



Université
de Toulouse

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
THESE 2020 / TOU3 / 2051

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Obtenu après soutenance du

Mémoire

DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE

Présentée et soutenue publiquement par

Lemya CHAALEL-BOUHAFSI

**Violence d'origine médicamenteuse : Etude descriptive à partir de la Base
Nationale de Pharmacovigilance**

Le 08 octobre 2020

JURY

Directeurs de thèse

Docteur BAGHERI Haleh

Docteur BEYENS Marie-Noëlle

Président : Professeur Luc ZIMMER

1er assesseur : Docteur Haleh BAGHERI

2ème assesseur : Docteur Marie-Noëlle
BEYENS

3ème assesseur : Docteur Judith COTTIN

4ème assesseur : Docteur Marion
LEPELLEY



PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 14 septembre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	M. CUSSAC	Physiologie
M. FAVRE G.	Biochimie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. PARINI A.	Physiologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie	M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	Mme REYBIER-VUATTOUT K.	Chimie analytique
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique	M. VALENTIN A.	Biologie Cellulaire
M. SEGUI B.	Parasitologie		
Mme SIXOU S.	Biochimie		
M.		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie Mme	ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique Mme AUTHIER H.		Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique M. BERGE M. (*)		Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique Mme BON C.		Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie M. BROUILLET F.		Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie Mme CABOU C.		Physiologie
	Mme	CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires Attaché

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de

l'Université Paul Sabatier (version du 14 septembre 2020)

REMERCIEMENTS

Au président du jury

Monsieur le Professeur Luc Zimmer,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je suis honorée de l'intérêt que vous portez au sujet de ma thèse. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de ma profonde estime.

Aux membres du jury

À Madame le docteur Judith Cottin,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Soyez assurée de ma sincère gratitude.

À Madame le Docteur Marion Lepelley,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre du jury malgré votre congé maternité. Je vous prie de trouver ici l'expression de mon respect le plus sincère.

A mes directrices de thèse

À Madame le Docteur Haleh Bagheri,

Je vous remercie sincèrement d'avoir eu l'idée de ce sujet de thèse. Merci pour votre confiance dans mon travail, votre disponibilité et vos corrections qui m'ont été d'une grande aide tout au long de cette étude. Votre esprit critique et votre rigueur scientifique m'ont beaucoup apporté. Soyez assurée de ma profonde estime.

À Madame le Docteur Marie-Noëlle BEYENS,

Je tiens ici à vous témoigner ma profonde gratitude d'avoir accepté de codiriger ce travail, Je vous remercie également pour votre accueil, votre encadrement, votre bienveillance et vos corrections tout au long de ce travail. Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

Aux membres du service de Pharmacovigilance du CHU de St-Etienne

Maryse, Pierre, Marlène et Florelle, je suis ravie de travailler avec chacun d'entre vous. Vous m'avez encouragé tout au long de la rédaction de cette thèse et je n'oublierais pas votre bienveillance. Je vous remercie pour vos votre soutien et votre gentillesse. Merci Marlène pour tes précieux conseils.

Aux membres du service de Pharmacologie Médicale du CHU de Toulouse

À Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc, je vous remercie sincèrement pour tout ce que vous m'avez transmis et votre passion pour la pharmacologie en particulier. Je remercie également Dr Christine Damas-Michèle et Dr Isabelle Lacroix ; je vous suis très reconnaissante pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises sur la grossesse. Soyez assurée de ma sincère gratitude. À Margaux et Claire avec qui le semestre était juste merveilleux, merci pour votre gentillesse et solidarité. Merci à Leila pour les classes ATC ainsi qu'à toute l'équipe avec qui j'ai pu travailler. Ce fut un grand plaisir de pouvoir travailler avec vous tous.

A toute l'équipe de l'ICLN,

Xavier, Agnès, Sandrine, Fabien, Pauline et Sophie pour votre accueil, votre soutien et votre bienveillance. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés. Un grand merci à Sophie pour tes encouragements, tes précieux conseils et relecture.

À mes co-internes, Eliso, Fatimo et benjameau, un grand merci pour la meilleure ambiance de tous les semestres, ce fut un réel un plaisir de travailler avec vous accompagnés de votre bonne humeur quotidienne. Je ne vous oublierai pas. A Léa, Tristan et Florient (euh Florent), pour votre sympathie.

À toutes les équipes, les préparateurs et les pharmaciens avec qui j'ai eu le plaisir de travailler pendant mon internat, de Bordeaux, Toulouse et St-Etienne. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À tous les enseignants lyonnais et toulousains qui ont contribué à ma formation ainsi que les deux doyens Professeur Christophe Pasquier et Professeure Christine Vinciguerra. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

À mes amis,

À ma Happy family, Safoun, Ayshatou, Marioum, Selmoun Imenou, Safiyoun, Roumi, Khaoula, Nazlilou, Meriem et Feridé. Je suis tellement heureuse de clôturer mes études en votre présence. Je vous remercie toutes pour ces superbes années pleines de souvenirs, de bonheur et d'amour. Merci pour ces nombreux moments de folies que l'on a partagé ensemble.

À mes bébés de la happy family : Maria, Ayoub, Houda, Nousseyba, Taemim et Soumeiya. Vous m'apportez tellement de joie et de bonheur, j'ai trop hâte de vous retrouver.

À ma petite Besmich, ses petits et toute sa famille, merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

À Hind, Sophie, Noua et Ilhem, pour toutes les aventures que l'on a partagées. À vous de jouer maintenant.

À Constance, mon amie fidèle. Merci pour tous ces fous rire et ces bons moments. Merci pour ton aide et ton soutien.

À mes sœurs de cœur bordelaises, Fafa, Soso, Bouty, rofaïda, hajar, ma nouvelle, Samiya, Mimi, Juliette et Asma. Vous êtes une équipe de choc. Je vous remercie d'avoir été là lors de mon semestre à bordeaux. A très vite pour de nouvelles surprises. Hajar, merci encore pour ton aide, t'es un amour.

À ma famille,

À mes chers parents, je ne peux pas vous remercier assez pour tout ce que vous m'avez apporté mais merci d'avoir toujours cru en moi et m'avoir sans cesse encouragé. Ma réussite aujourd'hui est aussi la vôtre et ce travail vous est dédié, avec tout mon amour.

À ma sœur, ma moitié, j'ai la chance d'avoir comme sœur une source de gentillesse, de douceur, d'amour et de générosité. Merci pour tes douceurs livrées en garde. Tu es la meilleure.

À mes frères,

Allaeddine, je te remercie d'avoir toujours été là quand j'en avais besoin. Bon courage pour ce que tu entretiens et je te souhaite une vie pleine de bonheur avec ta moitié. À badii, merci d'être toujours là et surtout merci pour votre aide toi et ton ami. Même éloignée, je garde un œil bienveillant sur toi et tu peux toujours compter sur moi.

À mon beau-frère, mon troisième frère, je suis très heureuse de te compter parmi notre famille. Et à mon quatrième frère, mon cousin Soso, merci d'avoir répondu présent à toutes mes sollicitations.

À mes neveux, ma Sissou et mon doudou. Je suis très fière des adorables enfants que vous êtes. Je serai toujours là pour vous conseiller, vous aider et vous soutenir. Vous êtes de vrais rayons de soleil.

À mes grands-parents, Je vous remercie pour votre soutien, votre amour ainsi que votre bienveillance. Votre présence à mes côtés en ce jour me réchauffe le cœur. Trouvez ici le témoignage de toute ma tendresse. À ma grand-mère, malgré la distance qui nous sépare, trouve ici l'expression de tout mon amour et de toute ma tendresse. Ça y est, j'ai ENFIN fini !!!

À toute la famille Chaalel et Daoudi : mes tantes, mes oncles, mes cousins et mes cousines qui donnent un sens à la famille. Merci pour votre présence et votre soutien. Merci à Kada de m'avoir aiguillé pour le choix de mon orientation et pour tous ses bons conseils. Merci également à Hamani d'avoir toujours cru en moi.

À mes beaux-parents, mes belles-sœurs, mes beaux-frères et leurs enfants, je vous remercie tous pour votre soutien. Trouvez ici le témoignage de toute ma gratitude et de ma profonde tendresse. À ma chère Amina en particulier, je te remercie d'avoir été là pendant une période difficile, je t'en serai reconnaissante.

À mon époux, malgré ma maniaquerie excessive, tu es toujours resté à mes côtés. Merci pour ta patience, tes encouragements et ton soutien sans faille. Nous venons de traverser une année difficile mais aujourd'hui une page de ma vie se tourne mais de nombreuses autres s'ouvrent pour nous deux.

À tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin, votre soutien me réchauffe le cœur.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES ABREVIATIONS	11
LISTE DES TABLEAUX	12
LISTE DES FIGURES.....	13
LISTE DES ANNEXES	14
INTRODUCTION	15
I. Généralités sur les troubles du comportement	17
1- Définitions	17
A. Agressivité	17
B. Violence	18
2- Epidémiologie.....	21
3- Facteurs de risque	21
4- Physiopathologie	23
A. Les structures cérébrales impliquées dans le contrôle de la violence	24
B. Les neurotransmetteurs régulant l'agressivité	27
C. Les substances périphériques et hormonales	31
5- Rôle des médicaments dans la survenue de la violence : Revue de la littérature	33
A. Les neuropsychotropes	37
B. Les autres classes	38
II. Question de recherche et Objectifs	42
III. Matériel et méthodes.....	42
A. Schéma de l'étude	42
B. Période de l'étude	42
C. Source de données	42
D. Recueil des données : critères d'inclusion et d'exclusion des cas	44
E. L'analyse statistique	46
a. Etude descriptive.....	46
b. Etude cas-non cas.....	46
IV. Résultats	48
1. Analyse descriptive des données de la BNPV.....	48
A. Caractéristiques générales des cas inclus dans l'étude.....	48
B. Antécédents neuropsychiatriques	51

C.	Caractéristiques des effets indésirables rapportés.....	51
D.	Délai d'apparition de l'effet indésirable.....	52
E.	Evolution de l'effet indésirable	53
2.	Description des médicaments incriminés	54
A.	Classes médicamenteuses.....	54
B.	Analyse du caractère attendu/ inattendu des DCI	55
C.	Analyse des cas d'agressivité survenus avec un seul médicament suspect.....	56
D.	Analyse des cas d'agressivité survenus avec plusieurs médicaments suspects.....	57
3.	Etude cas - non cas des observations d'agressivité.....	58
A.	Aggressivité tout type confondu	58
B.	Focus sur les cas avec un fort niveau d'imputabilité : analyse de sensibilité	59
C.	Aggressivité physique.....	59
D.	Confrontation avec l'étude antérieure réalisée sur la BNPV par N. Rouve et al. :.....	61
V.	Discussion.....	62
A.	Limites de l'étude	65
B.	Forces de l'étude	66
VI.	Conclusion	67
VII.	Perspectives.....	68
	Références bibliographiques.....	69
	Annexes	76
	Abstract	97

LISTE DES ABREVIATIONS

ATC : Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance
CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance
DIU : Dispositif Intra-Utérin
EI : Effet Indésirable
EIM : Effet Indésirable Médicamenteux
FDA : Food Drug Administration
GABA : Acide γ -AminoButyrique
HLGT : High Level Group Term
HLT : High Level Term
IC95 : Intervalle de Confiance au risque $\alpha=5\%$
IRS : Inhibiteur de la Recapture de Sérotonine
IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de Sérotonine
MAO : MonoAmine Oxydase
MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds-Ratio
PT : Preferred Term
RCP : Résumé Caractéristique Produit
ROR : Reporting Odds-ratio
SERT : transporteur de la sérotonine
SNC : Système Nerveux Central
5-HT : 5-hydroxytryptamine

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1: SUBSTANCES IMPLIQUEES DANS LA MODULATION DES COMPORTEMENTS AGRESSIFS	33
TABLEAU 2: RESUME DES CAS RAPPORTES D'AGRESSIVITE D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE.....	34
TABLEAU 3: RESUME DES ETUDES PHARMACO EPIDEMIOLOGIQUES PUBLIEES SUR VIOLENCE ET MEDICAMENTS	35
TABLEAU 4: PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AVEC NOTIFICATION DE VIOLENCE MEDICAMENTEUSE (N=757) ENREGISTRES DANS LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE	50
TABLEAU 5: REPARTITION DES DIFFERENTS TYPES D'AGRESSIVITE RAPPORTES POUR LES 757 CAS INCLUS.....	52
TABLEAU 6: LISTE DES 10 PREMIERS MEDICAMENTS LES PLUS FREQUENTS EN MONOTHERAPIE AVEC EVOLUTION FAVORABLE A L'ARRET	56
TABLEAU 7: LISTE DES 10 MEDICAMENTS LES PLUS FREQUENTS EN MONOTHERAPIE AVEC EVOLUTION FAVORABLE A L'ARRET ET DONT L'EI EST INATTENDU	56
TABLEAU 8: LISTE DES 10 PREMIERS MEDICAMENTS LES PLUS FREQUENTS NOTIFIES AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS SUSPECTS	57
TABLEAU 9: CLASSES MEDICAMENTEUSES IMPLIQUEES DANS LES NOTIFICATIONS DE VIOLENCE DE LA BNPV AVEC LE REPOTING ODDS RATIO ESTIME SELON LA METHODE CAS-NON CAS.....	57
TABLEAU 10: TABLEAU COMPARATIF AVEC L'ETUDE PUBLIEE PAR N ROUVE ET AL.	61

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: SCHEMA DU CORTEX PREFRONTAL ET DU SYSTEME LIMBIQUE(20)	24
FIGURE 2: NEUROMEDIATEURS IMPLIQUES DANS LE CONTROLE DE L'AGRESSIVITE ET DU PASSAGE A L'ACTE VIOLENT.....	30
FIGURE 3: FLOW CHART DE LA SELECTION DES CAS DE L'ETUDE.....	49
FIGURE 4: REPARTITION DES PATIENTS PAR TRANCHE D'AGE (N=757).....	50
FIGURE 5: REPARTITION DE LA NATURE DES ANTECEDENTS NEUROPSYCHIATRIQUES DES 220 PATIENTS	51
FIGURE 6: REPARTITION DU DELAI ENTRE L'INSTAURATION DU MEDICAMENT ET L'APPARITION DE L'AGRESSIVITE POUR LES 974 MEDICAMENTS SUSPECTS	52
FIGURE 7: REPARTITION DES DIFFERENTS MEDICAMENTS IDENTIFIEES SELON LE NIVEAU 1 DE LA CLASSIFICATION ATC (N=967*).....	54
FIGURE 8: REPARTITION DES CINQ PREMIERES CLASSES DE MEDICAMENTS LES PLUS FREQUEMMENT RAPPORTES SELON LE NIVEAU 3 DE LA CLASSIFICATION ATC DES MEDICAMENTS (N=967*)	55
FIGURE 9: PRESENTATION GRAPHIQUE DES ROR ET LEUR INTERVALLE DE CONFIANCE POUR LES MEDICAMENTS SUSPECTS NOTIFIES AU MOINS DEUX FOIS POUR UN EI DE TYPE VIOLENCE PHYSIQUE.....	60

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1: LISTE DES MEDICAMENTS SUSPECTS AVEC POUR CHAQUE DCI : LA CLASSIFICATION ATC SELON LE NIVEAU 3, LA DATE D'AMM ET LES DONNEES DU RCP, DRUGDEX ET MARTINDALE CONCERNANT L'AGRESSIVITE	78
ANNEXE 2: : LISTE DES MEDICAMENTS IMPLIQUES DANS LA SURVENUE D'AU MOINS CINQ CAS DE VIOLENCE IDENTIFIES A PARTIR DES CAS DE LA BNPV INCLUS DANS L'ETUDE ET LEUR ROR ESTIMES SELON LA METHODE CAS - NON CAS	86
ANNEXE 3: LISTE DES MEDICAMENTS IMPLIQUES DANS LA SURVENUE D'AU MOINS CINQ CAS DE VIOLENCE AVEC UNE IMPUTABILITE ≥ 12 IDENTIFIES ET LEUR ROR ESTIMES SELON LA METHODE CAS - NON CAS.....	88
ANNEXE 4: CARACTERISTIQUES PRINCIPALES DES 68 CAS D'AGRESSIVITE PHYSIQUE ENREGISTRES DANS LA BNPV ET INCLUS DANS L'ETUDE	89
ANNEXE 5: LISTE DES MEDICAMENTS IMPLIQUES DANS LA SURVENUE D'AU MOINS DEUX CAS DE VIOLENCE PHYSIQUE IDENTIFIES A PARTIR DES CAS DE LA BNPV INCLUS DANS L'ETUDE ET LEUR ROR ESTIME SELON LA METHODE CAS - NON CAS	97

INTRODUCTION

La violence est un phénomène qui a marqué l'histoire de l'humanité et chaque jour, un nombre considérable de personnes décèdent dans des circonstances violentes. Les répercussions de ce phénomène sur la société restent néanmoins sous-estimées par les autorités de santé. Malgré son origine multifactorielle et sa complexité physiologique, des auteurs ont cherché à comprendre les bases neurobiologiques de la violence. Des structures cérébrales et des médiateurs chimiques intervenant dans la régulation de ce mécanisme ont été décrits. En interagissant avec ces différentes structures et médiateurs, certains médicaments sont à l'origine de comportements violents. Cependant, le mécanisme précis des médicaments impliqués dans la survenue de tels comportements n'est pas souvent bien compris et reste parfois assez complexe(1). La violence et l'agressivité d'origine médicamenteuse sont des effets indésirables psychiatriques qui peuvent avoir des conséquences graves comme le suicide ou l'homicide. Bien que de nombreuses publications mettent en avant la responsabilité des neuro-psychotropes dans la survenue des comportements violents iatrogènes, d'autres classes médicamenteuses peuvent également générer ces troubles. Ces effets indésirables restent méconnus par les professionnels de santé. Il s'avère souvent difficile d'établir un lien de causalité entre la consommation d'un médicament et la survenue de ces troubles, particulièrement chez les patients souffrant de pathologies psychiatriques et présentant des facteurs de risque multiples. Par conséquent, nous pouvons supposer qu'en raison de cette difficulté, l'origine iatrogène de ces troubles est parfois écartée dans la recherche étiologique par les professionnels de santé. Cela peut entraîner une sous-notification de ces effets indésirables auprès des Centres Régionaux de pharmacovigilance (CRPV) par l'ensemble des professionnels de santé.

Une étude réalisée en 2009 a décrit, à partir des données issues de la base nationale de pharmacovigilance, les différentes classes pharmaco-thérapeutiques ainsi que les médicaments impliqués dans la survenue de violence et d'agressivité physique. L'objectif de ce travail de thèse est d'actualiser les données sur le sujet une dizaine d'année plus tard. Ce travail se divise en deux parties. Dans une première partie purement théorique, nous aborderons des généralités et la physiopathologie des comportements violents ainsi que l'état

actuel des connaissances concernant l'origine iatrogène de violence. La deuxième partie présentera les résultats de l'exploitation des données de pharmacovigilance pour identifier les médicaments le plus souvent impliqués dans la survenue de violence.

I. Généralités sur les troubles du comportement

Les troubles du comportement correspondent à un désordre psychique regroupant un ensemble de réactions comme de simples troubles d'opposition, de colère, de pleurs, d'agressivité ou des conduites plus extrêmes comme le suicide, l'homicide, etc. Il s'agit d'une anomalie de la façon d'agir ou de réagir et ils sont directement liés aux normes sociales et culturelles. Bien que ces troubles soient importants, il n'existe actuellement pas de définition scientifique précise ni d'accord international pour décrire ces troubles du comportement(2). Nous avons décidé dans notre étude de nous intéresser particulièrement à deux types de troubles : l'agressivité et la violence.

1- Définitions

A. Agressivité

Le terme agressivité vient du mot latin *aggressus*, participe passé de *aggre**di*, qui signifie « attaquer ». L'agressivité est définie dans le Dictionnaire de l'Académie de médecine comme une « *Tendance à exercer une certaine violence à l'encontre des autres, de soi-même ou de l'environnement* ». Cette tendance peut être considérée comme normale quand elle est contrôlée mais peut devenir pathologique et se manifester par des actes destructifs(3). Le Dictionnaire de l'académie française définit l'agressivité comme une « *Tendance plus ou moins extériorisée à manifester, en actes ou en paroles, de l'hostilité dans sa relation avec autrui* »(4). L'agressivité peut être physique ou verbale. L'agression verbale est exprimée oralement par des mots touchant psychologiquement un individu. Elle peut correspondre par exemple à des menaces, des critiques, de l'humiliation ou à un rejet social. Quant à l'agressivité physique, elle s'exprime plutôt par des gestes. L'auteur peut être amené à utiliser des armes ou tout autre outil. Dans la littérature, on distingue l'agressivité réactive, dite également impulsive, de l'agressivité proactive appelée aussi agressivité « préméditée ». L'agressivité impulsive correspond à une réponse émotionnelle négative de colère ou de peur. L'acte en lui-même n'a pas

de but bien déterminé. Tandis que l'agressivité préméditée correspond à un comportement planifié qui ne relève pas de la réaction immédiate consécutive à une menace ou une frustration (5).

B. Violence

Etymologiquement, le terme « violence » vient du terme latin « *violencia* » qui est issu du verbe « *vis* », désignant « force en action » ou « force exercée contre quelqu'un »(6). La violence est une notion située au carrefour de trois domaines : la médecine, la sociologie et la justice. Il existe plusieurs définitions de ce terme en fonction de l'objectif visé et le domaine de la personne qui le définit. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la violence comme étant (7) :

« La menace ou l'utilisation intentionnelle de la force physique ou du pouvoir contre soi-même, contre autrui ou contre un groupe ou une communauté qui entraîne ou risque fortement d'entraîner un traumatisme, un décès, des dommages psychologiques, un mal développement ou des privations ».

Dans cette définition, l'OMS décrit l'acte en lui-même, quelles que soient ses conséquences. Cette définition fait référence à l'utilisation « intentionnelle de la force physique ». Elle n'inclut pas les événements accidentels comme les accidents de la route ou encore les brûlures. Selon les caractéristiques de la personne qui commet l'acte violent et la victime de cet acte, la violence se divise en trois grandes catégories : violence dirigée contre soi-même, contre une autre personne ou encore violence dirigée contre un groupe d'individus.

- Violence auto-infligée

La violence auto-infligée comprend d'une part l'automutilation et d'autre part les actes relatifs au suicide allant d'une simple pensée suicidaire au suicide effectif.

L'automutilation dite non suicidaire est définie par «*la destruction du tissu corporel qu'une personne s'inflige délibérément sans intention de se suicider, et pour une raison qui n'est pas acceptée par la société* ». L'automutilation répond à une impulsion psychique

souvent liée à d'autres troubles mentaux tels que la dépression ou les troubles de la personnalité. Elle est mise en œuvre par différents moyens tels que la brûlure, l'incision, les coups de poings etc. L'automutilation se distingue des réactions suicidaires mais elle est fréquemment observée chez des personnes présentant des idées suicidaires ou bien des antécédents de tentative de suicide(8,9).

D'autre part, la désignation des « conduites suicidaires » regroupe les idées suicidaires, les tentatives de suicide ainsi que les suicides effectifs dits également suicides complétés.

On parle de « pensées » ou « d'idées suicidaires » quand une personne pense à se tuer pour mettre fin à sa vie. Toute personne peut avoir des idées suicidaires dans des situations particulièrement difficiles mais ces idées sont plus ou moins intenses et n'aboutissent pas forcément à une tentative d'autolyse proprement dite. Cependant, une pensée suicidaire doit être considérée comme un signal d'alerte d'une possibilité de suicide.

L'expression « tentative de suicide » désigne les actes intentionnels soumis par une personne dans le but d'une autolyse mais n'aboutissant pas à la mort.

Enfin, le suicide effectif consiste à l'action de quelqu'un qui se donne lui-même la mort. L. Mishara et M. Tousignant définissent le décès par suicide comme étant une mort intentionnelle causée volontairement par soi-même contrairement aux autres types de décès. Cette définition inclut les motivations conscientes et inconscientes de l'acte suicidaire (10,11). Il existe différentes méthodes utilisées pour se suicider parmi lesquelles on distingue l'usage des armes à feu, la pendaison, l'intoxication médicamenteuse ou au moyen de pesticides, la défénéstration, ou encore les noyades(12).

- Violence interpersonnelle

La violence interpersonnelle correspond à la violence infligée par une personne contre une autre. Elle couvre un large éventail d'actes et de comportements violents. Elle comprend la violence chez les jeunes, la maltraitance des sujets âgés et des enfants, la violence conjugale, sexuelle et les viols(7).

- Violence collective

La violence collective correspond à une violence dirigée par un groupe contre un regroupement d'individus afin de parvenir à des objectifs politiques, économiques ou sociaux. Il peut s'agir des conflits armés entre pays ou à l'intérieur d'un même pays, d'un génocide, d'actes terroristes ou d'une criminalité organisée(7).

Le terme « violence » est fréquemment utilisé comme synonyme du terme « agressivité » sans distinction entre les deux mots(13). Cependant les psychanalystes ont souvent tendance à distinguer ces deux désignations en raison de leur mécanisme psychique différent. Selon Tisseron, ces deux attitudes s'opposent par leurs finalités bien qu'elles paraissent proches (14). Dans le domaine médical, il n'existe pas de distinction clairement établie entre les deux termes. Nous avons décidé dans ce travail de considérer le terme violence comme synonyme du mot agressivité.

2- Epidémiologie

Chaque année, les actes de violence sont responsables de 1,6 millions de décès pouvant laisser aussi des séquelles physiques ou psychiques chez les survivants(15). Dans le rapport de situation sur la prévention de la violence de 2014, l'OMS classe l'homicide comme troisième cause de décès dans le monde chez l'homme de 15 à 44 ans avec 475 000 personnes assassinées en 2012.

Selon les données de l'OMS, chaque année plus de 800 000 personnes meurent par suicide. Le suicide touche toutes les régions du monde et toutes tranches d'âge. Il représente la deuxième cause de mortalité dans le monde chez les jeunes de 15 à 29 ans. En France, 8 948 décès par suicide ont été répertoriés en 2015 par le centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc-Inserm)(7,16).

Si sur un plan épidémiologique, il est difficile de mesurer avec exactitude les actes de violence, il reste qu'elle demeure un réel problème médico-social sous-estimé par les autorités de santé. En 2002, l'OMS a publié pour la première fois un rapport mondial sur la violence pour sensibiliser à ce sujet (7). Afin de mettre en place des mesures efficaces pour lutter contre ce problème, l'OMS a cherché au préalable à identifier les différentes causes et facteurs de risques de la violence.

3- Facteurs de risque

Plusieurs études épidémiologiques ont pu démontrer une origine multifactorielle de la violence. Parmi les facteurs de risque impliqués, on peut évoquer les facteurs liés à l'individu. Il existe tout d'abord une composante biologique et génétique dans la survenue des comportements agressifs(17). Certaines études ont montré que la violence était particulièrement plus répandue chez les hommes que chez les femmes, chez des sujets jeunes (âge inférieur à 30-40 ans) et chez des sujets avec un niveau d'études et un statut socio-économique faibles (18). Les antécédents personnels de l'individu sont également considérés comme un facteur de risque de violence. Au nombre de ces antécédents, on peut évoquer les antécédents personnels de violence soit en tant que victime soit en tant que témoin, les troubles de conduite dans l'enfance et l'adolescence et l'existence d'un trouble psychiatrique.

Certains troubles psychiatriques comme la schizophrénie et les troubles de l'humeur, l'hyperactivité, l'impulsivité et les problèmes d'attention figurent parmi les principaux facteurs liés à la personnalité et au comportement renforçant le risque de violence(7). La rupture des soins et l'arrêt des médicaments stabilisant l'état mental peuvent participer à l'augmentation de ce risque chez les sujets avec un terrain psychiatrique(19).

D'autre part, les études épidémiologiques montrent de façon cohérente que l'abus ou la dépendance à l'alcool ou à d'autres substances psychoactives joue également un rôle majeur dans l'excès de violence(20).

Dans son rapport, l'OMS évoque également des facteurs sociétaux pouvant être impliqués dans l'expression d'un comportement agressif comme les inégalités économiques, sociales et politiques ou encore des facteurs liés à l'entourage comme la perturbation de l'environnement familial, des relations avec les amis et les partenaires ou encore de l'isolement social(21).

4- Physiopathologie

La violence implique un mécanisme complexe et hétérogène à l'origine de plusieurs déterminants. Les études publiées dans la littérature ont permis de décrire un contrôle physiologique de la violence. Ce contrôle est régulé par des structures cérébrales et des neurotransmetteurs bien définis. Toute perturbation du fonctionnement de ces structures et médiateurs chimiques peut conduire à des états d'agression pathologiques(22).

Afin de mieux comprendre par quel mécanisme certains médicaments peuvent contribuer à la survenue de comportements violents, nous allons détailler dans cette partie la physiopathologie de la violence. Nous allons nous intéresser dans un premier temps à l'organisation anatomique du cerveau impliquée dans ce mécanisme puis nous verrons comment les neurotransmetteurs et d'autres substances biologiques interviennent lors des comportements agressifs.

A. Les structures cérébrales impliquées dans le contrôle de la violence

Les recherches sur l'origine des manifestations agressives ont étudié trois zones cérébrales principales impliquées dans l'expression et le contrôle de l'agressivité. Ces zones sont : le système limbique, l'hypothalamus et le cortex préfrontal. (21, 22)

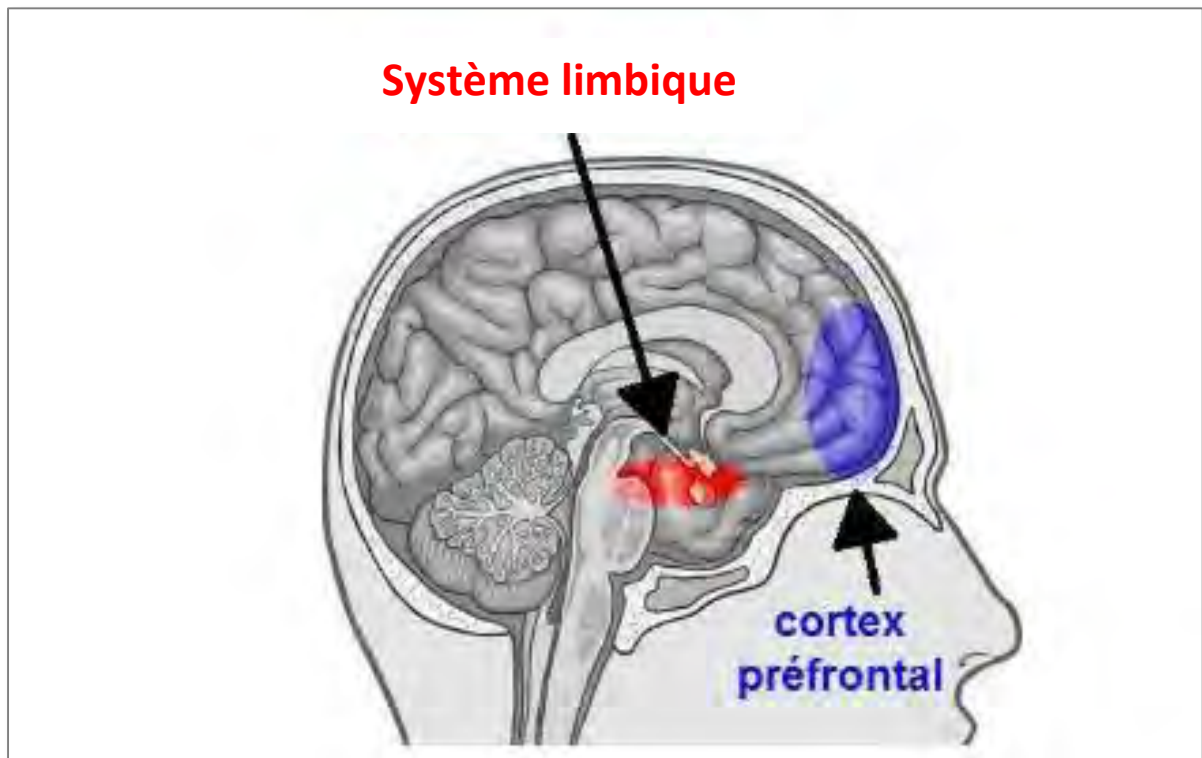


Figure 1: schéma du cortex préfrontal et du système limbique(23)

a. Le système limbique

Ce système est composé de plusieurs noyaux sub-corticaux (situés sous le cortex) comme l'amygdale, l'hippocampe, le septum, etc. Il joue un rôle dans la perception des affects émotionnels et dans la mémorisation. Il est considéré comme le siège des émotions : la peur, l'agressivité, la colère, etc. L'agressivité impulsive est supportée par ce système en réaction à une colère ou une émotion(24).

L'amygdale est une structure cérébrale en forme d'amande localisée dans le lobe temporal profond. Elle est composée de trois complexes nucléaires (central, baso-latéral et cortico-médian) communiquant avec les autres structures cérébrales. Cette structure participe à l'intégration et à la transmission des signaux sensoriels et motivationnels. Elle joue un rôle fondamental dans la régulation des émotions, la gestion du stress, la génération de la

peur et a un rôle modulateur de l'agression. L'amygdale se retrouve spécifiquement suractivée lors d'un phénomène de violence et d'hétéro agressivité(24). Différentes études penchent en faveur d'une réduction du volume de l'amygdale lors de l'expression des traits agressifs(26,27).

b. L'hypothalamus

La seconde structure impliquée dans le mécanisme de la violence est l'hypothalamus. Il s'agit d'une structure neuroendocrine où se trouvent des réseaux neuronaux dont l'activation génère les attributs affectifs. L'hypothalamus régit les comportements fondamentaux comme la faim, la soif, le rythme circadien etc. Il contrôle également les comportements sociaux et agressifs. Historiquement, cette structure fait partie des premières aires à avoir été associées à l'agression. L'étude publiée en 1970 par Sano a montré l'implication de cette structure dans le contrôle des conduites agressives. Une diminution de l'agressivité est observée suite à des lésions de l'hypothalamus(28). Sa stimulation électrique déclenche en revanche une agression(23). Bien que plusieurs études confirment l'implication de l'hypothalamus dans le contrôle comportemental de l'agression, les différentes sous-régions engagées restent difficiles à distinguer.

c. Le cortex préfrontal

Le cortex préfrontal est divisé en trois parties : le cortex orbito-frontal, dorso-latéral et le cortex cingulaire antérieur. Il est modifié selon le vécu de l'individu. Le cortex orbito-frontal et le cortex cingulaire antérieur participent au traitement des informations affectives, sensorielles et cognitives. Le cortex préfrontal est impliqué dans la régulation des émotions et des comportements, l'inhibition des comportements inappropriés. Toutes les structures de ce système interagissent ensemble pour établir un processus de décision. Il s'agit d'un système caractérisé par une connectivité très riche chez l'Homme. Il établit des connexions avec le système limbique, le cervelet et le striatum. Ce système régulateur ne laisse filtrer et s'exprimer que les messages et comportements socialement acceptables. Son bon fonctionnement est essentiel pour contrôler les éléments inappropriés venant des structures sous corticales. Une diminution du volume du cortex préfrontal est corrélée à des comportements violents. L'altération de cette structure est souvent associée à un déficit d'ordre affectif avec des pathologies comportementales de type désinhibition, impulsivité et

agressivité(31). Le célèbre cas américain de l'ouvrier des chemins de fer, Phineas Gage, illustre ce mécanisme. Lors d'un accident de travail, une barre de fer, traversant son crâne, avait causé des lésions de son cortex préfrontal. Ces lésions étaient à l'origine d'une modification de sa personnalité marquée par une agressivité majeure(32).

Enfin, le fonctionnement de toutes ces structures cérébrales dans la régulation et le contrôle de la violence nécessite deux types de facteurs chimiques : les neurotransmetteurs et les hormones.

B. Les neurotransmetteurs régulant l'agressivité

Au fil du temps, la littérature a mis en évidence le lien entre l'expression des comportements agressifs et les différentes voies neurologiques. La voie sérotoninergique joue un rôle central dans la régulation de tels troubles en raison de son interaction avec d'autres médiateurs comme la noradrénaline, l'acide gamma-amino-butyrique (GABA), la substance P, etc. Dans cette partie, nous allons aborder ces différentes voies neurologiques. Nous essayerons d'examiner comment la fluctuation de leurs concentrations peut générer des comportements agressifs. Compte tenu de son rôle notable dans la régulation de ce mécanisme, nous nous attarderons principalement sur le fonctionnement du système sérotoninergique.

a. Le système sérotoninergique

- Rappel sur la biosynthèse et la dégradation de sérotonine :

La sérotonine, dite également 5-hydroxytryptamine (5-HT), est une monoamine endogène ayant un rôle de neuromédiateur dans le SNC. Elle possède également un rôle humoral au niveau périphérique. Il s'agit d'une catécholamine synthétisée à partir d'un acide aminé essentiel apporté par l'alimentation, le tryptophane. Sa synthèse est réalisée majoritairement au niveau périphérique dans les cellules entérochromaffines de l'intestin et accessoirement au niveau cérébral dans le noyau raphé. La sérotonine produite au niveau périphérique ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique (BHE). Le tryptophane apporté par l'alimentation traverse la BHE où il est hydroxylé par la Tryptophane hydroxylase (TPH) en 5-hydroxytryptophane (5-HTP). Cette première étape d'hydroxylation constitue l'étape limitante de la synthèse de sérotonine. Dans un second temps, la forme hydroxylée, le 5-HTP, est rapidement décarboxylée par la Décarboxylase des Acides Aminés Aromatiques (DAAA) en sérotonine (5-HT). Après synthèse, la sérotonine est stockée dans les vésicules synaptiques grâce au transporteur vésiculaire, le VMAT. Le VMAT fonctionne comme un antiport en utilisant une H⁺ATPase et un gradient de protons permettant l'entrée de la sérotonine dans la vésicule. La sérotonine demeure ensuite dans les vésicules jusqu'à sa libération. La quantité disponible au niveau endogène est régulée par le transporteur SERT, qui est un transporteur membranaire spécifique de la sérotonine capable de recapter la sérotonine libérée(33).

Il existe une quinzaine de récepteurs sérotoninergiques portant l'action physiologique de ce neurotransmetteur et qui sont répartis en sept familles : 5-HT₁ (1A, 1B/1D, 1E, 1F), 5-HT₂ (2A, 2B, 2C), 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅ (5A, 5B), 5-HT₆ et 5-HT₇. Ces récepteurs sont tous retrouvés au niveau post-synaptique. Les sous-types 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B/D} sont également retrouvés au niveau des terminaisons pré-synaptiques des neurones sérotoninergiques. Ils exercent un rétrocontrôle inhibiteur de la synthèse et de la libération de la sérotonine au niveau de la terminaison neuronale.

La sérotonine est dégradée par la MAO-A, monoamine-oxydase de type A intra-neuronale et intra-mitochondriale, en un aldéhyde. Ce dernier est oxydé en acide 5-hydroxyindol-acétique (5-HIAA) qui est le métabolite principal de la sérotonine. Le 5-HIAA est excrété dans le LCR et il est retrouvé dans le sang et les urines. Le dosage du 5-HIAA dans le LCR reflète l'activité du système sérotoninergique(34).

- Lien entre la sérotonine et l'agressivité

Toutes les études publiées dans la littérature ont mis en évidence un comportement agressif et des traits de la personnalité aggressive lors d'une hypo activation du système sérotoninergique. Le rôle de la sérotonine dans la modulation des comportements agressifs est évalué via le dosage de son métabolite, le 5-HIAA, dans le liquide céphalo-rachidien. La plupart des études ont montré qu'un faible taux du 5-HIAA dans le LCR était corrélé à des comportements suicidaires et agressifs (34,35). Une restriction alimentaire en tryptophane engendre une diminution de la synthèse centrale de sérotonine et s'accompagne d'une augmentation des comportements agressifs(36). Les recherches pharmacologiques sur le rôle du système sérotoninergique ont rapporté que l'administration d'agonistes sérotoninergiques comme la fenfluramine (substance anorexigène) était en lien avec une diminution des réponses agressives(22). Cet effet s'est révélé plus puissant pour les substances ciblant les autorécepteurs pré synaptiques de type 5-HT_{1A} et 5HT-1B(37). D'autre part, le rôle des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) a été démontré dans la réduction des comportements agressifs chez des patients souffrant d'agression(38).

Enfin, le rôle de ce système sérotoninergique demeure incontournable dans la régulation des comportements agressifs notamment par son interaction avec d'autres médiateurs chimiques.

b. Autres neurotransmetteurs impliqués dans le mécanisme de l'agressivité

- L'acide γ Amino butyrique

L'acide γ Amino butyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur chez l'homme. La stimulation du système GABAergique est associée à une inhibition du comportement agressif[34][35]. Cependant, les données de littératures restent contradictoires. L'utilisation d'agonistes des récepteurs GABAergiques, en particulier les benzodiazépines et l'alcool, peut s'accompagner de comportements agressifs. Le rôle des modulateurs allostériques des récepteurs GABA-A a été mis en évidence lors de ce mécanisme. En effet les systèmes sérotoninergique et GABAergique interagissent étroitement. La transmission GABAergique au niveau des récepteurs GABA-A entraîne une baisse de l'activité sérotoninergique centrale à l'origine d'une majoration des comportements agressifs(41,42).

- La dopamine

La dopamine est une catécholamine synthétisée à partir de la tyrosine par l'hypothalamus. Appelée également le neuromédiateur du plaisir, la dopamine est impliquée dans l'activité locomotrice, la cognition, la motivation, la récompense, etc... Les données expérimentales ont mis en évidence un rôle majeur de l'activation du système dopaminergique lors des comportements agressifs et des actes violents. Selon R. de Beaurepaire, lors d'un passage à l'acte, le système dopaminergique est mobilisé et conduit à la recherche d'une certaine forme de satisfaction (35). L'injection de dopamine ou d'agonistes dopaminergiques comme l'apomorphine ou les amphétamines s'accompagne d'un comportement agressif accru. À l'inverse, les antagonistes des récepteurs dopaminergiques sont fréquemment utilisés dans le traitement des comportements agressifs chez l'Homme(40). Nous pouvons citer l'exemple de l'halopéridol, antagoniste des récepteurs D2 dopaminergiques, qui est utilisé dans le traitement de l'agressivité persistante chez les patients psychotiques ou présentant une démence(43). Enfin, la dopamine est dégradée par deux enzymes : la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et la monoamine oxydase A (MAO-A). Une faible activité de ces enzymes s'accompagne d'une diminution de la dégradation de la dopamine et donc une augmentation de l'expression des comportements agressifs(40). Le système dopaminergique interagit lui aussi avec le système sérotoninergique. Il s'agit plutôt d'une relation antagoniste entre ces deux systèmes. En effet, une hyper activation du système

dopaminergique caractérisant les sujets agressifs résulte d'un dysfonctionnement sérotoninergique(22).

- La noradrénaline

Un autre neurotransmetteur impliqué dans le contrôle des comportements agressifs est la noradrénaline. Synthétisée à partir de la dopamine, son rôle dans le mécanisme de l'agressivité n'est pas clairement établi. La noradrénaline aurait plutôt un rôle facilitateur de l'agressivité. Cette hypothèse a été confirmée par des études chez le rat(44). L'inhibition des enzymes indispensables à la synthèse de la noradrénaline réduirait alors les comportements violents et agressifs.

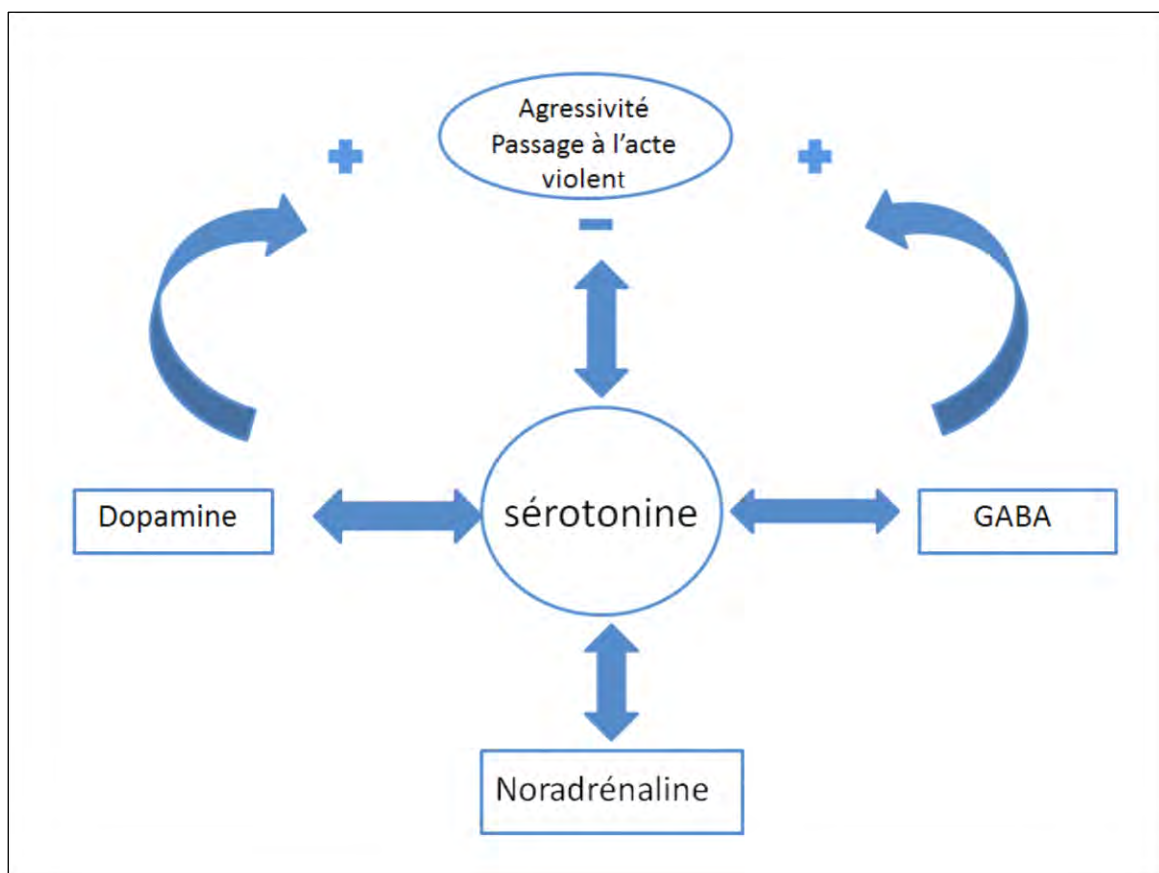


Figure 2: Neuromédiateurs impliqués dans le contrôle de l'agressivité et du passage à l'acte violent

C. Les substances périphériques et hormonales

Outre les neuromédiateurs, l'expression des comportements agressifs est régulée par d'autres signaux chimiques, les hormones. On distingue généralement trois grandes catégories d'hormones ayant un impact sur nos comportements : les dérivés aminés, les peptides et protéines ainsi que les hormones stéroïdiennes. Parmi ces hormones, des études réalisées chez l'animal ont montré l'implication de la vasopressine et son récepteur V1, de la substance P et son récepteur NK, de l'ocytocine ainsi que plusieurs autres substances dans l'équilibre des comportements agressifs. Nous examinerons plus particulièrement dans cette partie le rôle des substances stéroïdiennes. Parmi ces hormones stéroïdiennes, le cholestérol, le cortisol, et la testostérone jouent un rôle considérable dans l'expression des comportements agressifs.

a. Le cholestérol

Une relation causale a été établie entre un taux anormalement bas du cholestérol dans le sérum et un comportement agressif. Des épisodes d'irritabilité, d'agressivité et de meurtres ont été observés chez des patients traités par des hypocholestérolémiants(42,45,46). Cependant, cette hypothèse n'a pas été confirmée par toutes les études et les données restent contradictoires(42). Plusieurs hypothèses supposant le mécanisme de cet effet ont été établies. Le cholestérol est le constituant majeur des membranes lipidiques notamment des membranes neuronales. Son déficit peut conduire à une altération des structures membranaires comme les récepteurs et transporteurs des neuromédiateurs au niveau cérébral. Par ce mécanisme, la diminution de la densité des récepteurs sérotoninergiques fonctionnels entraîne un dysfonctionnement du contrôle sérotoninergique des comportements agressifs(47). La deuxième hypothèse correspond à la modulation, via des mécanismes allostériques, des récepteurs de type GABA-A contrôlant également les comportements agressifs.

a. Le cortisol

Plusieurs études menées chez l'homme ont mis en évidence une corrélation entre l'agressivité et un taux faible de cortisol circulant(48). En revanche, dans l'étude de Fishbein et al., l'administration de l'agoniste sérotoninergique, la fenfluramine, a révélé un niveau de

cortisol plus important chez les sujets les plus agressifs(49). L'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez les sujets présentant des troubles de conduite a révélé des taux élevés d'hormone adénocorticotrope et de cortisol chez des garçons présentant des troubles de conduite âgés entre 8 et 18 ans(50,51). La conclusion de l'ensemble des études publiées sur ce sujet ne permet pas actuellement d'établir une corrélation stricte(52).

b. La testostérone

Une autre hormone stéroïdienne étudiée dans la neurobiologie des comportements agressifs est la testostérone(31). Il existe une relation positive entre le taux de testostérone circulant et l'expression des actes violents(35). Il a été rapporté que le taux testostérone libre dans le LCR était plus élevé chez les sujets alcooliques agressifs comparé aux sujets alcooliques non agressifs(53). Le développement des comportements agressifs chez le rat lors de l'administration répétée de testostérone était en partie associé à une diminution des transmissions sérotoninergiques(54). En réalité, malgré la présence d'une relation significative entre la testostérone et les comportements agressifs, cette hormone ne contrôle pas directement l'exécution de ces comportements. L'implication de la testostérone dans les comportements agressifs est en lien avec le cortisol selon un fonctionnement antagoniste(52). En effet, le cortisol inhibe la sécrétion de testostérone alors que cette dernière inhibe la sécrétion du cortisol en agissant sur l'axe hypothalamo-hypophysaire(22). Néanmoins, comme pour le cortisol, le lien causal entre la sécrétion de testostérone et l'agressivité reste incertain(42,53). La complexité de cette relation est en partie liée à son implication avec d'autres facteurs (génétiques, environnementaux etc.).

Enfin, Le développement des connaissances sur la neurobiologie de l'agressivité avec le rôle des neurotransmetteurs dans ce mécanisme a permis de véritables progrès thérapeutiques dans la prise en charge de l'agressivité. Ces connaissances sont également d'un grand intérêt dans la compréhension du mécanisme de la violence d'origine iatrogène. Dans la suite de ce travail, ces données vont nous servir à mieux comprendre le mécanisme impliqué dans l'agressivité médicamenteuse(22).

Tableau 1: Substances impliquées dans la modulation des comportements agressifs

- ↗ : Facilite les comportements agressifs
- ↘ : Réduit les comportements agressifs
- * Données contradictoires ou non confirmées

Substance	Effet sur les comportements agressifs
Sérotonine	↘
GABA	↗ *
Dopamine	↗
Noradrénaline	↗*
Cholestérol	↘
Cortisol	↗*
Testostérone	↗*

5- Rôle des médicaments dans la survenue de la violence : Revue de la littérature

Comme nous venons de l'évoquer précédemment, certains médicaments en interagissant avec les différentes voies contrôlant l'agressivité sont associés à des comportements violents. L'iatrogénie médicamenteuse doit être prise en considération dans la recherche étiologique de la violence.

Généralement, les publications rapportées se présentent parfois sous forme de revues mais sont majoritairement sous forme de *cas rapportés*. Le tableau 2 regroupe les cas rapportés et le tableau 3 résume le type d'études menées pour investiguer les médicaments induisant une violence.

Tableau 2: Résumé des cas rapportés d'agressivité d'origine médicamenteuse

Nombre de Cas	Pays	Age	Genre	Médicament	EI
2	(55) Nigéria 2015	29 ans 23 ans	H F	Lévétiracétam	- Rage - Agressivité - Suicide
1	(56) Inde 2014	25 ans	H	Ethionamide Ethambutol Lévoﬂoxacine Pyrazinamide Pyridoxine	- TS - Automutilation - Suicide aboutit
1	(57) UK 2014	53 ans	H	Adalimumab	- Suicide
1	(58) Taïwan 2011	4 ans	H	Scoploamine (patch)	- Agressivité - Hyperactivité
1	(59) USA 2008	67 ans	H	Méthylprednisolone (intratécale)	- Agressivité - Tentative d'homicide - Hostilité

Abréviations : H = Homme, F= femelle, TS= Tentative de suicide

Tableau 3: Résumé des études pharmaco épidémiologiques publiées sur violence et médicaments

Auteur Pays Année	Méthodologie Effectif des cas	Médicaments	Critères de jugement	Résultats
A Bielefeld (60) Danemark 2016	Méta-analyse Essais cliniques randomisés en double aveugle réalisés chez les adultes sains (13 essais)	Antidépresseurs (ISRS - IRSNA) : citalopram, escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline, venlafaxine	Risque de suicide et de violence sous IRS et IRSNA effets néfastes liés au suicides, à l'hostilité, à l'hyper activation, aux événements psychotiques et aux troubles de l'humeur.	⚠ risque de suicide et de violence avec les AD (toutes classes confondues) OR à 1,85 (IC95% [1,11 - 3,08])
DK Wysowski (61) USA 2001	Rapports d'AERS de la FDA Cohorte descriptive (De 1982 à mai 2000) 431	isotrétinoïne	Incidence des cas de dépression, idées suicidaires, tentatives de suicide et de suicide chez les patients sous isotrétinoïne	37 cas de suicides (8,6 %) 110 cas hospitalisés pour dépression, idées suicidaires ou tentatives de suicides
S Singer [67] USA 2019	Rapports d'EI signalés à la FDA Cohorte descriptive 17 829 (1997-2017)	isotrétinoïne	Fréquence et type d'évènements neuropsychiatriques survenant chez les patients sous isotrétinoïne	Idées suicidaires : 12,8% Tentative de suicide : 3,4% Suicide aboutit : 2,1% Taux de suicide à 8,4 en 2009 et 5.5 en 2010 pour 100 000 patients (< taux de suicide dans la population)
Y Molero [61] Suède 2019	Registre national des prescriptions Cohorte descriptive avec cross over study (De 2006 et 2013) 191 973	gabapentinoïdes	Comportements suicidaires, Surdosages non intentionnels troubles de la coordination	HR ajusté : 1,26 - IC 95% [1,20 - 1,32]
N Rouve (62) France 2011	Cas - non cas BNPV (De 1985 à 2008) 56 cas / 314 264 non cas	Tous les médicaments faisant objet de notification de violence	Identifier les médicaments en lien avec une agressivité physique. Evaluer la force de l'association.	Association significative : Dopaminergique, antiparkinsoniens, benzodiazépines et apparentés, AD sérotoninergiques Association non significative : antipsychotiques (ROR = 2,1 - IC95 [0,6 - 6,0]), antiépileptiques (ROR = 1,3 - IC95 [0,3 - 4,3])

J Moor (63) USA 2010	Cas - non cas AERS de la FDA (De 2004 à 2009) 1937 cas et 778232 non cas	Tous les médicaments faisant objet de notification de violence	Identifier les principaux médicaments suspects dans la survenue d'EI de type pensées ou des actes hétéro agressifs Evaluer la force de l'association.	Association significative : - varénicline (PRR à 18,0 et Khi^2 à 5172($p < 0.01$)), ISRS, les sédatifs, trois médicaments des TDHA. Association non significative pour les antiépileptiques et les thymorégulateurs
B Benard (64) Canada 2017	Etude cas – témoins imbriquée Base de données canadienne (De 2011 à 2016) 106 cas : montelukast + corticoïdes 132 témoins : corticoïdes seuls	montelukast	Incidence d'EI neuropsychiatriques nécessitant l'arrêt du montelukast chez les enfants asthmatiques	Incidence de l'arrêt à la suite d'EI neuropsychiatriques : 16% IC95% [10 - 26]
P McGrath(65) Australie 2010	Etude qualitative Enfants traités pour LAL 15 patients	corticostéroïdes	Effets psychosociaux des corticostéroïdes	Effets psychosociaux +++ décrits chez les enfants traités par corticoïdes pour LAL

Abréviations : IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; ISRS : inhibiteur sélectifs de la recapture de la sérotonine, IRSNA: inhibiteur sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, AD : antidépresseur, Odds Ratios, IC95 : Intervalle de confiance au risque α de 5%, AERS : Adverse Event Reporting System, FDA : Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux , HR : Hasard ratio, PRR : proportional reporting ratio, BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance, ROR : Rapport des Odds Ratios, TDHA : trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, LAL : leucémie aigüe lymphoblastique.

A. Les neuropsychotropes

– Les benzodiazépines

Une revue de la littérature sur les réactions d'agressivité sous benzodiazépine a été publiée en 2008. Bien que les benzodiazépines soient habituellement prescrites pour leurs propriétés anxiolytiques, sédatives ou même pour traiter les comportements agressifs, des réactions paradoxales de violence et d'agressivité sont décrites avec ces dernières. Malgré le fait que ces réactions paradoxales restent rares, des études chez l'animal et chez l'Homme ont mis en évidence une corrélation entre les comportements agressifs et la consommation de benzodiazépines(66–68). En 1960, Ingram et Timbury furent parmi les premiers à rapporter des réactions de violence chez des patients traités par le chlórdiazépoxide LIBRIUM®(69). Selon la méta-analyse de Dietsch et Jennings, les benzodiazépines seraient plus fréquemment à l'origine d'une augmentation que d'une diminution de l'agressivité(70). L'apparition des réactions agressives peut survenir dès la première prise et à de faibles doses(69). Senninger et Laxenaire rapportent un cas de réaction aggressive survenue chez un patient trois jours après la prescription de triazolam à 0,5 mg(69).

Les benzodiazépines agissent via leur action agoniste sur un récepteur central du complexe « récepteurs macromoléculaire GABA-OMEGA »(71). L'expression des comportements agressifs sous benzodiazépines résulte d'une interaction entre le profil pharmacologique de cette classe médicamenteuse et d'autres facteurs comme l'alcoolisme, la toxicomanie ou encore des troubles psychiatriques, ou de la personnalité (rôle de la pathologie sous-jacente, biais protopathique), dégénérescence du SNC, etc.[50][55][56]. Le mécanisme décrit serait une augmentation du contrôle gabaergique des neurones sérotoninergiques diminuant l'influence inhibitrice de ces neurones sur l'agressivité(69).

– Les antidépresseurs

Comme nous l'avons vu précédemment, une diminution du taux de sérotonine peut être associée à des comportements agressifs. Cependant, Breggin a décrit plusieurs cas de violence avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) comme fluoxétine, citalopram etc(13)(74). Des cas d'homicides et/ou de suicides ont été imputés à la prise de ces derniers. En 1989, un homme américain traité par fluoxétine, pour une indication non

précisée, tua par balle 8 personnes et en blessa 12 autres avant de se suicider(75). Dans une méta-analyse menée sur 13 essais cliniques, des chercheurs Danois ont montré que la prise des inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de sérotonine et de noradrénaline (IRSNA) par des volontaires sains était associée de façon significative à un risque suicide et de violence (OR = 1,85 avec IC 95% [1,11 - 3,08])(76).

– Les gabapentinoïdes

Une cohorte suédoise menée à partir des données nationales de l'assurance maladie a été publiée en 2019. À la suite d'analyses intra-individuelles, cette cohorte a mis en évidence une augmentation du risque de comportements suicidaires et de suicides lors d'une consommation de gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) avec un Risque Relatif ajusté à l'âge à 1,26 avec IC 95% [1,20 à 1,32]. Ce risque était plus élevé chez les sujets âgés de moins de 55 ans et plus particulièrement chez les sujets âgés entre 15-24 ans (RR à 1,67 avec IC 95% [1,52 - 1,84]).

B. Les autres classes

– Les rétinoïdes

L'isotrétinoïne, utilisée dans le traitement de l'acné sévère, a fait l'objet d'une surveillance spécifique notamment sur le plan des effets indésirables psychiatriques. La notice patient a régulièrement été modifiée pour mettre en garde contre le risque de dépression, de tentatives de suicide et de suicide. De 1985 au 1er novembre 2007, une quinzaine de cas de suicide et une vingtaine de cas de tentatives de suicide ont été déclarés aux centres de la pharmacovigilance en France chez des patients traités par cet anti-acnéique(77). Plusieurs autres cas similaires ont été rapportés dans le monde(61,78,79). Dans l'étude américaine analysant les rapports d'effets indésirables de 1997 à 2017, les idées suicidaires étaient signalées dans 12,8% (1730) des cas, les tentatives de suicide dans 3,3% (454) et les suicides effectifs dans 2,1% (284). Les comportements d'automutilation étaient rapportés chez 152 cas (1,1%)(79). Cependant, l'incidence du risque de suicide retrouvée dans cette étude s'est avérée inférieure au risque de suicide dans la population générale. D'autre part, parmi les études retrouvées dans nos recherches, nous n'avons trouvé aucune étude dont les conclusions permettent d'établir un lien direct entre l'isotrétinoïne et les effets psychiatriques

du fait de l'existence d'un terrain dépressif chez les patients souffrant d'acné sévère. Enfin, le mécanisme physiopathologique des comportements agressifs sous rétinoïdes systémiques est incertain. Un lien avec une hypervitaminose est suspecté par certains chercheurs(80).

– Les inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase

Une revue a été publiée par M. Tuccori et al. sur les effets neuropsychiatriques secondaires aux hypocholestérolémiants inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase (HMG CoA Réductase) également appelés statines(81). La violence, l'homicide et le suicide font partie des effets neuropsychiatriques décrits lors de la consommation de cette classe médicamenteuse. Les études réalisées sur ce sujet ont apporté des données contradictoires. Différents mécanismes principalement liés à l'inhibition de la biosynthèse du cholestérol ont été proposés pour expliquer les effets néfastes des statines sur le SNC avec notamment une diminution de la densité des récepteurs sérotoninergiques au niveau central et/ou une modulation, via des mécanismes allostériques, des récepteurs de type GABA-A(81).

– Le Montelukast

Des événements neuropsychiatriques graves sont associés à l'antagoniste des récepteurs des leucotriènes, le montelukast, incluant agitation, agressivité, dépression, pensées et comportements suicidaires. Selon une cohorte rétrospective menée sur 106 enfants, des chercheurs Canadiens ont démontré que les enfants traités par montelukast sont plus susceptibles de développer ces EI. L'incidence des effets indésirables neuropsychiatriques graves ayant nécessité l'arrêt du montelukast était de 16% (n = 17/106). Le risque relatif (RR) d'effets indésirables neuropsychiatriques entraînant l'arrêt du médicament était significativement plus élevé dans le groupe des enfants prenant le montelukast que dans le groupe prenant des corticoïdes inhalés (RR à 12 avec IC95% [1,60 - 90,2])(64). La FDA a alerté en 2020 sur le risque neuropsychiatrique de cet antiasthmatique et a recommandé aux professionnels de santé ainsi qu'aux patients de rester vigilants vis-à-vis des changements comportementaux lors de l'utilisation de ce traitement(82).

De nombreux autres médicaments sont également impliqués dans ces EI neuropsychiatriques comme les antiépileptiques, les interférons, les corticoïdes, la varénicline, la méfloquine etc. Deux études publiées dans la littérature ont décrit les médicaments induisant des comportements agressifs(62,63) :

L'étude américaine publiée en 2010 par J. Moore et al. a examiné, sur une durée de 69 mois, les médicaments prescrits sur ordonnance en lien avec un effet indésirable médicamenteux de type violence à partir des données de la FDA(63). L'analyse a porté sur les effets indésirables de type « homicide », « agression physique », « violence physique », « homicide idéation » et « symptômes liés à la violence ». Les médicaments ont été imputés si au moins cinq cas distincts de violence ont été signalés. Pour un total de 1937 cas inclus, 31 médicaments ont été répertoriés suspects. Plus de la moitié de la population de l'étude était des hommes (59%) avec un âge moyen de 36 ans. Le médicament le plus souvent signalé était la varénicline suivi des inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine ISRS (fluoxétine et paroxétine). Les amphétamines figuraient en quatrième position de la liste. L'antipsychotique associé à la violence le plus courant était l'aripiprazole (ABILIFY®) suivi de la ziprasidone. Il est intéressant de noter que contrairement aux autres antipsychotiques qui sont antagonistes des récepteurs dopaminergiques, l'aripiprazole diffère par son mécanisme d'action de type agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques. Enfin, le seul stabilisateur de l'humeur associé à un risque accru de violence était le lévétiracétam (KEPPRA®)(13,63).

En France, une étude publiée en 2011 a été réalisée à partir de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) par N Rouve et al. Dans cette étude, toutes les déclarations avec les effets indésirables de type « violence » et/ou « agressivité », notifiées depuis la création de la base (1985) jusqu'à août 2008 ont été analysées selon une méthode cas/non cas. Un cas sur 5000 déclarations correspondait à une déclaration de violence physique. Parmi un total de 537 cas de violence déclarés, 56 ont été inclus dans l'étude. Les cas inclus correspondaient à des cas d'auto et hétéro agressivité. Seuls les cas d'agressivité physique étaient inclus. Les cas de suicide sans manifestations agressives préalables, comme les suicides par intoxication médicamenteuse, ont été exclus. L'analyse des cas rapportés a mis en évidence 76 médicaments suspects dont 49 médicaments du SNC de la classe ATC « N ». L'association était significative avec les benzodiazépines (alprazolam, bromazépam) et médicaments apparentés (zopiclone et zolpidem), les antiparkinsoniens de type agonistes dopaminergiques (pramipexole, pergolide, bromocriptine, piribidil), les antidépresseurs de type sérotoninergiques et certains médicaments comme varénicline, rimonabant, topiramate, benfluorex, Interféron alpha-2b et des antiviraux (ribavirine et efavirenz). L'association n'était pas significative avec les antipsychotiques (ROR=2,1 [0,6 - 6,0] ou antiépileptiques (ROR=1,3

avec IC95% [0,3 - 4,3]. Cette étude a permis de conclure que la violence physique était un effet indésirable qui n'était que rarement déclaré (1/5000 cas). Elle a par ailleurs confirmé la survenue de violence avec des médicaments pour lesquels cet effet est attendu, c'est-à-dire décrit dans le Résumé Caractéristique Produit (RCP), comme les dopaminergiques, benzodiazépines ou encore les antidépresseurs. Cependant, il a été mis en évidence un lien de causalité entre la violence et d'autres médicaments pour lesquels cet effet indésirable n'est pas attendu tels que l'isotrétinoïne, rimonabant, benfluorex, varénicline, topiramate et l'interféron alpha-2b(62).

II. Question de recherche et Objectifs

C. Objectif principal

Notre objectif principal est de décrire les notifications de violence enregistrées dans la Base Nationale Française de Pharmacovigilance (BNPV).

D. Objectifs secondaires

Nos objectifs secondaires consistent à :

- Estimer le risque de violence associée aux médicaments selon la méthode de cas/non-cas ;
- Identifier les médicaments pour lesquels cet EI est « inattendu » en 2020 ;
- Comparer les médicaments à l'origine d'une agressivité physique à ceux retrouvés dans l'étude antérieure de N Rouve et al.(62) via une estimation du ROR.

III. Matériel et méthodes

A. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective utilisant des données issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV).

B. Période de l'étude

L'article publié par N Rouve et al. a porté sur une analyse des déclarations de pharmacovigilance notifiées depuis la création de la BNPV jusqu'au 31 juillet 2008(62). Afin de faire suite à cette période, nous avons collecté les cas déclarés entre le 1^{er} août 2008 et le 31 décembre 2019. La requête des données a été réalisée en janvier 2020.

C. Source de données

Le recueil de nos données a été obtenu à partir d'une extraction de la base Nationale de Pharmacovigilance.

1. La Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)

Le système de pharmacovigilance française existe depuis la fin des années 1970(83). Il regroupe 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Chaque centre est chargé de recueillir les cas d'effets indésirables et de les transmettre à l'Agence Nationale de sécurité du Médicament (ANSM) sous forme anonymisée. Les effets indésirables sont centralisés sous forme de fiche dense dans une seule base informatique commune à tous les centres. Intitulée « Base Nationale de Pharmacovigilance », elle a été créée en 1985(83). Le système de pharmacovigilance permet de relayer les informations concernant les effets indésirables médicamenteux entre les autorités de santé, les professionnels de santé et les patients(84). En France, la déclaration des effets indésirables médicamenteux au CRPV est obligatoire pour tous les professionnels de santé(85). Le signalement est réalisé directement auprès du centre régional de pharmacovigilance ou via le site internet de l'ANSM qui transmet la notification au CRPV correspondant. Pour chaque déclaration, les pharmacologues spécialistes évaluent la relation causale entre le médicament et l'EI selon la méthode d'imputabilité. En France, le niveau d'imputabilité est défini selon un algorithme publié en 1978 et actualisé en 1985 par Bégaud et al. Cette analyse de causalité est définie selon une imputabilité intrinsèque basée sur des critères chronologiques et sémiologiques et une imputabilité extrinsèque qui repose sur des critères bibliographiques. Un score final d'imputabilité allant de I0 à I4 est établi (I0 pour une imputabilité incompatible, I1 douteuse, I2 plausible, I3 vraisemblable et I4 très vraisemblable)(86).

2. Les termes MedDRA

Tous les effets indésirables des cas présents dans la BNPV sont codés selon la classification médicale MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)(87). En 1994, la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH) a proposé, pour la première fois, un dictionnaire uniformisé de terminologie médicale MedDRA. Ce dictionnaire contient une série de termes répartissant systématiquement l'information médicale en catégories. Chaque catégorie décrit les signes, les symptômes, les maladies et les diagnostics, les sites, les indications thérapeutiques, les résultats qualitatifs des investigations, les interventions chirurgicales et médicales, et enfin les termes médicaux et sociaux relatifs au domaine des antécédents familiaux. Chaque terme MedDRA est associé à un code numérique à 8 chiffres.

Ce dictionnaire est organisé selon une hiérarchie avec des termes structurés en cinq niveaux allant du plus large au plus précis(87) :

- Classe système et organe ou « System Organ Class » (SOC);
- Groupe des termes de haut niveau ou « High Level Group Term » (HLGT);
- Terme de haut niveau ou « High Level Term » (HLT);
- Terme préférentiel ou « Preferred Term » (PT);
- Terme de plus bas niveaux ou « Lowest Level Term » (LLT).

Pour notre recherche, nous nous sommes servis de ce codage MedDRA pour établir une requête à partir des termes subordonnés au terme de haut niveau HLT (HLT High Level Term) « trouble du comportement et de la socialisation ».

3. Description du caractère attendu et inattendu de l'EI

Selon le code de la santé publique, un effet indésirable médicamenteux inattendu est un « effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit »(88).

Un effet indésirable attendu est utilisé pour désigner un effet indésirable dont le type, la gravité ou la fréquence sont mentionnés dans le RCP. Il est à priori lié à une des propriétés pharmacologiques du médicament. Il s'agit généralement d'un effet indésirable assez fréquent et détecté dès les essais cliniques.

Afin de décrire le caractère attendu ou inattendu de chaque médicament, nous avons consulté le RCP de tous les médicaments. Pour chaque médicament, nous avons également consulté les deux principales bases de pharmacovigilance à savoir Drugdex et Martindale(89).

D. Recueil des données : critères d'inclusion et d'exclusion des cas

1. Critères d'inclusion

Pour notre étude, nous avons retenu toutes les notifications de violence et/ou agressivité saisies dans la BNPV entre le 1^{er} août 2008 et le 31 décembre 2019. Afin de ne pas omettre des cas de violence ou d'agressivité ayant pu être enregistrés sous différents termes tels que « comportement agressif / violent », « réaction aggressive », « suicide », ou

« homicide », nous nous avons utilisé le terme HLT « trouble du comportement et de la socialisation ». Nous avons inclus les cas d'agressivité secondaire aux interactions médicamenteuses, aux surdosages accidentels et aux erreurs médicamenteuses.

Après analyse des rapports des déclarations, nous avons sélectionné les cas pour lesquels les termes « violence » et/ou « agressivité » sont notifiés ou au moins décrit dans le commentaire de la fiche dense. Après sélection et extraction des données, les cas ont été analysés de manière indépendante par 2 pharmacologues pharmacovigilants. Ces experts ont travaillé selon la méthode de consensus(90).

Par ailleurs, nous avons choisi d'inclure dans notre analyse, les cas pour lesquels le délai de survenue de l'effet indésirable était pertinent par rapport à la prise d'un médicament, et ce malgré l'absence d'informations sur l'évolution de l'EI à l'arrêt du médicament suspect.

2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont :

- Toutes les notifications ne faisant pas référence à un EI de type violence et/ou agressivité (enregistré tel quel ou décrit dans son commentaire) ;
- Les déclarations des firmes pharmaceutiques ;
- Les cas consécutifs à une exposition médicamenteuse pendant la grossesse ;
- Les cas de suicide par surdosage volontaire et sans agressivité préalable ;
- Les cas de sevrage, c'est à dire une agressivité secondaire à l'arrêt du médicament et non lors de la prise médicamenteuse ;
- Les cas de pharmacodépendance, d'addictologie et d'alcoolisme ;
- Les cas succincts avec des formulaires très peu informatifs avec des EI pas assez bien décrits et des délais d'apparition ne permettant pas de conclure une causalité.

Afin d'éviter le biais de sur-notification secondaire à la crise médiatique, nous avons également exclus les cas secondaires à l'utilisation d'une contraception par dispositif intra-utérin (DUI) ou implant ainsi que les cas secondaires à la L-thyroxine.

3. Recueil des informations

Les informations collectées pour chaque cas étaient :

- L'âge du patient ;

- Le genre ;
- Les antécédents médicaux et psychiatriques ;
- le(s) médicament(s) suspect(s);
- Les médicaments concomitants ;
- L'effet indésirable ;
- Le délai de survenue des effets indésirables d'intérêt ;
- La prise en charge de patient (l'arrêt ou non du médicament) ;
- L'évolution de l'effet indésirable ;
- Les conséquences médico-légales

Un même cas pouvait être associé à plusieurs médicaments. Le recueil de la posologie précise des médicaments n'a pas été effectué en raison d'absence de précision dans le commentaire.

E. L'analyse statistique

a. Etude descriptive

Dans un premier temps, une analyse statistique descriptive est réalisée. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne ($\pm$ écart-type) et les variables qualitatives en pourcentages.

L'hypothèse nulle de notre étude suppose que les cas de violence sont attribués au médicament par un pur hasard et que les médicaments avec un plus grand nombre de notifications seraient en lien avec une plus grande exposition au risque de violence.

b. Etude cas-non cas

La relation entre la prise des médicaments « suspects » et la survenue de l'EI est évaluée par le calcul des *Reporting Odds Ratio* (ROR) et leur intervalle de confiance (IC) à 95 % dans un modèle de « cas / non-cas » à partir des formules suivantes(91):

$$OR = \frac{\left(\frac{A}{C}\right)}{\left(\frac{B}{D}\right)}$$

(A) : nombre de cas de violence avec le médicament « suspect ».

(B) : nombre de cas de violence avec tous les autres médicaments dans la BNPV.

(C) : nombre total de cas d'EI avec le médicament « suspect ».

(D) : nombre total de cas d'EI avec tous les autres médicaments dans la BNPV.

$$IC = e^{\ln(OR) \pm \left(1,96 \times \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}\right)}$$

Dans une étude de type « cas/non-cas », l'OR permet d'estimer le risque relatif du fait de l'impossibilité de mesurer le risque de survenue d'un événement chez les sujets exposés et non exposés. Si l'événement est rare, l'OR est assimilable au risque relatif (92).

L'étude cas – non cas a porté dans un premier temps sur tous les EI d'agressivité et la mesure du ROR limitée aux médicaments pour lesquels on retrouve au moins cinq déclarations de violence et/ou d'agressivité. Pour valider notre méthode, nous avons pris le montelukast comme témoin positif pour lequel des effets indésirables type agressivité et irritabilité s'avère bien décrit. La rispéridone utilisée habituellement pour le traitement de l'agressivité est considérée comme notre témoin négatif.

Afin de comparer nos résultats à ceux de l'étude de N Rouve et al., nous avons analysé dans un second temps, les cas d'agressivité physique. Nous avons alors reproduit la même méthode que la publication précédente(62) en mesurant le risque pour les médicaments notifiés au moins deux fois dans des cas d'agressivité physique (agressivité physique seule ou bien agressivité physique et verbale). Pour cette analyse, les cas concernent les notifications de violence physique et les non-cas, toutes les autres observations d'EI hors agressivité physique.

IV. Résultats

1. Analyse descriptive des données de la BNPV

A. Caractéristiques générales des cas inclus dans l'étude

Entre le 1er août 2008 et le 31 décembre 2019, 494 273 cas ont été enregistrés sur la BNPV. Parmi eux, 2095 cas (0,42% des déclarations) ont été extraits à partir du HLGT « Troubles du comportement et de la socialisation ». La Figure 3 présente le *flow chart* de la sélection des cas à partir de l'extraction de la BNPV. Au total, 757 cas sont retenus (0,15 % des déclarations totales de la BNPV sur la période) pour notre étude. Les caractéristiques des patients inclus sont résumées dans le Tableau 4. Le sexe ratio H/F est de 1,4. L'âge moyen est de 51,7 ans (écart-type=27,5 ans, extrêmes = 1-100 ans) et inconnu pour 20 patients. La figure 4 présente la répartition des cas par tranche d'âge. Des antécédents psychiatriques sont notés pour 220 patients (29,0%). Parmi les 757 patients inclus, 607 (80,2%) sujets étaient exposés à un seul médicament « suspect » et 150 (19,8%) avaient au moins deux médicaments suspects. On compte au total 974 médicaments suspects correspondant à 286 DCI différentes. Le mésusage est observé dans 23 (2,4%) cas. Enfin, pour 7 cas (0,79%), une interaction médicamenteuse a été suspectée à l'origine de l'EI.

Figure 3: Flow chart de la sélection des cas de l'étude

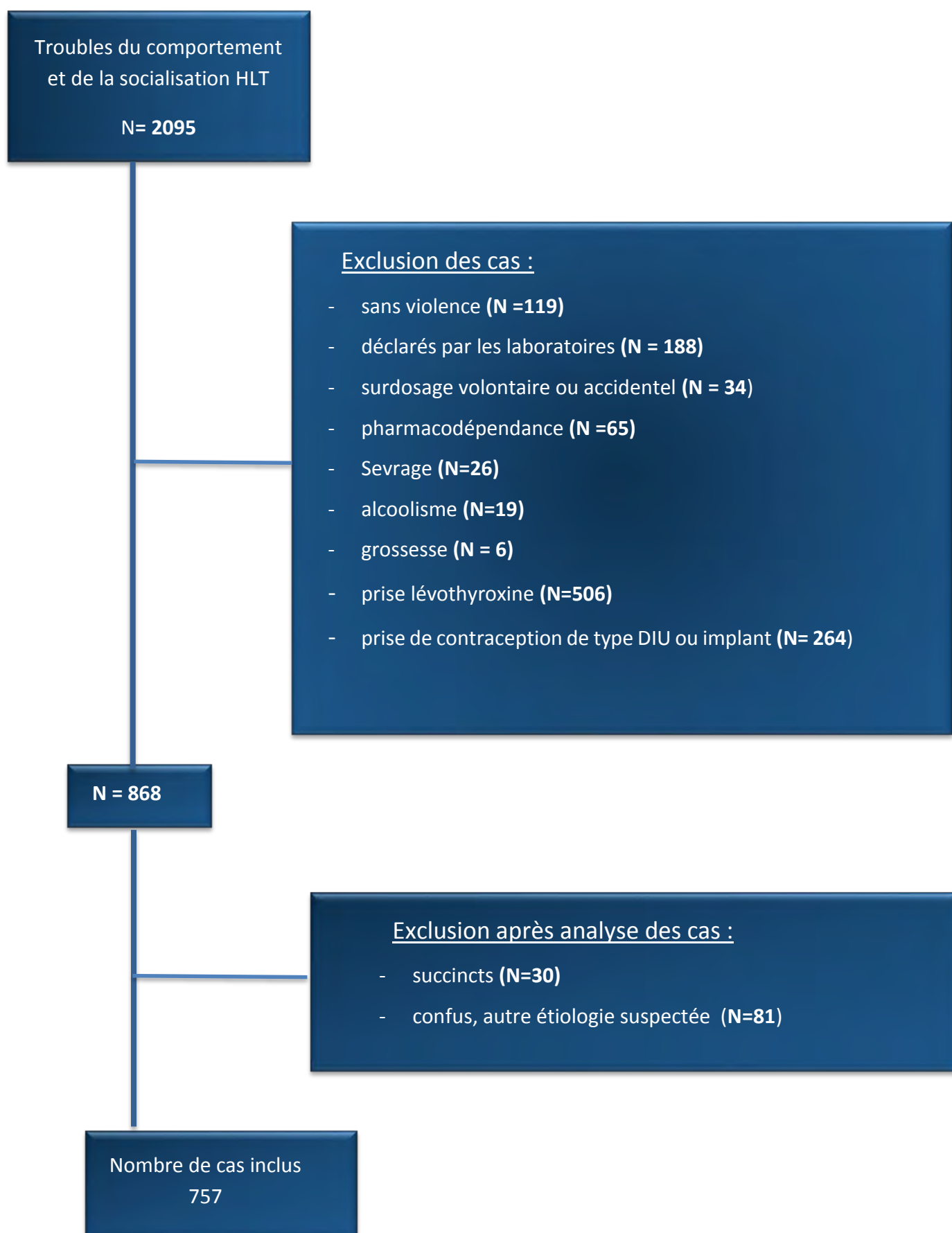


Tableau 4: Principales caractéristiques des patients avec notification de violence médicamenteuse (n=757) enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance

Genre (%)	
Homme	442 (58,4%)
Femme	309 (40,8%)
Inconnu	6 (0,8%)
Sex-ratio (H/F)	1,4
Age (années)	
Moyenne (Ecart-type)	51,7 (27,5)
Max	100
Min	1
Inconnu	15 (2,0%)
Présence d'antécédents neuropsychiatriques	
Oui	220 (29,1%)
Non	537 (70,9%)

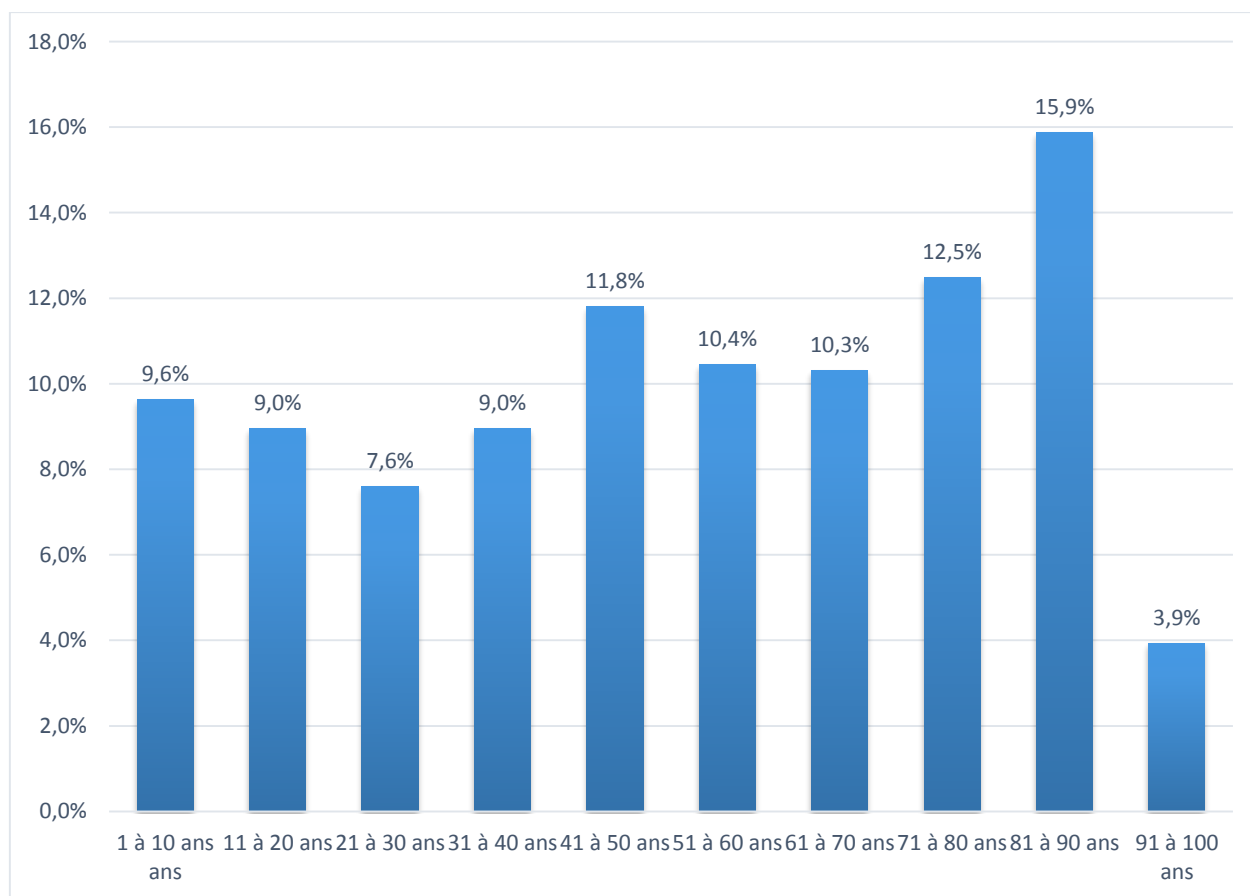


Figure 4: Répartition des patients par tranche d'âge (N=757)

B. Antécédents neuropsychiatriques

La figure 5, présente la répartition de la nature des différents types d'antécédents neuropsychiatriques présents chez 220 patients. Parmi ces patients, plus de la moitié présentaient un terrain anxio-dépressif au moment de l'acte de violence.

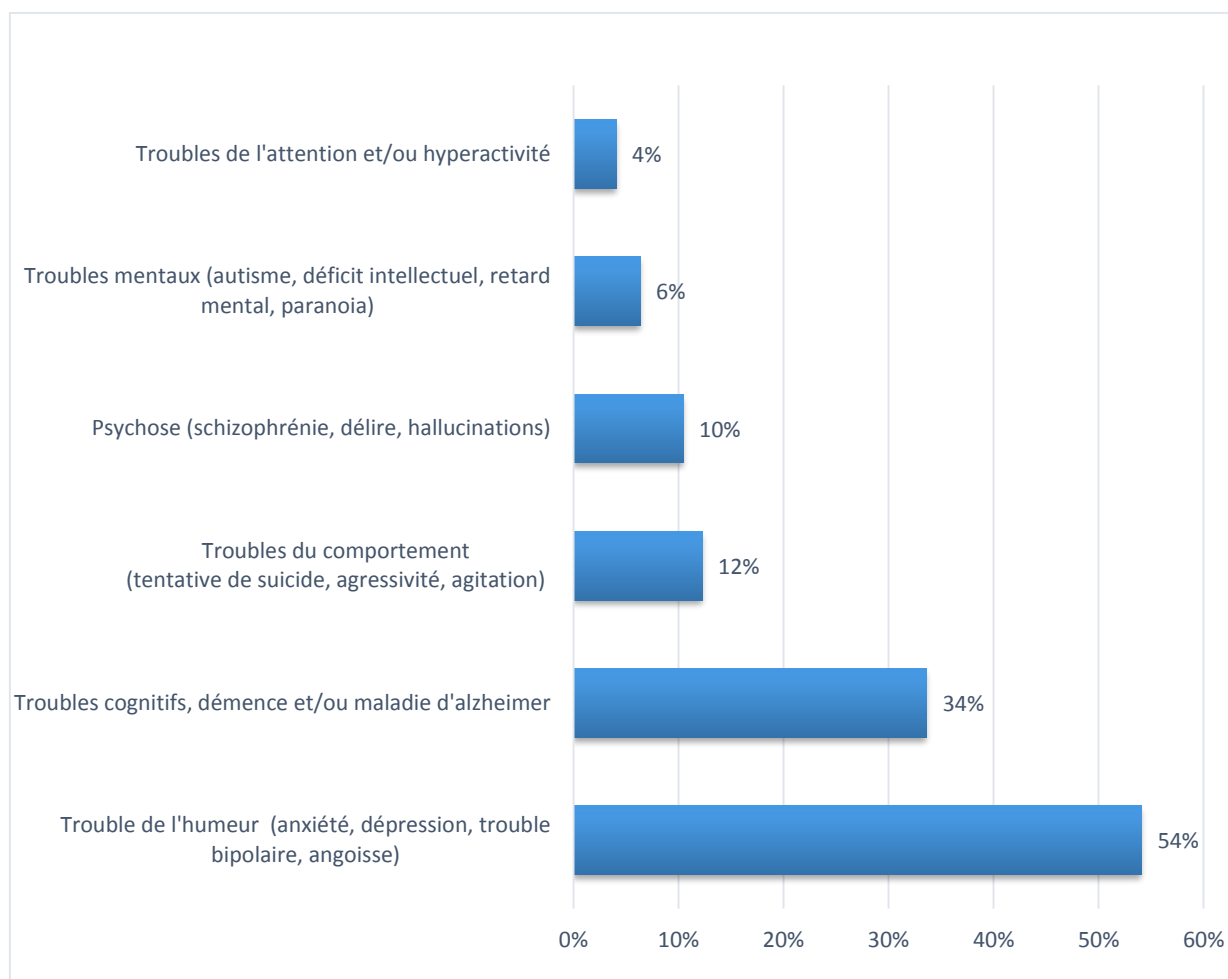


Figure 5: Répartition de la nature des antécédents neuropsychiatriques des 220 patients

C. Caractéristiques des effets indésirables rapportés

Le tableau 5 ci-dessous résume les différents types d'agressivité rapportés dans les notifications. Pour plus de 80% des cas, le type d'agressivité n'a pas été précisé dans le commentaire : 36 patients (4,8%) ont présenté une agressivité physique et verbale, 32 (4,2%) une agressivité physique et 18 (2,4%) patients ont présenté une agressivité verbale. Parmi les 757 patients inclus, 29 (3,8%) patients ont présenté un état d'auto-agressivité et 85 (11,2%) patients étaient hétéro-agressifs.

Tableau 5: Répartition des différents types d'agressivité rapportés pour les 757 cas inclus

Type d'agressivité			
Verbale	18 (2,4%)	Auto-agressivité	29 (3,8%)
Physique	32 (4,2%)	Hétéro-agressivité	85 (11,2%)
Verbale et physique	36 (4,8%)	Auto et hétéro-agressivité	15 (2,0%)
Non précisé	671 (88,6%)	Non précisé	628 (83,0%)
Total	757 (100%)	Total	757

D. Délai d'apparition de l'effet indésirable

Le délai moyen entre l'instauration du médicament suspect et l'apparition de l'effet indésirable est de 140,5 jours (écart-type=524,6 jours). Ce délai s'étend de quelques minutes jusqu'à 14 ans. La figure 6 montre la répartition du délai entre l'instauration du médicament et l'apparition de l'agressivité pour les 974 médicaments suspects. Plus de 40% des EI sont apparus le mois suivant l'instauration du médicament et pour 88 (9,0%) médicaments, l'effet est apparu le premier jour de traitement. Le délai d'apparition de l'EI est inconnu pour 369 (38,1%) médicaments suspects.

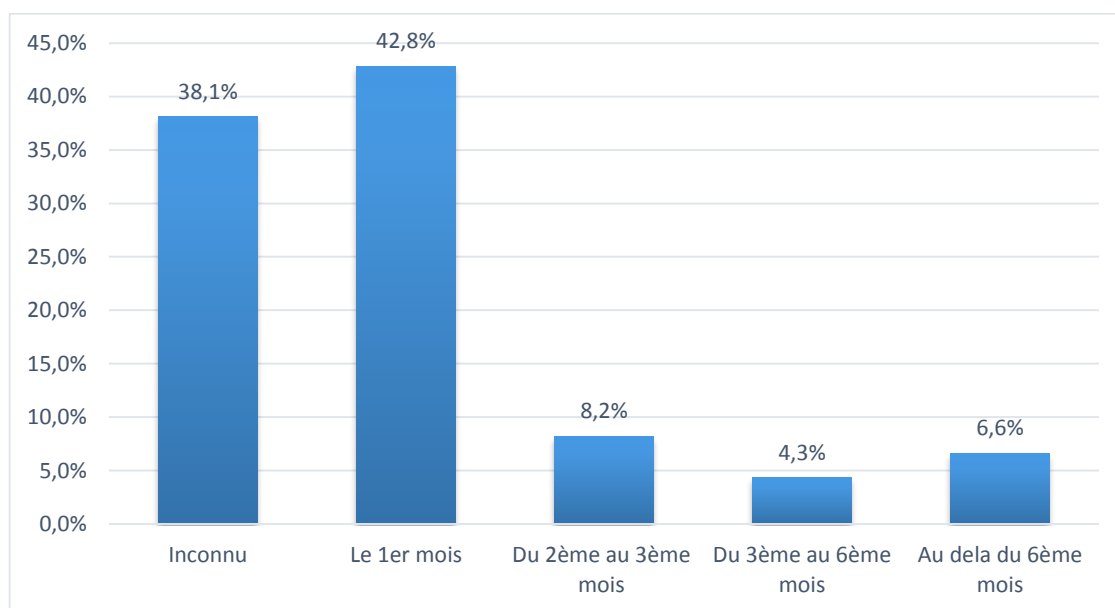


Figure 6: Répartition du délai entre l'instauration du médicament et l'apparition de l'agressivité pour les 974 médicaments suspects

E. Evolution de l'effet indésirable

La survenue de l'EI a conduit pour 782 médicaments (80,3%) à l'arrêt du médicament suspect. Pour 611 médicaments (62,7%), l'EI était résolutif et sans séquelle à l'arrêt. Pour quinze médicaments parmi les 974, l'effet était résolutif mais avec séquelles. Pour deux cas, le médicament a conduit à un décès par suicide. Le premier concerne une instauration progressive de perampanel pour une épilepsie non contrôlée. Le deuxième est survenu suite à la prise de sertraline prescrite par un patient médecin qui tua sa femme et ses quatre enfants avant de se suicider. Pour 81 médicaments (8,3%), l'EI était « en cours de rétablissement » et pour 81 (8,3%) « non rétabli » après arrêt du médicament et au moment de la notification de l'EI auprès du CRPV.

2. Description des médicaments incriminés

A. Classes médicamenteuses

La classe médicamenteuse la plus fréquente est la classe N des médicaments du système nerveux (n=539 – 55,7%) suivie de la classe J des anti-infectieux à usage systémique (n = 98 – 10,1%), la classe R des médicaments du système respiratoire (n =74 – 7,7%) et de la classe L des antinéoplasiques et immuno-modulateurs (n=50 – 5,2%). (Figure 7)

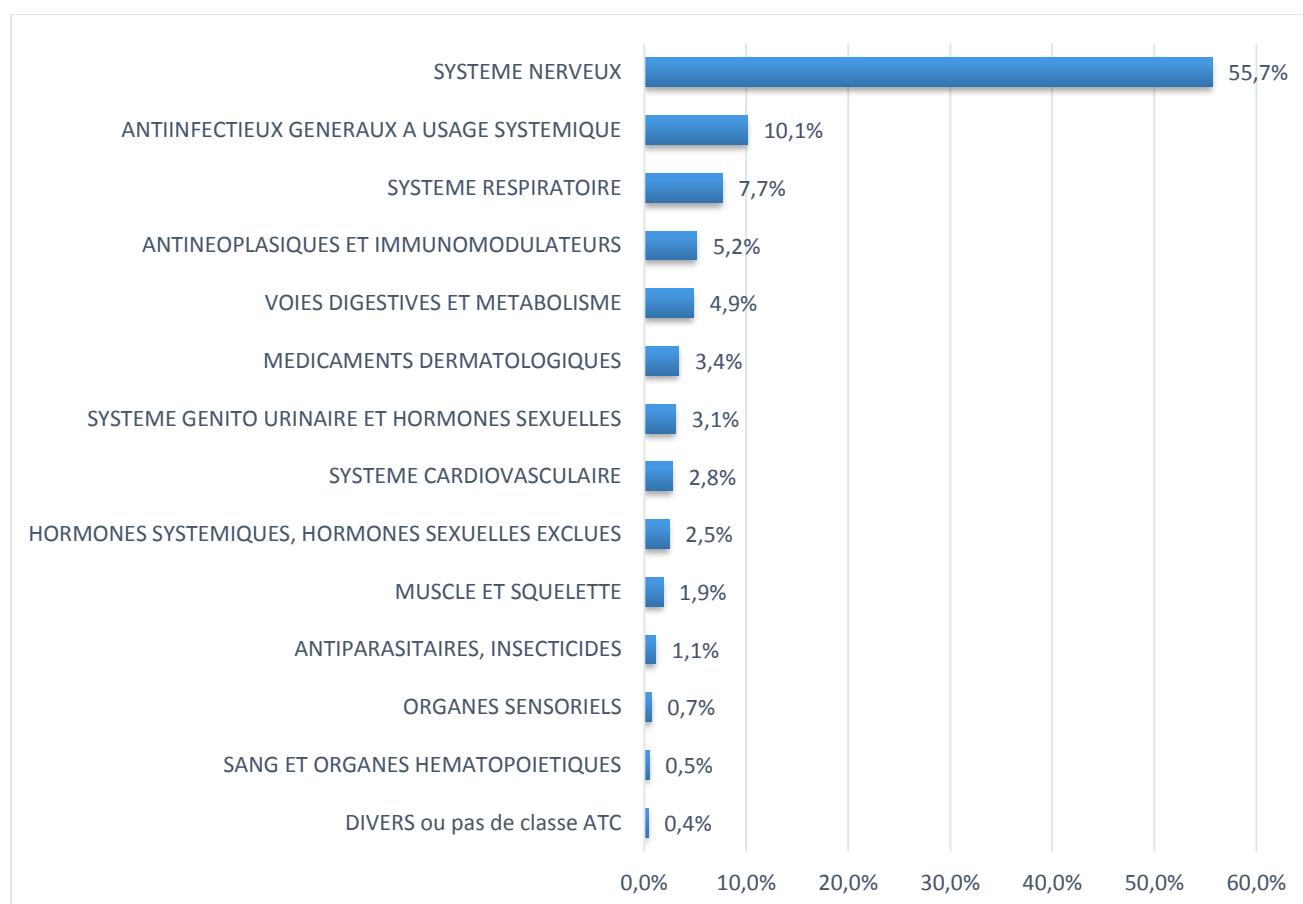


Figure 7: Répartition des différents médicaments identifiés selon le niveau 1 de la classification ATC (N=967*)

*Les 7 cas survenus secondairement à une interaction médicamenteuse ne sont pas pris en compte dans cette analyse

En prenant en compte le niveau 3 de la classification ATC, les classes les plus répandues sont dans l'ordre décroissant : (Figure8)

- les antiépileptiques : 18,2% de tous les médicaments avec un total de 160 citations. Le lévétiracétam est le médicament le plus souvent rapporté (65 cas).
- les psychoanaleptiques : 12,2% dont 22 citations d'escitalopram ;

- les psycholeptiques : 11,1% avec le prazépam le plus souvent cité (9 cas) ;
- les analgésiques : 5,9% dont 27 cas de tramadol rapportés ;
- les médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes : 5,5% avec 33 citations de montelukast.

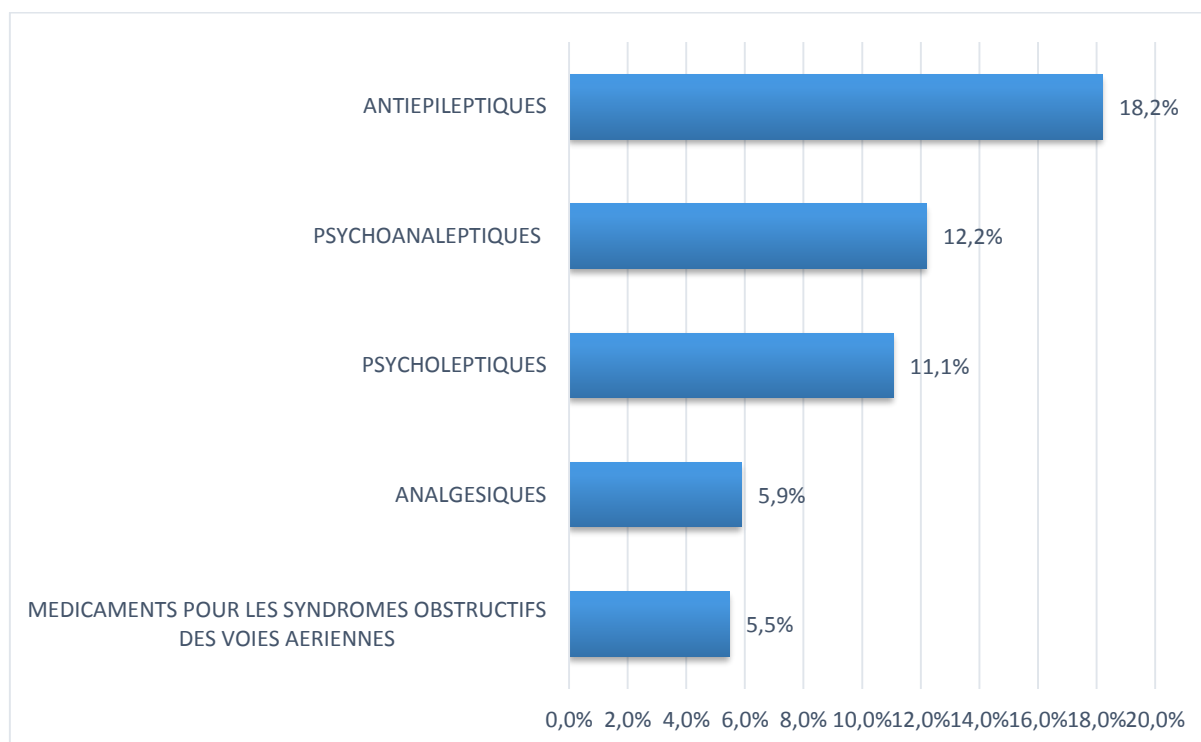


Figure 8: Répartition des cinq premières classes de médicaments les plus fréquemment rapportés selon le niveau 3 de la classification ATC des médicaments (N=967*)

*Les 7 cas survenus secondairement à une interaction médicamenteuse ne sont pas pris en compte dans cette analyse

B. Analyse du caractère attendu/ inattendu des DCI

Le récapitulatif de notre recherche sur le RCP, Drugdex et Martindale est résumé dans le tableau de l'annexe 1 où la date d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de chacun des médicaments est aussi indiquée. Les cinq premiers médicaments les plus rapportés sont le lévétiracétam (65 citations), le montelukast (33 citations), le tramadol (27 citations), l'isotrétinoïne (26 citations) et la lamotrigine (24 citations). Parmi ceux-ci, l'EI est « inattendu » pour 171 DCI différentes (62%) dont :

- tramadol (27 citations),
- fentanyl (12 citations),

- morphine (12 citations),
- prednisolone (11 citations)
- hydroxyzine (7 citations).

Bien que l'EI agressivité et/ou comportement suicidaire ne soit pas mentionné dans la monographie du tramadol, cet EI est documenté dans Drugdex(93).

C. Analyse des cas d'agressivité survenus avec un seul médicament suspect

Dans 80,2% (n=607) des cas, un seul médicament s'avère suspect. L'agressivité était résolutive après arrêt pour 53,5% des cas (n=405). La liste des médicaments les plus fréquents est présentée dans le tableau 6. Le tableau 7 cite les médicaments pour lesquels l'EI d'intérêt est inattendu.

Tableau 6: Liste des 10 premiers médicaments les plus fréquents en monothérapie avec évolution favorable à l'arrêt

DCI	Effectif
Lévétiracétam	28
Montelukast	22
Isotrétinoïne	13
Varénicline	11
Donepézil	10
Tramadol	10
Escitalopram	9
Lamotrigine	9
Perampanel	9
Duloxétine	7

Tableau 7: Liste des 10 médicaments les plus fréquents en monothérapie avec évolution favorable à l'arrêt et dont l'EI est inattendu

DCI	Effectif
Tramadol	10
Métronidazole	6
Hydroxyzine	4
Morphine	4
Étifoxyne	3
Prednisolone	3
Acitrétine	2
Amiodarone	2
Hydrocortisone	2
Nalméfène	2

D. Analyse des cas d'agressivité survenus avec plusieurs médicaments suspects

Pour 150 cas, l'agressivité est survenue dans un contexte d'exposition à plusieurs médicaments faisant évoquer un effet additif potentiel. La liste des 10 premiers médicaments fréquemment notifiés avec plus d'une DCI suspecte est indiquée dans le tableau 9.

Tableau 8: Liste des 10 premiers médicaments les plus fréquents notifiés avec d'autres médicaments suspects

DCI	Effectifs
Tramadol	15
Escitalopram	13
Fentanyl	11
Lamotrigine	10
Lévétiracétam	9
Clonazépam	7
Morphine	7
Bensérazide/LévoDopa	6
Méthylprednisolone	6
Paroxétine	6

Parmi ces 150 cas, sept notifications ont été enregistrées dans la BNPV comme une « interaction médicamenteuse ». Cependant, l'analyse des interactions médicamenteuses selon le thésaurus de l'ANSM n'a pas mis en évidence d'interaction d'ordre pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique. Les médicaments concernés sont :

- Ciprofloxacine / hydroxyzine
- Clozapine/amoxicilline/hélicidine
- Ipratropium/ paroxétine/lévomépromazine/solifénacine
- Miansérine/zopiclone/oxazépam
- Oseltamivir/ paracétamol-codéine
- Oxamémazine/clonazépam
- Oxybutynine/paroxétine

3. Etude cas - non cas des observations d'agressivité

A. Agressivité tout type confondu

Nous avons mesuré secondairement la relation entre médicaments d'intérêt (DCI) et violence (EI d'intérêt) pour les médicaments rapportés au moins cinq fois dans la BNPV. Nous avons calculé le ROR pour chaque classe pharmacologique identifiée dans un premier temps (tableau 10) puis pour chaque médicament séparément (Annexe 2). L'association est significative avec les antiépileptiques, les antidépresseurs, les benzodiazépines et apparentés, les analgésiques, les antiparkinsoniens, etc. L'association s'avère également significative pour de nombreux autres médicaments comme l'isotrétinoïne, le montelukast, la varénicline, modafinil, baclofène et le méthylphénidate. L'association est significative pour le témoin positif, le montelukast, (ROR à 33,5 avec IC95% [23,3 - 47,8]) et non significative pour le témoin négatif, la rispéridone (ROR à 1.1 avec IC95% [0,5 - 2,52]) permettant de valider la méthode.

Tableau 9: Classes médicamenteuses impliquées dans les notifications de violence de la BNPV avec le Repoting Odds Ratio estimé selon la méthode cas-non cas

Classe	Cas	Non Cas	ROR - IC 95%
ANTIEPILEPTIQUES Levetiracétam, lamotrigine, péramppanel, lacosamide, topiramate, clonazépam, prégabaline, gabapentine, valproate de sodium	160	10612	22,3 - [18,4 - 27,0]
MEDICAMENTS DE LA DEMENCE Donepézil, rivastigmine, mémantine	31	1560	21.6 [14,9 - 31,3]
ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE Efavirenz / emtricitabine / ténofovir, ribavirine	8	551	15 - [7,4 - 30,3]
ANTIPARKINSONIENS Lévodopa/ bensérazide carbidopa/ lévodopa +/- entacapone ropinirole, pramipexole	34	3287	11,2 [7,8 - 15,9]
ANTIISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE cétirizine, desloratadine	15	1556	10 [5,9 - 16,8]
ANTIDEPRESSEURS Escitalopram, paroxétine, duloxétine, miansérine, amitriptyline, mirtazapine, sertraline, venlafaxine	75	13755	6.3 [4,9 - 8,1]
ANALGESIQUES Tramadol, fentanyl, morphine, oxycodone	39	9400	4,5 [3,2 - 6,2]
ANTIPSYCHOTOQUES Risperidone, aripiprazole, olanzapine	16	5604	2,9 [1,8 -4,8]
BENZODIAZEPINES Prazépam, zolpidem, alprazolam clobazam, oxazépam, zopiclone bromazepam, clorazepam, diazépam lormétazépam	66	16629	1,98 [1,5 - 2,6]

B. Focus sur les cas avec un fort niveau d'imputabilité : analyse de sensibilité

Afin d'évaluer la sensibilité de notre étude, nous avons mesuré le ROR pour les médicaments suspects avec un fort niveau d'imputabilité (I2 à I4) et rapportés dans au moins cinq notifications. L'association reste significative pour tous les médicaments suivants : lévétiracetam, tramadol, montelukast, varénicline, méthylphénidate, péramppanel, ropinirole, topiramate, clonazépam, fentanyl et miansérine. (Annexe 3)

C. Agressivité physique

Nous avons retrouvé 68 cas remplissant le critère de survenue d'une agressivité physique (agressivité physique seule ou associée à une agressivité verbale). Les caractéristiques

principales de ces cas sont résumées dans l'annexe 4. Un total de 56 DCI différentes sont imputées dont 19 DCI sont notifiées au moins deux fois. Dans la figure 9, nous avons une représentation graphique des différents ROR mesurant l'association entre une agressivité physique et ces 19 DCI (Valeurs des ROR en annexe 5). Le ROR reste significatif pour : lévétiracétam, lamotrigine, escitalopram, isotrétinoïne, méthylphénidate, miansérine, paroxétine, atomoxétine, clobazam, clonazépam, duloxétine, fentanyl, mémantine, montelukast, sertraline, valpromide, zolpidem

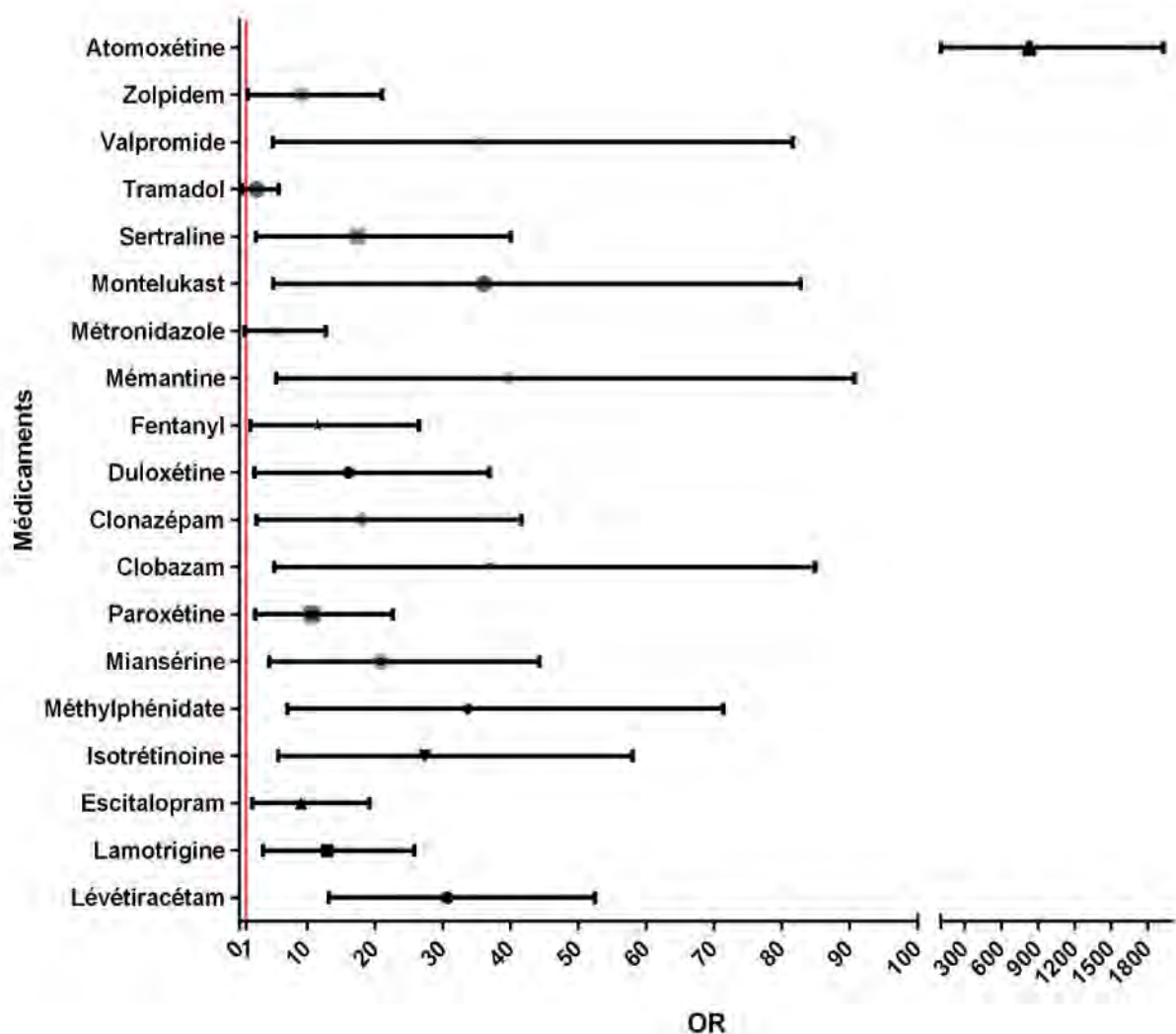


Figure 9: Présentation graphique des ROR et leur intervalle de confiance pour les médicaments suspects notifiés au moins deux fois pour un EI de type violence physique

D. Confrontation avec l'étude antérieure réalisée sur la BNPV par N. Rouve et al. :

Nous avons résumé dans le tableau 11, les résultats de notre étude cas-non cas sur les observations d'agressivité physique à ceux publiés par N Rouve et al. en 2011.

Tableau 10: tableau comparatif avec l'étude publiée par N Rouve et al.

	Etude N Rouve et al.	Notre étude
Période étudiée	1985-2008	2008-2019
Nombre de cas d'agressivité physique inclus	56	68
Nombre de médicaments suspectés	76	89
Classes les plus fréquentes dans les notifications d'agressivité physique	Classe N du système nerveux (64%) : Benzodiazépine et apparentés 32,6% (n=16) Antiparkinsoniens 26,5% (n=13)	Classe N du système nerveux (60%) : Antiépileptique 22,4% (n=20) Antidépresseurs 15,7% (n=14) Benzodiazépine et apparentés 12,4% (n=11)
Classes avec ROR significatifs	Antiparkinsoniens Benzodiazépines et apparentés Antidépresseurs sérotoninergiques	Antiépileptiques Benzodiazépines et apparentés Antidépresseurs sérotoninergiques Psychostimulants
Classes avec ROR non significatifs	Antipsychotiques ROR 2,1 - IC95% [0.6 - 6] Antiépileptiques ROR 1,3 - IC95% [0.3 - 4.3]	Analgésiques ROR 2,4 - IC95% [0,88 ; 6,5]
Médicaments avec ROR significatifs	Dopaminergiques : pramipexole, pergolide, bromocriptine, piribidil Benzodiazépines (alprazolam, bromazépam) Antiviraux : ribavirine et efavirenz varénicline, topiramate, interféron alpha 2b, isotrétinoïne Rimonabant, benfluorex	Antiépileptiques : lévétiracétam, lamotrigine, clonazepam et valpromide, Antidépresseurs : escitalopram, miansérine, paroxétine, duloxétine, sertraline Psychostimulant : méthylphénidate atomoxétine Clobazam, zolpidem, fentanyl mémantine, montelukast, isotrétinoïne
Médicaments avec ROR non significatifs	Non renseignés	Tramadol Métronidazole
Médicaments pour lesquelles ROR significatifs mais sans notion d'agressivité décrite dans le RCP	Pramipexole Ropinirole	Fentanyl

V. Discussion

Notre étude a permis d'identifier 760 cas d'actes de violence dont 68 cas d'agressivité physique, enregistrés dans la BNPV entre le 01/08/2008 et le 31/12/2019. La classe du système nerveux est la plus représentée (55,7%), incluant les antiépileptiques avec 18% de tous les médicaments impliqués. L'EI « violence » est « inattendu » pour 62% des DCI retrouvées. Néanmoins, cet EI reste décrit dans les bases Drugdex et/ou Martindale pour 18% d'entre eux. L'EI n'est décrit dans aucune des trois bases consultées pour 120 DCI différentes.

Les antiépileptiques sont les grands pourvoyeurs de tout type d'agressivité avec un total de 160 citations incluant quatorze molécules différentes dont lévétiracétam, lamotrigine, perampanel, lacosamide, topiramate, prégabaline et clonazépam, pour lesquels l'effet est « attendu ». L'association mesurée pour cette classe avec l'EI d'intérêt s'avère significative avec un ROR à 22,3 - IC95% [18,4 – 27,0]. N Rouve et al. n'ont pas mis en évidence une association significative avec les antiépileptiques et Kato et coll. (2011) ont montré une amélioration significative de l'agressivité globale après 10 semaines de traitement par lamotrigine chez des patients épileptiques(94). Bien que certains anticonvulsivants soient utilisés pour traiter les comportements agressifs chez certains patients, plusieurs études évoquent un lien entre agressivité et les anticonvulsivants chez les épileptiques(95). Le mécanisme de cet EI n'est pas élucidé compte tenu de nombreux facteurs impliqués dans la physiopathologie de l'épilepsie et le comportement de violence(95). Par ailleurs, on peut évoquer un biais d'indication pour ces antiépileptiques dans la mesure où une relation entre agressivité et épilepsie est déjà décrite dans la littérature(96). Le lévétiracétam reste majoritaire avec 65 cas notifiés. Ceci peut être dû à son utilisation importante ces dernières années (commercialisé depuis 2000)(97). La non significativité de l'association dans l'étude N Rouve et al. peut être liée à la commercialisation trop récente (soit 8 ans après commercialisation) et donc une taille d'échantillon insuffisante.

La deuxième classe identifiée est celle des antidépresseurs (ISRS, IRSNA, agoniste α_2 et les imipraminiques) avec 75 citations dont un cas de suicide sous sertraline. Depuis les années 2000, le rôle des antidépresseurs dans les agressions et les homicides est évoqué. En 2004, les monographies de cette classe médicamenteuse ont été modifiées pour faire mentionner ce type d'effets indésirables(98). A l'instauration d'un traitement antidépresseur,

peut survenir une levée d'inhibition avec possible passage à l'acte. Cette notion correspond au moment où l'efficacité du traitement sur le ralentissement psychomoteur apparaît alors que l'action sur l'humeur reste incomplète(99). Une synthèse méthodique avec une méta-analyse d'essais randomisés réalisée par des danois a montré une nette augmentation du risque suicidaire et de violence avec les antidépresseurs comparé au placebo(60). Dans notre étude l'association entre les accès de violence et les antidépresseurs était significative avec un ROR à 6.3 IC95% [4.9 ; 8.1], similaire aux résultats de N Rouve et al.

Soixante-six notifications concernent les benzodiazépines et apparentés (zopiclone et zolpidem) avec aussi bien les benzodiazépines à demi-vie courte que longue et une association significative (ROR à 1,98 [1,5 - 2,6]). Une relation également significative a été retrouvée par N Rouve et al. Les réactions paradoxales avec des comportements auto- ou hétéro-agressifs sont citées dans le RCP de toutes les benzodiazépines et leurs apparentés. De même, il s'agit d'un EI bien décrit dans la littérature(66–68).

Pour les analgésiques, nous retrouvons 39 citations avec tramadol, fentanyl, morphine et oxycodone. La violence physique reste uniquement notifiée pour le tramadol et le fentanyl. L'association est significative pour tout type d'agressivité mais non significative lorsqu'on se limite aux cas d'agressivités physique (ROR à 2,44 avec IC95% [0,88 – 6,5]). Cette différence peut être secondaire à un biais de compétition puisque les cas d'agressivité physique de tramadol et fentanyl sont notifiés avec d'autres médicaments également suspects. On ne retrouve pas une association dans l'étude de N Rouve et al ou dans celle de J. Moore et al.(63). Parmi les analgésiques, l'EI agressivité est uniquement décrit dans le RCP pour l'oxycodone. Au contraire, les opioïdes ou agonistes des récepteurs opioïdes sont plutôt considérées dans la littérature comme des substances abaissant l'agressivité (24). Pour le tramadol, on retrouve un cas rapporté d'idées suicidaires(100).

Trente-quatre cas sont rapportés avec les médicaments dopaminergiques antiparkinsoniens (ropinirole, pramipexole et lévodopa en association) et contrairement aux résultats de N Rouve et al, nous n'avons pas identifié des cas d'agressivité physique pour notre période d'étude pour ces médicaments. Les troubles agressifs font partie du syndrome de dysrégulation de la dopamine décrit avec les antiparkinsoniens(101). Le mécanisme élucidé est lié à une augmentation de l'activité dopaminergique. En 2011, la violence n'était pas un EI attendu pour le ropinirole et le pramipexole alors que Rouve et al. suggéraient une association

significative. Aujourd'hui, cet EI est mentionné dans le RCP du ropinirole mais reste toujours un EI inattendu pour le pramipexole.

Seize notifications sont décrites avec les antipsychotiques dits « atypiques » (rispéridone, aripiprazole, olanzapine) mais aucune d'entre elle ne fait référence à une agressivité physique. Le ROR est significatif uniquement lorsqu'on regroupe les 3 médicaments (ROR à 2,9 avec IC95% [1,8 – 4,8]). N Rouve et al. n'ont pas mis en évidence de relation significative avec cette classe. J Moore et al. suggèrent un ROR à 1.9 ($p < 0.01$) en regroupant tous les antipsychotiques mais lorsque le ROR est calculé pour chaque antipsychotique séparément, la relation s'avère significative avec certains comme l'aripiprazole (ROR à 4 avec $p < 0.01$) et non significative avec d'autres comme la clozapine (ROR à 0.6 avec $p = 0.203$). Nous rappelons que nous avons choisi la rispéridone comme témoin négatif. Le calcul du ROR en se limitant aux cas où l'antipsychotique était le seul médicament suspect ne permet pas de mettre en évidence une association significative pour cette classe (ROR à 1.1 avec IC95% [0.6 – 1.9]). Ceci peut être lié à un biais de compétition. Par ailleurs, parmi les antipsychotiques atypiques, l'aripiprazole a un profil agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques avec un profil d'EI similaire à celui des agonistes dopaminergiques.

À la différence de l'étude de N. Rouve et al. nous retrouvons une association significative pour deux psychostimulants utilisés pour les troubles déficitaires de l'attention avec l'hyperactivité : le méthylphénidate et l'atomoxétine (utilisée dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation). Il s'agit d'un EI attendu avec cette classe et une relation significative a également été suggérée par J Moor et al.

Le montelukast est le deuxième médicament cité dans notre étude après le lévétiracétam (33 notifications) avec un ROR à 33,5 (IC95% [23,3 – 47,8]). L'association est aussi significative pour la violence physique. On ne retrouve pas ce résultat dans les travaux de N. Rouve et al. Plus de 80% des cas de notre étude sont survenus chez des enfants et le type d'agressivité n'a pas été précisé pour 90% de ces déclarations. La violence est un EI attendu avec cet antiasthmatique. Suite à un bilan d'EI notifiés entre 1998 et 2019, l'agence américaine du médicament (FDA) a signalé 82 cas de suicides imputés au montélukast. De nombreux cas avaient présenté des troubles psychiques avant le passage à l'acte. L'ANSM a aussi alerté sur ce risque début 2020(102).

Un total de 26 déclarations d'agressivité sont enregistrés pour l'isotrétinoïne dont trois cas d'agressivité physique. À ce jour, les données restent contradictoires en raison de la présence de nombreux biais (pathologie sous-jacente, antécédents neuropsychiatriques, etc.)(80).

On retrouve également une relation significative avec les médicaments de la démence (doépézil, rivastigmine et mémantine), les antihistaminiques (cétirizine, desloratadine), et les antiviraux à usage systémique pour lesquelles des comportements agressifs sont décrits dans leurs monographies. Néanmoins, on peut souligner le biais d'une pathologie sous-jacente en particulier chez les patients Alzheimer(103). Palmer et al. ont décrit un rapport entre les comportements agressifs de personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer et la baisse du niveau de sérotonine dans l'organisme(104).

Enfin, une relation de causalité significative est mise en évidence avec la varénicline avec 13 citations. Des comportements agressifs, des idées et comportements suicidaires et des tentatives de suicide ont été rapportés chez des patients au cours de sevrage tabagique avec la varénicline depuis sa commercialisation(105). Ces données sont concordantes avec les résultats de l'étude J. Moor et al. Néanmoins, les données recueillies ne permettent pas de faire la part entre le rôle du sevrage tabagique, celui de la varénicline et celui du terrain dans la survenue des manifestations agressives(107). Le mécanisme mis en jeu est en lien avec une mise à disposition de la dopamine par un agonisme partiel des récepteurs nicotiniques(63,106).

A. Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites inhérentes à l'utilisation des données de la BNPV. L'exploitation des données de la BNPV est limitée par la sous-notification (1–2). Ainsi seulement 5 à 10 % des EIM seraient notifiés (3). De plus, le taux de notification dépend de divers facteurs dont la nature de l'EI avec son caractère attendu ou inattendu, sa gravité, sa médiatisation, etc. Dans le cas de notre étude, la nature de l'EI étudié et les différents facteurs confondants rend difficile le diagnostic d'une pathologie iatrogène particulièrement chez les patients souffrant de pathologie psychiatrique.

Un autre biais décrit en pharmacovigilance est le biais d'informativité des données rétrospectives de la BNPV. Le nombre important de données manquantes ont rendu difficile notre analyse. Pour notre étude, l'EI n'était pas résolu au moment de la notification pour 8% des cas et ces derniers n'ont pas été exclus puisque le délai de survenue de l'EI s'avérait néanmoins évocateur du rôle du médicament (délai d'apparition court, absence d'antécédents psychiatriques). De même, le manque d'information sur l'évolution de l'EI à l'arrêt du médicament reste une limite importante. Notre étude souffre aussi d'un biais de compétition entre les médicaments. Près de 20% des cas, présentaient plusieurs médicaments suspects. Cette compétition ne permet pas une génération de signal évidente.

On peut également évoquer les limites liées à la méthode cas/non cas. Pour le choix du groupe témoin, c'est-à-dire les « non cas », nous avons inclus toutes les autres notifications d'EI sans distinction. Il aurait été judicieux de limiter les « non cas » aux EI neuropsychiatriques afin d'améliorer la spécificité. De même, nous n'avons pas pris en compte tous les facteurs de risque favorisant la survenue de l'agressivité comme les antécédents familiaux.

Néanmoins, la méthode cas/non cas est un outil validé permettant de détecter un signal d'alerte mais en aucun cas le ROR ne peut être assimilé à une estimation du risque lié au médicament(108).

B. Forces de l'étude

En dépit des limites évoquées ci-dessus, notre étude présente de nombreux points forts. Nous avons travaillé sur une base de données de pharmacovigilance incluant de nos jours plus de 860 000 notifications. L'utilisation de cette base française de pharmacovigilance sur une dizaine d'années a permis de recueillir un nombre important de cas. De plus, nous avons réalisé notre extraction à partir du terme HLT « troubles du comportement et de la socialisation » de la classification MedDra. Le choix du niveau HLT nous a permis d'éviter le problème lié au codage de la base. Cette requête large nous a permis un recueil plus exhaustif des cas. A l'inverse, l'analyse précise de chaque notification a permis d'exclure les cas dont le commentaire était plutôt évocateur d'autres troubles du comportement que l'agressivité et ce après une triple lecture. Nous avons exclu les notifications rapportées avec la lévothyroxine et la contraception par dispositif intra-utérin ou implant afin d'éviter le biais de médiation

et de sur-notification. Après une première analyse, les cas ont été relus et examinés par deux pharmacologues indépendants avant leur inclusion. Tous les cas incertains et douteux ont été exclus. Par ailleurs, nous avons validé notre méthode par un témoin positif et un témoin négatif.

Enfin, afin de pouvoir comparer nos données à celles publiées par N. Rouve, nous avons aussi estimé le ROR pour les EI pour l'agressivité physique. Cette comparaison suggère un nouveau signal pour les antiépileptiques et les psychostimulants qui reste à confirmer. De même, nous avons vérifié les RCP et d'autres ouvrages afin de préciser le caractère « attendu » ou non de l'EI pour les médicaments concernés. Nos résultats suggèrent le caractère « inattendu » pour certains médicaments comme le tramadol, le fentanyl, et la prednisolone.

L'analyse de la BNPV sur cette dernière décennie a permis donc de consolider des données déjà connues sur l'agressivité d'origine médicamenteuse et de générer un signal à évaluer pour certains médicaments nouveaux.

VI. Conclusion

A notre connaissance, il s'agit d'un EI rarement étudié dans la littérature à partir des bases de données de pharmacovigilance. Le lien entre médicament et violence reste peu souvent évoqué y compris dans le rapport mondial de l'OMS. Notre étude confirme une nouvelle fois le rôle de certains médicaments dans la survenue des actes de violence. Le niveau d'association diffère selon la classe pharmaco-thérapeutique. Il faut souligner la place prépondérante des antiépileptiques, particulièrement celle du lévétiracétam, dans les accès de violence, suivie par d'autres classes médicamenteuses comme les benzodiazépines, les antidépresseurs, les antiparkinsoniens et les psychostimulants. Malgré les limites de notre étude, un signal de pharmacovigilance peut être évoqué pour certains médicaments moins connus pour entraîner ce type d'EI (pramipexole, etifoxine, acitrétine) et dont le rôle nécessite d'être confirmé par d'autres études.

Ces résultats incitent la sensibilisation des professionnels de santé sur l'utilisation des médicaments pourvoyeurs d'actes violents. Il importe également d'écouter les patients

exposés, d'informer leur entourage et de rechercher les troubles psychiques afin d'arrêter précocement le médicament avant la survenue de conséquences graves.

VII. Perspectives

La violence médicamenteuse est une problématique sociale et sociétale devant intégrer différents partenaires. Le rapport mondial de la violence de l'OMS détaille tous les facteurs de risque de la violence mais en aucun cas une origine iatrogène n'est évoquée. Il s'avère donc nécessaire de communiquer à grande échelle pour sensibiliser les différents intervenants c'est-à-dire non seulement les professionnels de santé et les patients mais aussi les autorités ayant en charge la sécurité et les forces de l'ordre, sur le rôle des médicaments dans la genèse des comportements violents. De même, une incitation à la notification de cet EI probablement très sous-notifié permettra de faciliter la détection d'un signal potentiel de pharmacovigilance. Comme pour les substances illicites et/ou médicaments recherchées après un accident de la route, il paraît aujourd'hui nécessaire de renseigner sur la consommation médicamenteuse devant tout acte de violence avec préjudices.

Références bibliographiques

1. Sheard MH. Clinical pharmacology of aggressive behavior. Clin Neuropharmacol. 1988;11(6):483–92.
2. Stoppe G, Brandt CA, Staedt JH. Behavioural problems associated with dementia: the role of newer antipsychotics. Drugs Aging. 1999 ;14(1) :41–54.
3. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Disponible sur : <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=agressivit%C3%A9>. Consulté le 24 avril 2020.
4. Dictionnaire de l'Académie française. Disponible sur : <https://www.dictionnaire-academie.fr/article/A9A0920>. Consulté le 24 avril 2020.
5. Dumais A. Troubles mentaux et agression impulsive : le rôle de la sérotonine. Psychiatrie et violence. 2010 ;10(1):0–0.
6. Violence - Etymologie Français latin grec Sanskrit. Disponible sur : <https://sites.google.com/site/etymologielatingrec/home/v/violence>. Consulté le 24 avril 2020.
7. Word Health Association. World report on violence and health. 2002. 346 p. Disponible sur https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42495/9241545615_eng.pdf. Consulté le 24 avril 2020.
8. Hu T, Watson W. Automutilation non suicidaire chez les adolescents. Can Fam Physician. 2018 ;64(3) :195–7.
9. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Disponible sur : <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=automutilation>. Consulté le 24 avril 2020.
10. Le dictionnaire Cordial, Dictionnaire de français. Disponible sur : <https://www.cordial.fr/dictionnaire/definition/suicide.php>. Consulté le 25 avril 2020.
11. Mishara BL, Tousignant M. Comprendre le suicide. Montréal : Presses de l'Université de Montréal ; 2018. p. 31–42. Disponible sur : <http://books.openedition.org/pum/10638>. Consulté le 25 avril 2020.
12. Ajdacic-Gross V. Methods of suicide: international suicide patterns derived from the WHO mortality database. Bull World Health Organ. 2008;86(9):726–32.
13. Anderson PD, Bokor G. Forensic Aspects of Drug-Induced Violence. Journal of Pharmacy Practice. 2012 ;25(1) :41–9.
14. Tisseron S. Violence et agressivité, une distinction essentielle. Santé mentale. 2012 ;165.
15. Anne TURSZA. Vers le plan national Violence et Santé – Rapport général. Disponible sur : https://www.who.int/violence_injury_prevention/media/vip_annexesrap_anneTursz.pdf. Consulté le 14 juin 2020.
16. Léon C, Chan-Chee C, du Roscoët E, et le groupe Baromètre de Santé publique France 2017. Baromètre de Santé publique France 2017 : tentatives de suicide et pensées suicidaires chez les

- 18-75 ans en France. Bull Epidemiol Hebd. 2019;(3-4) :38-47. Disponible sur : http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/3-4/2019_3-4_1.html. Consulté le 25 avril 202017.
18. Rhee SH, Waldman ID. Genetic and environmental influences on antisocial behavior: a meta-analysis of twin and adoption studies. Psychol Bull. 2002;128(3):490–529.
 18. Scott CL, Resnick PJ. Violence risk assessment in persons with mental illness. Aggression and Violent Behavior. 2006 ;11(6) :598–611.
 19. Haute Autorité de Santé. Dangersité psychiatrique : étude et évaluation des facteurs de risque de violence hétéro-agressive chez les personnes ayant des troubles schizophréniques ou des troubles de l'humeur. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-07/evaluation_de_la_dangerosite_psychiatrique_-_recommandations_2011-07-06_15-48-9_213.pdf. Consulté le 26 avril 2020.
 20. Direction générale de la Santé. « Liens entre alcool et violence » Conférence de presse du 19 septembre 2008 Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/DPAIcoolViolence.pdf>. Consulté le 18 septembre 2020.
 21. Word Health Association. World report on violence and health. 2002. 346 p. Disponible sur : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42545/9242545619_fre.pdf;jsessionid=F9FB47CC7468006099350120069DC7E3?sequence=1. Consulté le 18 septembre 2020.
 22. Musique A, Neurobiologie des comportements agressifs : Une revue de littérature. Université de Liège. Master : psychologie. 2017. 112p
 23. Système limbique et cortex préfrontal. Disponible sur : http://www.coaching-attitude.com/systeme_limbique_et_cortex_prefrontal.html. Consulté le 27 juillet 2020.
 24. Ruben Levy. La machine de la violence Etude sur l'agression et la violence dans la jeune société américaine. Th : Med. : Genève : 2013 ; 156.
 25. Ruben Levy. La machine de la violence Etude sur l'agression et la violence dans la jeune société américaine. Th : Med. : Genève : 2013 ; 156.
 26. Pardini DA, Raine A, Erickson K, Loeber R. Lower Amygdala Volume in Men is Associated with Childhood Aggression, Early Psychopathic Traits and Future Violence. Biol Psychiatry 2014 ;75(1).
 27. Matthies S, Rüsç N, Weber M, Lieb K, et al. Small amygdala – high aggression? The role of the amygdala in modulating aggression in healthy subjects. The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. 2012; 13:75-81.
 28. Sano K, Mayanagi Y, Sekino H, Ogashiwa M, Ishijima B. Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man. Journal of Neurosurgery. 1970 ;33(6) :689-707.
 29. Math F. Neurosciences cliniques : De la perception aux troubles du comportement. De Boeck Supérieur ; 2008. 456 p.
 30. Bejjani BP, Houeto JL, Hariz M, et al. Aggressive behavior induced by intraoperative stimulation in the triangle of Sano. Neurology. 2002;59(9):1425–7.
 31. Rosell DR, Siever LJ. The neurobiology of aggression and violence. CNS Spectr. 2015 ;20(3) :254–79.

32. Phineas Gage. Biography, Injury, & Facts. Britannica. Disponible sur : <https://www.britannica.com/biography/Phineas-Gage> consulté le 8 mai 2020.
33. Masson E. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive. *L'encephale*. 2016; 42(3): 255-263
34. Krakowski M. Violence and serotonin: influence of impulse control, affect regulation, and social functioning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003 ;15(3) :294-305.
35. De Beaurepaire R. Neurobiologie de la violence. *La lettre du psychiatre*, 2012 ; 8(5): 142-154.
36. Höglund E, Øverli Ø, Winberg S. Tryptophan Metabolic Pathways and Brain Serotonergic Activity: A Comparative Review. *Front Endocrinol*. 2019 ;10 :158.
37. de Boer SF, Koolhaas JM. 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor agonists and aggression: a pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis. *Eur J Pharmacol*. 2005;526(1-3):125-39.
38. Berman ME, McCloskey MS, Fanning JR, Schumacher JA, Coccaro EF. Serotonin Augmentation Reduces Response to Attack in Aggressive Individuals. *Psychol Sci*. 2009;20(6):714-20.
39. Miczek KA, Fish EW, De Bold JF. Neurosteroids, GABA_A receptors, and escalated aggressive behavior. *Horm Behav*. 2003;44(3):242-57.
40. de Almeida RMM, Ferrari PF, Parmigiani S, Miczek KA. Escalated aggressive behavior: Dopamine, serotonin and GABA. *European Journal of Pharmacology*. 2005;526(1):51-64.
41. Stein L, Wise CD, Belluzzi JD. Effects of benzodiazepines on central serotonergic mechanisms. *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1975;(14) :29-44.
42. Hamon M. Neurobiologie de l'impulsivité, de l'agressivité et de la violence. *La lettre du psychiatre*. 2008 ; 4(3-4) :91-102.
43. Résumé des caractéristiques du produit - HALDOL 1 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61490049&typedoc=R>. Consulté le 15 mai 2020.
44. Eichelman BS. Neurochemical and Psychopharmacologic Aspects of Aggressive Behavior. *Annual Review of Medicine*. 1990;41(1):149-58.
45. Tatley M, Savage R. Psychiatric adverse reactions with statins, fibrates and ezetimibe: implications for the use of lipid-lowering agents. *Drug Saf*. 2007 ;30(3):195-201.
46. Sahebzamani FM, D'Aoust RF, Friedrich D, et al. Relationship among low cholesterol levels, depressive symptoms, aggression, hostility, and cynicism. *J Clin Lipidol*. 2013 ;7(3):208-16.
47. Leppien E, Mulcahy K, Demler TL, Trigoboff E, Opler L. Effects of Statins and Cholesterol on Patient Aggression: Is There a Connection? *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(3-4):24-7.
48. Virkkunen M. Urinary free cortisol secretion in habitually violent offenders. *Acta Psychiatr Scand*. 1985;72(1):40-4.

49. Fishbein DH, Lozovsky D, Jaffe JH. Impulsivity, aggression, and neuroendocrine responses to serotonergic stimulation in substance abusers. *Biol Psychiatry*. 1989;25(8):1049-66.
50. McBurnett K, Lahey BB, Frick PJ, et al. Anxiety, inhibition, and conduct disorder in children: II. Relation to salivary cortisol. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991;30(2):192-6.
51. Dmitrieva TN, Oades RD, Hauffa BP, Eggers C. Dehydroepiandrosterone sulphate and corticotropin levels are high in young male patients with conduct disorder: comparisons for growth factors, thyroid and gonadal hormones. *Neuropsychobiology*. 2001; 43(3):134-40.
52. Siegle L A. *The Neurobiology of Aggression and Rage*. (livre). Routledge;(16 décembre 2004) 344p.
53. Kavoussi R, Armstead P, Coccaro E. The neurobiology of impulsive aggression. *Psychiatric Clinics of North America*. 1997;20(2):395-403.
54. Keleta YB, Lumia AR, Anderson GM, McGinnis MY. Behavioral effects of pubertal anabolic androgenic steroid exposure in male rats with low serotonin. *Brain Res*. 2007;1132(1):129-38.
55. Molokwu OA, Ezeala-Adikaibe BA, Onwuekwe IO. Levetiracetam-induced rage and suicidality: Two case reports and review of literature. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2015; 4:79-81.
56. Behera C, Krishna K, Singh HR. Antitubercular drug-induced violent suicide of a hospitalised patient. *BMJ Case Rep* 2014;2014.
57. Ellard R, Ahmed A, Shah R, Bewley A. Suicide and depression in a patient with psoriasis receiving adalimumab: the role of the dermatologist. *Clin Exp Dermatol*. 2014 ;39(5) :624-7.
58. Lin Y-G, Chen P-H, Chang F-Y, et al. Delirium due to scopolamine patch in a 4-year-old boy. *J Formos Med Assoc*. 2011;110(3):208-11.
59. Benyamin RM, Vallejo R, Kramer J, Rafeyan R. Corticosteroid induced psychosis in the pain management setting. *Pain Physician*. 2008;11(6):917-20.
60. Bielefeldt AØ, Danborg PB, Gøtzsche PC. Precursors to suicidality and violence on antidepressants: systematic review of trials in adult healthy volunteers. *J R Soc Med*. 2016;109(10):381-92.
61. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(4):515-9.
62. Prescribed drugs and violence: a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67 (11): 1189-1198.
61. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(4):515-9.
62. Prescribed drugs and violence: a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67 (11): 1189-1198.
63. Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Prescription Drugs Associated with Reports of Violence Towards Others. *PLOS ONE*. 2010 ;5(12) : e15337.

64. Benard B, Bastien V, Vinet B, et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
65. McGrath P, Rawson-Huff N. Corticosteroids during continuation therapy for acute lymphoblastic leukemia: the psycho-social impact. *Issues Compr Pediatr Nurs*. 2010;33(1):5-19.
66. Katy A Jones, Suzanne Nielsen, Raimondo Bruno, Matthew Frei, Dan I Lubman. Benzodiazepines. Their role in aggression and why GPs should prescribe with caution. *Australian Family Physician* 2011; 40(11): 862-865
67. Ben-Porath DD, Taylor SP. The effects of diazepam (valium) and aggressive disposition on human aggression: an experimental investigation. *Addict Behav*. 2002;27(2):167-77.
68. Weisman AM, Berman ME, Taylor SP. Effects of clorazepate, diazepam, and oxazepam on a laboratory measurement of aggression in men. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998 ;13(4) :183-8.
69. Saïas T, Gallarda T. Réactions d'agressivité sous benzodiazépines : une revue de la littérature. *L'Encéphale*. 2008;34(4):330-6.
70. Dietch JT, Jennings RK. Aggressive dyscontrol in patients treated with benzodiazepines. *J Clin Psychiatry*. 1988 ;49(5):184-8.
71. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit. BROMAZEPAM ARROW 6 mg, comprimé quadri sécable. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68876142&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>. Consulté le 16 septembre 2020.
72. Paton C. Benzodiazepines and disinhibition : a review. *Psychiatric Bulletin*. 2002 ;26(12):460-2.
73. Lion JR, Azcarate CL, Koepke HH. « Paradoxical rage reactions » during psychotropic medication. *Dis Nerv Syst*. 1975;36(10):557-8.
74. Breggin PR. Suicidality, violence and mania caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): A review and analysis. *International Journal of Risk and Safety in Medicine*. 2003 ;16 :31-49.
75. Comportements violents envers autrui sous l'effet de médicaments. *Prescrire*. 2014;34(264): 110-113.
76. Antidepressants double risks of suicide, violence in healthy adults. *Reactions Weekly*. 2016 ;1624(1) :4-4.
77. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - Isotrétinoïne et effets psychiatriques. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Isotretinoine-et-effets-psychiatriques>. Consulté le 12 juillet 2020.
78. Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(1):37-50.
79. Singer S, Tkachenko E, Sharma P, Barbieri JS, Mostaghimi A. Psychiatric Adverse Events in Patients Taking Isotretinoin as Reported in a Food and Drug Administration Database from 1997 to 2017. *JAMA Dermatol*. 2019 ;155(10) :1162.

80. Le Moigne M. Epidémiologie de l'acné modérée à sévère : Isotrétinoïne et risque psychiatrique. [Ressource électronique] sous la direction de Brigitte Dréno et de Caroline Victorri-Vigneau. Nantes ; (référence du 20/11/2017). Thèse de doctorat : biologie. Nantes : 2017. Disponible sur : <http://www.theses.fr/2017NANT1019>. Consulté le 7 septembre 2020.
81. Tuccori M, Montagnani S, Mantarro S, et al. Neuropsychiatric adverse events associated with statins: epidemiology, pathophysiology, prevention and management. *CNS Drugs*. 2014;28(3):249-72.
82. Strengthened warnings of neuropsychiatric events with montelukast. *Reactions Weekly*. 1 mars 2020 ;1796(1) :5-5.
83. Vial T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. *Therapies*. 2016 ;71(2) :135-42.
84. Rochoy, Michaël. Collaboration avec le centre régional de pharmacovigilance : quel apport pour le diagnostic d'iatrogénie médicamenteuse ? Etude diagnostique à partir des observations du service de médecine interne de Lille rapportées au centre régional de pharmacovigilance entre 2010 et 2012. 58. Th.D: médecine: Lille: 2014.
85. Chemtob Concé M-C. Le renforcement du système de pharmacovigilance de l'Union européenne. (Analyse du nouveau cadre réglementaire issu des dispositions de la directive 2010/84/UE et du règlement [UE] no 1235/2010). *Médecine & Droit*. 1 juill 2012;2012(115):114-20.
86. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Therapie*. 1985;40(2):111-8.
87. Guide d'introduction à MedDRA Version 23.0. Disponible sur : https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_23_0_French.pdf. Consulté le 13 juillet 2020.
88. Legifrance. Article R1123-46. Code de la santé publique. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006196156&cidTexte=LEGITEXT000006072665>. Consulté le 8 septembre 2020.
89. MICROMEDEX. Disponible sur : <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/A18210/PFActionId/pf.HomePage/ssl/true>. Consulté le 18 septembre 2020.
90. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993 ;46(11) :1323-30.
91. van Puijenbroek EP, Diemont WL, van Grootheest K. Application of Quantitative Signal Detection in the Dutch Spontaneous Reporting System for Adverse Drug Reactions: Drug Safety. 2003 ;26(5) :293-301.
92. Bland JM, Altman DG. The odds ratio. *BMJ*. 2000 ;320(7247) :1468.
93. MICROMEDEX. Disponible sur: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/A6BCA2/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/0D38D5/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.Do

IntegratedSearch?SearchTerm=tramadol&UserSearchTerm=tramadol&SearchFilter=filterNone
&navitem=searchALL#. Consulté le 18 sept 2020.

94. Kato H, Fukatsu N, Noguchi T, et al. Lamotrigine improves aggression in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2011;21(2):173-6.
95. Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, et al. Epilepsy, Antiepileptic Drugs, and Aggression: An Evidence-Based Review. *Pharmacol Rev*. 2016 ;68(3) :563-602.
96. Benmebarek Z. Epilepsie, violence et responsabilité pénale. *J Med Sci* 2015 ;2 :2-6.
97. Haute autorité de santé. Commission de transparence KEPPRA le 16 juin 2010. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-07/keppra_-_ct-8027.pdf. Consulté le 9 sept 2020.
98. Antidépresseurs : suicides et violences chez des adultes sans troubles psychiques. *Prescrire*. 2017;37(402):263.
99. I KONNE Cyrielle. La dépression : Physiopathologie, prise en charge, rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du patient dépressif. 126. Th.D: Pharmacie: 2012; hal-01732032
100. H B Pinkofsky, R A Woodward, R R Reeves. Mood alterations and tramadol. *Am J Psychiatry*. 1996; 153 (6): 843-4.
101. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine Dysregulation Syndrome. *CNS Drugs*. 2009;23(2):157-70.
102. Montélukast: troubles psychiques et suicides. *Prescrire*; 2020;40(442):590.
103. Aarsland D, Cummings JL, Yenner G, Miller B. Relationship of aggressive behavior to other neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1996;153(2):243-7.
104. Palmer AM, Stratmann GC, Procter AW, Bowen DM. Possible neurotransmitter basis of behavioral changes in alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. 1988;23(6):616-20.
105. VIDAL Hoptimal Disponible sur: <http://www.vidalhoptimal.fr/showProduct.html?productId=76441>. Consulté le 12 sept 2020.
106. Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Thoughts and acts of aggression/violence toward others reported in association with varenicline. *Ann Pharmacother*. 2010;44(9):1389-94.
107. ANSM, Commission nationale de Pharmacovigilance. Septembre 2011
108. JL Montastruc, A Sommet, H Bagheri, M Lapeyre-Mestre. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *British journal of clinical pharmacology*. 2011 ; 72(6): 905-908.

Annexes

Annexe 1: Liste des médicaments suspects avec pour chaque DCI : la classification ATC selon le niveau 3, la date d'AMM et les données du RCP, Drugdex et Martindale concernant l'agressivité

Abréviation : **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché, **RCP** : Résumé Caractéristique Produit,

+ : agressivité décrite dans la base consultée,

- : agressivité non décrite

DCI	Classe 3	Date d'AMM	RCP	Drugdex	Martindal	Effectif
Lévétiracétam	ANTIEPILEPTIQUES	2000	+	+	+	65
Montelukast	MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES	1998	+	+	+	33
Tramadol	ANALGESIQUES	1998	-	+	+	27
Isotrétinoïne	PREPARATIONS ANTIACNEIQUES	1992	+	+	+	26
Lamotrigine	ANTIEPILEPTIQUES	1995	+	+	+	24
Escitalopram	PSYCHOANALEPTIQUES	2002	+	+	+	22
Perampanel	ANTIEPILEPTIQUES	2012	+	+	+	17
Donepézil	PSYCHOANALEPTIQUES	1997	+	+	+	15
Laosamide	ANTIEPILEPTIQUES	2008	+	+	+	13
Varénicline	AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX	2006	+	+	+	13
Fentanyl	ANALGESIQUES	1997	-	-	-	12
Morphine	ANALGESIQUES	1986	-	-	-	12
Paroxétine	PSYCHOANALEPTIQUES	1992	+	+	+	12
Topiramate	ANTIEPILEPTIQUES	1996	+	+	+	12
Clonazépam	ANTIEPILEPTIQUES	1986	+	+	+	11
Prednisolone	CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE	1991	-	-	-	11
Prégabaline	ANTIEPILEPTIQUES	2004	+	+	+	11
Duloxétine	PSYCHOANALEPTIQUES	2004	+	+	+	10
Méthylphénidate	PSYCHOANALEPTIQUES	1995	+	+	-	10
Bensérazide / Lévodopa	ANTIPARKINSONIENS	1980	+	-	-	9
Ciprofloxacine	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	1987	+	+	+	9
Prazépam	PSYCHOLEPTIQUES	1983	+	-	-	9
Rivastigmine	PSYCHOANALEPTIQUES	1998	+	+	-	9
Valproate de sodium	ANTIEPILEPTIQUES	1986	+	+	+	9
Zolpidem	PSYCHOLEPTIQUES	1987	+	+	-	9
Baclofène	MYORELAXANTS	1994	+	+	-	8
Desloratidine	ANTIHIISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE	2001	+	-	-	8
Efavirenz / Emtricitabine / Ténofovir	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	2007	+	+	+	8
Miansérine	PSYCHOANALEPTIQUES	2001	+	NA	NA	8
Alprazolam	PSYCHOLEPTIQUES	1982	+	+	+	7
Cétirizine	ANTIHIISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE	1994	+	-	-	7
Clobazam	PSYCHOLEPTIQUES	1987	+	+	+	7
Gabapentine	ANTIEPILEPTIQUES	1994	+	+	+	7
Hydroxyzine	PSYCHOLEPTIQUES	1988	-	-	-	7
Mémantine	PSYCHOANALEPTIQUES	2002	+	+	-	7
Méthylprednisolone	CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE	1991	-	-	-	7

Métronidazole	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	1983	-	-	-	7
Ofloxacin	MEDICAMENTS OTOLOGIQUES	1986	+	+	+	7
Oxazépam	PSYCHOLEPTIQUES	1986	+	-	+	7
Ropinirole	ANTIPARKINSONIENS	1996	+	+	+	7
Zopiclone	PSYCHOLEPTIQUES	1984	+	+	+	7
Amitriptyline	PSYCHOANALEPTIQUES	1986	+	+	+	6
Carbidopa/ Lévodopa	ANTIPARKINSONIENS	1989	+	-	-	6
Carbidopa/Lévodopa/ Entacapone	ANTIPARKINSONIENS	2008	+	-	-	6
Mirtazapine	PSYCHOANALEPTIQUES	1997	+	+	+	6
Pramipexole	ANTIPARKINSONIENS	1997	-	-	-	6
Risperidone	PSYCHOLEPTIQUES	1995	-	+	-	6
Sertraline	PSYCHOANALEPTIQUES	1996	+	+	+	6
Aripiprazole	PSYCHOLEPTIQUES	2004	+	+	+	5
Bromazepam	PSYCHOLEPTIQUES	1988	+	-	+	5
Clorazepam	PSYCHOLEPTIQUES	1988	+	NA	NA	5
Diazépam	PSYCHOLEPTIQUES	1984	+	+	+	5
Lormétazépam	PSYCHOLEPTIQUES	1987	+	NA	NA	5
Modafinil	PSYCHOANALEPTIQUES	1992	+	+	+	5
Olanzapine	PSYCHOLEPTIQUES	1996	+	+	+	5
Oxycodone	ANALGESIQUES	2000	+	-	-	5
Ribavirine	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	1999	+	+	+	5
Venlafaxine	PSYCHOANALEPTIQUES	1998	+	+	+	5
Amantadine	ANTIPARKINSONIENS	1987	-	+	+	4
Cabergoline	AUTRES MEDICAMENTS GYNECOLOGIQUES	1996	+	-	-	4
Fluoxétine	PSYCHOANALEPTIQUES	1988	+	+	+	4
Fluticasone	MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES	1993	+	-	-	4
Lévoﬂoxacin	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	1998	+	+	+	4
Mélatonine	PSYCHOLEPTIQUES	2007	+	-	-	4
Néfopam	ANALGESIQUES	1980	-	NA	NA	4
Peginterféron alfa-2a	IMMUNOSTIMULANTS	2002	+	+	+	4
Scopolamine	PSYCHOLEPTIQUES	1985	-	-	NA	4
Tramadol/paracétamol	ANALGESIQUES	1995	-	+	+	4
Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	2014	+	+	-	3
Acétate de cyprotérone	HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION GENITALE	1980	+	-	-	3
Aciclovir	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	1982	-	+	-	3
Amiodarone	MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE	1987	-	-	-	3
Budésonide/ formotérol	MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES	2001	+	+	-	3
Cyamémazine	PSYCHOLEPTIQUES	1986	-	NA	NA	3
Esoméprazole	MEDICAMENTS POUR LES TROUBLES DE L'ACIDITE	2000	+	-	-	3

Étifoquine	PSYCHOLEPTIQUES	1976	-	NA	-	3
Halopéridol	PSYCHOLEPTIQUES	1983	+	-	-	3
Hydrocortisone	PREPARATIONS STOMATOLOGIQUES		-	-	-	3
Imipénème/cilastatine	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	1986	-	-	-	3
Lorlatinib	ANTINEOPLASIQUES	2019	+	+	-	3
Méfloquine	ANTIPROTOZOAIRES	1985	+	+	+	3
Nalméfène	AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX	2013	-	-	-	3
Oseltamivir	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	2002	+	+	+	3
Palipéridone	PSYCHOLEPTIQUES	2011	-	+	-	3
Peginterféron alfa-2b	IMMUNOSTIMULANTS	2000	+	+	+	3
Piperacilline-Tazobactam	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	1992	-	-	-	3
Prednisone	CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE	1990	-	-	-	3
Rasagiline	ANTIPARKINSONIENS	2005	-	-	-	3
Sulfamehtoxazol-Trimetoprim	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE		-	-	-	3
Terbinafine	ANTIFONGIQUES A USAGE DERMATOLOGIQUE	1992	-	-	-	3
Tiapride	PSYCHOLEPTIQUES	1988	+	NA	-	3
Tropatépine	ANTIPARKINSONIENS	1986	-	NA	NA	3
Valpromide	ANTIEPILEPTIQUES	1977	+	+	+	3
Voriconazole	ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE	2002	-	-	-	3
Acitrétine	MEDICAMENTS CONTRE LE PSORIASIS	1989	-	+	+	2
Adalimumab	IMMUNOSUPPRESSEURS	2015	-	-	-	2
Adrafinil	PSYCHOANALEPTIQUES	1985	+	NA	NA	2
Agomélatine	PSYCHOANALEPTIQUES	2009	+	+	+	2
Alimémazine	ANTIISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE	1997	-	-	-	2
Amoxicilline	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	1982	-	-	-	2
Anastrozole	THERAPEUTIQUE ENDOCRINE	1996	-	-	-	2
Apremilast	IMMUNOSUPPRESSEURS	2015	+	+	+	2
Atomoxétine	PSYCHOSTIMULANTS, AGENTS UTILISES DANS LA TDAH ET NOOTROPIQUES	ATU 2018	+	+	+	2
Azithromycine	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	1997	+	-	-	2
Budésonide	ANTIIDIARRHEIQUES, ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIINFECTIEUX INTESTINAUX	1990	+	+	-	2
Ceftriaxone	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	1984	-	-	-	2
Clomipramine	PSYCHOANALEPTIQUES	1981	+	+	+	2
Colchicine/tiemonium/opium	ANTIGOUTTEUX	1995	-	-	-	2
Dexaméthasone	CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE	1977	-	-	-	2
Efavirenz	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	1999	+	+	+	2
Etanercept	IMMUNOSUPPRESSEURS	2000	-	-	-	2
Éthosuximide	ANTIEPILEPTIQUES	1988	+	+	+	2

Fluticasone/salmétérol	MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES	2000	+	-	-	2
Galantamine	PSYCHOANALEPTIQUES	2000	-	-	-	2
Gentamicine	ANTIBIOTIQUES ET CHIMIOTHERAPIE A USAGE DERMATOLOGIQUE	1984	-	-	-	2
Heptaminol	MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE	1987	-	NA	NA	2
Iloprost	ANTITHROMBOTIQUES	1992	-	-	-	2
Ipratropium	MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES	1992	-	-	-	2
Isoniazide	ANTIMYCOBACTERIENS	1987	-	+	-	2
Lévocétirizine	ANTIISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE	2002	+	+	-	2
Métoclopramide	MEDICAMENTS POUR LES DESORDRES FONCTIONNELS GASTRO-INTESTINAUX	1987	-	+	+	2
Moxifloxacine	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	2001	+	+	+	2
Névirapine	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	1998	-	-	-	2
Nicotine	AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX	1992	-	-	-	2
Oméprazole	MEDICAMENTS POUR LES TROUBLES DE L'ACIDITE	1987	-	+	+	2
Oxybutynine	MEDICAMENTS UROLOGIQUES	1984	-	-	-	2
Pantoprazole	MEDICAMENTS POUR LES TROUBLES DE L'ACIDITE	1995	-	-	-	2
Piribedil	ANTIPARKINSONIENS	1990	+	NA	NA	2
Pitolisant	AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX	2016	-	+	-	2
Protoxyde d'azote	ANESTHESIQUES	2001	-	NA	-	2
Rifampicine/isoniazide/pyrazinamide	ANTIMYCOBACTERIENS	1987	-	+	-	2
Saccharomyces boulardii	ANTIDIARRHEIQUES, ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIINFECTIEUX INTESTINAUX	1995	-	-	NA	2
Sitagliptine	MEDICAMENTS DU DIABETE	2007	-	-	-	2
Testostérone	HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION GENITALE	1984	+	+	+	2
Tetrazépam	MYORELAXANTS	1999	+	NA	NA	2
Trihexyphénidyle	ANTIPARKINSONIENS	1987	-	+	-	2
Valaciclovir	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	1995	-	-	-	2
Verapamil	INHIBITEURS CALCIQUES	1987	-	-	-	2
Vigabatrine	ANTIEPILEPTIQUES	1990	+	+	+	2
Abacavir-Lamuvudine	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	2004	-	-	-	1
Abatacept	IMMUNOSUPPRESSEURS	2016	-	-	-	1
Acétate de chlormadinone	HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION GENITALE	2005	-	NA	-	1
Acétate de glatiramère	IMMUNOSTIMULANTS	2005	+	-	-	1
Acétate de goséréline	THERAPEUTIQUE ENDOCRINE	1995	-	-	-	1
Acétylleucine	AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX	2013	-	NA	NA	1

Acide mycophénolique	IMMUNOSUPPRESSEURS	1996	-	-	-	1
Alfuzosine	MEDICAMENTS UROLOGIQUES	1999	-	-	-	1
Allopurinol	ANTIGOUTTEUX	1997	-	-	-	1
Amiloride	DIURETIQUES	1978	-	-	-	1
Amlodipine	INHIBITEURS CALCIIQUES	2006	-	-	-	1
Amlodipine / Valsartan	MEDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE	2007	-	-	-	1
amoxicilline/ acide clavulanique	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	1985	-	-	-	1
Atezolizumab	ANTINEOPLASIQUES	2017	-	-	-	1
Atovaquone	ANTIPROTOZOAIRES	1996	-	-	-	1
Atovaquone/proguanil	ANTIPROTOZOAIRES	1997	-	-	-	1
Benfluorex	MEDICAMENTS DU DIABETE	NA	-	NA	NA	1
Benzylpénicilline	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	1983	-	-	-	1
Bisoprolol	BETABLOQUANTS	2000	-	-	-	1
Bocéprévir	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	2011	+	-	-	1
Capécitabine	ANTINEOPLASIQUES	2001	-	-	-	1
Carbamazépine	ANTIEPILEPTIQUES	1999	+	+	+	1
Céfépime	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	1993	-	-	-	1
Ceftazidime	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	1992	-	-	-	1
Celecoxib	ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX	2000	-	-	-	1
Celiprolol	BETABLOQUANTS	1987	-	-	-	1
Clotiazéпам	PSYCHOLEPTIQUES	1982	+	-	-	1
Clozapine	PSYCHOLEPTIQUES	1991	-	-	-	1
Warfarine	ANTITHROMBOTIQUES	1993	-	-	-	1
Cycloserine	ANTIMYCOBACTERIENS	ATU 2018	+	-	+	1
Dabigatran	ANTITHROMBOTIQUES	2008	-	-	-	1
Daclatasvir	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	2014 (ATU)	-	-	-	1
Déférasirox	TOUS AUTRES MEDICAMENTS	2006	-	-	-	1
Désogestrel	HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION GENITALE	1988	+	NA	NA	1
Dextrométhorphane	MEDICAMENTS DU RHUME ET DE LA TOUX	1982	-	-	-	1
Dolutégravir	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	2014	+	-	+	1
Dompéridone	MEDICAMENTS POUR LES DESORDRES FONCTIONNELS GASTRO-INTESTINAUX	1980	-	-	-	1
Emtricitabine	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	2003	-	-	-	1
Emtricitabine / Ténofovir	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	2016	-	-	-	1
Epirubicine	ANTINEOPLASIQUES	1990	-	-	-	1
Epoetine alpha	PREPARATIONS ANTIANEMIQUES	1994	-	-	-	1
Epoetine béта	PREPARATIONS ANTIANEMIQUES	1998	-	-	-	1

Ertapénem	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	2002	+	+	+	1
Etoposide	ANTINEOPLASIQUES	1992	-	-	-	1
Etravirine	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	2008	-	-	-	1
Exénatide	MEDICAMENTS DU DIABETE	2006	-	-	-	1
Ézétimibe	AGENTS MODIFIANT LIPIDES	2003	-	+	-	1
Ezétimibe/simvastatine	AGENTS MODIFIANT LIPIDES	2005	-	+	+	1
Febuxostat	ANTIGOUTTEUX	2008	-	+	-	1
Fénofibrate	AGENTS MODIFIANT LIPIDES	2008	-	-	-	1
Finastéride	MEDICAMENTS UROLOGIQUES	1992	+	+	-	1
Fingolimod	IMMUNOSUPPRESSEURS	2011	-	-	-	1
Flécaïnide	MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE	1983	-	-	-	1
Fluvoxamine	PSYCHOANALEPTIQUES	1989	+	+	+	1
Formotérol	MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES	1994	-	-	-	1
Glimepiride	MEDICAMENTS DU DIABETE	1996	+	-	-	1
Hydrochlorothiazide	DIURETIQUES	1993	-	-	-	1
Hydroxychloroquine	ANTIPROTOZOAIRES	2004	-	+	+	1
Hydroxyurée	ANTINEOPLASIQUES	1997	-	-	-	1
Ifosfamide	ANTINEOPLASIQUES	1994	-	+	-	1
Imatinib	ANTINEOPLASIQUES	2003	-	-	-	1
Indacatérol	MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES	2009	-	-	-	1
Infliximab	IMMUNOSUPPRESSEURS	2013	-	-	-	1
Interféron bêta-1a	IMMUNOSTIMULANTS	1999	+	+	+	1
Irbesartan	MEDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE	2004	-	-	-	1
Irbésartan/Hydrochlorothiazide	MEDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE	1998	-	-	-	1
Ivermectine	ANTHELMINTHIQUES	1999	-	-	-	1
Josamycine	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	1983	-	NA	NA	1
KCL/ NaCL/ MgCL CaCL / KDP/ Parahydroxybenzoate de méthyle	PREPARATIONS STOMATOLOGIQUES	1988	-	NA	NA	1
Kétamine	ANESTHESIQUES	1988	-	-	-	1
Lamivudine	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	1996	-	-	-	1
Lédipasvir/sofosbuvir	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	2014	-	+	-	1
Lénalidomide	IMMUNOSUPPRESSEURS	2007	-	-	-	1
Lercanidipine	INHIBITEURS CALCICIQUES	2002	-	-	-	1
Levamisole	ANTHELMINTHIQUES	1996	-	-	-	1
Lidocaine	ANESTHESIQUES	1996	-	-	-	1
Linézolide	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	2001	-	-	-	1
Mazindol	PREPARATIONS CONTRE L'OBESITE, PRODUITS DE REGIME EXCLUS	2012	-	-	-	1

Méprobamate	PSYCHOLEPTIQUES	1991	-	-	-	1
Metformine	MEDICAMENTS DU DIABETE	1996	-	-	-	1
Méthadone	AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX	1995	-	-	-	1
Méthotrexate	ANTINEOPLASIQUES	1992	-	-	-	1
Methyldopa	ANTIHYPERTENSEURS	1990	-	-	-	1
Midazolam	PSYCHOLEPTIQUES	2000	-	+	+	1
Milnacipran	PSYCHOANALEPTIQUES	1996	+	+	+	1
Mitotane	ANTINEOPLASIQUES	2004	-	-	-	1
Nalbuphine	ANALGESIQUES	1998	-	-	-	1
Naltrexone	AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX	1996	-	+	+	1
Nébivolol	BETABLOQUANTS	1996	-	-	-	1
Nilotinib	ANTINEOPLASIQUES	2007	-	-	-	1
Nimesulide	ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX	NA	-	-	-	1
Oxcarbazépine	ANTIEPILEPTIQUES	2000	-	+	+	1
Oxybate de sodium	ANESTHESIQUES	1998	+	+	-	1
Oxygène	TOUS AUTRES MEDICAMENTS	NA	-	NA	NA	1
Pamidronate de Sodium	MEDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DES DESORDRES OSSEUX	2002	-	-	+	1
Paracétamol, Opium, Caféine	ANALGESIQUES	1999	-	-	-	1
Paracétamol / Codéine	ANALGESIQUES	1988	-	-	-	1
Pénicilline G	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	1996	-	-	-	1
Phénytoïne	ANTIEPILEPTIQUES	1987	+	+	+	1
Piméthixène	ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE	1997	-	NA	NA	1
Posaconazole	ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE	2005	-	-	-	1
Proguanil	ANTIPROTOZOAIRES	1989	-	NA	NA	1
Fluticasone / Salmétérol	MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES	2001	+	-	-	1
Propranolol	BETABLOQUANTS	1986	-	+	-	1
Pyrazinamide	ANTIMYCOBACTERIENS	1980	-	-	-	1
Quinagolide	AUTRES MEDICAMENTS GYNECOLOGIQUES	1995	-	-	-	1
Raltégravir	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	2007	+	+	+	1
Ramipril	MEDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE	2005	-	-	-	1
Rifampicine	ANTIMYCOBACTERIENS	1981	-	-	-	1
Rimonabant	PREPARATIONS CONTRE L'OBESEITE, PRODUITS DE REGIME EXCLUS	2003	+	NA	NA	1
Rosuvastatine	AGENTS MODIFIANT LIPIDES	2003	-	-	+	1
Sacrosidase	PAS DE CODE ATC	ATU	NA	-	NA	1
Salbutamol	MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES	1996	-	+	-	1
Saxagliptine	MEDICAMENTS DU DIABETE	2009	-	-	-	1

Sildénafil	MEDICAMENTS UROLOGIQUES	1998	-	-	-	1
Sofosbuvir / Velpatasvir	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	2016	-	+	NA	1
Staloral	ALLERGENES	NA	-	NA	NA	1
Sulbutiamine	VITAMINES	1996	-	NA	NA	1
Sultiame	ANTIEPILEPTIQUES	2015	+	NA	NA	1
Tamoxifène	THERAPEUTIQUE ENDOCRINE	1989	-	-	-	1
Télaprévir	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	2011	-	-	-	1
Terbutaline	MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES	1997	-	-	-	1
Thalidomide	IMMUNOSUPPRESSEURS	2008	-	+	-	1
Tétrahydrocannabinol	ANTIEMETIQUES ET ANTINAUSEEUX	NA	+	NA	NA	1
Thiocolchicoside	MYORELAXANTS	1991	-	-	NA	1
Tiagabine	ANTIEPILEPTIQUES	1996	+	+	+	1
Tianeptine	PSYCHOANALEPTIQUES	1987	+	NA	NA	1
Tolcapone	ANTIPARKINSONIENS	1997	-	+	-	1
Trastuzumab	ANTINEOPLASIQUES	2000	-	-	-	1
Triamcinolone	CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE	1991	-	-	-	1
Trospium	MEDICAMENTS UROLOGIQUES	1999	-	-	-	1
Vaccin fièvre jaune	VACCINS	NA	-	-	NA	1
Vaccin grippal	VACCINS	NA	NA	NA	NA	1
Vaccin hépatite	VACCINS	NA	-	NA	NA	1
Vancomycine	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	1988	-	-	-	1
Vismodégib	ANTINEOPLASIQUES	2013	-	-	-	1
Vitamine C	ANTIINFECTIEUX ET ANTISEPTIQUES A USAGE GYNECOLOGIQUE	NA	-	-	-	1
Ziconotide	ANALGESIQUES	1992	+	+	+	1
Zonisamide	ANTIEPILEPTIQUES	2005	+	+	+	1

Annexe 2: : Liste des médicaments impliqués dans la survenue d'au moins cinq cas de violence identifiés à partir des cas de la BNPV inclus dans l'étude et leur ROR estimés selon la méthode cas - non cas

Médicaments	Nombre total des EI dans la BNPV	Nombre de cas de violence dans la BNPV	ROR Toute imputabilité confondue	IC95%
Lévétiracétam	2088	65	17,5	[13,5 - 22,6]
Montelukast	554	33	33,5	[23,3 - 47,8]
Tramadol	7680	27	1,8	[1,2 - 2,7]
Isotrétinoïne	932	26	15,0	[10,1 - 22,3]
Lamotrigine	2417	24	5,2	[3,4 - 7,9]
Escitalopram	2795	22	4,1	[2,6 - 6,0]
Perampanel	104	17	101,6	[60,1 - 171,4]
Donepézil	347	15	23,4	[13,9 - 39,4]
Laosamide	476	13	14,5	[8,3 - 25,3]
Varénicline	328	13	21,3	[12,2 - 37,3]
Fentanyl	1720	12	3,6	[2,0 - 6,4]
Morphine	4677	12	1,3	[0,7 - 2,3]
Paroxétine	2370	12	2,6	[1,4 - 4,6]
Topiramate	676	12	9,3	[5,2 - 16,6]
Clonazépam	1098	11	5,2	[2,8 - 9,5]
Prednisolone	1752	11	3,3	[1,8 - 5,9]
Prégabaline	2869	11	2,0	[1,0 - 3,6]
Duloxétine	1238	10	4,2	[2,2 - 7,8]
Méthylphénidate	758	10	6,9	[3,7 - 12,9]
Bensérazide / Lévodopa	700	9	6,7	[3,5 - 13,0]
Ciprofloxacine	2925	9	1,6	[0,8 - 3,1]
Prazépam	825	9	5,7	[2,9 - 11,0]
Rivastigmine	707	9	6,6	[3,4 - 12,8]
Valproate de sodium	3030	9	1,5	[0,7 - 2,9]
Zolpidem	2169	9	2,1	[1,1 - 4,1]
Baclofène	2185	8	1,9	[0,9 - 3,8]
Desloratidine	804	8	5,2	[2,5 - 10,4]
Efavirenz / Emtricitabine / Ténofovir	551	8	7,6	[3,7 - 15,3]

Miansérine	1219	8	3,4	[1,6 - 6,8]
Alprazolam	2700	7	1,3	[0,6 - 2,8]
Cétirizine	752	7	4,8	[2,3 - 10,2]
Clobazam	540	7	6,7	[3,1 - 14,3]
Gabapentine	884	7	4,1	[1,9 - 8,6]
Hydroxyzine	1781	7	2,0	[0,9 - 4,3]
Mémantine	506	7	7,2	[3,4 - 15,2]
Méthylprednisolone	2483	7	1,4	[0,6 - 3,0]
Métronidazole	3553	7	1,0	[0,4 - 2,1]
Ofloxacin	6032	7	0,6	[0,2 - 1,2]
Oxazepam	2831	7	1,3	[0,6 - 2,7]
Ropinirole	332	7	11,1	[5,2 - 23,5]
Zopiclone	2332	7	1,5	[0,7 - 3,2]
Amitriptyline	1402	6	2,2	[0,9 - 4,9]
Carbidopa/ Lévodopa	14	6	385,4	[133,4 - 1112,8]
Carbidopa/Lévodopa/ Entacapone	243	6	13,0	[5,7 - 29,3]
Mirtazapine	1203	6	2,6	[1,1 - 5,7]
Pramipexole	442	6	7,1	[3,1 - 15,9]
Risperidone	2726	6	1,1	[0,5 - 2,52]
Sertraline	1141	6	2,7	[1,2 - 6,1]
Aripiprazole	1370	5	1,9	[0,7 - 4,5]
Bromazepam	2014	5	1,3	[0,5 - 3,1]
Clorazepam	683	5	3,8	[1,5 - 9,1]
Diazepam	1854	5	1,4	[0,5 - 3,3]
Lormétazepam	681	5	3,8	[1,5 - 9,2]
Modafinil	115	5	23,3	[9,4 - 57,3]
Olanzapine	1508	5	1,7	[0,7 - 4,1]
Oxycodone	1686	5	1,5	[0,6 - 3,7]
Ribavirine	944	5	2,7	[1,1 - 6,6]
Venlafaxine	2387	5	1,1	[0,4 - 2,58]

Annexe 3: Liste des médicaments impliqués dans la survenue d'au moins cinq cas de violence avec une imputabilité ≥ 12 identifiés et leur ROR estimés selon la méthode cas - non cas

Médicaments	Nombre de cas de violence dans la BNPV	Nombre total des EI dans la BNPV	ROR	IC 95%
Lévétiracétam	18	2088	15,6	[9,6 - 25,2]
Tramadol	10	7680	2,2	[1,1 - 4,2]
Montelukast	9	554	28,8	[14,7 - 56,2]
Varénicline	8	328	43,5	[21,3 - 88,5]
Méthylphénidate	7	758	16,1	[7,5 - 34,3]
Perampanel	6	104	105,7	[45,9 - 243,0]
Ropinirole	6	332	31,8	[14,0 - 71,8]
Topiramate	6	676	15,4	[6,8 - 34,8]
Clonazepam	5	1098	7,9	[3,2 - 19,1]
Fentanyl	5	1720	5,0	[2,0 - 12,1]
Miansérine	5	1219	7,1	[2,9 - 17,2]

Annexe 4: Caractéristiques principales des 68 cas d'agressivité physique enregistrés dans la BNPV et inclus dans l'étude

NUM	Age (année)	SEXE	Médicament suspect	Médicaments concomitants	Délai d'apparition	Antécédents médicaux	Antécédents psychiatriques	Commentaire	Conséquence médico-légale	Mésusage	IMPUTABILITE
1	65	F	Céfépime	Vancomycine, Alisapride, Chlorpromazine, Méthylprednisolone, Pantoprazole	6	Tumeur maligne, dénutrition, atteinte rénale, Polyinfection à E Coli	NA	Gestes hétéro agressifs, serre les mains de façon agressive, mouvements du bassin répétés pouvant prendre une connotation sexuelle	Non	Non	I4
2	26	F	Montelukast	Salbutamol	1	Asthme, migraine, somnambulisme	NA	Franche colère, hétéro agressivité, insultes et cris. Se blesse à la main en donnant un coup dans une vitre	Non	Non	I3
3	51	M	Diazépam	Lansoprazole, Diclofénac, Paracétamol/opium/codéine, Ezétimibe/ Atorvastatine, Clopidogrel	1	NA	NA	Comportement violent inhabituel envers sa femme (menace au couteau) et envers lui-même	Non	Non	I3
4	76	M	Zolpidem	NA	1	NA	NA	Agitation Violence physique avec coups de poings envers le personnel soignant	Non	Non	I3
5	67	M	Néfopam, Morphine	NA	8	Maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine, arthrose, RGO, HTA,	NA	Syndrome confusionnel avec agressivité verbale et gestuelle envers l'infirmière	Non	Non	I2
6	51	M	Varénicline	Rosuvastatine, Aspirine	49	Tabagisme	NA	Agresse sa femme et tente de l'étrangler Altercation avec la mère et des coups de poings dans les murs suite à une augmentation posologique. Disparition des EI lors d'une diminution de dose	Oui	Non	I2
7	16	M	Atomoxétine	NA	6	NA	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité		Non	Non	I2

8	NA	M	Testostérone, Gabapentine, Oxazépam, Clonazépam	Alprostadil, sildenafil, Hydroxyzine, Paracétamol	1 365	NA	Dépression	Blesse sa compagne avec un couteau. Il commet une tentative de suicide en avalant 272 comprimés de son traitement quotidien	Non	Non	12
9	45	F	Duloxétine	NA	?	NA	Dépression, Anxiété	Suite à une substitution par générique : Automutilation, crises de rage irrépressibles avec casse d'objets, bave de colère et coups ("tabassage") sur un chien qui en se défendant l'a mordue	Non	Non	12
10	75	M	Dabigatran	Silodosine, Lercanidipine	?	NA	NA	Comportement violent la nuit : cauchemars, accès de violence (s'est cassé l'orteil en tapant dans une armoire et s'est fêlé une côte en tombant du lit)	NA	Non	12
11	7	M	Cétirizine	NA	26	NA	NA	Violence verbale et physique avec attitude provocatrice	NA	Non	12
12	8	F	Méthylphénidate	NA	?	NA	Déficit de l'attention / hyperactivité	Agressivité verbale et physique inhabituelle	Non	Non	12
13	88	F	Tramadol, Prégabaline, Célécoxib, Mémantine	NA	?	Diabète	Maladie d'Alzheimer, confusion sous mémantine	Opposition avec agressivité physique	Non	Non	12
14	67	M	Lormétazépam, Miansérine	NA	3	Alcoolisme , tabagisme, Cancer,	Dépression	Exhibitionnisme et menace avec ciseaux	Non	Non	12
15	3	M	Atovaquone/ proguanil	NA	?	NA	NA	Violence, agressivité verbale et physique (inhabituelles et de forte intensité). Apparition 1 heure après la première prise	Non	Non	12

16	81	M	Métronidazole	Fluindione, Alprazolam, Ceftriaxone, Paracetamol, Morphine	1	Embolie pulmonaire, paralysie faciale, AIT, FA	NA	Crise clastique et délire paranoïaque. Casse la fenêtre, menace de se défenestrer et frappe le personnel soignant	Non	Non	I2
17	88	M	Tramadol, Escitalopram, Trosipium	Tamsulosine	36	Hypertrophie bénigne de la prostate, IRA	NA	Attaque sa femme à la gorge au couteau puis appelle les secours	Non	Non	I2
18	33	M	Sertraline	NA	60	NA	Dépression	Suicide du patient responsable du quintuple meurtre de sa femme et de ses 4 enfants	Oui	Non	I2
19	25	F	Cyamémazine, Tropatépine	NA	1	NA	Dépression	Devient très agressive et s'inflige des blessures corporelles	Non	Non	I2
20	81	M	Lévétiracétam	Pravastatine, Losartan, Paroxétine, Risperdal	?	Malformation artério-veineuse temporo-pariétal, épilepsie secondaire, HTA, dyslipidémie	Maladie d'Alzheimer,	Troubles du comportement avec déambulation, excès de violence lors de la perte de contrôle	Non	Non	I2
21	62	M	Zolpidem	Potassium, valsartan, Aspirine, Pantoprazole, Nicardipine, Rosuvastatine, Glimépiride, Nabumétone, Prednisone, Acide folique, Kétoprofène, Tramadol, Dropéridol, Ondansétron,	?	Syndrome d'apnées du sommeil, HTA, AVC, diabète, dyslipidémie polyarthrite rhumatoïde	Dépression	Désorientation temporo-spatiale, majoration des troubles avec agitation, cris, agressivité verbale et physique nécessitant une contention	Non	Oui	I2
22	30	F	Perampanel	Oxcarbazépine, Zonisamide, Clobazam	172	Epilepsie, syringomyélie, sensation de vertiges	Déficit intellectuel	Crise d'agressivité verbale et physique envers ses parents et envers elle-même	Non	Non	I2
23	43	M	Duloxétine	Aspirine	7	AVC ischémique	Syndrome anxio-dépressif	Auto et hétéro-agressivité (Se serait mis 2 à 3 coups dans le thorax)	NA	Non	I1

24	85	M	Mémantine	NA	630	NA	Alzheimer	Violence verbale et physique	Non	Non	I1
25	53	F	Valpromide	Clonazépam, Alprazolam, Prednisolne, Rispéridone	4	Anorexie mentale	Anxiété, Dépression, Démence	Agressivité exacerbée (Mord et frappe les soignants lors des soins)	Non	Non	I1
26	83	F	Paroxétine	NA	4	Cimentoplastie, HTA, coronaropathie, maladie de Basedow dyslipidémie,	NA	Opposition aux soins, propos inadaptés et syndrome confusionnel	Non	Non	I1
27	17	M	Isotrétinoïne	NA	180	Acné	NA	Dépression et tentative d'autolyse	Non	Non	I1
28	78	M	Halopéridol	Bicarbonate, Halopéridol, Enoxaparine, Na/K+/Cl/ Glucose, Cernevit®	?	Rétention urinaire, adénome prostatique, FA, AIT	NA	Violence physique et exacerbation de l'état psychotique	Non	Non	I1
29	54	M	Palipéridone, Trihexyphénidyle, Prazépam, Heptaminol, Paroxétine	NA	120	NA	NA	Hospitalisation pour agression physique, violence, délire et hallucination dans un contexte de surmenage	NA	Non	I1
30	60	F	Valpromide	Zolpidem, Trihexyphénidyle, Enalapril/lercanidipine, Lévothyroxine	10	Ethylisme, hypothyroïdie, constipation chronique	Trouble de l'humeur	Suite à une administration d'une double dose : état confusionnel avec agitation, logorrhée, insomnie, agressivité (Griffait et mordait le personnel)	Non	Oui	I1
31	83	M	Rivastigmine	Aspirine, Aténolol, Ezétimib/Simvastatine, Metformine, Pantoprazole	?	Diabète	Maladie d'Alzheimer,	Hospitalisation pour agressivité comportementale avec idées délirantes dans le cadre d'une augmentation posologique de la Rivastigmine. Amélioration suite à une diminution de dose	Non	Non	I1
32	18	F	Isotrétinoïne	NA	90	Acné	Comportement impulsif	Comportement hétéro-agressif envers son père (« s'est battue avec lui »)	Non	Non	I1
33	NA	M	Lévétiracétam	NA	?	Epilepsie	NA	Agressivité verbale et physique inhabituelle	Non	Non	I1

34	41	F	Oseltamivir	NA	2	NA	NA	Envie irrépressible d'attaquer des membres de sa famille avec un couteau sans passage à l'acte	Non	Non	I1
35	31	M	Olanzapine	NA	?	NA	psychose chronique schizophrénique	Hétéro-agressivité, délire et homicide (S'est introduit dans la chambre d'un autre patient et l'a violemment agressé. La victime est décédée)	Non	Non	I1
36	24	M	Métronidazole	Phloroglucinol, Diosmectite	6	Maux de ventre	NA	Agresse sa collègue avec un couteau	Non	Non	I1
37	NA	M	Lévétiracétam	NA	?	Epilepsie	NA	Majoration de l'agressivité et de l'irritabilité	Non	Non	I1
38	43	M	Lévétiracétam	Bromazépam, Clonazépam	?	Epilepsie, myoclonie, infarctus du myocarde,	Troubles du comportement	Agressivité physique et verbale améliorée après sevrage au Levetiracétam	Non	Non	I1
39	51	M	Lacosamide, Lamotrigine	NA	?	Epilepsie, LMC oligodendrogliome,	NA	Suite à une augmentation posologique : modification du comportement avec agressivité importante verbale et physique	Non	Non	I1
40	32	M	Clobazam	Topiramate, Valproate	120	Epilepsie, oedèmes périphériques	Trouble autistique	Comportements agressifs inattendus: le patient se jette sur les gens, les griffe, les étouffe et les mord	Non	Non	I1
41	74	M	Pamidronate	Furosémide, Darbépoétine alpha, Fluindione, Simvastatine, Oméprazole, Lorazépam, Prednisone, Irbésartan, aspirine	60	IRC, HTA, hyperuricémie poly angéite microscopique	NA	Irritabilité inhabituelle, agressivité verbale, crise délirante, menaces de violence physique	Non	Non	I1
42	33	F	Paroxétine	NA	24	Dépression	NA	Hétéro et auto-agressivité avec des conduites suicidaires. (se passait la corde au cou devant sa famille)	Non	Non	I1
43	85	M	Fentanyl	NA	?	Prostatectomie, Périarthrite, Diverticulose	Dépression, Maladie d'Alzheimer	Hospitalisation pour agressivité verbale et physique dans un contexte de fécalome associé à une déshydratation extracellulaire et une IR fonctionnelle	Non	Non	I1

44	36	F	Lamotrigine	NA	16	Boulimie	Dépression, symptôme obsessif-compulsif	Irritabilité anormale, colère, poussées de violence physique envers ses enfants	Non	Non	I1
45	13	M	Vaccin grippal	NA	1	Asthme	NA	Agitation, désorientation et agressivité	Non	Non	I1
46	22	F	Lamotrigine, Lévéti racétam	NA	?	Epilepsie	NA	Agression physique quelques jours après augmentation posologique du Levetiracétam	Non	Non	I1
47	53	M	Venlafaxine	Zopiclone, Escitalopram, Rosuvastatine, Lansoprazole	2	Cervicalgie, syndrome post-traumatique	Dépression, agression	Propos incohérents avec agitation, désinhibition, agressivité verbale et physique inhabituelles. (coup de poing dans un mur)	Non	Non	I1
48	8	M	Méthylphénidate	NA	?	NA	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité	Enfant extrêmement agressif, menaçant et voulant la frapper, disant des gros mots	Non	Non	I1
49	82	M	Lamotrigine	Clonazépam, Clopidogrel, Acébutolol	60	HTA, dyslipidémie, Encéphalopathie vasculaire, Epilepsie partielle, AIT	NA	Auto et hétéro-agressivité paroxystique avec coups de poing, morsures, détournement d'objets (meubles, pied de perfusion, etc.) dans l'intention de faire mal	NA	Non	I1
50	99	M	Miansérine, Fentanyl	Macrogol	3	Anémie, adénome de la prostate, tumeur vésicale et colique, colectomie, fracture, hernie inguinale	NA	Agressivité physique et verbale avec agitation, désorientation et idées suicidaires	NA	Non	I1
51	14	F	Risperidone, Méthylphénidate	Zinc, Magnésium	?	NA	Déficit de l'attention/hyperactivité	Pulsions suicidaires, violence physique et verbale incontrôlées, hallucinations auditives, anxiété, dépression et changements de l'humeur	Non	Non	I1

52	56	F	Ivermectine	Desloratadine, bétaméthasone	120	Gale	NA	Délire mystique avec exacerbation puis agressivité physique (aurait menacé son mari avec un couteau)	Non	Non	I1
53	39	F	Quinagolide	NA	365	Hyperthyroïdie, microadénome hypophysaire, surcharge pondérale, Intolérance au glucose	NA	Délire débutant par des colères puis se transformant en crise mystique. Se prenant pour un ange, a essayé de sauter par la fenêtre à 2 reprises en pensant survivre à ces 2 sauts. Agressivité envers son entourage familial	Non	Non	I1
54	39	F	Clobazam, Levetiracétam	NA	7	Lésion, hémiplégie, épilepsie	NA	Irritabilité, intolérance à la frustration, ébauche d'actes hétéro agressifs	Non	Non	I1
55	82	M	Lévétiracétam, Clonazépam	Amlodipine, Clopidogrel/aspirine, Fénofibrate, Lansoprazole, Alfuzosine, Tramadol, Indacatérol, Paracétamol	7 150	Epilepsie, IR, HTA	NA	Contexte d'IRC	NA	Non	I1
56	16	F	Sertraline	NA	24	Anorexie mentale	Dépression	Aggravation des idées noires et suicidaires avec un 1er épisode de scarification. Amendement 15 jours après arrêt	NA	Non	I1
57	36	M	Escitalopram	NA	1	NA	NA	Aggravation de l'état anxieux avec idées meurtrières et suicidaire très difficile à maîtriser et très affolante	Non	Non	I1
58	15	M	Escitalopram, Alprazolam	NA	30		Dépression	Auto-agressivité (Se cogne la tête contre les murs)	Non	Non	I1
59	29	M	Lévétiracétam	NA	2	Tabagisme	NA	Agressivité envers des tiers et sa compagne, idées suicidaires et idées noires. (se rend dans une armurerie pour se procurer une arme à feu)	Non	Non	I1
60	6	M	Valproate de sodium	NA	21	NA	NA	Crises d'agressivité survenues 3 semaines après instauration: l'enfant jette des objets sur sa famille et tape dans les portes	Non	Non	I1

61	17	M	Isotrétinoïne	NA	49	Acné	NA	Agressivité (a frappé un collègue violemment)	Non	Non	I1
62	11	M	Atomoxétine	Pimozide	?	Syndrome de Gilles de la Tourette	NA	Agitation très importante et insomnie à l'instauration. Crise d'agressivité, accès de colère importante et violence verbale et physique lors d'une augmentation posologique	Non	Non	I1
63	79	M	Prednisolone	Thiocolchicoside, Paracétamol /dextropropoxyphène	?	Trouble du sommeil, cervicalgie	NA	Agressivité et hallucinations (déchire ses draps avec un couteau)	Non	Non	I1
64	90	F	Miansérine	Candésartan, Zopiclone, Paracétamol, Fluindione, Alprazolam, Calcium / vitamine D	1	Epilepsie post AVC, HTA, FA, AIT	NA	Hétéro-agressive (aurait étranglé sa voisine), Comportement d'urination	NA	Non	I1
65	4	M	Montelukast	NA	?	Asthme	NA	Majoration nette des troubles du comportement avec auto et hétéro agressivité verbale et physique (coups)	Non	Non	I1
66	17	M	Perampanel	Lamotrigine, Phénytoïne, Topiramate, Clobazam	14	Hémiparésie	NA	Lors d'une instauration avec augmentation progressive de la dose : délire aigu, prend un couteau et décrit des hallucinations visuelles puis se défenestre du 7ème étage. Décès	Non	Non	I1
67	80	M	Amantadine	Ceftriaxone, Aspirine, Rilménidine, Hydrochlorothiazide, Irbesartan, Paracétamol, Mirtazapine, Macrogol/HCO3 / NaCl / KCl	9	Tremblement de repos, LLC, HTA, syndrome cérébelleux	NA	Hétéro agressivité verbale et physique	Non	Non	I1
52	77	M	Lévétiracétam	Lévodopa/ Carbidopa, Morphine, Métoprolol, Lormétazépam, Aspirine, Hydrochlorothiazide/ Candésartan, Pantoprazole, Digoxine, Fluindione	3	Maladie de Parkinson, adénome de la prostate, colopathie, cervicalgie, lombalgie HTA	NA	Episode d'agressivité associé à des propos incohérents, agitation intense avec agressivité physique et verbale	Non	Non	I1

Annexe 5: Liste des médicaments impliqués dans la survenue d'au moins deux cas de violence physique identifiés à partir des cas de la BNPV inclus dans l'étude et leur ROR estimé selon la méthode cas - non cas

Médicaments	Nombre de cas de violence physique dans la BNPV	Nombre total des EI dans la BNPV	ROR	IC 95%
Lévétiracétam	9	2088	26,300251	[13,19 - 52,44]
Lamotrigine	4	2417	9,4790813	[3,48 - 25,85]
Escitalopram	3	2795	6,0689532	[1,92 - 19,20]
Isotrétinoïne	3	932	18,308675	[5,78 - 57,98]
Méthylphénidate	3	758	22,536104	[7,11 - 71,40]
Miansérine	3	1219	13,979327	[4,42 - 44,25]
Paroxétine	3	2370	7,1648384	[2,26 - 22,67]
Atomoxétine	2	27	449,23455	[104,81 - 1925,47]
Clobazam	2	540	20,85354	[5,12 - 84,92]
Clonazépam	2	1098	10,224929	[2,51 - 41,58]
Duloxétine	2	1238	9,0641917	[2,29 - 36,86]
Fentanyl	2	1720	6,5147767	[1,60 - 26,48]
Mémantine	2	506	22,26186	[5,46 - 90,67]
Métronidazole	2	3553	3,1401654	[0,77 - 12,76]
Montelukast	2	554	20,324069	[4,99 - 82,75]
Sertraline	2	1141	9,8380557	[2,42 - 40,01]
Tramadol	2	7680	1,4400797	[0,35 - 5,85]
Valpromide	2	562	20,033401	[4,92 - 81,57]
Zolpidem	2	2169	5,1602131	[1,27 - 20,97]

Abstract

TITLE: Drug-induced violence: Descriptive study in the French Pharmacovigilance Database

Introduction: Violence and aggressiveness is a multifactorial phenomenon with the involvement of several neurotransmitters leading then to the promoting role of some drugs in the occurrence of violence.

Aim: The main objective of our study was to describe the spontaneous reporting of violence in the French Pharmacovigilance database (FPDB). A secondary objective was to compare the drug involved in physical aggressiveness to those identified in the previous study between the 1985-2008.

Method: A retrospective descriptive study of verbal and/or physical violence reports recorded in the FPDB between 1 August 2008 and 31 December 2019 followed by a cas/non case study.

Results: Among 2,095 cases identified in the FPDB, 757 cases were analyzed. Main drugs involved were nervous system (55.7%), followed by anti-infective (10.1%) and respiratory (7.7%). Data of case/non-case analysis suggested a significant association with antiepileptics (levetiracetam, lamotrigine), psychoanaleptics (escitalopram, donepezil), analgesics (tramadol and fentanyl) and psychoanaleptics (clonamazepam, prazepam). Compared to the previous study, we find a new significant association between physical aggressiveness and antiepileptics and psychostimulants.

Conclusion: Our data underline the role of antiepileptics in the case of violent behavior reported to the Regional Pharmacovigilance Centers during the last decades. Health professional, patients and authorities should be aware about the involvement of some drugs in the occurrence of violent behavior.

Keywords: Violence, aggressiveness, Adverse Drug Reactions, iatrogenic, pharmacovigilance

AUTEUR : Lemya CHAALEL

TITRE : Violence d'origine médicamenteuse : Etude descriptive à partir de la Base Nationale de Pharmacovigilance

DIRECTEURS DE THESE : Dr Haleh BAGHERI et Dr Marie-Noëlle BEYENS

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : à Lyon, le 8 octobre 2020.

RESUME en français

Introduction : La violence et l'agressivité est un phénomène multifactoriel faisant intervenir plusieurs neuromédiateurs, d'où l'implication de certains médicaments interagissant avec ces neuromédiateurs.

Objectif Principal : décrire les notifications spontanées de violence enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV).

Objectif secondaire : comparer les classes médicamenteuses à l'origine d'agressivité physique à celles identifiées dans l'étude antérieure réalisée entre 1985-2008.

Méthode : Etude descriptive rétrospective des déclarations de violence verbale et/ou physique enregistrées dans la BNPV entre le 1er août 2008 et le 31 décembre 2019 suivie d'une étude cas/non cas.

Résultats : Parmi 2095 cas de violence identifiés sur la période d'étude, nous avons retenu 757 cas. Les médicaments les plus souvent incriminés appartiennent à la classe du système nerveux (55,7%), des anti-infectieux (10,1%) et du système respiratoire (7,7%). L'analyse cas/non cas souligne une association significative avec les antiépileptiques (lévétiracétam, lamotrigine), les psychoanaleptiques (escitalopram, donépézil), les analgésiques (tramadol et fentanyl) et les psycholeptiques (clonazépam, prazépam). Pour la violence physique, notre étude fait émerger une nouvelle association avec les antiépileptiques et les psychostimulants non décrite dans l'étude antérieure.

Conclusion : Les résultats de cette étude souligne essentiellement le rôle des antiépileptiques dans les comportements violents notifiés cette dernière décennie aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Ces données incitent à une large sensibilisation des professionnels de santé, patients et autorités, sur le rôle favorisant de certains médicaments dans les accès de violence.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière

MOTS-CLES : Violence, agressivité, effet indésirable, iatrogène, pharmacovigilance

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier - Toulouse III - Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX