- HCSP : Haut Conseil de Santé Publique
- IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
- IFN : Interféron
- IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
- ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
- LSD : DiéthyllySergamiDe
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PGO : Pointe Ponto-Géniculo-Occipitale
- PIC : Psychiatrie Information Communication
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- SNC : Système Nerveux Central
- TMS : Stimulation Magnétique Intracrân

Table des figures

Figure 1: Récapitulatif des différentes hallucinations	29
Figure 2 : Principaux neurotransmetteurs impliqués dans les hallucinations	31
Figure 3: Fréquence des effets indésirables en fonction du nombre de cas recensés	37
Figure 4: Répartitions des différents médicaments responsables des hallucinations en fonction de leur classe ATC	38
Figure 5 : Pourcentage des fréquences des hallucinations induites par les médicaments	38
Figure 6: Pourcentage des modalités sensorielles des hallucinations induites par les médicaments	39
Figure 7: Les anti h2 les plus à risque de provoquer des hallucinations	41
Figure 8: Les IPP les plus à risque de provoquer des hallucinations	42
Figure 9: les anti-agrégants plaquettaires les plus à risque de provoquer des hallucinations	46
Figure 10: les antiarythmiques les plus à risque de provoquer des hallucinations	48
Figure 11: les bêtabloquants les plus à risque de provoquer des hallucinations	51
Figure 12: les IEC les plus à risque de provoquer des hallucinations	52
Figure 13: : les antispasmodiques urinaires anticholinergiques les plus à risque de provoquer des hallucinations	55
Figure 14: les céphalosporines et carbapénèmes les plus à risque de provoquer des hallucinations	58
Figure 15: les fluoroquinolones les plus à risque de provoquer des hallucinations	60
Figure 16: les macrolides les plus à risque de provoquer des hallucinations	62
Figure 17: les antimycosiques les plus à risque de provoquer des hallucinations	64
Figure 18: les antiviraux les plus à risque de provoquer des hallucinations	66
Figure 19: les poisons du fuseau les plus à risque de provoquer des hallucinations	67
Figure 20: les interférons les plus à risque de provoquer des hallucinations	68
Figure 21: les anti-TNF alpha les plus à risque de provoquer des hallucinations	69
Figure 22: les anti inflammatoires les plus à risque de provoquer des hallucinations	71
Figure 23: les benzodiazépines les plus à risque de provoquer des hallucinations	75
Figure 24: comparaison des hallucinations déclarées sous zopiclone/zolpidem	75
Figure 25: les neuroleptiques les plus à risque de provoquer des hallucinations	77
Figure 26: les antidépresseurs les plus à risque de provoquer des hallucinations	80
Figure 27 : les médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine les plus à risque de provoquer des hallucinations	82
Figure 28: les analgésiques opioïdes les plus à risque de provoquer des hallucinations	86
Figure 29: les anesthésiques les plus à risque de provoquer des hallucinations	89
Figure 30: les médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes les plus à risque de provoquer des hallucinations	91
Figure 31: comparaison du risque hallucinogène entre plusieurs antiparkinsoniens	93
Figure 32 : les antiparkinsonniens les plus à risque de provoquer des hallucinations	93
Figure 33: Les antiépileptiques les plus à risque de provoquer des hallucinations	95
Figure 34: les sympathomimétiques d'action centrale les plus à risque de provoquer des hallucinations	98
Figure 35: les antipaludéens les plus à risque de provoquer des hallucinations	100
Figure 36: les b2 stimulants utilisés seul ou en associations les plus à risque de provoquer des hallucinations	101
Figure 37: les antihistaminiques les plus à risque de provoquer des hallucinations	105
Figure 38: les vasoconstricteurs les plus à risque de provoquer des hallucinations	108
Figure 39: les collyres mydriatiques les plus à risque de provoquer des hallucinations	111
Figure 40: les produits de contraste les plus à risque de provoquer des hallucinations	112
Figure 41: les médicaments les plus vendus sans ordonnance obligatoire	114
Figure 42 : Les AINS les plus à risque de provoquer des hallucinations	115
Figure 43: récapitulatif de la gestion d'une déclaration d'hallucination d'un patient au comptoir	121

Table des matières

Remerciements	11
Liste des abréviations	12
Table des figures	13
Table des matières	14
Introduction	16
1. La iatrogénie	17
1.1 Définition	17
1.1.1 Iatrogénie	17
1.1.2 Effet indésirable	17
1.1.3 Erreur médicamenteuse	18
1.2 Causes	18
1.3 Les populations à risque	21
1.3.1 Population gériatrique	21
1.3.2 Population pédiatrique	22
1.3.3 Population gravidique	22
1.3.4 Population psychiatrique	23
2. Les hallucinations	24
2.1 Définition	24
2.2 Théories sur les mécanismes d'action	29
2.2.1 Théories neuropsychologiques	30
2.2.2 Théories psychanalytiques	32
2.2.3 Autres	33
2.3 Étiologies des hallucinations	34
3. Les hallucinations iatrogènes	37
3.1 Matériels et méthodes	37
3.2 Résultats	38
3.3 Système digestif et métabolisme	39
3.3.1 Antagonistes des récepteurs histaminiques de type 2	39
3.3.2 Inhibiteurs de la Pompe à Proton	41
3.3.3 Anticholinergiques	43
3.3.4 Stimulants de la motricité intestinale	44
3.4 Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine	45
3.5 Système cardiovasculaire	47
3.5.1 Antiarythmiques	47
3.5.2 Béta bloquants	48
3.5.3 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	51
3.5.4 Stimulants cardiaques adrénergiques et dopaminergiques	52
3.5.5 Autres	53
3.6 Système génito urinaire et hormones sexuelles	53
3.6.1 Antispasmodiques urinaires anticholinergiques	53
3.6.2 Inhibiteurs de la prolactine	55
3.7 Glucocorticoïdes	56

3.8	Anti infectieux à usage systémique	57
3.8.1	Céphalosporines et carbapénèmes	57
3.8.2	Fluoroquinolones	58
3.8.3	Nitroimidazolés	60
3.8.4	Macrolides	61
3.8.5	Sulfamides	62
3.8.6	Antimycosiques	63
3.8.7	Antiviraux	64
3.9	Antinéoplasiques et agents immunomodulants	66
3.9.1	Poisons du fuseau vinca alcaloïde	66
3.9.2	Interférons	67
3.9.3	Anti-TNF Alpha	69
3.9.4	Autres	69
3.10	Système musculosquelettique	70
3.10.1	Anti inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens, coxibs	70
3.10.2	Myorelaxants	72
3.10.3	Autres	72
3.11	Système nerveux	73
3.11.1	Benzodiazépines et apparentés	73
3.11.2	Neuroleptiques	75
3.11.3	Antidépresseurs	77
3.11.4	Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine	80
3.11.5	Analgésiques centraux et périphériques	82
3.11.6	Anesthésiques	87
3.11.7	Médicaments stupéfiants utilisés dans la dépendance aux opioïdes	89
3.11.8	Antiparkinsoniens (anticholinergiques et dopaminergiques)	91
3.11.9	Anti épileptiques	94
3.11.10	Médicaments de la Maladie d'Alzheimer	96
3.11.11	Sympathomimétiques à action centrale	96
3.11.12	Autres	98
3.12	Antipaludiques de synthèse	99
3.13	Système respiratoire	100
3.13.1	B2 stimulants seuls ou en association avec des glucocorticoïdes	100
3.13.2	Anti histaminiques à usage systémique	101
3.13.3	Antitussifs alcaloïdes de l'opium et dérivés	105
3.13.4	Autres antitussifs	106
3.13.5	Décongestionnants sympathomimétiques à usage systémique en association :	107
3.14	Mydriatiques et cycloplégiques anticholinergiques	109
3.15	Produits de contraste	111
4.	Discussion, perspectives et place du pharmacien d'officine	113
4.1	Discussion	113
4.2	Perspectives	115
4.3	Prise en charge des hallucinations à l'officine	115
4.3.1	Généralités	115
4.3.2	En matière d'hallucination	117
Conclusion		122
Bibliographie		123

Introduction

Du fait de sa profession, le pharmacien d'officine est confronté quotidiennement à des patients ayant des troubles psychotiques. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 25% de la population mondiale sera concernée à un moment ou un autre de sa vie par un trouble mental. Ces désordres sont classés au 3ème rang des maladies les plus fréquentes après le cancer et les maladies cardiovasculaires.

Les patients peuvent être amenés à parler de leurs maux à leur pharmacien et attendront qu'il trouve des solutions. Ce corps de métier a un rôle clef dans le parcours de soins, le suivi et la réinsertion des personnes malades. Il bénéficie de plusieurs atouts :

- le maillage territorial : le pharmacien est un professionnel de santé de proximité. Quatre personnes sur 5 ont une officine dans leur commune et 97% de la population française métropolitaine vit à moins de 10 minutes en voiture d'une pharmacie (1). Ceci permet un contact privilégié et rapide avec ces professionnels de santé.

- La formation du pharmacien : après 6 ans d'études et grâce aux formations continues qu'il s'engage à faire tout au long de sa carrière, celui-ci a pour domaine d'expertise la connaissance du médicament et a acquis durant son cursus un savoir en pharmacologie. Il maîtrise les mécanismes d'action des molécules prescrites par le médecin, leurs indications et interactions. Il sait également où chercher l'information en cas de médicaments inusuels. Ceci lui permet de prodiguer des conseils adéquats au patient, s'assurer de son observance et vulgariser les termes scientifiques pour la bonne compréhension de ce dernier.

Le sujet des hallucinations est encore tabou dans la population générale. Il a une connotation négative et reflète souvent « la folie ». L'objectif de cette thèse est de sensibiliser notre métier aux phénomènes hallucinatoires ainsi qu'à leurs prises en charge. Les causes des hallucinations sont extrêmement variées et ne sont pas uniquement psychiatriques : elles peuvent aussi être dues à une prise de médicaments et c'est cet axe qui sera exploré d'où le nom de la thèse « Les hallucinations iatrogènes ». Ce thème a été choisi pour que ces hallucinations soient plus facilement mises en lien avec notre exercice quotidien. Les pharmaciens sont peu formés dans le domaine de la psychiatrie et pourtant leurs connaissances sur les médicaments permettraient d'optimiser la prise en charge de ces patients.

La première partie de cette thèse abordera la notion de iatrogénie avec des termes généraux et des chiffres illustrant le contexte actuel. Ensuite, elle rappellera les différentes sortes d'hallucinations, leurs mécanismes d'actions et leurs causes en se concentrant sur la cause iatrogène : toutes les classes médicamenteuses seront balayées. Enfin elle traitera du rôle du pharmacien dans l'accompagnement du patient et proposera un axe à suivre par ce dernier pour mener à bien sa mission de santé publique.

1. La iatrogénie

1.1 Définition

1.1.1 Iatrogénie

La finalité des médicaments est de traiter les pathologies aiguës et/ou chroniques. Leur usage n'est cependant pas anodin : ils peuvent être à l'origine d'effets indésirables. Cet ensemble d'effets néfastes imputables au médicament est appelé la iatrogénie médicamenteuse.

Le terme de iatrogénie provient étymologiquement du grec ancien. La première partie du mot iatro : ἰατρός "*iatros*" signifie médecin. Le suffixe français -gène provient de γένεσις « genesis » et équivaut à la cause (2). La iatrogénie traduit donc littéralement ce qui est « causé par le médecin ».

En France, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) considère comme iatrogènes « *les conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqué(e) ou prescrit(e) par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé* » (3).

Sur le plan mondial, l'OMS définit en 1969, la iatrogénie comme une « *réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement* » (4).

- ➔ La notion d'iatrogénie est générale et désigne tout effet non souhaitable provoqué, soit par l'intervention d'un professionnel de santé (médecin, pharmacien...), soit par l'utilisation d'un ou de plusieurs médicaments et ce même si les conditions d'utilisations et de prescription ont été respectées. Dans ce dernier cas, on parle alors iatrogénie médicamenteuse, c'est un véritable problème de santé publique.
- ➔ Ce sont les personnes âgées qui sont le plus touchées par ce phénomène du fait d'une moins bonne élimination des métabolites toxiques avec l'âge et de la fréquence des associations médicamenteuses qui potentialisent les effets indésirables.

"La iatrogénie médicamenteuse est responsable d'environ 7 500 décès par an (en comparaison, les accidents de la route étaient responsables de près de 3 500 décès en 2016)" (5)

1.1.2 Effet indésirable

L'effet indésirable est une conséquence de la iatrogénie comme vu précédemment : c'est une réaction nocive, non voulue et inattendue, due à l'utilisation d'un médicament à posologie habituelle ou résultant d'un mésusage (6) ou de tout autre apparenté mentionné dans le code de santé publique : préparation magistrale, hospitalière, officinale, produits dérivés du sang, homéopathie, préparation de thérapie génique ; médicament biologique, biosimilaire... L'effet

indésirable se définit par 2 paramètres : la gravité et le caractère attendu/inattendu (7) :

- Gravité : l'effet indésirable peut être létal ou susceptible de mettre la vie du patient en danger, peut entraîner une invalidité ou une incapacité importante et/ou durable, peut provoquer ou prolonger une hospitalisation ainsi que se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale.
- Inattendu : la nature, l'intensité ou l'évolution de l'effet indésirable ne correspondent pas aux informations contenues dans le Résumé des caractéristiques du Produit (RCP) du médicament correspondant

Il se distingue de l'effet secondaire d'un médicament qui lui désigne un effet connu, autre que celui principalement recherché, en rapport avec les propriétés pharmacologiques d'un médicament (8).

1.1.3 Erreur médicamenteuse

Les effets indésirables sont souvent évitables et liés à une mauvaise utilisation des médicaments. On parle d'erreur médicamenteuse évitable lors d'un écart de ce qui a été fait par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) nouvellement connue sous le nom de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) définit l'erreur médicamenteuse par « *une omission ou une réalisation non intentionnelle d'un acte survenu au cours du processus de soins impliquant un médicament* ». Cet imprévu peut provoquer un risque pour la santé du patient.

Ces erreurs peuvent être classées en 3 types :

- Avérées : lorsqu'elle est parvenue jusqu'au patient sans avoir été interceptée,
- Potentielles : si l'erreur est détectée et interceptée avant l'administration du produit au patient,
- Latentes : s'il s'agit d'une observation témoignant d'un danger potentiel pour le patient.

1.2 Causes

Plusieurs situations (9) peuvent avoir une conséquence sur la iatrogénie médicamenteuse :

- 1) Une prescription inappropriée au besoin du patient :

- Des objectifs thérapeutiques inadaptés.
- Des choix de médicaments non pertinents avec un non-respect des indications de l'AMM, des doses et/ou de durée de traitement, des interactions des médicaments entre eux à cause de leur mode d'action sur une cible commune ou sur des cibles distinctes mais régulant le même effet. On obtient de ce fait une potentialisation des effets (effet synergique) ou alors une annulation (effets antagonistes).
- Un suivi du malade inadapté. On peut anticiper l'apparition de certains effets secondaires et adapter le traitement médicamenteux en accompagnant et en surveillant le patient plus régulièrement.
- Une réévaluation du traitement insuffisante. Les médicaments non réévalués au fur et à mesure des années ont tendance à faire une balance bénéfique/risque défavorable.

Chez la personne âgée, on utilise les termes spécifiques de :

- « Overuse » qui signifie utilisation abusive ou excès de traitement : cela correspond à des médicaments prescrits en l'absence d'indication ou d'efficacité démontrée (SMR insuffisant), des médicaments inutiles selon l'état du patient, ou une absence de réévaluation du traitement.
 - « Misuse » qui équivaut à une consommation inappropriée : cela correspond à une utilisation de médicaments dont les risques dépassent les bénéfices attendus. Dans ce cas la balance bénéfique/risque défavorable.
 - « Underuse » c'est-à-dire l'insuffisance de traitement : cela correspond à une absence d'instauration d'un traitement efficace chez les sujets ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité (10).
- 2) Une insuffisance d'informations du patient et de son entourage de la part des professionnels de santé une absence d'intérêt initial du patient pour sa maladie et ses traitements. Plus généralement on parle d'absence de communication entre le patient et les personnels soignants. La politique actuelle est de faire du patient l'acteur principal de son traitement grâce à, dans la cadre de la pharmacie, la mise en place des entretiens pharmaceutiques, des bilans partagés de médication et dans le cadre plus général, à l'éducation thérapeutique du patient. Tout cela sera détaillé dans la partie IV avec les solutions que l'on peut apporter à l'officine.
- 3) Une automédication inappropriée : l'automédication consiste dans le fait qu'un individu recourt à un médicament, de sa propre initiative ou de celle d'un proche (famille, ami, collègue, connaissance...), dans le but de soigner une affection ou un symptôme qu'il a lui-même identifié, sans avoir forcément recours à un professionnel de santé (11). L'automédication concerne à la fois la médecine traditionnelle et moderne et est considérée comme un phénomène menaçant pour la santé de la population mondiale (12). Dans la littérature française et internationale, on remarque que les principaux risques dépendants de cette

automédication résultent de résistances antibiotiques, d'interactions médicamenteuses, de pharmacodépendance et toxicomanie.

Une étude française visant à déterminer la prévalence de l'automédication ainsi que les facteurs qui lui sont associés montre que chez 3023 habitants de l'agglomération parisienne, 53% utilisent l'automédication (13). D'après les résultats de l'enquête, l'automédication est plus fréquente chez les femmes, les jeunes, les travailleurs en activité, les étudiants, les personnes à revenu élevé, les personnes ayant un comportement de recherche active d'informations au sujet de leur santé, les personnes se déplaçant souvent et celles qui ne consultent pas un médecin pour des raisons économiques.

Au niveau international, une université congolaise a réalisé une enquête sur ses propres étudiants et le résultat est édifiant : sur 515 étudiants consultés, l'automédication présente une prévalence de 99%. Parmi eux 78,8% reconnaissent que cette dernière peut conduire à un échec thérapeutique (erreurs de dosage, traitement inadapté, effets secondaires) et que des erreurs de diagnostics sont possibles. (12) Cette pratique est cependant réalisée malgré les risques connus car elle permet, selon les étudiants interrogés, de prendre en charge des maladies ou symptômes présumés bénins. L'enquête aborde également les points positifs de l'automédication : la discrétion, l'économie de temps et d'argent.

- 4) Mauvaise conception du médicament et de l'information qui lui est relative : confusion de dénomination, conditionnement inadapté, problème d'étiquetage ou de notice d'information.
- 5) Une polymédication excessive : les patients sont considérés comme poly médicamenteux si leur prescription médicale comporte 5 molécules ou plus (14). Ils sont alors plus vulnérables aux erreurs médicamenteuses et à la iatrogénie. Cela survient surtout lorsque les médicaments ont été prescrits par différents professionnels de santé : nomadisme médical du patient et communication insuffisante entre les professionnels de santé (8). On retrouve une fréquence augmentée de polymédication chez les personnes âgées avec une potentialisation des effets indésirables des médicaments.
- 6) Une mauvaise observance du traitement : erreur dans la prise d'un médicament, retard, double dose, oublis, erreur d'administration à l'hôpital.
- 7) L'influence des facteurs socio-environnementaux : comportement suicidaire ou une dépendance toxicomaniaque qui implique une toxicité du médicament dose-dépendante, isolement social, marginalité, désintérêt du patient pour son traitement, changement de mode de vie, barrière de la langue.
- 8) Les réactions d'hypersensibilité ou « les allergies », (Lechat, 2006) si elles sont inconnues auparavant. Elles surviennent lors d'un second contact, et témoignent d'une tentative de protection de l'organisme contre une substance qui lui étrangère ou contre une structure de l'organisme sur laquelle s'est fixé le médicament. Ces réactions immunitaires sont imprévues. Leurs manifestations sont la plupart du temps cutanéomuqueuses (urticaire, angioœdème, éruptions variées) mais aussi bronchiques ou vasculaires (hypotension, collapsus), hépatiques, rénales, hématologique (destruction des éléments du sang), ou générales (fièvre, maladie sérique, etc...). La seule prévention possible passe par l'interrogatoire sur le passé médicamenteux.

1.3 Les populations à risque

1.3.1 Population gériatrique

L'allongement de l'espérance de vie s'accompagne d'une augmentation de la prévalence des maladies chroniques. Les populations gériatriques à risque sont les personnes de plus de 65 avec une ALD (Affection Longue Durée) ainsi que les plus de 75 ans :

- La iatrogénie médicamenteuse représente 3,5% des hospitalisations des personnes âgées.
- L'utilisation de médicaments inappropriés chez cette population est retrouvée chez plus de la moitié (15).

Cette iatrogénie des personnes âgées est mal maîtrisée car la population touchée est souvent exclue des essais cliniques préalables à l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le marché (AMM) : les paramètres pharmacologiques cinétiques et dynamiques correspondent en effet à des observations faites sur des sujets plus jeunes.

Lors du vieillissement, l'organisme devient plus fragile et subit des modifications notables qui augmentent le risque iatrogène et modifie la pharmacocinétique :

→ Absorption :

- La voie orale est modifiée en raison d'une réduction de la motilité gastro-intestinale et d'une diminution de l'acidité gastrique.
- La biodisponibilité des médicaments administrés par voie transcutanée est souvent réduite pour cause d'assèchement de la peau et de réduction de l'irrigation superficielle de celle-ci.

→ Distribution :

- On note une augmentation de la masse grasse par rapport à la masse maigre chez les personnes âgées. Cela augmente le volume de distribution des médicaments lipophiles : leur activité est ainsi retardée et leur élimination prolongée.
- On retrouve également une hypoprotidémie et une hémococoncentration chez les patients âgés dénutris qui fait augmenter la fraction libre des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (AINS, AVK, sulfamides hypoglycémifiants, etc.) et accentue la toxicité de ces médicaments.
- La barrière hémato-encéphalique est plus perméable ce qui majore le risque d'effets indésirables au niveau du système nerveux central.

→ Métabolisme et élimination :

- Au niveau hépatique, on note une diminution de la capacité à réaliser la détoxification enzymatique et du métabolisme des médicaments. Ainsi, la demi-vie peut s'allonger de façon importante.
- On observe également une diminution de la perfusion sanguine rénale et du nombre de néphrons fonctionnels. À cela vient s'ajouter fréquemment une déshydratation : il y a un risque d'accumulation de médicaments

hydrosolubles d'où l'importance d'adapter la posologie des médicaments au degré d'insuffisance rénale et/ou hépatique.

Certaines études soulignent aussi une augmentation de la sensibilité des récepteurs cholinergiques et aux opiacées (ce qui est particulièrement intéressant dans le cadre des hallucinations iatrogènes comme nous allons le voir dans la 3^{ème} partie) durant le vieillissement et une diminution de la sensibilité des récepteurs adrénergiques alpha et bêta et des récepteurs à l'insuline. (5)

Pour réduire la iatrogénie chez le sujet âgé, il existe 3 listes exhaustives d'évictions médicamenteuses sur lesquelles se basent les professionnels de santé : la liste de Laroche (16), celle de Beers (17) et celle Stopp and start (18).

1.3.2 Population pédiatrique

Treize pour cent des ordonnances écrites pour les enfants contiennent des erreurs (19). Ce type d'erreurs est potentiellement nocif et 3 fois plus fréquent chez les enfants que chez les adultes (20).

Un article récent fait état des facteurs de causalité qui conduisent aux erreurs dans cette population :

- L'évolution rapide de la taille et du poids de l'enfant qui nécessitent un dosage personnalisé. (19).
- Les erreurs de dosage : c'est la cause d'erreur la plus courante en pédiatrie (19). Elles concernent surtout des décalages de points décimaux ou des confusions autour des équations de dosage «mg/kg/jour ». (21).
- Les prescriptions hors AMM : il y a chez l'enfant, un manque d'information claires sur les dosages. Les recherches pharmacocinétique et pharmacodynamiques réalisées chez l'adulte ne s'appliquent pas toujours chez l'enfant.
- L'incapacité des plus jeunes à avaler les comprimés qui conduit à l'utilisation de différentes formes médicamenteuses pour faciliter l'administration. (22). Il y a un manque de formulations pédiatriques spécifiques qui obligent à prescrire des produits conçus pour l'adulte.
- Les difficultés de communication entre les prescripteurs, les enfants et leurs parents. Même si ces derniers restent une garantie de sécurité importante : une étude a révélé que 8 % des 2753 erreurs signalées sur des enfants ont été remarquées par les parents avant l'administration (23).

1.3.3 Population gravidique

La femme enceinte et le futur nouveau-né sont solidaires sur les plans physiologiques et métaboliques. Le placenta n'est pas une barrière hermétique et permet les échanges. Hormis certaines grosses molécules comme l'héparine et l'insuline, tout médicament administré à la mère traverse le placenta et peut potentiellement avoir des répercussions sur le fœtus (24). Pour prévenir ces risques, Il faut veiller à la bonne connaissance du calendrier de développement de l'embryon, des paramètres pharmacologiques de chaque produit et la prise en compte des modifications physiologiques, à savoir :

- Une clairance augmentée qui donne lieu à une demi-vie et à une aire sous la courbe réduite pendant la grossesse pour de nombreux médicaments (25).
- Une concentration plasmatique plus faible. Il faudra cependant veiller à l'albuminémie pendant la grossesse et à la fraction libre des médicaments.

1.3.4 Population psychiatrique

Ces dernières années, l'utilisation des médicaments psychotropes s'est fortement démocratisée en France, on recense 13 % des hommes et 23 % des femmes qui en ont consommés au cours de l'année 2010 (26). En psychiatrie, la iatrogénie est principalement connue pour être liée aux effets indésirables et à la toxicité directe du ou des traitements psychotropes, par exemple :

- Une dyskinésie tardive avec des neuroleptiques et antagonistes dopaminergiques,
- Une résistance à l'insuline avec des antipsychotiques,
- Des troubles cardiaques et métaboliques avec des antidépresseurs.

Les complications peuvent également être dues à des interactions médicamenteuses, à une intoxication ou au sevrage de médicaments psychotropes.

Les effets secondaires non voulus peuvent également conduire à un développement en série de multiples complications médicales et psychiatriques : on parle alors de iatrogénèse en cascade (27). Ce concept a été développé en gériatrie et s'est entendu à la pratique psychiatrique lorsque les symptômes de toxicité comportementale ont été mal interprétés ou tout simplement ignorés. Cette cascade d'événements peut conduire à une détérioration de la santé mentale du patient.

Comme pour toutes les autres spécialités médicales, En psychiatrie, il faut respecter les indications, les durées de traitement, les posologies initiales, tenir compte d'une éventuelle insuffisance rénale ou hépatique associée, porter une vigilance particulière sur les patients polymédicamentés afin de prévenir de la iatrogénie. Il est également recommandé d'éviter d'associer les psychotropes entre eux en raison d'une augmentation du risque de chutes, de troubles de la vigilance et/ou d'effets anticholinergiques et sérotoninergiques pour certains d'entre eux.

La vigilance portée pour ces médicaments doit être plus accrue étant donné les pathologies qu'ils traitent. En effet, les populations prenant ces médicaments sont plus vulnérables :

- Mauvaise observance initiale par manque de confiance envers le personnel soignant, sentiment de persécution, manque de discernement, amnésies iatrogènes ou non.
- Maladie mentale initiale (schizophrénie, TOC...) qui peuvent nuire à la compréhension des informations apportés sur les médicaments.

- Plus de patients marginaux que dans les autres services donc isolement et solitude.
- Situations d'addiction : alcool, dérivés opiacés, benzodiazépines, amphétamines, tabac qui peuvent majorer des effets indésirables.

D'une manière générale, en psychiatrie on estime qu'1 patient hospitalisé sur 4 et qu'1 patient ambulatoire sur 2 ne prend pas correctement ses médicaments. L'observance semble encore plus faible pour les règles hygiéno-diététiques que pour les médicaments, puisqu'il apparaît que 75 % des patients ne souhaitent pas ou ne sont pas capables de suivre ces recommandations. (28)

2. Les hallucinations

2.1 Définition

L'hallucination signifie la perception sans objets (29) donc en l'absence de stimulus extérieur réel. C'est donc une perception qui n'existe pas en réalité, c'est une « invention du cerveau ». Elle survient lorsque le patient est éveillé, à un moment et à un endroit où personne d'autre que lui-même n'a d'expériences similaires.

Il faut la différencier de :

- L'illusion, qui est provoquée, elle, par un support matériel, un stimulus externe réel qui va être mal interprété par le cerveau.
- L'hallucinoïse : en effet, un patient qui expérimente une hallucination est convaincu que cette dernière existe vraiment alors que pour l'hallucinoïse, le patient est capable d'être « critique » vis-à-vis de cela c'est-à-dire qu'il pense que ce qu'il perçoit est le fruit de son imagination. L'estimation du degré d'adhésion du sujet à ses hallucinations est donc essentielle dans l'exploration de phénomène hallucinatoire.
- Du délire : qui signifie dans le langage commun, une croyance inébranlable et inattaquable qui correspond à une fausse perception de la réalité. Le délire est une erreur qui peut être reconnue comme telle par celui qui l'expérimente lorsque l'on met en exergue des éléments qui viennent le contredire (30).
- Du compagnon imaginaire : retrouvé chez 28 à 65 % des jeunes enfants pré-pubères, il apparaît selon la volonté de l'enfant, souvent dans un contexte de jeu et n'est pas une source d'angoisse ni d'anxiété. Par ailleurs, Il n'entrave pas le développement chez l'enfant et son interaction avec les autres : il semblerait même être un marqueur positif du développement des capacités de théorie de l'esprit (31).

Les hallucinations s'inscrivent de manière plus globale dans la notion de troubles psychotiques qui sont des désordres de la pensée et des pertes de contact avec la

réalité. Ceux-ci ont des répercussions conséquentes sur la qualité de vie des patients ainsi que sur leur intégration sociale, ils contribuent à la marginalisation de la population touchée, à une atteinte des relations sociales du patient avec son entourage. Ils peuvent également provoquer des risques de blessures du patient envers lui-même ou son entourage.

L'hallucination est difficile à diagnostiquer en pratique clinique pour 3 principales raisons (31) :

- Premièrement, elle n'est pas directement observable par l'entourage et est souvent tenue secrète, tant chez l'enfant que chez l'adulte, souvent pour ne pas alarmer l'entourage. Dans les troubles psychotiques tels que la schizophrénie, le recueil d'informations peut être compliqué par une altération de la prise de conscience des symptômes, un rationalisme délirant ou un discours désorganisé. L'entourage peut dans certains cas aider à identifier la présence d'hallucinations, encore faut-il qu'il y soit sensibilisé.
- Deuxièmement, le contexte culturel peut venir influencer la représentation ou la compréhension de ces hallucinations. Au sein de certaines cultures notamment africaines ou orientales, les hallucinations visuelles et tactiles semblent non seulement plus fréquentes, mais peuvent également être attribuées à des causes mystiques en lien avec la Foi des patients. Il est important d'insister sur le fait que la culture ne peut pas être réduite à des différences nationales ou même ethniques et qu'il existe des variations complexes et significatives au sein même des cultures, que ce soit au niveau religieux, régional et politique. Les événements de nature traumatique et/ou les deuils peuvent aussi favoriser l'émergence et le maintien de ces troubles et ce qu'importe la croyance et la culture de l'individu.
- Troisièmement, l'évaluation est difficile car il n'existe que peu d'outils d'évaluation disponibles et spécifiques sur la psychométrie ou la neuropsychologie, notamment pour les enfants.

Il existe différents types d'hallucination (29) :

1) Hallucination des sens = hallucinations psychosensorielles

- Auditive : hallucination psychosensorielle centrée sur l'audition et les sons inexistant mais entendus. Les sons fictifs de ces hallucinations peuvent être des contenus indéfinissables ou alors des bruits attribués à des objets connus (cloches, musiques, chaînes, rire, sons d'animaux, klaxons etc.).
 - o Il peut aussi s'agir de voix : on appelle cela hallucinations acoustico-verbales. Ces voix peuvent être inconnues ou connues pour le sujet (parents, amis, voisins). Elles peuvent également provenir de défunts, avoir un caractère religieux/mystique (Dieu, le diable, etc...). Elles peuvent être agréables, encourageantes voir consolatrices. Mais, le plus souvent, elles ont un caractère pénible, injurieux, voir menaçant. Elles sont d'autant plus insidieuses qu'elles comportent des allusions à la vie personnelle de l'intéressé. Les lieux d'où proviennent les voix sont très variables (32) mais les malades prétendent souvent pouvoir évaluer la distance de la voix de manière précise. Les voix émanent régulièrement du langage courant et du vocabulaire commun, mais elles peuvent recourir à des expressions qui n'existent pas, prendre

l'apparence d'une langue inconnue, se limiter à des mots, des propositions ou jusqu'à des phrases entières, sensées ou non. Elles peuvent s'adresser au patient (ordre, commentaire...) ou mener une conversation qui ne le concerne pas. Longtemps assimilées à la schizophrénie, elles sont à présent analysées comme "un problème d'attribution entre l'attente de la personne et ce que son cerveau produit" et peuvent être prises en charge par des approches combinant psychologie, psychiatrie et neurosciences.

- Ces hallucinations auditives entraînent différentes réactions du sujet : attitude d'écoute attentive ou au contraire de distraction par rapport à la voix, moyens de protection (par exemple, mettre du coton dans les oreilles), réponse en aparté (dialogue hallucinatoire, le sujet répond à la voix), indifférence, ironie ou indignation, jusqu'à l'auto-agression où le sujet se frappe la tête contre le mur pour tenter de l'ignorer.
 - Les hallucinations auditives représentent les plus fréquentes des hallucinations sensorielles (on en retrouve jusqu'à 15% chez l'adulte sans pathologie psychiatrique (33)). Elles sont très présentes dans les bouffées délirantes aiguës. On les retrouve également dans les psychoses délirantes chroniques : schizophrénie (les hallucinations auditives sont les plus retrouvées chez les patients schizophrènes avec dans 60 à 90% des cas (34), psychose hallucinatoire chronique, paraphrénie. Elles pourraient aussi survenir dans les formes délirantes de la manie ou de la mélancolie et dans ce cas, elles concernent les thèmes d'autoaccusations et d'indignité avec formulation d'ordre de suicide etc... (35)
 - Les hallucinations musicales sont rares et constituent une sous partie des hallucinations auditives, avec une prévalence rapportée de 0,16% parmi une population de patient présentant des problèmes psychiatriques/psychologiques. La prévalence des hallucinations musicales dans la population générale n'est pas connue. Néanmoins, les hallucinations musicales semblent être plus fréquentes chez les personnes âgées et chez les femmes. Habituellement la personne perçoit la source de la musique comme étant d'origine externe et latéralise les sons aux 2 oreilles. Les personnes avec une surdité unilatérale peuvent latéraliser le son à l'oreille malentendante. Le contenu des hallucinations musicales peut être variable (36) : certaines personnes rapportent entendre la même mélodie de manière incessante tandis que d'autres personnes déclarent avoir entendu un combo de différentes musiques. Les hallucinations musicales peuvent prendre la forme de chansons, d'instruments ou même de chants d'oiseaux. Le contenu des hallucinations est habituellement familier à la personne. Les patients rapportent souvent entendre des airs d'enfance, religieux, patriotiques ou d'opéra. (36)
- Cénesthésique : hallucination psychosensorielle centrée sur la sensibilité profonde (sensibilité interne ou proprioceptive). C'est une sensation somatique viscérale. Certaines concernent la sphère génitale à titre de sensations d'attouchements, de pénétration, d'orgasme, d'accouchement. D'autres peuvent avoir un rapport avec la digestion.
- Ces hallucinations s'accompagnent d'un sentiment de mauvaise santé car elles sont ressenties à l'intérieur du corps. Dans le cas de sensation

de relation intime, le sujet peut accepter ou refuser des rapports sexuels hallucinatoires. (37).

- La cénesthésie peut être généralisée, réalisant un syndrome de dépersonnalisation (transformation totale du corps, grandissement, évidement, éclatement, électrisation...) ou un vécu de possession diabolique ou animale.
 - D'autres formes d'hallucination rentrent dans la catégorie « cénesthésique », comme celle du membre fantôme qui consiste à ressentir un membre ou un organe qui a été amputé ou qui est manquant comme faisant toujours partie intégrante du corps. Également les asomatognosies, qui sont la méconnaissance d'une partie ou de la totalité du corps. Le délire de négation appelé également syndrome de Cotard peut se manifester par des hallucinations cénesthésiques. Dans ce dernier, le malade ressent que ses organes se putréfie et se détruisent. De même les sensations de lévitation, comme celle de « sortie du corps », entreraient dans le cadre des hallucinations corporelles (38).
- Olfactive et gustative : hallucinations psychosensorielles centrées sur l'odorat et le sens du goût. Les hallucinations olfactives (nommées phantosmies) et gustatives désignent le fait de percevoir des goûts ou de sentir des odeurs continuellement en dehors de toutes alimentations ou objets expliquant leurs présences de façon continue (32).
- Il est important de distinguer ces hallucinations des perceptions et sensations anormales qui accompagnent les affections digestives ou respiratoires. Dans le premier cas, l'hallucination est le plus souvent désagréable : vomis, urine, pétrole, ammoniac, d'excrément, de fumée et autres puanteurs repoussantes même si elle peut aussi être appréciable et enivrante (parfum, nourriture...). En ce qui concerne le goût, on retrouve généralement des goûts désagréables (amer, acide, salé...) ou suspect (poison...).
 - Ces hallucinations peuvent entraîner des réactions de défense (obturation de la pièce ou du logement contre des odeurs censées provenir de l'extérieur). Leur caractère spatial est beaucoup moins précis que pour les hallucinations auditives et visuelles.
- Tactile : hallucination psychosensorielle centrée sur la sensibilité superficielle. Ces hallucinations peuvent être élémentaires (sensation de froid ou d'humidité, de chaud ou de brûlures, démangeaisons, piqûres, pincement, fourmillement...) ou plus complexes : le sujet reconnaît alors un jet d'eau, un objet ou instrument, un contact avec une main, ou la présence d'animaux ou de parasites (sensation de grouillement ou de reptation).
- Elles entraînent des réactions : lésions de grattage, lésions par surutilisation de produits désinfectants ou de lavage, consultations médicales répétées, etc...
 - L'hallucination tactile la plus sévère se manifeste par la sensation d'animaux ou d'insectes qui rampent, grouillent sur ou sous la peau, généralement accompagnée de la vision de ces derniers, avec tentative d'écraser ou de fuir ces hallucinations. Ce type d'hallucination

s'observe souvent dans les intoxications à la cocaïne (hallucinations discontinues) ou au chloral (hallucinations continues). (35)

- Visuelle : hallucination psychosensorielle centrée sur la vision. Selon Georges Lanteri-Laura, psychiatre français du XX^{ème} siècle, elle désigne la perception de « *quelque chose qui n'existe pas ou qui n'est actuellement pas présent devant la personne concernée* ». Il peut s'agir d'objets simples (phosphènes, lueurs, tâches colorées, kaléidoscopes soit des images géométriques) ou plus complexes (objets, animaux, personnages, scènes plus ou moins animés). Ces hallucinations sont souvent colorées, de taille variable : normale, « lilliputienne » (taille réduite, micropsie) souvent observés dans le syndrome de Charles Bonnet, « gullivérienne » (taille augmentée, macropsie), autoscopiques, (l'individu aperçoit un « double » de lui-même). L'autoscopie interne, qui est le fait de voir son corps de l'intérieur est une hallucination dont l'authenticité est discutée (39)
 - o Ces hallucinations peuvent être dynamiques, statiques, ou panoramiques (elles envahissent tout le champ de vision). Elles peuvent survenir dans divers états affectifs : l'euphorie (extase mystique), la passion (visions érotiques), la pénibilité ou la peur (onirisme confusionnel) (32).
 - o La vision de petits animaux comme les rongeurs est typique dans l'intoxication alcoolique/ délirium trémens (37). On parle de zoopsie. L'existence d'hallucinations visuelles chez les aveugles de naissance est controversée (39).
 - o Elles peuvent survenir à la lumière ou à l'obscurité mais toujours de façon indépendante de toute stimulation visuelle extérieure. La privation sensorielle ou un séjour prolongé à l'obscurité entraîne souvent des hallucinations visuelles simples ou complexes (35).
 - o On retrouve 7,3% d'hallucinations visuelles dans la population générale (40)

2) Parasomnies

- Hypnopompique : hallucination pouvant avoir lieu au moment de l'éveil. Elles peuvent être considérées comme de fausses hallucinations, car le malade est capable de critiquer son hallucination et de réaliser que cela est non réel. Elles ne se prolongent en général pas plus de quelques secondes ou minutes après le réveil
- Hypnagogiques : hallucination qui a lieu au moment de l'endormissement. Elles n'ont pas de signification pathologique. Elles correspondent à des sensations de chute avec sursaut, ou visuelles (images géométriques, personnages, animaux...), plus rarement auditives (musique..) qui peuvent provoquer le réveil au milieu de l'endormissement (41)

La différence entre rêve et hallucination réside dans le fait que le sommeil sépare le celui qui dort du monde réel : il cesse donc de percevoir et est privé de moyens d'agir. L'imagerie mentale du rêve prédomine lors des phases de sommeil paradoxal (Il intervient après le sommeil lent et représente une période de 15 à 20 minutes dans

laquelle nous avons une activité cérébrale intense avec une rapidité des mouvements oculaires et dans laquelle nous faisons des rêves). Certains sujets notamment ceux qui sont narcoleptiques sont en proie à des endormissements en sommeil paradoxal et sont susceptibles de vivre au cours de la journée de brefs épisodes hallucinatoires (35).

Peu de formes d'hallucinations ont été décrites dans un contexte de manque de sommeil. Seule la « dream-like hallucination », qui est une hallucination souvent visuelle qui survient lorsque les individus commencent à s'endormir ou à se réveiller. Ce contexte a conduit des scientifiques français à réaliser une étude sur les conséquences d'une carence aiguë de sommeil lors de l'« ultra trail du Mont Blanc ». Ainsi, 56% des participants ont expérimenté au moins un épisode d'hallucination visuelle lors de cette épreuve. L'étude a montré qu'il existerait un « pic hallucinatoire » à 145 km du parcours, parmi les ceux ayant expérimenté des hallucinations visuelles, 84% étaient des « non-dormeurs » alors que 26 % n'étaient pas privés de sommeil (42). Dans un autre article, il est noté que des hallucinations visuelles peuvent intervenir dès le 3e jour de privation de sommeil chez l'individu sain. Les premiers jours, le sujet est capable de critiquer ses hallucinations (43).

3) Hallucinations intra-psychiques

Le patient a l'impression d'avoir des pensées qui ne sont pas à lui.

- Psychomotrice verbale ou kinesthésique verbale : mise en mouvement des muscles des organes phonateurs donnant au sujet l'impression qu'une autre personne parle dans et par ses propres organes. Le sujet émet des paroles, à voix haute ou basse : diction de mots ou de phrases, que le sujet ne les reconnaît pas comme les siens. Il a l'impression qu'ils lui sont imposés. Parfois, le sujet dialogue à haute voix, en changeant de timbre, pour faire les questions et les réponses (39).

Il est intéressant de noter qu'il peut exister un caractère multisensoriel des hallucinations avec fusion des percepts et ceci est souvent observé chez le patient schizophrène. (31)

<i>Classe</i>	<i>Sous type</i>	<i>Caractéristiques</i>
<i>Psychosensorielle</i>	Auditive	Centrée sur l'audition
	Cénesthésique	Centrée sur la sensibilité profonde
	Gustative et Olfactive	Centrée sur l'odorat et le sens du goût
	Tactile	Centrée sur la sensibilité superficielle
	Visuelle	Centrée sur la vision d'objets
<i>Parasomnie</i>	Hypnopompique	Hallucination pouvant avoir lieu au moment de l'éveil.
	Hypnagogique	Hallucinations qui ont lieu au moment de l'endormissement
<i>Intrapsychique</i>	Kinesthésique verbale	Diction de mots ou de phrases, que le sujet ne reconnaît pas comme étant les siens.

Figure 1: Récapitulatif des différentes hallucinations

2.2 Théories sur les mécanismes d'action

On ne connaît pas avec certitude tous les mécanismes des hallucinations bien que diverses théories soient proposées. Les théories neuropsychologiques font le lien entre l'hallucination et le fonctionnement cérébral. Les théories psychanalytiques quant-à-elles rapprochent le contenu de l'hallucination avec une régression infantile.

Le caractère hétérogène du phénomène hallucinatoire en fait une problématique pour donner un seul modèle explicatif complet (39).

2.2.1 Théories neuropsychologiques

2.2.1.1 L'approche neurochimique

Elle se base sur le fait que des toxiques et produits chimiques sont capables de produire des hallucinations et peuvent être des substances potentiellement hallucinogènes. Les molécules incriminées sont souvent agonistes de la sérotonine, de la dopamine, antagoniste des récepteurs NMDA au glutamate voir aussi des récepteurs cholinergiques muscariniques. De ce fait, les hallucinations seraient liées à des troubles de la neurotransmission cérébrale.

Des articles de la littérature sur les hallucinations explique que :

- Dans les hallucinations déclenchées par des mécanismes, impliquant aussi le récepteur 5-HT_{2A}R (44), comme le font certaines drogues hallucinogènes (par exemple le LSD), l'individu serait conscient d'halluciner (on parle alors d'hallucinose et de « méta conscience »).
- Dans les hallucinations impliquant la dopamine (qualifiées de psychotiques), la perspicacité semble perdue. Certaines drogues psychostimulantes activent le récepteur de la dopamine D₂ (45).
- L'antagonisme des récepteur NMDA au glutamate est une proposition plus récente pour expliquer certaines hallucinations. Il a été montré que de nombreux gènes de prédisposition à la schizophrénie impliquaient ces récepteurs (44)

Neurotransmetteurs Impliqués	Rôles	Récepteurs impliqués et mécanismes	Exemples de médicaments concernés
Sérotonine	Gestion des humeurs. Associée à l'état de bonheur	Hyperactivation des 5HT2A-R → ↑ de l'activité de la sérotonine dans les régions sous-corticales du cerveau	ISRS, ISRSN, poison du fuseau vinca-alcaloïde, indométacine, tramadol, méthadone...
Dopamine	Renforce la sensation de plaisir, active le système de récompense et rôle dans la motivation et la prise de risque	Hyperactivation des D2-R → ↑ de l'activité de la dopamine dans le striatum	Psychostimulants/sympathomimétiques d'action centrale, antiparkinsoniens, certains neuroleptiques (activité agoniste D2 partielle)
Glutamate	Rôle dans les fonctions cérébrales d'apprentissage et de mémorisation. Neurotransmetteur excitant pour les neurones	Blocage des NMDA-R au glutamate → ↑ de la dopamine dans le striatum	Kétamine, dextrométorphan, fluoroquinolones

Figure 2 : Principaux neurotransmetteurs impliquées dans les hallucinations

On retrouve d'autres neurotransmetteurs impliqués comme le GABA et l'acétylcholine :

- GABA : Les hallucinations s'expliqueraient par l'inhibition de la transmission du GABA (dose dépendante). C'est pourquoi une hypothèse actuelle est que les bêta-lactamines peuvent déclencher des hallucinations en raison des similitudes entre la structure de l'anneau des bêta lactames et de ce neurotransmetteur. (104)
- L'Acétylcholine : en l'absence d'acétylcholine corticale, l'information intrinsèque et sensorielle, qui est constamment traitée au niveau subconscient, entre dans la « conscious awareness » ce qui signifie que l'information devient réelle pour le patient. Ceci est compatible avec la capacité des drogues anti-muscariniques administrées de façon médicale ou récréative d'induire des hallucinations visuelles (46).

2.2.1.2 L'approche neurologique

Elle établit des liens entre le type d'hallucination et des structures du cerveau, comme les zones sensorielles ou celles impliquées dans les états oniriques (39). Les modèles proposés font intervenir des phénomènes de désafférentation/désensibilisation, d'excitation directe de certaines zones du cortex cérébral (épilepsies), ou de dissociation du mécanisme du rêve (lésion cérébrale, narcolepsie...). La suppression

ou la dénaturation du message afférent dans un canal sensoriel libère l'image mentale du contrôle exercé normalement par le « réel » (35).

Un article de la littérature propose à partir de la physiopathologie une classification des causes neurologiques tout en précisant son caractère hypothétique :

- Les hallucinations par activation directe du cortex :
 - o Concernant les migraines, le mécanisme habituellement retenu est celui d'une onde de dépolarisation progressant lentement (à 3 mm/minute) sur le cortex visuel primaire : on parle de dépression corticale envahissante. Cette onde de dépolarisation activerait de manière séquentielle des neurones sensibles aux stimuli visuels
 - o Concernant l'épilepsie, les hallucinations visuelles élémentaires et les illusions (métamorphopsie, dyschromatopsie) peuvent avoir une origine occipitale, mais aussi occipito-temporale et temporale antéro-médiale, alors que les crises visuelles complexes ne concernent jamais la cause occipitale sinon les deux autres causes.
 - o Certains états de rêve sont caractérisés par des crises « expérientielles » au cours desquelles le sujet revit une expérience du passé, avec un contenu visuel et/ou auditif et des éléments autobiographiques et affectifs de sa mémoire. Les stéréo-encéphalogrammes ont montré l'implication d'un réseau épileptogène en lien avec l'amygdale, l'hippocampe et du cortex rhinal.

- Les hallucinations par phénomènes de désafférentation :

L'hypothèse retenue est la libération d'une activité corticale intrinsèque par la suppression ou la dénaturation du message afférent dans un canal sensoriel. (35)

- Les dissociations du mécanisme de rêve :

Il y a le postulat d'une dissociation entre les mécanismes du rêve et ceux appartenant au sommeil : « *L'halluciné pédonculaire est donc un rêveur éveillé ou insuffisamment endormi, un sujet dont la fonction hypnique profondément troublée a été dissociée par le caprice d'une désorganisation anatomique* ». (46)

2.2.2 Théories psychanalytiques

Freud associe les hallucinations comme correspondant à un retour de ce qui est refoulé au niveau conscient comme une sorte régression au stade infantile. « L'hallucination est alors une projection de soi dans l'extérieur ». (39)

Freud est aussi à l'origine de la problématique de « l'hallucination négative ». Elle désigne le fait de ne pas percevoir un objet existant, quelle que soit sa position, son intensité... Il y aurait donc une hallucination positive ou *perception sans objet*, et une hallucination négative, *objet sans perception*, présente dans l'environnement mais « effacée » dans la conscience du sujet.

Peu nombreuses dans la littérature, on retrouve certaines explications :

- L'hypophosphatémie a été associée aux hallucinations visuelles en l'absence de délire. Elle est déjà connue dans le sevrage des patients atteints d'alcoolisme chronique. L'épuisement du phosphate intracellulaire provoquerait un dysfonctionnement neuronal et pourrait contribuer à la pathogénèse des hallucinations visuelles dans certains états confusionnels toxiques résultant d'infections et de défaillances d'organes associés à cette hypophosphatémie (47).
- Certains scientifiques ont proposé un modèle alliant déficits mnésiques et exécutifs à l'origine de l'émergence des hallucinations. Ils pensent qu'un déficit du contrôle inhibiteur intentionnel associé à des survenues de souvenirs auditifs non pertinents serait à l'origine des hallucinations chez des patients souffrant de schizophrénie.

Normalement, le contrôle inhibiteur volontaire permet de séparer de manière consciente les associations mentales et les souvenirs notamment auditifs non pertinents qui traversent notre esprit, le but étant de tenir une conversation cohérente. Chez les patients souffrant de schizophrénie, ce défaut d'inhibition aurait pour conséquence la survenue d'éléments auditifs inopportuns donnant naissance aux hallucinations. Ces souvenirs sont souvent partiels du fait d'un dysfonctionnement des processus intentionnels de « *binding* », soit lors de l'encodage, soit lors de la récupération. Ceci expliquerait le sentiment d'étrangeté fréquemment rapporté par les patients.

Des données d'imagerie cérébrale étayent ces résultats, mettant en évidence l'activation du lobe temporal médian (incluant l'hippocampe et le parahippocampe) durant la période des hallucinations. Ces régions sont impliquées respectivement dans les processus de rappel en mémoire à long terme et la contextualisation des souvenirs. Plusieurs études rapportent également une désactivation de cette région dans les secondes précédant le phénomène hallucinatoire (48)

- Le sommeil paradoxal met en jeu le système des pointes ponto-géniculoccipitales ou PGO (35). Certains scientifiques émettent l'hypothèse que ces PGO auraient un rôle dans les hallucinations apparaissant au cours de l'éveil et de l'endormissement. En effet durant une des caractéristiques fondamentales de l'insomnie est l'augmentation importante des PGO pendant ces phases de sommeil et on retrouve chez le chat des comportements de type hallucinatoire dans ces conditions (49).

Ce mécanisme peut échapper au contrôle qu'exerce sur lui le dispositif qui gouverne le sommeil, de telle sorte que, lors de l'endormissement (hallucinations hypnagogiques) ou au moment du réveil (hallucinations hypnopompiques), une imagerie mentale peut surprendre un sujet normal encore ou déjà éveillé.

Les hallucinations ne sont pas dues uniquement aux pathologies psychiatriques. 1% des personnes souffrants d'hallucinations souffrent de pathologies psychiatriques chroniques (47).

2.3 Étiologies des hallucinations

Qu'elles soient auditives, visuelles, ou sensorielles, les hallucinations touchent 10 à 25% de la population (46). Les causes sont multiples :

- ➔ Antécédents psychiatriques (1% des hallucinations totales sont dues à des pathologies psychiatriques chroniques) : on retrouve les hallucinations dans la schizophrénie, les troubles psychotiques brefs, les bouffées délirantes, la bipolarité, la psychose hallucinatoire chronique, les délires hallucinatoires, certaines dépressions aiguës avec une composante psychotique, l'anxiété (50) et la dépression notamment chez l'enfant (31), le handicap psychique, les troubles mnésiques, les personnalités timides et/ou réservées, le post partum.
 - Environ 70% des patients schizophrènes ont eu des hallucinations. Les hallucinations les plus courantes chez ce type de patient sont auditives, puis visuelles. Les hallucinations tactiles, olfactives et gustatives sont signalées moins fréquemment. Dans 25 % des cas, les hallucinations deviennent résistantes aux traitements pharmacologiques et se chronicisent. L'altération de la qualité de vie des patients schizophrènes peut conduire à la tentative de suicide (35).
 - La dépression sévère s'accompagne parfois d'hallucinations auditives et visuelles en général relatifs à l'humeur dépressive du patient. Elles seraient l'expression d'une culpabilité rejetée.
 - On retrouve également des hallucinations auditives survenant dans la bipolarité. Les voix parlent généralement directement au patient et le contenu correspond à l'humeur anormalement agitée du patient.
 - Les symptômes des troubles du post-partum sont centrés sur les sentiments des femmes envers le nouveau-né ainsi que sur leur rôle de mère. Une mère qui a une hallucination durant le post partum peut entendre son bébé pleurer, entendre des voix lui disant de tuer son bébé ou l'accusant de ne pas être une mère compétente (51).
- ➔ Lésions organiques cérébrales et tumeurs : on retrouve alors plus d'hallucinations de type visuel cependant les néoplasmes du Système Nerveux Central (SNC) peuvent produire des hallucinations auditives chez 3 % à 10 % des patients (34). Les hémorragies et malformations artério-veineuses du cerveau. Des malformations dans le tegmentum pontis et le mésencéphale ont été associés à des hallucinations auditives avec des sons mécaniques, des bruits de coquillages notamment (34). Des scientifiques ont montré que certaines lésions du système nerveux central (sans qu'elles soient précisées) étaient à l'origine de syndromes hallucinatoires visuels comme l'hallucinose.
- ➔ Les événements de la vie tels que les deuils, les situations de stress, la perte d'un sens de manière transitoire et définitive.
- ➔ La consommation de drogue : amphétamine, cannabis, alcool, LSD, alcool,

champignons hallucinogènes :

- L'intoxication à la cocaïne et aux amphétamines provoquent souvent des hallucinations tactiles sous la forme d'insectes rampant sur la peau.
 - Les drogues psychédéliques, mescaline, ecstasy, LSD, psilocybine/psilocine, PCP (phencyclidine ou poudre d'ange) et dérivés entraînent une dépersonnalisation s'accompagnant d'illusions sensorielles et d'hallucinations visuelles avec des couleurs vives, comparable à un onirisme. Après administration répétée de ce type de drogues, certaines personnes peuvent ressentir un phénomène appelé « flashbacks », qui définit des récurrences spontanées d'illusions et d'hallucinations visuelles même lorsque le patient est dans la phase passive de sa consommation. Ce phénomène peut se produire des mois après la dernière prise (51).
 - Il est classique chez des patients alcooliques en situation de sevrage, de retrouver lors d'un prédélirium tremens, des hallucinations avec apparitions d'animaux (chat, chien, insecte, serpent, rat). Ces hallucinations sont assez effrayantes pour le patient. On retrouve également des hallucinations auditives avec des voix décrites comme étant plutôt accusatrices, menaçantes et critiques dirigées vers le patient. Les patients atteints d'hallucination alcoolique pourraient également entendre de la musique. (34)
- ➔ des troubles médicaux : troubles électrolytiques (Ca^{2+} , Na^+ , K^+) (52), déshydratation, hypoglycémie, hypoxie, infection, troubles endocriniens, encéphalopathies liées à l'insuffisance hépatique, les délirium tremens, l'insuffisance rénale, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, épilepsie, migraine avec aura, la dénutrition sévère, la fièvre, les antécédents cardiovasculaires avec surtout l'hypertension artérielle et les accidents vasculaires cérébraux AVC, la surdité, tumeurs cérébrales, syndrome de Charles Bonnet (SCB) sur fond de Dégénérescence Maculaire Liée à l'âge (DMLA), glaucome (31), l'amputation, le syndrome de Sjögren (53).
- A titre d'exemple, on retrouve dans la littérature le fait que les crises d'épilepsie partielles peuvent provoquer des hallucinations auditives avec perception de musique. Une étude a montré que 17% de 514 patients présentant souffrant d'épilepsie au niveau du lobe temporal ont eu des hallucinations auditives durant leur crises (34). De manière plus générale, les hallucinations générées par l'épilepsie dépendent de la zone impactée par la pathologie.
 - Lors d'une aura migraineuse, les symptômes visuels sont quasiment constants (dipopie, halo entourant des objets, décoloration, troubles visuospatiaux, obscurité, micro et/ou macroscopie etc) ... Des hallucinations olfactives d sagr eables associées à ces manifestations ont également été décrites comme symptôme initial d'une crise migraineuse (35). De même que l'épilepsie, les symptômes dépendant de la zone du cerveau qui génère la crise.
 - Les hallucinations dans la maladie de Parkinson sont une complication de la maladie et sont assez fréquentes. Elles sont la plupart du temps visuelles. La

physiopathologie n'est pas totalement connue. L'atteinte visuelle centrale (au niveau de l'intégration des données visuelles) semble avoir un rôle majeur. Cependant, d'autres mécanismes sont impliqués dans la survenue de ces hallucinations : le système visuel périphérique (donc la rétine), les voies régulatrices du cycle veille/sommeil et notamment celles du sommeil paradoxal (54).

- Les perceptions sans objet des ophtalmopathes et celles des otopathes sont la conséquence du phénomène de désafférenciation (au même titre que ceux ayant été amputés et souffrant d'hallucination). Ainsi, les hallucinations visuelles peuvent exister chez les aveugles et les hallucinations auditives chez les sourds. Ces hallucinations doivent être systématiquement recherchées, car elles sont rarement mentionnées spontanément, les patients ayant peur de passer pour « fous » et ont des difficultés à s'exprimer à ce propos.
- L'amputation : qui peut provoquer un syndrome du membre fantôme. Ces patients ont le sentiment de posséder encore leur segment de membre pourtant amputé. Ce trouble, décrit par Ambroise Paré, est très fréquent et toucherait 80 % de cette population. Le traitement ne se justifie que dans la minorité de cas où l'hallucination s'accompagne de douleurs fantômes invalidantes appelées « des douleurs de désafférenciation » (35).

➔ La cause génétique : Les antécédents familiaux de troubles psychotiques seraient un facteur de risque de psychoses Post Ictales (PPI) qui sont un groupe de psychoses épileptiques caractérisées par une clinique incluant des idées délirantes et des hallucinations auditives verbales et/ou visuelles (46).

Les individus porteurs d'une délétion 22q11 sembleraient être plus touchés par des troubles psychotiques semblant être schizophrénique, autistique ou épileptique. Il en est ainsi par exemple chez les sujets porteurs d'une délétion 22q11 (46).

➔ Les médicaments : ils peuvent causer ou aggraver des hallucinations notamment ceux ayant des propriétés : anticholinergiques, sympathomimétiques et sérotoninergiques. On peut aussi retrouver parmi les médicaments à risque des agonistes dopaminergiques utilisés dans la maladie de Parkinson, des antibiotiques et anti infectieux, des médicaments à visées cardiovasculaires, des antiépileptiques, des médicaments contre la maladie d'Alzheimer, des opioïdes, des anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS, des inhibiteurs de la pompe à proton. La revue Prescrire® alerte également des médicaments antabusés ainsi que ceux utilisés dans l'alcool-dépendance (55).

C'est le diagnostic clinique qui permettra de trouver la raison de l'hallucination. Il peut être complété avec des bilans sanguins et des examens de radiologie : scanner, imagerie par résonance magnétique IRM (30). Il ne faut donc pas toujours chercher une cause psychiatrique. Au comptoir, nous pouvons être confrontés à des plaintes de patients ayant expérimenté des hallucinations, il est intéressant de toujours rechercher une éventuelle cause iatrogène et de nous informer davantage sur les différentes classes à risque.

3. Les hallucinations iatrogènes

Par principe, la iatrogénie doit être une inquiétude des professionnels de santé lorsqu'ils rencontrent des troubles aigus en particulier chez un sujet à risque (personne âgée, enfant).

Seul 1% des sujets ayant des hallucinations souffre d'une affection psychiatrique chronique (46). Les autres sont cliniquement indemnes de toute pathologie psychiatrique. Ils souffrent d'une affection neurologique ou alors d'hallucinations induites par les médicaments et c'est ce que nous allons étayer dans cette partie.

Certains médicaments peuvent entraîner des troubles psychiques plus ou moins sévères avec parmi ces troubles, des hallucinations. Les posologies trop élevées et la susceptibilité particulière du patient (sujet âgé, sujet présentant des antécédents psychiatriques) sont des facteurs de risque.

Toutefois, pour imputer la responsabilité d'un médicament, la disparition des hallucinations à l'arrêt de la molécule demeure l'argument essentiel de l'étiologie iatrogène.

La fréquence des médicaments pour lesquels les hallucinations sont mentionnées dans le RCP est résumée comme ci-dessous :

Fréquence de l'effet indésirable	Nombre n de cas
Très fréquent	≥ 1 personne sur 10
Fréquent	$1/10 < n < 1/100$
Peu fréquent	$1/100 < n < 1/1000$
Rare	$1/1000 < n < 1/10\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Figure 3: Fréquence des effets indésirables en fonction du nombre de cas recensés

3.1 Matériels et méthodes

Pour ces recherches bibliographiques, je me suis appuyée sur les monographies française (Thériaque®, La Base de Données Publiques des Médicaments®) et internationales (Prescriber's digital Reference®). J'ai également appuyé mes recherches avec la littérature internationale (Pubmed® et ScienceDirect). Les mots clés ont été « hallucination » et la DCI des médicaments. Pour certains d'entre eux, l'ajout des noms commerciaux anglais m'a permis de trouver davantage de publications. Les spécialités commercialisées en France sont répertoriées par classe ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) selon la fréquence et le type d'hallucinations qu'ils provoquent.

3.2 Résultats

Cent quatre-vingt-deux médicaments issus de 12 classes ATC ont été incriminés. Ils sont représentés ci-dessous selon leur classe ATC de la moins touchée par les hallucinations à la plus à risque d'en provoquer. On voit que la classe la plus à risque est celle du système nerveux qui concerne les médicaments neurologiques et ceux utilisés à des fins psychiatriques, s'en suit celle du système respiratoire qui contient beaucoup d'antihistaminiques et puis celle des anti-infectieux

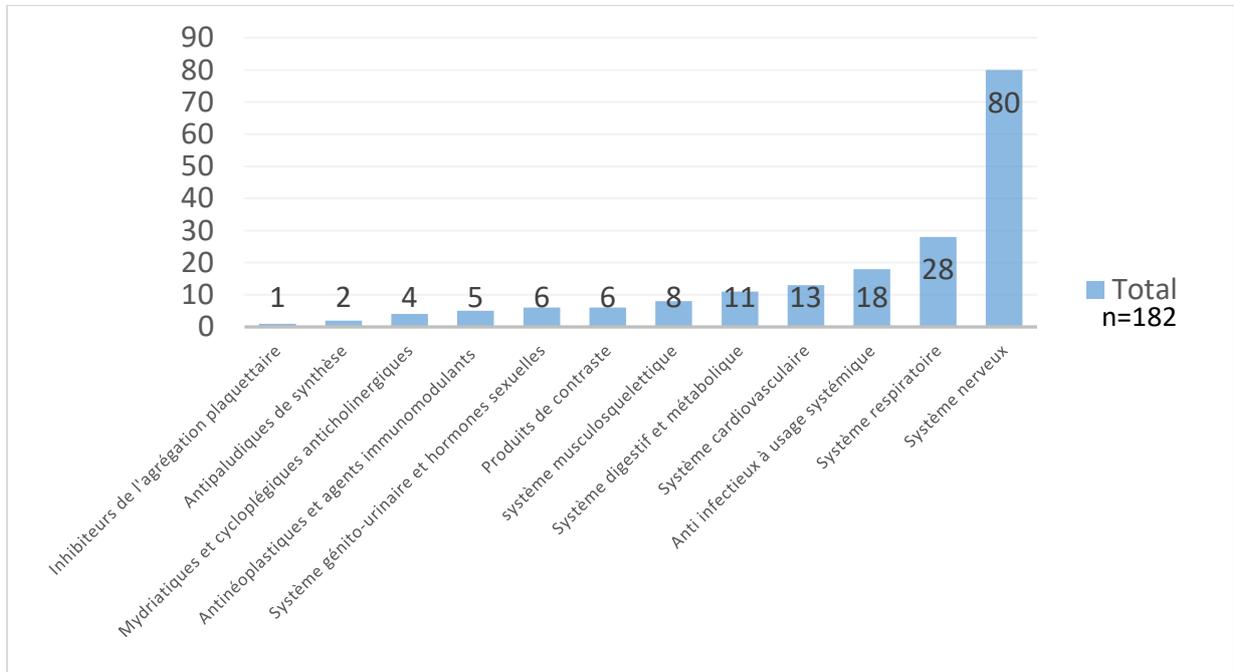


Figure 4: Répartitions des différents médicaments responsables des hallucinations en fonction de leur classe ATC

Environ la moitié des médicaments ont une fréquence indéterminée de provoquer des hallucinations et presque 80% ont une modalité sensorielle indéterminée : on ne sait pas à quel(s) sens les hallucinations touchent.

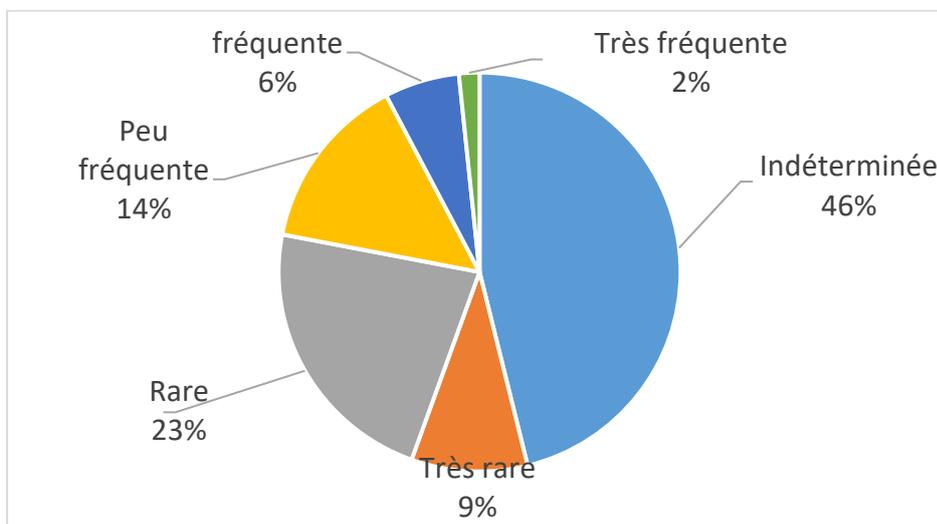


Figure 5 : Pourcentage des fréquences des hallucinations induites par les médicaments

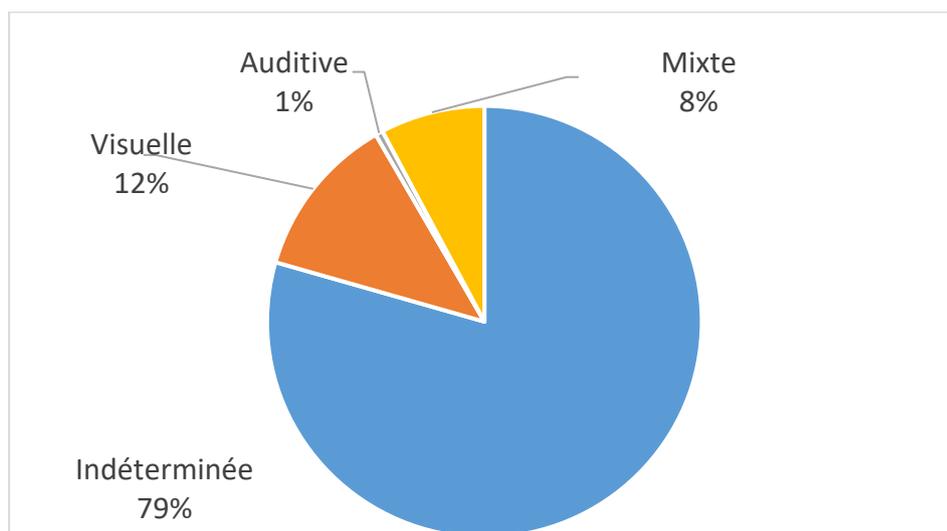


Figure 6: Pourcentage des modalités sensorielles des hallucinations induites par les médicaments

3.3 Système digestif et métabolisme

3.3.1 Antagonistes des récepteurs histaminiques de type 2

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Famotidine	Famotidine	Très rare	/
Nizatidine	Nizaxid®	Indéterminée	/
Ranitidine	Azantac®, Raniplex®,	Très rare	Visuelle, auditive

Les antihistaminiques de type 2 ou anti-H2 sont des médicaments antagonistes des récepteurs histaminiques de type 2. Ils agissent au niveau des cellules pariétales de l'estomac et diminuent sa sécrétion acide. Dans la littérature, on retrouve de nombreuses études montrant des complications neuropsychiatriques de ce type de médicament dont les hallucinations :

- Une 1^{ère} étude travaille sur le lien entre une toxicité du système nerveux central (psychose, agitation, hallucinations, délire, changements d'état mental, désorientation, confusion, irritabilité, hostilité) et les médicaments antagonistes des récepteurs de l'histamine de type 2. Les résultats montrent que tous les médicaments de cette classe sont impliqués. Les effets indésirables se produisent généralement pendant les 2 premières semaines de traitement et se résolvent dans les 3 jours suivant le retrait du médicament. L'incidence estimative de ce type d'effets indésirables est d'environ 0,2 % chez des patients consultants en ambulatoire et de 1,6 % à 80 % chez les patients hospitalisés. La cimétidine est le plus souvent associée à ce type de troubles. Cependant, il n'existe aucune preuve claire qu'un antagoniste des récepteurs h2 soit plus susceptible qu'un autre de provoquer de tels effets (56).
- Une 2^{nde} étude de cohorte aborde la vulnérabilité plus accrue des personnes âgées face à ce type de médicaments en comparant le risque d'altération de l'état mental des personnes âgées prenant des posologies standards ou des

posologies plus faibles d'antihistaminiques de type 2 (57). Dans l'étude, 90% de ces patients ont reçu des doses standards. Les doses standards étaient associées à un risque plus élevé d'hospitalisation avec des altérations de l'état mental et des tomodensitométries réalisées en urgence (0,98% vs 0,74% pour les doses plus faibles). La présence d'insuffisance rénale chronique chez certains des patients n'a pas augmenté de manière significative l'apparition de risques mentaux : une dose standard peut, chez la personne âgée, être associée à une légère augmentation de troubles psychiatriques (en utilisant la neuroimagerie) même en l'absence de d'insuffisance rénale chronique. Selon l'étude, ce risque peut être évité en initiant les personnes âgées à utiliser de faibles doses d'antihistaminiques et en augmentant la dose si nécessaire pour contrôler les symptômes du reflux gastroœsophagien.

A propos de la ranitidine, les troubles neuropsychiatriques seraient peu fréquents (inférieurs à 1%) et similaires à ceux rapportés avec la cimétidine, à savoir : confusion, désorientation, hallucinations et délire (58). D'après l'étude, ces effets indésirables sont surtout apparus chez les patients gravement malades et polymédicamentés ainsi que chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique chronique. Le lien de causalité avec la ranitidine est, selon les chercheurs, difficile à établir : se pose alors la question de la responsabilité cholinergique ou histaminique de cette molécule.

Concernant la famotidine, on retrouve également le cas d'un homme de 77 ans qui prenait de la Ranitidine pendant plusieurs années pour traiter sa dyspepsie. Les prescripteurs ont modifié son ordonnance par de la famotidine à un dosage de 20 mg deux fois/jour. Le patient a depuis développé des désordres mentaux à titre de confusion, désorientation, et cauchemars. Les symptômes se sont dissipés après 2 jours d'arrêt de la famotidine. Il a repris ce médicament quelque temps après et a expérimenté les mêmes symptômes avec en plus des hallucinations visuelles. On lui a prescrit ensuite du lansoprazole, et ses symptômes ont de nouveau disparu et ne se sont pas reproduits. Huit autres cas similaires avec de la Famotidine par voie intraveineuse ont été retranscrits avec des patients qui ont dû être hospitalisés. L'article montre une nouvelle fois la vulnérabilité particulière des personnes âgées. (59).

Dans la base de données internationale Vigilize®, il y a 823 cas (au 28/08/2020) d'hallucinations sous antihistaminiques de type 2. La population la plus touchée est celle des femmes âgées de plus de 75 ans. Les molécules les plus à risques sont :

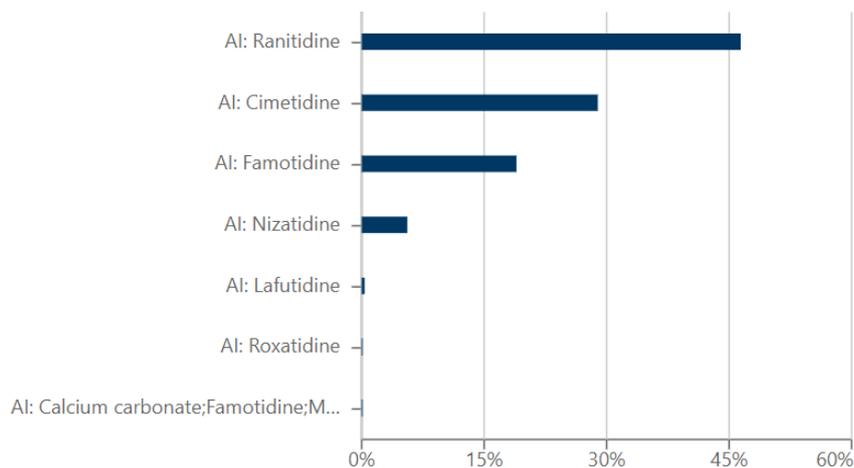


Figure 7: Les anti h2 les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.3.2 Inhibiteurs de la Pompe à Proton

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Ésoméprazole	Inexium®	Très rare	/
Lansoprazole	Lanzor®, ogast®, ogastoro®,	Rare	Visuelle
Oméprazole	Mopral®, zoltum®	Très rare	/
Pantoprazole	Eupantol®, Inipomp®, Ipraalox®, Pancristole®, Pantoloc®, Pantozol®	Indéterminée	/

Les inhibiteurs de la pompe à protons ou IPP ont pour action de réduire l'acidité gastrique en agissant sur la pompe à protons H⁺/K⁺ATPase. Les hallucinations sont des effets indésirables qui leur sont rarement attribuées. Ce sont des médicaments relativement bien tolérés.

Un article espagnol aborde cependant le lien entre une prise orale d'oméprazole sur du long terme avec l'apparition d'hallucinations. Il est dit que ce médicament est la plupart du temps bien toléré et provoque peu d'effets indésirables mais qu'il peut parfois être associé à des délires avec des hallucinations visuelles et auditives et que la plupart des cas relatés concernent des personnes âgées (entre 77 et 92 ans) (60).

On retrouve plusieurs cas cliniques concernant l'oméprazole :

- Celui d'une femme de 92 ans, polymédicamentée, et qui a entendu des voix ainsi que des chants. Elle avait pour antécédent bronchopathie pneumo obstructive, une hernie hiatale et un diabète de type II. Après analyse des médicaments, la responsabilité de l'oméprazole a été retenue et les médecins ont décidé d'arrêter ce médicament et de prescrire la rispéridone en solution orale (que sa fille a malencontreusement administrée en collyre). 24 heures après les hallucinations auditives ont tout de même disparu (61).

- Celui d'un homme de 77 ans souffrant de gastrite, qui a développé une psychose après avoir reçu un traitement d'oméprazole en intraveineux. Il a présenté des hallucinations tactiles, qui ont disparu complètement dans les 2 jours suivant l'arrêt du traitement (61).
- Également, le cas d'un homme de 36 ans ayant une hernie hiatale et souffrant dyspepsie. Cet homme n'avait pas d'antécédents psychiatriques ni de déficit auditif. Il avait depuis peu de temps un reflux gastro œsophagien et s'était vu prescrire de l'oméprazole à un dosage de 40mg/jour. 2 jours après, le patient a commencé à entendre les voix de ses proches qui l'insultaient. Ces hallucinations auditives arrivaient de manière intermittente durant les 6 semaines au cours desquelles le patient prenait ce médicament. Elles ont disparu 4 jours après l'arrêt du traitement. Le patient s'est ensuite vu prescrire un nouvel IPP : l'ésoméprazole, sans que les hallucinations réapparaissent (60).

Une étude portugaise menée sur 410 patients a mis en évidence un lien entre la prédominance du syndrome de Charles Bonnet (CBS) et les patients souffrant de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et qui ont pris des IPP oraux (62). Pour rappel, Le CBS consiste en des hallucinations visuelles complexes survenant chez des sujets âgés qui ne présentent pas de troubles mentaux. La conclusion de l'enquête est que la prédominance de CBS chez les patients souffrant d'une DMLA est élevée et affecte principalement des personnes âgées ayant une acuité visuelle pauvre mais aussi que les IPP semblent augmenter le risque de développement d'hallucinations indépendamment du degré de perte visuelle. Normalement, ces médicaments ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique. Le mécanisme d'action proposé par ces chercheurs est que chez les patients présentant une dégradation de la barrière hémato-rétinienne, les IPP peuvent être en mesure d'accéder à la rétine et de perturber sa fonction provoquant ainsi des hallucinations visuelles.

Dans la base de données internationale Vigilize®, il y a 791 cas (au 28/08/2020) d'hallucinations sous IPP. La population la plus touchée est celle des femmes âgées de plus de 75 ans. Les molécules les plus à risques sont :

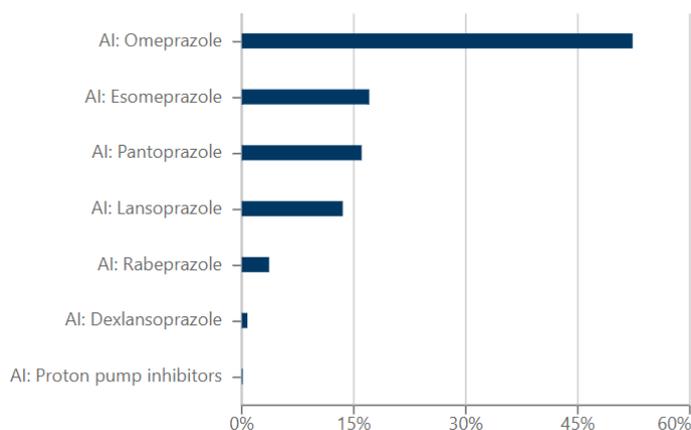


Figure 8: Les IPP les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.3.3 Anticholinergiques

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Atropine		Indéterminée	/
Bromure de clidinium +chlordiazépoxyde	Librax®	Indéterminée	/
Scopolamine	Scoburen®, Scopoderm®	Indéterminée	/

Les médicaments anticholinergiques sont issus de plantes appartenant à la famille des Solanacées et contenant des alcaloïdes tropaniques. Ils ont été utilisés à diverses fins médicinales et toxiques pendant des millénaires. Ces médicaments traversent facilement la barrière hémato-encéphalique et sont des antagonistes compétitifs des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine. Ils modulent ainsi le système nerveux central en provoquant des effets parasympatholytiques. Actuellement ils sont utilisés pour traiter les vomissements et les nausées, la bradycardie, en traitement des colopathies spasmodiques, anesthésie générale, en ophtalmologie et comme antidote des gaz de combat.

Ces médicaments provoquent de puissants effets centraux psychotropes à titre d'altération de l'humeur, d'hallucinations notamment visuelles (63) voir auditives (64), d'euphories, de délires et de déficits cognitifs. Ils provoquent également des symptômes périphériques comme une mydriase bilatérale, des troubles de l'accommodation, une sécheresse de la bouche et des muqueuses, une tachycardie, une hyperthermie, une rétention urinaire voir un coma et même la mort par dépression respiratoire : c'est l'ensemble de tous ces symptômes qu'on appelle le syndrome anticholinergique.

L'atropine et la scopolamine peuvent déclencher un syndrome anticholinergique et ce même à des doses thérapeutiques, les patients prenant ces médicaments sont plus à risque de développer l'ensemble des symptômes cité ci-dessus surtout lorsqu'ils consomment également d'autres médicaments avec des effets anticholinergiques comme les antihistaminiques, les antidépresseurs tricycliques et les somnifères. (65). Toutefois le RCP de ces molécules note que les hallucinations témoignent souvent d'un surdosage.

Un article de la littérature précise que des hallucinations sont apparues à la suite d'une injection intraveineuse d'atropine intraveineuse chez un patient et qu'elles étaient visuelles et ont persisté pendant 11 jours. Elles n'étaient présentes que lorsque les yeux étaient fermés et étaient associées à des rêves accrus et à un sommeil perturbé. Le patient est cependant resté lucide (on parlera plutôt d'hallucinoïse). Ces hallucinoïses ont une certaine ressemblance avec les hallucinations hypnagogiques d'après l'article (66).

Le *Datura Stramonium* est une plante hallucinogène en raison de ses concentrations importantes d'alcaloïdes toxiques tels que l'atropine, l'hyoscyamine et scopolamine. L'abus du *Datura* est fréquent chez les adolescents en raison de ses effets hallucinatoires. Toutefois, l'empoisonnement accidentel par des aliments contaminés peut aussi arriver chez des enfants notamment. L'ingestion d'une petite quantité même peut causer de graves symptômes du système nerveux central. Un petit garçon de 8 ans s'est présenté aux urgences pédiatriques en présentant des hallucinations visuelles, un état agressif et des délires suite à la prise accidentelle de cette plante

(67).

On retrouve également dans la littérature le cas d'une intoxication malveillante par de la scopolamine inhalée par mouchoir imprégné sur un individu sain, naïf vis-à-vis de la prise de stupéfiants. Le délai d'apparition des signes est de l'ordre de 10min puis ils se sont aggravés pour atteindre la catatonie en une demi-heure. Cet état a duré près de 5h. La phase de récupération a été marquée une agitation et des hallucinations. La durée du syndrome anticholinergique a été de 6 heures. Au bout de 7 heures on a observé un retour à une conscience normale (68).

3.3.4 Stimulants de la motricité intestinale

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité Sensorielle
Métoclopramide	Migpriv®, Primperan®, Prokinyl®	Peu fréquent	/

Le métoclopramide un neuroleptique antiémétique antagoniste de la dopamine. Il est souvent associé à des effets indésirables neuropsychiatriques : désordres de mouvement, dysrégulation d'humeur, anomalies comportementales et hallucinations.

La prévalence estimée de ce type d'effets varie de manière conséquente selon les différentes populations de patients, allant de moins de 1 % dans la population générale à 50 % dans les populations les plus à risque : les diabétiques, les personnes âgées et les personnes de sexe féminin (69).

On retrouve à titre d'exemple 2 rapports de cas d'hallucinations qui sembleraient liées à l'arrêt du métoclopramide :

- Celui d'un homme taïwanais de 74 ans qui a été traité de façon chronique avec du métoclopramide 5 mg 4 fois par jour pendant 6 mois.
- Celui d'un 2nd patient également taïwanais et âgé de 65 ans, traité avec du métoclopramide 5 mg 4 fois par jour pendant 3 mois.

Après l'arrêt du métoclopramide, les patients ont, tous deux, développé des hallucinations et des illusions. Ces 2 cas illustreraient une hypersensibilité induite par le métoclopramide, antagoniste dopaminergique. L'administration chronique de ce médicament pourrait induire une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques. Les complications de la thérapie à long terme de métoclopramide devraient être plus sérieusement considérées et les cliniciens devraient essayer de traiter les patients avec la plus faible dose efficace de médicament pour la période thérapeutique la plus courte afin de diminuer ces risques d'hallucinations (70).

Un autre cas d'un patient âgé de 30 ans et qui a développé inquiétude, agitation, idée suicidaire et meurtrière suivant une prise brève de metoclopramide interroge les chercheurs d'autant plus que le patient a développé une nouvelle fois une agitation mais sans idée meurtrière suite à la prise orale d'un antidépresseur sérotonergique une semaine plus tard. Ceux-ci suggèrent donc que ces symptômes sont dus à l'antagonisme de la dopamine et l'agonisme sérotoninergique partiel 5-HT4 du métoclopramide. En effet, la dopamine joue un rôle clé dans la régulation de l'humeur, et son antagonisme dans le striatum peut causer une dysphorie semblable à la dépression de la maladie de Parkinson. Les symptômes d'hallucination peuvent également être dus à l'action agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques de ce

médicament (69).

Selon la base de données internationale Vigilize®, il y aurait 273 cas d'hallucinations sous métoprolol (au 16/02/2020). La population la plus touchée est celle des jeunes femmes (entre 18 et 45 ans).

3.4 Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité Sensorielle
Acide acétylsalicylique +clopidogrel	Duoplatin®	Très rare	Auditive musicale ou verbale

Dans la littérature, l'acide acétylsalicylique a été associé à de nombreuses reprises à des hallucinations auditives verbales ou musicales. On retrouve dans un article la mention de 18 cas d'hallucinations auditives musicales ou d'acouphènes attribuables à l'utilisation de ce médicament. (71)

Une étude comparative des causes possibles d'acouphènes et d'hallucinations verbales ou musicales a analysé 1 000 patients provenant d'une clinique de neurologie cognitive. Les résultats montrent que 6,9% ont expérimentés des acouphènes et 0,9% des hallucinations auditives (72). Dans l'échantillon des personnes atteintes d'hallucinations, la plupart des patients étaient des femmes ayant consommé de l'acide acétylsalicylique en tant qu'antiplaquettaire. Selon les connaissances actuelles, l'acide acétylsalicylique à forte dose ou à long terme mène à l'apoptose de neurones du ganglion spiral (donc des neurones qui forment le nerf cochléaire), ayant pour résultat une hypoacousie soit une baisse de l'acuité auditive et/ou des acouphènes, qui sont réversibles dans beaucoup de cas et que cette baisse auditive est un facteur de risque pour les hallucinations verbales et musicales. Cependant, l'étude considère que la taille de l'échantillon n'est pas significative et qu'on peut ne peut en tirer de réelles conclusions.

Concernant le clopidogrel, on retrouve 2 cas dans la littérature :

- Celui d'une femme caucasienne de 83 ans, hospitalisée en vue d'une chirurgie endovasculaire. Elle a pour antécédents une maladie coronarienne, une sténose aortique, une fibrillation auriculaire, de l'hypertension artérielle, une bronchopneumopathie chronique obstructive et une dépression. Après la chirurgie, on lui a prescrit du clopidogrel à un dosage de 75 mg quotidiennement. Cinq heures après, elle a commencé à avoir des hallucinations auditives et visuelles. Elle a déclaré qu'elle entendait des voix persistantes de gens qui lui disaient qu'ils allaient la tuer. La patiente et sa famille ont déclaré plus tard que cette dernière avait déjà eu une expérience similaire avec le clopidogrel. Le médicament a été arrêté le lendemain et les symptômes se sont rapidement atténués (73).
- Celui d'un homme de 58 ans adressé en cardiologie par son médecin traitant pour essoufflement sur effort. Celui-ci a été traité par la pose d'un stent. Il a

également reçu la dose de charge de 600 mg de clopidogrel 2 heures avant la pose du stent puis s'est vu prescrire 75 mg à prendre tous les jours par la suite. Les médicaments concomitants que prenait le patient comprenaient le bisoprolol, l'atorvastatine, le mononitrate d'isosorbide, le furosemide, le ramipril, l'insuline, la metformine et la gabapentine. Dans les 48 h après la prise de clopidogrel, le patient a rapporté des hallucinations visuelles à titre d'apparitions fantomatiques marchant devant lui. De sa propre volonté le patient a cessé de prendre le clopidogrel et dans les 24 h les hallucinations résolues. Les médecins ont par la suite prescrit de la ticlopidine et aucune hallucination n'est survenue par la suite (74).

Le mécanisme exact des hallucinations par le clopidogrel est inconnu cependant les chercheurs suggèrent une implication du récepteur P2Y12 (73). Les effets pharmacologiques de ce récepteur impliquent des nucléotides d'adénosine et d'uridine. La réduction de l'adénosine a été associée à une augmentation de l'activité de la dopamine et le glutamate. Cet effet expliquerait la nécessité que les professionnels de santé soient conscients des hallucinations que produiraient ce médicament.

Le dipyridamole est un agent antiplaquettaire et vasodilatateur utilisé pour la prévention secondaire des AVC ischémiques et ischémiques transitoire. Il est soit utilisé seul soit en association avec de l'acide acétylsalicylique. Nous retrouvons dans la littérature le cas d'une femme âgée de 83 ans qui avait développé des hallucinations musicales quelques jours après le début de son traitement au dipyridamole (75). Son évaluation psychiatrique et neurologique était par ailleurs sans particularité. Suite à l'arrêt du médicament, les hallucinations ont cessé en quelques jours.

D'après la base de données internationales Vigilyze®, il y a 727 cas d'hallucinations sous antiagrégants plaquettaires (au 28/08/20). La population la plus touchée est celle des femmes de plus de 75 ans. Les molécules les plus à risque sont :

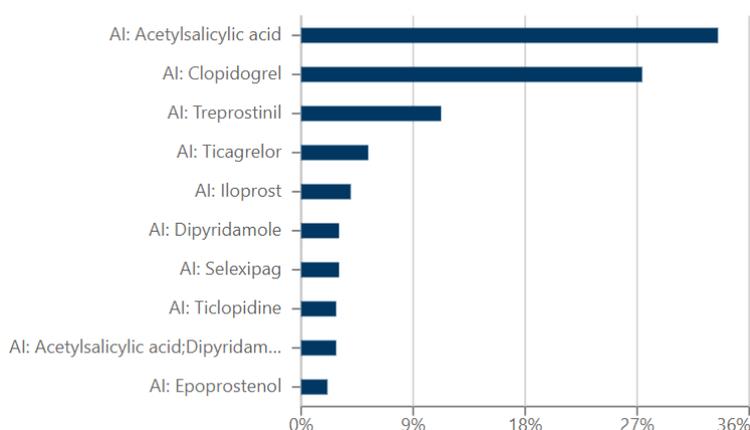


Figure 9: les anti-agrégants plaquettaires les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.5 Système cardiovasculaire

3.5.1 Antiarythmiques

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité Sensorielle
Flécaïnide	Flecaine®	Rare	/
Digoxine	Digoxine Nativelle®, Hemogoxine Nativelle®	Indéterminée	/

Les agents antiarythmiques sont utilisés pour supprimer les troubles du rythme cardiaque tels que la fibrillation auriculaire, le flutter auriculaire, la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire.

Concernant la flécaïnide, on retrouve dans la littérature :

- Le cas d'une femme de 83 ans avec une fibrillation auriculaire, traitée avec de la flécaïnide à 150 mg 2 fois par jour et qui est admise à l'hôpital pour confusion croissante avec hallucinations. Le bilan sanguin était normal. Un diagnostic de toxicité de flécaïnide a été posé basé sur les résultats d'ECG de la patiente et sur le dosage dans le sang de ce médicament qui était de 1 000 ug/l alors que la moyenne est de 200 à 800 µg/l (76).
- Le cas d'un homme de 65 ans hospitalisé pour un infarctus du myocarde et qui a développé une fibrillation ventriculaire 10 jours après son admission. Il a été traité par lidocaïne intraveineuse puis amiodarone mais cela n'a pas permis de stopper sa tachycardie ventriculaire. Les prescripteurs ont alors rajouté de la flécaïnide par voie intraveineuse (en bolus, puis 0,25 mg/kg/h pendant 15 heures) suivi de flécaïnide par voie orale (200 mg 2 fois par jour). La fibrillation ventriculaire a d'abord été neutralisée puis est revenue moins de 3 jours après. Les médecins ont ajouté alors à nouveau de la flécaïnide intraveineuse à la même dose que durant la première administration. Huit heures plus tard, le patient a développé des hallucinations visuelles qui impliquaient des visions de membres de sa famille et des objets imaginaires qu'il tenait à sa portée (77). La persistance de ces effets a nécessité de remplacer la flécaïnide par de la disopyramide avec des résultats satisfaisants. La concentration en flécaïnide dans le sérum s'est avérée être 2500 ug/l. Dans les 10 heures suivant le retrait de la flécaïnide, les hallucinations se sont calmées.

L'article informe également sur le fait que la flécaïnide à une demi-vie plasmatique qui va de 12 à 27 heures mais qui peut être prolongée chez les patients présentant une fonction rénale diminuée. L'expérience suggère que des quantités significatives de flécaïnide peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique quand les concentrations sont élevées dans le sang et provoquer hallucinations visuelles. Des effets similaires ont été rapportés avec le tocainide (78) et la lidocaïne (79).

Concernant la digoxine, on retrouve le cas d'une femme de 91 ans pour qui on a prescrit ce médicament à un dosage de 0.25 mg pour soigner une fibrillation auriculaire. Cette femme avait pour antécédent une insuffisance rénale avec une créance de la créatinine à 18 ml/min. Au cours des 2-3 semaines suivant la prise de

digoxine, elle a eu plusieurs symptômes digestifs ainsi qu'une vision enneigée et floue, une photopsie, une dyschromatopsie, des hallucinations visuelles formées préexistantes aggravées et des illusions proprioceptives. L'intoxication par la digoxine a été confirmée par un niveau de digoxine plasmatique de 5700 ug/ml (normes allant de 800 à 2000 ug/ml). Après arrêt de la digoxine, les hallucinations se sont résolues en quelques jours. (80)

La toxicité de la digoxine sur le système nerveux central serait plus commune chez les personnes âgées. On retrouve une variété de complications neuropsychologiques dues à ce médicament : hallucinations visuelles et auditives, idée paranoïaque, névralgie trigéminal, dépression. Elles peuvent se produire même lorsque les niveaux de digoxine plasmatique sont dans la norme (81).

Dans un essai croisé randomisé en double aveugle, l'efficacité du lorcaïnide, à une dose de 100 mg 3 fois par jour, a été comparée à celle d'un placebo pour le traitement des extrasystoles ventriculaires stables. L'étude montre de bons résultats thérapeutiques mais certains des 20 patients de l'étude ont rencontré des hallucinations (82).

Dans la base de données internationale Vigilyze®, il y a 453 cas d'hallucinations sous antiarythmiques (au 16/02/20). La population la plus touchée est celle des hommes âgés de plus de 75 ans. Les molécules les plus à risques de provoquer des hallucinations sont :

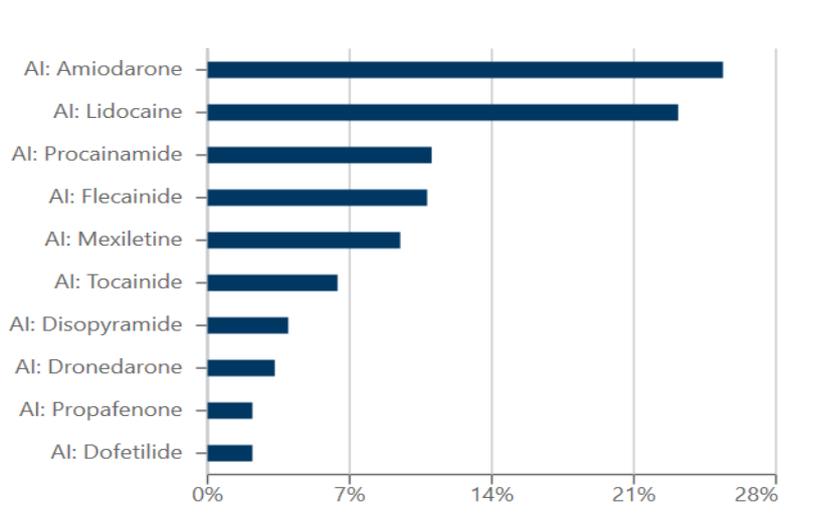


Figure 10: les antiarythmiques les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.5.2 Béta bloquants

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Acébutolol	Sectral®	Indéterminée	/
Aténolol	Tenormine®, Tenoretic®,	Rare	/
Bétaxolol	Kerlone®, Betoptic®	Très rare	/

Bisoprolol	Cardensiel®, Detensiel®, Lodoz®, Wytens®, Cosimprel®,	Rare	/
Céliprolol	Celectol®	Indéterminée	/
Métoprolol	Lopressor®, Seloken®, Logimax®, Selozok®	Très rare	/
Néбиволол	Nebilox®, Conebilox®,	Très rare	/
Propranolol	Avlocardyl®, Hemangioli®, Karnodyl®	Rare	/

Les bêta-bloquants sont utilisés en cardiologie car ils bloquent l'action des médiateurs du système adrénergique tels que l'adrénaline. Ils provoquent ainsi un effet chronotrope, bathmotrope, inotrope et dromotrope négatif). Les bêtabloquants peuvent provoquer des effets indésirables centraux et neuropsychiques, tels que vertiges, dépression, hallucinations, acouphènes, bourdonnement d'oreilles, céphalées, anxiété, troubles du sommeil, cauchemars, insomnies, somnolence.

La toxicité du SNC seraient dus aux actions des bêta-bloquants sur les bêta-adrénocepteurs dans le SNC, à l'effet antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques du cerveau et à certains effets stabilisateurs de la membranes (83). D'après plusieurs études, ces effets sont d'autant plus marqués si le bêtabloquant est lipophile :

- On retrouve une étude en double aveugle sur ce sujet dans laquelle on compare l'aténolol qui est un bêtabloquant hydrophile au métoprolol et propranolol qui sont eux lipophiles. Quatorze patients ayant pour antécédents des cauchemars ou des hallucinations se sont vus administrer des bêtabloquants. Le nombre total d'épisodes d'hallucination était significativement plus faible ($p < 0,01$) chez les patients recevant de l'aténolol que chez ceux recevant le métoprolol et le propranolol. Les résultats concluent que les bêta bloquants lipophiles métoprolol et propranolol sont significativement plus susceptibles de provoquer des cauchemars et des hallucinations (84).
- Dans une seconde étude, 4 bêta bloquants ont été comparés : le propranolol (hautement lipophile), le pindolol (modérément lipophile), le métoprolol (modérément lipophile) et l'aténolol (hydrophile). Les résultats de l'étude montrent, à quelques exceptions près, que l'incidence des effets secondaires du SNC tels que les troubles du sommeil, les rêves, les cauchemars et les hallucinations est plus basse avec l'atenolol et plus forte avec le pindolol et le propranolol (l'incidence des effets secondaires sur le système nerveux central chez les patients sous propranolol irait de 14,3 % à 17,5 %) (83) . Le Metoprolol occuperait une position intermédiaire (85).

Ces résultats est en accord avec l'observation pharmacocinétique que plus la molécule est hydrophile, moins elle se retrouve dans le tissu cérébral des animaux et de l'homme.

On a aussi retrouvé des cas d'hallucinations visuelles sous timolol en administration oculaire. Quatre patientes, ayant déjà diverses pathologies touchant le système nerveux central et présentant un glaucome, ont développé des hallucinations visuelles pendant leur utilisation de collyre de timolol. Les patientes étaient tous âgés et de sexe féminin. La résolution des symptômes a eu lieu à l'arrêt. Lors d'une seconde

administration, elles ont eu les mêmes effets une nouvelle fois, ce qui incante la responsabilité au timolol. (86). D'après les scientifiques, Il pourrait y avoir chez ces femmes une altération de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, ce qui augmente la toxicité du timolol. Cet effet indésirable est rare mais important et les cliniciens devraient porter une vigilance accrue sur l'utilisation de ce type de collyre dans la population âgée et ayant une pathologie du SNC.

Concernant le carvedilol, on a d'abord pensé que les nouveaux bêta-bloquants lipophiles comme lui avait un risque plus faible d'effets secondaires du SNC du fait des propriétés structurelles et des changements dans les niveaux de mélatonine plasmatique. En effet le carvedilol n'a pas d'effets sur la libération nocturne de la mélatonine contrairement aux autres bêtabloquants ce qui lui permettrait une meilleure tolérance (83). On retrouve cependant le cas d'un homme de 67 ans ayant des antécédents de diabète de type II, d'hypertension, d'hyperlipidémie, d'insuffisance cognitive légère, de cancer de la prostate et d'infarctus du myocarde. L'hypertension a été bien contrôlée avec l'association d'amlodipine et bédazépril. Les médecins ont donc rajouté du carvedilol. Quelques jours après son initiation, le patient a commencé à se plaindre de voir des gens et des animaux à son chevet surtout la nuit. Ceci a duré pendant 10 mois avant qu'il ne signale ces symptômes. Les hallucinations visuelles se produisaient dans la journée et semblaient empirer au fur et à mesure du temps qui passe. On lui a prescrit de la quétiapine à un dosage de 25 mg par jour, mais les hallucinations visuelles ont persisté. Ses autres médicaments étaient l'aspirine, la pravastatine, la vitamine D3, la saxagliptine, le glimepiride et l'alfuzosine. Aucune trace de drogue n'a été détecté par les examens. Le carvedilol a été arrêté et le patient a constaté une diminution de la fréquence et l'intensité des hallucinations visuelles pendant 2-3 semaines avant de disparaître complètement (83). Les hallucinations visuelles chez le patient ont pris quelques semaines pour s'arrêter. Ces résultats sont différents par rapport à ce qui a été rapporté avec d'autres bêta-bloquants lipophiles comme le métoprolol et le propranolol où les symptômes s'estompent quelques jours seulement après l'arrêt du médicament. Les scientifiques postulent que cela est dû au fait que le carvedilol à une demi-vie plus longue que le propranolol ou le métoprolol.

D'après la base de données internationales Vigilize®, Il y a 1360 cas d'hallucinations sous bêtabloquants (au 16/02/20). Les populations les plus touchées sont celles des femmes entre 45 et 64 ans et celles de plus de 75 ans Les molécules les plus à risques de donner des hallucinations sont :

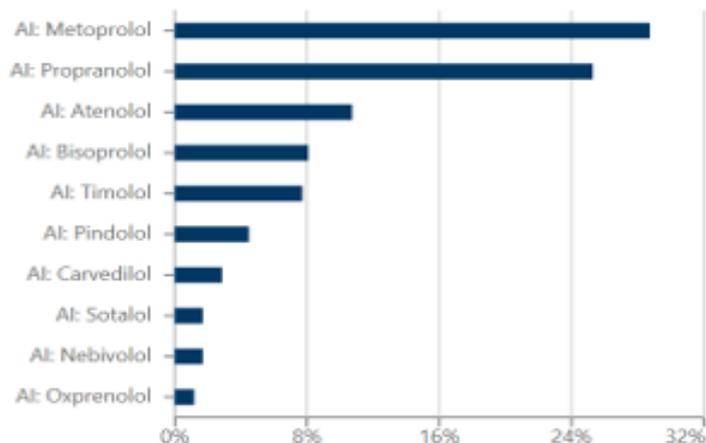


Figure 11: les bêtabloquants les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.5.3 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité Sensorielle
Lisinopril +hydrochlorothiazide	Prinivil®, Zestril® Prinzide®, Zestoretic®	Peu fréquente	/
Trandolapril +verapamil	Odrilk®, Tarka LP ®	Rare	/

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou IEC inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, ils ont ainsi une action hypotensive. Dans une revue de la littérature (87), certains mécanismes sont suggérés pour expliquer les hallucinations sous cette classe médicamenteuse :

- Ils inhiberaient l'enzyme responsable de la dégradation des peptides opioïdes endogènes dans le SNC. Ceci engendrerait des délires par augmentation du niveau des peptides opioïdes (avec de la beta endorphine). Le captopril aurait l'action inhibitrice la plus forte et serait le médicament le plus à risque (88) (87). Ce mécanisme est également soutenu par un rapport de cas documentant l'inversion d'une psychose supposément induite par le captopril avec de la naloxone (89).
- A plus court terme, ces médicaments augmenteraient la concentration d'acétylcholine au niveau du SNC et amélioreraient ainsi la cognition alors qu'à long terme, ces IEC augmenteraient les dépôts de plaques bêta-amyloïde au niveau du cerveau ce qui contribue à un déclin cognitif (87).

Les IEC peuvent être divisées en 2 parties (87) :

- Ceux qui traversent la barrière hémato encéphalique : le captopril, le fosinopril, le lisinopril, le perindopril, le ramipril et le trandolapril.

- Ceux qui ne la traverse pas : le Benazepril, l'énalapril, le moexipril, et le quinapril qui donc sont moins concernés.

La reconnaissance des hallucinations visuelles notamment comme effets secondaires des IEC est particulièrement importante, ces médicaments étant de plus en plus fréquents dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires et la population se faisant vieillissante. L'arrêt du traitement est préconisé si le patient expérimente ce type d'hallucination

Une femme de 93 ans, avec pour antécédents une insuffisance cardiaque, un anévrisme aortique, un pacemaker, et une thrombose veineuse distale a été hospitalisée pour une réévaluation de ces traitements. À l'admission, la patiente ne présentait pas de déclin cognitif. Ses médicaments comprenaient un équivalent anglosaxon de paracatémol codéiné, de lansoprazole, d'aspirine, de carbonate de calcium, de furosémide, de chlorure de potassium, de spironolactone, de patch de nitroglycérine et de métolazone. Elle n'avait pas d'antécédents psychiatriques si ce n'est qu'un épisode d'hallucination suite à une prise de bétabloquant qui avait été stoppé par l'arrêt de ce médicament. On a administré à cette patiente du quinapril à un dosage de 2.5 mg. Deux heures après avoir reçu ce médicament la patiente était confuse, désorientée et anxieuse. Des hallucinations visuelles sont ensuite survenues et ont duré 5 jours. Le quinapril a été interrompu et les symptômes se sont arrêtés avec (90).

D'après la base de données internationale Vigilize®, il y a 366 cas d'hallucinations imputables aux IEC (au 28/08/20). La population la plus touchée est celle des femmes de plus de 75 ans. Les IEC les plus à risque de provoquer des hallucinations sont :

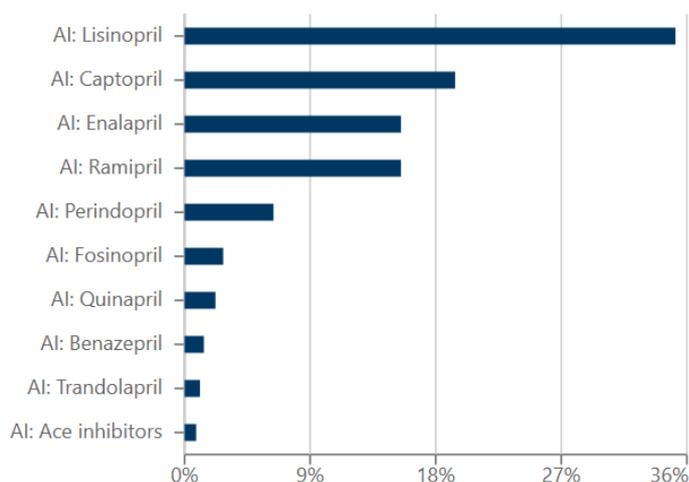


Figure 12: les IEC les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.5.4 Stimulants cardiaques adrénergiques et dopaminergiques

DCI	Principes	Fréquence	Modalité sensorielle
Epinéphrine (adrenaline)	Anahelp®, Epipen®, Emerade®, Jext®	Indéterminée	/

--	--	--	--

L'adrénaline ou épinéphrine est un médicament sympathomimétique qui est utilisé dans les réactions anaphylactiques et l'arrêt cardiaque.

Les effets indésirables liés à l'épinéphrine peuvent affecter le SNC. Cette molécule peut causer de l'appréhension, de l'agitation, de l'anxiété et des tremblements, des étourdissements, des maux de tête, de la somnolence, de la confusion, de l'hypertension intracrânienne et des hallucinations. Certains médicaments peuvent interagir avec l'épinéphrine et méritent d'être mentionnés : les antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs de monoamine oxydase ou de la lévothyroxine peuvent potentialiser les effets de l'épinéphrine. Les patients atteints d'hyperthyroïdie, de maladies cardiovasculaires, de diabète, d'hypertension, les femmes enceintes et les personnes ayant un poids insuffisant sont plus à risque de développer des effets secondaires ou des réactions indésirables (91).

3.5.5 Autres

Une équipe de Caen notifie le cas d'un homme de 88 ans, qui a expérimenté 1 semaine après la prise de Trimétazidine, des hallucinations visuelles. Dans les 48h suivant l'arrêt du traitement, les hallucinations ont disparu (92).

3.6 Système génito urinaire et hormones sexuelles

3.6.1 Antispasmodiques urinaires anticholinergiques

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Oxybutynine	Ditropan®	Indéterminé	/
Solifénacine	Vesicare®	Très rare	/
Toltérodine	Detrusitol® Toltérodine®	Indéterminé	/
Chlorure de trospium	Ceris®	Indéterminée	/

Les antispasmodiques sont utilisés pour traiter les spasmes digestifs ou génito-urinaires. Comme pour tous les dérivés atropiniques : des effets anticholinergiques peuvent se faire ressentir. Ils touchent principalement le système nerveux central avec des hallucinations, agitations, confusions, somnolences.

Dans le RCP de ces molécules, on recommande une surveillance particulière pendant les premiers mois suivant le début du traitement ou après augmentation de la dose. Si

ces effets anticholinergiques apparaissent, un arrêt du traitement ou une diminution de la dose doit être envisagé.

Il y a de nombreux cas dans la littérature qui rapporte des syndromes psychotiques sous oxybutynine chez des sujets âgés mais on peut retrouver également cet effet indésirable chez de jeunes personnes. Par exemple on a traité des enfants atteints d'énurésie par oxybutynine à un dosage de 10 mg/j pour la plupart et des hallucinations (avec par exemple la détection d'insectes rampant sur le corps) sont apparus dans un délai de 1 mois après le début du traitement. L'hallucination était l'effet indésirable le plus fréquent affectant le SNC rapporté parmi des patients pédiatriques (93)

Pour la toltérodine, on retrouve le cas d'une femme octogénaire américaine ayant pris 4 mg de tolterodine tous les soirs pendant 2 ans et demi. Elle a été prise en charge par un psychiatre pour des hallucinations notamment nocturnes. Elle décrivait cela comme des « esprits » enveloppées dans les nuages qui flottaient au-dessus de son lit. Les psychiatres ont recommandé l'arrêt de la toltérodine et dans les deux jours suivants, les hallucinations ont cessé (94).

Concernant la solifénacine, un homme de 80 ans a été admis dans un service psychiatrique en raison d'insomnie et d'anxiété. Le patient n'avait pas d'antécédents psychiatriques et ne présentait pas de déclin cognitif. La solifénacine à un dosage de 5 mg par jour lui a été prescrit une semaine plus tôt en raison de son hyperactivité vésicale. Les autres médicaments du patient comprenaient du zolpidem 5 mg, de l'énalapril 10 mg. Pour gérer son anxiété, on lui prescrit de la trazodone jusqu'à 150 mg. En 10 jours, l'insomnie et l'anxiété du patient se sont normalisées. Le 11ème jour des hallucinations ont cependant été rapportées. Le pharmacien clinicien a conseillé l'arrêt immédiat de la solifénacine et le passage à la darifénacine 7,5 mg/jour. Le jour après l'arrêt, le patient a récupéré et les hallucinations se sont arrêtées (95).

Cependant, un essai randomisé réalisé en double aveugle sur 26 personnes âgées de plus de 75 ans vient contredire le cas ci-dessus : la solifénacine ne provoquerait pas de changements psychiques et serait bien tolérée chez les personnes âgées pour le traitement de l'hypertrophie vésicale. (95)

Selon les chercheurs, les effets indésirables décrits avec les anticholinergiques vésicaux sont probablement associés à la sélectivité du sous type de récepteurs muscariniques pour lesquels ils ont une action antagoniste. Également à leur capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique, où la P-gp joue un rôle dans la perméabilité. Selon une étude pharmacologique, la pénétration du cerveau est différente selon les anticholinergiques vésicaux :

- Faible pour les substrats P-gp (toltérodine, darifénacine et trospium)
- Significative pour ceux qui ne sont pas (oxybutynine, solifénacine et tolterodine) (95).

Selon une autre étude sur la pénétration de la barrière hémato-encéphalique : elle serait plus élevée pour l'oxybutynine, moyenne pour la tolterodine, la solifénacine, et la darifénacine, et faible pour la fésotéride et le chlorure de trospium (96).

Certains de ces médicaments ont même une capacité à augmenter la concentration de dopamine dans la fente synaptique, qui peut entraîner des symptômes psychotiques (97)

Selon la base de données internationale Vigilyze®, il y a eu 834 notifications d'hallucinations sous ces antispasmodiques urinaires anticholinergiques (au 23/02/20). La population la plus touchée est celle des femmes âgées de plus de 75 ans. Les médicaments les plus à risques sont :

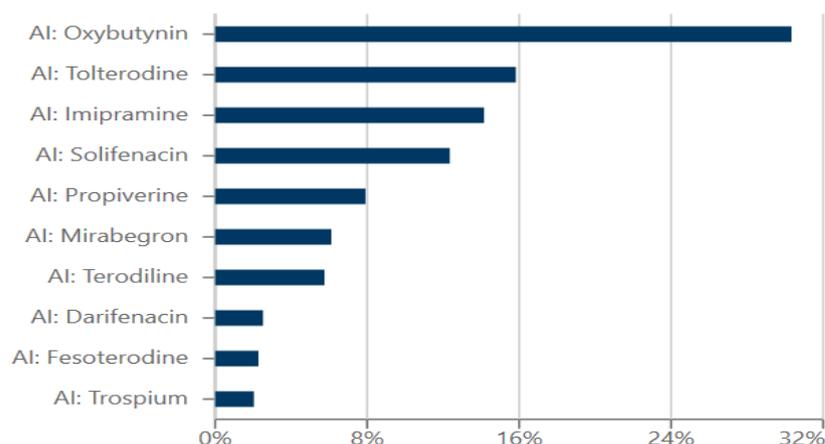


Figure 13: : les antispasmodiques urinaires anticholinergiques les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.6.2 Inhibiteurs de la prolactine

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Cabergoline	Dostinex®	Indéterminé	/

Ce sont des médicaments qui vont inhiber la lactation et le développement des seins. Selon le site Thériaque®, un surdosage de cette classe médicamenteuse provoquerait une hyperstimulation des récepteurs dopaminergiques avec comme symptômes associés : nausées et vomissements, troubles gastriques, céphalées et vertiges, hypotension orthostatique, confusions/psychoses ou hallucinations.

Une étude comparative ayant pour objectif de déterminer le traitement agoniste dopaminergique avec le meilleur rapport bénéfice/risque utilisé pour inhiber la lactation chez des femmes en post-partum. L'étude a analysé 99 femmes pendant 10 mois (98). Cinquante-deux d'entre elles ont reçu de la bromocriptine à un dosage de 2,5 mg et 47 de la cabergoline à 1mg. Il n'y avait pas de différences significatives entre les âges, les IMC, ou les pathologies obstétricales de ces patientes. 36% des patientes ont eu des effets indésirables avec la bromocriptine contre 17% pour la cabergoline. Parmi elles, 2 patientes ont eu des hallucinations à l'instauration du traitement par bromocriptine et 0 par cabergoline.

3.7 Glucocorticoïdes

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Méthylprednisolone	Médrol®, Solumédrol®, Depomédrol®	Indéterminée	/

Les corticostéroïdes sont largement utilisés dans la médecine mais peuvent provoquer des effets secondaires psychiatriques troublants. Les professionnels de santé devraient être conscients de ces effets. Dans un article de la littérature passant en revue les cas d'adultes ayant eu des effets psychiatriques défavorables corticostéroïdes-induits durant ces 25 dernières années, on retrouve comme symptômes : la psychose, la manie, l'hypomanie, la dépression, l'apathie, l'anxiété, la panique, la dépersonnalisation, le délire, la confusion, les hallucinations, les délires, la paranoïa, les troubles cognitifs et la démence.

Les conclusions de l'article montrent que les complications psychiatriques du traitement de corticostéroïde ne sont pas rares. L'arrêt du traitement ou sa diminution ainsi que la prescription de psychotropes peuvent remédier à ces effets secondaires défavorables (99).

On retrouve à titre d'exemple le cas d'une femme âgée qui a eu 40 mg de méthylprednisolone injecté dans chaque genou pour le traitement de sa bursite suprapatellaire. Après 3 jours, elle a rapporté des hallucinations visuelles, qui ont résolu sans traitement 6 jours après (100).

Il y a également le cas d'une jeune femme de 19 ans qui a développé une psychose post-opératoire après avoir reçu de la dexaméthasone. Elle avait des caries sur ses molaires avec un kyste périapical. Elle a dû subir une anesthésie locale pour l'énucléation du kyste et le traitement de ses caries. Elle a reçu de l'amoxicilline et de l'ibuprofène 1 heure avant la chirurgie avec une dose de dexaméthasone 8mg par voie intraveineuse pour réduire l'inflammation post opératoire. L'anesthésie a été induite par une injection locale de lidocaïne et d'épinéphrine. L'opération s'est déroulée sans complication. L'amoxicilline et l'ibuprofène ont été poursuivis pendant 5 jours. Au jour, elle a été trouvée riant et pleurant sans aucune raison apparente. Elle a reçu un diagnostic provisoire de psychose postopératoire induite par les corticostéroïdes. La femme a commencé à prendre du lorazépam. Le jour 7, elle développait des hallucinations. La rispéridone a été ajoutée à son traitement et les symptômes se sont arrêtés en 14 jours (101).

Selon la base de données internationale Vigilyze®, il y a eu 23 cas d'hallucinations sous glucocorticoïdes (au 02/09/20). La population la plus touchée est celle des hommes de plus de 75 ans. Le médicament le plus incriminé avec presque 87 % des notifications est le méthylprednisolone.

3.8 Anti infectieux à usage systémique

3.8.1 Céphalosporines et carbapénèmes

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Ertapénème	Invanz®	Indéterminée	/
Imipénème+ cilastatine	Tienam®	Peu fréquente	/
Céfépime	Axepim®	Indéterminée	/

L'administration d'antibiotiques de la famille des bêtalactamines peut entraîner des effets indésirables neurologiques du type encéphalopathie métabolique avec des troubles de la conscience, des mouvements anormaux, des hallucinations et des convulsions.

Un homme de 64 ans sans antécédent psychiatrique et hospitalisé pour choc septique dû à une infection urinaire s'est vu prescrire de l'imipénème associé à de la cilastatine. Suite à l'amélioration de sa fonction rénale, la dose d'antibiotique a été augmentée lors du 3ème jour d'hospitalisation. Vingt-quatre heures après, on a constaté de violentes hallucinations visuelles et auditives. Il rapportait avoir vu et entendu des gens de son église vouloir le brûler sur le bûcher). Les examens n'ont pas révélé d'éventuelles infections nerveuses centrales ou d'endocrinopathies. En revanche, son état s'est amélioré après que l'imipénème-cilastine soit remplacé par du ceftriaxone. 2 mois plus tard, le patient a rencontré des hallucinations similaires suite à une nouvelle administration d'imipénème pour traiter une infection urinaire. Ses symptômes ont de nouveau disparu avec la modification de l'antibiotique prescrit (102).

Dans un autre article de la littérature, il est dit que la neurotoxicité sous ertapénème est basse mais augmente chez les patients insuffisants rénaux, avec les fortes doses, avec et avec les patients ayant de antécédents psychiatriques et/ou souffrant d'hypoalbuminémie (103).

La toxicité s'expliquerait par l'inhibition de la transmission du GABA (qui est dose dépendante) en raison des similitudes entre la structure de l'anneau des Béta lactames et de ce neurotransmetteur. Les pénicillines peuvent avoir une action inhibitrice sur les récepteurs des benzodiazépines. Cela peut modifier l'excitabilité neuronale et entrainer des encéphalopathies (104)

De manière générale, la revue scientifique Prescrire® avertit sur les effets neuropsychiques des bêtalactamines (105). En effet, la pharmacovigilance française notifie 511 cas de troubles psychiques sévères imputables aux céphalosporines dont 4% d'hallucinations et quantifie la moyenne d'âge des patients touchés à 67 ans. Le délai moyen d'apparition de ces effets serait d'environ 1 semaine et la durée également. Ces effets surviennent la plupart du temps lors d'un surdosage et les patients les plus à risques sont ceux souffrant d'une insuffisance rénale : on

recommande ainsi d'adapter la dose à la fonction rénale. Les céphalosporines les plus incriminées sont la céfépime, la ceftriaxone, la ceftazidime, la céfotaxime, la céfazoline ainsi que la céfuroxime. Les hallucinations ne sont cependant pas mentionnées dans le RCP de ces molécules.

Selon la base de données internationale Vigilyze®, il y a eu 1012 notifications d'hallucinations sous ces antibiotiques (au 20/08/20). La population la plus touchée est celle des hommes de plus de 75 ans. Les médicaments les plus à risques sont :

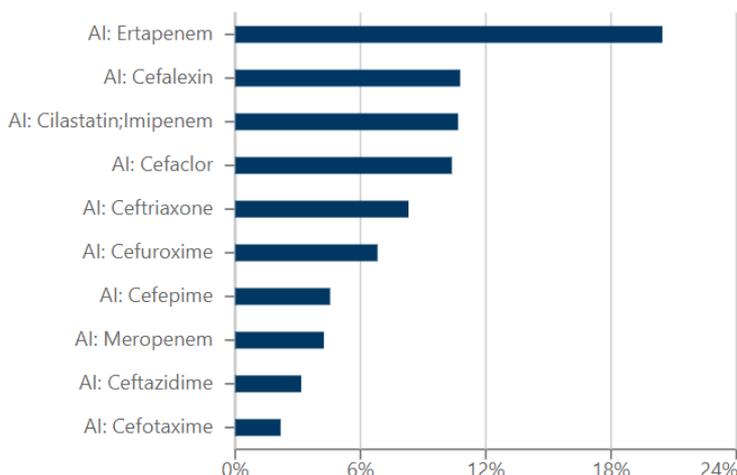


Figure 14: les céphalosporines et carbapénèmes les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.8.2 Fluoroquinolones

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité Sensorielle
Ciprofloxacin	Ciflox®, Ciloxadex®, Ciloxan®, Uniflox®	Voie orale : rare Voie IV ou pour lesquels un traitement séquentiel (IV/oral) a été institué : peu fréquent	/
Levofloxacin	Tavanic®	Rare	/
Moxifloxacin	Izilox®,	Rare	/
Norfloxacin	Chibroxine®	Rare	/
Ofloxacin	Exocine®, Monoflocet®, Monoox®, Oflocet®, Quinofree®	Rare	/
Pefloxacin	Peflacine®	Rare	/

Ce sont des antibiotiques puissants et très largement utilisés. Leur usage est de plus en plus restreint en raison des graves effets indésirables que ces médicaments peuvent produire.

On retrouve dans la littérature de nombreux cas cliniques dont celui d'un étudiant âgé de 19 ans. Le jeune homme s'est présenté au service d'oto-rhino-laryngologie pour écoulement nasal purulent, fièvre et douleurs oculaires (106). L'hémogramme de ce

jeune homme était normal, à l'exception d'une légère augmentation de la vitesse de sédimentation. Le patient n'était ni alcoolique, ni fumeur, ni toxicomane. Il n'avait pas d'antécédents médicaux de maladie chronique. Un diagnostic de sinusite aiguë a été posé. On a prescrit au patient 500 mg de lévofloxacine par jour pendant 5 jours, 500 mg de paracétamol pendant 6 heures et des gouttes de naphazoline 4 fois par jour. Une demi-heure après la première prise de lévofloxacine, il a ressenti une vision brouillée pendant plusieurs minutes, suivie d'une sensation d'insectes rampant sur le visage, la poitrine et les membres supérieurs avec des démangeaisons. Il a également exprimé une inquiétude et un état confus. Les symptômes ont duré environ une heure, puis ont disparu d'eux-mêmes. Il a présenté des symptômes similaires le lendemain lors de la deuxième dose de lévofloxacine. Il était asymptomatique avec la prise de paracétamol et de naphazoline. Il existait une relation temporelle évidente avec l'apparition d'une hallucination tactile et d'une anxiété aiguë liée à la prise de lévofloxacine. Par conséquent, un diagnostic d'anxiété aiguë avec hallucinations tactiles induites par ce médicament a été posé et le médicament a été arrêté. L'épisode s'est résorbé de lui-même sans aucune intervention, et le patient n'a pas présenté de symptômes similaires par la suite. En utilisant l'analyse de causalité de l'OMS-UMC, l'hallucination a été classée comme certaine.

Selon les conclusions du même article, les fluoroquinolones empêchent la liaison du GABA à son récepteur et activent également les récepteurs de N-méthyl-D-aspartate et d'adénosine. Ce mécanisme proposé aboutit à l'antagonisme de la voie inhibitrice et à la stimulation de la voie excitatrice, ce qui entraîne des effets indésirables tels que les hallucinations.

Dans une étude effectuée sur 17 ans analysant les effets indésirables des fluoroquinolones, 590 cas d'effets indésirables notoires ont été rapportés (273 pour les hommes et 316 pour les femmes). L'âge moyen des sujets était de 66 ans. Les effets indésirables psychiatriques les plus fréquemment signalés étaient la confusion (51 %), les hallucinations (27 %), l'agitation (13 %), l'illusion (12 %), l'insomnie (8 %), la somnolence (4 %) (plusieurs effets indésirables pourraient être associés chez un seul patient). Les cas graves représentaient 21,7 % (ce qui a entraîné une hospitalisation dans la plupart des cas). L'évolution a été favorable dans la plupart des cas (88,5 %), et était inconnue dans 9,5 % des cas. L'étude prévient aussi que la dose doit être adaptée à la fonction rénale, en particulier chez les patients plus âgés (107).

Dans une autre recherche basée sur 70 patients ayant déclarés des effets indésirables touchant le SNC suite à la prise de ces antibiotiques, on peut voir que les principaux facteurs de risques sont (108):

- Les patients âgés de plus de 60 ans,
- L'administration intraveineuse,
- La polymédication,
- Les antécédents de maladies.

Le degré des effets inhibiteurs de ces antibiotiques sur le récepteur de GABA est, selon les chercheurs, corrélés aux effets secondaires neuropsychiatriques. De plus, les fluoroquinolones peuvent induire des effets excitateurs du NMDA (N-méthyl-D-aspartate) par activation directe de ces récepteurs (104).

Selon la base de données internationale Vigilyze®, il y a eu 3615 notifications d'hallucinations sous ces antibiotiques (au 20/08/20). La population la plus vulnérable est celle des femmes de plus de 75 ans. Les médicaments les plus à risques sont :

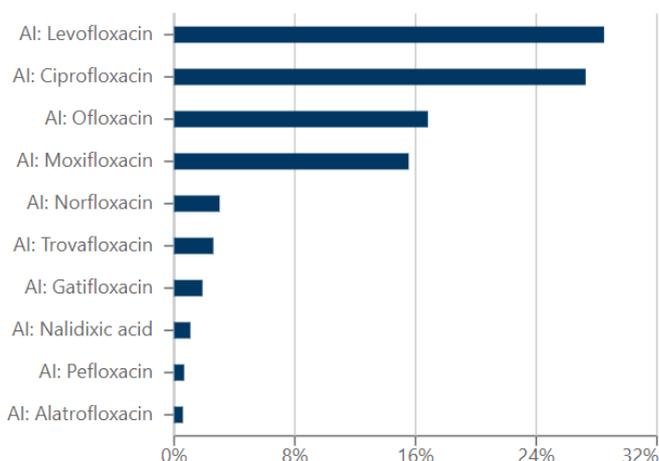


Figure 15: les fluoroquinolones les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.8.3 Nitroimidazolés

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Métronidazole +spiramycine	Flagyl® Bi Missilor®, Birodogyl®, Missilor®, rodogyl®,	Rare	/

Les nitroimidazolés sont des antibiotiques utilisés pour combattre les infections à bactéries anaérobies et parasitaires.

On retrouve l'exemple d'un homme de 65 ans atteint d'hallucinations qui se sont produites à la suite d'une administration intraveineuse de métronidazole. Le patient a été traité 2 fois avec ce médicament mais avec des dosages différents. Les symptômes se sont produits au dosage quotidien de 2g, mais pas à celui de 500mg. Ils se sont résolus dans un délai de 24-48 heures après arrêt du métronidazole. Ceci est compatible avec la demi-vie de métronidazole qui est de 14 heures (109).

L'association de tétracycline, métronidazole et bismuth (Pylera®) amène à s'interroger sur un risque d'encéphalopathie. En effet, le centre de pharmacovigilance d'Angers a recensé entre 2013 et 2015 des troubles neurologiques imputables au Pylera® évoquant des encéphalopathies chez 33 patients. L'âge moyen des patients est de 52 ans. Parmi ces patients, on en retrouve 5 qui ont eu des hallucinations. Les symptômes ont le plus souvent régressé après l'arrêt de ce médicament. Des analyses complémentaires impliquant le bismuth ont été réalisées sans résultats probants : les concentrations sanguines de bismuth même 60 jours après l'arrêt du traitement étaient inférieures à 50ug/l et cette valeur n'est pas considérée comme neurotoxique. Le métronidazole expose à des hallucinations et son association au bismuth peut majorer ce risque (110). La revue Prescrire® recommande même de ne plus traiter les patients infestés par H.pylori par le Pylera® en première attention.

L'explication de la neurotoxicité du métronidazole peut être due au fait que les métabolites du métronidazole se lient à l'ARN au lieu de l'ADN et donc inhibe la synthèse d'ARN, menant à la dégénérescence axonale (104). L'arrêt rapide de la thérapie de métronidazole peut renverser les symptômes.

Selon la base de données internationale Vigilyze®, il y a eu 265 notifications d'hallucinations sous cette classe (au 20/08/20). Le médicament le plus à risque de provoquer des hallucinations est le métronidazole (qui comptabilise environ 98% des signalements). La population la plus touchée est celle des jeunes femmes entre 18 et 44 ans.

3.8.4 Macrolides

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Clarithromycine	Zeclar®, Monozeclar®	Indéterminée	Visuelle

Selon les données de la littérature, les macrolides sont responsables d'effets neuropsychiques tels que des hallucinations, des délires, des épisodes maniaques et parfois des dépressions. Cela reste cependant rare et semble régresser à l'arrêt du traitement. On retrouve des cas d'hallucinations concernant :

- L'érythromycine : la revue Prescrire® avertit sur les effets neuropsychiques à titre de confusions, d'hallucinations et d'épisodes maniaques
- La clarithromycine : la base de pharmacovigilance italienne déclarait 15 cas chez des patients traités par cet antibiotique, en 2008)
- La telithromycine : un bilan de l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) avec 27 observations d'hallucinations suite à la prise de ce médicament entre 2001 et 2008. La revue Prescrire considère que ce médicament à une balance bénéfices/risques défavorables (111)
- La roxythromycine et l'azithromycine : quelques cas notifiés par le centre belge de pharmacovigilance en 2000.

Un rapport de cas dans la littérature met en évidence les effets indésirables neuropsychologiques de la clarithromycine à dose thérapeutique chez les enfants. En effet, un enfant de 4 ans a été hospitalisé pour un début d'hallucinations visuelles suite à sa 2^{ème} prise orale de clarithromycine. Cet antibiotique a été arrêté et les symptômes ont disparu totalement en une semaine de temps. On a suspecté que l'enfant ait été atteint du syndrome de Hoigné (également appelé antibiomanie) induit par la prise de clarithromycine (112). Le syndrome de Hoigné désigne un ensemble de signes de courte durée caractérisés par l'agitation, la confusion, les hallucinations visuelles et

auditives. Il est provoqué par l'injection accidentelle d'un antibiotique (souvent la pénicilline) destiné à la voie intramusculaire dans le système veineux (113).

Rappelons que les macrolides (sauf la spiramycine) sont également des inhibiteurs enzymatiques CYP 3A4 donc s'ils sont associés à des médicaments à risque neuropsychiatriques et métabolisés par ces enzymes, le risque est d'autant plus important.

Selon la base de données internationale Vigilyze®, il y a eu 950 notifications d'hallucinations sous cette classe (au 22/08/20). La population la plus touchée est celle des femmes adultes (entre 18 et 44 ans). Les médicaments les plus à risques sont :

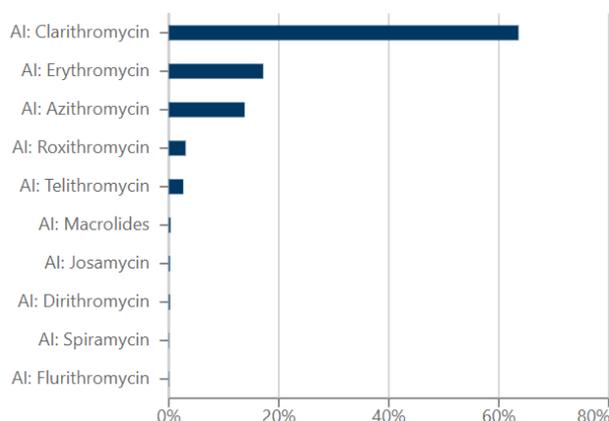


Figure 16: les macrolides les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.8.5 Sulfamides

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Sulfaméthoxazole (+triméthoprime) = cotrimoxazole	Bactrim®	Rare	/

Les sulfamides sont des antibiotiques qui peuvent également provoquer des hallucinations. On retrouve dans la littérature, l'exemple d'une femme de 86 ans avec des antécédents de dépression et d'insomnies. Elle a développé des hallucinations une fois traitée avec 2 comprimés de triméthoprime-sulfaméthoxazole (80 mg/400 mg) renouvelés 12 heures après. Cette antibiothérapie était donnée pour soigner son infection urinaire. Après l'arrêt du cotrimoxazole et un passage à la nitrofurantoïne les symptômes se sont sensiblement améliorés (114).

Une étude récente vise à montrer l'incidence de psychose aiguë chez des patients séropositifs, présentant une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et traité par du cotrimoxazole. La psychose aiguë a été diagnostiquée chez 16 de ces patients soit 11,9%. Les symptômes apparaissent le plus souvent en 5 jours. Tous les patients qui ont développé cette psychose recevaient l'antibiotique en voie parentérale. Six

patients (37,5 %) ont eu des hallucinations visuelles, 6 patients (37,5 %) ont eu des hallucinations visuelles et auditives et 2 patients (12,5 %) des hallucinations sans description spécifique dans leur dossier médical. (115).

Les patients polymédicamentés présentant des antécédents psychiatriques et/ou un statut d'acétyleur lent semblent être plus sensibles. La posologie, la durée, le mode d'application ont une conséquence sur la pénétration de la barrière hémato-encéphalique de ce médicament. Les experts suggèrent que les effets secondaires cotrimoxazole sont principalement dus au sulfaméthoxazole. Des études comparatives montrent une incidence plus faible d'effets secondaires avec du triméthoprime administré seul (116).

Selon la base de données internationale des médicaments Vigilize®, il y a 460 notifications d'hallucinations sous cotrimoxazole (au 22/08/20), la population la plus touchée est celle des femmes âgées de plus de 75 ans.

3.8.6 Antimycosiques

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Flucytosine	Ancotil®	Indéterminée	/
Voriconazole	Vfend®	Fréquente	/

Le voriconazole est un antifongique azolé de 2^{ème} génération assez souvent prescrit. Il est généralement bien toléré. On retrouve le cas d'un patient qui a eu des hallucinations musicales (chants de Noël) à la suite d'une prise de voriconazole. Le patient était un homme de 78 ans souffrant d'une leucémie. Il n'avait pas d'antécédents psychiatriques. Ses hallucinations ont commencé le 2^{ème} jour de thérapie au voriconazole. Après avoir cessé le médicament, les hallucinations se sont arrêtées (117). Le mécanisme d'action de ces hallucinations est peu clair mais les chercheurs ont suggéré que l'inhibition des CYP46A par le voriconazole mène à des niveaux réduits de 24S-hydroxycholestérol dans les cellules rétinienne et neurales, perturbant l'homéostasie de cholestérol et la fonction de membrane (118).

Dans un essai clinique randomisé, les scientifiques ont comparé l'efficacité du voriconazole à l'amphotéricine B liposomale chez 837 patients atteints de neutropénie associée à une fièvre persistante. Quatre cent quinze étaient assignés au voriconazole tandis que 422 à l'amphotéricine B liposomale. Les hallucinations visuelles étaient plus fréquentes chez les patients recevant du voriconazole que chez ceux recevant de l'amphotéricine B liposomale (18 [4,3%] versus 2 [0,5%], $p < 0,001$) (119).

Les effets secondaires neurocognitifs ont déjà été rapportés après l'administration d'amphotéricine B intraveineuse et intrathécale, en dépit de sa faible pénétration de la barrière hémato-encéphalique. En temps normal, l'Amphotéricine B lie à l'ergostérol, présent sur la membrane cellulaire des champignons et exerce ainsi son effet antifongique. Cependant, selon les chercheurs, l'amphotéricine B peut se lier au

cholestérol (qui est le stérol membranaire des cellules humaines) et ceci provoquerait la neurotoxicité (104).

D'après la base de données internationales Vigilyze®, il y a 1020 notifications d'hallucinations sous antimycosiques (au 01/03/20). La population la plus concernée est celle des hommes de 45 à 64 ans. Les molécules les plus à risque sont :

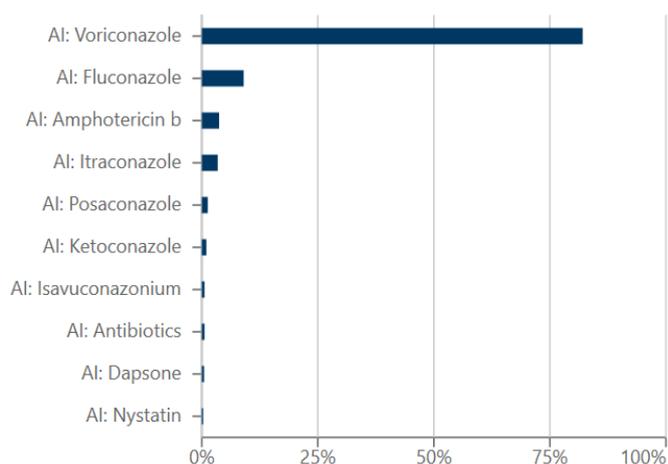


Figure 17: les antimycosiques les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.8.7 Antiviraux

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Aciclovir		Indéterminée	/
Valaciclovir		Peu fréquente	/
Effavirenz + emtricitabine + ténofovir disoproxil	Sustiva® Atripla®	Peu fréquente	/

Les hallucinations (associées ou non à des encéphalopathies) de l'aciclovir et du valaciclovir sont surtout liés à une absence d'adaptation posologique à la fonction rénale notamment chez les personnes âgées. Pour limiter ces effets indésirables, il est recommandé d'adapter la posologie à la fonction rénale du patient ainsi que de la surveiller pendant la durée du traitement (tout en surveillant l'hydratation du patient et en pratiquant une politique d'éviction des médicaments toxiques pour le rein). (120).

D'après le RCP de ces molécules et des articles de la littérature, les hallucinations sont réversibles et se stoppent complètement à l'arrêt du traitement antiviral. De même l'hémodialyse peut accélérer le rétablissement. (104) Les mécanismes des effets neurotoxiques est inconnu. Cependant les chercheurs pensent que le 9-carboxymethoxythylguanine, le principal métabolite de l'aciclovir, peut contribuer à ces effets. Les niveaux de ce métabolite sont plus élevés chez les malades rénaux chronique comparés aux individus sains (104).

On retrouve un rapport de cas d'un patient américain de 83 ans présentant une insuffisance rénale au stade terminal, sous dialyse et qui a développé un zona, pour lequel il a reçu de l'aciclovir avec un dosage adapté à sa fonction rénale : 5mg/kilos/jour en intraveineux puis 2 jours après il a reçu 200mg par voie orale. Le lendemain, il a développé une confusion, désorientation et des hallucinations visuelles. Donc la conclusion de l'article est que même lorsque la dose d'aciclovir est correctement ajustée à la fonction rénale elle peut provoquer une neurotoxicité. (121)

Ces effets peuvent aussi apparaître avec le valaciclovir, l'aciclovir étant son métabolite.

On retrouve de nombreux articles dans la littérature sur les risques neuropsychiatriques des médicaments antirétroviraux utilisés dans le traitement du VIH notamment l'efavirenz. Par exemple, un homme séropositif âgé de 25 ans hospitalisé pour éruptions cutanées et fatigue. On lui a diagnostiqué une syphilis en plus de sa séropositivité mal contrôlée. Il a confirmé avoir arrêté son traitement à base d'efavirenz, d'entricitabine et de ténofovir 18 mois auparavant car il a expérimenté des hallucinations visuelles peu de temps après l'avoir commencé. Etant donné qu'il avait toléré auparavant l'emtricitabine et le ténofovir, l'efavirenz était l'agent responsable le plus probable. Les hallucinations n'ont pas refait surface après qu'il ait cessé de prendre ses médicaments. Cependant les psychiatres de ce patient lui a diagnostiqué un terrain psychotique à l'âge de 15 ans. Ce cas est un exemple important d'un patient présentant des antécédents psychiatriques pour qui l'exposition à un médicament antirétroviral a précipité le développement d'hallucination. Ceci suggère que la prudence devrait être employée en prescrivant l'efavirenz pour les patients à risque psychotiques. (122)

Le RCP de l'efavirenz recommande de le prendre à jeun pour éviter ses effets indésirables sur le système nerveux

Une étude a examiné les différents effets indésirables possibles des médicaments antigrippaux chez les moins de 20 ans. En analysant les sous-groupes de l'étude, les chercheurs ont décelé une plus grosse fréquence d'hallucinations chez les patients de moins de 19 ans et ayant reçu de l'oseltamivir (123). Une autre étude comparative du même genre montre que l'amantadine (utilisé comme médicament antigrippal au Japon) provoquerait aussi des hallucinations. Elle a une action pharmacologique similaire à celle de l'oseltamivir (blocage des canaux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine et l'activation du système dopaminergique) et ceci serait à l'origine de ces troubles psychiatriques (124)

Le RCP de ces molécules montre que la grippe peut être associée à une variété de symptômes neurologiques et comportementaux qui peuvent inclure des hallucinations (dans un contexte d'encéphalopathies ou non). La responsabilité peut donc être due à la maladie elle-même et pas forcément à ces antiviraux

D'après la banque de données internationale Vigilyze®, il y a 3430 cas d'hallucinations sous antiviraux (au 01/03/20). La population la plus touchée est celle des hommes de 45 à 64 ans. Les molécules les plus incriminées sont :

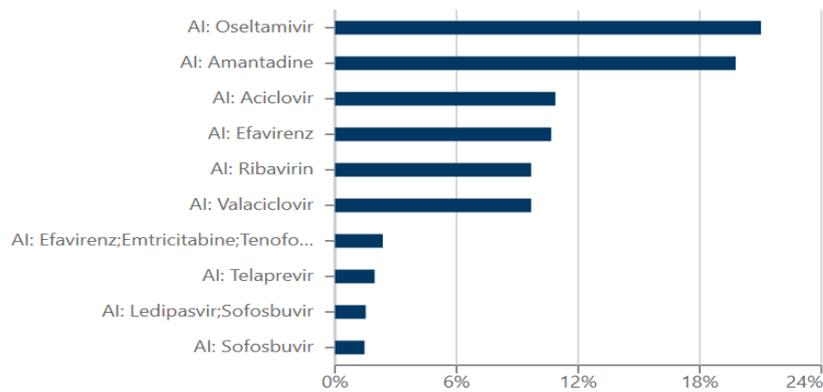


Figure 18: les antiviraux les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.9 Antinéoplasiques et agents immunomodulants

3.9.1 Poisons du fuseau vinca alcaloïde

DCI	Principes	Fréquence	Modalité sensorielle
Vincristine	Oncovin®	Peu fréquent	/

D'après son RCP, la vincristine peut provoquer une toxicité sur le système nerveux autonome et sur le SNC avec par exemple une altération de la conscience et des modifications mentales de type dépression, agitation, insomnie, confusion, psychose et hallucination. Ce médicament est un alcaloïde extrait de la pervenche de Madagascar utilisé en chimiothérapie.

Un homme de 64 ans avec un myélome multiple qui a été précédemment traité avec de l'adriamycine, de la carmustine, du cyclophosphamide et du melphalan a commencé un nouveau traitement avec une perfusion continue de vincristine, d'adriamycine et de prednisolone. Le patient a développé des hallucinations visuelles sous forme d'insectes lumineux en mouvement le 3^{ème} jour. L'examen du SNC n'a pas révélé d'anomalie neurologique ou ophtalmologique. Les hallucinations se sont spontanément calmées après cessation de la chimiothérapie mais se sont reproduites pendant la suivante (125).

La vincristine ne traverse pas la barrière hémato encéphalique de manière significative cependant les scientifiques ont noté que cette molécule a un noyau indole qui s'apparente à un 5-HT (à de la sérotonine). Il est donc possible que la vincristine agisse comme un agoniste sérotoninergique 5-HT hallucinogène comme la LSD (diéthyllysergamide) ce qui provoquerait des hallucinations avec une forte composante visuelle. Certaines études cliniques expérimentales chez l'homme avec des doses élevées de vincristine (75ug/kg/semaine) montrent que celles-ci provoquent de la torpeur, les hallucinations et un coma. Le développement d'effets secondaires du SNC à des doses conventionnelles peut indiquer une brèche dans la barrière hémato-encéphalique (125).

D'après la base de données internationales Vigilyze®, il y a 49 cas d'hallucinations sous cette classe (au 22/08/20). La population la plus touchée est celle des hommes de plus de 65 ans. Les molécules les plus à risque sont :

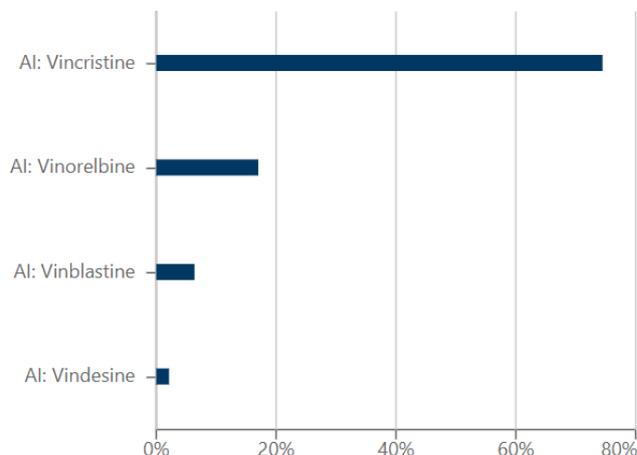


Figure 19: les poisons du fuseau les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.9.2 Interférons

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Interféron alfa-2b	Introna®	Très rare	/
Interféron gamma-1b	Imukin®	Indéterminée	/
Peginterféron alfa-2a recombinant	Pegasys®	Peu fréquente en monothérapie Sinon fréquente Fréquente dans la population pédiatrique infectée par le VHC	/

Les interférons sont des protéines. Ils sont produits notamment par les cellules de notre système immunitaire. Ils sont utilisés pour combattre les virus, pour traiter la sclérose en plaque et en cancérologie. Ces traitements provoquent des effets secondaires neuropsychiatriques.

En effet, on retrouve dans la littérature un cas dans lequel le patient rencontre des hallucinations auditives, des délires paranoïaques, une agressivité sous interféron 1b. Le patient était atteint de sclérose en plaque et s'était vu prescrire cet interféron. Il a déclaré ces effets au bout de 16 mois de traitement avec cette molécule, à un dosage de 250 mg tous les deux jours. Il a répondu après environ un mois aux traitements antipsychotiques, mais a rechuté dès lors qu'on réduisait la dose de ces derniers. Les scientifiques parlent de psychose induite par les interférons (126).

Une étude (127) sur la fréquence des symptômes psychiatriques pendant le traitement d'interféron (IFN) dans le cadre d'une hépatite virale a montré que sur 943 patients traités par IFN entre 1991 et 1995, 43 patients (4,6 %) ont rencontré des symptômes psychiatriques pendant le traitement :

- 3 patients (0,3%), présentant des désordres psychiatriques préexistants ont montré des symptômes aggravés et ont été exclus de l'étude par la suite.
- 13 patients (1,4 %) ont eu des troubles anxieux
- 21 patients (2,2 %) ont révélé des troubles avec un ascendant dépressif
- 4 patients (0,4%) ont eu des délires et des hallucinations

Les femmes ont plus été touchées que les hommes. Il y a un nombre considérable de patients qui ont eu besoin d'une prise en charge psychiatrique à long terme, même après l'arrêt du traitement IFN.

Des scientifiques ont examiné les troubles psychiatriques chez des malades atteints d'hépatite C afin de discuter de la pertinence de la prescription d'interféron chez des patients à risque psychiatrique atteints d'hépatite C. Ils en concluent que la maladie psychiatrique ne doit pas exclure la possibilité d'un traitement à base d'interféron, mais elle exige une intégration étroite des soins psychiatriques et médicaux et une prise de décision individualisée (128).

D'après la base de données internationales Vigilyze®, il y a 953 cas d'hallucinations sous cette classe (au 22/08/20). La population la plus touchée est celle des femmes de 45 à 64 ans. Les molécules les plus à risque sont :

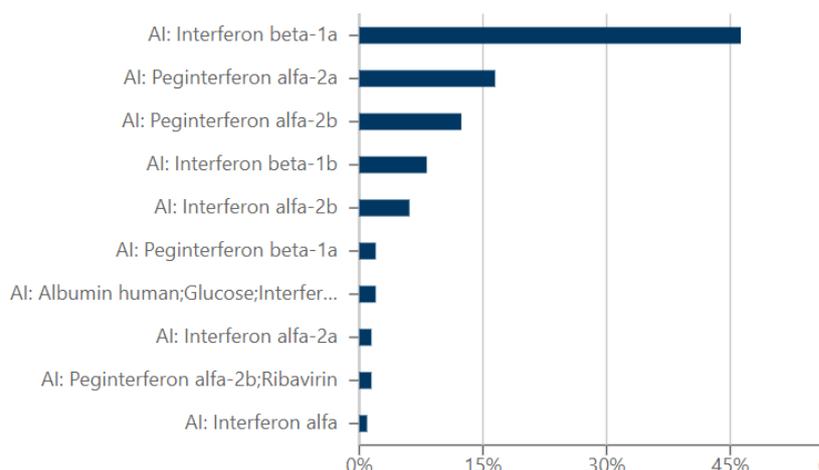


Figure 20: les interférons les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.9.3 Anti-TNF Alpha

Les anti-TNF alpha sont des anticorps ou récepteurs dirigés contre le TNF alpha. Ils permettent de diminuer l'inflammation des tissus.

Bien que non mentionnées dans le RCP de ces molécules, les hallucinations peuvent survenir suite à l'administration de ces traitements comme le suggèrent les bases de données de pharmacovigilance française. Elles ont rapporté 71 cas de troubles psychiatriques chez les patients traités par anti-TNF alpha à titre d'hallucination, mais aussi d'euphorie, troubles de la personnalité ainsi qu'augmentation de la libido. Les délais de survenue étaient de quelques heures à quelques mois avec une moyenne de 49 jours. Le traitement a été arrêté pour 42 patients est une amélioration des symptômes a été remarquée pour 78% des 42 patients soit environ 33 patients (129).

D'après la base de données internationales Vigilyze®, il y a 537 cas d'hallucinations sous cette classe (au 23/08/20). La population la plus touchée est celle des femmes de 45 à 64 ans. Les molécules les plus à risque sont :

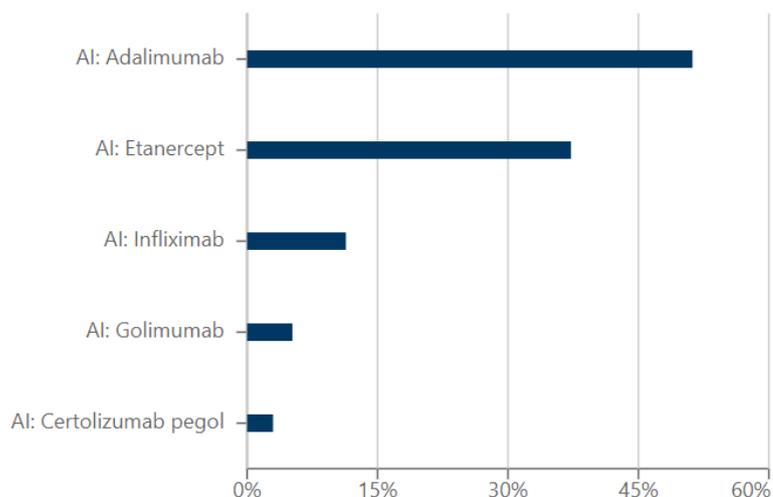


Figure 21: les anti-TNF alpha les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.9.4 Autres

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Crisantaspase	Erwinase®	Indéterminée	/

L'hyperammonémie secondaire survenant à la suite d'une administration d'asparaginase pour traiter les leucémies lymphoblastiques a été rapportée dans la littérature. Dans un rapport de cas (130), on retrouve 4 patients ayant expérimenté une hyperammonémie symptomatique sous asparaginase :

- 3 ont reçu de l'asparinase pégylée dérivée d'Escherichia coli (pegaspargase)

- 1 a reçu de l'asparaginase d'*Erwinia chrysanthemi* (crisantaspase).

Ces patients ont présenté plusieurs symptômes : état léthargique, confusion, étourdissement, engourdissement et picotement, hallucination et paranoïa. Tous ont été traités avec du lactulose, ce qui a mené à une diminution du niveau d'ammoniaque sanguin et à la résolution des symptômes.

Selon les conclusions de l'article, les signes et symptômes d'une augmentation de l'ammoniaque dans le sang devraient être inclus dans les documents de consentement les patients et leurs familles devraient être prévenus.

3.10 Système musculosquelettique

3.10.1 Anti inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens, coxibs

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Kétoprofene	Biprofeni®, Profenid®Ketum®	Indéterminée	/
Indométacine	Indocid®, Chrono Indocid®, Indo-paed®	Peu fréquente	/
Diclofenac	Voltaren®, Artotec®, Voldal®, Xenid®	Indéterminée	/
Etodolac	Lodine®	Indéterminée	/
Celecoxib	Celebrex®	Rare	/
Etoricoxib	Arcoxia®	Peu fréquente	/

Les Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens ou AINS peuvent provoquer des troubles du système nerveux central tels que des hallucinations en particulier chez les personnes âgées. Elles sont souvent d'apparition précoce d'après le RCP de ces molécules.

Concernant l'utilisation chronique d'aspirine, on retrouve dans la littérature le cas d'un homme caucasien de 61 sans antécédents psychiatriques et qui a présenté une altération de l'état mental avec des hallucinations visuelles et de la paranoïa. Son niveau d'acide salicylique était de 42,9 mg/dl (rappel : l'aspirine est considérée comme toxique au-dessus 30 mg/dl). Ses antécédents médicaux étaient : hypertension et dégénérescence maculaire. Il a affirmé qu'il consommait quotidiennement entre 4,2 g et 16,9 g d'aspirine et entre 0,32 g et 1,3 g de caféine qu'il achetait en vente libre. La dose recommandée pour l'aspirine est pourtant de 3g par jour (maximum 6g). Les médecins lui ont administré du bicarbonate de sodium en intraveineux et 2 jours plus tard, les électrolytes et le niveau de salicylate se sont normalisés sans rémission de la psychose, et il a été transféré à l'unité psychiatrique. Ce monsieur s'est plaint de voir des images pornographiques tous les jours à la télévision. Il utilisait la combinaison d'aspirine/ caféine pour combattre « la douleur et le stress » depuis qu'il est jeune et a intensifié son utilisation suite à des douleurs à l'épaule. En psychiatrie, les médecins

lui ont administré de la rispéridone à 2 mg chaque soir et les hallucinations et la paranoïa se sont résolues progressivement (131).

On retrouve un autre cas d'une dame de 70 ans qui a été prise en charge en service de neurologie après avoir expérimenté des hallucinations auditives et des acouphènes. Elle souffrait d'otosclérose et de polyarthrite rhumatoïde. Lors de l'anamnèse médicamenteuse, elle a avoué prendre 12 comprimés d'aspirine par jour et son niveau d'acide acétylsalicylique dans le sang était de 36mg/dl. Les médecins lui ont donc demandé de réduire sa consommation d'aspirine de moitié et la dame a vu ses hallucinations musicales et acouphènes se stopper (132).

En février 2003, l'équipe australienne de pharmacovigilance a notifié 142 cas de troubles psychiatriques imputables au célécoxib et 49 au rofécoxib (133). Il s'agissait là de confusions, de somnolence, d'insomnie, d'hallucinations, de dépressions, de troubles de la concentration, de pensées « anormales », d'agitation, de cauchemars, et d'amnésies. Selon eux, ces effets psychiatriques sont liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, impliquées dans la neurotransmission de la douleur. Ces prostaglandines ont fait l'objet de nombreuses études sur leur éventuelle implication dans les troubles psychiatriques notamment dans la schizophrénie. Ils recommandent d'utiliser les AINS avec prudence chez les patients « sensibles », c'est-à-dire, ceux ayant des antécédents de maladies psychiatriques mais également chez les femmes en période post-partum ou les personnes âgées. Un autre article incrimine la structure indole de l'indométacine qui ressemble à la structure chimique de la sérotonine (134). La conduite à tenir est de diminuer les posologies voir d'arrêter les AINS si on constate des hallucinations persistantes.

D'après la base de données internationale Vigilize®, il y a 2183 cas hallucinations sous anti inflammatoires (au 15/03/20). Les femmes âgées de plus de 75 ans sont les plus touchées. Les molécules les plus citées sont :

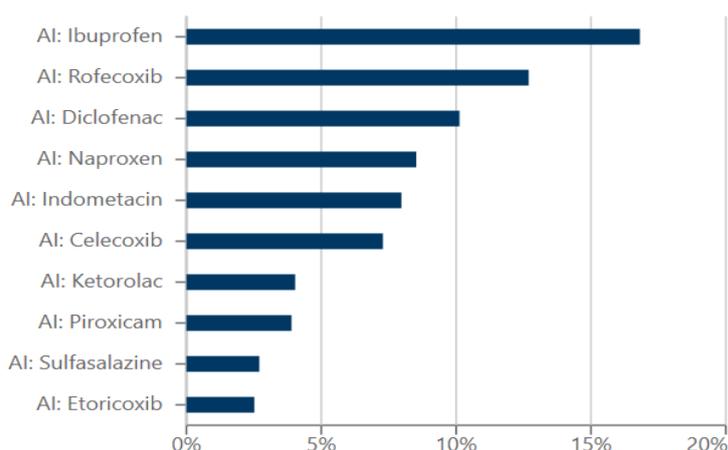


Figure 22: les anti inflammatoires les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.10.2 Myorelaxants

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Baclofène	Lloresal®	Fréquente	/

On retrouve dans la littérature internationale des cas cliniques concernant des hallucinations liées à une prise de baclofène. Par exemple, un homme de 26 ans souffrant d'un trouble de la démarche dû à un défaut de spasticité du fléchisseur plantaire de sa cheville droite, a reçu du baclofène à raison de 10 mg/jour pour traiter ce problème. La dose de baclofène a été augmentée progressivement. Lorsqu'elle a atteint 70 mg par jour, le patient a signalé des hallucinations visuelles. Après la réduction de la dose de baclofène à 60 mg par jour, les hallucinations ont disparu ce qui laisse suspecter une imputabilité de cette molécule (135).

Un autre article aborde le problème de l'utilisation chronique de ce médicament dans le traitement de la dépendance à l'alcool et à des doses élevées et allant jusqu'à 300 mg (maintenant le maximum c'est 80 mg). En effet elle peut provoquer une neuroadaptation (comme avec l'alcool ou les benzodiazépines) et lorsque le baclofène est arrêté brutalement, il peut y avoir comme conséquence des symptômes semblables à ceux du sevrage alcoolique : confusion, agitation, délire, hallucination visuelle et auditive, insomnie, anxiété et fièvre. Il est donc important d'expliquer aux patients les dangers de l'arrêt brusque du baclofène, en particulier quand il est prescrit à fortes doses. L'article suggère que cet effet puisse être géré en réintroduisant le baclofène (136).

Certains scientifiques supposent que le traitement chronique du baclofène pourrait interférer avec la fonction GABA, provoquant des changements biochimiques et moléculaires, principalement dans le NMDA récepteur et les récepteurs GABA-A et B, conduisant à une excitabilité accrue et à une activité spontanée (137).

D'après la base de données internationale Vigilize®, il y a 543 cas hallucinations sous baclofène (au 29/08/20). Les hommes entre 45 et 64 sont les plus touchés.

3.10.3 Autres

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Acétazolamide	Defiltran®, diamox®	Indéterminée	/

En 2018, un des centres de pharmacovigilance allemand récence chez une femme de 82 n'ayant pas d'antécédents psychiatriques, des hallucinations visuelles qui ont régressés à l'arrêt du strontium. En 2009, l'agence européenne du médicament a recensé 21 cas de syndrome confusionnel sous strontium. (138)

Des hallucinations sont trouvées parmi les personnes qui prennent de l'acétazolamide, en particulier pour les femmes de 60 ans et plus et qui ont pris le médicament pendant au moins 1 mois selon les rapports de la FDA (139). Sur 3 296 personnes qui ont des

effets secondaires lors de la prise d'acétazolamide 12 ont expérimenté des hallucinations soit 0,36% (au 4 mars 2020)

3.11 Système nerveux

3.11.1 Benzodiazépines et apparentés

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Alprazolam	Xanax®	Peu fréquent	/
Bromazepam	Lexomil®, Quiétiline®,	Indéterminée	/
Chlordiazépoxyde	Librax®	Indéterminée	/
Clobazam	Urbanyl®, likozam®	Rare	/
Clorazépate dipotassique	Tranxène®	Indéterminée	/
Clonazépam	Rivotril®	Indéterminée	/
Clotiazépam	Veratran®	Indéterminée	/
Diazépam	Valium®	Indéterminée	/
Estazolam	Nuctalon®,	Rare	/
Loflazépate	Victan®	Rare	
Loprazolam	Havlane®	Indéterminée	/
Lorazépam	Temesta®	Indéterminée	/
Lormétazépam	Noctamide®	Indéterminée	/
Nitrazepam	Mogadon®	Rare	/
Nordazépam	Nordaz®	Rare	/
Oxazépam	Seresta®	Rare	/
Prazepam	Lysanxia®	Rare	/
Tétrazépam	/	Rare	/
Zolpidem	Stilnox®	Fréquent	/
Zopiclone	Imovane®	Rare	/

Les benzodiazépines ont des propriétés sédatives, anxiolytiques, myorelaxantes et anti-convulsivantes. Elles peuvent entraîner une dépendance psychique et physique et ce même à dose thérapeutique. Il peut y avoir un syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement surtout après une période d'utilisation prolongée surtout en cas de doses élevées ou alors si la posologie quotidienne est réduite rapidement ou que

le traitement est arrêté brutalement. Les hallucinations peuvent faire partie des symptômes de sevrage.

Pour limiter ces effets, les benzodiazépines sont délivrées uniquement sur ordonnance et la durée de prescription est strictement encadrée : 12 semaines pour les benzodiazépines anxiolytiques et 4 semaines pour les hypnotiques. Le zolpidem peut être délivré que sur ordonnance sécurisée et a le statut d'assimilé aux stupéfiants. Pourtant selon un rapport de l'ANSM, la durée moyenne de traitement des anxiolytiques et hypnotiques est de 7 mois.

En France en 2016, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Picardie a recensé 22 observations de syndrome de sevrage causé par les benzodiazépines (avec confusion, hallucination, agitation, agressivité, désorientation...). Les patients étaient âgés de 22 à 92 ans. Les molécules incriminées étaient :

- L'alprazolam, qui représente 32% des déclarations
- Le zopiclone, 23%
- L'oxazepam, 18%
- Le lorazepam, 18%
- Le zolpidem, 14%

Parmi les patients de l'étude, 5 prenaient 2 benzodiazépines. Dix-sept respectaient les posologies inscrites dans le RCP de la molécule, 1 prenait des doses très élevées de zolpidem (jusqu'à 400mg par jour) (140).

Les symptômes ont pour la plupart un délai d'apparition de quelques jours après l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action courte les symptômes peuvent cependant se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises notamment si les doses administrées étaient élevées.

Des acouphènes et des hallucinations auditives ont été associés à l'arrêt des benzodiazépines dans la littérature internationale (141):

- On retrouve par exemple le cas d'un homme de 57 ans qui a rapporté avoir des hallucinations après qu'il ait cessé de prendre du triazolam pendant 8 jours.
- Des hallucinations musicales ont également été rapportées chez une femme de 65 ans après introduction de lorazepam et du témazepam.

Un essai clinique réalisé en double aveugle a été effectué chez 183 enfants âgés de 6 à 17 ans qui souffraient d'insomnie liée à un trouble de l'attention afin d'évaluer l'efficacité hypnotique du zolpidem à 0,25 mg/kg par jour (maximum de 10 mg/jour) par rapport à un placebo

Les troubles psychiatriques étaient les effets indésirables observés les plus fréquents. Ils incluaient des étourdissements (zolpidem : 23,5%, placebo 1,5%), des maux de tête (zolpidem 12,5%, placebo 9,2%), et des hallucinations (zolpidem 7,4%, placebo 0%) les 7,4% ayant expérimentés des hallucinations ont discontinué le traitement de zolpidem en raison de cet effet (142).

Les hallucinations pendant le sevrage des benzodiazépines peuvent être dues à la libération incontrôlée de neurotransmetteurs tels que la dopamine et la sérotonine qui ont pour conséquence une down régulation du récepteur GABA_A. Cette cause est

similaire à celles des hallucinations rencontrées lors d'un sevrage alcoolique. Ces hallucinations concerneraient rarement les animaux (comme les rongeurs) classiquement vu dans le délirium tremens mais relèvent plus souvent d'insectes et sont associées à ce qu'on appelle la formication (trouble subjectif de la sensibilité qui met en jeu des sensations de fourmillement et d'engourdissement) (143)

Les professionnels de santé doivent être conscients des effets indésirables des benzodiazépines et donner toutes les informations nécessaires aux patients sur ces effets et l'accoutumance possible. Ils doivent déconseiller l'arrêt brutal du médicament, même s'il était prévu pour une courte durée, et promouvoir une réduction progressive.

D'après la base de données internationales Vigilyze®, il y a 5192 cas d'hallucinations recensées par benzodiazépines (le 22/03/20). La population la plus touchée est celle des femmes entre 18 et 44 ans. Les molécules les plus à risque sont :

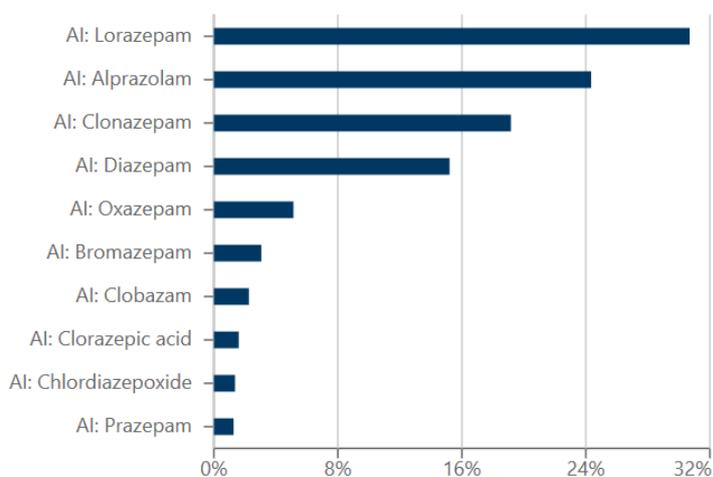


Figure 23: les benzodiazépines les plus à risque de provoquer des hallucinations

Parmi les assimilés stupéfiants, le zolpidem est plus à risque que le zopiclone

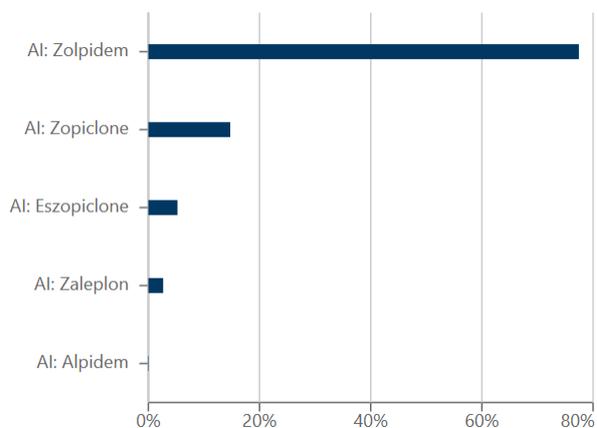


Figure 24: comparaison des hallucinations déclarées sous zopiclone/zolpidem

3.11.2 Neuroleptiques

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Olanzapine	Onezyp®, Zalasta®, Zypadhera®, zyprexa®,	Très fréquente	Hallucinations visuelles
Tiapride	Tiapridal®	Indéterminée	/
Droperidol	Droleptan®	Indéterminé	/

Les neuroleptiques sont des antipsychotiques avec un effet tranquilisant et anti délirant. Ils sont notamment utilisés dans le traitement de la schizophrénie, des troubles bipolaires, de certains symptômes comme les hallucinations, les délires... Néanmoins, ils peuvent parfois être à l'origine d'hallucination.

Pour l'olanzapine, selon le RCP, au cours d'essais cliniques menés chez des patients parkinsoniens souffrant de psychoses médicamenteuses (qui concernent des agonistes dopaminergiques), des hallucinations ont été très fréquemment rapportées et ce, de façon plus importante, qu'avec un placebo.

Certaines observations montrent également que certains patients ont expérimenté des hallucinations lors de l'ajout d'aripiprazole (neuroleptique atypique) à leurs neuroleptiques initiaux ou inversement (144). Cet effet indésirable peut s'expliquer par le fait que l'aripiprazole peut, en plus d'être un antagoniste dopaminergique comme les autres neuroleptiques, être un agoniste d2 partiel. Cet agonisme pourrait être à l'origine de propriétés inverses à celles attendues par un neuroleptique classique et donc pourrait aggraver des troubles psychotiques. De plus les patients déjà traités par un neuroleptique auraient les récepteurs dopaminergiques déjà sensibilisés. De ce fait, la propriété agoniste partielle pourrait être encore plus à risque (145). L'association de l'aripiprazole avec un autre neuroleptique est donc à éviter chez des patients à risque et il convient d'informer le patient lors d'un changement de traitement impliquant l'aripiprazole. On peut également envisager l'arrêt de ce dernier lors d'aggravation de symptômes psychotiques.

Des épisodes brefs et fréquents de changements de perception, appelés également « paroxysmal perceptual alteration (PPA) », soit en français « altération paroxystique de la perception », se sont produits occasionnellement avec l'utilisation d'antipsychotiques. Ce phénomène inhabituel a d'abord été décrit par Yamaguchi et Nakai. Il se caractérise par une hypersensibilité de la perception, des expériences psychédéliques (comme des couleurs vives, contrastés et distordues) ainsi que des troubles somatiques (sentiment de flottement, membres du corps étirés...).

Il se produit généralement chez des patients atteints de schizophrénie chronique se produit brusquement, principalement le soir, souvent précipité par l'asthénie. Pendant l'attaque, les patients souffrent également d'altérations de l'humeur et de la pensée (anxiété, agitation, humeur dépressive, et l'incapacité de distraire leurs pensées d'une chose), mais ils sont conscients que leurs symptômes ne sont pas réels. Ce n'est pas donc pas une hallucination. La crise cesse progressivement et spontanément pendant que le patient se repose ou dort. Ce symptôme pourrait augmenter avec des doses

croissantes d'antipsychotiques et diminuer avec des molécules anticholinergiques. Dans une étude portant sur 338 patients traités par des antipsychotiques, la prévalence de ce symptôme était de 3,25 %. De plus, le taux était plus élevé chez des patients utilisant des antipsychotiques à doses élevées (3,91 %) que chez ceux utilisant de faibles dosages (1,16 %). La rispéridone semble être la molécule la plus à risque (146).

Dans la base de données internationales Vigilyze®, on retrouve environ 8150 cas d'hallucinations induites par les neuroleptiques (au 13/06/20). La population la plus touchée est celle des hommes de 18 à 44 ans. Les molécules les plus incriminées sont :

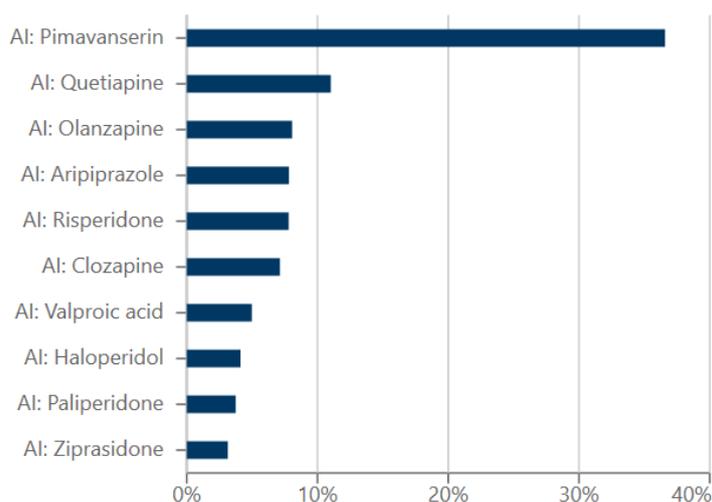


Figure 25: les neuroleptiques les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.11.3 Antidépresseurs

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Amitriptyline, amoxapine	Elavil®, Laroxyl® Defanyl®	Indéterminée	/
Citalopram	Seropram®	Peu fréquente	/
Clomipramine	Anafranil®	Indéterminée	/
Doxépine	Quitaxon® inj et cp	Indéterminée	/
Duloxétine	Cymbalta®	Rare	/
Escitalopram	Seroplex®	Rare	/
Fluvoxamine	Floxifral®	Peu fréquente	/
Imipramine	Tofranil®	Fréquente	/
Maprotiline	Ludiomil®	Indéterminée	/
Milnacipran	Ixel®	Peu fréquente	/
Mirtazapine	Norset®	Peu fréquente	/
Paroxétine	Deroxat®	Peu fréquente	/

Sertraline	Zoloft®	Peu fréquente	/
Tianeptine	Stablon®	Indéterminée	/
Trimipramine	Surmontil®	Indéterminée	/
Venlafaxine	Effexor®	Peu fréquente	/

Les antidépresseurs sont des médicaments psychotropes utilisés notamment contre la dépression. Ils peuvent parfois provoquer des hallucinations. Ceci apparaît souvent en début de traitement et plus fréquemment chez les patients psychotiques.

On retrouve 2 cas d'hallucinations tactiles qui seraient induites par la fluoxétine, inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine (ISRS) (147). Dans ces 2 cas, la fluoxétine a été utilisée en concomitance avec du méthylphénidate prescrit pour le traitement de l'hyperactivité et troubles de l'attention :

- Pour 1 cas, les hallucinations tactiles ont persisté à l'arrêt du méthylphénidate et se sont résolues à celui de la fluoxétine.
- Dans l'autre cas, les 2 médicaments ont été abandonnés en même temps, ce qui a conduit à un arrêt des hallucinations tactiles.

Dans les 2 cas, la reconduction du méthylphénidate n'a pas induit d'hallucinations. Selon la même étude, d'autres antidépresseurs sont à risque de provoquer ce type d'hallucination : la désipramine (antidépresseur tricyclique), la phénélzine (inhibiteur de la monoamine oxydase). Le retrait de la trazodone, un antidépresseur sérotoninergique, serait également associé des hallucinations tactiles. Dans tous les autres cas répertoriés, l'arrêt des médicaments ou l'ajustement de la dose ont mené à la résolution de ces troubles.

Dans la littérature on retrouve une étude réalisée en double aveugle par un centre néerlandais de pharmacovigilance qui décrit l'occurrence des hallucinations induites par des antidépresseurs (148). Elle montre que ces hallucinations peuvent se produire dans tous les groupes d'âge et avec tous les antidépresseurs modernes. L'étude met cependant en exergue l'âge avancé, les troubles neurodégénératifs et psychiatriques sous-jacents comme facteurs de risque possibles. Au total sur 120 notifications on retrouve :

- 10 hallucinations auditives,
- 39 visuelles,
- 71 hallucinations non spécifiées.

Les femmes ont semblé être plus touchées par les hallucinations que les hommes (69% vs 31%). En ce qui concerne la répartition par âge, 6% avait moins de 21 ans, 51 % entre 21 et 60 ans et 43 % des patients avait de plus de 60 ans. Aucun âge n'a été donné dans 3 patients.

Si des hallucinations se produisent, l'arrêt de l'antidépresseur semble être le plus approprié. Si nécessaire, un deuxième antidépresseur peut être essayé.

Middel	Type hallucinatie	Aantal	Middel	Type hallucinatie	Aantal
fluoxetine	auditief	2	mianserine	auditief	0
	visueel	2		visueel	0
	ongespecificeerd	4		ongespecificeerd	1
citalopram	auditief	2	nefazodon	auditief	0
	visueel	4		visueel	0
	ongespecificeerd	4		ongespecificeerd	1
paroxetine	auditief	1	mirtazapine	auditief	0
	visueel	13		visueel	7
	ongespecificeerd	21		ongespecificeerd	6
sertraline	auditief	2	bupropion	auditief	1
	visueel	1		visueel	2
	ongespecificeerd	3		ongespecificeerd	12
fluvoxamine	auditief	1	venlafaxine	auditief	0
	visueel	3		visueel	4
	ongespecificeerd	2		ongespecificeerd	7
escitalopram	auditief	0	duloxetine	auditief	1
	visueel	2		visueel	0
	ongespecificeerd	3		ongespecificeerd	7
			agomelatine	auditief	0
				visueel	1
				ongespecificeerd	0
			trazodon	auditief	0
				visueel	0
				ongespecificeerd	0
Totaal SSRI		70	Totaal niet-SSRI		50

Figure 20 : étude du centre de pharmacovigilance néerlandais (2004) montrant les différents types d'hallucination selon les antidépresseurs

Nous retrouvons également des cas d'hallucinations lors d'un arrêt des antidépresseurs caractérisant le « syndrome d'arrêt des antidépresseurs » ou « syndrome de sevrage » : Ils peuvent suivre l'arrêt de presque toutes les classes d'antidépresseurs. Par exemple, on trouve dans la littérature 2 patients souffrant d'hallucinations visuelles et auditives : le 1 avait cessé de prendre brusquement la paroxétine (prescrite à 20 mg par jour), et le 2nd était passé de 20 mg par jour à 10 mg par jour. Les professionnels de santé doivent être conscients de ce symptôme. La revue Prescrire® publie un extrait du livre « Medicines out of Control ? Antidepressants and the Conspiracy of Goodwill » de Charles Medawar et Anita Hardon évoquant justement cette dépendance aux antidépresseurs et l'absence de reconnaissance de son existence par le milieu médical. Cela ne doit pas être confondu avec l'effet rebond.

Ces hallucinations peuvent également survenir lors d'un syndrome sérotoninergique. Ce syndrome est potentiellement mortel et exige une connaissance de la clinique pour le reconnaître et un traitement rapide. Il résulte habituellement d'une activité sérotoninergique accrue due à un surdosage ou à des combinaisons de médicaments ou de drogues à activité sérotoninergique. Au niveau clinique, on peut voir des modifications du comportement, de l'hyperthermie, des troubles gastro-intestinaux et parfois des hallucinations. Par exemple, on retrouve dans la littérature un cas de syndrome sérotoninergique d'un homme de 34 ans qui s'est vu administré de la sertraline et d'oxycodone (149). Il a éprouvé des hallucinations visuelles et des tremblements graves après avoir considérablement augmenté sa dose d'oxycodone tandis que le dosage sertraline et de ciclosporine est resté stable. L'arrêt de la ciclosporine n'a pas résolu les symptômes. L'imputabilité a été attribuée à la sertraline

car son arrêt a entraîné une résolution des hallucinations et le syndrome sérotoninergique a été retenu. Chez les patients compliqués qui prennent plusieurs médicaments, les médecins doivent être conscients de cette interaction possible pour éviter le retard dans le diagnostic de ce syndrome.

Dans un autre article, on retrouve le cas d'un homme de 35 ans ayant des antécédents de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) pendant 13 années avec des compulsions de lavage et des obsessions de contamination. On lui a prescrit de la sertraline à un dosage de 200 mg par jour, de la clomipramine à 225 mg par jour, du carbonate de lithium à 800 mg par jour, et de la rispéridone à 2 mg par jour. Il n'a pas éprouvé d'amélioration de ses symptômes et a donc décidé de son propre chef de doubler la dose de sertraline. 2 semaines plus tard, Il s'est plaint d'entendre des voix, de sa difficulté à marcher et des contractions occasionnelles du visage et du corps qu'il ressentait. Les résultats de l'investigation médicale ont montré un syndrome sérotoninergique. La dose de sertraline a été abaissée à 200 mg et les hallucinations auditives ont complètement disparus (150).

Dans la base de données internationales Vigilyze®, on retrouve environ 9120 cas d'hallucinations induites par les antidépresseurs (au 23/08/20). La population la plus touchée est celle des femmes entre 18 et 44 ans. Les molécules les plus incriminées sont :

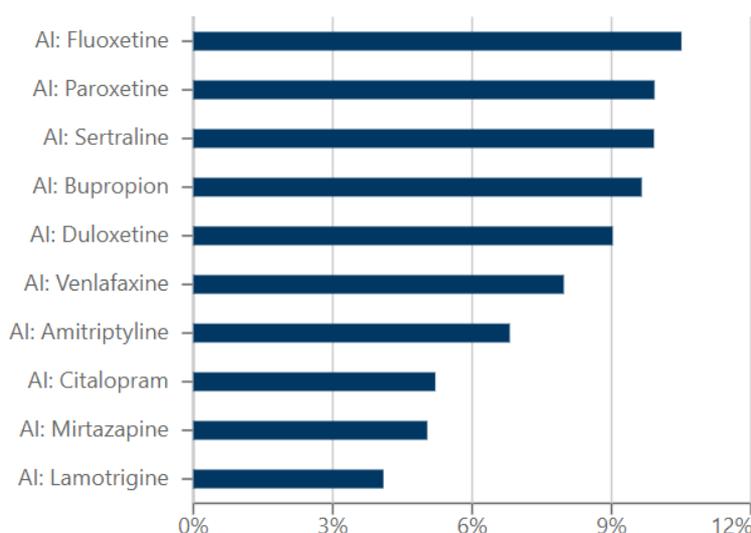


Figure 26: les antidépresseurs les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.11.4 Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine

DCI	Principes	Fréquence	Modalité sensorielle
Bupropion	Zyban®	Rare	/
Varenicline	Champix®	Peu fréquente	/

Le bupropion est un médicament utilisé dans l'aide au sevrage tabagique. Il est également employé aux états unis pour lutter contre la dépression chez les adolescents bien que les seuls antidépresseurs à usage pédiatrique approuvés par la Food and Drug administration (FDA) soient la fluoxétine et l'escitalopram. Une étude comparative a cherché à comparer les effets indésirables du surdosage des ISRS (fluoxétine et sertraline) et du bupropion. Menés sur 30 026 adolescents âgés de 10 à 19 ans entre 2013 et 2017, les résultats montrent que l'exposition au bupropion a été significativement associée aux hallucinations (28,6 % contre 4,3 %) (151). Dans une autre étude sur les effets indésirables de l'abus intentionnel de bupropion réalisée sur 975 personnes, les hallucinations atteignent un taux de 14%. Des hallucinations sous bupropion sont décrites comme :

- Tactiles : on parle de sensation d' « insectes rampant sur la peau » à des doses cumulatives (147). De plus, il y a eu 2 autres signalements d'hallucinations tactiles se produisant aux doses de 400 mg par jour.
- Visuelles : à des doses thérapeutiques comme le témoigne un article de 2013. Les descriptions étaient diverses : « une femme sans tête sortant de l'écran de télévision qui portait un sac-cadeau de Noël », « un homme regardant le patient », « plusieurs personnes dansant hors de la télévision », ou « la pluie dans sa chambre ». Les hallucinations étaient exacerbées la nuit chez ces patients. Les médecins ont alors baissé la dose et les hallucinations se sont résolues dans les 2 semaines suivantes. Bien que le mécanisme des hallucinations sous bupropion ne soit pas clair, les scientifiques suggèrent que cela est dû à l'inhibition de la recapture de dopamine (152).

Concernant la varénicline, on retrouve dans la littérature le cas d'un patient caucasien de 61 ans, traité pour un syndrome de stress post traumatique, une dépression et une dépendance à l'alcool. Il s'est vu prescrire de la varénicline et a développé des hallucinations visuelles (qu'il n'avait jamais eu jusqu'à là), qui se sont aggravées avec la titration du médicament à 1 mg 2x/J. Il a rapporté avoir vu des cordes se balancer dans les airs et des oiseaux voler autour de la pièce. Le patient a donc immédiatement interrompu la varénicline, sans consulter son médecin, et les hallucinations ont diminué, et se sont résolues sur une période de 3 jours (153).

Certaines préoccupations ont été soulevées au sujet de troubles psychotiques induit par la varénicline. Il y a un cas de retrait de varénicline menant à la psychose chez un homme de 43 ans qui n'avait pas d'antécédents médicaux ou psychiatriques. Le patient fumait 10 cigarettes par jour pendant plus de 20 ans. La varénicline a été administrée à une dose de 0,5 mg une fois par jour pendant une période initiale de 3 jours, suivie de 0,5 mg deux fois par jour. La psychose se serait produite en raison de la « down regulation » du système cholinergique de telle sorte que l'absence abrupte de stimulation cholinergique, à la suite du retrait de la varénicline, a induit un effet de rebond qui a simulé une hallucinose anticholinergique. Les cliniciens doivent être prudents avec la réduction ou l'arrêt du médicament, puisque les symptômes de sevrage pourraient mener à une psychose et donc des hallucinations potentielles (154).

Dans la base de données internationales Vigilyze®, on retrouve 2394 cas d'hallucinations induites par les médicaments utilisés contre la dépendance nicotinique

(au 3008/20). La population la plus touchée est celle des femmes entre 18 et 64 ans. La varénicline semble plus à risque que le bupropion :

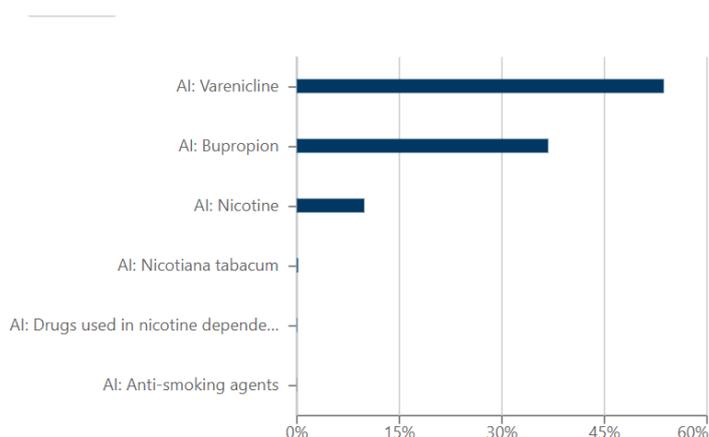


Figure 27 : les médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.11.5 Analgésiques centraux et périphériques

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Codeine	Dafalgan codeiné®, Codoliprane ® Prontalgine®	Rare	/
+ caféine	Migralgine®,		
Nefopam	Acupan®	Rare	/
Tramadol	Biodalgic®, ixprim®, Monoalgic®, Monocristo®, Monotramal®, Orazamudol, Skudexum®, Topalgic®, takadol®, Zaldiar®, Zumalgic®, Zamudol® Contramal® , Topalgic®,	Peu fréquente voir rare	/
Fentanyl	Abstral®, Durogesic®, Matrifen®, Pecfent®, Instanyl®, Actiq®, Breakyl®, Effentora®, Recivit®	Peu fréquente par voie buccale et linguale	Visuelle

		Fréquente par voie transdermique et chez les personnes ayant des antécédents d'affections psychiatriques	
Morphine	Actiskenan®, Skenan®, Moscontin®, Oramorph®, Sevredrol®	Indéterminée	/
Péthidine	Péthidine	Indéterminée mais surtout présente chez le sujet âgé	/
Oxycodone	oxycontin LP®, Oxynorm®, oxynormoro®	Fréquente surtout chez le sujet âgé	/
+nalaxone	Oxsynia®	Indéterminée	
Nalbuphine	Nalpain®	Indéterminée	/
Hydromorphone	Sophidone®	Indéterminée	/
Dihydrocodéine	Dicodin®	Fréquente	/
Opium	Lamaline®, Izalgi®	Indéterminée mais surtout présente chez le sujet agé	/

Une boisson, appelée « purple drank » d'origine américaine, composée généralement de sirop antitussif opiacé, d'anti-histaminique et de boisson gazeuse fait l'objet de signalements, d'abus et d'usage détourné en France depuis les années 2010 selon France TV info. Devant l'ampleur du phénomène, l'ANSM a interdit la vente libre de spécialités à base de codéine en été 2017. Le but recherché est récréatif : les consommateurs expérimentent un sentiment de toute puissance et des effets hallucinogènes. Les molécules les plus utilisées dans le « purple drunk » sont :

- La codéine : dérivé morphinique, antalgique de pallier II et également antitussif,
- La prométhazine qui est un antihistaminique indiqué dans le traitement des manifestations allergiques et des insomnies occasionnelles. On peut également retrouver l'utilisation d'autres antihistaminiques comme le théralène (antihistaminique sédatif et atropinique).

En 2016, une équipe française a rapporté 3 cas d'intoxications avec ce mélange : 2 adolescents ont été hospitalisés suite à l'ingestion de 300 ml de sirop codéiné Euphon® et 750 mg de prométhazine à partir de comprimés écrasés de phenergan®. Le dernier

a lui utilisé les 300 ml de sirop codéiné avec cette fois ci 250 mg de prométhazine et ce de manière récurrente matin et soir. On observe chez ces patients des hallucinations notamment visuelles, de l'agressivité, des bouffées délirantes, des convulsions et aussi de la tachycardie (155).

Les hallucinations induites par les opiacés pourraient être un obstacle pour les patients souhaitant atteindre un contrôle approprié de la douleur. Toutefois, les consommateurs de substances récréatives exploitent cet effet secondaire en utilisant des doses élevées et/ou en les augmentant rapidement. Dans le cadre d'une anesthésie, les hallucinations ne devraient pas être une préoccupation majeure malgré l'augmentation rapide des doses car les patients sont mis sous benzodiazépines. Ces dernières constituent une réponse à ces hallucinations. A contrario, les médecins de la douleur aiguë et chronique devraient être conscients de cet effet indésirable car leurs patients ont besoin d'une escalade rapide de l'utilisation des opioïdes pour contrôler leur douleur (156).

On retrouve dans la littérature le cas d'une patiente de 73 ans admise aux d'urgences pour des hallucinations auditives et visuelles. La patiente souffrait d'un cancer métastasé et avait reçu pour traitement palliatif des patchs transdermiques de fentanyl et du métoprolol pour les nausées vomissements. La patiente avait perdu 10 kilos durant les 5 derniers mois et avait une hypoalbuminémie. La femme souffrait d'hallucinations et l'imputabilité a été attribuée à un surdosage de fentanyl. Ainsi le traitement a été suspendu, les doses de fentanyl ont été adaptées au poids du patient et les hallucinations se sont améliorées pendant le suivi. Les patients atteints d'un cancer en phase terminale et ayant une perte de poids et une hypoalbuminémie peuvent être plus sujets aux effets indésirables des opioïdes, comme les hallucinations. La dose de fentanyl doit être ajustée en considérant la perte de poids du patient, et la correction de l'hypoalbuminémie peut également réduire l'incidence de ces effets indésirables (157).

Il est également nécessaire de faire attention à la population pédiatrique, on retrouve un cas de neurotoxicité (avec des hallucinations) induite par le fentanyl chez un enfant de 11 ans prescrit en soin palliatif (158) .

On retrouve aussi des cas d'hallucinations musicales : une femme de 74 ans avec un carcinome des bronches, une bronchopneumopathie chrono-obstructive et souffrant de surdité. Elle a reçu de la morphine 5 mg toutes les quatre heures, et 48 heures après, cette personne a commencé à se plaindre d'hallucinations auditives. Elle n'a aucun ant cedent neuropsychiatrique. Les hallucinations auditives étaient intermittentes, et se composait d'un morceau récurrent de musique classique qui avait été un morceau préféré de son défunt mari. Au cours d'un épisode, la musique était d'abord calme, mélodieuse et agréable, mais elle est devenue par la suite bruyante, discordante et désagréable. Compte tenu de la nature pénible des hallucinations musicales, la morphine a été interrompue. Dans les 24 heures suivant l'arrêt de la morphine, les hallucinations se sont interrompues (36). Fait intéressant, le patient avait précédemment pris des doses modérées de codéine sans éprouver de problèmes semblables. Ceci semble être le deuxième rapport dans la littérature d'une association entre des opio ides et des hallucinations musicales. Dans le premier rapport, une femme âgée avec une surdité bilatérale a développé des hallucinations musicales

quand elle a augmenté la dose d'oxycodone ; les hallucinations musicales ont disparu quand elle a interrompu cette molécule. Il convient de noter que les hallucinations visuelles sont plus fréquemment rapportées avec les opioïdes. Les hallucinations auditives beaucoup plus rares avec ces drogues.

Les hallucinations peuvent aussi être induites par la morphine. On voit dans la littérature le cas d'un homme caucasien de 73 ans qui avait un cancer de la prostate et qui bénéficiait d'une hormonothérapie. Il a été hospitalisé en soins palliatifs et s'est vu administrer en sous cutanée de la diamorphine à une posologie de 20 mg et de la cyclizine (antihistaminique utilisé contre la nausée) à 50 mg par jour. On a augmenté la diamorphine à 30 mg puis à 50 mg pour mieux le soulager. Il est devenu nauséux sans que la cyclizine puisse le soulager. Cette dernière a été changée par de l'halopéridol 5 mg, puis par de la levomepromazine à 12,5 mg. À ce moment-là, le patient a expérimenté des hallucinations qu'il a qualifiées d'effrayantes. Les scientifiques ont pensé à une intoxication aux opioïdes car le patient avait également des autres signes de surdosage : méiose, les secousses myocloniques, nausées. Les hallucinations et la nausée se sont résolues complètement avec la réduction de la diamorphine. Mais dans les jours suivants, le patient, ayant toujours mal, les médecins décident de remettre de la morphine à 40mg et de la lévomépromazine à 50 mg et les hallucinations ont repris. La diamorphine a ensuite été remplacée par de l'oxycodone à 30 mg et dans les 24 heures les hallucinations, l'agitation et la nausée se sont résolues (159). L'article conclue par fait qu'un patient peut développer des effets secondaires neuro-psychiatriques induits par la morphine même après de nombreux mois d'utilisation, en particulier lorsque la dose est augmentée. Un passage à l'oxycodone doit être envisagé si les symptômes ne disparaissent pas ou ne sont pas facilement contrôlés.

Le tramadol est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes et un antagoniste de la recapture de la sétonine. Les effets neuropsychiatriques des opioïdes sont donc aussi communs au tramadol : somnolence, confusion, cauchemar, convulsion, paresthésie et hallucination. Une étude faite par l'équipe de pharmacovigilance de Lille sur ses bases de données entre 2011 et 2015 a montré un pourcentage d'hallucinations de 7,5% sur 1512 notifications.

Le CRPV de Caen a analysé des notifications de troubles psychotiques (hallucination, confusion et syndrome sérotoninergique), en cas de prise concomitante de tramadol et de médicaments inhibiteurs enzymatiques des isoenzymes CYP 450 3A4 ou 2D6. Le tramadol est métabolisé par ces 2 enzymes. La prise concomitante de fluconazole et de tramadol expose à un risque psychotique 2 fois plus grand qu'avec du tramadol seul. On retrouve des augmentations significatives de troubles psychotiques également avec du tramadol et de la clarythromycine, du verapamil, du voriconazole, de la floxétine, de la paroxétine et de l'halopéridol (160).

Les tendances récentes en matière de prescription reflètent les efforts déployés pour réduire la consommation d'opioïdes en faveur du tramadol. Malgré les prétendus avantages du tramadol sur d'autres médicaments anti-douleur, on sait peu de choses sur les hallucinations qui lui sont associées. Une étude de la littérature a montré sur que sur un total de 101 patients à qui on a attribué des hallucinations induites par le tramadol :

- 31 étaient « probable »
- 70 étaient « possible ».

Ces hallucinations induites par le tramadol peuvent, d'après l'article, être visuelles, auditives, voir multisensorielles (161). Par exemple, un homme de 74 ans avec un cancer de poumon est adressé à une équipe de soins palliatifs. On lui a administré 50 mg de chlorhydrate de tramadol 4 fois par jour à la maison. Peu de temps après avoir commencé le tramadol, il a commencé à éprouver des hallucinations auditives. Celles-ci étaient particulièrement vives et prenaient la forme de « deux voix, accompagnées d'un accordéon et d'un banjo, chantant des vieilles chansons ». Le monsieur les trouvait pénibles et avait l'impression de devenir fou. Il prenait aussi de l'aspirine à 75 mg, de la digoxine à 250 µg, de la prednisolone à 15 mg, du furosémide à 40 mg, de l'oméprazole à 20 mg, du codanthramer 20 ml (laxatif), chacun une fois par jour, du diclofénac à 75 mg 2 fois par jour et du salbutamol/ipratropium en inhalation. Le patient n'avait pas d'antécédents d'hallucinations ou de maladie mentale. Les prescripteurs ont abandonné le tramadol et ont à la place donné 2 comprimés de dextropropoxyphène et de paracétamol 32,5/325 mg) 4 par jour et 2 jours plus tard, les hallucinations ont cessé (162).

Dans la base de données internationales Vigilyze®, on retrouve 7735 cas d'hallucinations induites par les analgésiques opioïdes (au 30/08/20). La population la plus touchée est celle des femmes de plus de 45 ans. Les molécules les plus touchées sont :

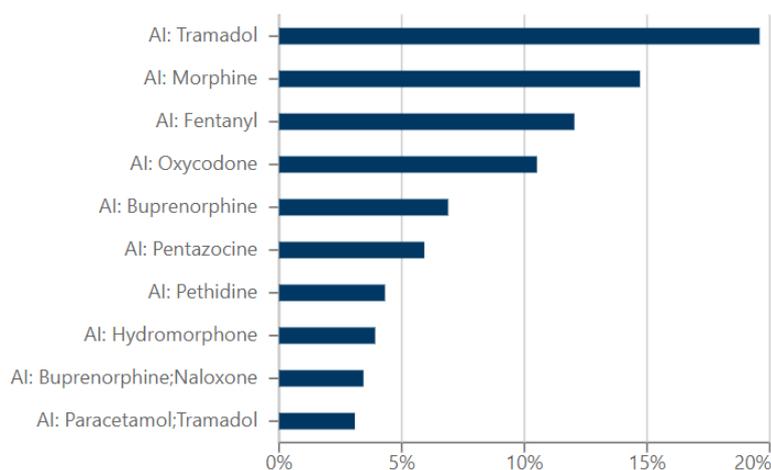


Figure 28: les analgésiques opioïdes les plus à risque de provoquer des hallucinations

■ Autres analgésiques et antipyrétiques

Dans la littérature, les effets indésirables connus du surdosage de néfopam sont la tachycardie, les convulsions, l'agitation, les hallucinations, l'oligurie, les pupilles dilatées, l'hyporéflexie et hyperréflexie. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour ce surdosage. Les scientifiques proposent le charbon activé (adultes 50 g, enfants 1 g par kg). Il est recommandé pour les patients qui ont consommé le néfopam dans les 1 heure ou qui ont ingéré plus de 7,5mg/kg de néfopam. Les benzodiazépines peuvent être administrées pour traiter les hallucinations. (163)

Une étude de la base de données de la pharmacovigilance Française a recensé les effets indésirables liés à ce médicament entre 1995 et 2004. Au total, 114 effets indésirables ont été analysés. Il n'y a eu aucun surdosage. Il y a eu 11 cas d'hallucinations, elles sont considérées comme « inattendues » (164). La conclusion de l'étude est que même si les effets neuropsychiatriques et cardiaques du néfopam sont connus pour être le signe d'un surdosage, ils peuvent également se produire avec des doses conventionnelles.

3.11.6 Anesthésiques

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Remifentanyl	Ultiva®	Indéterminée	/
Kétamine	Kétamine	Très fréquente	/

Durant une étude randomisée en double aveugle, des scientifiques ont étudié les effets indésirables d'une infiltration continue pendant 96 heures de ropivacaïne contre un placebo. Cette ropivacaïne a pour but de diminuer la consommation de morphine dans le traitement de la douleur postopératoire des résections post métastases hépatiques chez les patients atteints de cancer. On a utilisé la ropivacaïne à une dose de 3,75 mg / mL. Quatre-vingt-cinq patients ont été recrutés et randomisés entre 2009 et 2014. D'après les résultats de l'étude, 4 patients ont présenté des effets indésirables sur le système nerveux liés à la ropivacaïne à titre de confusions mentales [n=1] et d'hallucination [n=2] (165).

La kétamine est une substance utilisée pour ses propriétés anesthésiques, analgésiques et amnésiques sans les effets habituels de dépression cardiovasculaire et respiratoire associées aux autres anesthésiques. Une nouvelle formulation de kétamine par voie intranasale a récemment été approuvée pour traiter la dépression (166) et le syndrome de stress post-traumatique récalcitrant. Cette dernière formule n'est pour l'instant pas commercialisée en France. La FDA a approuvé son usage dans les années 1970 (167) et pour anecdote, c'était l'anesthésique le plus utilisé sur les champs de bataille pendant la guerre du Vietnam.

En anesthésie, la kétamine est généralement associée à des benzodiazépines pour diminuer les effets secondaires psychologiques qui ont lieu lors de la phase de réveil de patient. On l'utilise également avec des doses plus faibles dans le traitement de la douleur chronique, de la sédation et le traitement de la dépression sévère. Comme pour son analogue structurel, la phencyclidine (PCP), les effets psychiques de la kétamine en ont fait une drogue de loisir de plus en plus populaire notamment dans les pays d'Asie du Sud-Est tels que Taiwan, la Malaisie et même la Chine. En effet :

- À faible dose, on retrouve des effets euphoriques et dissociatifs, appelés «k-land»,
- À fortes doses, on parle de « k-hole » et les propriétés retrouvées sont l'immobilisation et les hallucinations.

Dans ce contexte de drogue récréative et illégale, la kétamine s'appelle « K », « vitamine K », «super K», «spécial K», «super C», «spécial LA coke», «jet », «Supera-cide », «green» et «cat Valium». Les effets psychiatriques de la kétamine, y compris

les hallucinations et rêves lucides, peuvent se reproduire des jours ou des semaines après l'utilisation de la kétamine et sont généralement transitoires.

D'après un essai clinique sur l'utilisation de la kétamine à la dose de 0.5 mg/kg pour ses propriétés analgésiques dans le cadre d'une post-amydalectomie, la prévalence d'hallucinations sous ce médicament est de 11.5% (168). Cette étude a été faite en double aveugle sur 126 patients âgés de 5 à 12 ans. L'utilisation chronique de kétamine a des effets psychiatriques plus durables, tels que la dépression, des troubles de la mémoire et de la concentration et un syndrome de sevrage.

On retrouve une autre étude de la littérature comparant l'impact de la kétamine par rapport à un placebo sur le périsaltisme intestinal pour les patients traités par de la morphine après chirurgie. Les résultats montrent que six patients sur 19 patients ont expérimenté des hallucinations contre 0 dans le groupe placebo (169).

Des chercheurs ont étudié les effets indésirables des certains médicaments sédatifs sur une période de 8 mois en 2002. Au cours des 12 premières semaines, des patients ont reçu du midazolam, du propofol et de la morphine. Sur 47 patients, 20 (soit 42%) d'entre eux ont vécu des rêves ou des hallucinations. Les 12 dernières semaines ont consisté à utiliser du remifentanil pour 57 patients. 28(soit 49%) d'entre eux ont vécu des rêves ou des hallucinations ce qui ne permet pas de dire que le rémifentanil provoquerait plus d'hallucination que les autres médicaments cités.

Une autre étude expérimentale sur l'hyperalgésie que peuvent provoquer les opioïdes montre qu'1 patient prenant du remifentanil et de la kétamine à forte dose a rapporté des hallucinations sur 25 patients. Elles ont duré 24 heures après la chirurgie. Un autre patient dans le même groupe a rapporté avoir une modification de la perception des couleurs (170).

Une 3^{ème} étude ne montre pas de différence concernant les hallucinations sur 2 populations : le groupe I recevant du propofol et du remifentanil et le groupe II recevant la kétamine et du remifentanil (171).

Dans la base de données internationales Vigilyze®, on retrouve 1967 cas d'hallucinations induites par les anesthésiques (au 30/08/20). La population la plus touchée est celle des femmes entre 18 et 44 ans. Les molécules les plus à risques sont :

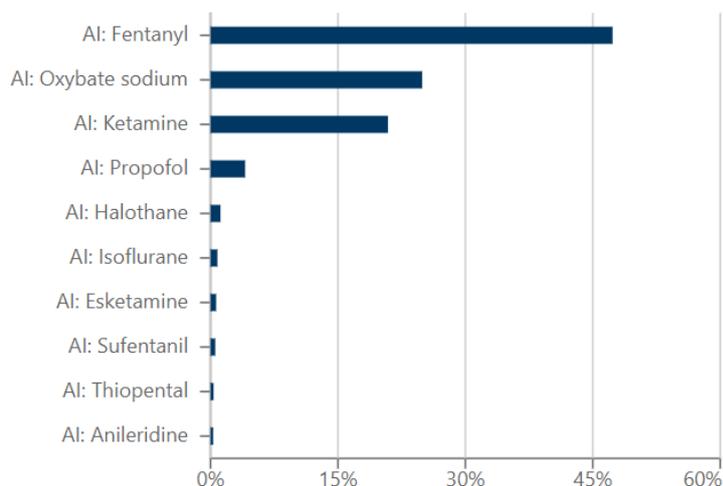


Figure 29: les anesthésiques les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.11.7 Médicaments stupéfiants utilisés dans la dépendance aux opioïdes

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Buprénorphine	Subutex® Temgesic® Suboxone®, Orobupré®	Rare	/
Méthadone	Méthadone	Indéterminée	/

L'hallucination est une complication rare de l'utilisation de la méthadone. Dans un examen rétrospectif d'un article de la littérature, les scientifiques ont observé 4 cas d'hallucination sur 3 000 patients adultes admis dans un service de toxicomanie en milieu hospitalier. Les 4 patients identifiés étaient en sevrage de méthadone et 2 d'entre eux avaient des antécédents de troubles psychotiques.

Dans ce même article, on retrouve des hallucinations sous méthadone chez une petite fille hispanique de 5 ans qui a été vue par les médecins pour troubles du comportement à l'école (172). Elle présentait également des caractéristiques de stress post-traumatique déclenché par le fait d'avoir été témoin d'une agression mettant la vie de sa mère en danger. Sa situation familiale est jugée compliqué : père polyconsommateur de drogues et mère dépressive. La patiente n'a pas d'antécédents de psychose ou d'idées suicidaires, pas d'altération de la pensée. Elle ne prenait pas de médicament et souffrait d'un asthme léger. La mère de la patiente a retrouvé sa fille devant une fenêtre ouverte par elle-même, ne parlant à personne et disant : "Mais je ne veux pas sauter ". La patiente a rapporté également avoir vu un monstre aux yeux rouges lui parler et lui dicter des choses à faire. Elle a continué à le voir et à converser avec lui pendant l'examen avec les médecins et a pu le dessiner. Elle a été hospitalisée et on a détecté dans ses urines de la méthadone. Les hallucinations ont disparu en 2 jours et n'ont pas récidivé. D'après les auteurs de l'article, ce cas démontre que la présence de symptômes psychotiques chez l'enfant nécessite un dépistage de

drogues quel que soit l'âge de l'enfant, ici la méthadone est incriminée.

Un patient souffrant de douleurs chroniques pour lesquelles la méthadone à 20 mg par jour lui a été prescrite a été hospitalisé pour une ingestion intentionnelle de 200mg de méthadone. En outre, il prenait les médicaments antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : la sertraline et la venlafaxine (également inhibiteur de la recapture de la noradrénaline). A noter que la méthadone inhibe aussi la recapture de la sérotonine. A son arrivée à l'hôpital, aucun symptôme de surdosage narcotique n'a pu être diagnostiqué et l'analyse des urines était négative. Aucune thérapie antagoniste n'a donc été donnée, et le patient a été transféré vers une unité psychiatrique. Cinq heures après l'ingestion, il a présenté un état de panique avec des hallucinations, une tension artérielle élevée, une tachycardie et une augmentation de la fréquence respiratoire. Ces symptômes ont suggéré aux médecins un syndrome sérotoninergique. Dix heures après l'ingestion le patient a été trouvé inconscient, sa respiration, sa tension artérielle et son pouls étaient tous gravement atteints. Il n'a jamais retrouvé la conscience, et il est mort 5 jours plus tard. La conclusion du médecin légiste était probablement une intoxication aiguë à la méthadone. Dans ce cas, le diagnostic du syndrome sérotoninergique semble avoir retardé la découverte des symptômes typiques narcotiques. La méthadone a des propriétés pharmacologiques et toxicologiques supplémentaires qui peuvent compliquer l'évaluation et le traitement dans les situations de surdosage (173).

En 1988, un cas d'hallucination auditive est décrit suite à une prise orale de buprénorphine 200 mg en comprimé sublingual chez un homme de 50 ans sans antécédents de maladie mentale. Ce comprimé lui a été administré pour soulager ses douleurs dans le cadre d'une hémorroïdectomie. Une demi-heure après la prise de cette molécule, il a raconté entendre des voix qui lui instruisaient de réaliser des tâches. Le patient a été interrogé par un psychiatre au 4ème étage de l'hôpital mais durant l'entretien, il s'est levé et jeté par la fenêtre. Il a subi de graves blessures pour lesquelles il a subi une chirurgie orthopédique majeure. Il a survécu et a révélé qu'il avait reçu l'ordre de sauter par la fenêtre (174).

Une étude sur la buprénorphine utilisée pour ses propriétés antalgiques puissantes a montré que les hallucinations induites par ce médicament sont rares. En effet, la buprénorphine a été donnée à 7548 patients pendant une période de 1 an. Des hallucinations ont été rapportées chez sept patients (0,09 %), mais, dans ce petit nombre, le rôle de la buprénorphine en tant qu'agent causal doit être considérée comme douteux (175).

Dans la base de données internationales Vigilyze®, on retrouve 1216 cas d'hallucinations induites par médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes (au 30/08/20). La population la plus touchée est celle des femmes entre 45 et 64 ans. Les molécules les plus à risques sont :

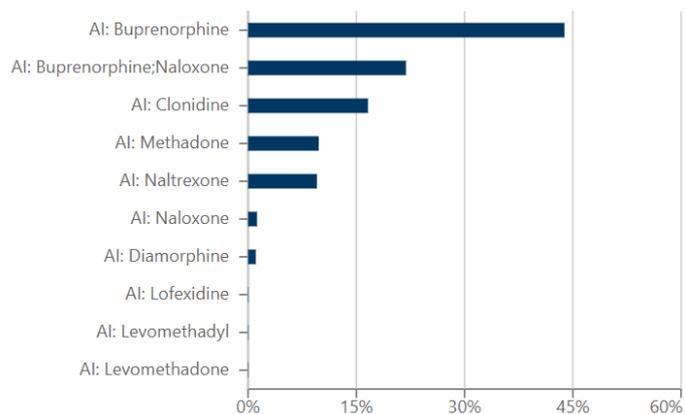


Figure 30: les médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.11.8 Antiparkinsoniens (anticholinergiques et dopaminergiques)

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Biperidene	Akineton LP®	Rare	/
Trihexyphénidyle	Artane®, Parkinane®, trihexy®	Indéterminée	/
Amantadine	/	Rare	/
Apomorphine	Apokinson®, dopaceptin®	Très fréquente	Visuelle
Bromocriptine	Parlodel®	Peu fréquente	/
Capergoline	Dostinex®	Indéterminée	/
Entacapone	Comtan®, Corbilta®, Stalevo®	Fréquente	/
Levodopa	Corbilta®, duodopa®, Modopar®, Sinemet®, Stalevo®	Indéterminée	/
Tropatépine	Lepticur®	Indéterminée	/
Lisuride	Arolac®	Très fréquente	/

Piribedil	Trivastal®	Fréquente	Visuelle, auditive, mixte
Pramipexole	Opryme® [®] , Sifrol®	Fréquente chez le sujet parkinsonnien Peu fréquente chez les autres	Visuelle
Rasagiline	/	Fréquente	/
Sélégiline	Diprenyl® [®] , Otracel®	Indéterminée	/

La maladie de Parkinson est déjà associée à des symptômes de type hallucinations et de confusion. Cependant, au cours du suivi de pharmacovigilance post commercialisation de la rasagiline, des hallucinations ont été associées à sa commercialisation avec un syndrome sérotoninergique pouvant menacer le pronostic vital associé à de l'agitation, des confusions, de la rigidité, de la fièvre et des myoclonies et des hallucinations. Il a été notifié chez des patients traités par antidépresseurs, mépéridine, tramadol, méthadone ou propoxyphène en association avec la rasagiline (176).

Durant une étude en double aveugle, des scientifiques ont cherché à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'amantadine utilisée dans le traitement des dyskinésies induites par la lévodopa dans la maladie de Parkinson. L'étude a été réalisée sur 121 patients (51 femmes et 70 hommes), avec un âge moyen de 65 ans, déjà traités par la lévodopa et qui subissent au moins 1 heure par jour des épisodes de dyskinésie avec un impact fonctionnel. Ces patients se sont vu recevoir des capsules de 274 mg en libération prolongée d'amantadine pendant maximum 25 semaines. Concernant les hallucinations, elles étaient principalement visuelles et concernaient 23,8% des patients contre 1,7% pour le placebo (177).

Dans un essai clinique réalisé en double aveugle en 2003, la revue Prescrire® alerte sur un cas d'hallucination sur une série de 205 patients tous traités par ropinorole entre 6 et 9 mois pour le syndrome des jambes sans repos. (178)

Le trihexyphénidyle est un médicament antiparkinsonien anticholinergique détourné pour ses propriétés sédatives, hallucinogènes et anxiolytiques. Une étude de cohorte dans le cadre d'une politique de santé publique a eu pour objectif de décrire les risques de la dépendance sur l'île de la Réunion (179). Elle a été mise en place par des addictologues. Sur 69 patients, d'âge moyen 36 ans et de sexe masculin à 97%, les raisons évoquées du mésusage étaient diverses :

- 46% recherchaient une propriété anxiolytique
- 26% recherchaient une stimulation
- 10% une sédation

Plus de la moitié ont également des coaddictions, principalement aux benzodiazépines, au cannabis,

tabac, alcool et buprénorphine.

Des essais contrôlés et randomisés ont permis d'étudier le spectre d'effets indésirables de 11 molécules utilisées dans le traitement de la maladie de parkinson : ropinirole, rasagiline, rotigotine, entacapone, apomorphine, pramipexole, sumanirole, bromocriptine, piribédil, pergolide, et levodopa. (180). Les résultats de l'étude ont montré que les patients prenant de la rotigotine, du pramipexole, de l'apomorphine et du piribédil étaient plus à risque de développer des hallucinations par rapport au placebo.



Figure 31: comparaison du risque hallucinogène entre plusieurs antiparkinsoniens antiparkinsoniens

=A placebo; B = ropinirole; C = rasagiline; D = rotigotine; E = entacapone; F = apomorphine; G = pramipexole; H = sumanirole; I = bromocriptine; J = piribédil

Dans la base de données internationales Vigilyze®, on retrouve 7539 cas d'hallucinations induites par les anti-parkinsoniens (au 30/08/20). La population la plus touchée est celle des hommes âgés de plus de 65 ans. Les molécules les plus à risques sont :

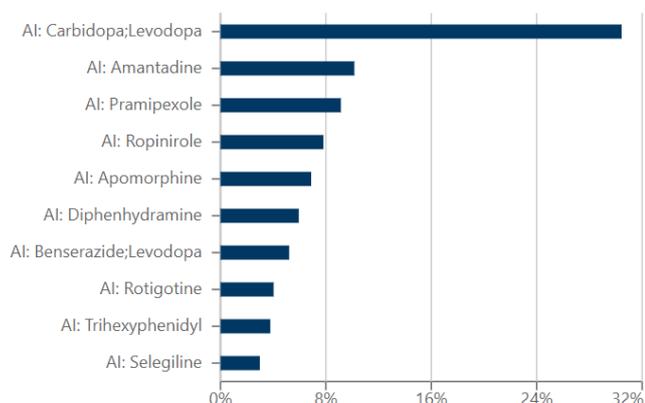


Figure 32 : les antiparkinsoniens les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.11.9 Anti épileptiques

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Levetiracetam	Keppra® Levidcen®	Peu fréquente	/
Zonisamide	Zonegran®	Très rare	/
Rétigabine	Trobalt®	Fréquente	/

La lamotrigine, anti épileptique efficace dans certaines formes généralisées et partielles, est aussi utilisée comme normothymique chez les patients bipolaires. Il y a dans la littérature des cas rares de manifestations psychiatriques liées à ce médicament.

En effet, on retrouve chez une femme de 73 ans, des hallucinations visuelles et tactiles. Cette femme avait un antécédent d'AVC dû à une fibrillation auriculaire et une épilepsie généralisée traitée par lamotrigine. Durant la première semaine après l'introduction de la lamotrigine, la femme a développé des hallucinations tactiles proportionnelles à l'augmentation de la posologie de cette molécule. Elle a décrit sentir de « minuscules insectes » rampant sur tout son corps. Elle a également développé des troubles obsessionnels compulsifs puis a expérimenté des hallucinations visuelles en voyant des « inconnus dans sa chambre ». L'arrêt de la lamotrigine a conduit à un arrêt des symptômes en 3 semaines.

Selon une autre étude sur 546 patients épileptiques prenant de la lamotrigine, 4,8% d'entre eux ont déclaré un épisode psychotique (psychose, anxiété, dépression, irritabilité). Le mécanisme n'est pas encore totalement élucidé mais les scientifiques proposent comme hypothèse le blocage des canaux sodiques par la lamotrigine (181).

Le topiramate est un médicament également associé à des hallucinations. En effet, un homme de 32 ans a développé des hallucinations auditives peu de temps après avoir initié une dose relativement faible de topiramate (25mg deux fois par jour) pour le traitement de douleurs chroniques. Selon le même article, les hallucinations apparaissent la plupart du temps à des dosages plus élevés (environ 150 mg chez les femmes et 180 mg chez les hommes), les hallucinations peuvent aussi se produire plus rarement à des doses plus faibles (182)

Le zonisamide, médicament antiépileptique, aurait également été à l'origine d'hallucinations : 3 patientes ont éprouvé des hallucinations visuelles après l'initiation du traitement de zonisamide ou suite à son augmentation de dosage. Toutes les trois souffraient d'épilepsie, leurs résultats d'électroencéphalogramme (EEG) étaient anormaux mais ceci n'a pas été corrélé aux hallucinations visuelles. Aucun des patients n'avait éprouvé des hallucinations visuelles avant cet événement.

- La patiente 1 âgée de 7 ans a décrit voir des amis imaginaires et des vers verts sur les murs de sa chambre et sur ses vêtements.
- La patiente 2, jeune femme de 21 a vu son grand père lui parler dans sa chambre

- La dernière patiente, âgée de 13 ans voyait son médecin dans sa chambre d'hôpital alors qu'il n'était pas là.

Avec l'arrêt ou la diminution de la dose du médicament, les symptômes ont disparu et ne se sont pas reproduits. (183) Les auteurs de l'article expliquent que le zonisamide semblent agir sur les canaux sodiques voltages dépendants et les canaux calciques de type T voltage dépendants. Le médicament semble également moduler l'inhibition médiée par l'acide gaminobutyrique. Indirectement, il peut provoquer une augmentation de la transmission de la dopamine. L'altération des interactions cholinergiques et sérotoninergiques dans le cortex visuel pourrait également avoir comme conséquence des hallucinations visuelles complexes. Enfin, l'inhibition thalamique médiée par le GABA et/ou l'augmentation de la transmission de la dopamine par ce médicament peuvent avoir rôle dans l'apparition d'hallucinations visuelles.

Les comprimés composés de phénytoïne sodique associé à du chlorhydrate d'éphédrine et de la théophylline forment une spécialité pharmaceutique couramment utilisée en Chine pour le traitement des spasmes bronchiques provoqués par l'asthme bronchique et la bronchite chronique asthmatique. Les patients en font souvent un mauvais usage du médicament en ajustant indépendamment leur posologie, en l'utilisant pendant une période prolongée et en le surdosant. Étant donné que la phénytoïne est un médicament à marge thérapeutique étroite, la concentration thérapeutique (10-20 µg /ml) et la concentration toxique (20 µg /ml et plus) de phénytoïne sont très proches. Dans la littérature, on retrouve beaucoup d'articles qui avertissent de cette toxicité dont un dans lequel 104 patients présentant une intoxication à ce complexe de molécules ont été identifiés (67 hommes et 37 femmes). L'âge des patients allaient de 52 à 82 ans. On retrouve parmi l'éventail des effets indésirables, des hallucinations auditives et visuelles à une fréquence de 1 %. La posologie allait de 4 à 15 comprimés par jour, avec une durée de traitement supérieure à 1 an pour la plupart des patients. (184)

Dans la base de données internationales Vigilyze®, on retrouve 5881 cas d'hallucinations induites par les antiépileptiques (au 30/08/20). La population la plus touchée est celle des femmes entre 18 et 64 ans. Les molécules les plus à risques sont :

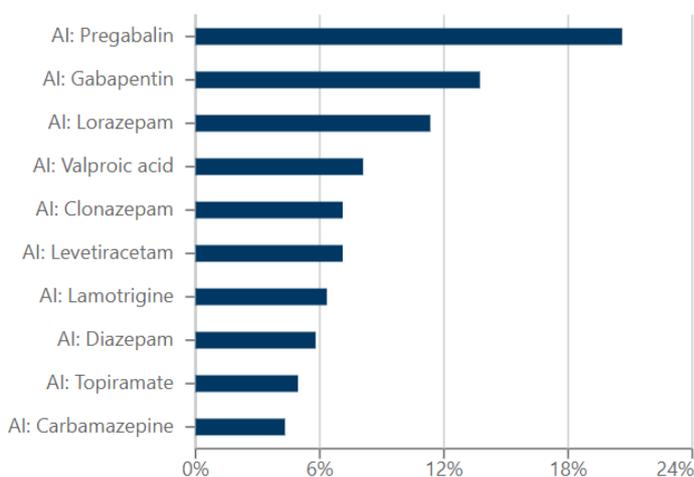


Figure 33: Les antiépileptiques les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.11.10 Médicaments de la Maladie d'Alzheimer

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Mémantine	Ebixa®	Peu fréquente	/
Donepezil	Aricept®	Fréquente	/
Rivastigmine		Très rare	Visuelle surtout chez les patients atteints d'une démence vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer
Galantamine	Reminyl®	Fréquente	Visuelle et auditive

Pour le donepezil, des cas rapportés d'hallucinations, d'agitation, d'agressivité, de rêves anormaux, de cauchemars ont régressé lors de la réduction de la dose ou de l'arrêt du traitement selon le RCP de la molécule.

La revue Prescrire® met en garde contre le surdosage des dispositifs transdermiques de rivastigmine, utilisés lors du traitement de la maladie d'Alzheimer. Ce surdosage résulte le plus souvent de l'application d'un nouveau patch sans le retrait de l'ancien ou de celle de plusieurs patches à la fois. Les symptômes rencontrés ont alors été des hallucinations accompagnées de nausées, vomissement, diarrhées, hypertension, sialorrhées, sudation, dépression respiratoire et convulsions et ont engendré la mort pour 2 patients parmi 129 cas de surdosage (185). Ces erreurs ont été commises par des professionnels de santé, par l'entourage du patient ou par le patient lui-même.

Dans la base de données internationales Vigilyze®, on retrouve 1130 cas d'hallucinations induites par les anticholinestérasiques utilisés dans la maladie d'Alzheimer (au 30/08/20). La population la plus touchée est celle des femmes âgées de plus de 75 ans. La rivastigmine serait légèrement plus à risque que le donepezil.

3.11.11 Sympathomimétiques à action centrale

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Méthylphénidate	Concerta®, Medikinet®, Quasym®, Ritaline®	Peu fréquente	Auditive, visuelle et tactile
Modafinil	/	Indéterminée	/

La conduite à tenir en cas de troubles nerveux suite à ces médicaments est de réduire la posologie ou d'arrêter progressivement le traitement. Une spécialité contenant un principe actif amphétaminique ne doit pas être prolongé.

On retrouve un cas d'hallucination induite par le modafinil chez une fille de 13 ans souffrant d'un syndrome de Kleine-Levin (hypersomnie diurne). Ce syndrome provoque un trouble du sommeil caractérisé par des épisodes récurrents d'hypersomnie accompagnés de troubles cognitifs et comportementaux : hyperphagie et hypersexualité. Comme stratégie de traitement le modafinil a été prescrit chez cette jeune femme. Elle a pris 1 dose de 200 mg de modafinil le matin et a développé des hallucinations visuelles vives 4 heures après environ. Elle décrit voir beaucoup « de crânes flotter sur le sol de sa chambre ». Elle est devenue agitée et effrayée, demandant à changer de salle d'hospitalisation. Le modafinil a été arrêté et les hallucinations ont perduré huit heures (186).

On retrouve également des cas d'hallucinations visuelles et cénesthésique chez un homme dépressif 2 semaines après s'être vu prescrire du modafinil à 200 mg. Le patient avait la sensation d'avoir des serpents rampants à l'intérieur de ses deux jambes. Le modafinil a été immédiatement interrompu et les hallucinations du patient se sont calmées dans un délai d'une semaine (187). La dopamine joue un rôle important dans la pathogénicité des symptômes psychotiques y compris les hallucinations. Le mécanisme d'action du modafinil n'est pas bien connu bien qu'il soit susceptible d'impliquer l'inhibition indirecte de l'acide f-aminobutyrique, agoniste des récepteurs de la dopamine.

Le modafinil a augmenté les niveaux extracellulaires de dopamine chez le rat dans le noyau accumbens, qui est innervé par les neurones dopaminergiques du noyau mésolimbique. Ce mécanisme d'action pourrait expliquer le potentiel hallucinogène de cette molécule.

L'hallucination est un effet indésirable connu depuis longtemps du méthylphénidate. En effet :

- en 1971 une équipe américaine rapporte 2 cas : celle d'un garçon de 10 ayant eu de l'agressivité et des hallucinations visuelles dès le début du traitement par méthylphénydate et celle d'une fille de 15 ans ayant expérimenté elle aussi des hallucinations visuelles suite à une dose doublée de ce médicament (188).
- en 1985, une étude française relate elle aussi le cas d'un enfant de 8 ans qui après 4 semaines de traitement avait eu des hallucinations visuelles et cénesthésiques. L'évolution fut favorable à l'arrêt du traitement (189)

Elle survient aux doses habituelles chez des enfants et des adolescents sans antécédents de maladie psychotique. Il est recommandé d'en informer les parents pour qu'ils puissent surveiller la survenue de ce type d'effet chez leurs enfants et en avertir le médecin ou pharmacien si c'est le cas. Il convient d'arrêter ce traitement si ce type d'effets apparaît.

Certaines études de la littérature suggèrent que les enfants exposés au méthylphénidate sont plus à risque d'avoir des hallucinations tactiles et visuelles (190). Une étude a tenté de mettre en évidence cette affirmation en étudiant la population d'enfants et de jeunes adultes âgés de 6 à 19 ans et qui ont reçu au moins une ordonnance de méthylphénidate entre 2001 et 2014. Sur les 20 586 patients : 103 ont eu un incident psychotique : 72 hommes (soit 69,9%) et 31 femmes (soit 30,1%). En moyenne, chaque participant a été exposé au méthylphénidate pendant 2,17 ans. Aucun risque accru d'hallucination n'a été constaté pendant les périodes d'exposition au méthylphénidate par rapport aux périodes où les enfants n'en prennent pas (taux d'incidence (IRR) 1,02 (0,53-1,97)). Toutefois, un risque psychotique augmenté a été constaté si le patient a déjà eu des épisodes psychotiques au cours de la période pré

exposition (RIR 4,64 (2,17-9,92).) Cette étude n'appuie donc pas l'hypothèse selon laquelle le méthylphénidate chez les enfants augmente le risque d'événements psychotiques (191) mais pourraient simplement refléter la détérioration d'un trouble psychiatrique coexistant. Cette découverte ne peut pas se faire dans les études avec des cohortes classiques, où les enfants ayant des antécédents psychiatriques sont exclus de l'étude.

Une équipe du CHR de Lille informe que les troubles de l'apprentissage tels que celui du trouble déficitaire de l'attention (avec ou sans hyperactivité) serait associé pour 22 % des patients à des hallucinations alors que le risque d'hallucination pharmacologique induite par le méthylphénidate est estimé à seulement 0,5-1 % (31)

Dans la base de données internationales Vigilyze®, on retrouve 1505 cas d'hallucinations induites par les sympathomimétiques d'action centrale (au 30/08/20). La population la plus touchée est celle garçon de 2 à 11 ans. Les molécules les plus à risques sont :

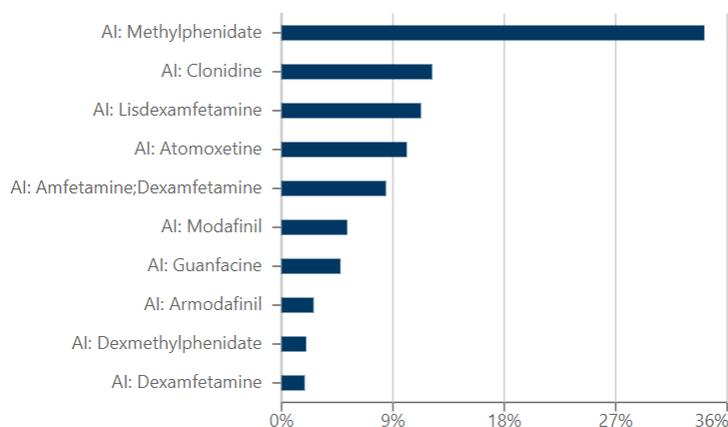


Figure 34: les sympathomimétiques d'action centrale les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.11.12 Autres

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité visuelle
Pitolisant	Wakix®	Peu fréquente voir Rare	Visuelle, auditive et hypnopompique
Chlordiazépoxyde + Bromure de clidinium	Librax®	Indéterminée	/

Une étude réalisée en double aveugle visant à démontrer l'efficacité du pitolisant dans la narcolepsie (caractérisée par une somnolence diurne, un trouble de l'attention, une cataplexie, une paralysie du sommeil et des hallucinations) montre que les hallucinations hypnagogiques sous pitolisant ne sont pas plus fréquentes que sur le placebo (18% versus 19%) (192).

Le centre néerlandais de pharmacovigilance a rapporté 5 cas d'hallucinations apparus dans la journée qui a suivi la 1^{ère} prise de bétahistine. On observe une régression des hallucinations pour 4 des 5 patients suite à l'arrêt de ce traitement (193).

3.12 Antipaludiques de synthèse

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Méfloquine	Lariam®	Indéterminée	/
Proguanil +atovaquone + chloroquine	Paludrine® Malarone® Savarine®	Rare	/

La quinine, aussi bien que ses homologues plus récents, peut provoquer des effets secondaires neuropsychiatriques défavorables s'étendant de perturbations légères de l'humeur, d'anxiété, à l'hallucination et à la psychose.

Un 1^{er} cas concernant une femme de 43 ans ayant développé une dépression grave avec des hallucinations visuelles, auditives ainsi qu'une paranoïa suite à une prise de méfloquine est rapportée (194). Elle a été traitée par clomipramine et rispéridone.

On retrouve également le cas d'un homme de 42 ans qui après 7 semaines de méfloquine, a commencé à avoir des hallucinations visuelles : il voyait les gens de son entourage très loin de lui, et percevait que ses bras faisaient 5 mètres. On lui a donné des benzodiazépines mais ça n'a pas eu d'effets sur ses hallucinations. Elles ont régressé progressivement après 6 mois (195).

Plusieurs cas d'effets secondaires neuropsychiatriques avec la chimioprophylaxie de méfloquine ou le traitement curatif ont été décrits. Les auteurs estiment que 1 personne sur 250 présentera de tels effets à dose curative tandis que 1 sur 10 000 à 15 000 sur des doses prophylactiques. Les troubles peuvent durer de 15 minutes à plusieurs semaines. Les femmes et les patients atteints d'antécédents personnels ou familiaux de troubles psychiatriques sont plus fréquemment concernés. L'alcool et l'association avec d'autres médicaments antipaludiques (comme la quinine) sont 2 autres facteurs de risque.

Le mécanisme sous-jacent pour expliquer ces hallucinations est inconnu mais les chercheurs suggèrent que la méfloquine provoquerait des effets anticholinergiques, qui sont connus pour causer des effets neuropsychiatriques. De plus, la perturbation, par la méfloquine, de l'homéostasie calcique de réticulum endoplasmique pourrait être liée à une neurotoxicité in vitro (104). Dans une seconde revue de la littérature, on retrouve une autre hypothèse : le blocus par la méfloquine des canaux potassiques sensible à l'ATP et des connexines dans la substance noire du cerveau est considéré comme une hypothèse plausible pour la pathogénie des événements neuropsychiatriques graves. (196)

Pour l'association atovaquone/proguanil, on retrouve une étude sur 28 patients avec 2 personnes qui ont déclarés des effets indésirables psychiatriques : la première personne s'est plainte le premier jour de traitement d'un état de tristesse qui a disparu le lendemain. L'autre patient a rapporté des « rêves lucides avec quelques hallucinations », mais seulement le premier jour de traitement. (197).

Dans la base de données internationales Vigilyze®, on retrouve 956 cas d'hallucinations induites par les antipaludéens (au 30/08/20). La population la plus touchée est celle des femmes entre 18 et 44 ans. Les molécules les plus touchées sont :

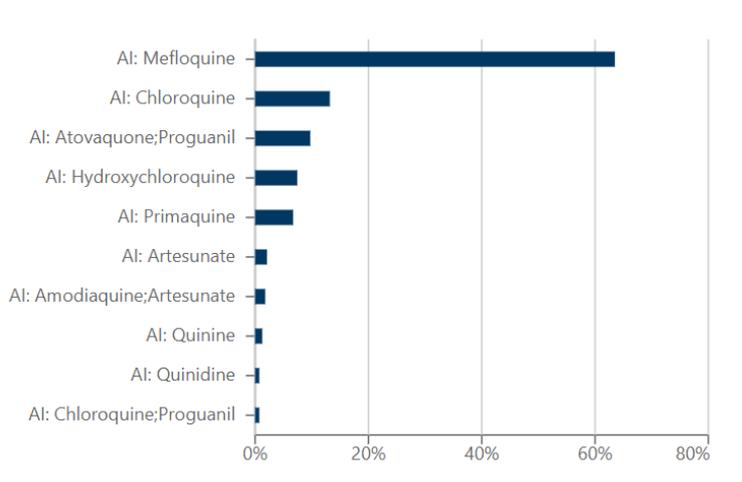


Figure 35: les antipaludéens les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.13 Système respiratoire

3.13.1 B2 stimulants seuls ou en association avec des glucocorticoïdes

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité visuelle
Formoterol + budésonide +fluticasone +béclométasone +béclométasone et glycopyrronium	Asmelor Novolizer®, Foradil®, formoir®, Duoresp spirimax®, Gibiter®, Symbicort®, Flutiform®, Formodual®, Innovair®, Trimbow®	Très rare	/
Salbutamol	Airomir®, Ventilasin®, Ventoline®,	Très rare	/

Dans la littérature on retrouve beaucoup de cas d'hallucinations imputables aux glucocorticoïdes par voie orale. Cependant la voie inhalée donne moins de résultats car les quantités de médicaments retrouvés dans le sang sont beaucoup plus faibles.

On retrouve néanmoins le cas d'une personne âgée atteinte de bronchopathie chronique obstructive (BPCO) qui a eu des épisodes de confusions et d'hallucinations 1

semaine après la prise de budésonide et de formotérol. L'association de ces 2 molécules a été arrêtée et les symptômes ont disparu. Plusieurs semaines plus tard, le patient a été hospitalisé. On lui a prescrit du budésonide et du formotérol : les hallucinations n'ont cessé de croître tout au long de son séjour à l'hôpital. Une fois encore, l'arrêt de cette association a permis la disparition des symptômes. La relation temporelle de ces événements permet de supposer de manière raisonnable que la combinaison du budésonide avec du formotérol a provoquée ou du moins a contribué à la survenue de délires chez cette patiente âgée (198).

L'article ajoute également que les hallucinations seraient dues au dépôt du budésonide dans les poumons puis à son passage systémique. Le personnel de santé doit être conscient de cet effet indésirable potentiel lors de la prescription de médicaments à inhaler à des patients âgés.

Il y a également 4 observations de femmes ayant eu une crise psychotique aiguë ou subaiguë (avec troubles de la personnalité, hallucinations visuelles et auditives, anxiété) suite à la prise de doses élevées de salbutamol et d'isoxsuprine afin d'éviter un accouchement prématuré. (199).

On retrouve aussi le cas d'hallucination chez un enfant de 8 ans qui a abusé de son dispositif inhalateur contenant du salbutamol. Il devait l'utiliser 5 fois par jour mais il n'a cessé d'augmenter son usage. Sa mère a décrit un comportement agressif de son fils, de l'hyperactivité et des hallucinations visuelles. Ce cas montre que les hallucinations visuelles chez un enfant, doit faire suspecter un mésusage de son traitement anti-asthmatique. (200)

Dans la base de données internationales Vigilyze®, on retrouve 410 cas d'hallucinations induites par les B2 stimulant seuls ou en association (au 01/09/20). La population la plus touchée est celle des petites filles entre 2 et 11 ans. Les molécules les plus touchées sont :

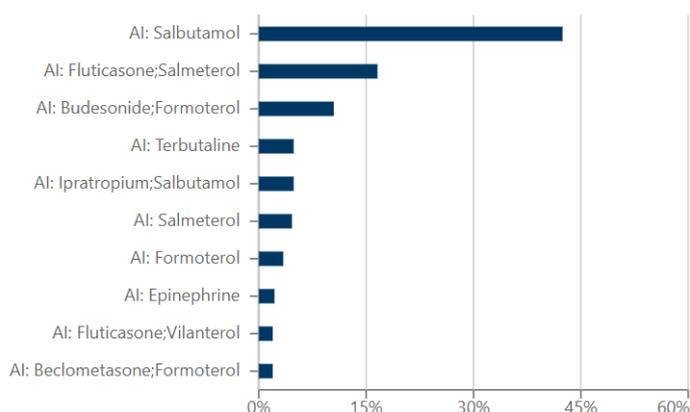


Figure 36: les b2 stimulants utilisés seul ou en associations les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.13.2 Anti histaminiques à usage systémique

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
-----	----------	-----------	----------------------

Alimémazine	/	Indéterminée	/
Brompheniramine	/	Indéterminée	/
Cetirizine	Zyrtecset®, Zyrtec®, Virlix®, Humex allergie ertirizine®, Drill allergie cetirizine®, Aldirek®, Alairgix allergie cetirizine®, Actifed allergie cetirizine®	Rare	/
Chlorphénamine	Actifed état grippaux®, Actifedsign®, Broncalene®, Clarix état grippal®, Drillrhume®, Fervexrhume®, Flustimex®, Hexapneumine®, Hexarhume®, Humexrhume®, Humexlib®	Indéterminée	/
Cyproheptadine	Periactine®	Indéterminée	/
Desloratadine	Aerius®, dasselta®	Très rare	/
Dexchlorphéniramine	Polaramine®, celestamine®	Indéterminée	/
Dimenhydrinate	Nausicalm®	Indéterminée	/
Diphenhydramine	Mercalm®	Indéterminée	/
Doxylamine	Dolirhumepro®, donormyl®, lidene®, noctyl®	/	/
Hydroxyzine	Atarax®	Rare	/
Levocetirizine	Xyzall®	Rare	
Méclozine	Agyrax®	Indéterminée	
Méquitazine	Primalan®	/	
Oxomémazine	Toplexil®, Humex toux sèche®	Indéterminée	
Phéniramine	Doli état grippal®, Rervex®, Humexlib état grippal®	Indéterminée	
Piméthixène	Calmixene®	Indéterminée	
Pizotifène	Sanmigran®	Indéterminée	
Prométhazine	Algotropyl®, Fluisedal®, Phenergan®, Tussisedal®, Rhinatiol®	Indéterminée	
Triprolidine	Actifed rhume®	Indéterminée	

Les signes anticholinergiques centraux comprennent : confusion mentale, désorientation, délire, hallucination, agitation, somnolence, coma, dépression

respiratoire d'origine centrale et plus rarement des convulsions. Les antihistaminiques sont une classe à risque de provoquer des effets secondaires anticholinergiques.

L'hallucination intervient au cours du traitement et est plus fréquente chez la personne âgée d'après le RCP de ces médicaments

Depuis longtemps, des doses élevées d'un certain nombre d'anti histaminiques ont été accusées de produire des hallucinations. Il s'agit notamment de :

- La diphenhydramine (Nigro, 1968),
- Du dimenhydrinate (Malcolm et Miller, 1972),
- La phéniramine et de la chlorphéniramine (Csillag et Landauer, 1973 ; Jones et Coll. 1973),
- La cyclizine (Gott, 1968)
- La prométhazine (Jones et coll, 1973).

Les hallucinations visuelles sont de loin les plus fréquentes, bien que des hallucinations auditives aient été rapportées aussi. Parmi les hallucinations visuelles, on retrouve l'apparition d'insectes et de petits animaux (araignées, vers, rats). Les doses qui produisent de tels effets peuvent également entraîner l'euphorie, la désorientation et/ou la sédation. La plupart de ces rapports d'hallucination sont venus de personnes qui ont surconsommé des anti-h1 dans le but d'arriver à l'effet hallucinogène. Il est très difficile d'estimer l'ampleur d'une telle utilisation récréative des antihistaminiques, notamment en raison de leur disponibilité facile. Plusieurs patients interrogés par Jones et Coll. En 1973 ont rapporté des réseaux relativement importants d'utilisateurs d'antihistaminiques de type 1. Il a été suggéré que les hallucinations produites par les anti histaminiques résultent de leur activité anticholinergiques. (201).

Plus récemment, les scientifiques ont montré que l'histamine avait des influences neuromodulatoires importantes sur l'électrophysiologie centrale de la fonction thalamo-corticale. Ainsi, les antagonistes anti-H1 bloquent la réduction d'un courant K^+ de fond dans les neurones. Des altérations secondaires dans d'autres courants ioniques et des altérations des réponses synaptiques au glutamate et au GABA sont produites. Ces changements induits par antagoniste anti h1 sont semblables aux perturbations électriques que l'on attribue aux crises d'épilepsie et peuvent expliquer leur activité hallucinogène (202).

On retrouve dans la littérature, le cas d'une femme de 45 ans hospitalisée pour altération de la conscience avec hallucinations visuelles (elle voyait des personnes imaginaires et leur parlait). Elle avait pour antécédents médicaux : hypertension, dépression et dépendance à l'alcool. Elle prenait pour médicament de la venlafaxine 150 mg, de l'oméprazole 20 mg et de l'irbesartan 150 mg une fois par jour. Le patient prenait comme automédication du paracétamol et de la caféine 500/50 mg, et de la xylometazoline 1 mg/ml, vasoconstricteur nasal qu'elle utilisait quotidiennement. Elle utilisait également du bisacodyl pour la perte de poids...À l'examen physique, la patiente était confuse et désorientée dans le temps et l'espace. Elle utilisait aussi vocabulaire injurieux. Sa tension artérielle était de 160/112 mmHg, le pouls 110 battements/min, la température de 36,7°C et la saturation en oxygène de 95 %. Elle avait des pupilles dilatées, une bouche sèche, une peau rouge et une rétention urinaire

de plus d'un litre. Le diagnostic posé a été celui d'un syndrome anticholinergique. Les concentrations de venlafaxine et paracétamol plasmatique étaient très faibles. Le test de dépistage des drogues était négatif pour les amphétamines, les barbituriques, les benzodiazépines, le cannabis, la cocaïne, la méthadone et les opiacés. Les médecins ont en revanche retrouvé des concentrations élevées de prométhazine, confirmant le diagnostic. Ce médicament a été prescrit six mois plus tôt par un médecin généraliste. Ils ont également retrouvé une forte quantité de tramadol que la patiente prenait à son compagnon (le tramadol ne provoque pas d'effets anticholinergiques mais peut provoquer une dépression du système nerveux central et donc aggraver le tableau clinique de cette patiente) (203).

Ce cas illustre l'importance de la connaissance des toxidromes et d'une collaboration entre les médecins et les pharmaciens d'hôpital.

On retrouve un autre rapport de cas de pseudo encéphalite avec hallucination chez un enfant suite à l'utilisation de prométhazine. Une fillette de 7 ans a été admise en service d'urgences après avoir eu une agitation soudaine et des hallucinations visuelles et tactiles. Elle faisait 38°C de fièvre et n'avait pas d'antécédents médicaux. Son examen physique et biologique n'a rien révélé. Le dépistage des drogues dans les urines (benzodiazépines, barbituriques, cocaïne, cannabis, amphétamines, méthadone, éthanol) était négatif. Les symptômes ont duré 20 heures. La fillette a finalement avoué avoir bu du sirop antitussif en vente libre : la prométhazine. Le syndrome anticholinergique n'est pas bien reconnu ou évoqué chez les enfants présentant des hallucinations. Les médicaments contenant de la prométhazine ne doivent pas être prescrits chez les enfants d'après les auteurs de l'article (204).

Concernant la méquitazine (Primalan®), le centre régional de pharmacovigilance de Paris Cochin a réalisé une étude sur les effets indésirables neuropsychiques chez les enfants suite à l'observation d'insomnie, de confusion et d'hallucination sans fièvre chez un enfant de 4 ans ayant reçu une posologie adaptée à son âge de primalan®. On retrouve 82 cas de troubles neuropsychiques liés à cet anti histaminique administré non conformément pour 39 enfants (soit 47% de surdosage) (205). Il faut savoir que le dispositif d'administration de Primalan® en sirop est peu précis avec une cuillère mesure de 2,5 ml. La revue prescrire recommande une seringue avec des graduations en mg et non en kg (car ces dernières ont été l'objet de surdosage dans les années 2000). Pour soulager les symptômes allergiques chez les enfants à partir de 2 ans, les antihistaminiques non sédatif et non atropinique sont à prescrire en première attention : comme la loratadine ou la cétirizine.

Concernant la doxylamine, on retrouve un cas de surdosage volontaire (tentative de suicide) entraînant des hallucinations visuelles chez une adolescente de 15 ans (206). Elle fut hospitalisée 2 heures après l'ingestion de doxylamine. Du charbon activé à 1g/kg a été donné. Ses bilans biologiques étaient normaux (glycémie, ECG, fonction rénale et hépatique) à son arrivée à l'hôpital. Mais 20 minutes après l'entrée, elle a eu une crise tonique-clonique généralisée pendant 3 min traitée par du midazolam à la dose de 0,01mg/kg. Elle a également eu une tachycardie, une mydriase ainsi que des hallucinations visuelles et un discours désorganisé : ces signes cliniques sont arrivés simultanément. Les médecins lui ont donc prescrit de la physostigmine (inhibiteur réversible des cholinestérases) à un dosage de 0,02 mg/kg par voie intraveineuse. Après l'administration de ce médicament cholinergique les symptômes ont régressé. Ce qui est important dans ce cas c'est le caractère réversible des hallucinations avec une thérapie contenant un antidote.

Des hallucinations visuelles se sont produites chez un homme de 19 ans qui a pris du prolintane et du diphenhydramine. Les hallucinations se sont produites 2 mois après qu'il ait commencé à prendre les deux médicaments et se sont résolues rapidement à leur arrêt (207).

Une étude visant à analyser l'impact de la desloratadine dans la dépression montre que sur 26 patients, le caractère dépressif arrivait en moyenne dans les trois jours après le début de la prise de ce médicament (s'étendant de ensuite de plusieurs heures à un an). Outre la dépression, d'autres symptômes psychiatriques, par exemple des hallucinations ou de l'anxiété, ont été co-rapportés (208)

Dans la base de données internationales Vigilyze®, on retrouve 2156 cas d'hallucinations induites par les antihistaminiques (au 01/09/20). La population la plus touchée est celle des femmes de 18 à 44 ans. Les molécules les plus à risque sont :

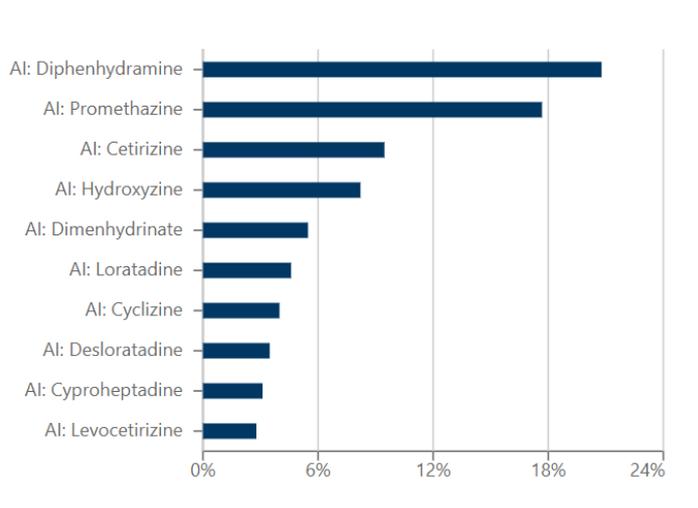


Figure 37: les antihistaminiques les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.13.3 Antitussifs alcaloïdes de l'opium et dérivés

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Dextrométhorphan	Nodex®, pulmodexane®, atuxane®, biocadextro®, clarix toux sèche®, dextussil®, drill toux sèche®, ergix toux sèche®, euphonyll toux sèche®, fluimicil toux sèche®, humex toux sèche®	Indéterminée	/

Le dextrométhorphan est un sirop antitussif qui peut entraîner des hallucinations à des doses suprathérapeutiques. Des cas d'abus de consommation de ce médicament à des fins récréatives et hallucinogènes, parfois en association avec l'alcool ont été rapportés. La prudence est particulièrement recommandée chez les

adolescents et les jeunes adultes ainsi que chez les patients présentant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives.

Les signes cliniques évoquant un usage abusif ou détourné de dextrométhorphanes sont les mêmes que ceux des autres dérivés opiacés, à savoir : trouble respiratoires, trouble de la conscience, comas, nystagmus, tachycardies, délires, dépersonnalisation, hallucination visuelle et mydriase par effet sérotoninergique.

Comme présenté dans le paragraphe sur les analgésiques centraux et périphériques, le « Purple Drunk » est un fléau chez les jeunes et peut contenir du dextrométhorphanes. L'ANSM a averti en mars 2016 différents professionnels de santé dont les pharmaciens suite à la croissance des signalements d'usage détourné des médicaments contenant un dérivé opiacé ou un antihistaminique qui leur semblerait suspecte et émanant en particulier des populations jeunes. Elle demande aux professionnels de santé ainsi qu'à ceux travaillant dans des structures accueillant des jeunes d'être particulièrement vigilants face à toute demande de ces molécules, de signaler le comportement qui pourrait faire suspecter une consommation abusive de ces médicaments, de refuser ou limiter l'approvisionnement et d'essayer d'entamer un dialogue avec le consommateur. Dans les pharmacies d'officine, des demandes dissociées dans des pharmacies différentes peuvent rendre l'identification d'un mésusage plus difficile. Les pharmaciens d'officines doivent donc être particulièrement attentifs. En 2015, La revue Prescrire recommande de savoir reconnaître ses signes, de refuser la délivrance si nécessaire et d'aborder le sujet de la dépendance avec le patient (209).

Pour contrôler ces effets indésirables du dextrométhorphanes, les benzodiazépines ainsi que des antipsychotiques à faible dose et à court terme peuvent être prescrits. Les cliniciens doivent être avertis du fait que les séquelles psychiatriques après l'utilisation chronique de dextrométhorphanes peuvent être prolongées même à l'arrêt de cette molécule (210).

Selon un autre article de la littérature, les hallucinations dues aux surdosages de dextrométhorphanes sont bien différentes que celles dues au LSD ou aux champignons hallucinogènes. En effet les hallucinations visuelles sous ce médicament sont des « closed eyed hallucination » ce qui signifie que ces hallucinations surviennent lorsqu'on a les yeux fermés ou qu'on se trouve dans une pièce sombre, les expérimentateurs parlent du fait de voir souvent des feuilles, des tourbillons, des taches de couleurs se déplacer. (211)

Dans la base de données internationales Vigilyze®, on retrouve 227 cas d'hallucinations induites par le dextrométhorphanes (au 01/09/20). La population la plus touchée est celle des hommes de 18 à 44 ans.

3.13.4 Autres antitussifs

La Pentoxyverine est un antitussif d'action centrale aux propriétés anti spasmodiques. Elle est responsable de nombreux effets anticholinergiques. Au niveau central, ces effets indésirables atropiniques sont responsables de confusion, de somnolence, de désorientation et d'hallucinations visuelles (212).

3.13.5 Décongestionnants sympathomimétiques à usage systémique en association :

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Phényléphrine (néosynéphrine)	Hexarhume®, Humoxal®, Mydrane®	Indéterminée	/
Ephedrine Pseudoéphedrine	Rhino sulfuryl® Actifed rhume® (jour et nuit), Dolirhume®(pro), Humex rhume®, Nurofen rhume®, Rhinadvil®, Rhumagrip®, Rhinureflex®	Peu fréquente	Visuelle
Tuaminoheptane	Rhinofluimicil®	Indéterminée	/
Oxymetazoline	Aturgyl®, deturgylone®, pernazene®	Indéterminée	/
Naphazoline	Derinox®	NR	

On retrouve des cas d'hallucination chez des enfants recevant de l'Actifed® en sirop, spécialité non commercialisée en France et contenant de la triprolidine et de la pseudoéphédrine :

- Un enfant de 3 ans avait reçu 5 ml d'Actifed® à 0,02% et 6 heures après avoir reçu la dose, elle s'est plainte de voir des crabes, des serpents et des araignées. Elle a dit que les insectes la mordaient et qu'un crocodile faisait un trou dans son dos (son frère avait une spina bifida). Elle n'avait aucun antécédent psychiatrique et avait déjà pris de l'Actifed® auparavant sans expérimenter de tels symptômes. Ses hallucinations ont duré 4 mois par intermittence et ont été particulièrement gênantes pendant 1 semaine.
- Une autre fille de 3 ans avait reçu 2 doses d'Actifed® 5ml pendant la nuit et le lendemain, elle a développé des épisodes de terreur incontrôlable, se plaignant de voir des araignées et des insectes.

- Le 3^{ème} cas de la littérature concerne un enfant de 2 ans avec écoulement nasal, toux et fièvre recevant une dose d'actifed® 5 ml. Il s'est plaint de voir des araignées dans son lit. On pensait initialement que cela était dû à la fièvre, mais lorsque la prométhazine a remplacé l'Actifed®, les hallucinations se sont arrêtées malgré sa fièvre.

Le même article demande aux professionnels de santé de se renseigner sur l'utilisation éventuelle d'un décongestionnant vasoconstricteurs lorsque des hallucinations visuelles chez l'enfant nous sont présentées (213).

On retrouve également de rares cas d'hallucinations sous oxymétazoline (214). Par exemple 5 enfants qui ont reçu des doses régulières de oxymétazoline sous forme de spray nasal ont eu les troubles neuropsychiatriques suivants : convulsion, excitation, insomnie, sédation et hallucination visuelle

L'oxymétazoline est une molécule sympathomimétique lipophile. Comme les amphétamines, c'est un agent noradrénergique stimulant du système nerveux central. Il traverse facilement la barrière hémato-encéphalique. Une utilisation excessive entraîne une vasodilatation réactive et une congestion. La muqueuse congestionnée présente une riche surface de vascularisation et cela entraîne une absorption de plus en plus rapide de l'agent. Les amphétamines libèrent des amines telles que dopamine et noradrénaline. Les psychoses résulteraient de la libération de sérotonine et de dopamine dans le système limbique. Les médecins doivent être vigilants face aux dangers des sprays contenant de l'oxymétazoline. Ils devraient enquêter sur la surutilisation de sprays nasaux chez les patients atteints de psychose.

Un patient de 26 ans accro à la phényléphrine sous forme de spray nasal s'est plaint d'hallucinations tactiles, d'illusions visuelles et était paranoïaque. Ces délires se sont calmés peu de temps après l'arrêt du spray nasal.

Dans la base de données internationales Vigilyze®, on retrouve 69 cas d'hallucinations induites par les vasoconstricteurs (au 01/09/20). La population la plus touchée est celle garçons de 2 à 11 ans. Les molécules les plus touchées sont :

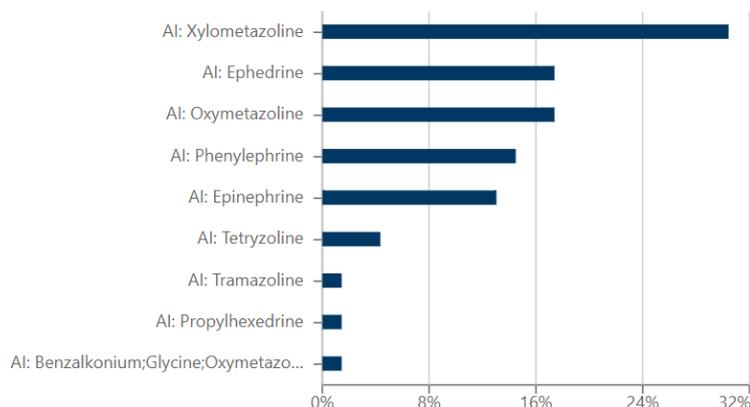


Figure 38: les vasoconstricteurs les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.14 Mydriatiques et cycloplégiques anticholinergiques

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Atropine collyre	/	Rare à posologie thérapeutique	Visuelles
Cyclopentolate chlorhydrate	Skiacol®	Rare	Visuelles
Homatropine bromhydrate	Isopto-homatropine®	Rare	Visuelles
Tropicamide	Mydriaticum®	Rare	Visuelles

La neurotoxicité liée aux effets anticholinergiques des agents cycloplégiques n'est pas si rare, bien qu'elle soit mal connue. Elle peut causer la mort dans certains cas. L'exposition à ces médicaments doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel des syndromes confusionnels aigus.

Souvent, les patients ne considèrent pas les gouttes oculaires comme des véritables médicaments et leur mention peut être négligée lors de l'anamnèse médicamenteuse comme pour ce cas d'une femme qui présentait des hallucinations visuelles et qui a nié avoir pris des médicaments, on a finalement diagnostiqué chez elle une toxicité anticholinergique puisque lors de l'interrogatoire des membres de la famille, on a découvert qu'elle était traitée pour une uvéite antérieure avec 5% d'homatropine (215).

Un homme de 37 ans avec un diabète de type I et une insuffisance rénale chronique s'est présenté aux urgences en se plaignant d'avoir des hallucinations. Il a été opéré 5 jours avant pour vitrectomie à l'œil gauche et implantation intra oculaire de lentille. Les médecins lui ont prescrit de l'atropine, de la tobramycine et de la prednisolone en collyre. Il s'était présenté 5 mois plus tôt pour des hallucinations également avec les mêmes médicaments pris (à la suite d'une vitrectomie sur l'œil droit). Les hallucinations notamment visuelles sont un effet secondaire majeur des collyres anticholinergiques (216).

Le tropicamide, utilisé comme collyre atropinique, induit une mydriase à visée curative ou diagnostique et une cyclopégie. Il a une activité anticholinergique en ayant une action antagoniste sur les récepteurs muscariniques du système nerveux central. Comme tous les médicaments atropiniques, lorsqu'il arrive dans la circulation sanguine peut provoquer des états confusionnels, des délires, des psychoses aiguës, des hallucinations visuelles, des hyperexcitabilités ou une somnolence qui peuvent apparaître, en particulier à fortes doses les populations les plus à risque sont les enfants et les personnes âgées. Il fait l'objet depuis 2013 d'un mésusage avec des injections intraveineuses du produit surtout chez les consommateurs d'opioïdes (217) causant un soulagement et une relaxation plus puissante que l'héroïne seule mais aussi une vision floue, des étourdissements, des illusions et des hallucinations, une perte de mémoire et une perte d'appétit (65)

En France, en 2014, les données des départements du Midi-Pyrénées et du Limousin ont révélé certains patients avaient eu plus de 10 boîtes de tropicamide par an. Entre 2014 et 2016, 65 pharmacies ont signalé 91 tentatives suspectes d'obtention de gouttes oculaires de tropicamide. Concernant les demandes spontanées, les pharmaciens ont identifié un schéma répétitif : des individus, exclusivement des hommes, âgés d'une quarantaine d'années demandent des gouttes oculaires de tropicamide pour envoyer à un membre de leur famille, en raison d'un stock insuffisant dans leur pays d'origine. Certains pharmaciens ont signalé des comportements persistants, voire agressifs, face au refus des professionnels de se conformer (217). Depuis janvier 2019, la dispensation des flacons multidoses de 10 ml est réservée aux spécialistes. La revue prescrire recommande lors d'un doute de mésusage, de limiter ou refuser la prescription et d'aborder par le dialogue le sujet de la dépendance.

Concernant le cyclopentolate, un garçon de 5 ans a été reçu à l'hôpital pour perte progressive de la vision depuis l'âge de 2 ans (218). Ses examens physiques et systémiques sont normaux. Les mouvements oculaires et les réflexes de lumière et d'accommodation étaient également normaux. Pour l'examen du fond d'œil, on lui a instillé des gouttes pour les yeux de cyclopentolate à 1%, deux gouttes dans chaque œil, trois fois à 15 minutes d'intervalle. Cependant, son père l'a instillé par inadvertance 5 à 6 fois en deux heures. Au bout d'une heure supplémentaire, il a de nouveau signalé qu'il présentait un comportement altéré avec des hallucinations visuelles et des difficultés à marcher. Il était désorienté, avec une démarche ataxique et des difficultés d'élocution. Les pupilles étaient largement dilatées et fixées. Ses symptômes ont progressivement disparu au cours des 6 à 8 prochaines heures. Il est sorti après 24 heures d'observation. Sur la base de ces résultats et de leur relation temporelle avec le surdosage de gouttes pour les yeux au cyclopentolate, un diagnostic de toxicité du cyclopentolate a été posé.

Les enfants sont particulièrement prédisposés en raison de leur poids réduit. Des changements comportementaux et des réactions psychotiques transitoires peuvent se produire. La physostigmine est l'antidote de choix car elle franchit facilement la barrière hémato-encéphalique (218).

Ce cas souligne l'importance de la prudence lors de l'utilisation de préparations ophtalmiques chez les enfants. Les médecins doivent bien connaître leur pharmacologie et les utiliser judicieusement.

Dans la base de données internationales Vigilyze®, on retrouve 692 cas d'hallucinations induites par les collyres mydriatiques (au 01/09/20). La population la

plus touchée est celle femmes âgées de plus de 75 ans. Les molécules les plus touchées sont :

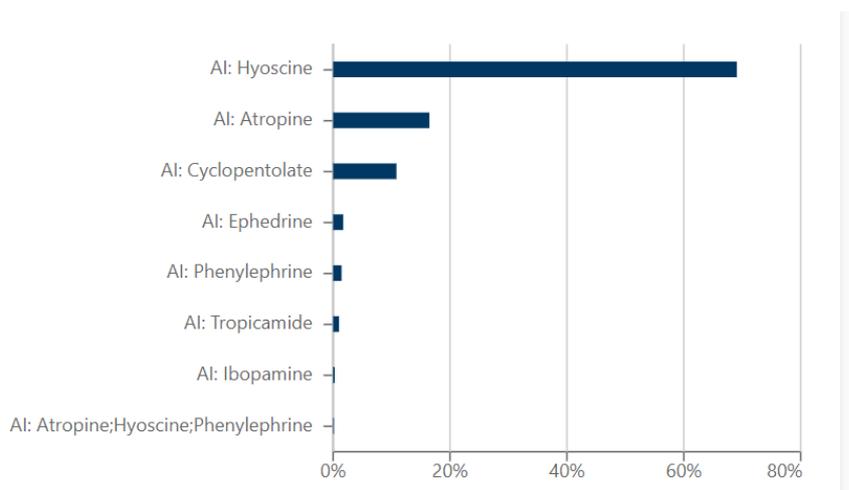


Figure 39: les collyres mydriatiques les plus à risque de provoquer des hallucinations

3.15 Produits de contraste

DCI	Princeps	Fréquence	Modalité sensorielle
Amidotrizoate Méglumine + Amidotrizoate sodique	Radioselectan®, gastrografine®	Indéterminée	/
loxaglate de méglumine + loxaglate de sodium	Hexabrix®	Très rare	/
Iodixanol	Visipaque®	Indéterminée	/
Iohexol	Omnipaque®	Indéterminée	/
Iopromide	Ultravist®	Indéterminée	/
Ioversol			/
loxitalamate de méglumine (+ loxitalamate de sodium)	Telebrix ®	Indéterminée	/

Lors d'une concentration élevée dans le sang artériel cérébral de produits de contrastes iodés, certains symptômes peuvent être mentionnés : agitation, état confusionnel, hallucination, amnésie, trouble du langage, trouble visuel (photophobie, cécité transitoire) trouble auditif, tremblement, paresthésie, parésie/paralyse, modifications mineures de l'EEG, convulsions, somnolence, coma.

Les hallucinations visuelles sont des effets indésirables rares des produits de contraste. Le mécanisme de cette réaction indésirable pourrait être similaire à celui signalé dans la cécité corticale transitoire après perfusion par des produits de contraste. Toutefois, d'autres possibilités incluent un effet toxique de ces agents sur le nerf optique avec un affaiblissement transitoire du flux sanguin cérébral, qui pourrait être médié par la libération de l'endothéline, vasoconstricteur puissant (219)

On retrouve dans le même article le cas d'une femme de 70 ans avec un antécédent de mastectomie. Elle avait pris du tamoxifène à un dosage de 10 mg pendant 10 ans et n'avait pas d'antécédents de réactions allergiques aux produits de contraste. Elle avait une sténose aortique et les médecins lui ont fait une angiographie coronaire en utilisant 150 ml d'iopromide. Elle a eu des hallucinations visuelles (araignées sur le mur, rideaux mobiles) 30 minutes après l'injection de cet agent de contraste. Les symptômes se sont résolus 72 heures plus tard sans traitement spécifique.

Il y a également un autre exemple concernant un homme de 64 ans avec un antécédent de maladie ischémique. Il a subi une angiographie coronaire avec injection de 150 ml d'iopromide (370 mg d'iode par ml). Une heure plus tard, il avait des hallucinations visuelles (objets en mouvement, photos de personnes familières), qui se sont résolues environ 40 heures plus tard sans aucun traitement.

On retrouve un rapport dans lequel un homme de 64 ans a développé un délire suivant l'administration de iopromide (220). Il a commencé à chanter des phrases sans sens et est devenu agité 45 minutes après la procédure. Il était également désorienté au niveau du temps et de l'espace et a demandé à plusieurs reprises de sortir du lit. Il a été incapable de reconnaître ses proches. Il a éprouvé des hallucinations visuelles 12 heures après que ses premiers symptômes se soient produits. L'homme a été traité avec l'halopéridol qui a permis une amélioration des symptômes en 24 heures. Son état mental s'était normalisé 2 jours après le début de l'agitation, bien qu'il ne se souvenait pas de son état de délire. Les hallucinations visuelles doivent donc être gardées à l'esprit par les cliniciens.

Dans la base de données internationales Vigilyze®, on retrouve 93 cas d'hallucinations induites par les produits de contraste (au 01/09/20). La population la plus touchée est celle femmes entre 45 et 64 ans. Les molécules les plus touchées sont :

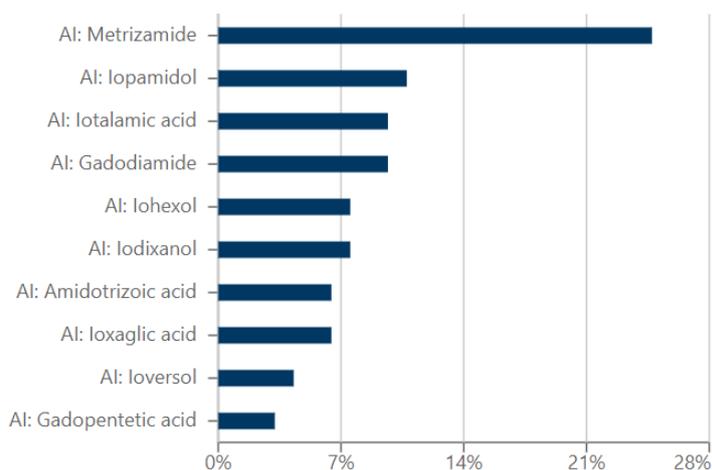


Figure 40: les produits de contraste les plus à risque de provoquer des hallucinations

4. Discussion, perspectives et place du pharmacien d'officine

4.1 Discussion

On remarque que les données épidémiologiques générales peuvent interpellé car elles interrogent sur une éventuelle fréquence d'hallucinations plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Une étude datant de 1991 montre que :

- L'incidence des hallucinations visuelles est légèrement plus forte chez les hommes (2% par an) que chez les femmes (1,3% an) chez des personnes ayant entre 18 à 80 ans. Il y aurait une augmentation significative de ce taux chez les femmes (l'incidence passe à 4% par an) après l'âge de 80 ans.
- Concernant les hallucinations auditives, il y aurait un pic chez les hommes entre 25 et 30 alors que chez les femmes il apparaîtrait vers 40 à 50 ans (221).

Un autre article de la littérature explique la différence de fréquence des effets indésirables entre les hommes et les femmes. Dans la pratique courante, les prescriptions de médicament ne prennent pas forcément en compte les sexes des sujets. Or, il existe des différences dans le poids corporel et dans la répartition des graisses entre les hommes et les femmes. Celles-ci entraînent une modification de la pharmacocinétique et expose les femmes à une surexposition aux médicaments. On parle de biais sexuel (222).

Les professionnels de santé devraient donc également prendre en compte cette différence pour afin de lutter contre la iatrogénie.

Concernant les mécanismes d'action des médicaments, les hypothèses proposées sont nombreuses mais manquent parfois de précision. La quasi-totalité des classes médicamenteuses sont susceptibles de déclencher une hallucination. On remarque que les classes les plus pourvoyeuses d'hallucinations médicamenteuses sont les médicaments du système nerveux central qui comprend les médicaments neurologiques et psychiatriques. De nombreux médicaments de ces classes ont un mécanisme d'action qui agit par les principales voies suspectés par leur activité :

- D'agonistes des récepteurs 5-HT_{2a} (ISRS, tramadol, méthadone...)
- D'agonistes des récepteurs D₂ (certains psychostimulants, les antiparkinsoniens...)
- D'antagonistes anti-muscariniques (scopolamine, atropine...).

Les 2 autres classes les plus représentés sont les médicaments du système respiratoire (anti-histaminiques) dans et les anti-infectieux (dont les fluoroquinolones, les pénicillines et certains antipaludéens).

Une grande partie des résumés des caractéristiques des produits (RCP) ne précisent pas la fréquence des hallucinations (46%). De plus, 80% des hallucinations médicamenteuses ne sont pas caractérisées. Il est possible de retrouver des report-case sur le type d'hallucinations, mais il n'y a que peu d'études de cohorte pour valider ces

données. L'imputabilité est donc plus difficile à réaliser. Ces données reflètent aussi un manque de retour en phase IV du développement du médicament (post-AMM) et donc à un manque de déclaration de pharmacovigilance et/ou à des déclarations peu précises.

D'après les résultats du rapport annuel de l'Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication responsable (AFIPA), en 2018, les 10 médicaments les plus vendus sans ordonnance obligatoire, non remboursés, conseillés exclusivement par le pharmacien d'officine sont :

Classement des marques*	2017	2018
DOLIPRANE® - SANOFI	2	1
OSCILLOCOCCINUM® - BOIRON DOLISOS	1	2
HUMEX® - URGO	3	3
DAFLON® - SERVIER	8	4
NICORETTE® - JOHNSON SANTE FRANCE	4	5
LYSOPAINE® - SANOFI	5	6
STREPSILS® - RECKITT BENCKISER	6	7
BEROCCA® - BAYER SANTE FAMILIALE	7	8
NUROFENFLASH® - RECKITT BENCKISER	9	9
PIERRE FABRE TOTAL® - PIERRE FABRE SANTE	10	10

Figure 41: les médicaments les plus vendus sans ordonnance obligatoire

On remarque :

- La présence de spécialités contenant de la pseudoéphédrine (vasoconstricteur décongestionnant) et/ou des antihistaminiques comme la chlorphénamine. La pseudoéphédrine peut provoquer des hallucinations visuelles et tactiles de manière peu fréquente et qui semblent toucher davantage les enfants. On retrouve dans la littérature de nombreux cas mentionnant des insectes ou des reptiles.
- La présence de spécialités contenant de l'ibuprofène. Les hallucinations induites par l'ibuprofène ne sont pas mentionnées dans le RCP de cette molécule cependant d'après les bases de données de pharmacovigilance de Vigilyze®, il semblerait qu'il soit l'AINS le plus à risque comme le montre le graphique ci-dessous :

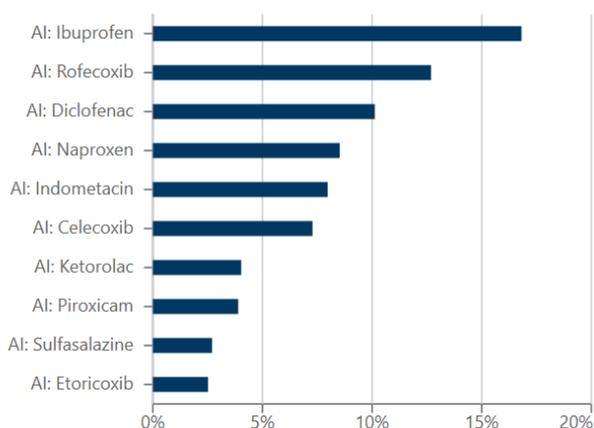


Figure 42 : Les AINS les plus à risque de provoquer des hallucinations

La population la plus à risque est celle des personnes âgées et les hallucinations induites par l'ibuprofène doivent faire suspecter un surdosage.

Le pharmacien d'officine est donc à une place maîtresse pour prévenir ces effets indésirables. Il doit être alerte des hallucinations qui peuvent être induites même par des médicaments non soumis à prescription médicale obligatoire et qui peuvent donc sembler anodins pour la population générale.

4.2 Perspectives

Il serait nécessaire de sensibiliser les médecins notamment les psychiatres, les pharmaciens (qui réalisent quelques fois les déclarations de pharmacovigilance) et les CRPV afin que les informations déclarées soient plus précises. Plusieurs pistes sont proposées :

- Diffusion d'un outil récapitulatif listant des informations principales (princeps, DCI, type d'hallucination quand cela est possible, fréquence...) au sein de la Société Française de Pharmacie Clinique SFPC, de la Société Française de Psychiatrie, des CRPV français, et du réseau PIC (voir annexes). Le but étant de faciliter la recherche de l'étiologie iatrogène par le professionnel de santé.
- Proposition d'un guide d'échange entre le pharmacien officinal et le patient, pour étayer sa déclaration de pharmacovigilance auprès du CRPV et orienter efficacement le patient vers les médecins (voir annexes).

4.3 Prise en charge des hallucinations à l'officine

4.3.1 Généralités

Les missions intrinsèques au métier de pharmacien d'officine ainsi que le contexte actuel du vieillissement de la population et de l'augmentation de la prévalence des

maladies chroniques renforcent son rôle de d'accompagnement thérapeutique. Il est capable de renseigner le patient, le conseiller et de l'orienter vers une autorité compétente si besoin. Parmi ses fonctions on retrouve :

- L'analyse de l'ordonnance : si un médicament ne semble pas adapté au profil du patient, le pharmacien est en mesure de refuser la délivrance et/ou de contacter le prescripteur pour s'assurer qu'il n'y ait pas d'erreurs et lever ses doutes ou pour lui proposer une modification de traitement.
- La délivrance des médicaments : le pharmacien dispense les médicaments et veille à la bonne compréhension des instructions concernant les molécules : dosage, fréquence, moment des prises avec élaboration d'un plan de prise si besoin. Il doit prodiguer des conseils sur les médicaments et les règles hygiéno-diététiques notamment pour éviter la récurrence et/ou l'aggravation d'une maladie. Le pharmacien fait donc ce qu'on appelle de l'éducation thérapeutique : il informe le patient sur sa pathologie et sur les traitements pour améliorer l'observance du patient et augmenter sa qualité de vie.
- La soumission au secret médical. Ce métier impose une discrétion absolue vis-à-vis des pathologies d'un patient ainsi que ses éventuelles confidences. Le pharmacien est également dans l'obligation d'avoir un espace de confidentialité dans sa pharmacie propice à une relation de confiance entre le patient et son pharmacien.
- Les Entretiens Pharmaceutiques (EP) et Bilan Partagé de Médication (BMP). L'EP a pour objectif de renforcer le rôle du pharmacien dans l'éducation et l'accompagnement thérapeutique des patients asthmatiques, sous traitement anti-vitamine K (AVK) ou sous anticoagulants oraux directs. Le BMP est proposé pour accompagner les patients de 65 ans et plus avec une Affection de Longue Durée (ALD) et ceux âgés de 75 ans et plus pour lesquels plus de 5 molécules différentes sont prescrites. Dans l'avenant n°19 à la convention nationale qui a été signée, il est noté que tous les patients de plus de 65 ans (ayant une ALD ou non) pourront bénéficier d'un BMP. Son objectif est de faire un point sur les traitements de votre patient : savoir s'ils sont tous utiles, si les méthodes et habitudes de prise sont adaptées à la vie du patient. Après analyse des données recueillies lors d'un entretien, il faut faire part de nos recommandations au patient et à son médecin.
- La Promotion de la santé publique :
 - o Organisation des campagnes de dépistages : hypertension artérielle, asthme, diabète...
 - o Prévention : information sur les risques du tabagisme, de l'obésité...
 - o Coordination de soin : pour s'assurer que le parcours du soin du patient est mis en place. Cette mission nécessite une entente pluridisciplinaire entre les différents professionnels de santé qui prennent en charge le patient.

Ces rôles importants sont favorisés par de nombreux atouts (223) :

- Accessibilité et proximité géographique pharmacie/population (+ de 22 000 pharmacies sur le territoire national),
- Disponibilité sur des plages horaires longues et conséquentes,

- Connaissance globale du patient (historique, famille, contexte socio-économique...),
- Formation scientifique solide,
- Outils à disposition du pharmacien :
 - Le Dossier Pharmaceutique ou DP est un outil professionnel dématérialisé. Il permet à l'ensemble des pharmaciens de consulter la liste des médicaments prescrits ou délivrés sans ordonnance grâce à la carte vitale du patient. Le but est de déceler, de signaler au patient les risques de l'association de plusieurs médicaments, d'éviter leur cumul inutile et diminuer la iatrogénie médicamenteuse. Il permet aux pharmaciens (et aussi aux médecins exerçant des établissements de santé) de consulter l'historique médicamenteux du patient au cours des 4 derniers mois pour les médicaments classiques, au cours des 3 dernières années pour les médicaments biologiques et au cours des 21 dernières années pour les vaccins. L'ouverture du DP n'est pas obligatoire et nécessite d'avoir le consentement du patient (224).
 - Le Dossier Médical Partagé ou DMP est un « carnet de santé numérique ». Il permet de rassembler toutes les informations médicales détenues par les médecins que le patient a consultés, par les laboratoires de biologie. Le DMP permet également aux professionnels de santé autorisés par le patient d'accéder aux informations utiles à sa prise en charge comme les antécédents de maladies, les opérations, les allergies, les médicaments pris, les comptes rendus d'examens (225).

Concernant les patients ayant des antécédents psychotiques (notamment des hallucinations), il est parfois difficile de mener à bien l'ensemble de ces missions, c'est pourquoi un protocole est proposé dans la seconde partie pour prendre en charge ce type précis de patientèle à l'officine.

4.3.2 En matière d'hallucination

En premier lieu, il est important de développer une relation avec le patient notamment celui ayant des antécédents psychiatriques/psychotiques qui peut parfois avoir un lien social fragile avec les personnes de son environnement. Le pharmacien, en tant que professionnel de santé constitue une personne fiable, disponible et ayant du recul avec laquelle le patient peut aborder ses problématiques. Ce lien basé sur l'empathie et la confiance permet par la suite de recueillir les plaintes concernant les troubles expérimentés par le patient, ici les hallucinations. Il faut savoir écouter sans juger. La détresse liée aux hallucinations est réelle et peut parfois mener à des situations tragiques comme la mutilation et le suicide. Si les attitudes de la population générale et surtout du personnel de santé à l'égard des hallucinations étaient moins négatives et moins dommageables, cela permettrait aux personnes souffrant de ces troubles de gérer et de parler plus facilement de leurs expériences.

1) On questionne le patient afin d'avoir les informations les plus précises possibles, soit dans le local de confidentialité dédié si le patient en ressent le besoin, soit au comptoir, avec discrétion et tact :

- Depuis combien de temps a-t-il son hallucination ?

- Peut-il décrire son hallucination pour que l'on puisse savoir :
 - o La modalité sensorielle (à quel(s) sens elle touche),

La plupart du temps, les hallucinations visuelles sont associées à des affections neurologiques et les auditives à une pathologie psychiatrique même si il y a beaucoup d'exceptions. Les chercheurs ont cependant remarqué que les hallucinations verbales à caractère pénibles (c'est-à-dire les insultes, les ordres, les jugements) sont très rares en neurologie. Elles doivent plutôt faire évoquer une affection ou une comorbidité psychiatrique (46).

- o L'horaire de l'hallucination. Certaines hallucinations ont une prédominance nocturne, il s'agit des parasomnies.
 - o La fréquence (épisode isolé ou fréquent),
 - o La durée,
 - o Le contenu. L'hallucination est-elle stéréotypée (identique) ou le contenu hallucinatoire varie-t-il ?
- Prend-il des médicaments ? A-t-il une pathologie chronique ?
 - Il y a-t-il une anxiété et/ou des troubles du comportement depuis l'apparition des hallucinations ?
 - A-t-il subi traumatisme particulier dans la période précédant l'hallucination ? Quel est le contexte ?
 - Consomme-t-il des drogues ? Ou en a-t-il consommé ces derniers mois ?

2) À la suite de cela, 2 types de situations vont se déceler :

- Celles où le patient a une hallucination ponctuelle sans antécédents psychiatriques,
- Celle où le patient a des antécédents psychiatriques connus (avec ou sans manifestations d'hallucinations).

3) On dirige toujours le patient vers un médecin généraliste ou un psychiatre, seuls eux peuvent faire le diagnostic différentiel de l'hallucination. Il est possible de contacter le médecin par nous même lorsque le patient est instable ou pour communiquer de manière plus exhaustive l'ensemble des informations recueillies précédemment.

Le traitement proposé ensuite par le médecin dépendra de la cause :

- Une psychothérapie : C'est une thérapie cognitivo-comportementale basée sur la parole qui aide les patients à mieux gérer leurs problèmes en modifiant leur façon de penser ou de se comporter. Elle combine les bénéfices de la thérapie cognitive (qui analyse notre façon de penser) et la thérapie comportementale (qui analyse nos comportements).

La thérapie cognitivo-comportementale fonctionne sur l'idée que les problèmes ne sont pas toujours causés directement par les événements extérieurs, mais par les pensées y sont associées. C'est l'interprétation des événements que se fait le patient qui va

influencer ses émotions et ses actions. C'est un outil important pour déterminer ce qui ne va pas chez le patient et comment son état peut s'être développé. Cela est particulièrement vrai pour des expériences traumatisantes comme les hallucinations dans lesquels les patients sont stigmatisés.

Cependant, bien que la psychothérapie puisse aider à dénouer certains aspects des hallucinations, la guérison par la seule approche de la psychothérapie reste rare. En situation de crise, certains psychiatres ne la recommandent pas car elle pourrait alimenter les convictions du patient et donc faire l'effet contraire de ce qu'on recherche (30).

- Dans le même lignée, le psychodrame, les différents modes d'expression artistiques et l'ergothérapie peuvent permettre aux patients de mettre en évidence, de contribuer à l'expression des troubles que l'on retrouve dans les psychoses mais ne peuvent pas prétendre de résoudre à eux seuls, les délires ou les hallucinations.
- Un traitement pharmacologique via des antipsychotiques, anxiolytiques et/ou antidépresseurs est souvent nécessaire. L'hallucination, que cela soit dans le cadre d'une psychose fonctionnelle ou organique, répond le mieux aux antipsychotiques neuroleptiques apparus dans les années 50. Les nouveaux antipsychotiques semblent plus efficaces que les traditionnels : 25 à 30% des hallucinations auditives retrouvées dans la schizophrénie sont réfractaires aux antipsychotiques traditionnels (51).

Ces médicaments agissent en bloquant l'action de neurotransmetteurs en particulier de la dopamine dont ils vont prendre la place sur les sites récepteurs (30). Les neuroleptiques agissent sur les formes les plus sévères des psychoses et empêchent l'enfermement quasi-continu des personnes délirantes. Les posologies minimales efficaces et la durée de traitement la plus courte possible doivent être recherchées à cause de la toxicité de ces médicaments. Cependant certains patients continuent tout de même d'halluciner même sous antipsychotiques atypiques.

- Une hospitalisation qui, dans certains cas (notamment lorsque le patient présente une auto ou une hétéro agressivité), aide la personne à reprendre contact avec la réalité. Soit par la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), en particulier la TMS répétitive, qui sont des techniques proposées dans le traitement des hallucinations dans la schizophrénie. La rTMS lente (1 Hz) réduit l'excitabilité cérébrale contrairement à la rTMS rapide (> 5 Hz utilisée dans le traitement de la dépression qui améliore cette excitabilité) (51). Soit par l'isolement avec ou sans contention.

- 4) Lorsque le patient reviendra en ambulatoire avec un nouveau traitement ou tout simplement après avoir consulté son médecin, il sera alors le moment mettre en place au comptoir, une explication détaillée des traitements, de la maladie ou des hallucinations, ainsi que l'élaboration d'un plan de prise, le but sera d'améliorer l'observance du patient, sa qualité de vie ainsi que celle de son entourage. On peut s'aider du réseau PIC : Psychiatrie Information Continu. Il regroupe des professionnels de santé (pharmaciens, médecins, psychologues et infirmiers dans toutes les régions de France et leur but est de promouvoir l'accès à l'information sur les médicaments utilisé en santé mentale. Ils élaborent des fiches conseils explicatives sur les médicaments vulgarisées pour la bonne compréhension du patient. Tout ceci s'inscrit dans son éducation thérapeutique. Le pharmacien ce doit également de faire la promotion de :

- Stratégies d'adaptation efficaces contre l'anxiété, le stress ou autres émotions qui peuvent être des facteurs déclenchants d'hallucinations : sophrologie, yoga, relaxation...
- L'observance du traitement et d'un mode de vie sain avec des conseils adaptés sur le régime alimentaire, l'exercice et le sevrage éventuel des drogues (alcool, tabac, drogues dures).
- D'une collaboration efficace avec les autres professionnels de santé concernés (principalement médecins, infirmières), par le développement de relations de travail, de relais d'information et communication efficace.

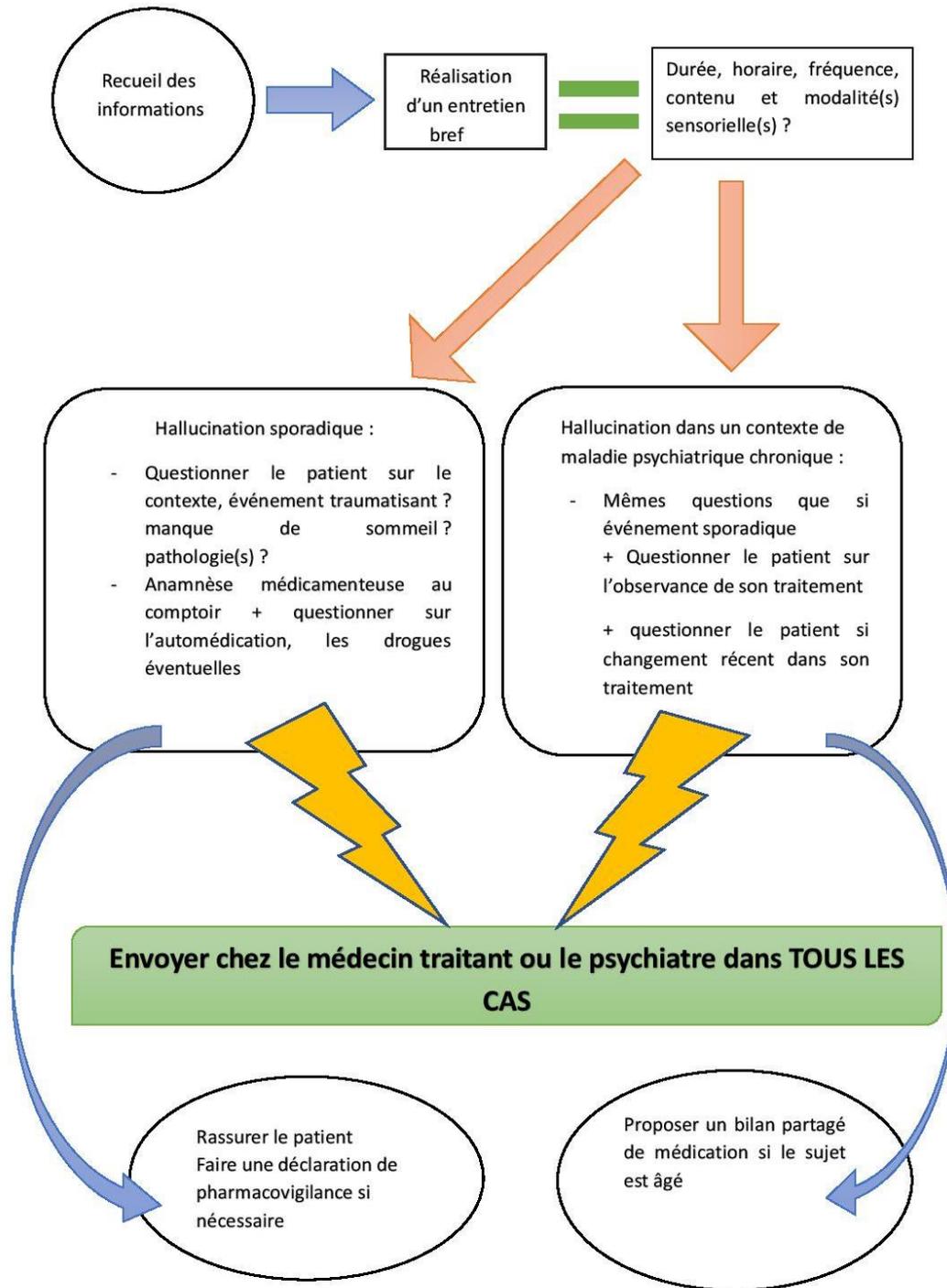


Figure 43: récapitulatif de la gestion d'une déclaration d'hallucination d'un patient au comptoir

Conclusion

Classiquement, les hallucinations sont considérées comme étant des caractéristiques des états psychotiques et/ou psychiatriques. Cependant, il existe de nombreux cas où elles ne sont pas directement liées à ce type de désordres. Dans cette thèse la cause iatrogène a été étudiée et il en ressort que pratiquement toutes les classes médicamenteuses peuvent provoquer des hallucinations en particuliers les médicaments agissant sur le système nerveux (à cause des mécanismes sérotoninergiques, dopaminergiques et glutaminergiques), le système respiratoire (à cause des médicaments anti histaminiques anti cholinergiques) et les anti infectieux. Plusieurs informations sont à retenir :

- Les référentiels utilisés (Vidal®, base nationale de données des médicaments®, Thériaque®) ne sont pas toujours très précis concernant les caractéristiques des hallucinations : leur modalité sensorielle et leur fréquence, ne sont pas toujours mentionnées ou manquent de détails.
- Les bases de données comme la base de données internationales Vigilyze®, les publications scientifiques sur Pubmed® ou Sciencedirect®, sont aussi incomplètes à ce niveau-là. Ce problème peut avoir 2 origines : un manque de détails lors de la déclaration de pharmacovigilance ou une absence de détails lors de l'archivage d'un cas.

Le pharmacien doit avoir une vigilance accrue sur les patients marginaux ou avec un support familial précaire car ce sont des personnes plus à risque d'avoir des symptômes psychotiques

Dans tous les cas, outre un traitement pharmacologique efficace, une plus grande sensibilisation de l'entourage direct et indirect du patient est fondamentale pour une meilleure prise en charge des patients.

Bibliographie

1. Ordre National Des Pharmaciens. Une offre de soins pharmaceutiques garantie par un maillage territorial adapté. *www.ordre.pharmacien.fr*. [En ligne] 2017. <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Une-offre-de-soins-pharmaceutiques-garantie-par-un-maillage-territorial-adapte>.
2. CNRTL. iatrogène : définition de iatrogène. *www.cnrtl.fr*. [En ligne] 2012. [www.cnrtl.fr/definition/iatrogène](http://www.cnrtl.fr/definition/iatrogene).
3. HCSP. Réflexions sur la lutte contre la iatrogénie. *Actualité et dossier en santé publique*. Décembre 1998, 25, p. 2.
4. Lannoy, Damien. la iatrogénie médicamenteuse. s.l. : biopharma.univ-lille2.fr, 2012.
5. Blanc, A. pharmacologie chez le sujet âgé. *Le moniteur des pharmacies, cahier de formation*. Janvier 2018, Vol. 2, 3209, pp. 4-11.
6. Allenet, Benoit. UE6 - Initiation à la connaissance du médicament. *Chapitre 1 : Prévention de l'iatrogénie médicamenteuse*. Grenoble : Université Joseph Fourier, 2011. p. 2.
7. CRPV île de France. qu'est ce qu'un effet indésirable. *www.pharmacovigilance-iledefrance.fr*. [En ligne] 12 07 2019. www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/quest-ce-quun-effet-indesirable.html.
8. OMS. *Guide pédagogique de l'OMS pour la sécurité des patients 5*. 2012.
9. Afsaps. *Mise au point : prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé*. Saint Denis : Afsaps, 2005.
10. Legrain, S. *Mieux prescrire chez le sujet âgé. Diminuer la iatrogénie et améliorer l'observance*. Paris : CHU Bichat, 2007. pp. 6-15.
11. WHO. *guidelines for the regulatory assessment medicinal products of use in self medication*. Geneva : s.n., 2000.
12. V B Chiribagula, H M Mboni, S B Amuri. Prévalence et caractéristiques de l'automédication chez les étudiants de 18 à 35 ans résidant au Campus de la Kasapa de l'Université de Lubumbashi. *Pan Afr Med J*. Juin 2015, Vol. 21, p. 107.
13. A Vanhaesebrouck, C Vuillermoz, S robert. Who self-medicates? Results from structural equation modeling in the Greater Paris area, France. *PLoS One*. Décembre 2018, Vol. 13, 12, p. e0208632.
14. M Monégat, C Sermet, M Perronnin et al. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. *Questions d'économie de la santé*. Décembre 2014, Vol. 204, p. 4.
15. A Blanc. pharmacologie chez le sujet âgé. *Le Moniteur des pharmacies*. 2018, 3209.
16. ML Laroche, JP Charmes, L Merle. Liste de médicaments potentiellement inappropriés à la pratique médicale française. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2007, Vol. 63, pp. 725-731.
17. American Geriatrics Society. Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *American Geriatrics Society*. November 2015, Vol. 63, 11, pp. 227-246.
18. O'Mahony, and al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015, Vol. 44, 2, pp. 213-218.
19. RL Conn, O Kearney, MP Tully et al. What causes prescribing errors in children? Scoping review. *BMJ Open* 2019. 2018.
20. R Kaushal, DW Bate, C Landrigan et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*. Avril 2001, Vol. 285, 16, pp. 2114-20.
21. ML Glover, JB Sussmane. Assessing pediatrics residents' mathematical skills for prescribing medication: a need for improved training. *Acad Med*. octobre 2002, Vol. 77, 10, pp. 1007-10.
22. JE Sullivan, JJ Buchino. Medication errors in pediatrics--the octopus evading defeat. *J Surg Oncol*. décembre 2004, Vol. 88, 3, pp. 182-8.
23. E Manias, SKinney, N Cranswick, A Williams. Medication errors in hospitalised children. *J Paediatr Child Health*. Janvier 2014, Vol. 50, 1, pp. 71-7.
24. CNGOF. *Item 20 : Prévention des risques foetaux - médicaments et grossesse*. s.l. : Université Médicale Virtuelle Francophone.

25. G Pariente, T Leibson, A Carls et al. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. *PLoS Med.* November 2016, Vol. 13, 11.
26. A Caria, C Loubières. *Les médicaments psychotropes*. s.l. : Psycom, 2019. p. 3.
27. GA Fava, CB Rafanelli. Iatrogenic Factors in Psychopathology. *Psychotherapeutic Psychosomatic*. 2019, Vol. 88, pp. 129-140.
28. E Corruble, P Hardy. Observance du traitement en psychiatrie. [éd.] Editions Scientifiques et Médicales Elsevier. *encyclopédie médico-chirurgicale*. 2003, p. 6p. 37-860-A-60.
29. A Amad, T Fovet, P-A Geoffroy. *Dicosemiopsy*. Lille, Paris, France : s.n., 2017.
30. P Cotti. Délires et hallucinations, définitions et mécanismes. *soins psychiatrie*. 2011, 272, pp. 19-22.
31. M Demeulemeester, C Moroni, F Kochman, and al. Hallucinations et cognition : une modélisation au service de notre pratique en neuropsychologie. *Rev Neuropsychol*. 2014, Vol. 6, 2, pp. 117-128.
32. H Faure. Hallucinations. *universalis*. [En ligne] 2020. [Citation : 13 juillet 2020.] <http://www.universalis.fr/encyclopedie/hallucinations>.
33. J D Blom. auditory hallucinations. *Handb Clin Neurol*. 2015, Vol. 129, pp. 433-455.
34. S Ali, M Patel, J Avenido. Hallucinations: Common features. *Current psychiatry*. 2011, Vol. 10, 11, pp. 22-29.
35. Medical Actu. Hallucinations. *www.medical-actu.com*. [En ligne] 16 Août 2020. <https://www.medical-actu.com/cours/psychiatrie/hallucinations/>.
36. A N Davies, T Quinn. Opioid-Related Musical Hallucinations. *Journal of pain and symptom management*. 2005, Vol. 29, 4, pp. 327-328.
37. H Faure. hallucinations. *Encyclopædia Universalis*. 1985, 9, pp. 83-85.
38. R Jardri, D Pins, P Thomas. A case of fMRI-guided rTMS treatment of coenesthetic hallucinations. *Am J Psychiatry*. 2008, Vol. 165, 11, pp. 1490-1491.
39. G Lanteri-Laura. 1989, pp. 8-9.
40. H Ffytche, R Jardri, D Pins, and al. Visual hallucinations in the psychosis spectrum and comparative information from neurodegenerative disorders and eye disease. *Schizophr Bull*. July, 2014, Vol. 40, 4, pp. 233-245.
41. S Chaulet. Troubles du sommeil de l'enfant et de l'adulte. *La revue du praticien*. 2009, Vol. 59, pp. 1313-1319.
42. M Dudoignon, R Jardri, R Hurdiel. Ultra-Trail du Mont-Blanc : l'épreuve sportive au pouvoir hallucinogène. *La lettre du psychiatre*. Décembre 2018, Vol. 14, 3-4, pp. 45-47.
43. JL Valatx. La privation du sommeil. *www.sommeil.univ-lyon1.fr/*. [En ligne] 1988. [Citation : 9 septembre 2020.] http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/valatx/mh_88/effets.php.
44. J F López-Giménez, J González-Maeso. Hallucinogens and Serotonin 5-HT_{2A} Receptor-Mediated. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018, Vol. 36, pp. 45-73.
45. A Amad, B Rolland, R Jardri, and al. Pharmacology of hallucinations: several mechanisms for one single symptom? *Biomed Res Int*. 2014.
46. A Warstler, J Bean. Antimicrobial-induced cognitive side effects. *Ment Health Clin*. June 2016, Vol. 29, 6, pp. 207-214.
47. E K Perry, R H Perry. Acetylcholine and hallucinations: disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain Cogn*. August 1995, Vol. 28, 3, pp. 240-258.
48. G Fenelon. Les hallucinations en neurologie. *Pratique Neurologique - FMC*. Décembre 2014, Vol. 5, 4, pp. 277-286.
49. A J Larner. visual hallucinations. *Journal of the Royal College of Physicians of London*. 1997, Vol. 31, 2, p. 222.
50. M Demeulemeester, C Moroni, F Kochman, and al. Hallucinations et cognition : une modélisation au service de notre pratique en neuropsychologie. *cairn.info*. [En ligne] 2014. <https://www.cairn.info/revue-de-neuropsychologie-2014-2-page-117.htm>.
51. WC Dement, M Mitler, SJ Henriksen, and al. Sleep changes during chronic administration of parachlorophenylalanine. *Rev. Canad. Biol*. 1972, Vol. 31, pp. 239-246.
52. Leborgne, K. *Approches cliniques devant les délires et hallucination du sujet âgé*. gériatrie , hôpital Emile Roux. paris : s.n., 2009. capacité de gériatrie .

53. Chaudhury, S. Hallucinations : clinical aspects and management. *Industrial Psychiatry Journal*. January 2010, Vol. 19, 1, pp. 5-12.
54. C Princeton. Symptom of Confusion and Electrolyte Imbalance. *www.healthfully.com*. [En ligne] November 2018. <https://healthfully.com/symptom-of-confusion-and-electrolyte-imbalance-5803597.html>.
55. J K F Wong, R Nortley, T Andrews, and al. Psychiatric manifestations of primary Sjögren's syndrome: a case report and literature review. *BMJ Case Rep*. May 2014.
56. A Poisson. Les hallucinations dans la maladie de Parkinson. *European Psychiatry*. 2014, Vol. 9, 8, p. 578.
57. Prescrire. *troubles psychotiques médicamenteux* . fiche "effets indésirables" - troubles psychiques- fiche E19e. 2019.
58. T Cantu, J Korek. Central Nervous System Reactions to Histamine-2 Receptor Blockers. *Ann Intern Med*. 1991, Vol. 114, pp. 1027-1034.
59. D Tawadrous, S Dixon, SZ Shariff, and al. Altered mental status in older adults with histamine2-receptor antagonists: a population-based study. *Eur J Intern Med*. October 2014, Vol. 25, 8, pp. 701-709.
60. T Vial, C Goubier, A Bergeret. Side effects of ranitidine. *Drug Saf*. 6 avril 1991, Vol. 6, 2, pp. 94-117.
61. PT Rodgers, GR Brengel. Famotidine-associated mental status changes. *Pharmacotherapy*. avril 1998, Vol. 18, 2, pp. 404-407.
62. Domingo, JJ Sebastian. Omeprazole-induced hallucinations. Not as rare as you might think. *Gastroenterol Hepatol*. April 2018, Vol. 41, 4, pp. 266-267.
63. E Castro Martin, A Yun Casalilla. Home-care warning: Christmas Eve in September? Omeprazole and the appearance of auditory hallucinations. *Aten Primaria*. May 2004, Vol. 33, 9, p. 523.
64. JE Leandro, J Beato, AC Catarina Pedrosa. he Charles Bonnet Syndrome in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Association With Proton Pump Inhibitors. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. August 2017, Vol. 58, pp. 4138-4142.
65. A.Faivre, C.Mounier, T.Gaillard et al. Intoxication grave à l'atropine mimant une urgence neurovasculaire. Mai 2012, Vol. 168, 5 , pp. 450-453.
66. S Bodeau, Y Bennis, A Knapp. Hallucinations sous Datura : le piège atropinique. *Toxicologie Analytique et Clinique*. Vol. 27, 4, pp. 246-250.
67. A Lakstyg, T Kolesnikova, S Khatsko. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Atropine, Scopolamine, and Other Anticholinergic Deliriant Hallucinogens. *ACS Chem. Neurosci*. December 2018, Vol. 10, 5, pp. 2144-2159.
68. C Miller Fisher. Visual Hallucinations on Eye Closure Associated with Atropine Toxicity. A Neurological Analysis and Comparison with other Visual Hallucinations. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. february 1991, Vol. 18, 1, pp. 18-27.
69. B Şanlıdağ, O Derinöz, N Yıldız. The Turkish Journal of Pediatrics. *A case of pediatric age anticholinergic intoxication due to accidental Datura stramonium ingestion admitting with visual hallucinations*. 2014, Vol. 56, pp. 313-315.
70. O Lepennetier, JH Raphalen, M Deveaux et al. Toxicodynamique lors d'une intoxication aiguë par inhalation de scopolamine par acte de malveillance. *Toxicologie Analytique et Clinique*. Septembre 2019, Vol. 31, 3, pp. 183-188.
71. RJ Surawski, K David, MD Quinn. Metoclopramide and Homicidal Ideation: A Case Report and Literature Review. *Psychosomatics*. September 2011, Vol. 52, 5 , pp. 403-409.
72. ML Lu, JJ Pan, HW Teng and al. Metoclopramide-induced supersensitivity psychosis. *Ann Pharmacother*. September 2002, Vol. 36, 9, pp. 1387-1390.
73. Allen, JR. the woman who heard music : high salicylate levels and tinnitus. *minn Med*. 2008, Vol. 91, pp. 44-45.
74. A Robles Bayóna, M.G. Tirapu de Sagrario, F. Gude Sampedro. Alucinaciones auditivas en neurología cognitiva. *Neurología*. 2018, Vol. 32, 6, pp. 345-354.
75. FC Osuagwu, S Parashar, B Amalraj and al. Clopidogrel-Induced Auditory and Visual Hallucinations. June 2016, Vol. 30, 18, p. 3.
76. E Founztopoulous, C Mavroudis, SK Nadar and al. Case report: An unusual complication of clopidogrel. January 2007, Vol. 115, 1, pp. 27-28.

77. A Tomar, G Cheung. Musical hallucinations induced by drugs. *Int Psychogeriatr.* décembre 2007, Vol. 19, 6, pp. 1169-1172.
78. R Bond, D Augustine, S Walker. Iatrogenic Flecainide toxicity. *Heart.* December 2010, Vol. 96, 24, pp. 2048-2049.
79. E Ramhamadany, S Mackenzie, DR Ramsdale. Dysarthria and visual hallucinations due to flecainide toxicity. *Postgraduate Medical Journal.* 1986, Vol. 62, pp. 61-62.
80. P Currie, DR Ramsdale. Paranoid psychosis due to tocainide toxicity. *British Medical Journal.* 1984, p. 606.
81. Turner, WM. Lidocaine and psychotic reactions. *Annals of Internal Medicine.* 1982, Vol. 97, p. 149.
82. D Renard, E Rubli, N Voide. Spectrum of digoxin-induced ocular toxicity: a case report and literature review. *BMC Res Notes.* August 2015, Vol. 23, 8, p. 368.
83. L James, L Wofford, MD and al. Risk Factors and Manifestations of Digoxin Toxicity in the Elderly . *American Journal of Emergency Medicine.* 1991, pp. 13-14.
84. J Buss, B Stegaru, S Geiger. Lorcaïnide in stable ventricular extrasystole. A double-blind study with 48-hour continuous ECG recording. *Dtsch Med Wochenschr.* November 1984, Vol. 109, 48, pp. 1829-1832.
85. SA Aikoye, M Jafferany, V Osuagwu, and al. The Man Who Saw Things on Carvedilol. *Tokai J Exp Clin Med.* March 2019, Vol. 44, 2, pp. 29-30.
86. Westerlund, A. Central nervous system side-effects with hydrophilic and lipophilic β -Blockers. *European Journal of Clinical Pharmacology.* A Westerlund, January 1985, Vol. 28, 1, pp. 73-76.
87. J McAinsh, J M Cruickshank. Beta-blockers and central nervous system side effects. *Pharmacology & Therapeutics.* 1990, Vol. 46, 2, pp. 163-197.
88. T Nanda, N Rasool, AB Callahan. Ophthalmic Timolol Hallucinations: A Case Series and Review of the Literature. *J Glaucoma.* September 2017, Vol. 26, 9, pp. 214-216.
89. J Doane, B Stults. Visual Hallucinations Related to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Use: Case Reports and Review. *J Clin Hypertens (Greenwich).* April 2013, Vol. 15, 4, pp. 230-233.
90. I Rabinowitz, S Reis. Doctor, there's a fly in my soup! Angiotensin-converting enzyme inhibitors, endogenous opioids and visual hallucinations. *Isr Med Assoc J.* December 2001, Vol. 3, 12, pp. 963-964.
91. M Gillman, R Sandyk. Reversal of captopril-induced psychosis with naloxone. *Am J Psychiatry.* 1985, Vol. 142, p. 270.
92. MM Tarlow, A Sakaris, R Scoyni and al. Quinalapril associated acute psychosis in an orlder woman. *J Am Geriatr Soc.* November 2000, Vol. 48, 11, p. 1533.
93. A Haque, H Sadiq, M Abdullah, and al. Epinephrine in Paediatric Clinical Practice - Clinical Update. *Annals Abbasi Shaheed Hospital & Karachi Medical & Dental College.* Mars 2017, Vol. 22, 1, p. 68.
94. Prescrire. Trimétazidine : mouvements anormaux et hallucinations. *La revue Prescrire.* Novembre 2008, Vol. 28, 301, p. 828.
95. P Gish, A D Mosholder, MTruffa, and al. Spectrum of Central Anticholinergic Adverse Effects Associated with Oxybutynin: Comparison of Pediatric and Adult Cases. *The Journal of Pediatrics.* September 2009, Vol. 155, 3, pp. 432-434.
96. SG Williams SG, J Staudenmeier. Hallucinations with tolterodine. *Psychiatr Serv.* November 2004, Vol. 55, 11, pp. 1318-1319.
97. Stuhec, M. Solifenacin-induced delirium and hallucinations. *Gen Hosp Psychiatry.* November 2013, Vol. 35, 6, p. 682.
98. J Kerdraon J, G Robain, C Jeandel and al. Impact on cognitive function of anticholinergic drugs used for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Prog Urol.* September 2014, Vol. 24, 11, pp. 672-681.
99. M Gulsun, M Pinar, U Sabanci. Psychotic disorder induced by oxybutynin: Presentation of two cases. *Clin Drug Investig.* 2006, Vol. 26, 10, pp. 603-606.
100. B Galouzeau de Villepin, S Magneb, MF Lemetayer-Dartois. Inhibition de la lactation dans le post-partum : bromocriptine versus cabergolinePuerperium lactation suppression: Bromocriptine versus cabergoline. *La Revue Sage-Femme.* octobre 2012, Vol. 11, 4, pp. 166-173.

101. H A Kenna, A W Poon, C P de los Angeles and al. Psychiatric complications of treatment with corticosteroids: review with case report. *Psychiatry Clin Neurosci*. October 2011, Vol. 65, 6, pp. 549-560.
102. R V Samala, J O Ciocon. Steroid-induced hallucination following intra-articular administration: a case report and brief review. *J Am Med Dir Assoc*. October 2011, Vol. 12, 8, pp. 609-610.
103. Reactions Weekly. Dexamethasone: Postoperative psychosis: case report. *Reactions Weekly*. June 2009, 1257, p. 18.
104. J Ninan, GM George. Imipenem-cilastatin-induced psychosis: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2016, Vol. 10, 107.
105. UC Patel UC, MA Fowler. Ertapenem-associated neurotoxicity in the spinal cord injury (SCI) population: A case series. *J Spinal Cord Med*. November 2018, Vol. 41, 6, pp. 735-740.
106. Prescrire. Céphalosporines : troubles neuropsychiques. *la revue Prescrire*. juillet 2019, Vol. 39, 429, p. 508.
107. B Maharani B, AL Jafrin, KV Bai, G Sivagnanam. Levofloxacin-induced tactile hallucination and acute anxiety reaction. *Indian J Pharmacol*. Mars 2019, Vol. 51, 2, pp. 123-25.
108. A Doussau de Bazignan, F Thiessard F, G Miremont-Salamé. Psychiatric adverse effects of fluoroquinolone: review of cases from the French pharmacologic surveillance database. Mars 2006, Vol. 27, 6, pp. 448-452.
109. L Haiping, J Ziqiang, Z Qina. Adverse reactions of fluoroquinolones to central nervous system and rational drug use in nursing care. *Pak J Pharm Sci*. January 2019, Vol. 32, 1, pp. 427-432.
110. J Jerome, J. Schentag, A J Ziemniak and al. Mental Confusion in a Patient Treated with Metronidazole — A Concentration-Related Effect? *Pharmacotherapy*. November 1982, Vol. 2, 6, pp. 384-386.
111. Prescrire. bismuth + métronidazole + tétracycline = neurotoxicité (suite). *la revue Prescrire*. Novembre 2016, Vol. 36, 397, p. 828.
112. —. Effets neuropsychiques des macrolides. *La revue Prescrire*. 2010, Vol. 30, 316, p. 115.
113. B Göktürk, S Erden. Hallucinations visuelles induites par la clarithromycine chez un enfant: rapport de cas et revue de la littérature. *Clin Neuropharmacol*. juillet 2019, Vol. 42, 4, pp. 142-144.
114. L Kryst, H Wanyura. Hoigné's syndrome — its course and symptomatology. 1979, Vol. 7, pp. 320-326.
115. M Stuhec. Trimethoprim-sulfamethoxazole-related hallucinations. 2014. March 2014, Vol. 36, 2, p. 230.
116. KY Lee, CH Huang, HJ Tang and al. Acute psychosis related to use of trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a multicentre, retrospective study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. November 2012, Vol. 67, 11, pp. 2749–2754.
117. S Weis, D Karagülle, J Kornhuber and al. Cotrimoxazole-induced Psychosis: A Case Report and Review of Literature. *Pharmacopsychiatry*. 2006, Vol. 39, 6, pp. 236-237.
118. AK Agrawal, LK Sherman. Voriconazole-Induced Musical Hallucinations. *Infections*. October 2004, Vol. 32, pp. 293-295.
119. LO Parkes, MP Cheng, DC Sheppard. Visual Hallucinations Associated with High Posaconazole Concentrations in Serum. *american society for microbiology*. 2016.
120. TJ Walsh, P Pappas, DJ Winston and al. Le voriconazole a été comparé à l'amphotéricine B liposomale dans le traitement antifongique empirique chez les patients atteints de neutropénie et de fièvre persistante. janvier 2002, Vol. 346, 4, pp. 225-34.
121. Prescrire. la revue Prescrire. *valaciclovir, aciclovir, insuffisance rénale et neurotoxicité*. Octobre 2017, Vol. 37, 408, p. 748.
122. S Sadjadi, S Regmi S1, T Chau. Acyclovir Neurotoxicity in a Peritoneal Dialysis Patient: Report of a Case and Review of the Pharmacokinetics of Acyclovir. December 2018, Vol. 19, pp. 1459-1462.
123. R Belcher, M Marcangelo. Efavirenz precipitating hallucinations in a patient with an undetected psychotic prodrome. *AIDS*. November 2017, Vol. 31, 18, pp. 2561-2562.

124. N Han, JM Oh, IW Kim. Assessment of adverse events related to anti-influenza neuraminidase inhibitors using the FDA adverse event reporting system and online patient reviews. february 2020, Vol. 10, 1, p. 3116.
125. H Ono, M Okamura, A Fukushima. Similarity of Clinically Significant Neuropsychiatric Adverse Reactions Listed in Package Inserts between the Anti-influenza Drugs Oseltamivir and Amantadine (Possibility Attributable to Common Pharmacological Effects. *Yakugaku Zasshi*. September 2018, Vol. 138, 9, pp. 1201-1215.
126. K. Ghosh, M. Sivakumaran, P. Murphy. Visual hallucinations following treatment with vincristine. *Clin Lab Haematol*. December 1994, Vol. 16, 4, pp. 355-357.
127. G Manfredi, GD Kotzalidis, G Sani. Persistent interferon- β -1b-induced psychosis in a patient with multiple sclerosis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010, Vol. 64, 5, pp. 584-6.
128. S Hosoda, H Takimura, M Shibayama. Psychiatric symptoms related to interferon therapy for chronic hepatitis C: clinical features and prognosis. *Psychiatry Clin Neurosci*. October 2000, Vol. 54, 5, pp. 565-572.
129. BC Silverman, AY Kim, O Freudenreich. Interferon-induced psychosis as a "psychiatric contraindication" to hepatitis C treatment: a review and case-based discussion. *Psychosomatics*. January 2010, Vol. 51, 1, pp. 1-7.
130. CM Yelnik, L Gaboriau, N Petitpain et all. *Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and psychiatric side effects: results from the french pharmacovigilance database*. 2017.
131. V Nussbaum, N Lubcke, R Findlay. Hyperammonemia secondary to asparaginase: A case series. *J Oncol Pharm Pract*. February 2016, Vol. 22, 1, pp. 161-164.
132. E Golden, P Sassoon, R Caceda. A case report of late onset psychosis with dementia and aspirin and caffeine addiction. *Schizophrenia Research*. 2015, Vol. 168, 1, pp. 591-592.
133. Allen, JR. Salicylate-induced musical perceptions. *N Engl J Med*. September 1985, Vol. 313, 10, pp. 642-643.
134. G Onder, F Pellicciotti, G Gambassi, R Bernabei. NSAID-Related Psychiatric Adverse Events. *Drugs*. Décembre 2004, Vol. 64, 23, pp. 2619-2627.
135. L Defromont, C Portenart, A Couvez. Psychiatric side effects of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Encephale*. January 1999, Vol. 25, 1, pp. 11-15.
136. H Bölük, İ Karabay C Polat, GT Öztürk et al. Dose-dependent Hallucinations Due to Baclofen in a Patient with Spastic Cervical Spinal Cord Injury. *West Indian Medical Journal*. 2016, Vol. 65, 2, p. 415.
137. VL Narasimha, T N J Menon, J Mahadevan. Baclofen withdrawal hallucinosis. *Asian J Psychiatr*. August 2018, Vol. 36, pp. 90-91.
138. G D'Aleo, S Cammaroto, C Rifici. Hallucinations after abrupt withdrawal of oral and intrathecal baclofen. *Funct Neurol*. June 2007, Vol. 22, 2, pp. 81-88.
139. Prescrire. Strontium : confusions et hallucinations. *La revue Prescrire*. Juillet 2009, Vol. 29, 308, p. 432.
140. eHealthMe. <https://www.ehealthme.com/ds/acetazolamide/hallucinations/>. <https://eHealthMe.com>. [En ligne] 2020.
141. Prescrire. hospitalisations : syndrome de graves sevrages aux benzodiazépines. *La revue Prescrire*. Octobre 2016, Vol. 36, 396, p. 747.
142. F Curtin, MPC Remund. Musical Hallucinations During a Treatment With Benzodiazepine. *Can J Psychiatry*. October 2002, Vol. 47, 8, pp. 789-790.
143. JL Blumer, RL Findling, WJ Shih. Controlled clinical trial of zolpidem for the treatment of insomnia associated with attention-deficit/ hyperactivity disorder in children 6 to 17 years of age. *Pediatrics*. May 2009, Vol. 123, 5, pp. 770-776.
144. A Heather. Visual hallucinations. *Journal of the royal college of physicians of London*. 1997, Vol. 33, 2, p. 222.
145. Kheloufi, F. psychiatric adverse events during aripiprazole associated to other antipsychotics : a retrospective study of cases reported within the french pharmacovigilance data base. *Fundam clin pharmacol*. avril 2017, Vol. 31, pp. 72-73.
146. Adan-Manes, J. aripiprazole in combination with other antipsychotic drugs may worsen psychosis. *J Clin pharm ther*. 2009, Vol. 34, pp. 245-246.

147. S Yamashita, T Miyaoka, M Nagahama. Treatment of Paroxysmal Perceptual Alteration in Catatonic Schizophrenia by Switching to Aripiprazole from Risperidone: A Case Report. [éd.] ON3. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. 2016.
148. M Nakamura, John Koo. Drug-Induced Tactile Hallucinations Beyond Recreational Drugs. *Am J Clin Dermatol*. December 2016, Vol. 17, 6, pp. 643-652.
149. Koltzof, HJ. Modern antidepressants and hallucinations. *Tijdschrift voor Psychiatrie*. 2004, Vol. 56, 6, pp. 407-412.
150. C J Rosebraugh, D A Flockhart, S U Yasuda and al. Visual Hallucination and Tremor Induced by Sertraline and Oxycodone in a Bone Marrow Transplant Patient. *J Clin Pharmacol*. 2001, Vol. 41, 2, pp. 224-227.
151. S Ameen, SK Praharaj. Functional Auditory Hallucinations in a Case of Serotonin Syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013, Vol. 25, 1, pp. 60-61.
152. A Overberg, S Morton, E Wagner and al. Toxicity of Bupropion Overdose Compared With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Pediatrics*. 2019, Vol. 144, 2.
153. G Kojima, A Tamai, S Karino and al. Bupropion-Related Visual Hallucinations in a Veteran With Posttraumatic Stress Disorder and Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2013, Vol. 33, 5, pp. 717-718.
154. B M Raidoo, E C Kutscher. Visual Hallucinations Associated With Varenicline: A Case Report. *J Med Case Rep*. 2009, Vol. 8, 3, p. 7560.
155. P Laine, J Marttila, S Lindeman. Hallucinations in the Context of Varenicline Withdrawal. *Am J Psychiatry*. 2009, Vol. 166, 5, pp. 619-620.
156. Prescrire. Purple drank : hallucinations et dépendances. *La revue Prescrire*. Juin 2017, Vol. 37, 404, p. 427.
157. M Tan, T Joo Gan. Opioid-Induced Hallucination: Distressful or Sought After? *Anesthesia & Analgesia*. 2016, Vol. 123, 4, pp. 818-819.
158. S Colak, MO Erdogan, MA Afacan. Neuropsychiatric side effects due to a transdermal fentanyl patch: hallucinations. *Am J Emerg Med*. March 2015, Vol. 33, 3, p. 477.
159. S Ostwal, N Salins, J Deodhar and al. Fentanyl-Induced Neurotoxicity in Children. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2015, Vol. 29, 4, pp. 385-387.
160. M M Chowdhury, R Board. Morphine-induced hallucinations - resolution with switching to oxycodone: a case report and review of the literature. *Cases J*. 2009.
161. Prescrire. Tramadol et Inhibiteur enzymatique : confusion et hallucination. *La revue Prescrire*. Décembre 2019, Vol. 39, 434, p. 912.
162. Y K Jean, M Gitlin, J Reynolds, and al. Tramadol-associated Hallucinations: A Systematic Review and Narrative Synthesis of Their Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Can J Anaesth*. 2020, Vol. 67, 3, pp. 360-368.
163. P W Keeley, G Foster, L Whitelaw. Hear My Song: Auditory Hallucinations With Tramadol Hydrochloride. *BMJ*. 2000, p. 1608.
164. D E Kerr, A K Fletcher. Fatal nefopam overdose. *Emergency casebook*. 2012, Vol. 27, 5, pp. 407-408.
165. G Durrieu, P Olivier, H Bagheri. Overview of Adverse Reactions to Nefopam: An Analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007, Vol. 21, 5, pp. 555-558.
166. V Peres-Bachelot, E Blanc, N Oussaid et al. A 96-hour continuous wound infiltration with ropivacaine reduces analgesic consumption after liver resection: A randomized, double-blind, controlled trial. *J Surg Oncol*. Janvier 2019, Vol. 119, 1, pp. 47-55.
167. JD Tobias, M Leder. Procedural sedation: A review of sedative agents, monitoring, and management of complications. *Saudi J Anaesth*. octobre 2011, Vol. 5, 4, pp. 395-410.
168. L Li, PE Vlisides. Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. *Front Hum Neurosci*. *Hum Neurosci*. 2016, Vol. 10, p. 612.
169. V Ayatollahi, S Behdad, M Hatami, H Moshtaghiun, B Baghianimoghadam. Comparison of peritonsillar infiltration effects of ketamine and tramadol on post tonsillectomy pain: a double-blinded randomized placebo-controlled clinical trial. *Croat med j*. avril 2012, Vol. 53, 2, pp. 155-161.

170. W P McKay, P Donais. Bowel function after bowel surgery: morphine with ketamine or placebo; a randomized controlled trial pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007, Vol. 51, 9, pp. 1166-1171.
171. V Joly, P Richebe, B Guignard, and al. Remifentanil-induced Postoperative Hyperalgesia and Its Prevention with Small-dose Ketamine. *Anesthesiology*. 2005, Vol. 103, 7, pp. 147-155.
172. R Hasanein, W El-Sayed, N Nabil, and al. The effect of combined remifentanil and low dose ketamine infusion in patients undergoing laparoscopic gastric bypass. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. 2011, Vol. 27, 4, pp. 255-260.
173. Katz, L Y. Methadone-induced Hallucinations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999, Vol. 38, 4, pp. 355-356.
174. TT Martinez, DN Martinez. A case of serotonin syndrome associated with methadone overdose. 2008, Vol. 51, pp. 42-44.
175. Paraskevides, E C. Near fatal auditory hallucinations after. *British medical Journal*. 1988, Vol. 296, p. 214.
176. A H Harcus, A E Ward, D W Smith and al. Buprenorphine in postoperative pain: results in 7500 patients. 1980, Vol. 35, 4, pp. 382-386.
177. ANSM . RASAGILINE ZENTIVA 1 mg, comprimé - Résumé des caractéristiques du produit. *Base de données publique des médicaments*. [En ligne] 2018. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61324159&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>.
178. R Pahwa, CM Tanner, RA Hauser et al. ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study): A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. août 2017, Vol. 74, 8, pp. 941-949.
179. Prescrire. Ropinorole : jambe sans repos. Des effets indésirables disproportionnés. *La revue Prescrire*. Juillet 2006, Vol. 26, 274, p. 485.
180. Misuse of Trihexyphenidyl (Artane) on Réunion Island. *Wolters Kluwer Health, Inc*. 2018, Vol. 38, 3, pp. 250-253.
181. L Bao-Dong, B Zhen-Yun Bi, L Jing-Feng. Adverse effects produced by different drugs used in the treatment of Parkinson's disease: A mixed treatment comparison. *CNS Neurosci Ther*. 2017, Vol. 23, 10, pp. 827-842.
182. H El Otmani, R Amzil, MA Rafai et al. Complex hallucinations induced by lamotrigine. *Revue neurologique*. Juin 2019, Vol. 175, 6, pp. 410-411.
183. S L Register, O L Ruano, D L Sanchez and al. Hallucinations Associated With Topiramate Therapy: A Case Report and Review of the Literature. *Curr Drug Saf*. 2017, Vol. 12, 3, pp. 193-197.
184. C Akman, H Goodkin, P Rogers. Visual Hallucinations Associated with Zonisamide. *Pharmacotherapy*. 2012, Vol. 23, 1, pp. 93-96.
185. L Zhang, Z Li, G Ma, and al. A Systematic Review of Phenytoin Intoxication Induced by Compound Phenytoin Sodium, Ephedrine Hydrochloride and Theophylline Tablets in China. *Medicine (Baltimore)*. 2018, Vol. 97, 51.
186. Prescrire. Rivastigmine en patchs : surdoses mortelles. *La revue Prescrire* . Juillet 2010, Vol. 30, 321, p. 509.
187. H Cheng-Fang, L Chiou-Lian, L Sheng-Hsing, and al. Modafinil-Associated Vivid Visual Hallucination in a Patient With Kleine-Levin Syndrome: Case Report. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2010, Vol. 30, 3, pp. 347-350.
188. O Panagiotis, K Anastasios, K Konstantinos, and al. Visual and Coenesthetic Hallucinations Associated With Modafinil. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2008, Vol. 28, 2, pp. 251-252.
189. Lucas AR, Weiss. methylphenidate hallucinosis. s.l. : JAMA, 1971. pp. 1079-1081.
190. Albert, Coll. A propos d'un cas d'hallucination sous méthylphénidate chez un garçon hyperkinétique de 8 ans. s.l. : J Toxicol Clin Exp, 1985. pp. 195-199.
191. V Gross-Tsur, A Joseph, R Shalev. Hallucinations during methylphenidate therapy. *Neurology*. 2004, Vol. 64, 4, pp. 753-754.
192. K K C Man, D Coghill, E W Chan, and al. Methylphenidate and the risk of psychotic disorders and hallucinations in children and adolescents in a large health system. *Translational psychiatry*. 2016, Vol. 6, p. 956.

193. y Dauvilliers, C Bassetti, G J Lammers, and al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *the Lancet Neurology*. 2013, Vol. 2, 11, pp. 1068-1075.
194. Prescrire. bétahistine : hallucinations ? *la revue Prescrire* . mai 2015, Vol. 35, 379, p. 347.
195. P Lebain, C Juliard, J P Davy, and al. Neuropsychiatric Symptoms in Preventive Antimalarial Treatment With Mefloquine: A propos of 2 Cases]. *Encephale*. 2000, Vol. 26, 4, pp. 67-70.
196. FX Borruat, N Bernard, L Robyn, and al. Prolonged visual illusions induced by mefloquine (Lariam(R)): a case report. *Journal of Travel Medicine, Oxford*. March 2006, Vol. 8, 3, p. 148.
197. Quinn, Jane C. Complex Membrane Channel Blockade: A Unifying Hypothesis for the Prodromal and Acute Neuropsychiatric Sequelae Resulting From Exposure to the Antimalarial Drug Mefloquine. *J parasitol Res* . 2015.
198. S Thybo, I Gjørup, A M. Ronn, and al. Atovaquone-Proguanil (Malarone): an Effective Treatment for Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria in Travelers from Denmark. *Journal of Travel Medicine*,. *Journal of Travel Medicine*. 2006, Vol. 11, 4, pp. 220-224.
199. JM Moss, DW Kemp, JN Brown. Combination of inhaled corticosteroid and bronchodilator-induced delirium in an elderly patient with lung disease. Février 2014, Vol. 27, 1, pp. 79-83.
200. A Feline, R Jouvent. [Psychosensorial manifestations observed in psychotic patients treated with betamimetic drugs]. *Encephale*. 1977, Vol. 3, 2, pp. 149-158.
201. BM Schnapf, ML Santeiro. Beta-agonist inhaler causing hallucinations. *Pediatric Emergency Care*. 1994, Vol. 10, 2, pp. 87-88.
202. J M White, G R Rumbold. Behavioural effects of histamine and its antagonists: a review. *Psychopharmacology*. 1988, Vol. 95, pp. 1-14.
203. Sangalli, B C. Role of the Central Histaminergic Neuronal System in the CNS Toxicity of the First Generation H1-antagonists. *Prog Neurobiol*. 1997, Vol. 152, 2, pp. 145-157.
204. N.A.F. Verheijden, B.C. Koch, Z. Brkic. A 45-year-old woman with an anticholinergic toxidrome. *The Netherlands Journal of Medicine*. March 2016, Vol. 74, 3, pp. 134-135.
205. C Bréhin, C Cessans, C Monchaud and al. A Pseudoencephalitis Presentation of a Pediatric Non-Intentional Intoxication. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016, Vol. 20, 3, pp. 418-420.
206. Preciaux, C. neuropsychiatric serious adverse effects associated with mequitazine in pediatric patients. *Fundam Clin Pharmacol*. avril 2016.
207. Derinöz-Güleryüz, O. Doxylamine succinate overdose: Slurred speech and visual. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2018, Vol. 60, pp. 439-442.
208. Walsh, G M. Antihistamines (H1 receptor antagonists). *Side effects of drugs annual*. 2004, Vol. 27, pp. 165-171.
209. J Boer, E Ederveen, B Grundmark. Desloratadine and depression, a drug safety signal based on worldwide spontaneous reporting of side effects. *Uppsala Journal of Medical Sciences*. 2018, Vol. 123, 3, pp. 174-178.
210. Prescrire. Dextrométhorphan : usage détourné. *La Revue Prescrire*. 2015, Vol. 35, 376, p. 105.
211. C N Stanciu, T M Penders, E M Rouse. Recreational Use of Dextromethorphan, "Robotripping"-A Brief Review. *Am J Addict*. 2016, Vol. 25, 5, pp. 374-377.
212. Schwartz, R H. Adolescent Abuse of Dextromethorphan. *Clin pediatr*. 2005, Vol. 44, 7, pp. 565-658.
213. Prescrire. Pentoxifyverine : des effets indésirables atropiniques et des troubles cardiaques. *La revue Prescrire*. avril 2019, Vol. 39, 426, p. 267.
214. RJ Sankey, AJ Nunn, JA Sills. Visual hallucinations in children receiving decongestants. *Br Med J*. 1984, Vol. 288, p. 1369.
215. B Ticoll, G Shugar. Paranoid psychosis induced by oxymetazoline nasal. *CMAJ*. 1994, Vol. 150, 3, pp. 375-376.
216. KM Reilly, L Chan, NJ Mehta. Systemic toxicity from ocular homatropine. *Acad Emerg Med*. septembre 1996, Vol. 3, 9, pp. 868-871.
217. A Bishop, J M Tallon. Anticholinergic visual hallucinosis from atropine eye drops. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 1999, Vol. 1, 2, pp. 115-116.
218. C Ponté, C Pi , A Palmaro et al. Early signal of diverted use of tropicamide eye drops in France. *Br J Clin Pharmacol*. août 2017, Vol. 83, 8, pp. 1791-1800.

219. V Pooniya, N Pandey. Systemic toxicity of topical cyclopentolate eyedrops in a child. *octobre 2012*, Vol. 26, 10, pp. 1391–1392.
220. S K Morcos, P Brown. Intravascular iodinated . *Radiological contrast agents*. 2001, p. 521.
221. K Ozbek, and al. Iopromide: Delirium: case report. *Reactions Weekly*. 2013, 1434, pp. 138-139.
222. A Y Tien. Distribution of hallucinations in the population. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 1991, Vol. 26, pp. 287-292.
223. *Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women*. I Zucker, B J Prendergast. 32, 2020, Zucker and Prendergast *Biology of Sex Differences* , Vol. 11, pp. 2-14.
224. Cespharm. *cespharm.fr*. [En ligne] Juillet 2019. <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>.
225. CNIL. Le Dossier Pharmaceutique (DP). *www.cnil.fr*. [En ligne] Octobre 2016. <https://www.cnil.fr/fr/le-dossier-pharmaceutique-dp#:~:text=Le%20Dossier%20Pharmaceutique%20%28DP%29%20Le%20Dossier%20Pharmaceutique%20%28DP%29,et%20d%E2%80%99%C3%A9viter%20le%20cumul%20de%20leurs%20effets%20secondaires>.
226. Assurance Maladie. qu'est ce que le DMP ? <https://www.dmp.fr>. [En ligne] <https://www.dmp.fr/patient/faq>.
227. Prescrire. Tropicamide collyre : arrêt de la dispensation des flacons multidoses aux patients. *la revue Prescrire*. avril 2019, Vol. 39, 426, p. 257.
228. —. Tropicamide en collyre : utilisation détournée. *la revue Prescrire*. février 2018, Vol. 38, 412, p. 109.
229. Wikipedia. Iatrogénèse. *Wikipedia*. [En ligne] Mai 2019. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Iatrog%C3%A9n%C3%A8se>.
230. CSP. Code de santé pénal. *article 5121-150*.
231. *Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old*. ML Laroche, L Merle, T Dantoine, JP Charmes. 5, 2005, *drugs and ageing*, Vol. 22, pp. 375-92.
232. *TOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2*. D O'Mahony, D O'Sullivan, S Byrne, MN O'Connor, C Ryan, P Gallagher. 2, 2015, *drugs and ageing*, Vol. 44, pp. 213-218.
233. American geriatric society. updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. avril 2019, Vol. 67, 4, pp. 674-694.
234. Walsh, KE. How to avoid paediatric medication errors: a user's guide to the literature. *Arch Dis Child*. 2005, Vol. 90, pp. 698-702.
235. State of Queensland. *Caring for a person experiencing hallucination*. s.l. : Queensland Mind Essentials, 2010. pp. 55-59.
236. J White, G Rumbold. Behavioural effects of histamine and its antagonists:. *Psychopharmacology*. 1988, Vol. 95, pp. 1-14.
237. Omeprazole and Hallucinations - from FDA reports. *www.eHealthMe.com*. [En ligne] 2020. <https://www.ehealthme.com/ds/omeprazole/hallucinations/>.
238. A Tahseen, P Hua, D Mattia. Atypical Presentation of Ertapenum-Associated Hallucinations in a Patient With Psychiatric Disease. *J Clin Psychopharmacol*. January 2019, Vol. 39, 1, pp. 88-89.
239. d'allodocteur.fr, rédaction. Les benzodiazépines : ces médicaments qui nous rendent dépendants. *www.allodocteurs.fr*. [En ligne] 2013. https://www.allodocteurs.fr/se-soigner/medicaments/benzodiazepine/les-benzodiazepines-ces-medicaments-qui-nous-rendent-dependants_9807.html.
240. Baland, J. The neuropharmacology of sleep paralysis hallucinations: serotonin 2A activation and a novel therapeutic drug. *Psychopharmacology (Berl)*. October 2018, Vol. 235, 11, pp. 3083-3091.
241. p. 387.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : LE GOUDDA Céline INE : 09.060448077

Date, heure et lieu de soutenance :

Le

07	10	20
jour	mois	année

 à 18 h. 30. Amphithéâtre ou salle : Cuv

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : Kornicki

Prénom : gratia

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 05/09/20

Signature:



Avis du président du jury

Nom : Kornicki

Prénom : Nicolas

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date :

Signature:

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 14/09/2020
Le Doyen

B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : LEGOUDA

Prénom : Célie

Titre de la thèse : Les hallucinations iatrogènes

Mots-clés : hallucination - iatrogénie - psychiatrie

Résumé : Les hallucinations sont définies par le fait de percevoir sans objet, c'est-à-dire sans stimuli extérieurs réels. Elles font parties de phénomènes psychiatriques et/ou psychotiques que peut rencontrer un individu durant sa vie. Les étiologies des hallucinations sont diverses et dans cette thèse c'est la cause iatrogène qui va être étudiée. On retrouve 182 médicaments qui peuvent induire des hallucinations. Un manque de caractérisation incluant le type et la fréquence des hallucinations est notifié (50% des fréquences et 80% des modalités sensorielles sont indéterminées). Les principaux mécanismes d'action impliquent la sérotonine, la dopamine et le glutamate mais beaucoup d'autres hypothèses sont suggérées dans la littérature. Des exemples de questions à poser au patient pourront être appliquées à l'exercice quotidien du pharmacien d'officine, professionnel de santé de proximité.

Membres du jury :

Président : Monsieur KAMBIA Nicolas, Maître de conférences en pharmacologie – HDR, Faculté de pharmacie à Lille

Assesseur(s) : Monsieur KOSMALSKI Gaétan, Praticien Hospitalier, pharmacie clinique, CH de Lunéville

Madame CUVELIER Elodie, Assistante hospitalo-universitaire, pharmacie clinique, CHU de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur AMAD Ali, Maître de conférences – Praticien Hospitalier en psychiatrie adulte, CHU de Lille