



HAL
open science

Contexte de demande et intérêt de la réalisation d'un criblage toxicologique dans un service de réanimation médicale

Elsa Démarest Durand

► **To cite this version:**

Elsa Démarest Durand. Contexte de demande et intérêt de la réalisation d'un criblage toxicologique dans un service de réanimation médicale. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01225559

HAL Id: dumas-01225559

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01225559>

Submitted on 6 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2015

N°

THESE

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 05.10.2015

par

Durand Elsa (née Démarest)

Née le 21.06.1979 à Rouen

Contexte de demande et intérêt de la réalisation
d'un criblage toxicologique dans un service de
réanimation médicale

Président du jury : Professeur Bertrand Dureuil
Directeur de thèse : Docteur Steven Grangé
Membres du jury : Professeur Fabienne Tamion
Professeur Benoît Veber
Docteur Patricia Compagnon

**UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2015

N°

THESE

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 05.10.2015

par

Durand Elsa (née Démarest)

Née le 21.06.1979 à Rouen

Contexte de demande et intérêt de la réalisation
d'un criblage toxicologique dans un service de
réanimation médicale

Président du jury : Professeur Bertrand Dureuil
Directeur de thèse : Docteur Steven Grangé
Membres du jury : Professeur Fabienne Tamion
Professeur Benoît Veber
Docteur Patricia Compagnon

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui seront présentées doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ou improbation.

Au Professeur Bertrand Dureuil,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury

et du soutien que vous m'avez apporté durant ces années d'internat.

Je vous prie de trouver ici l'assurance de ma considération la plus respectueuse.

Au Professeur Fabienne Tamion,

Je vous remercie pour votre accueil dans le service de réanimation médicale.

Soyez assurée de toute ma reconnaissance et mon profond respect.

Au Professeur Benoît Veber,

Je vous remercie de votre accueil et de votre disponibilité.

Vous me faites également l'honneur de participer à ce jury.

Je vous en remercie et vous en suis pleinement reconnaissante.

Au Docteur Patricia Compagnon,

Je vous remercie de votre disponibilité
et de vos conseils éclairés sur la toxicologie analytique.

Je vous remercie de votre aide précieuse.

Qu'il me soit permis de vous exprimer ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

Au Docteur Steven Grangé,

Tu m'as fait l'honneur d'être mon directeur de thèse.

Je te remercie de l'aide précieuse que tu m'as apportée,

ainsi que pour ta disponibilité et ta gentillesse.

A mon mari, ma fille et mes parents,

Vous m'avez supportée durant ces très très longues études, je vous en remercie.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>sumombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>sumombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>sumombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>sumombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mme Danièle DEHESDIN (<i>surembre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surembre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surembre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Maïté NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation *SJ – Saint Julien Rouen*

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels ou sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Sommaire

1. Introduction	2
2. Rappels	4
2.1 Epidémiologie, principaux tableaux cliniques et traitements/antidotes des intoxications ..	4
2.1.1 Epidémiologie	4
2.1.2 Les toxidromes	6
2.1.3 Les antidotes.....	9
2.2 L'analyse toxicologique	11
2.3 Recommandations de prescription des criblages toxicologiques.....	15
3. Matériel et méthodes	17
3.1 Objectifs	17
3.2 Type d'étude.....	18
3.3 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	18
3.3.1 Critères d'inclusion	18
3.3.2 Critères d'exclusion.....	18
3.4 Caractéristiques de la population étudiée.....	19
3.5 Résultats du screening toxicologique.....	20
3.6 Contexte de demande de réalisation du criblage toxicologique.....	22
3.7 Utilité diagnostique	23
3.8 Modification de la prise en charge suite aux résultats	24
3.9 Enquête auprès des réanimations universitaires francophones	24
3.10 Méthodes statistiques utilisées	26
4. Résultats	27
4.1 Caractéristiques de la population étudiée.....	27
4.2 Molécules toxiques retrouvées	30
4.3 Contexte de demande du criblage toxicologique et concordance par rapport aux recommandations	34
4.4 Utilité diagnostique	35
4.5 Modification de la prise en charge	37
4.6 Résultats de l'enquête auprès des réanimations francophones.....	37
5. Discussion	41
6. Conclusion.....	53

1. Introduction

Les intoxications médicamenteuses sont une cause fréquente d'admission en réanimation médicale. L'évaluation diagnostique et l'introduction d'une éventuelle thérapeutique spécifique reposent essentiellement sur l'anamnèse et l'évaluation clinique.

Des dosages toxicologiques ciblés peuvent être réalisés en urgence en fonction du toxique suspecté. Leurs résultats peuvent être rapidement connus, le plus souvent dans l'heure suivante. Des progrès considérables en toxicologie analytique ont été réalisés au cours des 10 dernières années. Désormais, il est possible de rechercher parmi des échantillons biologiques (sang, urines) un panel de toxiques et de médicaments de familles différentes par comparaison à une bibliothèque de référence. Les progrès sont tellement importants que quasiment tous les toxiques peuvent être identifiés dans les milieux biologiques. Cette recherche porte le nom de criblage toxicologique ou « screening » toxicologique. Elle est réalisée dans des laboratoires de toxicologie spécialisés, souvent au sein des centres hospitaliers universitaires.

L'utilité d'une recherche systématique par criblage toxicologique n'est pas avérée et doit être réservée selon les recommandations à certaines situations cliniques, d'autant plus que cette technique a un coût certain. De plus, le traitement d'une intoxication est dans la grande majorité des cas symptomatique. Une question légitime est donc celle du rapport coût-bénéfice de cette technique. Un criblage toxicologique peut aussi être indiqué chez des patients non suspects d'intoxication volontaire mais présentant un tableau clinique ou un contexte clinique évocateur de surdosage médicamenteux. A ce jour, peu d'études ont évalué l'impact clinique de ces criblages toxicologiques.

L'objectif de ce travail de thèse est d'étudier, dans un service de Réanimation Médicale, le contexte de demande de réalisation de cet examen toxicologique, son utilité et son impact sur la prise en charge thérapeutique du patient.

2. Rappels

2.1 Epidémiologie, principaux tableaux cliniques et traitements/antidotes des intoxications

Une connaissance approfondie des données épidémiologiques concernant les principales intoxications en France, des principaux toxidromes et des antidotes est essentielle pour tout professionnel de santé. En effet la reconnaissance d'un toxidrome en concordance avec le toxique suspecté ou l'utilisation d'un antidote avec succès pourraient constituer deux critères motivant le clinicien et/ou le biologiste à ne pas réaliser de criblage toxicologique. C'est pour cette raison que ces thématiques sont développées ci-dessous avec le souci d'améliorer le rapport coût-bénéfice de cette technique.

2.1.1 Epidémiologie

En France, il n'y a pas de registre national des intoxications volontaires contrairement au Royaume Uni et aux Etats-Unis. Les connaissances épidémiologiques sont extrapolées à l'aide d'études monocentriques françaises ou étrangères.

Aux Etats-Unis, l'American Association of Poison Control Centers produit un rapport annuel concernant les substances toxiques auxquelles les américains sont exposés à partir des appels passés aux centres antipoison des différents états. Les substances toxiques pharmaceutiques les plus fréquemment rencontrées en 2013 sont par ordre de fréquence les antalgiques, les agents sédatifs et neuroleptiques, les antidépresseurs et les cardiotropes (1).

En France, la prise de médicaments psychotropes est également l'étiologie la plus fréquente. On observe actuellement une diminution des intoxications par les antidépresseurs tricycliques mais parallèlement la proportion des intoxications par les Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine (IRS) augmente (2). Une étude récente réalisée en 2011 dans le service de réanimation toxicologique du groupe hospitalier Lariboisière-Fernand-Widal-Saint Louis (Paris) retrouve qu'un toxique du système nerveux central est impliqué dans 72% des cas d'intoxication médicamenteuse. Il s'agit d'un anxiolytique ou d'un hypnotique dans 47% des cas (3). Enfin une autre étude rétrospective réalisée entre 1997 et 2008 via le Collège des Utilisateurs de Base de données en Réanimation (CUB-Réa) regroupant une trentaine de services de réanimations d'Ile de France montre également une prédominance des médicaments du système nerveux central (4).

La deuxième classe pharmaceutique la plus fréquemment en cause (6.5%) sont les médicaments à visée cardiovasculaire avec en majorité des β -bloquants, des inhibiteurs calciques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (5).

Une autre source de données épidémiologiques françaises est obtenue grâce aux centres antipoison et de toxicovigilance qui ont créé un système d'information commun. Ce fichier regroupe des cas rapportés par des particuliers et par des professionnels de santé. En 2006, la classe thérapeutique la plus fréquemment en cause est celle des psycholéptiques (45.8%) qui regroupe les antipsychotiques, les hypnotiques et les sédatifs. La deuxième classe est celle des analgésiques (13.4%). Ces données sont cependant à prendre avec précaution. La déclaration n'étant pas obligatoire, elle n'est faite que très rarement par les professionnels qui n'appellent les centres antipoison qu'en présence d'une discordance entre le tableau clinique, biologique

et le toxique supposé responsable. Ces chiffres sont donc sous-estimés de façon importante (6).

2.1.2 Les toxidromes

Les toxidromes sont un ensemble de signes cliniques, biologiques et électrocardiographiques caractéristiques de l'imprégnation d'une substance toxique. Ils ne sont pas spécifiques d'une substance et ils peuvent être incomplets ou modifiés lors d'une intoxication polymédicamenteuse (7). La connaissance de ces syndromes toxiques peut donc être une aide au diagnostic et à l'utilisation de certains antidotes.

Le syndrome opioïde

Il résulte d'une intoxication aux opiacés qui agissent comme agonistes des récepteurs μ et κ . Les manifestations cliniques sont une dépression respiratoire avec bradypnée voire apnées, une altération du niveau de conscience pouvant aller jusqu'au coma et la présence d'un myosis serré. Des manifestations cardiovasculaires comme une bradycardie et une hypotension peuvent être observées. D'autres effets indésirables des morphiniques comme les nausées, les vomissements, l'iléus et le prurit peuvent également être présents.

Les molécules responsables de ce toxidrome sont les opioïdes naturels comme de synthèse, c'est-à-dire les morphiniques à usage thérapeutique (morphine, oxycodone, codéine, fentanyl), les médicaments de substitution (buprénorphine, méthadone) et les stupéfiants comme l'héroïne.

Le syndrome de myorelaxation

L'action pharmacologique du toxique intervient au niveau des récepteurs GABAergiques et provoque une action anxiolytique, myorelaxante, sédatrice et anticonvulsivante.

Les effets neurologiques se manifestent par une somnolence allant jusqu'au coma calme, hypotonique, hyporéflexique et sans signe de localisation. Les manifestations cardiovasculaires sont une hypotension artérielle accompagnée de tachycardie ou de bradycardie.

Les molécules incriminées dans ce syndrome toxique sont les benzodiazépines, les benzodiazépines apparentées (zopiclone, zolpidem), les barbituriques, les carbamates et les alcools.

Le syndrome anticholinergique

Ce syndrome résulte du blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques.

Les patients intoxiqués présentent des effets neuropsychiques à type de confusion, d'hallucinations, de coma, d'agitation, de convulsions, l'apparition d'une mydriase et de troubles neurovégétatifs : sécheresse des muqueuses, rétention d'urine, constipation et tachycardie sinusale.

Les molécules responsables de ce syndrome sont les antidépresseurs tri et tétracycliques, les phénothiazines, la quinidine, les antiparkinsoniens, l'atropine et les antihistaminiques.

Le syndrome stabilisant de membrane

L'effet stabilisant de membrane entraîne une cardiotoxicité avec effet chronotrope, inotrope et dromotrope négatif et une hypotension par vasodilatation artérielle. Les signes électrocardiographiques débutent par un aplatissement des ondes T, un allongement du QT et

un élargissement des QRS pour aboutir à une bradycardie ou à des troubles du rythme ventriculaire pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque. Ces troubles cardiaques sont d'autant plus précoces si un syndrome du QT long ou une hypokaliémie sont présents.

Les molécules responsables sont les antidépresseurs tricycliques, les antiarythmiques de classe I (quinidine, lidocaïne, propafénone, flécaïnide), les β -bloquants, la chloroquine, la cocaïne, la carbamazépine et les phénothiazines. Pour les antidépresseurs tricycliques et les phénothiazines, ce syndrome s'ajoute au syndrome anticholinergique.

Le syndrome sympathomimétique ou adrénergique

Les troubles observés sont liés à la stimulation des récepteurs β et/ou α adrénergiques.

Les manifestations neurologiques sont liées aux effets psychostimulants : tremblements, agitation, convulsions. Elles sont accompagnées de troubles neurovégétatifs : hyperthermie, sueurs, mydriase. Au niveau cardiovasculaire sont observés une tachycardie, une hypo ou une hypertension voire une insuffisance coronarienne ou des troubles du rythme ventriculaire. Des manifestations métaboliques peuvent être présentes : hyperglycémie, acidose métabolique lactique et hypokaliémie.

Les toxiques incriminés sont les xanthines (théophylline et caféine), le salbutamol, les amphétamines, la cocaïne à faible dose, le LSD.

Le syndrome d'hyperthermie maligne

Les circonstances d'apparition sont diverses : anesthésie générale, prise thérapeutique de neuroleptique ou intoxication.

Les signes cliniques comprennent une hyperthermie, des troubles de la conscience, une hypertonie des 4 membres ou une rigidité des muscles cervicaux. Au niveau biologique une rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë et hyperkaliémie se rencontre fréquemment.

Les 3 molécules potentiellement responsables sont les halogénés, l'ecstasy, et les neuroleptiques.

Le syndrome sérotoninergique

Il résulte d'une augmentation au niveau cérébral de l'activité sérotoninergique se manifestant au niveau neurologique par une agitation, une confusion, des hallucinations, un syndrome pyramidal, des myoclonies ou des tremblements voire des convulsions, un coma. Des troubles neurovégétatifs y sont associés : mydriase, sueurs, tachycardie, tachypnée, hyperthermie, frissons.

Les molécules incriminées sont les inhibiteurs de la mono amine oxydase, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, le lithium, les antidépresseurs tricycliques et l'ecstasy.

2.1.3 Les antidotes

Seuls 2 antidotes seront développés ici : le flumazénil et la naloxone car ils permettent parfois de confirmer le diagnostic étiologique d'une intoxication évoquée grâce aux arguments anamnestiques et clinico-biologiques et dans ce cas d'éviter le recours à des analyses toxicologiques (8).

- Le flumazenil : Anexate®

Le flumazenil est l'antidote des benzodiazépines, son action s'étend également aux molécules apparentées comme le zolpidem et le zopiclone.

Cet antidote permet une réversion de l'effet dépressur respiratoire et des troubles de la conscience.

Les 2 principales complications sont les convulsions, surtout lorsque l'intoxication est conjointe aux antidépresseurs tricycliques, et la récurrence des manifestations sédatives.

La posologie comprend une titration avec des bolus de 0,3 mg toutes les minutes jusqu'à l'obtention de signes de réveil ou d'une dose cumulée de 2 mg. Une perfusion continue de 0,1 à 0,4 mg/h peut être mise en place pour entretenir le réveil.

- La naloxone : Narcan®

La naloxone est l'antidote des morphiniques, elle agit par antagonisme compétitif des récepteurs morphiniques principalement de type μ . Son action se manifeste en 2 à 3 minutes par un réveil, une augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoire, une dilatation pupillaire. Cet effet n'est cependant que transitoire et une remorphinisation secondaire peut apparaître nécessitant après le bolus initial de 0,4 à 2 mg une dose d'entretien de 2/3 du bolus initial par heure.

2.2 L'analyse toxicologique

Actuellement, il n'est pas possible de détecter, d'identifier et de quantifier toutes les substances d'intérêt toxicologique grâce à une seule technique analytique. Pour être exhaustive, une recherche toxicologique associe une étape pré-analytique de recueil d'informations cliniques à l'étape purement analytique constituée le plus souvent de plusieurs techniques complémentaires. Le recueil de l'anamnèse et la discussion avec le clinicien constituent une étape très importante de l'analyse puisqu'ils permettent au biologiste de décider des priorités de l'analyse et d'orienter la recherche et le choix des tests à mettre en œuvre.

Dans un premier temps, des tests de dépistages immunochimiques simples et rapides, sanguins et/ou urinaires (antidépresseurs tricycliques, benzodiazépines, amphétamines, opiacés, cocaïniques, cannabinoïdes) peuvent permettre d'apporter une première orientation qualitative. Ils doivent cependant être utilisés avec précaution puisqu'ils peuvent conduire à des résultats faussement négatifs par défaut de détection de certaines molécules (zolpidem, zopiclone, antidépresseurs sérotoninergiques...) ou peuvent au contraire générer des réponses faussement positives (carbamazépine et antidépresseurs). Des analyses immunochimiques quantitatives ciblées (paracétamol, digoxine, lithium, phénobarbital...) peuvent également être demandées et obtenues rapidement devant des signes d'intoxication à ces substances.

La deuxième étape de la recherche, appelée "screening" ou criblage toxicologique, nécessite plus de temps et consiste à mettre en œuvre des techniques permettant d'identifier avec la meilleure spécificité possible les substances consommées. Si celles-ci sont présentes à des concentrations potentiellement toxiques, un dosage quantitatif est réalisé. Les techniques

utilisées combinent des étapes de préparation de l'échantillon (extraction des molécules par des solvants puis concentration par évaporation, précipitation des protéines...) à une étape de séparation des molécules par chromatographie (liquide ou gazeuse) et à des modes de détection variés (détecteur à barrette de diodes, spectromètre de masse simple ou en tandem) qui permettent une identification la plus fiable possible par comparaison des spectres obtenus à des bibliothèques de référence.

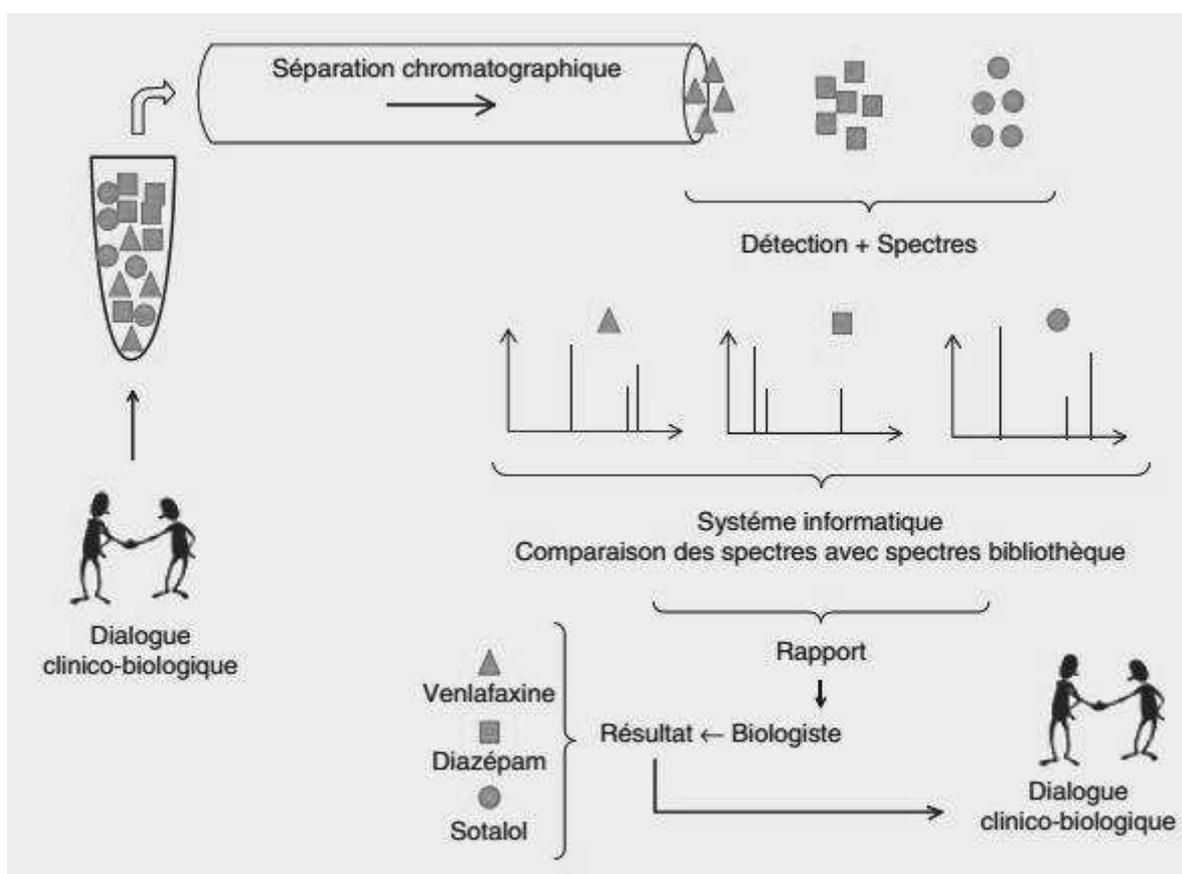


Schéma 1 : Principe du screening toxicologique par chromatographie et spectrométrie de masse (9)

La technique de criblage utilisée au CHU de Rouen repose sur la chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CLHP-SM/SM). Très

schématiquement après séparation chromatographique, le premier analyseur de masse sélectionne les ions d'intérêt qui sont ensuite fragmentés dans une cellule de collision pour former des ions fragments qui sont finalement analysés dans le second analyseur conduisant à l'obtention de spectres de masse des molécules présentes dans l'échantillon qui seront comparés, grâce à des logiciels, à une bibliothèque de spectres constituée de plusieurs classes médicamenteuses et de stupéfiants.

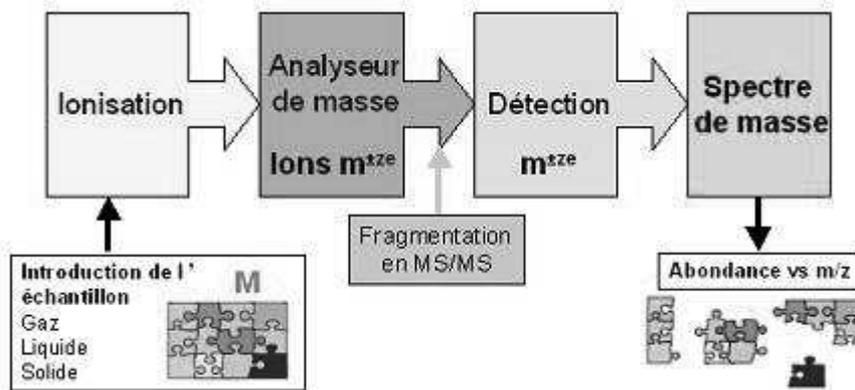


Schéma 2 : Principe d'un spectromètre de masse (10)

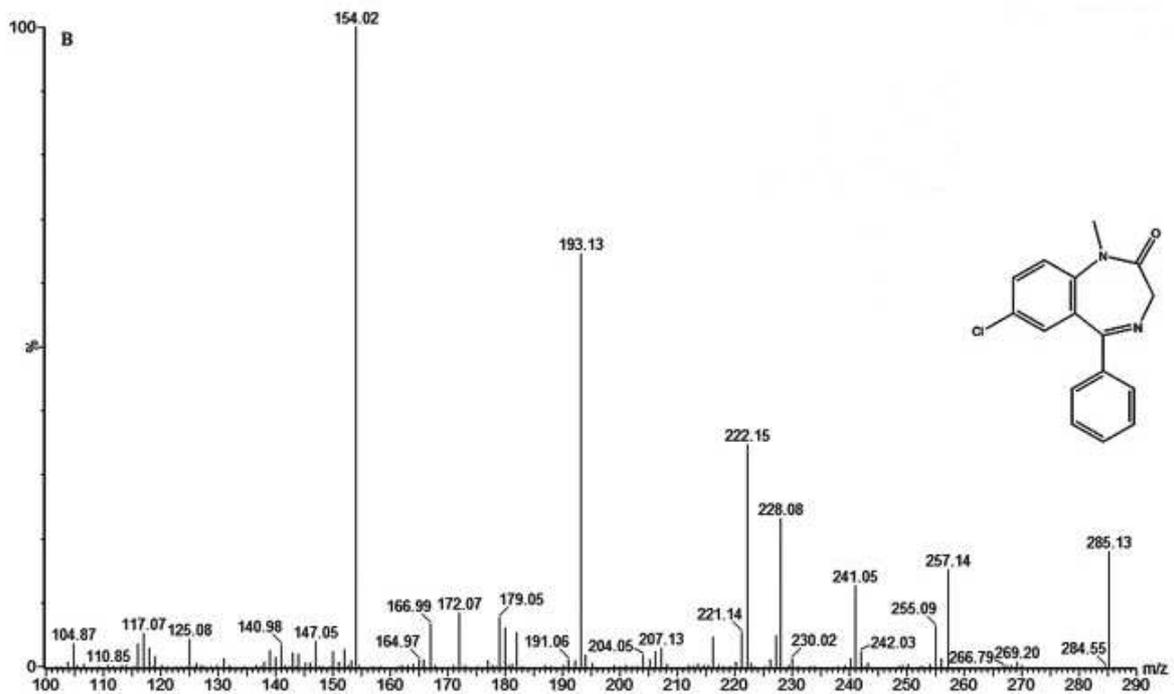


Schéma 3 : Exemple du spectre de masse du Diazepam

La méthode utilisée au laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie du CHU de Rouen, combine une approche qualitative et une approche quantitative qui permet une estimation des concentrations des molécules identifiées. Ces estimations quantitatives sont confrontées à des bases de données afin de déterminer si ces concentrations sont d'ordre toxiques et si c'est le cas, un dosage est déclenché.

2.3 Recommandations de prescription des criblages toxicologiques

Les dernières recommandations françaises datent de 2012 (9) et proviennent d'un groupe de travail pluridisciplinaire constitué de membres de la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA), de la Société Française de Biologie Clinique (SFBC), de la Société de Toxicologie Clinique (STC), de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), de la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) et du Collège National de Biochimie (CNBH). Elles portent comme intitulé « Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves » et se sont notamment intéressées à l'apport récent des techniques de criblage toxicologique.

Les prélèvements à visée conservatoire (sérothèque et urothèque) doivent être systématiques chez tous les patients suspects d'intoxication. Le sang est le milieu biologique où les concentrations sont reliées à la toxicité clinique. La recherche urinaire peut cependant être très utile dans le cas de molécules dont le passage sanguin est extrêmement fugace comme les stupéfiants qui ont une demi-vie très brève. Elle est aussi intéressante pour les molécules consommées dans les 24 à 48 heures précédentes (11). Les échantillons doivent être conservés pendant une semaine afin de pouvoir réaliser une recherche toxicologique plus complète en cas de modification de la symptomatologie ou d'évolution défavorable. Leur analyse ne doit pas être systématique, le criblage toxicologique est réalisé lorsque l'évolution clinique et les examens complémentaires ne sont pas compatibles avec l'anamnèse et le toxidrome initial. Il est également recommandé en cas de défaillance hémodynamique, de coma inexpliqué surtout lorsqu'il existe des convulsions.

Il n'y a pas actuellement de score toxicologique de gravité validé pour déterminer la sévérité d'une intoxication médicamenteuse (12).

3. Matériel et méthodes

3.1 Objectifs

L'objectif principal est l'évaluation dans un service de Réanimation Médicale de la proportion de patients chez qui le criblage toxicologique a été utile et/ou a modifié la prise en charge thérapeutique.

L'utilité diagnostique a été définie comme suit : découverte d'une étiologie toxique ou d'une molécule non soupçonnée au départ, infirmation d'une cause toxique chez un patient suspect d'une intoxication.

Objectifs secondaires

- Préciser l'épidémiologie locale des intoxications volontaires ou involontaires ayant bénéficié d'un screening toxicologique et nécessitant une hospitalisation en Réanimation Médicale
- Préciser le contexte de demande de réalisation du criblage toxicologique (absence d'orientation diagnostique, suspicion d'une étiologie toxique)
- Evaluer les pratiques de réalisation des criblages toxicologiques dans un échantillon de services de Réanimation universitaires francophones grâce à une enquête via courrier électronique
- Evaluer les habitudes de prescription du criblage toxicologique du service de Réanimation Médicale en regard des recommandations actuelles.

3.2 Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique réalisée dans le service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen.

3.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

3.3.1 Critères d'inclusion

Les patients majeurs ayant bénéficié d'un criblage toxicologique sur une période de 2 ans (entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2014) ont été inclus, quel que soit le motif d'admission. La liste des patients a été obtenue grâce au laboratoire de toxicologie.

3.3.2 Critères d'exclusion

Les patients ayant bénéficié d'un criblage toxicologique mais hospitalisés dans d'autres services (Service d'Accueil et d'Urgence, Pédiatrie, Réanimation Chirurgicale) ont été exclus.

3.4 Caractéristiques de la population étudiée

Pour chaque patient, les caractéristiques démographiques ont été relevées : âge, sexe, antécédents notamment psychiatriques (syndrome dépressif, schizophrénie, toxicomanie, troubles bipolaires, éthylisme chronique), traitement habituel.

Le score de gravité à 24 heures de l'entrée en réanimation (score IGS 2) a été relevé pour chaque patient, ainsi que la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation et la survie à l'issue du séjour en réanimation.

Les motifs d'hospitalisation ont été regroupés en 4 classes : coma toxique, défaillance hémodynamique y compris arrêt cardiaque, autre étiologie de coma (coma d'étiologie indéterminée, syndrome malin des neuroleptiques et état de mal convulsif), anomalies biologiques (acidose métabolique, insuffisance rénale, dysnatrémie, dyscalcémie, intoxication au lithium).

Afin d'appréhender si tous les patients ayant un diagnostic d'intoxication lors du séjour en réanimation bénéficiaient d'un screening toxicologique, une recherche informatique ayant comme codage de diagnostic principal ou secondaire « intoxication » quelle que soit la molécule a été effectuée. Le codage diagnostic est celui de la Classification Internationale des Maladies (CIM 10) et la recherche a inclus les codes T36 à T50 (Intoxications par des médicaments et substances biologiques), F32.2A (Dépression sévère ayant entraîné une tentative d'autolyse), X60 à X64 (caractère volontaire de l'intoxication) et X40 à X44 (caractère accidentel de l'intoxication).

3.5 Résultats du screening toxicologique

Les molécules retrouvées dans le plasma et les urines ont été relevées. Une analyse quantitative a également été réalisée. Nous avons relevé si le dosage du toxique retrouvé était en zone thérapeutique ou toxique.

La date des prélèvements conservatoires par rapport à la date d'admission a été relevée.

Les molécules pouvant être détectées et quantifiées par le screening toxicologique au CHU de Rouen sont détaillées dans l'annexe 1.



Centre Hospitalier Universitaire de Rouen

Hôpitaux de Rouen

Service de Pharmacologie-Pr C. THUILLEZ
Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie

Institut de Biologie Clinique
76031 Rouen Cedex, France

Dr P. Compagnon
Dr F. Lamoureux

téléphone : 02 32 88 90 34
télécopie : 02 32 88 90 49

Liste des substances recherchées dans les urines ou le plasma par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS)

- Substances détectables au seuil de 10 ng/ml :

6-Monoacétyl-morphine (6-MAM, métabolite de l'héroïne), 7-Aminoclonazepam, 7-Aminoflunitrazepam, Acebutolol, Alimemazine, Alphahydroxymidazolam, Alprazolam, Amisulpride, Amitriptyline, Amlodipine, Amphetamine, Aripiprazole, Atenolol, Atropine, Benzoylécgonine (métabolite de la cocaïne), Bisoprolol, Bromazepam, Buprenorphine, Buprénorphine-glucuronide (métabolite de la buprénorphine), Carvedilol, Cetirizine, Chlordiazépoxyde, Chloroquine, Citalopram, Clobazam, Clomipramine, Clonazepam, Clozapine, Cocaethylene (métabolite de la cocaïne), Cocaine, Codeine, Colchicine, Cyamemazine, Désipramine, Diazepam, Dihydrocodeine, Diphenhydramine, Dosulépine, Doxépine, Doxylamine, Duloxétine, EDDP (métabolite de la méthadone), Estazolam, Ethylmorphine (codéthylène), Fentanyl, Flécaïne, Fluconazole, Flunitrazepam, Fluoxétine, Fluvoxamine, Gliclazide, Glipizide, Glimépiride, Haloperidol, Hydromorphone, Hydroxyzine, Imipramine, Indapamide, Ketamine, Labétolol, Lamotrigine, Levomepromazine, Lidocaïne, Lorazepam, Lormetazepam, Loxapine, Maprotiline, MBDB / MDA / MDEA / MDMA / Mephedrone / Metamphetamine (amphétaminiques), Meprobamate, Methadone, Miansérine, Midazolam, Milnacipran, Mirtazapine, Morphine, Nadolol, Néбиволол, Nitrazepam, Norbuprenorphine, Norclomipramine, Norclozapine, Norcodéine, Nordiazepam, Norfentanyl, Norkétamine, Norpropoxyphène, Nortriptyline, Olanzapine, Oxazepam, Oxprénolol, Oxycodone, Paroxétine, Pholcodine, Pindolol, Posaconazole, Prométhazine, Propoxyphène, Propranolol, Quinine, Remifentanyl, Risperidone, Ropivacaine, Scopolamine, Sertraline, Sotalol, Sufentanyl, Temazepam, Tetrazepam, Tianéptine, Tramadol, Triazolam, Trimipramine, Urapidil, Venlafaxine, Verapamil, Voriconazole, Warfarine, Zolpidem, Zopiclone.

- Substances détectables au seuil de 100 ng/ml :

Hydroxy-itraconazole, Norbuprénorphine-glucuronide (métabolite de la buprénorphine), Posaconazole, 11-hydroxy-THC / THC-COOH (métabolites du THC).

Annexe 1 : liste des molécules détectées par screening toxicologique

Les molécules détectées sont à la fois des médicaments et des substances addictives. De nombreuses familles de substances thérapeutiques peuvent être retrouvées : benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques ou inhibiteurs de recapture de la sérotonine, neuroleptiques, morphiniques, β -bloquants, antihypertenseurs, antiarythmiques, anesthésiques locaux, sulfamides hypoglycémiants, antihistaminiques. A noter, les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), les Antagonistes du Récepteur de l'Angiotensine 2 (ARA2), certains neuroleptiques récemment commercialisés, certains antiépileptiques de nouvelle génération ne font pas pour l'instant partie de la liste des molécules recherchées.

Afin d'établir une épidémiologie locale du service en terme d'intoxication, les substances ne pouvant être détectées par screening toxicologique mais pouvant être dosées par d'autres méthodes ont été prises en compte dans le compte des molécules retrouvées.

3.6 Contexte de demande de réalisation du criblage toxicologique

La demande de réalisation du criblage toxicologique sur les prélèvements conservatoires ne fait pas appel au remplissage d'une demande formalisée. Le laboratoire effectue cette technique après appel téléphonique et entretien entre le clinicien et le biologiste; le contexte clinique est consigné par le biologiste par écrit sur une fiche interne au laboratoire. Le contexte de demande a été évalué grâce à l'anamnèse lors de l'admission du patient et au motif d'hospitalisation ; une cotation binaire a été utilisée : absence d'orientation diagnostique ou suspicion d'une étiologie toxique.

Les patients ayant bénéficié de ce dosage ne sont donc pas uniquement des patients dont le motif d'hospitalisation est une intoxication médicamenteuse mais aussi des patients présentant

un coma inexpliqué, une défaillance hémodynamique ou toute autre défaillance pouvant être en rapport avec un surdosage médicamenteux quelle qu'en soit la cause (insuffisance rénale, insuffisance hépatique).

3.7 Utilité diagnostique

La notion d'utilité diagnostique est une notion difficile à appréhender et très subjective.

Les résultats ont été considérés comme utiles quand ils permettaient de découvrir une étiologie toxique ou une molécule non soupçonnée au départ ou quand ils infirmaient une cause toxique au tableau clinique chez un patient suspect d'une intoxication.

Le screening toxicologique a été considéré comme inutile au diagnostic quand l'étiologie toxique a été découverte lors d'une demande de dosage spécifique de certaines molécules non recherchées dans le criblage toxicologique mais ayant fait l'objet d'un dosage ciblé par méthode immunochimique quantitative comme pour la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, le lithium ou l'éthylène glycol.

Une façon indirecte d'estimer l'utilité diagnostique des criblages toxicologiques a été de relever si leurs résultats étaient mentionnés dans les comptes rendus de sortie de Réanimation Médicale.

3.8 Modification de la prise en charge suite aux résultats

La modification de la prise en charge comprend la mise en œuvre de moyens thérapeutiques spécifiques (épuration extrarénale, antidotes spécifiques) dont l'objectif est l'épuration du toxique mis en évidence grâce aux résultats du screening toxicologique. Les transferts vers un service spécialisé (réanimation cardiaque) ou la mise en place d'une assistance circulatoire sont également considérés comme une modification de l'attitude thérapeutique suite aux résultats.

3.9 Enquête auprès des réanimations universitaires francophones

Un questionnaire court (annexe 2) comportant 6 questions a été envoyé via courrier électronique aux praticiens des services de réanimation universitaire francophone (membres de la SRLF). Un seul praticien de chaque service était invité à répondre pour appréhender les habitudes de prescription de screening toxicologique au sein du service.

Utilisation des criblages toxicologiques en réanimation

Enquête sur les pratiques dans votre service, en 6 questions

Faites-vous systématiquement des prélèvements conservatoires (sang et/ou urine) quand vous suspectez une intoxication ?

- Toujours
- Jamais
- Selon la clinique

Faites-vous systématiquement des prélèvements conservatoires (sang et/ou urine) devant un coma d'étiologie indéterminée?

- Toujours
- Jamais
- Selon la clinique

Demandez-vous de techniquer ces prélèvements pour effectuer un screening toxicologique ?

- Toujours
- Jamais
- En fonction du contexte clinique

Si vous demandez de techniquer ces prélèvements, sur quels arguments ?

- Absence d'étiologie au tableau clinique
- Suspicion d'intoxication
- Exclusion d'intoxication
- A des fins médico-légales

Délai d'obtention des résultats ?

- < 24h
- > 24h

Avez-vous l'impression que les résultats obtenus modifient votre attitude thérapeutique ou redressent un diagnostic ?

- Jamais
- Rarement
- Souvent
- Toujours

Annexe 2 : Questionnaire sur les pratiques de criblage toxicologique en réanimation

3.10 Méthodes statistiques utilisées

Pour les statistiques descriptives les données ont été exprimées en moyenne \pm déviation standard.

Pour la comparaison de 2 proportions observées, le test du X^2 a été utilisé avec un risque de première espèce fixé à 5%.

4. Résultats

4.1 Caractéristiques de la population étudiée

Le diagramme des flux des patients est représenté dans la figure 1

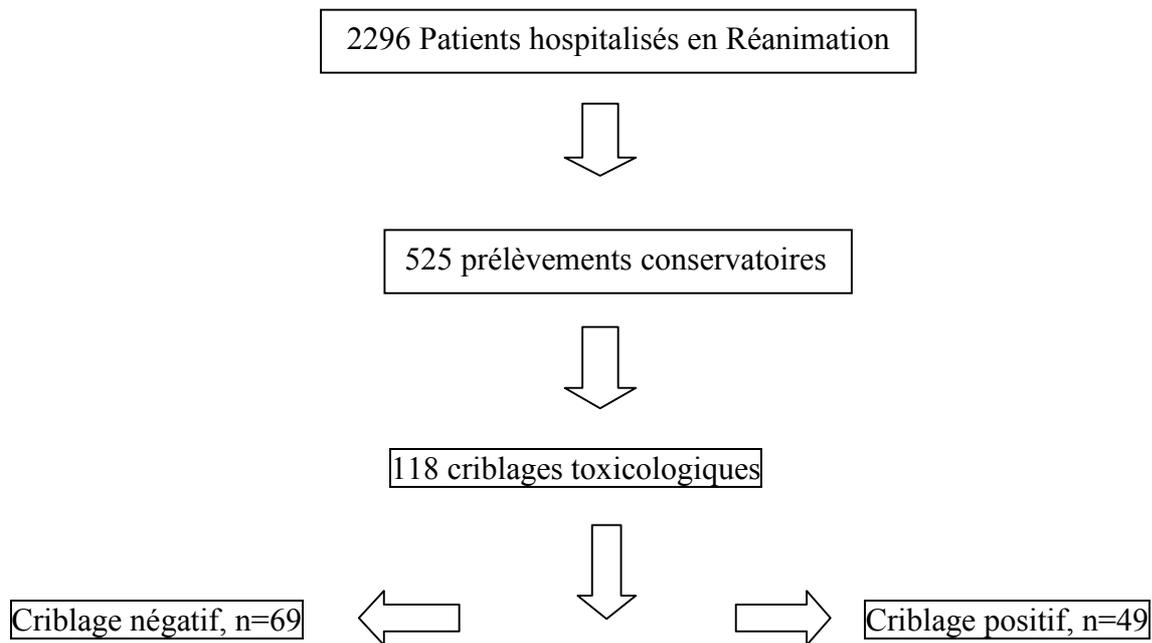


Figure 1 : Diagramme de flux des patients (Période du 01/01/2013 au 31/12/2014)

Les patients admis en Réanimation Médicale et ayant bénéficié d'un screening toxicologique quel que soit le motif d'admission sont au nombre de 118. Les caractéristiques démographiques de ces 118 patients sont représentées dans le Tableau 1.

Ratio homme/femme	1,5/1
Age moyen	50±15 ans
Score IGS 2 moyen	49±21
Durée moyenne d'hospitalisation	8,2±7,8 jours
Antécédents psychiatriques	79%
Taux de ventilation invasive	82%
Durée moyenne de ventilation invasive	5±6,2 jours

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

En 2 ans, des prélèvements conservatoires (sang et/ou urines) ont été réalisés chez 525 patients admis en réanimation médicale (265 prélèvements conservatoires en 2014 et 260 en 2013) mais n'ont fait l'objet d'un criblage toxicologique que chez 118 patients, ce qui correspond à une demande de réalisation de criblage toxicologique dans environ 1 cas sur 5 (22%).

Les motifs d'hospitalisation des patients sont représentés dans la figure 2

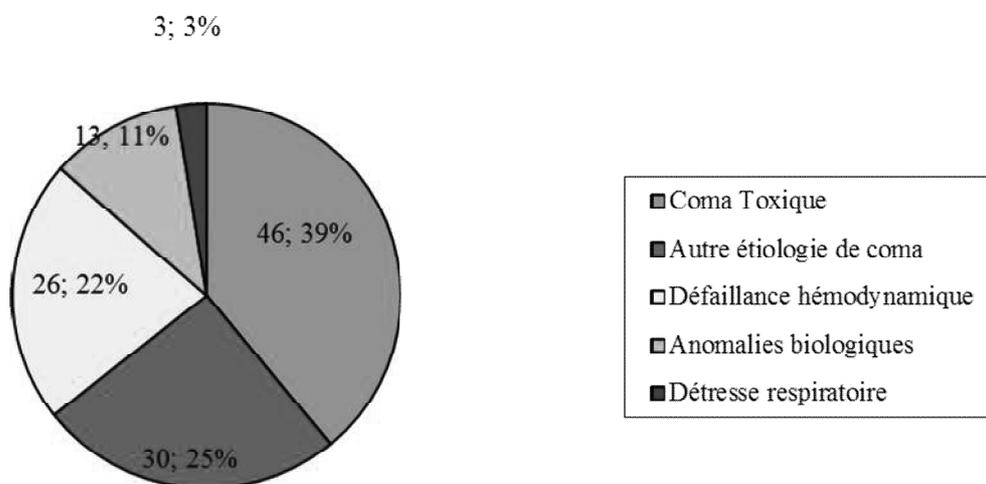


Figure 2 : Effectifs et fréquences des motifs d'admission des patients ayant bénéficié d'un screening toxicologique

Au cours du séjour en réanimation, 15 patients sont décédés (14%).

8 patients décédés ne présentaient pas d'intoxication médicamenteuse; les causes d'hospitalisation de ces patients étaient :

- un arrêt cardiorespiratoire sur cardiopathie
- un arrêt cardiorespiratoire hypoxique
- un choc septique
- une détresse respiratoire
- un coma acidocétosique
- deux états de choc cardiogénique
- un coma fébrile

2 patients sont décédés dans les suites d'un arrêt cardiaque sur prise d'héroïne ou de cocaïne.

3 décès sont imputés à une défaillance hémodynamique suite à une intoxication médicamenteuse volontaire avec respectivement comme molécules incriminées : un Inhibiteur de Recapture de Sérotonine, une benzodiazépine associée à un morphinique et un inhibiteur calcique.

1 patiente est décédée d'un accident vasculaire cérébral compliquant un coma toxique résultant d'une prise d'inhibiteur de recapture de sérotonine.

1 patiente est décédée suite à un arrêt cardiorespiratoire lors d'une inhalation après prise de neuroleptique et de benzodiazépines.

Sur la période de 2 ans, 243 patients ont présenté un diagnostic principal ou secondaire d'intoxication lors de leur séjour dans le service de Réanimation Médicale ; parmi ces patients 56 ont bénéficié d'un screening toxicologique soit 23%.

4.2 Molécules toxiques retrouvées

Chez 61 patients, un ou plusieurs xénobiotiques ont été retrouvés à des concentrations toxiques à l'occasion du criblage toxicologique ou lors d'un dosage spécifique hors criblage toxicologique. 24 patients présentaient au moins 2 molécules avec des taux plasmatiques toxiques.

88 molécules ont été retrouvées à des concentrations toxiques et ont été classées en 4 catégories en fonction de leurs principales actions : médicaments agissant sur le système

nerveux central, médicaments cardiotropes, substances récréatives ou addictives et substances du système respiratoire (antihistaminiques).

Leurs fréquences sont représentées dans la figure 3.

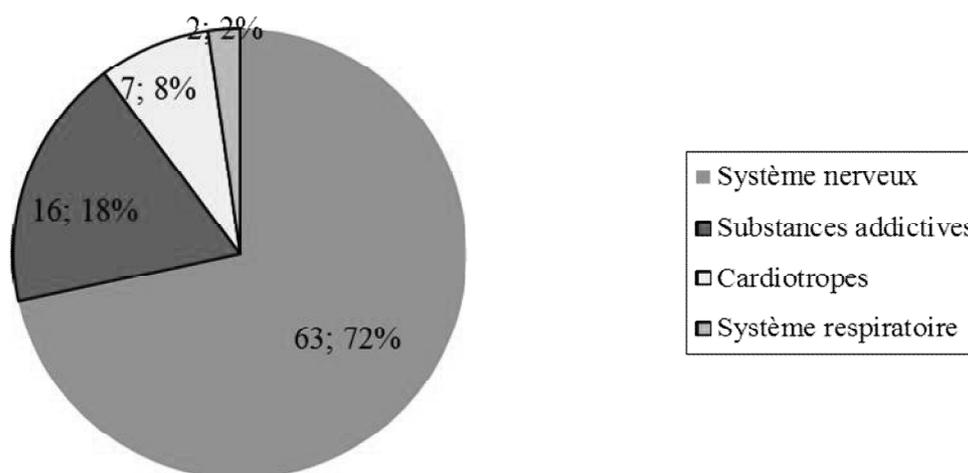


Figure 3 : Effectifs et fréquences des classes thérapeutiques retrouvées

- *Médicaments du système nerveux*

La majorité des toxiques retrouvés ayant un tropisme particulier pour le système nerveux central sont les benzodiazépines : 25 occurrences sur 63 (40%).

Benzodiazépines	25/63
Neuroleptiques	10/63
Antidépresseurs tricycliques	6/63
Morphiniques	5/63
Inhibiteurs de Recapture Spécifique de la Sérotonine	5/63
Myorelaxant : baclofène	4/63
Barbituriques : phénobarbital	3/63
Lithium	2/63
Antiépileptique : phénytoïne, carbamazépine	2/63
Ethylène glycol	1/63

Tableau 2 : Répartition des substances agissant sur le système nerveux

- *Cardiotropes*

Seules 3 familles sont retrouvées dans le dépistage toxicologique

β -bloquants	4/7
Inhibiteurs calciques	2/7
Anti-arythmiques	1/7

Tableau 3 : Répartition des substances cardiotropes

- *Substances récréatives ou addictives*

Cocaïne	5/16
Héroïne	5/16
Méthadone	3/16
Buprénorphine	1/16
Ecstasy	1/16
Cannabis	1/16

Tableau 4 : Répartition des substances agissant sur le système nerveux

Les prélèvements conservatoires étaient réalisés le jour ou le lendemain de l'admission chez 97% des patients.

Pour 58 % des patients le screening toxicologique était en accord avec au moins un des toxiques ingérés supposés.

4.3 Contexte de demande du criblage toxicologique et concordance par rapport aux recommandations

Parmi les patients ayant bénéficié d'un screening toxicologique, le contexte de demande était dans 42% (49/118) des cas une absence d'orientation diagnostique et dans 58% (69/118) des cas une suspicion d'une étiologie toxique.

Les recommandations de 2012 stipulent de ne réserver le criblage toxicologique qu'aux patients présentant une évolution clinique et des examens complémentaires incompatibles avec le toxidrome initial et l'anamnèse ainsi qu'en cas de défaillance circulatoire ou de coma inexplicé surtout accompagné de convulsions. Ces conditions sont présentes chez 57 patients sur 118 ce qui représente un taux d'application des recommandations de 48 %.

Les principaux motifs de prescription hors recommandations étaient des comas toxiques avec une anamnèse et un toxidrome concordants (54%), des chocs septiques (8%) et des acidoses métaboliques (8%).

4.4 Utilité diagnostique

Nous avons jugé le résultat toxicologique utile au diagnostic chez 32 patients sur 118 (27%).

Pour ces 32 patients, l'utilité diagnostique a été répartie comme suit :

- découverte d'étiologie toxique ou d'un toxique non évoqué initialement pour 24 patients (20% des patients de la cohorte).
- exclusion d'étiologie toxique alors qu'elle était suspectée initialement chez 8 patients (7% des patients de la cohorte).

L'utilité diagnostique en fonction du contexte de demande de screening est représentée dans le tableau 5.

Utilité Contexte	Confirmation intoxication	Exclusion intoxication	Découverte étiologie toxique	Autres toxiques retrouvés	Résultats hors criblage
Absence d'orientation N=49	0	36 (73%)	13 (27%)	0	0
Suspicion d'intoxication N=69	36 (52%)	8 (12%)	0	11 (16%)	12 (17%)

Tableau 5 : Utilité diagnostique en fonction du contexte de demande de screening

Les résultats hors criblage correspondent aux patients ayant bénéficié d'un dosage ciblé de substances non présentes dans la liste des molécules recherchées lors du criblage toxicologique. Par ailleurs, 2 patients suspects d'une intoxication au Xéroquel® ont été exclus de ce tableau car la quétiapine n'a pas été recherchée par le screening toxicologique ni par un dosage spécifique.

Parmi les 36 patients chez qui la suspicion d'intoxication est avérée, la confirmation de l'étiologie toxique pour 11 patients n'a pas été affirmée par la présence du toxique supposé en concentration toxique mais en concentration thérapeutique. En effet, pour ces patients c'est surtout l'effet additif ou synergique des toxiques qui a pu expliquer le tableau clinique. De plus, les prélèvements conservatoires destinés au criblage toxicologique ont parfois été réalisés à J1 de l'admission pouvant expliquer la baisse des concentrations plasmatiques.

L'utilité diagnostique entre les comas toxiques et les autres étiologies de coma a été comparée et est représentée dans le tableau 6.

Utilité diagnostique	positive	négative	total
Coma toxique	15	31	46
Autre étiologie de coma	8	22	30

Tableau 6 : Utilité diagnostique en fonction du type de coma lors de l'admission

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative ($p=0.65$) en terme d'utilité diagnostique du screening toxicologique entre les patients hospitalisés pour coma toxique et ceux hospitalisés pour une autre étiologie de coma.

Dans les comptes rendus de sortie de Réanimation Médicale, les résultats de screening toxicologiques étaient mentionnés dans 57 cas sur 118 (48 %). Parmi les 57 patients pour qui

le screening a été demandé en accord avec les recommandations, le compte rendu mentionnait le résultat dans 35 cas (61%). En revanche, quand le criblage toxicologique était réalisé hors recommandations, le compte rendu d'hospitalisation ne mentionnait le résultat que dans 36% des cas.

4.5 Modification de la prise en charge

Aucun patient n'a bénéficié d'une modification de la prise en charge après la réception des résultats du criblage toxicologique. Le traitement était avant tout symptomatique et n'a pas fait appel à une prise en charge spécifique qui aurait eu pour but l'épuration du toxique incriminé.

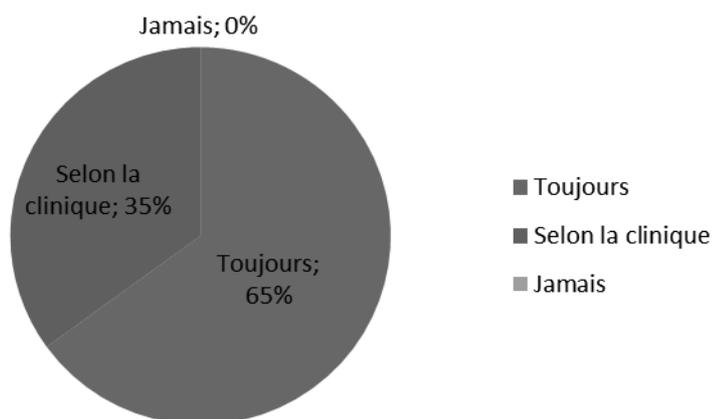
Dans notre cohorte, la mise en place d'une assistance circulatoire et le transfert vers la Réanimation Chirurgicale Cardiaque concernaient 5 patients et sont intervenus très tôt dans la prise en charge, avant que les résultats du screening toxicologique ne soient connus.

4.6 Résultats de l'enquête auprès des réanimations francophones

14 services de réanimation ont répondu à cette enquête parmi les 60 questionnaires envoyés.

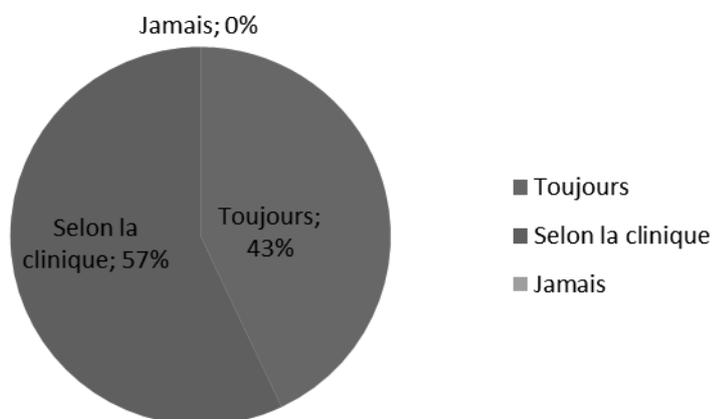
Question 1 : Faites-vous systématiquement des prélèvements conservatoires (sang et/ou urine) quand vous suspectez une intoxication ?

65% des services réalisent toujours des prélèvements conservatoires à l'entrée en réanimation chez un patient suspect d'intoxication ; 35% le font selon la clinique.



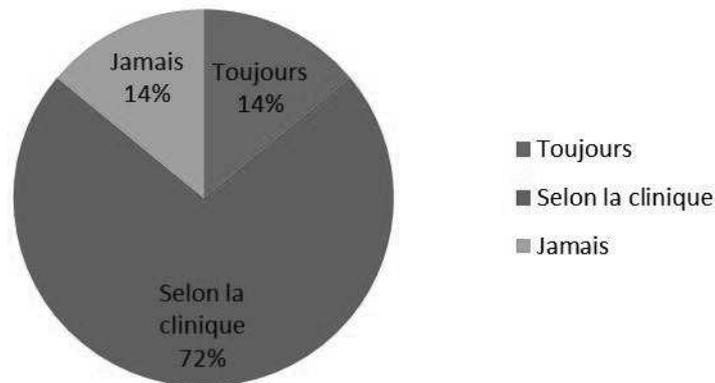
Question 2 : Faites-vous systématiquement des prélèvements conservatoires (sang et/ou urine) devant un coma d'étiologie indéterminée ?

Devant une hospitalisation pour un coma d'étiologie indéterminée, 43 % des services réalisent systématiquement des prélèvements conservatoires et 57% le font selon la clinique.



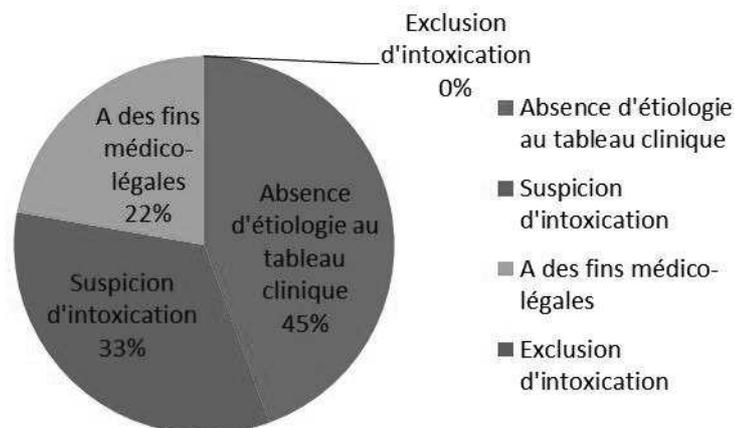
Question 3 : Demandez-vous de techniquer ces prélèvements pour effectuer un screening toxicologique ?

Un screening toxicologique est systématiquement demandé pour 14% des services, selon la clinique pour 72% et n'est jamais réalisé dans 14% des réanimations.



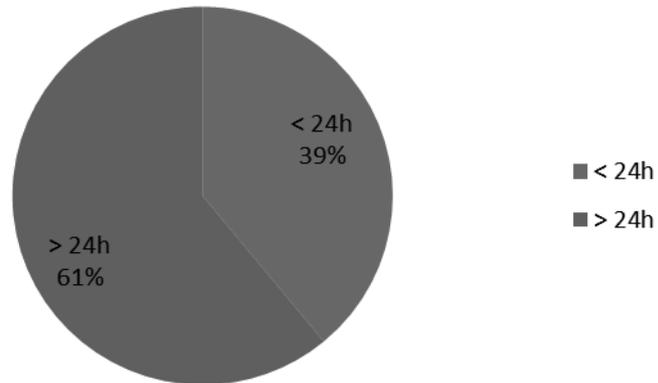
Question 4 : Si vous demandez de techniquer ces prélèvements, sur quels arguments ?

L'argument principal pour réaliser un screening toxicologique est l'absence d'étiologie au tableau clinique pour 45% des réanimations. Ensuite viennent la suspicion d'intoxication (33%) et les nécessités médico-légales (22%).



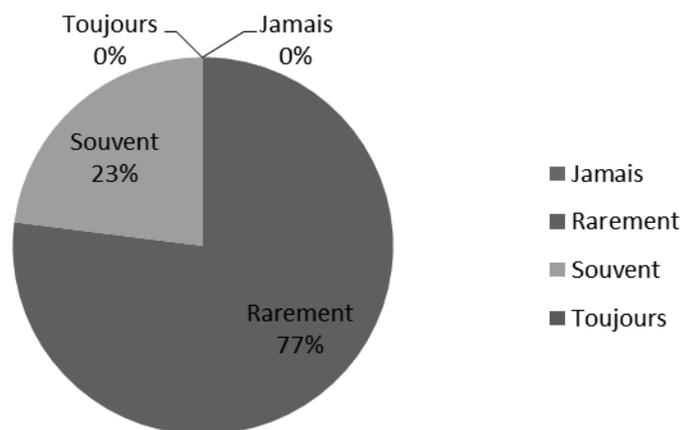
Question 5 : Délai d'obtention des résultats ?

Les délais d'obtention sont inférieurs à 24 heures dans 39% des services.



Question 6 : Avez-vous l'impression que les résultats obtenus modifient votre attitude thérapeutique ou redressent un diagnostic ?

77% des services pensent que le screening toxicologique ne permet que rarement de redresser un diagnostic ou de modifier l'attitude thérapeutique.



5. Discussion

- Modification de la prise en charge suite aux résultats

Les criblages toxicologiques sont fréquemment prescrits par les services d'urgences et les services de Réanimation. Néanmoins, les données de la littérature mettent en doute l'utilité de ce screening dans la prise en charge initiale de ces patients.

Dans notre étude, les résultats obtenus quant à la modification de l'attitude thérapeutique suite aux résultats du screening toxicologique sont en accord avec ceux de la littérature : de 0 à 11%(13)(14)(15)(16)(17).

Dans une étude déjà ancienne réalisée dans un service d'urgences américain, une modification de la prise en charge du patient intervenait dans 4,4% suite aux résultats du screening toxicologique mais ces chiffres sont probablement surestimés. En effet les molécules comme le paracétamol et le phénobarbital étaient détectés dans le criblage contrairement à notre étude. De plus, le transfert des urgences vers une autre structure était considéré comme modification de la prise en charge (14).

Dans une autre étude parue en 1990, parmi les 164 patients ayant bénéficié d'un criblage toxicologique (93% des admissions pour intoxication médicamenteuse) une molécule toxique a pu être identifiée dans 81% des cas. Néanmoins, le screening toxicologique ne permettait que dans 1% des cas d'initier un traitement spécifique de l'intoxication (15). Ces 2 études portent sur des patients hospitalisés dans des services d'accueil et d'urgences.

Concernant l'indication du screening toxicologique, les recommandations françaises de 2012 ont mis l'accent sur la diversité des pratiques professionnelles entre les différents établissements français. Les auteurs proposent la mise en place d'une étude prospective afin

d'évaluer le bénéfice du criblage toxicologique pour le patient et d'identifier les familles pharmacologiques qui pourraient en bénéficier. Dans les suites, une étude prospective unicentrique réalisée en 2013 chez 63 patients hospitalisés en réanimation et dans un Service d'Accueil et d'Urgences a retrouvé une modification de la prise en charge suite au screening dans 9% des cas lorsque le contexte était « absence d'orientation diagnostique » et dans 11% des cas lorsqu'une intoxication était suspectée. Les modifications de prise en charge étaient : une sortie du service de réanimation, un maintien en service de réanimation, une annulation de scanner, un arrêt des sédations, la mise en place d'une épuration extra-rénale, un suivi pharmaco-cinétique et l'annulation d'un suivi psychiatrique (17).

Notre étude comporte des limites importantes concernant l'évaluation de la modification de l'attitude thérapeutique suite aux résultats. Le caractère rétrospectif permet aisément d'identifier une modification de la prise en charge telle que l'introduction d'une thérapeutique dont le but serait l'épuration du toxique incriminé. En revanche, il ne permet pas d'évaluer correctement la modification de la durée de séjour, l'éventuelle annulation d'examens diagnostiques complémentaires ou d'un suivi psychiatrique potentiellement imputables au résultat du criblage toxicologique. Des concentrations sanguines élevées du toxique incitent certainement à prolonger la durée d'hospitalisation par crainte de voir la réapparition des signes cliniques. Par exemple, la confirmation d'une intoxication dans un contexte de troubles de la vigilance a probablement évité la réalisation de tomodensitométries cérébrales en excès. Nous avons donc pour projet de réaliser une étude prospective multicentrique dans les services de Réanimation de la région Nord-Ouest pour préciser le contexte de demande et l'utilité du criblage toxicologique

- Utilité diagnostique

Dans notre série, 27% des demandes de screening toxicologique se sont révélées utiles pour le clinicien. Ces criblages ont permis de diagnostiquer une étiologie toxique chez 11% des patients et de découvrir d'autres toxiques dans 9% des cas; ces données sont en accord avec la littérature avec des chiffres allant de 11 à 22% (17)(14). Le screening a également permis d'exclure une étiologie toxique chez 7% des patients de notre cohorte. Ces données confortent l'intérêt du screening toxicologique dans les services de réanimation chez les patients dont l'interrogatoire est impossible.

Dans notre série, le résultat du criblage toxicologique était mentionné dans le compte rendu d'hospitalisation dans 48% des cas ; ce chiffre peut être considéré comme un reflet de l'utilité diagnostique.

- Contexte de demande

Dans la littérature, l'intérêt des criblages toxicologiques est presque toujours étudié dans un contexte d'intoxication médicamenteuse volontaire (14)(15)(18). Il apparaît dans notre étude, ainsi que dans celle de Szymanski (19) qu'un criblage toxicologique est souvent demandé dans un autre contexte. Ainsi le coma toxique représentait respectivement 39% et 30% des demandes de criblage toxicologique dans notre étude et dans celle de Szymanski (19). En dehors du contexte de coma toxique, les contextes de demande les plus fréquents étaient des comas non toxiques (25% des cas) et une défaillance hémodynamique (22 % des cas).

Dans l'étude de Bartoli *et al.* (17), le contexte de demande était une absence d'orientation diagnostique dans environ 51% des cas. L'une des originalités de notre travail était donc

d'inclure tous les patients ayant bénéficié d'un criblage toxicologique sur une période donnée et pas seulement les patients hospitalisés pour une intoxication médicamenteuse. Il nous a ainsi été possible d'évaluer l'intérêt d'un criblage toxicologique en fonction du contexte demandé mais nous n'avons pas mis en évidence de différence entre le groupe « coma toxique » et le groupe « coma d'autre étiologie ».

- Respect des recommandations

Nous avons pu évaluer si la prescription du criblage toxicologique en Réanimation Médicale était en accord avec les recommandations les plus récemment publiées dans ce domaine (9). Nous avons été surpris d'observer que nos prescriptions étaient réalisées dans le respect de ces recommandations dans seulement 48% des cas. Ces chiffres sont probablement sous-estimés en raison du caractère rétrospectif de l'étude car nous ne pouvions pas apprécier par exemple le raisonnement du médecin réanimateur à chaque réévaluation clinique du patient lorsqu'un toxidrome discordant existait. Le caractère rétrospectif de l'étude ne nous a pas non plus permis d'évaluer la proportion de criblages qui auraient pu ne pas être réalisés d'après les recommandations grâce à une meilleure concertation entre le clinicien et le biologiste. La mise en place d'une étude prospective multicentrique dans la région Nord-Ouest permettra de répondre plus précisément à ces questions.

- Epidémiologie

Les molécules toxiques incriminées sont principalement des molécules agissant sur le système nerveux central (72%) ce qui est en accord avec les données des récentes séries (3). Les anxiolytiques représentent la classe thérapeutique la plus fréquemment rencontrée. Néanmoins, les données épidémiologiques seraient probablement différentes si on considérait les toxiques incriminés lorsque le screening toxicologique n'est pas effectué. Par exemple, le tableau clinique est plus facile à appréhender pour le clinicien quand il s'agit d'une intoxication à une benzodiazépine ayant bien répondu au flumazénil auquel cas il ne procédera pas au screening toxicologique.

Dans notre série, les médicaments cardiotropes représentent une proportion aussi importante que dans l'étude de Adnet *et al.* (5) qui décrit les données épidémiologiques obtenues à partir des grandes études monocentriques françaises ou étrangères. Cependant notre chiffre est probablement sous-estimé en raison de l'absence de recherche des Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion et des Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine dans le screening toxicologique. En effet, ces molécules nécessitent le plus souvent d'être métabolisées pour être actives et les métabolites actifs ne sont pas disponibles en tant que substances de référence ce qui en empêche leur recherche et leur dosage. Seuls certains centres ont inclus quelques-unes de ces prodrogues dans leur panel de molécules recherchées et dosées. Ces recherches et ces dosages sont donc discutés au cas par cas avec les biologistes toxicologues et effectuées dans un autre laboratoire.

- Coût-utilité du screening toxicologique

Le screening toxicologique représente un coût par recherche (sérum et urines) de 270 euros. Le dosage quantitatif spécifique des molécules considérées en zone toxique est le plus souvent facturé 32,40 euros par molécule. Ce coût peut paraître important mais il est à comparer au coût des autres examens complémentaires dont on fera de ce fait l'économie pour exclure ou confirmer une étiologie toxique (par exemple une tomographie encéphalique). Cette utilité est subjective et difficile à appréhender dans une étude rétrospective. Pour illustrer la problématique, nous pouvons prendre en exemple le cas d'un patient de notre cohorte, de 42 ans, hospitalisé pour coma toxique au phénobarbital. Ses antécédents sont une épilepsie, un syndrome dépressif avec hospitalisation récente en Réanimation Médicale pour intoxication médicamenteuse volontaire au phénobarbital. L'anamnèse retrouve la prise récente à dose supratherapeutique de phénobarbital avec la survenue de troubles de la conscience. Le dosage de phénobarbital réalisé dès l'admission met en évidence des concentrations toxiques de phénobarbital. L'évolution clinique est marquée par un coma calme hypotonique nécessitant l'intubation du patient et le screening toxicologique ne retrouve pas de molécules à doses toxiques. Ce cas illustre une situation où le screening toxicologique aurait pu être évité devant une anamnèse, un toxidrome et une évolution clinique concordante avec le toxique.

Dans le but d'éviter le recours à un criblage toxicologique dans le cas où le tableau clinique, l'anamnèse et la biologie correspondent de façon spécifique au toxique supposé, une fiche récapitulative des principaux toxidromes a été créée (annexe 3). Celle-ci sera disponible dans le service de Réanimation Médicale ainsi que sous format adapté à la poche des blouses des médecins pour être rapidement disponible.

<u>Syndrome</u>	<u>Signes cardiovasculaires</u>	<u>Signes neurologiques</u>	<u>Autres symptômes</u>	<u>Toxiques incriminés</u>
<u>Opioïde</u>	Bradycardie, hypotension	Troubles de conscience, coma, myosis serré	Nausées, vomissements, iléus, prurit Bradypnée, apnée	Morphine, oxycodone, codéine, fentanyl, méthadone, buprénorphine, héroïne
<u>Mvorelaxation</u>	Bradycardie ou tachycardie Hypotension	Somnolence, coma calme aréflexique, hypotonique		Benzodiazépines Zopiclone, zolpidem Carbamates, alcools, barbituriques
<u>Anticholinergique</u>	Tachycardie	Confusion, hallucinations, coma, agitation, convulsions, mydriase	Sécheresse muqueuses, rétention urines, constipation	Antidépresseurs tricycliques Phénothiazines, quinidine, antiparkinsoniens, atropine, antihistaminiques
<u>Stabilisant de membrane</u>	Bradycardie, hypotension		Signes ECG : aplatissement ondes T, élargissement QRS, troubles du rythme ventriculaires	Antidépresseurs tricycliques, antiarythmiques classe I, βBloquants, chloroquine, cocaïne, carbamazépine, phénothiazines
<u>Sympathomimétique</u>	Tachycardie Hypo ou hypertension Insuffisance coronarienne, troubles du rythme ventriculaires	Tremblements, agitation, convulsions, mydriase	Hyperthermie, sueurs Hyperglycémie, acidose lactique, hypokaliémie	Théophylline, caféine, salbutamol, amphétamines, cocaïne, LSD
<u>Hyperthermie maligne</u>		Troubles de conscience, rigidité des membres et cervicale	Hyperthermie, rhabdomyolyse, insuffisance rénale	Halogénés, ecstasy, neuroleptiques
<u>Sérotoninergique</u>	Tachycardie	Agitation, confusion, hallucinations, syndrome pyramidal, myoclonies, tremblements, mydriase, convulsions, coma	Sueurs, hyperthermie, frissons, tachypnée	IMAO, IRSS, lithium, tricycliques, ecstasy

Fiche récapitulative des principaux toxidromes (Annexe 3)

- Interprétation des résultats

L'analyse des résultats du criblage toxicologique est faite à priori en fonction du caractère toxique ou non des concentrations des molécules retrouvées. Ces informations sont mentionnées dans le compte-rendu d'analyse transmis par les biologistes toxicologues. L'étude rétrospective que nous avons réalisée, nous rappelle que d'autres facteurs que la concentration plasmatique devraient être considérés dans l'analyse des cas. C'est ainsi qu'il est également important d'analyser les dossiers en prenant en compte les interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques qui peuvent être générées par les associations médicamenteuses retrouvées, ce qui n'a pas été le cas dans notre approche. Pour illustrer l'importance de ces interactions, citons la possibilité de majorer la toxicité du tramadol par inhibition enzymatique de son métabolisme lors de l'ingestion concomitante de fluoxétine ou d'amitriptyline ou encore l'apparition possible d'un syndrome sérotoninergique lors d'une association de plusieurs antidépresseurs sérotoninergiques, même à doses et concentrations thérapeutiques (20).

Enfin, l'interprétation des concentrations plasmatiques doit tenir compte, de l'âge, du sexe, de l'existence d'une intoxication chronique, de pathologies préexistantes et du délai entre le moment de l'intoxication présumée et le prélèvement (21).

- Importance du dialogue entre le clinicien et le biologiste.

La méthode HPLC-SM/SM utilisée permet de rechercher par un criblage ciblé plus de 150 molécules. Bien que cette technologie soit hautement sensible, spécifique et rapide, elle n'est pas universelle et ne permet donc pas de détecter en une seule séquence toutes les molécules pouvant être à l'origine d'une intoxication. C'est ainsi que pour l'instant, la méthode utilisée au

laboratoire ne permet pas de détecter au cours d'une séquence standard, le phénobarbital ou la metformine, par exemple

Le biologiste toxicologue connaît bien ces contraintes analytiques évaluées au cours de la période de validation de la méthode et il a donc besoin de recueillir un maximum d'informations concernant les circonstances de l'intoxication, les noms des médicaments retrouvés près du patient, le traitement habituel et les toxidromes observés afin de choisir au mieux et au plus vite les analyses les plus pertinentes à utiliser.

Nous avons pu mettre en exergue l'importance de l'obtention et de la transmission des informations pré-citées au cours de l'analyse de notre série de résultats avec le cas d'une patiente hospitalisée pour coma inexpliqué. Le coma n'était expliqué ni grâce à l'examen clinique ni par les résultats de la recherche de criblage standard. Le diagnostic analytique a été réalisé plusieurs jours après grâce à l'appel du mari qui avait retrouvé des boîtes vides de phénobarbital. L'analyse de cette molécule qui ne faisait pas partie à l'époque de la recherche standard a alors été réalisée et le diagnostic confirmé.

Ce cas a également été l'occasion de mettre en place des actions correctives au niveau institutionnel avec :

- la mise à disposition de la liste des molécules recherchée par le criblage standard (annexe 1) dans le système de gestion des documents et de l'information du CHU de Rouen (Gedi) afin que cette liste soit consultable 24h/24 et non pas seulement distribuée avec le compte-rendu imprimé de l'analyse.
- l'élaboration d'une fiche de renseignements à compléter et à transmettre par télécopie au laboratoire quand il est demandé de procéder au screening toxicologique des prélèvements conservatoires réalisés à l'entrée du patient (annexe 4). Ce document remplacera la fiche de liaison que les biologistes toxicologues remplissent

actuellement au moment de l'entretien téléphonique de demande d'analyse des prélèvements conservatoires. Au verso de ce formulaire de demande figureront également les toxiques dont la recherche peut être obtenue dans un délai rapide en même temps que les examens de routine. Ce dialogue entre les médecins et les biologistes est encouragé par les recommandations de 2012 (5).

Fiche de prescription d'un screening toxicologique

Etiquette du patient :

Interne en charge du patient :

Date et heure supposée d'intoxication :

Motif de la demande : Suspicion d'intoxication

Absence d'orientation, tableau clinicobiologique inexpliqué

Autre :

Contexte clinique :

Antécédents cliniques :

.....

Anomalies cardio-vasculaires :

.....

Anomalies respiratoires :

.....

Anomalies neurologiques :

.....

Glasgow : Pupilles :

Coma calme

Coma agité

Convulsions

Myoclonies

Toxidromes :

.....

Traitement habituel :

.....

Usage de stupéfiants : oui non le(s)quel(s) :

Toxique(s) supposé(s) :

.....

Fiche de prescription d'un screening toxicologique (Annexe 4)

Concernant les pratiques au sein des réanimations françaises, les réponses au questionnaire n'ont pu être obtenues que dans 23% des cas. Le screening toxicologique est entré dans la pratique quotidienne des services de réanimation des CHU mais il semble que le motif de réalisation de celui-ci soit discordant entre les services, certains réalisant systématiquement un screening toxicologique devant une suspicion d'intoxication. L'impression des cliniciens quant à l'utilité diagnostique ou thérapeutique limitée d'un screening toxicologique va dans le sens des résultats de notre étude. Il serait cependant intéressant de renouveler l'enquête auprès des services de réanimation de l'inter-région (Amiens, Lille, Caen, Rouen) avec un questionnaire plus complet et une enquête prospective sur les pratiques.

6. Conclusion

Le screening toxicologique par méthode chromatographique représente une méthode analytique récente et puissante. Elle est disponible dans la plupart des laboratoires de toxicologie des CHU. Elle permet de détecter de façon sensible et spécifique un grand nombre de toxiques dans des situations cliniques définies selon les recommandations. Cependant, dans notre série, cette technique ne met pas en évidence d'intérêt dans la prise en charge thérapeutique du malade. Par contre elle présente un intérêt diagnostique en mettant en évidence une intoxication dans 20% des cas. Ces données nous rappellent que la prise en charge diagnostique du patient intoxiqué repose avant tout sur l'examen clinique et que la prise en charge thérapeutique est principalement symptomatique. Des modifications de prise en charge plus subtiles seront probablement mises en évidence grâce à la future étude prospective qui sera réalisée avec l'aide des différents centres hospitalo-universitaires de la région Nord-Ouest. Il faut également rappeler que cette technique toxicologique même si elle est puissante n'est pas universelle et qu'elle ne diagnostique pas tous les xénobiotiques. Il convient donc de transmettre le maximum d'informations aux biologistes toxicologues afin qu'ils puissent décider de la stratégie des analyses de toxicologie à mettre en place pour optimiser l'utilité et le rapport coût-bénéfice de cette analyse.

Bibliographie

1. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR, McMillan N, Ford M. 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report. *Clin Toxicol.* 2014;52:1032–283.
2. Staikowsky F, Theil F, Mercadier P, Candella S, Benais JP. Change in profile of acute self drug-poisonings over a 10-year period. *Hum Exp Toxicol.* 2004;23:507–11.
3. Hinojosa R, Baud F, Marque S, Barreteau H. Severe poisonings in intensive care unit: study of announced substances in 2011. *Ann Pharm Fr.* 2013;71:174–85.
4. Baud FJ, Martel P, Aegerter P, Guidet B. Evolution des intoxications admises en réanimation : données CUB-Réa 1997-2008. Collège des Utilisateurs des Bases de données en Réanimation. Médicaments psychotropes-consommations et pharmacodépendances.p489-500;
5. Adnet F, Atout S, Galinski M, Lapostolle F. Evolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France. *Réanimation.* 2005;14:721–6.
6. Villa A, Cochet A, Guyodo G. Poison episodes reported to French poison control centers in 2006. *Rev Prat.* 2008;58:825–31.
7. Hachelaf M, Capellier G, Danel V. Les toxidromes. *Réanimation.* 2006;15:364–9.
8. Hantson P, Bédry R. Les antidotes. *Réanimation.* 2006;15:383–9.
9. Bartoli M, Berny C, Danel V, Delahaye A, Desch G, Guitton J, et al. Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves. *Ann Toxicol Anal.* 2012;24:193–208.
10. Zimmermann C, Deom A, Kessler D. Fiche technique 27 : spectrométrie de masse. Centre Suisse de contrôle de qualité; 2009.
11. Compagnon P, Danel V, Goullé J-P. Place des analyses toxicologiques. *Réanimation.* 2006;15:370–3.
12. Mégarbane B, Alazia M, Baud F. Intoxication grave de l'adulte : épidémiologie, définition, critères d'admission en réanimation. *Réanimation.* 2006;15:354–63.
13. Soslow AR. Acute drug overdose: one hospital's experience. *Ann Emerg Med.* 1981 Jan;10:18–21.
14. Kellermann AL, Fihn SD, LoGerfo JP, Copass MK. Impact of drug screening in suspected overdose. *Ann Emerg Med.* 1987;16:1206–16.
15. Mahoney JD, Gross PL, Stern TA, Browne BJ, Pollack MH, Reder V, et al. Quantitative serum toxic screening in the management of suspected drug overdose. *Am J Emerg Med.* 1990;8:16–22.

16. Lheureux P, Askenasi R, Maes V. Du bon usage du laboratoire de toxicologie. 2ème partie : utilité clinique et interprétation des résultats. *Rean Urg.* 1996;5:341–52.
17. Bartoli M, Eysseric H, Szymanski G, Kherraf Z, Potton L. Evaluation de l'intérêt du criblage toxicologique demandé par les services de réanimation et d'urgences au CHU de Grenoble. In 2013. p. 129–64.
18. Fabbri A, Marchesini G, Morselli-Labate AM, Ruggeri S, Fallani M, Melandri R, et al. Comprehensive drug screening in decision making of patients attending the emergency department for suspected drug overdose. *Emerg Med J EMJ.* 2003;20:25–8.
19. Szymanski G. Validation d'une méthode de Multi-Target-Screening par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem et l'étude de l'utilisation des résultats des criblages toxicologiques dans les services de réanimation et d'urgences du CHU de Grenoble [Th.D.Ph]. Grenoble; 2013.
20. Danel V. Intoxications médicamenteuses : nouveautés en toxicologie. In : Conférence d'actualisation 40ème congrès national d'anesthésie et de réanimation. 1998. 625-33 p.
21. Wittebole X, Hantson P. Influence des relations toxicocinétiques-toxicodynamiques sur la prise en charge des patients intoxiqués. *Réanimation.* 2002;11:533–9.

Durand née Démarest Elsa

Contexte de demande et intérêt de la réalisation d'un criblage toxicologique dans un service de réanimation médicale. Th. D. Med., Rouen, 2015

RESUME

Introduction : Les intoxications médicamenteuses sont une cause fréquente d'hospitalisation en réanimation. L'anamnèse, l'examen clinique, l'ECG et la biologie standard sont le plus souvent suffisants au diagnostic mais dans les cas plus difficiles les progrès récents de la toxicologie analytique permettent d'identifier et de doser un grand nombre de substances par criblage toxicologique. Les indications de cette technique ont fait l'objet de recommandations récentes mais l'intérêt clinique n'est pas clairement démontré. Le but de cette étude est d'évaluer l'utilité diagnostique et thérapeutique des screening toxicologiques ainsi que leur contexte de demande.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique menée au CHU de Rouen. Tous les patients hospitalisés en réanimation médicale en 2013 et 2014 et ayant bénéficié d'un criblage toxicologique ont été inclus.

Résultats : En 2 ans, 118 patients ont bénéficié d'un criblage toxicologique dans le service de Réanimation Médicale. Les motifs d'admission les plus fréquents étaient : coma toxique (39%), autre étiologie de coma (25%). Les principales molécules toxiques retrouvées sont les substances du système nerveux (72%). Dans 42% des cas, le screening toxicologique était demandé devant une absence d'étiologie au tableau clinique. Le résultat a été jugé utile au diagnostic dans 27% des cas permettant la découverte d'une étiologie toxique ou d'un toxique non suspecté chez 20% des patients, cependant la prise en charge thérapeutique n'a jamais été modifiée suite aux résultats.

Discussion : Les résultats en termes d'utilité diagnostique sont concordants avec la littérature. L'absence de modification de l'attitude thérapeutique dans notre série est en corrélation avec les études précédemment publiées mais il est certainement sous-estimé dans le cadre de notre étude rétrospective.

Conclusion : Notre étude a permis de mettre en évidence l'utilité diagnostique des criblages toxicologiques. Une étude prospective permettrait de mettre en évidence leur réelle utilité dans la prise en charge thérapeutique des patients

MOTS CLES : screening toxicologique, criblage toxicologique, intoxication

JURY

Président : Dureuil B, Professeur

Membres : Grangé S, Tamion F, Veber B, Compagnon P

DATE DE SOUTENANCE : 05.10.2015