



Création et validation d'une règle de décision clinique pour la surveillance et l'orientation des intoxications médicamenteuses volontaires aux urgences

Tiffany Gay

► To cite this version:

Tiffany Gay. Création et validation d'une règle de décision clinique pour la surveillance et l'orientation des intoxications médicamenteuses volontaires aux urgences. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01528564

HAL Id: dumas-01528564

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01528564>

Submitted on 29 May 2017

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>
<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2017

THESE N°

**Création et validation d'une règle de décision clinique
pour la surveillance et l'orientation des intoxications
médicamenteuses volontaires aux urgences**

ETUDE RuleTox

THESE

PRESENTÉE A L'UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE, DIPLOME D'ETAT

Par Mlle Tiffany GAY

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le 23 mai 2017

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

PRESIDENT DU JURY : Mme le Pr Françoise CARPENTIER

MEMBRES :

Mme. le Pr Carole SCHWEBEL

M. le Dr Philippe POMMIER

M. le Dr Maxime MAIGNAN

DIRECTEUR DE THESE : M. le Dr Maxime MAIGNAN

*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A mesdames et messieurs les membres du jury,

A Mme le Professeur Françoise Carpentier, vous demander de présider mon jury a été une évidence pour moi, vous qui m'avez fait confiance et permis d'intégrer la formation de médecine d'urgence. Merci de l'avoir accepté.

A Mme le Professeur Carole Schwebel, travailler à vos côtés et aux cotés de votre équipe a été un véritable challenge émotionnel pour moi ! Je vous remercie pour tout ce que cela m'a apporté, professionnellement d'abord par cette école de la rigueur, de la précision et de l'exigence. Ensuite sur le plan personnel du fait d'une remise en question permanente qui m'a permis d'atteindre une meilleure connaissance de moi-même. Pour finir, je voudrai exprimer toute mon admiration au grand médecin que vous êtes.

A Mr le Docteur Maxime Maignan, un remerciement tout particulier pour m'avoir confié ce chouette projet et m'avoir suivie dans sa réalisation. Merci pour ta réactivité, tes remarques et corrections adaptées ! Malgré que tu sois la personne la plus overbookée que je connaisse, tu as su m'accorder le temps dont j'avais besoin pour mener à bien ce projet, et toujours avec bonne humeur ! Point bonus pour tes capacités de renforcement positif qui m'ont bien aidé dans ce projet et d'autres moments !

A Mr le Docteur Philippe Pommier, merci d'avoir accepté de venir juger mon travail, comme une continuation du tien ; j'espère en être digne. Mes quelques expériences professionnelles à tes cotés m'ont laissé le souvenir d'une très belle personne et d'un grand médecin, bravo !

A mes **parents**, merci pour tout. **Maman** pour ta disponibilité pendant toutes ces années d'études. Pour ces petites attentions au quotidien qui rendent les semaines de révision moins pénibles. Pour avoir débarqué chez moi lorsque ça n'allait pas. Tu as toujours fait passer tes enfants en priorité et je t'en remercie. **Papa** pour ces grandes discussions toujours tellement bénéfiques, pour ta sagesse et ton intelligence. Tu as toujours été fier de moi et cru en moi. Merci de m'avoir convaincu à ne pas redoubler l'ECN, tu avais raison, c'était inutile ! Je vous aime.

A mon frère **Seb**, ton intelligence a toujours été source d'admiration, et ton mode de vie actuel... d'inspiration ☺. A cet été pour le kite ! A ma sœur **Olivia**, pour ces fous rire lorsque j'accompagnais ta musique d'une chorégraphie... endiablée !! Ta sensibilité parfois exacerbée fait de toi une magnifique artiste et une très belle personne. A **Ilona**, petit bout d'amour.

A mes **grands-parents**, pour leur amour.

Aux équipes de soins de mon internat :

La pédiatrie du CH Annecy Genevois, pour leur accueil et leur gentillesse.

Le médecine poly d'Aix les Bains, et Dr Kouzan pour tout ce qu'il m'a appris sur la BPCO.

Les **urgences de Grenoble**, pour avoir confirmé mon choix de cette spécialité.

Le **cabinet médical de Tignes et toute son équipe** pour ce semestre fabuleux, pour m'avoir fait découvrir cette belle activité qu'est la médecine de montagne et pour votre amitié.

La **réanimation médicale** pour ce semestre difficile mais riche d'enseignements.

Le **SAMU de Chambéry**, pour la qualité de votre service, de votre enseignement. Pour m'avoir intégré à votre équipe compétente et agréable. Votre service est super, bravo !

A mes **amis francs comtois**, fidèles camarades depuis le lycée. **Ribou** pour tout ce que tu as fait, tout ce que tu as été, ma **pomme d'amour**, si courageuse, **Poulet, Mélanie, Fabian** ! Merci d'avoir fait de moi qui je suis. Marianne, La Jess, JB, Romain (président !), Guillaume, Mounir, et Flo bien sûr. Merci pour cette expérience associative qui m'a apporté tant de bonheur et cette année de D4 bien trop peu studieuse.

A **Looloo**, pour avoir été un essentiel ☺, heureuse que tu te sois retrouvé. A **Julie**, tu m'as fait découvrir le pire et le meilleur des relations humaines et m'as beaucoup appris. J'espère qu'on saura préserver cette belle relation retrouvée. A **Fanny**, fidèle acolyte du monde médical. Ta générosité, ta gentillesse feront de toi un médecin génial ! Viens dans les alpes ! A **Florine** belle rencontre grenobloise... Et à **Esther** parce que 20 ans d'amitié ça compte...

A mes **amis d'internat**, Léo, Nico, Tom, Steph, Carole, Léa, Elsa, Amomo, Cam's, famille unie depuis 3 ans déjà, vous êtes super !! A tous les copains du DESC, j'espère travailler à vos côtés !

Et à **Johan**, bien sûr, pour tout. La vie à tes côtés est un bonheur au quotidien, rempli de sourires, de blague, de douceur (mouais...) et d'amour. J'espère que l'on entendra nos rires de lamas raisonner au bout du monde et pour longtemps ! Vélo, surf et sac à dos ! Je t'aime.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	8
ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION	10
METHODE	11
Type d'étude	11
Populations de l'étude	11
Définition des variables.....	12
Analyse statistique	12
RESULTATS.....	14
Obtention des variables indépendantes	14
Création de la règle de décision clinique	16
Validation de la règle de décision	18
DISCUSSION	23
Performance de RuleTox.....	25
Perspectives	26
Limitations.....	26
REFERENCES	29
ANNEXES.....	32
SERMENT D'HIPPOCRATE	38
RESUME	39
ABSTRACT.....	40

ABREVIATIONS

APACHE: Acute Physiological Score Chronic Health Evaluation

AVPU : Alert, Verb, Pain, Unresponsive

AINS : Anti inflammatoires non stéroïdiens

BDZ : Benzodiazépines

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DSIT : Dose Supposée Ingérée Toxique

FC : Fréquence Cardiaque

GCS : Score de Glasgow

IGS : Indice de Gravité Simplifié

IMV : Intoxication Médicamenteuse Volontaire

IOT : Intubation Oro Trachéale

IRS : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine

O₂ : Oxygénothérapie

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAS : Pression Artérielle Systolique

PSS : Poisoning Severity Score

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente / SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation

SpO₂ : Saturation pulsée en Oxygène

VPP : Valeur prédictive positive / VPN : Valeur prédictive négative

INTRODUCTION

Les intoxications médicamenteuses volontaires (IMV) sont considérées actuellement comme un problème de santé publique (1) avec une incidence en France de 4/1000 habitants par an (2,3). Elles représentent environ 1% des admissions en services d'urgence en France (1,3,4). La mortalité globale des intoxications est très largement inférieure à 1 % (5) , mais le nombre de patients transférés en réanimation atteint environ 5% en France (6). Le pronostic de certaines intoxications est corrélé à l'apparition ou non de complications (trouble du rythme cardiaque, hypoxie, pneumopathie d'inhalation) qui peuvent être immédiates ou retardées du fait de la cinétique des médicaments ingérés (7).

Plusieurs études ont mis en évidence certains facteurs de risque de passage en réanimation tels que la prise de médicaments antihypertenseurs, un délai de prise en charge inférieur à deux heures, ainsi que la présence d'un coma dès l'admission (8). Une étude plus récente réalisée dans notre hôpital a permis d'identifier comme facteurs prédictifs, l'ingestion de cardiotropes, d'antipsychotiques ou de carbamates et l'ingestion d'une dose supposée toxique (DSIT). Cliniquement, seul le score de Glasgow (GCS) avait une valeur pronostique (9).

Dans l'état actuel des connaissances, la prise en charge des IMV varie de manière importante selon les centres et même selon les médecins, notamment dans l'utilisation des antidotes. Ceci est dû au fait qu'il n'existe pas d'outil pronostique disponible pour uniformiser les prises en charge (10). Plusieurs échelles de conscience (GCS, AVPU, RAMSAY) et scores de gravité polyvalents (IGS II, APACHE) ou spécifiques (Poisoning severity score (PSS)) ont été évalués pour prédire le pronostic des patients intoxiqués (11). Cependant, aucun n'a pu démontrer une valeur prédictive positive suffisante pour détecter précocement, au niveau individuel, le risque de complications ou de passage en réanimation (7,8,12,13). Du fait du taux relativement faible de complications des IMV, les performances d'un score de gravité pour cette pathologie seront presque toujours décevantes. Une autre approche de la gestion des risques liés aux IMV serait de créer une règle de décision clinique permettant d'exclure tout risque d'aggravation (14). Une telle règle autoriserait ainsi à concentrer les moyens médicaux sur un groupe prédéfinis de patients.

Ainsi, l'objectif de cette étude était de créer une règle de décision clinique permettant d'identifier les patients admis pour IMV sans risque d'aggravation secondaire nécessitant leur passage en réanimation.

METHODE

Type d'étude

Dans cette étude, nous avons créé puis validé une règle de décision clinique. Une règle de décision clinique permet de déterminer le statut, encore inconnu, d'un patient concernant une variable d'intérêt (par exemple le devenir) en fonction de son statut concernant d'autres variables prédictives ou d'influence, connu au moment de l'application de la règle. Elle présente donc un intérêt prédictif lui permettant d'être une aide au diagnostic, à la thérapeutique ou à l'orientation en pratique clinique. Cette méthode est décrite en détail dans la littérature par l'équipe de Ian Stiell (14).

Notre étude avait donc pour objectif la création d'une règle de décision clinique à partir d'une cohorte rétrospective de patients admis aux urgences du CHU Grenoble Alpes pour IMV. Cette règle était ensuite testée sur deux cohortes prospectives : l'une réalisée au sein des urgences du CHU Grenoble Alpes et l'autre étant une cohorte nationale transversale réalisée sur deux jours (9,15).

Populations de l'étude

La population sur laquelle était créée la règle de décision clinique était obtenue par la fusion des populations de deux études publiées par l'équipe de Grenoble en 2014 (9,16) concernant les facteurs de risque de passage en réanimation suite à une IMV, et le rôle de la prise en charge pré hospitalière dans cette pathologie. Une cohorte unique rétrospective de 2755 patients de plus de 18 ans, admis au CHU de Grenoble pour IMV entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2010 était obtenue, cohorte RéaTox. L'IMV était définie comme étant la prise d'au moins une classe médicamenteuse de la pharmacopée humaine, en dose supra thérapeutique (dose maximale journalière) et dans un but déclaré ou suspecté suicidaire (17). Cette définition était la même pour toutes les cohortes analysées (création et validation de la règle de décision clinique).

Les populations de validation de la règle de décision clinique étaient issues de deux études différentes. La première est une cohorte prospective, mono centrique de 201 patients admis au CHU de Grenoble Alpes pour IMV entre le 20 Avril 2012 et le 6 mai 2014, étude CapnoTox (15). Les critères d'inclusion étaient un âge supérieur à 18 ans, l'ingestion d'au moins un toxique induisant une dépression ventilatoire ou neurologique, la nécessité d'après le médecin prenant en charge le patient d'une surveillance. Les patients nécessitant une prise en charge en

réanimation d'emblée et les femmes enceintes n'étaient pas incluses. La deuxième cohorte de validation était également prospective, multicentrique de 738 patients ayant fait une IMV et soit admis aux urgences, soit pris en charge en pré hospitalier par une équipe SMUR, ou ayant fait appel à la régulation du SAMU au sein de 319 structures d'urgences en France, du 17 au 19 mars 2015, étude EpiTox (en cours de publication).

Définition des variables

Le critère d'aggravation était défini par l'admission en réanimation ou en soins intensifs ; le critère de jugement principal de la règle de décision clinique était donc l'absence de passage en réanimation / soins intensifs.

Les variables étaient définies à partir des données de littérature et de ce qui est observé en pratique clinique (9). Ces variables étaient d'ordre démographique, toxicologique et clinique. Les principaux critères épidémiologiques prédéfinis étaient : l'âge, le sexe, la présence d'antécédents médicaux significatifs, psychiatriques ou toxicologiques. Les variables cliniques recueillies étaient constituées des paramètres vitaux à l'admission. Enfin, les critères toxicologiques étaient les suivants : classe(s) thérapeutique(s), quantité des médicaments ingérés en total (nombre de comprimés ingérés toutes classes de toxiques confondues), quantité ingérée supposée toxique d'au moins un médicament, délai depuis l'ingestion, ingestion associée d'autres toxiques (alcool ou autres).

Les variables de devenir (non explicatives) étaient l'admission en réanimation, le décès. Les variables thérapeutiques suivantes étaient également collectées : ventilation mécanique, utilisation d'antidote, remplissage vasculaire, oxygénothérapie.

Analyse statistique

La création de la règle de décision clinique a été réalisée selon les recommandations méthodologiques précédemment publiées (14). Nous avons décidé de ne pas tester la normalité de la distribution des variables et de n'utiliser que des tests non paramétriques. Tout d'abord, une analyse univariée (Chi2 ou test U de Mann Whitney) était réalisée pour identifier les variables épidémiologiques, cliniques et/ou toxicologiques significativement associées avec l'admission en réanimation (seuil de significativité à 0,05). Les variables ainsi identifiées étaient ensuite introduites dans un modèle multivarié de régression logistique afin de déterminer quelles variables étaient indépendamment associées à l'admission en réanimation (seuil de significativité à 0,05). Les variables qualitatives et les variables quantitatives étaient

analysées séparément. Les variables quantitatives significativement associées à l'admission en réanimation après régression logistique étaient ensuite recodées en variable binaire pour faciliter leur utilisation clinique au sein de la règle de décision. La valeur seuil de chaque variable quantitative était choisie après réalisation d'une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic). Le choix de cette valeur seuil s'effectuait selon deux critères : premièrement la sensibilité était privilégiée sur la spécificité afin de ne pas méconnaître un patient présentant une aggravation secondaire (faux négatif) ; deuxièmement le choix de la valeur seuil s'effectuait pour optimiser le pourcentage de patients classés par la règle de décision.

Enfin, la règle de décision clinique était établie par une méthode de partitionnement récursif (14). Le principe était de créer un arbre décisionnel dont la variable principale ou variable étudiée était le passage en réanimation et dont la probabilité était évaluée en fonction des variables prédictives indépendantes précédemment identifiées. Les différents nœuds de l'arbre étaient obtenus en divisant la population de départ en fonction des variables les plus à même d'influencer la variable étudiée, ici le passage en réanimation, sur le principe d'une classification descendante. La règle de décision clinique était ensuite obtenue en suivant le chemin de l'arbre permettant d'obtenir le groupe de patients dans lequel la proportion de patients passant en réanimation était la plus proche possible de zéro. Ainsi, nous obtenions une règle permettant de repérer les patients qui, ne répondant à aucun des critères, ne présenteraient pas d'aggravation clinique entraînant le passage en réanimation.

Pour valider la règle de décision clinique, nous avons mesuré sa sensibilité, sa spécificité, sa valeur prédictive positive et sa valeur prédictive négative au sein des deux cohortes prospectives de validation. Le but de cette règle de décision était de repérer parmi les patients ceux dont l'évolution ne les mènerait pas à une hospitalisation en réanimation. Le critère de jugement principal était donc la valeur prédictive négative (VPN) de passage en réanimation de la règle, qui correspond à la probabilité des patients de ne pas être hospitalisés en réanimation s'ils ne présentent aucun des critères de la règle.

Les données manquantes n'étaient pas remplacées. Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (v21, IBM, NY, USA). Le calcul du nombre de sujets nécessaires était réalisé a priori. Nous estimions que la sensibilité requise devait être proche de 100% pour être cliniquement acceptable. Il était donc déterminé que nous estimions une sensibilité de 100% avec un intervalle de confiance à 95% (IC 95%) de 96% à 100%. Le pourcentage d'aggravation précédemment décrit dans la littérature est de 5% à 15%. (8,9) Le nombre de patients avec aggravation à inclure était donc d'environ 120, soit au total 2400 patients à inclure dans la cohorte de création (18).

RESULTATS

Description de la population globale de la cohorte de création

La cohorte de création de la règle de décision clinique, cohorte RéaTox comportait environ 2/3 de femmes et l'âge médian était de 40 ans (29 – 49). La drogue prise en majorité était les benzodiazépines et concernait 73% des patients. Ensuite venaient les antipsychotiques avec 18% des patients, puis les drogues diverses et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) avec 17% des patients. Le délai médian de prise en charge était de 2h30 (1,4 – 5,2). En ce qui concerne les paramètres vitaux à l'admission, la pression artérielle systolique (PAS) médiane était de 116 (104 - 128) mmHg, la fréquence cardiaque (FC) médiane de 82 (72 - 95) bpm, et la médiane de saturation pulsée en oxygène (SpO2) de 98% (96 - 99). Le score de Glasgow médian était de 15 (14 – 15) dans la totalité de la population, mais de 8 (6 - 13) dans le groupe de patients admis en réanimation. Concernant le devenir, 345 patients (12%) ont été admis en réanimation parmi lesquels 152 patients (5 %) ont été intubés. Parmi les patients intubés, 25 sont décédés, un aux urgences, 15 en réanimation et 9 en pré hospitalier. Des antidotes ont été administrés à 192 patients (7%), et la grande majorité de ces patients n'ont pas été admis en réanimation.

Obtention des variables indépendantes

L'analyse univariée a permis de mettre en évidence 18 variables significativement associées au risque de passage en réanimation, 12 qualitatives et 6 quantitatives (Tableau 1 et 2). Toutes ces variables augmentaient le risque de passage en réanimation sauf l'ingestion de paracétamol qui était une variable réduisant le risque d'admission en réanimation.

Tableau 1 : Influence des variables qualitatives sur le passage en réanimation. Analyse univariée par test de Khi 2.

	Groupe REA N= 345	Groupe non REA N=2410	Valeur de p
Sexe masculin	120 (36)	903 (37)	0,33
ATCD psychiatriques	254 (73)	1291 (53)	< 0,001
Maladie chronique	52 (15)	466 (19)	0,06
ATCD de toxicomanie ou d'alcoolisme	90 (26)	630 (26)	0,99
Prise concomitante de drogue	8 (2)	77 (3)	0,39
Prise concomitante d'alcool	121 (35)	926 (38)	0,24
Type De drogue :			
- BZD	233 (67)	1774 (73)	0,19
- IRS	64 (18)	410 (17)	0,29
- Tricyclique	35 (10)	118 (5)	< 0,001
- Carbamates	71 (20)	140 (6)	< 0,001
- Antipsychotiques	103 (30)	400 (16)	< 0,001
- Antiépileptiques	30 (8)	76 (3)	< 0,001
- Paracétamol	25 (7)	308 (13)	0,007
- AINS	8 (2)	120 (5)	0,04
- Opiacés et dérivés	19 (5)	179 (7)	0,26
- Cardiotropes	39 (11)	49 (2)	< 0,001
- Divers	78 (23)	410 (17)	0,003
Présence d'un co toxique	8 (2)	23 (0,9)	0,02
Intoxication pluri médicamenteuse	241 (70)	1277 (53)	< 0,001
Prise d'une DSIT	183 (53)	623 (26)	< 0,001
Prise d'un toxique inconnu	173 (50)	1114 (46)	0,18

Les valeurs sont données en effectif et (pourcentages).

Tableau 2 : Influence des variables quantitatives sur le passage en réanimation. Analyse univariée par test U de Mann Whitney.

	Groupe REA N = 345	Groupe non REA N = 2410	Valeur de p
Glasgow à l'entrée	8 (6 ; 13)	15 (14 ; 15)	< 0,001
Age	45 (35 ; 52)	40 (28 ; 49)	< 0,001
FC à l'entrée	88 (75 ; 101)	82 (72 ; 94)	< 0,001
TAS à l'entrée	110 (93 ; 129)	116 (104 ; 128)	< 0,001
SPO2 à l'entrée	98 (95 ; 100)	98 (96 ; 99)	0,11
Délai de PEC	2h (1,2 ; 3,1)	2,5h (1,3 ; 5)	< 0,001
Nombre total de comprimés	42 (25 ; 83)	17 (10 ; 30)	< 0,001

Les valeurs sont exprimées en médiane et (quartiles)

La régression logistique permettait d'identifier 12 variables indépendamment associées au risque de passage en réanimation (Tableau 3). Parmi ces variables, deux étaient quantitatives, le score de Glasgow, et le nombre de comprimés ingérés. Après analyse des courbes ROC, une valeur seuil était déterminée pour chaque variable : GCS < 14 ; nombre total de comprimés ingérés ≥ 40 . Seule la prise de paracétamol était un facteur protecteur vis à vis du passage en réanimation.

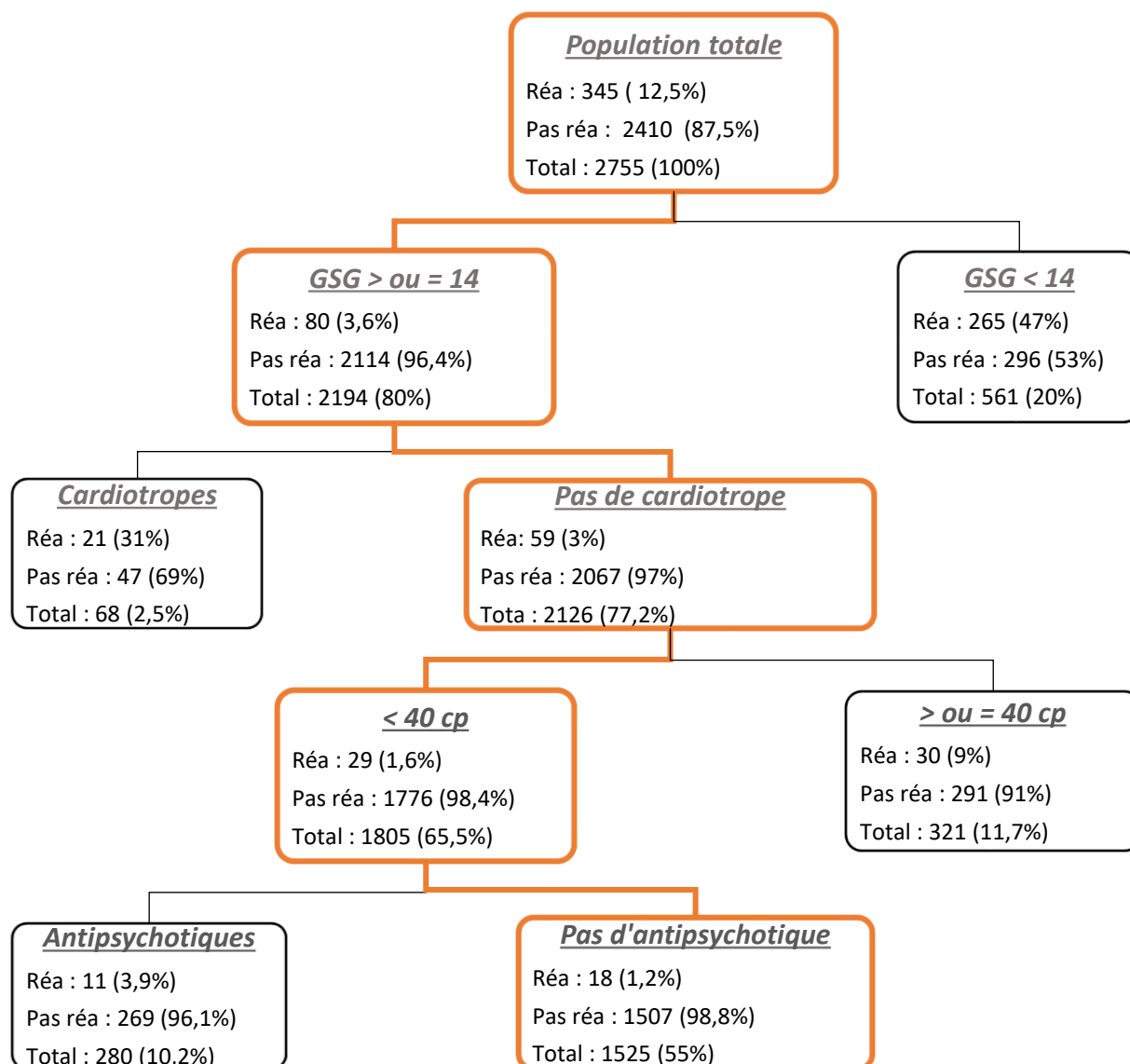
Tableau 3 : Analyse multivariée de l'influence des variables qualitatives et quantitatives sur le passage en réanimation.

	Odds Ratio	IC (95%)	Valeur de p
Antécédents psychiatriques	2,1	1,4 – 3,1	< 0,001
Type de drogue :			
- Tricycliques	2,5	1,4 – 4,4	< 0,001
- Carbamates	4,3	2,7 – 6,7	< 0,001
- Antipsychotiques	1,5	1,0 – 2,2	0,047
- Antiépileptiques	3,6	1,9 – 6,9	< 0,001
- Paracétamol	0,3	0,2 – 0,6	< 0,001
- Cardiotropes	13,1	6,0 – 28,2	< 0,001
- Divers	2,3	1,5 – 3,7	< 0,001
Cotoxiques	3,9	1,0 – 14,3	0,043
Prise d'une DSIT	7,9	5,1 – 12,2	< 0,001
Score de Glasgow (pour chaque diminution d'1 point)	1,7	1,6 – 1,9	< 0,001
Nombre de comprimés ingérés (pour 1 comprimé supplémentaire)	1,02	1,01 – 1,02	< 0,001

Création de la règle de décision clinique

La méthode par partitionnement récursif permettait d'identifier quatre nœuds parmi les 12 variables : le score de Glasgow inférieur à 14, la prise de cardiotropes, la prise de plus de 40 comprimés et la prise d'antipsychotiques (Fig. 1).

Figure 1 : Création par partitionnement récursif de la règle de décision clinique identifiant les patients qui ne passeront pas en réanimation dans une cohorte de 2755 patients admis aux urgences pour IMV.



Les caractéristiques de cette règle de décision clinique, appelée RuleTox, était une sensibilité de 95% (IC 95% [91 - 96]) et une spécificité de 63% (IC 95% [60 - 64]). Les patients ne répondant à aucun de ces critères avaient une valeur prédictive négative (VPN) de passage en réanimation de 99% (IC 95% [98 - 99]) (Tableau 4). La règle a permis de classer 55% des patients. Parmi ces 55% de patients ne remplissant aucun des critères de la règle de décision clinique, 98,8% n'étaient pas admis en réanimation, et 1,2% soit 18 patients étaient admis en réanimation. Parmi ces 18 patients non identifiés par la règle de décision clinique (faux négatifs), un a été intubé et 4 ont reçu des antidotes, les autres n'ont pas eu de complications (Figure A.2 en annexe).

Validation de la règle de décision

Les cohortes ayant servi à la validation de la règle de décision clinique étaient peu différentes de celle ayant permis sa création. Ainsi, la population de CapnoTox comportait significativement moins d'hommes que les autres populations (26% vs. 37% et 40%, $p < 0,025$), et l'âge médian était supérieur (44 vs. 40 et 42, $p < 0,025$). Les deux cohortes de validation avaient un délai de prise en charge supérieur à celui de la cohorte de création (4,2 h et 3h vs. 2,4 h pour ReaTox, $p < 0,025$). Les patients de la cohorte de EpiTox, avaient une PAS et une FC significativement supérieure aux deux autres populations (PAS 121 vs. 116 et 111 mmhg, $p < 0,025$ et FC 86 vs. 82 et 81 bpm, $p < 0,025$) (Tableau 4a).

Tableau 4a : Comparaison des trois populations sur des données épidémiologiques

	ReaTox (n=2755)	EpiTOx (n=738)	CapnoTox (n=201)
Age (ans)	40 (29 ; 49)	42 (30 ; 52)	44 (35 ; 53) @
Sexe : Hommes	1023 (37)	293 (40)	52 (26) @
Antécédents psychiatriques	1545 (56)	373 (50)	NC
Toxicomanie ou alcoolisme chronique	720 (26)	NC	NC
Maladie chronique *	518 (18)	NC	16 (8)
Délai de Prise en charge (h)	2,4 (1,37 ; 5,1)	4,2 (0,9 ; 14) #	3 (2 ; 5,8) @
Score de Glasgow à l'entrée	15 (14 ; 15)	15 (14 ; 15)	14 (13 – 15)
Pression artérielle systolique (mmhg)	116 (104 ; 128)	121 (111 ; 137) #	111 (101 ; 126)
Fréquence cardiaque (bpm)	82 (72 ; 95)	86 (73 ; 99) #	81 (71 ; 95)
SpO ₂ (%)	98 (96 ; 99)	NC	98 (95 ; 100)
Admission en réanimation	345 (12%)	49 (13%)	20 (10%)

* : insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, asthme, BPCO, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, pathologie neurologique chronique, cancer, VIH, diabète

Les valeurs sont données en effectifs (pourcentages) ou médiane (quartiles). Une correction de Bonferroni a été appliquée du fait de la multiplicité des groupes

: $p < 0,025$ en comparaison de ReaTox (délai de prise en charge) et de ReaTox et CapnoTox (PAS et FC)

@ : $p < 0,025$ en comparaison avec ReaTox (délai de prise en charge) et de ReaTox et EpiTox (âge et sexe)

Sur les données toxicologiques, on observe que les patients de la cohorte de CapnoTox ont pris significativement plus de comprimés que les patients des deux autres cohortes (30 cp vs. 20 cp). Les drogues étaient prises le plus souvent dans les mêmes proportions dans les trois populations, ainsi les benzodiazépines étaient la drogue la plus consommée, puis les antipsychotiques et le paracétamol. Les patients de la population de CapnoTox avaient significativement pris plus de benzodiazépines (92% vs. 69% et 73%) et plus

d'antipsychotiques (23% vs. 16% et 18%) que les patients des autres populations (Tableau 4b).

Tableau 4b : Comparaison des trois populations sur les données toxicologiques :

	ReaTox (n=2755)	EpiTox (n=738)	CapnoTox (n= 201)
Nombre total de comprimés*	20 (10 ; 34)	20 (10 ; 40)	30 (15 ; 50) @
Dose supposée ingérée toxique	806 (29)	NC	66 (33)
Intoxication multiple	1518 (55)	297 (40)	82 (41)
Antipsychotiques	503 (18)	118 (16)	47 (23) @
Cardiotropes	88 (3)	41 (5)	2 (1)
Paracétamol	333 (12)	108 (15)	17 (8)
Opiacés	198 (7)	50 (7)	17 (8)
Divers	488 (18)	137 (18)	30 (15)
BZD	2007 (73)	514 (69)	186 (92) @

* Les valeurs sont données en effectifs et (pourcentages) sauf pour le nombre total de comprimés (médiane et interquartile)

@ : $p < 0,025$ en comparaison avec ReaTox et EpiTox

Pour sa validation, la règle de décision clinique a été testée sur les deux cohortes de validation, la population de l'étude CapnoTox et celle de l'étude EpiTox (Figure 2a et 2b). En utilisant la population de l'étude CapnoTox, la règle de décision clinique avait une sensibilité de 86% (IC 95% [61 - 96]) et une spécificité de 45% (IC 95 % [37 - 52]). La VPN de passage en réanimation pour les patients ne répondant à aucun critère de la règle était de 96% (IC 95% [89 - 99]) (Tableau 5). La règle a permis de classer 42% des patients, soit 84 patients. Parmi ces 42% de patients ne répondant à aucun critère de la règle, 96% n'étaient pas passés en réanimation, et 3%, soit 3 patients étaient tout de même passés en réanimation. Parmi ces 3 patients, un avait été intubé, et deux avaient reçu des antidotes (Figure A.2 en annexe).

Figure 2a : Application de la règle de décision sur la cohorte CapnoTox

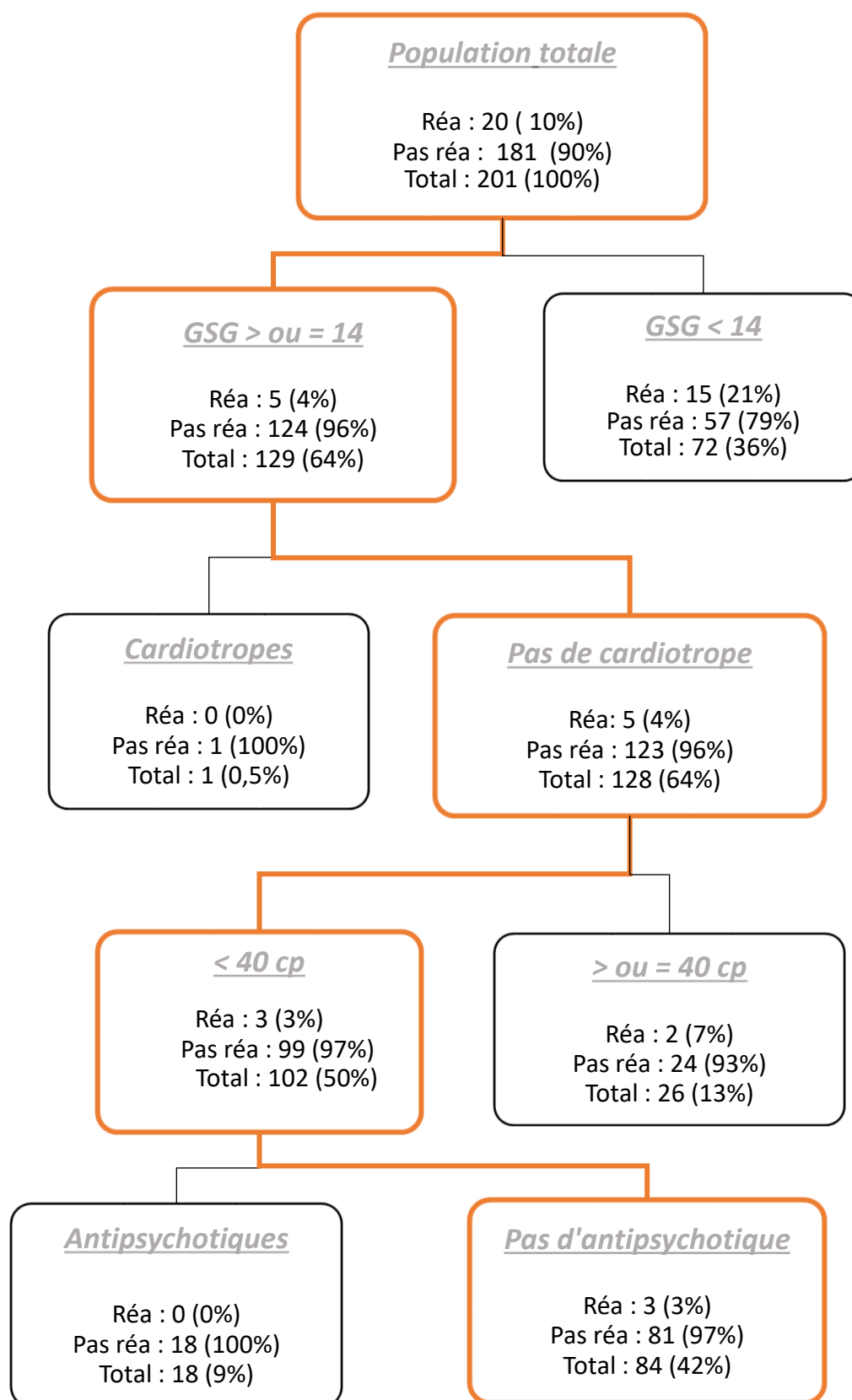
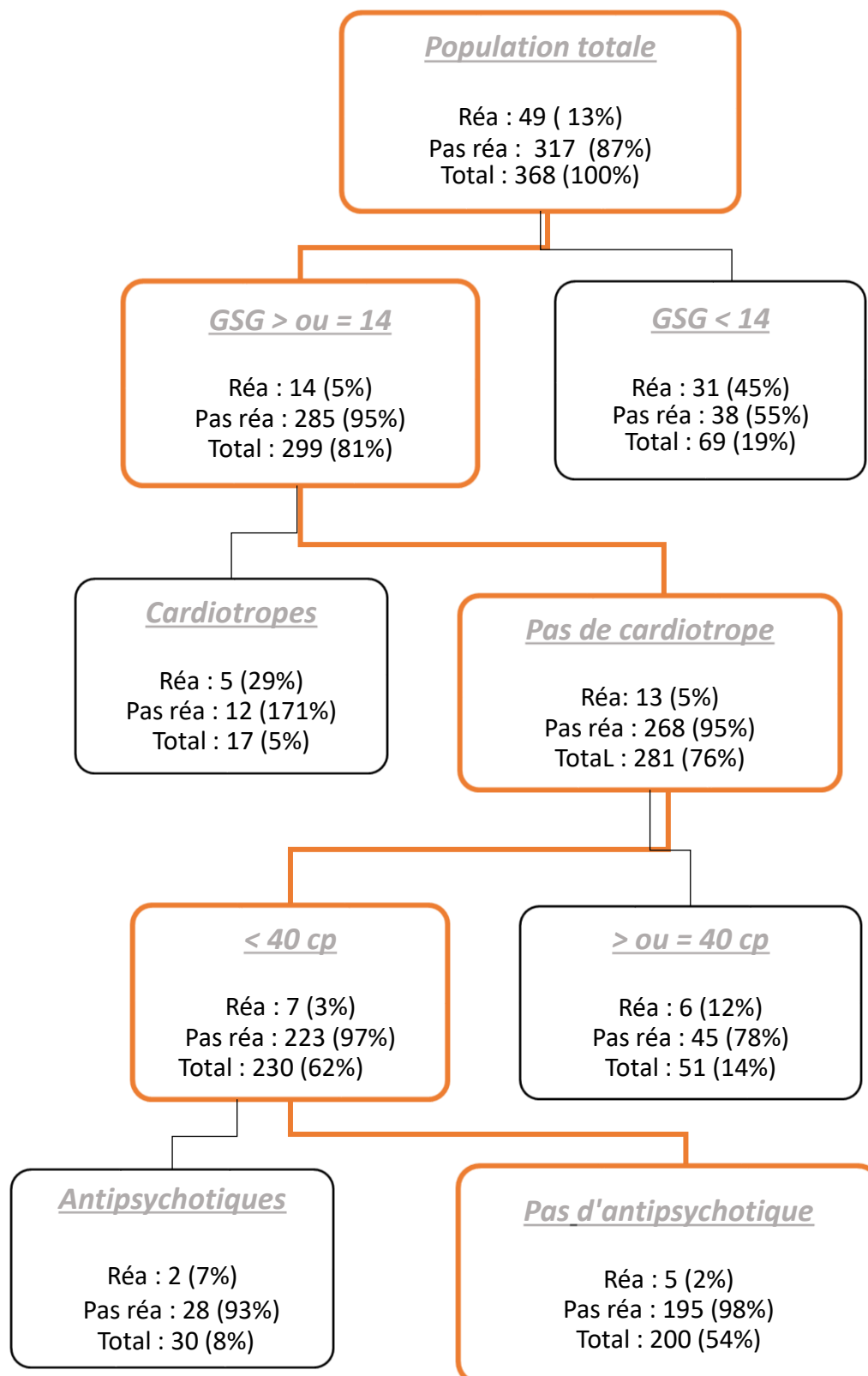


Figure 2b : Application de la règle de décision sur la cohorte EpiTox (hors régulation)



En utilisant la population de l'étude EpiTox, la règle de décision clinique avait une sensibilité de 78% (IC 95% [68 - 86]), une spécificité de 66 % (IC 95% [63 - 70]) et une VPN de 96% (IC 95% [94 - 97]). La règle a permis de classer 452 patients soit 61% des patients, et parmi ces 61% de patients ne répondant pas aux critères, 19, soit 4% étaient tout de même passés en réanimation. Dans ces 19 patients, la majorité (14 patients) était issue de l'échantillon des patients de la population d'EpiTox inclus directement depuis la régulation du centre 15.

Une analyse en sous-groupe basée sur un échantillon de patients d'EpiTox inclus seulement depuis la régulation, ainsi qu'un échantillon issu de la population d'EpiTox amputée de ces patients a été réalisée. Sur l'échantillon de population issu seulement de la régulation, la sensibilité de la règle était de 62% (IC 95% [45 - 77]), la spécificité de 71% (IC 95% [66 - 76]), et la VPN de 94% (IC 95% [92 - 96]). Parmi les 370 patients inclus depuis la régulation, 251 patients (68%) ne présentaient aucun critère de la règle, et parmi ces patients, 14, soit 6% étaient tout de même passés en réanimation.

Sur l'échantillon de population issu de la population d'EpiTox amputée de l'échantillon issu de la régulation, nous obtenions une sensibilité de 90% (IC 95% [78 - 96]), avec une spécificité de 61% (IC 95% [56 - 66]) et une VPN de 97% (IC 95% [94 - 99]) (Tableau 6). Parmi les 368 patients de l'échantillon la règle en a classé 200 qui ne répondaient à aucun critère. Parmi ces 200 patients, 5 patients soit 2% étaient tout de même passés en réanimation. Au sein de ces 5 patients, 2 étaient inclus à partir d'une prise en charge pré hospitalière par le SAMU, et 3 étaient inclus depuis les urgences. Un d'entre eux avait été intubé, aucun n'était décédé, aucun n'avait reçu d'antidote (Figure A.2. en annexe).

Tableau 5 : Résumé des performances de la règle de décision clinique pour identifier les patients qui ne passeront pas en réanimation après une IMV.

	Cohorte de création	Cohortes de validation	
	ReaTox N= 2755	CapnoTox N= 201	EpiTox hors C15** N = 368
Sensibilité	95 (91 - 96)	86 (61 - 96)	90 (78 - 96)
Spécificité	63 (60 - 64)	45 (37 - 52)	61 (56 - 66)
VPP	26 (23 - 28)	14 (9 - 22)	26 (23 - 29)
VPN	99 (98 - 99)	96 (89 - 99)	97 (94 - 99)
% RuleTox*	55%	42%	54%

* : pourcentage de patients classés par la règle RuleTox

** : C15 : régulation

DISCUSSION

La règle de décision clinique que nous avons créée est basée sur quatre critères cliniques et d'anamnèse d'obtention simple dès l'admission du patient : un score de Glasgow strictement inférieur à 14, un nombre de comprimés ingérés supérieur ou égal à 40 et l'ingestion de médicaments cardiotropes ou antipsychotiques dans les toxiques ingérés. Elle a permis de déterminer que les patients qui ne répondaient à aucun de ces critères, soit un peu plus de la moitié des patients de notre population, avaient une VPN de passage en réanimation de 99%. Lors de la validation de la règle sur nos deux autres populations, la VPN de passage en réanimation était de 96% à 97%. La règle classait environ la même proportion de patients, soit 42% dans CapnoTox et 54% dans EpiTox amputée de l'échantillon de patients issus de la régulation. Dans les trois populations, le nombre de faux négatifs (patients ne répondant pas à la règle, mais passant quand même en réanimation), ne dépassait pas 3%.

Variables de la règle

Le score de Glasgow est très utilisé par le corps médical et paramédical pour coter l'état de conscience d'un patient. Son utilisation comme critère de notre règle, sous-entend que ce score ai été calculé de manière correcte, reproductible par le praticien prenant en charge le patient, or plusieurs études dans la littérature ont montré une concordance inter observateurs limitée dans le calcul de ce score (19–21). Toutefois, dans notre étude, la limite est placée à un score de Glasgow supérieur ou égal à 14. Ceci correspond à un état de conscience normal, ou peu altéré : absence de réponse motrice aux ordres, mais réponse orientée par la douleur, ou réponse verbale confuse, ou ouverture des yeux à la douleur, non spontanée. Or dans la littérature, le risque d'erreur de calcul concerne plutôt les scores correspondant à des états de conscience plus altéré (22). Nous pouvons donc dire que même si l'évaluation du score de Glasgow n'a pas été correctement faite pour tous les patients, les patients présentant un score supérieur ou égal à 14 ont, eux, été correctement évalués.

Ensuite, concernant la variable « nombre de comprimés inférieur à 40 », on peut s'étonner sur l'absence de dosage, et supposer que 40 comprimés d'un médicament à un dosage, n'auront pas les mêmes effets que 40 comprimés de ce même médicament au dosage double. De même, on peut supposer que les médicaments à libération prolongée et les médicaments

à libération immédiate n'auront pas les mêmes effets en cas d'intoxication. Ceci est effectivement une limite méthodologique de l'étude étant donné que nous considérons tous les types de toxiques il n'était donc pas possible d'avoir une variable de posologie. Nous aurions pu choisir une variable « dose toxique », mais cela semblait beaucoup moins facile d'emploi du fait de l'absence éventuelle par le médecin de la connaissance de la dose toxique du médicament ingéré. L'idée était de prendre dans cette règle de décision des variables simples et de recueil facile dès l'arrivée du patient. Du fait de cette limite, il semble évident que l'utilisation de cette règle est soumise au bon sens et à l'évaluation clinique du praticien prenant le patient en charge. Certains types de médicament sont notamment à exclure de l'utilisation de cette règle. Les antidépresseurs tricycliques ne sont pas ressortis comme variable lors de la création de la règle probablement du fait de la rareté de leur utilisation, mais les effets secondaires cardiovasculaires potentiellement graves nous obligent à émettre une réserve quant à l'utilisation de la règle suite à une IMV à ce type de médicaments (7). De plus, ce seuil de 40 comprimés doit également être confronté au terrain du patient. En effet, un patient ayant comme terrain une insuffisance respiratoire chronique ou une bronchopneumopathie chronique obstructive sera plus à risque de développer des effets secondaires tels qu'une dépression respiratoire après une intoxication à certains types de médicaments, notamment les benzodiazépines même si la quantité ingérée est inférieure à 40 comprimés (23).

Concernant les classes médicamenteuses de la règle de décision, les cardiotropes semblent peu discutables. Leur ingestion est en effet associée à une surmortalité de l'ordre de 15 à 25 (24,25)

En ce qui concerne les antipsychotiques, leur apparition dans notre règle de décision clinique est peu étonnante du fait des importants risques cardiovasculaires associés à leur ingestion (allongement du QT, torsade de pointe). Notre étude ne précisait pas si les antipsychotiques ingérés étaient des antipsychotiques de première génération ou des antipsychotiques atypiques, or, il est montré dans la littérature que l'utilisation d'antipsychotiques de première génération entraîne une surmortalité par rapport à l'utilisation des antipsychotiques atypiques (26). Toutefois, ce biais est limité par la réduction depuis environ 15 ans de la prescription des antipsychotiques de première génération au profit des atypiques, notamment du fait de la recommandation de ces traitements dans la conférence de consensus de 2003 concernant le traitement de la schizophrénie (27,28). Les populations sur lesquelles se base notre étude datent pour la plus

ancienne de 2008, nous pouvons donc supposer que les antipsychotiques ingérés par les patients étaient en grande partie des antipsychotiques atypiques.

Performance de RuleTox

Il existe d'autres scores de gravité utilisables dans la prise en charge des IMV ou extrapolables tout du moins. Ainsi les scores de gravité cliniques généraux tels que les scores IGS 2 APACHE 2 peuvent être utilisés dans la prise en charge des IMV. Ces scores sont des outils permettant de prédire la mortalité hospitalière des patients en réanimation avec une aire sous la courbe ROC à 0,8 pour APACHE 2 et 0,9 pour IGS 2 (29,30). Leur complexité et le fait qu'ils intègrent des notions de biologie les rendent non utilisables dès l'arrivée du patient et difficile à mettre en place dans un service d'urgence. Des études ont également mis en évidence que l'utilisation du score APACHE 2 sous-estimait la mortalité des IMV (31). Le poisoning severity score (PSS) quant à lui est un score de gravité qui peut être utilisé dès l'arrivée du patient, mais qui doit être réévalué tout au long de la prise en charge. De plus, il contient de nombreuses variables paracliniques rendant son utilisation impossible dans un contexte d'urgence (12). Lors de son utilisation au cours d'une étude en prospectif, ce score obtenait une sensibilité de 24% et une valeur prédictive négative d'aggravation de 91% concernant les patients ayant un score PSS à 0, soit aucun symptôme initialement (32) (cf Annexe PSS). Notre règle de décision obtient elle une VPN à 96% au minimum ce qui lui donne une performance supérieure. Notre règle de décision clinique a également l'avantage de ne comporter que des variables d'anamnèse et d'examen clinique immédiatement disponibles rendant son utilisation facile et rapide, ce qui est recherché pour un outil de médecine d'urgence. Ce score permet de donner au praticien une réponse rapide sur le risque d'évolution péjorative et l'orientation pour plus de la moitié des patients se présentant pour une IMV.

Au total des trois cohortes étudiées, 26 patients étaient mal classés (faux négatifs) parmi les 1809 patients classés par la règle RuleTox. Quatre patients étaient intubés, six patients bénéficiaient d'un antidote et 16 patients étaient simplement surveillés. Aucun de ces patients n'est décédé. On observe donc que moins de la moitié des patients faux négatifs de la règle a nécessité des thérapeutiques particulières, et pour la majorité il s'agissait d'antidotes, thérapeutiques ne nécessitant pas forcément une hospitalisation en réanimation. Très peu de patients ont nécessité une intubation ou l'utilisation d'amines vasopressives, thérapeutiques spécifiques de la réanimation (Figure A.2 en annexe). L'observation de ces

données indique que le taux de complications chez les patients classés comme ne répondant à aucun critère de la règle est faible, et que malgré un risque d'erreur non nul ($VPN < 100\%$), le préjudice subi par les patients faux négatifs serait probablement faible permettant d'accepter ce risque.

Perspectives

Sur les trois populations de cette étude, le pourcentage de patients classés par la règle s'approchait de 50%. Cela signifie qu'en utilisant cette règle de décision clinique en pratique courante aux urgences, elle nous permettrait de repérer ces patients dont l'évolution n'ira pas vers l'aggravation. Cela permettrait de diriger ces patients vers une prise en charge directe en service de médecine, de psychiatrie ou dans une unité post urgence sans surveillance particulière dans le service des urgences. A contrario, au sein des patients répondant à un ou plusieurs critères de la règle, environ un quart vont passer en réanimation. Ceci justifie une surveillance plus rapprochée, éventuellement scopée et la mise en place si nécessaire de thérapeutiques plus agressives. Cette meilleure allocation des moyens thérapeutiques aurait également un impact médico économique probable, qui reste à évaluer.

Limitations

Lors de l'analyse des résultats de la règle sur la population d'EPITOX de manière globale, nous obtenions une VPN de 94%, plus faible que pour les deux autres populations, et un taux de faux négatif de 4%, supérieur aux autres populations. Parmi les 19 patients faux négatifs, une grande majorité était des patients inclus depuis la régulation du centre 15. Nous avons donc décidé de réaliser une analyse en sous-groupe concernant l'échantillon de population inclus depuis la régulation. Nous avons testé la règle sur l'échantillon issu de la régulation isolément, puis sur la population d'EPITOX amputée de cet échantillon. Lors du test sur l'échantillon issu de la régulation, nous obtenions une VPN de 94% (IC 95% [92 - 96]) soit plus faible que les autres populations, et un taux de faux négatifs de 6%. (Tableau A1. en annexe). Lors du test de la règle sur la population d'EPITOX amputée des patients inclus par la régulation, nous augmentons la VPN à 97% (IC 95% [94 - 99]), et le taux de faux négatifs n'était plus que de 2%. Ces différences s'expliquent probablement par le fait que les données nécessaires à la détermination du risque d'aggravation des patients suite à une IMV sont de recueil difficile depuis la régulation. En effet, il est impossible de coter le score de Glasgow depuis la régulation car il s'agit d'une évaluation téléphonique de l'état d'un patient, et non pas d'un examen clinique. De plus, certaines données anamnestiques principales telles que le

type de toxique ingéré, le nombre de comprimés sont difficiles à recueillir depuis la régulation. Nous pouvons donc conclure que la règle de décision clinique que nous avons créée n'est pas utilisable en régulation, car sur cette population, elle ne permet pas d'avoir une valeur prédictive négative de passage en réanimation suffisante, et avec un nombre de patients trop important classés « à tort » dans le groupe n'allant pas s'aggraver.

En ce qui concerne le critère de jugement principal à savoir l'absence de passage en réanimation, il ne représente probablement pas le meilleur critère pour estimer le risque d'aggravation d'un patient après une IMV. En effet l'admission ou non en réanimation est soumise à certaines contraintes notamment de disponibilité des lits dans ces services avec certains patients qui peuvent rester aux urgences malgré une indication d'hospitalisation en réanimation faute de place (33,34). Au contraire, il existe une proportion de patients hospitalisés dans ces services alors qu'aucune thérapeutique de réanimation ne sera mise en place (overtriage) (16). Ces patients auraient probablement pu être gérés dans un service de médecine hors soins critiques. Malgré cela, les études réalisées ont montré que l'admission en réanimation est corrélée à la morbi-mortalité des IMV (5,19).

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Mlle GAY Tiffany

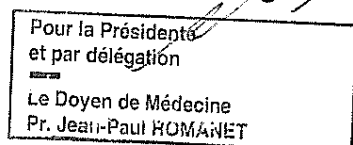
TITRE : Création et validation d'une règle de décision clinique pour la surveillance et l'orientation des intoxications médicamenteuses volontaires aux urgences (Etude RULETOX)

CONCLUSION : La règle de décision clinique « RuleTox » était créée et validée à partir de 3694 patients. Elle permet d'éliminer tout risque d'aggravation pour plus de la moitié des patients se présentant dans les services d'urgence après IMV avec une valeur prédictive négative supérieure à 96%. Son acceptabilité et son applicabilité en pratique courante sont à étudier.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 04/05/17

LE DOYEN
J.P. Romanet



LE PRESIDENT DE LA THESE
Professeur F.Carpentier

A large, stylized handwritten signature in black ink.

Docteur Carole PAQUIER
Responsable Médicale
Service des Urgences Adultes Nord
Pôle Urgence Médecine Aigue
CHU DE GRENOBLE
Tél 04.76.76.52.87

REFERENCES

1. Hendrix L, Verelst S, Desruelles D, Gillet J-B. Deliberate self-poisoning: characteristics of patients and impact on the emergency department of a large university hospital. *Emerg Med J EMJ*. 2013 Jan;30(1):e9.
2. Adnet F., Atout S., Galinski M., Lapostolle F. Changing pattern of drug poisonings in France. 2005;
3. Lambert H, Manel J, Bellou A, El Kouch S. Morbidity and mortality from acute drug poisoning in France. *Rev Prat*. 1997 Avril;47(7):716–20.
4. Mouquet M-C., Bellamy V., Carasco V. Suicides et tentatives de suicides en France. DREES, étude et résultats 2003;488
5. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, Klein-Schwartz W, Reid N, Youniss J, et al. 2003 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. 2005 Sep 1;23(5):589–666.
6. Saviuc P, Bedry R, Flesch F. Quay L, Maignan M, Lumé M, Candille C, Paquier C, Saviuc P, Danel V, Carpentier F. Épidémiologie des intoxications médicamenteuses volontaires accueillies dans un service d'urgence. Congrès Urgences 2011, Paris. *Médecine Thérapeutique*. 1999 Feb23;5(1):45–8.
7. B. Mégarbane, M. Alazia, F. Baud. Intoxication grave de l'adulte : épidémiologie, définition, critères d'admission en réanimation. *Réanimation* 2006;15:354-363.
8. Novack V, Jotkowitz A, Delgado J, Novack L, Elbaz G, Shleyfer E, et al. General characteristics of hospitalized patients after deliberate self-poisoning and risk factors for intensive care admission. *Eur J Intern Med*. 2006;17(7):485–9.
9. Maignan M, Pommier P, Clot S, Saviuc P, Debaty G, Briot R, Carpentier F, Danel V. Deliberate Drug Poisoning with Slight Symptoms on Admission: Are There Predictive Factors for Intensive Care Unit Referral? A Three-Year Retrospective Study. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 114, no. 3 (March 2014): 281–87.
10. Duineveld C., Vroegop M., Schouren L., Hoedemaekers A. Acute Intoxications: Differences in Management between Six Dutch Hospitals. *Clinical Toxicology* 50, no. 2 (January 25, 2012): 120–28.
11. Girardet P., Anglade D., Durand M., Duret J. Score de gravité en réanimation. *Conférences Actual*. 1999;659–78.
12. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36(3):205–13.
13. Garnier R, Saviuc P, and Castot A . Définition Des Critères de Gravité D'une Intoxication Médicamenteuse Rapport Final. AFSSAPS; 2008.
14. Stiell IG, Wells GA. Methodologic standards for the development of clinical decision rules in emergency medicine. *Ann Emerg Med*. 1999 Apr;33(4):437–47.

15. Viglino D, Bourez D, Collomb-Muret R, Schwebel C, Tazarourte K, Dumanoir P, et al. Noninvasive End Tidal CO₂ Is Unhelpful in the Prediction of Complications in Deliberate Drug Poisoning. *Ann Emerg Med*. 2016 Jul;68(1):62–70.e1.
16. Maignan M, Richard A, Debaty G, Pommier P, Viglino D, Loizzo F, et al. Intentional Drug Poisoning Care in a Physician-manned Emergency Medical Service. *Prehosp Emerg Care*. 2015 Apr 3;19(2):224–31.
17. Staikowsky F, Uzan D, Grillon N, Pevirieri F, Hafi A, Michard F. Intoxications médicamenteuses volontaires reçues dans un service d'accueil des urgences. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 1995 Sep 30;24(28):1296–300.
18. Hsieh FY, Bloch DA, Larsen MD. A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression. *Stat Med*. 1998 Jul 30;17(14):1623–34.
19. Mokhlesi B, Leiken JB, Murray P, Corbridge TC. Adult toxicology in critical care: part I: general approach to the intoxicated patient. *Chest*. 2003 Feb;123(2):577–92.
20. Gill MR, Reiley DG, Green SM. Interrater reliability of Glasgow Coma Scale scores in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2004 Feb;43(2):215–23.
21. Heron R, Davie A, Gillies R, Courtney M. Interrater reliability of the Glasgow Coma Scale scoring among nurses in sub-specialties of critical care. *Aust Crit Care Off J Confed Aust Crit Care Nurses*. 2001 Aug;14(3):100–5.
22. Rowley G, Fielding K. Reliability and accuracy of the Glasgow Coma Scale with experienced and inexperienced users. *Lancet Lond Engl*. 1991 Mar 2;337(8740):535–8.
23. Chen S-J, Yeh C-M, Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, Chen T-J, et al. The Use of Benzodiazepine Receptor Agonists and Risk of Respiratory Failure in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *Sleep*. 2015 Jul 1;38(7):1045–50.
24. B. Mégarbane, L. Donetti, T. Blanc, G. Chéron, F. Jacobs. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation* 2006;15:332-342.
25. Berton C, Jaeger A. Conduite à tenir devant une insuffisance circulatoire aiguë d'origine toxique : mécanismes, diagnostic et prise en charge. *Intoxications aiguës*. Paris: Elsevier; 1999. 125-45 p.
26. Zagazdzon P, Goyke B, Wrotkowska M. Mortality Rates in Users of Typical and Atypical Antipsychotics: A Database Study in Poland. *Drugs - Real World Outcomes*. 2016 Aug 15;3(3):345–51.
27. François P, M M-C. Schizophrénie débutantes: Diagnostics et modalités thérapeutiques. John Libbey Eurotext; 2005. 456 p.
28. Orhon-Menard S, Garcel A, Beauchamp ID, Spitz F. Evolution des pratiques de prescription des psychotropes en centre hospitalier psychiatrique : place des neuroleptiques atypiques. *J Pharm Clin*. 2005 Jan 1;24(1):5–10.
29. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818–29.

30. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993 Dec 22;270(24):2957–63.
31. Waters M, Nightingale P, Edwards JD. A critical study of the APACHE II scoring system using earlier data collection. *Arch Emerg Med*. 1990 Mar;7(1):16–20.
32. Casey PB, Dexter EM, Michell J, Vale JA. The prospective value of the IPCS/EC/EAPCCT poisoning severity score in cases of poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36(3):215–7.
33. Louriz M, Abidi K, Akkaoui M, Madani N, Chater K, Belayachi J, et al. Determinants and outcomes associated with decisions to deny or to delay intensive care unit admission in Morocco. *Intensive Care Med*. 2012 May;38(5):830–7.
34. Robert R, Reignier J, Tournoux-Facon C, Boulain T, Lesieur O, Gissot V, et al. Refusal of intensive care unit admission due to a full unit: impact on mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 May 15;185(10):1081–7.
35. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000 Jul 5;284(1):79–84.
36. Renaut R, Benaissa A, Guerrier G, Gueye P, Megarbane B, Alayrac L, et al. Score de glasgow et pronostic des intoxications. *Médecine d'urgence*. 2005;27(4):171–4.
37. Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *N Engl J Med*. 1985 Sep 26;313(13):793–9.
38. Daly FFS, Fountain JS, Murray L, Graudins A, Buckley NA, Panel of Australian and New Zealand clinical toxicologists. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand--explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centres. *Med J Aust*. 2008 Mar 3;188(5):296–301.

ANNEXES

Tableau A.1 : Performance de la règle de décision clinique sur l'échantillon d'EPITOX issu de la régulation, et sur la population d'EPITOX globale.

	Epitox global N= 738	Epitox : population issue de la régulation
Sensibilité	78 (68 - 86)	62 (45 - 77)
Spécificité	66 (63 - 70)	71 (66 - 76)
VPP	23 (21 - 26)	19 (15 - 24)
VPN	96 (94 - 97)	94 (92 - 96)

Figure A.1a : Diagramme de distribution des évènements entre les groupes de patients admis et non admis en réanimation dans la population de REATOX.

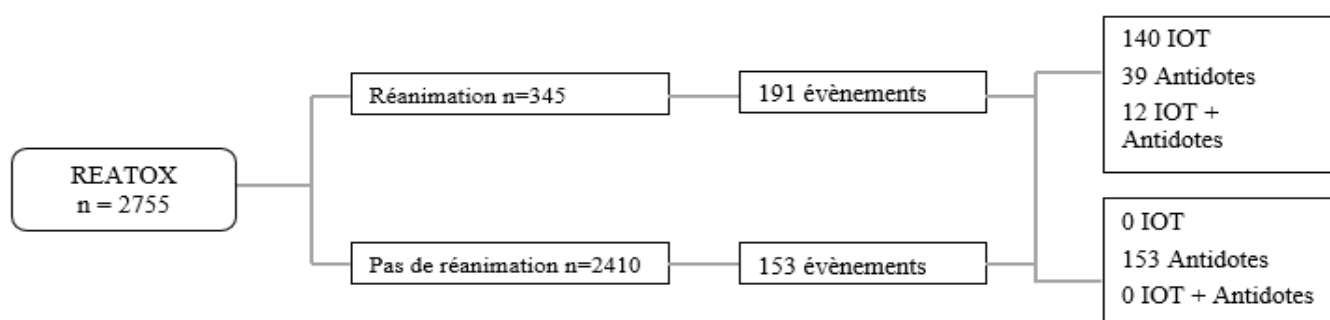


Figure A.1b : Diagramme de distribution des évènements entre les groupes de patients admis et non admis en réanimation dans la population de CAPNOTOX.

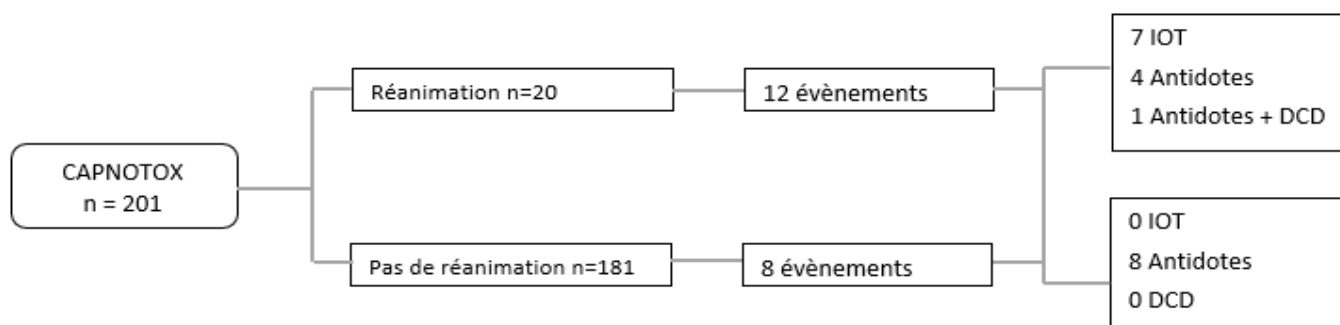


Figure A.1c : Diagramme de distribution des évènements entre les groupes de patients admis et non admis en réanimation dans la population de EPITOX.

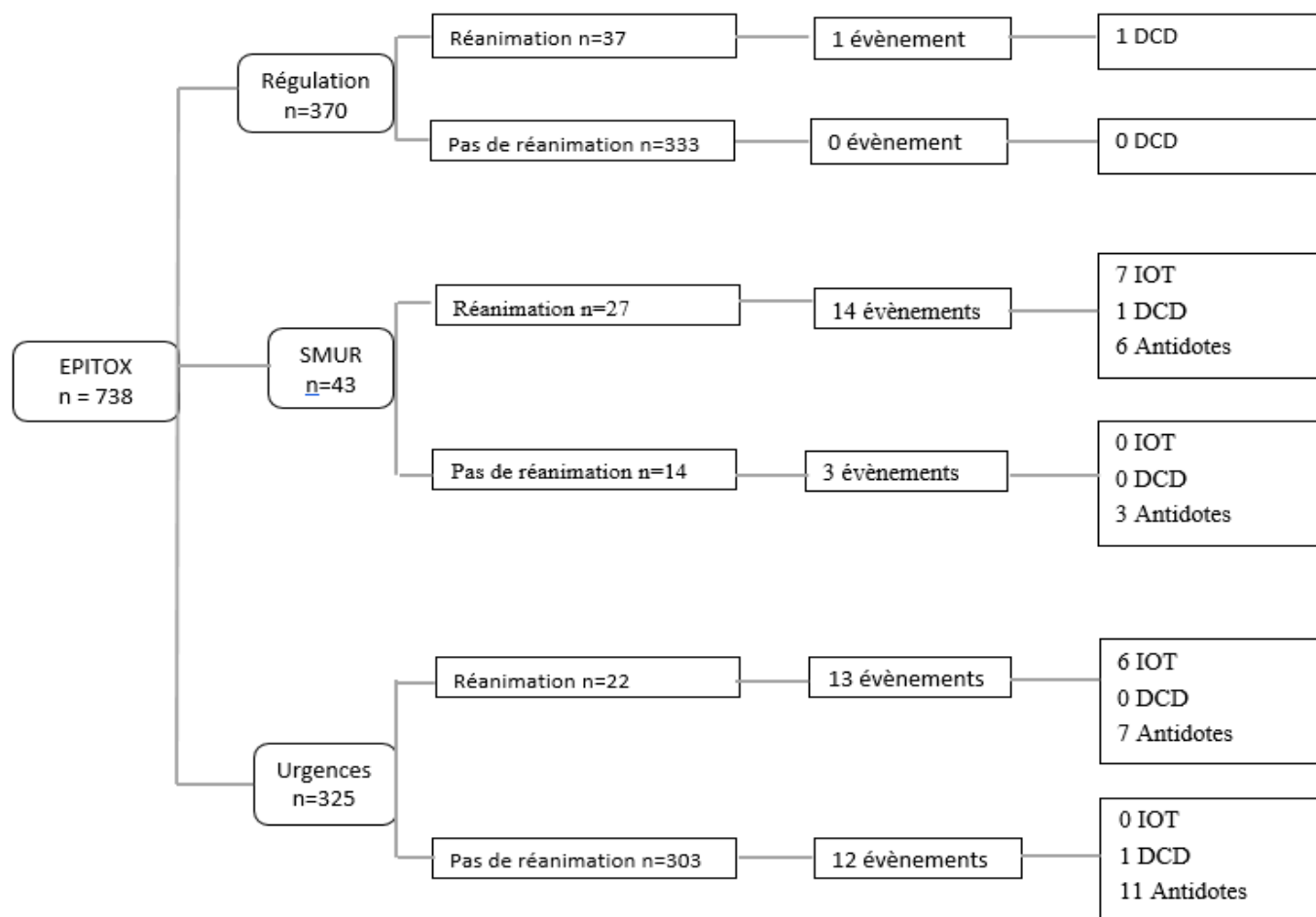
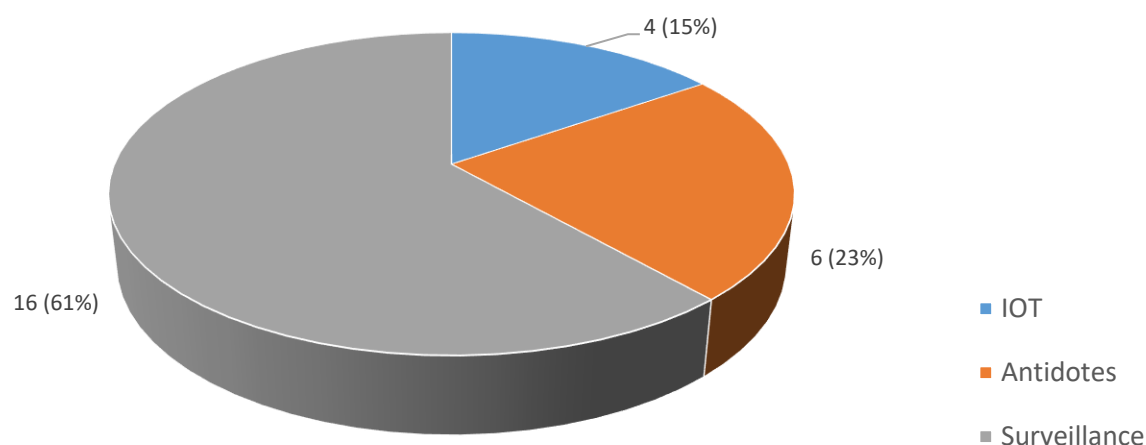


Figure A.2 : Répartition des gestes et thérapeutiques de réanimation mises en place chez les faux négatifs des 3 populations.



* Les données sont exprimées en effectifs et (pourcentages)

SCORES DE GRAVITE

1) Poisoning Severity Score

ORGAN	NONE 0	MINOR 1	MODERATE 2	SEVERE 3	FATAL 4
	No symptoms or signs	Mild, transient and spontaneously resolving symptoms or signs	Pronounced or prolonged symptoms or signs	Severe or life-threatening symptoms or signs	Death
GI-tract		- Vomiting, diarrhoea, pain - Irritation, 1st degree burns, minimal ulcerations in the mouth - Endoscopy: erythema, oedema	- Pronounced or prolonged vomiting, diarrhoea, pain, ileus 1st degree burns of critical localization or 2nd and 3rd degree burns in restricted areas - Dysphagia - Endoscopy: ulcerative transmucosal lesions	- Massive haemorrhage, perforation - More widespread 2nd and 3rd degree burns - Severe dysphagia - Endoscopy: ulcerative transmural lesions, circumferential lesions, perforation	
Respiratory system		- Irritation, coughing, breathlessness, mild dyspnoea, mild bronchospasm - Chest X-ray: abnormal with minor or no symptoms	- Prolonged coughing, bronchospasm, dyspnoea, stridor, hypoxemia requiring extra oxygen - Chest X-ray: abnormal with moderate symptoms	- Manifest respiratory insufficiency (due to e.g. severe bronchospasm, airway obstruction, glottal oedema, pulmonary oedema, ARDS, pneumonitis, pneumonia, pneumothorax) - Chest X-ray: abnormal with severe symptoms	
Nervous system		- Drowsiness, vertigo, tinnitus, ataxia - Restlessness - Mild extrapyramidal symptoms - Mild cholinergic/anticholinergic symptoms - Paraesthesia - Mild visual or auditory disturbances	- Unconsciousness with appropriate response to pain - Brief apnoea, bradypnoea - Confusion, agitation, hallucinations, delirium - Infrequent, generalized or local seizures - Pronounced extrapyramidal symptoms - Pronounced cholinergic/anticholinergic symptoms - Localized paralysis not affecting vital functions - Visual and auditory disturbances	- Deep coma with inappropriate response to pain or unresponsive to pain - Respiratory depression with insufficiency - Extreme agitation - Frequent, generalized seizures, status epilepticus, opisthotonus - Generalized paralysis or paralysis affecting vital functions - Blindness, deafness	

ORGAN	NONE 0	MINOR 1	MODERATE 2	SEVERE 3	FATAL 4
	No symptoms or signs	Mild, transient and spontaneously resolving symptoms or signs	Pronounced or prolonged symptoms or signs	Severe or life-threatening symptoms or signs	Death
Cardio-vascular system		- Isolated extrasystoles - Mild and transient hypo/hypertension	- Sinus bradycardia (HR ~40-50 in adults, 60-80 in infants and children, 80-90 in neonates) - Sinus tachycardia (HR ~140-180 in adults, 160-190 in infants and children, 160-200 in neonates) - Frequent extrasystoles, atrial fibrillation/flutter, AV-block I-II, prolonged QRS and QTc-time, repolarization abnormalities - Myocardial ischaemia - More pronounced hypo/hypertension	- Severe sinus bradycardia (HR ~<40 in adults, <60 in infants and children, <80 in neonates) - Severe sinus tachycardia (HR ~>180 in adults, >190 in infants and children, >200 in neonates) - Life-threatening ventricular dysrhythmias, AV block III, asystole - Myocardial infarction - Shock, hypertensive crisis	
Metabolic balance		- Mild acid-base disturbances (HCO_3^- ~15-20 or 30-40 mmol/l; pH ~7.25-7.32 or 7.50-7.59) - Mild electrolyte and fluid disturbances (K^+ 3.0-3.4 or 5.2-5.9 mmol/l) - Mild hypoglycaemia (~50-70 mg/dl or 2.8-3.9 mmol/l in adults) - Hyperthermia of short duration	- More pronounced acid-base disturbances (HCO_3^- ~10-14 or >40 mmol/l; pH ~7.15-7.24 or 7.60-7.69) - More pronounced electrolyte and fluid disturbances (K^+ 2.5-2.9 or 6.0-6.9 mmol/l) - More pronounced hypoglycaemia (~30-50 mg/dl or 1.7-2.8 mmol/l in adults) - Hyperthermia of longer duration	- Severe acid-base disturbances (HCO_3^- ~<10 mmol/l; pH ~<7.15 or >7.7) - Severe electrolyte and fluid disturbances (K^+ <2.5 or >7.0 mmol/l) - Severe hypoglycaemia (~<30 mg/dl or 1.7 mmol/l in adults) - Dangerous hypo- or hyperthermia	
Liver		Minimal rise in serum enzymes (ASAT, ALAT ~2-5 x normal)	Rise in serum enzymes (ASAT, ALAT ~5-50 x normal) but no diagnostic biochemical (e.g. ammonia, clotting factors) or clinical evidence of liver dysfunction	Rise in serum enzymes (~>50 x normal) or biochemical (e.g. ammonia, clotting factors) or clinical evidence of liver failure	
Kidney		Minimal proteinuria/haematuria	- Massive proteinuria/haematuria - Renal dysfunction (e.g. oliguria, polyuria, serum creatinine of ~200-500 $\mu\text{mol/l}$)	Renal failure (e.g. anuria, serum creatinine of >500 $\mu\text{mol/l}$)	

ORGAN	NONE	MINOR	MODERATE	SEVERE	FATAL
	0	1	2	3	4
	No symptoms or signs	Mild, transient and spontaneously resolving symptoms or signs	Pronounced or prolonged symptoms or signs	Severe or life-threatening symptoms or signs	Death
Blood		- Mild haemolysis - Mild methaemoglobinemia (metHb ~10-30%)	- Haemolysis - More pronounced methaemoglobinemia (metHb ~30-50%) - Coagulation disturbances without bleeding - Anaemia, leukopenia, thrombocytopenia	- Massive haemolysis - Severe methaemoglobinemia (metHb >50%) - Coagulation disturbances with bleeding - Severe anaemia, leukopenia, thrombocytopenia	
Muscular system		- Mild pain, tenderness - CPK ~250-1,500 iu/l	- Pain, rigidity, cramping and fasciculation - Rhabdomyolysis, CPK ~1,500-10,000 iu/l	- Intense pain, extreme rigidity, extensive cramping and fasciculation - Rhabdomyolysis with complications, CPK ~>10,000 iu/l - Compartment syndrome	
Local effects on skin		Irritation, 1st degree burns (reddening) or 2nd degree burns in <10% of body surface area	2nd degree burns in 10-50% of body surface (children: 10-30%) or 3rd degree burns in <2% of body surface area	2nd degree burns in >50% of body surface (children: >30%) or 3rd degree burns in >2% of body surface area	
Local effects on eye		Irritation, redness, lacrimation, mild palpebral oedema	- Intense irritation, corneal abrasion - Minor (punctate) corneal ulcers	- Corneal ulcers (other than punctate), perforation - Permanent damage	
Local effects from bites and stings		- Local swelling, itching - Mild pain	- Swelling involving the whole extremity, local necrosis - Moderate pain	- Swelling involving the whole extremity and significant parts of adjacent area, more extensive necrosis - Critical localization of swelling threatening the airways - Extreme pain	

2) Score APACHE II

THE APACHE II SEVERITY OF DISEASE CLASSIFICATION SYSTEM

PHYSIOLOGIC VARIABLE	HIGH ABNORMAL RANGE					LOW ABNORMAL RANGE				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
TEMPERATURE — rectal (°C)	≥ 41°	39°-40.9°		38.5°-38.9°	36°-38.4°	34°-35.9°	32°-33.9°	30°-31.9°	≤ 29.8°	
MEAN ARTERIAL PRESSURE — mm Hg	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49	
HEART RATE (ventricular response)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
RESPIRATORY RATE — (non-ventilated or ventilated)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
OXYGENATION: A-aDO ₂ or PaO ₂ (mm Hg)	≥ 500	350-499	200-349		≤ 200					
a. FIO ₂ ≥ 0.5 record A-aDO ₂					PO ₂ > 70	PO ₂ 61-70		PO ₂ 55-60	PO ₂ < 55	
b. FIO ₂ < 0.5 record only PaO ₂										
ARTERIAL pH	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
SERUM SODIUM (mMol/L)	≥ 160	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110	
SERUM POTASSIUM (mMol/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
SERUM CREATININE (mg/100 ml) (Double point score for acute renal failure)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6			
HEMATOCRIT (%)	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
WHITE BLOOD COUNT (total/mm3) (in 1,000s)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
GLASGOW COMA SCORE (GCS): Score = 15 minus actual GCS										
A Total ACUTE PHYSIOLOGY SCORE (APS): Sum of the 12 individual variable points										
Serum HCO ₃ (venous-mMol/L) [Not preferred, use if no ABGs]	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15	

B AGE POINTS:

Assign points to age as follows:

AGE(yrs)	Points
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

C CHRONIC HEALTH POINTS

If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immuno-compromised assign points as follows:

- for nonoperative or emergency postoperative patients — 5 points
- for elective postoperative patients — 2 points

DEFINITIONS

Organ Insufficiency or immuno-compromised state must have been evident prior to this hospital admission and conform to the following criteria:

LIVER: Biopsy proven cirrhosis and documented portal hypertension; episodes of past upper GI bleeding attributed to portal hypertension; or prior episodes of hepatic failure/encephalopathy/coma.

CARDIOVASCULAR: New York Heart Association Class IV.

RESPIRATORY: Chronic restrictive, obstructive, or vascular disease resulting in severe exercise restriction, i.e., unable to climb stairs or perform household duties; or documented chronic hypoxia, hypercapnia, secondary polycythemia, severe pulmonary hypertension (>40mmHg), or respirator dependency.

RENAL: Receiving chronic dialysis.

IMMUNO-COMPROMISED: The patient has received therapy that suppresses resistance to infection, e.g., immuno-suppression, chemotherapy, radiation, long term or recent high dose steroids, or has a disease that is sufficiently advanced to suppress resistance to infection, e.g., leukemia, lymphoma, AIDS.

APACHE II SCORE

Sum of **A** + **B** + **C** :

A APS points _____

B Age points _____

C Chronic Health points _____

Total APACHE II _____

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité, dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me sont confiés ; et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

RESUME

Introduction : Les intoxications médicamenteuses volontaires (IMV) sont une situation fréquente en médecine d'urgence mais seulement 5% des patients présentent des complications aiguës. L'objectif de cette étude était de créer et valider une règle de décision clinique permettant de déterminer les patients admis aux urgences pour IMV et ne présentant pas de risque d'aggravation.

Matériel et méthode : Pour la création de la règle, nous avons utilisé une méthode de partitionnement récursif au sein d'une cohorte de 2755 patients admis aux urgences pour IMV. La règle a ensuite été validée sur deux cohortes prospectives de 201 patients (monocentrique) et 738 patients (multicentrique française). L'aggravation était définie par l'admission secondaire en réanimation.

Résultats : La règle de décision clinique comportait 4 nœuds de partition : un score de Glasgow supérieur ou égal à 14, l'absence d'ingestion de cardiotropes, l'ingestion de moins de 40 comprimés et l'absence d'ingestion d'antipsychotiques. La règle a permis de classer 55% de patients sans risque d'aggravation. La valeur prédictive négative de la règle était de 99% (IC [98 - 99]). Aucun des patients mal classés par la règle n'est décédé, un a été intubé. Dans les deux cohortes prospectives et rétrospectives de validation, les valeurs prédictives négatives de la règle étaient respectivement de 97% (IC 95% [94 - 99]) et 96% (IC 95% [89 - 99]).

Discussion : Cette règle de décision clinique possède une valeur prédictive négative qui paraît suffisante pour écarter le risque d'aggravation et de passage en réanimation chez les patients se présentant aux urgences pour IMV. Son utilisation en pratique courante permettrait de mieux adapter les stratégies de surveillance de ces patients.

Conclusion : La règle de décision clinique « RuleTox » permet d'écarter le risque d'aggravation pour près de la moitié des patients se présentant dans les services d'urgence après IMV avec une valeur prédictive négative supérieure à 96%.

Mots clefs : intoxication médicamenteuse volontaire, règle de décision clinique, réanimation

ABSTRACT

Introduction: Deliberate drug self-poisoning (DSP) is a common condition in emergency medicine, but only 5% of patients experience significant complications. The objective of this study was to create and validate a clinical decision rule to identify DSP patients without risk of secondary aggravation.

Material and method: To create the rule, we used a recursive partitioning method in a retrospective cohort of 2755 patients admitted to emergencies for voluntary drug intoxication. We then validated it on two prospective cohorts (monocentric 201 patients and multicentric 738 patients). Clinical worsening was defined as secondary admission in intensive care unit.

Results: The clinical decision rule had 4 partition nodes: a Glasgow score greater than or equal to 14, the absence of cardiac drug ingestion, ingestion of less than 40 tablets and the absence of ingestion of antipsychotics. The rule allowed classifying 55% of patients without risk of aggravation. The negative predictive value of the rule was 99% (IC [98 - 99]). None of the patients misclassified by the rule died, one was intubated. In both validation cohorts, the negative predictive values of the rule were 97% (IC 95% [94 - 99]) and 96% (IC 95% [89 - 99]). None of the patients misclassified by the rule died.

Discussion: This clinical decision rule has a good predictive value which seems to be sufficient to rule out the risk of aggravation and intensive care unit admission in DSP patients presenting to emergency departments. Its use in everyday practice would make it possible to better adapt monitoring strategies of these patients.

Conclusion: The “RuleTox” clinical decision rule makes it possible to rule out the risk of aggravation for almost half of the patients presenting in emergency departments following DSP with a negative predictive value greater than 96 %.

Key Words: Deliberate self-poisoning, clinical decision rule, ICU