



**HAL**  
open science

# Épidémiologie des intoxications aiguës en réanimation médicale au CHU d'Amiens en 2017-2018

Qamar Belahbib Tlemcani

► **To cite this version:**

Qamar Belahbib Tlemcani. Épidémiologie des intoxications aiguës en réanimation médicale au CHU d'Amiens en 2017-2018. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02886605

**HAL Id: dumas-02886605**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02886605v1>**

Submitted on 1 Jul 2020

**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.

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE - U.F.R. de Pharmacie

Année universitaire 2019 – 2020

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN**  
**PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 21 Novembre 2019**

**Par BELAHBIB TLEMCANI QAMAR**

**Épidémiologie des intoxications**  
**aiguës en réanimation médicale au**  
**CHU d'Amiens en 2017 - 2018**

**JURY :**

**Présidente :** Pr. POPOVICI Théodora

**Directrice de thèse :** Dr. BODEAU Sandra

**Membres :**

Dr. LEMAIRE-HURTEL Anne-Sophie

Dr. ZERBIB Yoann

**Thèse n° 75**

## **Remerciements**

Mes remerciements vont tout d'abord à ma directrice de thèse, Mme BODEAU Sandra, Maître de Conférences en Toxicologie et praticien hospitalier, qui m'a fait bénéficier de ses conseils et de son expertise. Je la remercie non seulement pour sa gentillesse, mais aussi pour sa disponibilité et ses nombreux conseils. Elle a su m'encadrer, me guider et me soutenir tout au long de la rédaction de ce travail. Madame BODEAU a fait preuve de bienveillance à mon égard, me faisant part de ses précieux accompagnements qui m'ont permis de surmonter certaines difficultés auxquelles j'ai été confrontée.

Je remercie également le docteur ZERBIB Yoann, ainsi que toute l'équipe du service de réanimation médicale du CHU d'Amiens, pour leur accueil, leurs explications et pour le temps qu'ils m'ont accordé durant mon stage afin de mener à bien mes recherches.

J'adresse mes sincères remerciements aux autres membres du jury, Mme POPOVICI et Mme LEMAIRE-HURTEL. Je les remercie de prendre le temps de lire, d'évaluer et d'enrichir mon travail, je suis honorée de leur présence dans le jury.

Je remercie les pharmaciens qui m'ont encadrée durant mon cursus universitaire, le Dr CUISSET, le Dr. WANONO et le Dr. HAZAN ainsi que l'ensemble de leurs équipes.

Mes remerciements vont également à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ma thèse et à l'aboutissement de mon parcours académique.

## **Dédicaces**

### **Maman, Papa, mes trésors,**

Rien que je ne pourrais écrire ne suffira à exprimer tout l'amour et la gratitude que j'ai à votre égard. Vous m'avez permis de rêver, puis de vivre mes rêves.

Voir la fierté dans vos yeux fait mon plus grand bonheur au quotidien.

Mes premiers pas ont été franchis sous vos regards encourageants et vos sourires, et chaque pas que j'ai franchi depuis 25 années ont été guidés par ce même souvenir.

Il n'est pas une seconde sans que je ne vous aime ni un instant sans vous dans mes pensées. Vous êtes la bonté et l'amour, la détermination et la réussite. Mon exemple et ce à quoi j'aspire. Et aujourd'hui, je suis une femme ambitieuse et prête à tout pour vous rendre fiers et heureux.

Vous occupez mon cœur pour l'éternité, mes parents, mes piliers, ma force.

### **Mes petites sœurs chéries,**

Ma Bilou, ma Kika, je vous dédie également ce travail car comme toutes mes affaires il est aussi à vous. Vous êtes ma raison de vivre, ma fierté et mes meilleures amies. Les mots me manquent pour exprimer l'amour inconditionnel que je vous porte et toutes les bonnes choses que je vous souhaite. Merci d'être toujours là pour moi, de me redonner le sourire et de toujours me donner la force d'aller plus loin. Grandir à vos côtés est mon plus beau cadeau, vous voir devenir des guerrières sera ma plus grande réussite.

Je veillerai sur vous, pour toujours.

### **Mon amour,**

Mehdi, merci pour ces sept années de soutien, de rires et de folies. Tu égayeras ma vie jours après jours et si aujourd'hui je suis comblée c'est de ton amour. C'est avec une profonde émotion et beaucoup de bonheur que je te dédie ce travail, l'amour de ma vie.

### **Mes sœurs de cœur,**

**Mimi**, mon acolyte, mon alter ego, merci d'avoir été mon équilibre pendant les 7 années passés à mon chevet, et les 13 passées dans ma vie. Tu as été mon épaule pour pleurer et ma thérapeute. Tu as su me parler, me raisonner, me conseiller, et surtout m'aider à m'améliorer et à me surpasser dans les moments les plus difficiles. Tu m'as offert tant de rires et donné tant d'amour. Nous avons franchi des étapes et grandi main dans la main. Ce travail, je te le dédie, car si j'en suis là, c'est grâce à toi. Aujourd'hui, c'est ma ligne d'arrivée et sans surprises nous la franchissons ensemble. Demain sera la tienne et je serais là, avec toi, et fière de te compter parmi mes plus chères consœurs Dr. Mekouar.

**Kenza**, la plus attentionnée et la plus gentille des amies de mon cœur ; quelques mots pour exprimer l'immensité de mon amour pour toi. Tu es là, toujours pour moi. Quand j'en ai le plus besoin, et quand tu l'as simplement décidé. Avec de tout petits gestes de tendresse et d'attention, tu me montres tous les jours que tu m'aimes, et moi cela fait 4817 jours que je t'aime. Tu es mon meilleur supporteur et mon recueil à conseil le plus sacré. Merci d'être la merveilleuse femme inspirante de ma vie.

**Radia**, mon amie de toujours, la plus folle de la team. Mon diamant brut, pleine de joie à partager et de spontanéité. Je t'aime pour ton naturel, je t'aime pour ta sensibilité, je t'aime pour ta joie de vivre et pour tous ces rires que tu as inscrit sur mon visage depuis l'enfance. Dakar a gagné la bataille, mais mon cœur a gagné la guerre.

**Slim, Hibs, Neinoush, Manalove, Chombi** merci de faire partie de ma vie depuis de si nombreuses années, je n'ose pas l'imaginer sans vous.

Merci de me soutenir dans toutes les circonstances, d'être témoins de mes folies et de mes chagrins, de m'apprendre chaque jour, à grandir, à aimer, à donner et à recevoir. Si vous saviez ô combien je suis reconnaissante de vous avoir, vous êtes l'une de mes plus grandes réussites, un symbole de bonté et d'amour, entre copines, entre sœurs. Merci infiniment, vous êtes les best mes Bibitchs.

**Alexia**, ma seule binôme de promo, merci d'avoir partagé ces dernières années avec moi, dans ces études qui n'ont pas été des plus simples. Une énorme pensée malgré ton absence.

**Mes amis**, Sophia, Yasmine, Leila, Selma, Houda, Leila, Yassine, Khadija, Adam, Youssef, Simo, et tous ceux que j'aurais omis de mentionner, merci pour tout, je vous adore.

**Mes Lallas**, à ces femmes fortes, exemples de bonté et de dévouement. Mon plus grand regret est votre absence en ce jour si important pour moi, mais je sais que vous veillez sur moi et j'espère vous rendre fières. Je vous aimerai à jamais.

## Table des matières

Remerciements.....	2
Dédicaces .....	3
Table des matières .....	5
Table des figures.....	7
Tableaux.....	7
Figures .....	7
1. Introduction :.....	8
1.1. Généralités et définitions.....	8
1.2. Épidémiologie.....	10
1.3. Les intoxications les plus courantes .....	11
1.4. Les Centres Anti- Poison (CAP) .....	15
1.5. Diagnostique des intoxications .....	16
1.5.1. Anamnèse et symptomatologie de l'intoxication .....	16
1.5.2. Évaluation de la gravité : échelles et scores .....	17
1.5.3. Diagnostic biologique .....	18
1.6. Prise en charge des intoxications : .....	19
2. Hypothèses et objectifs.....	21
3. Matériels et méthodes.....	22
3.1. Objectifs.....	22
3.1.1. Objectif principal.....	22
3.1.2. Objectifs secondaires.....	22
3.2. Conception de la recherche.....	22
3.3. Population d'étude.....	22
3.3.1. Critères d'inclusion .....	22
3.3.2. Critères de non inclusion.....	23
3.4. Critères d'évaluation .....	23
3.4.1. Critère de jugement principal.....	23
3.4.2. Critères de jugement secondaires.....	23
3.5. Déroulement de la recherche.....	23
3.5.1. Réalisation des analyses toxicologiques .....	23
3.5.2. Calendrier de la recherche : Période d'inclusion.....	23
3.5.3. Recueil des données cliniques et biologiques.....	24
3.5.4. Information des patients.....	26
3.6. Analyses statistiques.....	26

<b>4. Résultats :</b> .....	27
<b>4.1. Description de la population d'étude</b> .....	27
<b>4.2. Évaluation des différences de profils (contexte/gravité/prise en charge) des patients ayant bénéficié ou non d'un criblage toxicologique</b> .....	29
<b>4.3. Pertinence de la réalisation des analyses toxicologiques</b> .....	32
<b>4.3.1. Molécules identifiées au criblage</b> .....	32
<b>4.3.2. Choix de la matrice biologique</b> .....	34
<b>4.3.3. Analyse de la contribution des autres analyses toxicologiques réalisées</b> ....	35
<b>5. Discussion</b> .....	38
<b>6. Conclusion</b> .....	45
<b>7. Bibliographie</b> .....	46
<b>Summary</b> .....	49

## Table des figures

### Tableaux

TABLEAU I - LES DIFFERENTES FORMES D'INTOXICATIONS (LAUWERYS ET AL., 2007).....	8
TABLEAU II - EXEMPLES DE TOXIDROMES .....	9
TABLEAU III - LISTE NON EXHAUSTIVE DES PRINCIPAUX ANTIDOTES.....	20
TABLEAU IV - CARACTERISTIQUES DES 112 PATIENTS ADMIS EN REANIMATION MEDICALE POUR INTOXICATION MEDICAMENTEUSE DU 01/01/2017 AU 30/06/2018. ....	27
TABLEAU V - COMPARAISON DES PROFILS TOXICOLOGIQUES DES PATIENTS AYANT BENEFICIE OU NON D'UN CRIBLAGE TOXICOLOGIQUE.....	30
TABLEAU VI - MOLECULES IDENTIFIEES AU CRIBLAGE TOXICOLOGIQUE SELON LE SCORE IGSII .....	33
TABLEAU VII - TABLEAU REPRESENTATIF DES MATRICES BIOLOGIQUES ANALYSEES EN FONCTION DU DELAI ECOULE ENTRE LA PRISE EN CHARGE DE L'INTOXICATION ET LE PRELEVEMENT. ....	34
TABLEAU VIII - TABLEAU VIII - PROPORTION DE DEPISTAGES POSITIFS ET DES DOSAGES SUPERIEURS A UNE CONCENTRATION SEUIL CHEZ DES PATIENTS AYANT BENEFICIE OU NON D'UN CRIBLAGE TOXICOLOGIQUE AU COURS DE LEUR PRISE EN CHARGE .....	35
TABLEAU IX - SENSIBILITES ET SPECIFICITES DES TESTS DE DEPISTAGES SANGUINS ET URINAIRES LES PLUS FREQUEMMENT UTILISES. ....	36

### Figures

FIGURE 1 - CLASSES MEDICAMENTEUSES EN CAUSE DANS LES IM DE 2004 A 2014 .....	11
FIGURE 2 - COURBE D'EVOLUTION DE L'EXPOSITION A L'HEROÏNE EN FONCTION DU TEMPS. (DAVID D. ET AL., 2018) .....	13
FIGURE 3 - COURBE D'EVOLUTION DE L'EXPOSITION AUX OPIOÏDES DE SYNTHÈSE EN FONCTION DU TEMPS ..	13
FIGURE 4 - NOMOGRAMME DE RUMACK ET MATTHEW (RAMLAWI M. ET AL., 2013) .....	14
FIGURE 5 - CARTE REPRESENTATIVE DES CENTRES ANTIPOISON EN FRANCE .....	15
FIGURE 6 - ÉVOLUTION DE L'UTILISATION DE LA PLATEFORME ELECTRONIQUE DU CAP DE LILLE EN FONCTION DU TEMPS. ....	16
FIGURE 7 - BIODISPONIBILITE EN FONCTION DE L'ADMINISTRATION OU NON DE CHARBON ACTIVE. (COOPER M. ET AL., 2014).....	19
FIGURE 8 - HISTOGRAMME DES AGES DES PATIENTS ADMIS EN REANIMATION MEDICALE AU CHU D'AMIENS PICARDIE SUR LA PERIODE ETUDIEE .....	28
FIGURE 9 - HISTOGRAMME DES CLASSES MEDICAMENTEUSES LES PLUS FREQUEMMENT IDENTIFIEES CHEZ LES PATIENTS ADMIS EN REANIMATION MEDICALE POUR UNE INTOXICATION AIGUË. ....	32



# 1. Introduction :

## 1.1. Généralités et définitions

Une intoxication se définit par l'apparition de troubles fonctionnels de l'organisme en réaction à l'absorption d'une substance étrangère. Ces troubles peuvent concerner l'ensemble de l'organisme ou un organe en particulier (CNPM : collège national de pharmacologie médicale).

Un toxique, du grec *toxikon* (qui signifie le poison), est un xénobiotique qui interfère avec l'organisme et est susceptible d'entraîner, en fonction de la dose, de la durée d'exposition et du sujet exposé une atteinte plus ou moins grave de l'organisme, une maladie, ou le décès (Genestal et al., 2009). Plusieurs formes d'intoxications peuvent être identifiées en fonction de la durée d'exposition, de la rapidité de l'absorption et du délai d'apparition des symptômes. Elles sont résumées dans le tableau I.

**Tableau I - Les différentes formes d'intoxications** (Lauwerys et al., 2007).

<b>Suraiguë</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Exposition de très courte durée</li><li>- Absorption très rapide</li><li>- Symptômes très précoces (y compris le décès)</li></ul>
<b>Aiguë</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Exposition unique</li><li>- Absorption rapide</li><li>- Symptômes précoces</li></ul>
<b>Subaiguë</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Exposition fréquente et répétée (<math>\leq 28j</math>)</li><li>- Symptômes tardifs</li></ul>
<b>Subchronique</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Exposition fréquente et répétée (28 à 90j)</li><li>- Symptômes tardifs</li></ul>
<b>Chronique</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Exposition fréquente et répétée (<math>&gt; 90j</math>)</li><li>- Symptômes tardifs (accumulation des toxiques ou de ses effets)</li></ul>

En dehors des produits caustiques, la plupart des toxiques doivent généralement être absorbés par l'organisme afin de produire leurs effets néfastes à distance du lieu de contact avec l'homme. Les voies de pénétration des toxiques peuvent être digestives, respiratoires, cutanées ou oculaires.

### **Toxicocinétique et toxicodynamie :**

La toxicocinétique (TK) peut être définie comme étant l'effet de l'organisme sur le toxique. Ainsi, le xénobiotique, pour pouvoir exercer ses effets toxiques, doit subir des étapes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination. La mesure de la concentration sanguine du xénobiotique est la résultante de ces effets à un instant donné. Ainsi, la toxicocinétique peut être représentée par l'évolution des concentrations du xénobiotique en fonction du temps. Elle ne prend pas en compte l'effet du toxique. Le temps de demi-vie est un indicateur toxicocinétique.

La toxicodynamie (TD) correspond à la relation entre la concentration plasmatique ou tissulaire du toxique et l'effet de ce dernier. Elle ne prend pas en compte le temps. La marge thérapeutique est un indicateur toxicodynamique.

L'effet d'un xénobiotique se manifeste par des signes cliniques multiples plus ou moins sévères. Le tableau clinique engendré par un toxique est un toxidrome. Selon la société de réanimation de langue française (SRLF), un toxidrome, ou syndrome d'origine toxique, est un ensemble de symptômes cliniques, biologiques et/ou électrocardiographiques fréquemment observés lors d'une intoxication par des substances partageant des cibles ou des récepteurs communs. Il est donc typique d'une intoxication, mais non spécifique de cette dernière. L'intérêt de reconnaître ces toxidromes est de pouvoir diagnostiquer une intoxication plus précocement et faciliter sa prise en charge. Le diagnostic pourra être conforté par la réalisation d'examen cliniques, biologiques et toxicologiques, afin d'optimiser la prise en charge et éventuellement, de mettre en place un traitement antidotique, s'il existe. Le tableau II regroupe quelques exemples de toxidromes.

**Tableau II - Exemples de toxidromes**

<p><b><u>Le syndrome anticholinergique ou atropinique</u></b></p>	<p>Signes cliniques : confusion, tachycardie, mydriase, sensation de soif, une sécheresse cutanéomuqueuse, une rétention d'urines.</p> <p><i>Exemple de classes médicamenteuses pouvant générer ce toxidrome au cours d'intoxications : antidépresseurs polycycliques, neuroleptiques, antihistaminiques et antiparkinsoniens anticholinergiques.</i></p>
<p><b><u>Le syndrome sympathomimétique ou adrénérgique</u></b></p>	<p>Agitation, convulsions, tachycardie, hyperglycémie.</p> <p><i>Exemple de xénobiotiques pouvant générer ce toxidrome au cours d'intoxications : la théophylline, les amphétamines ou la cocaïne.</i></p>
<p><b><u>Le syndrome malin des neuroleptiques</u></b></p>	<p>Confusion, une hypertonie généralisée avec hyperréflexie ostéotendineuse, des sueurs, une hyperthermie, une instabilité hémodynamique ainsi qu'une rhabdomyolyse.</p> <p><i>Exemple de xénobiotiques pouvant générer ce toxidrome au cours d'intoxications : les neuroleptiques.</i></p>
<p><b><u>Le syndrome sérotoninergique</u></b></p>	<p>Confusion, agitation, coma, convulsions, myoclonies, hyperréflexie ostéotendineuse, mydriase, hypersudation, frissons, tremblements, diarrhées, hyperthermie, rhabdomyolyse, CIVD</p> <p><i>Exemple de xénobiotiques pouvant générer ce toxidrome au cours d'intoxications, le plus souvent association d'un ISRS avec un autre inhibiteur de la recapture de la 5-HT ou avec une substance augmentant le taux de sérotonine au niveau de la fente synaptique : antidépresseurs (les IMAO, les antidépresseurs polycycliques), triptans, stupéfiants (exemples : ecstasy, LSD) en l'absence d'introduction ou de traitement chronique aux NL</i></p>

La corrélation TK-TD représente la relation entre l'effet du toxique et sa concentration plasmatique ou tissulaire en fonction du temps. Cette relation dépend de nombreux facteurs qui font varier la corrélation TK-TD d'une substance donnée. Parmi eux, la dose administrée, les caractéristiques pharmacocinétiques du toxique (ADME), le type d'intoxication, la tolérance, les facteurs physiopathologiques de l'individu (l'âge, le sexe, l'état de santé du patient, etc.) peuvent notamment intervenir. Ces facteurs peuvent influencer la gravité de l'intoxication. (*Wittebole X. et al., 2002*)

Selon la SRLF, une intoxication par médicaments et substances illicites se définit comme grave devant la nécessité d'une surveillance rapprochée, en raison de la quantité importante de substance(s) à laquelle le sujet a été exposé, des symptômes présentés (coma, convulsions, détresse respiratoire, hypoventilation alvéolaire, instabilité hémodynamique, troubles du rythme ou de la conduction cardiaque) ou du terrain sous-jacent (lourdes co-morbidités, âge très avancé ou nourrisson). Les intoxications graves par médicaments et substances illicites doivent être admises en réanimation. (*SRLF 2008*)

## **1.2. Épidémiologie**

Les intoxications aiguës sont un motif courant d'admission aux urgences et en réanimation.

D'après le 35<sup>ème</sup> rapport annuel de l'Association Américaine des Centres Antipoison (AAPCC) publié en 2018, le taux de mortalité globale des intoxications est faible (inférieure à 1% soit 3208 cas de décès sur 2115186 intoxications en 2017). Bien qu'étant faible, la problématique d'une augmentation de la mortalité totale due aux intoxications (0,036% en 1985 contre 0,151% en 2017) est toutefois soulevée dans cette étude. En effet, l'augmentation de la consommation d'opiacés, de psychotropes et d'analgésiques serait responsable de cette hausse de la mortalité due aux intoxications. Toutefois, plusieurs études mono-centriques soulèvent des mortalités nettement supérieures à l'étude américaine, qui prend en compte tous les types d'intoxications (graves et non graves). Ainsi, dans une étude mono-centrique anglaise, menée entre 2005 et 2009, les IMV (intoxications médicamenteuses volontaires) sont les premières causes d'hospitalisation chez les sujets jeunes. Dans cette étude, la mortalité au sein du service de soins intensifs de l'hôpital Royal Infirmary d'Eidinburgh est de 4% pour un échantillon total de 481 patients recrutés (*Clark D. et al, 2011*). De même, une étude menée au sein de l'hôpital de Cairns en Australie de 2011 à 2016 rapporte une mortalité moyenne de 4%. La mortalité due aux intoxications médicamenteuses relevée par l'observatoire multi source des intoxications aiguë en île de France est de 6,7% entre 2010 et 2011(*Legout C. et al., 2015*).

L'étude américaine rapporte également que 18,9% des intoxications sont intentionnelles et que 54,1% des intoxications sont liées au mésusage d'un xénobiotique (*David D. et al., 2018*). L'organisation mondiale de la santé recense 15,7% d'IMV en 2004.

Contrairement aux États Unis ou en Angleterre, il n'existe pas de registre des IMV ni de registre national des intoxications traitées par les centres anti-poisons en France. Il est donc nécessaire de se référer à des études mono ou poly centriques effectuées sur de plus petits échantillons et parfois peu récentes.

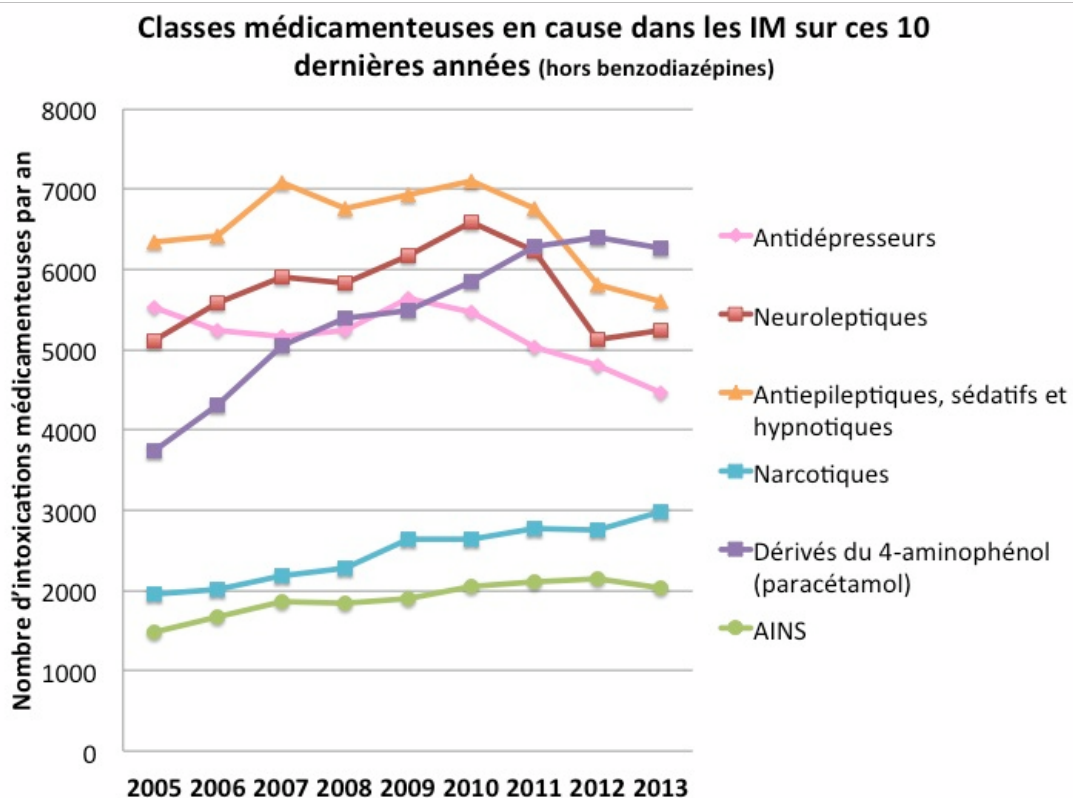
En France, l'incidence des intoxications médicamenteuses augmente de façon régulière en passant de 1 à 1,5 intoxications pour 1000 habitants en 1970 à 5–6 intoxications pour 1000 habitants en 1990 (*Lambert H. et al., 1997*). L'évolution de l'incidence des intoxications médicamenteuse est irrégulière au fil du temps.

En effet, une étude plus récente menée au CHU de Rennes ayant recensé le nombre d'hospitalisations dues aux intoxications médicamenteuses en France sur une durée de 10 ans (2004-2014) a montré une diminution globale de 16% des intoxications durant la période étudiée. Cette étude est basée sur les données extraites de la base nationale française PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information). Toutefois, la mortalité des intoxications médicamenteuses en France reste un problème pour lequel il est difficile d'estimer l'amplitude, il y aurait plus de 2000 décès par intoxications médicamenteuse chaque année. (Watson WA. *Et al.*, 2004)

Les molécules les plus souvent incriminées dans la survenue d'une intoxication dans le rapport américain sont les analgésiques, les molécules sédatives, hypnotiques et antipsychotiques, les antidépresseurs et les cardiotropes (David D. *et al.*, 2018).

### 1.3. Les intoxications les plus courantes

L'étude menée par l'équipe du service d'accueil des urgences du CHU de Rennes entre 2004 et 2014, portant sur le recueil de données extraites de la base nationale française PMSI, montre une évolution des molécules impliquées dans les intoxications médicamenteuses en France sur la période d'étude. Les résultats sont représentés dans la figure suivante. (Figure 1)



**Figure 1 - Classes médicamenteuses en cause dans les IM de 2004 à 2014**

(Abergel S. *et al.*, 2015)

Les molécules antiépileptiques, sédatives et hypnotiques sont les classes médicamenteuses les plus fréquemment impliquées dans les intoxications. Les intoxications au paracétamol et aux « narcotiques » (correspondant dans l'étude aux opioïdes naturels ou de synthèses) ont augmenté de façon constante entre 2004 et 2014. Les antidépresseurs sont également impliqués de façon fréquente dans les intoxications médicamenteuses, une légère diminution est observée entre 2009 et 2014. Les intoxications impliquant les neuroleptiques (NL) ont quant à elles augmenté entre 2004 et 2010, puis ont diminué entre 2010 et 2012.

Les intoxications les plus fréquemment rencontrées ces dernières années seront traitées dans la partie suivante, afin de faire un état des lieux des intoxications actuelles.

### **1.3.1. Les psychotropes**

Les psychotropes (*David D. et al., 2018*) représentent 9,83% des intoxications aux États-Unis et 12,38% de mortalité en 2017.

Les benzodiazépines : L'implication de cette classe médicamenteuse dans les intoxications est importante quel que soit le pays dans lequel les études ont été menées. En Angleterre, elles représentent 21% des intoxications admises au sein des soins intensifs de l'Hopital Royal Infirmary d'Edeinburgh (RIE), (*Clark D. et al, 2011*). En France, ce sont les toxiques plus couramment incriminés soit 45% des intoxications selon l'étude basée sur les données de la PMSI (*Abergel S. et al., 2015*).

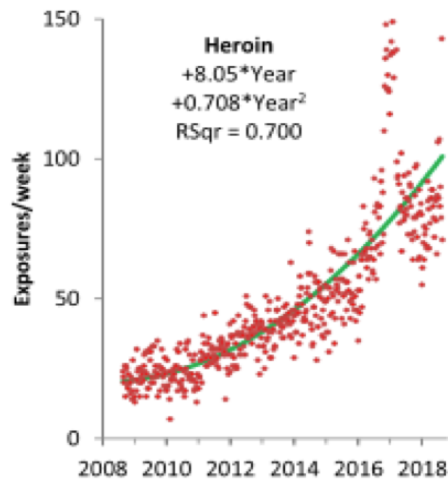
Ces intoxications sont généralement de bon pronostic (*Gaudreault P. et al., 1991*). Toutefois, la gravité peut varier selon la demi-vie de la molécule (3 à 70h), de la dose ingérée, du sujet et du contexte (poly-intoxication).

Les neuroleptiques (NL) représentent 15% des intoxications au sein de l'étude anglaise, et jusqu'à 41% des intoxications dans une étude monocentrique australienne publiée en 2018 (*Clark D. et al, 2011*), (*Parish S. et al., 2019*). Il s'agit d'une classe hétérogène, comprenant les neuroleptiques typiques et atypiques, agissant sur les effets productifs ou sur les effets inhibiteurs. La toxicité est différente pour chaque molécule. Les NL sédatifs entraînent un coma calme tandis que les butyrophénones ou les phénothiazines entraînent un coma agité accompagné d'un syndrome extrapyramidal (*Megarbane B. et al., 2006*). Cette classe possède de très nombreux effets indésirables. L'effet le plus redouté est le syndrome malin des neuroleptiques qui doit être suspecté devant toute fièvre inexpliquée chez un patient traité par un neuroleptique.

Les antidépresseurs : Aux États-Unis en 2017, les intoxications aux antidépresseurs toutes classes confondues sont fréquentes et représentent 7,21% des intoxications totales (*David D. et al., 2018*). Dans l'étude menée en Grande Bretagne entre 2005 et 2009, les ADT sont impliqués dans 28% d'intoxications, les autres classes d'antidépresseurs étant impliqués dans 13% des intoxications. Il existe actuellement une diminution de la fréquence des intoxications aux antidépresseurs tricycliques, parallèlement à une augmentation de la prescription des ISRS (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) qui ont une moindre toxicité. En effet, dans cette même étude, les ISRS sont responsables de 2,57% des décès toutes intoxications confondues alors qu'ils sont désormais les antidépresseurs prescrits en première intention dans un syndrome dépressif (*Clark D. et al, 2011*).

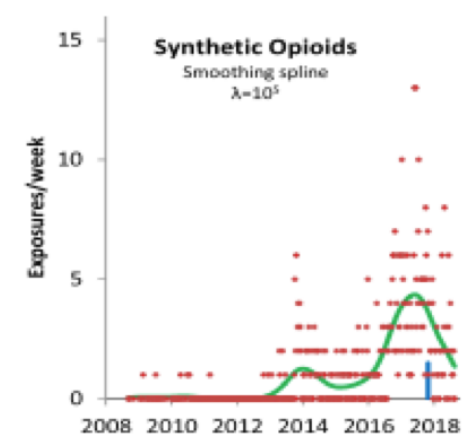
### 1.3.2. Les opiacés :

Ils représentent 9,65% des décès aux États Unis en 2017 (David D. et al., 2018) et sont incriminés dans 22% des intoxications aiguës en Australie entre 2011 et 2016 (Parish S. et al., 2019). La consommation illicite de nouveaux opioïdes de synthèse est en augmentation fulgurante depuis plusieurs années et représente un problème majeur de santé publique. En effet, s'agissant de molécules très actives, une très faible exposition peut conduire à un décès par dépression respiratoire. Les deux graphiques ci-dessous illustrent l'augmentation de la consommation d'héroïne et d'opioïdes de synthèse entre 2008 et 2018 aux USA. (Figures 2 et 3)



***Figure 2 - Courbe d'évolution de l'exposition à l'héroïne en fonction du temps. (David D. et al., 2018)***

Ainsi, il existe une augmentation croissante de l'exposition à l'héroïne de 2008 à 2018. En effet, en 2008, la moyenne est d'environ 20 expositions par semaine, contre près de 100 expositions par semaine en 2018.



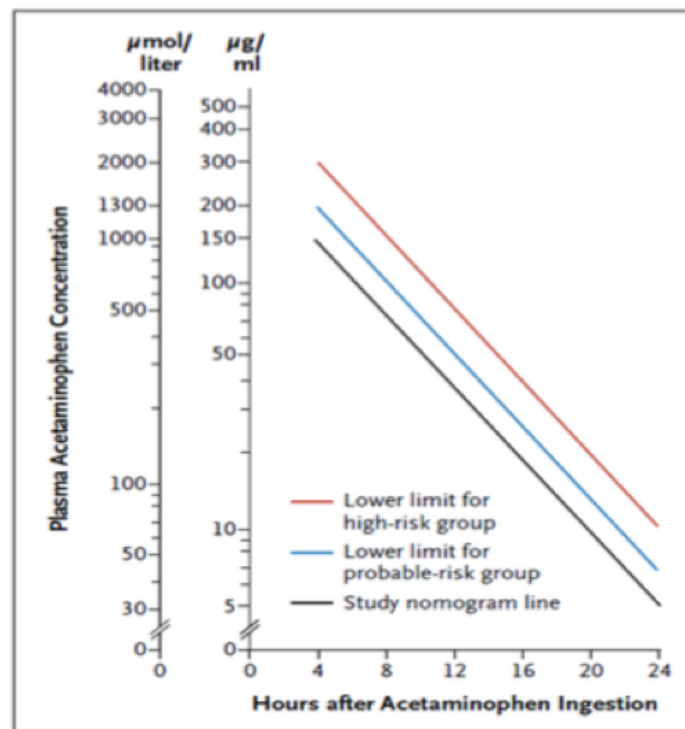
***Figure 3 - Courbe d'évolution de l'exposition aux opioïdes de synthèse en fonction du temps***

Il existe une forte augmentation du taux d'exposition aux opioïdes de synthèse en fin de période d'étude (Environ 5 expositions/semaine entre 2017 et 2018).

### 1.3.3. Les antalgiques :

Les analgésiques sont impliqués dans 11,08% des intoxications aux États-Unis en 2017.

Le Paracétamol : Il s'agit d'un antipyrétique et d'un antalgique de palier 1 très fréquemment utilisé. Il entraîne une cytolysé hépatique dans les 48 à 72 heures suivant la prise si la dose ingérée est supérieure à dix grammes chez l'adulte. L'atteinte hépatique peut évoluer dans les cas les plus graves jusqu'à la nécrose centro-lobulaire. L'intoxication étant asymptomatique initialement, les valeurs de la paracétamolémie mesurées à partir de la 4<sup>ème</sup> heure suivant l'ingestion et interprétées en fonction du nomogramme de Rumack et Matthew permettent d'évaluer le risque d'hépatotoxicité. (Figure 4) Les intoxications sévères au paracétamol sont de très mauvais pronostic, la mortalité s'élevant à 50% des cas.



**Figure 4 - Nomogramme de Rumack et Matthew (Ramlawi M. et al., 2013)**

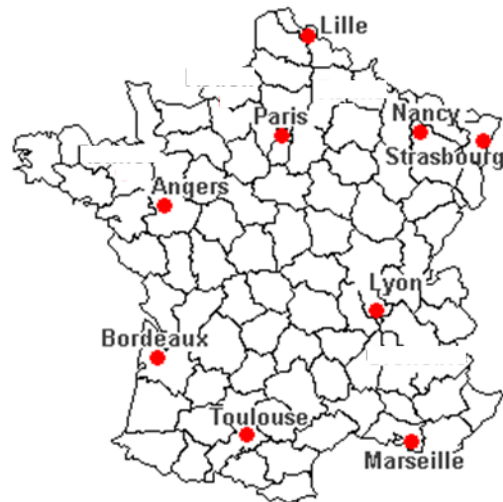
Le nomogramme de Rumack et Matthew représente le risque d'atteinte hépatique en fonction de la paracétamolémie à un temps donné. Dans la figure 4, les paracétamolémies se trouvant au-dessus de la ligne rouge possèdent un risque très important d'hépatotoxicité. A l'inverse, les concentrations situées en dessous de la ligne bleue ont un faible risque d'hépatotoxicité.

Le rapport de l'AAPCC de 2017 décrit que le paracétamol représente 4,29% des intoxications mortelles lors de mono intoxications. Il est présent dans 4,35% des décès en association à d'autres toxiques. Le paracétamol est incriminé dans 19% des intoxications dans une étude anglaise, (Clark D. et al, 2011) et jusqu'à 13% des intoxications admises à l'hôpital de Cairns (Australie) entre 2011 et 2016 (Parish S. et al., 2019).

L'orientation des patients intoxiqués vers les différents services hospitaliers se fait selon la gravité de l'intoxication, le type de toxique et le type de traitements existants. Si le médecin traitant est l'interlocuteur à privilégier en cas de suspicion d'intoxication, il est parfois nécessaire de s'adresser à des structures plus adaptées : les Centres Anti-Poison.

#### 1.4. Les Centres Anti- Poison (CAP)

Les centres antipoison sont des centres d'information sur les risques toxiques de différents produits, qu'ils soient médicamenteux, naturels ou de synthèse. Ce sont généralement des centres de réponse téléphoniques destinés aux différents professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers, etc.) ainsi qu'au public. Ils permettent de déterminer le risque toxique chez la/les personne(s) ou l'animal exposé. En France, il existe 9 centres Anti-poison et de Toxicovigilance représentés sur la carte ci-dessous (Figure 5).



*Figure 5 - Carte représentative des centres antipoison en France*

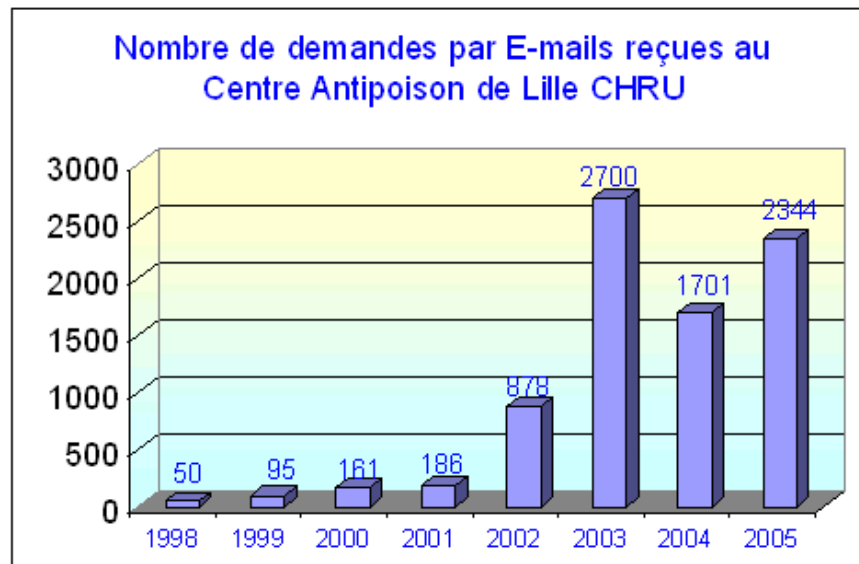
L'équipe médicale est composée de médecins toxicologues, d'internes de médecine et de pharmacie, ainsi que de stagiaires vétérinaires disponibles 24h/24.

Les rôles du CAP sont les suivants :

- La réception des appels, e-mails ou la réponse à des questions par l'intermédiaire d'un site internet. La situation est analysée grâce à un interrogatoire permettant de déterminer l'âge, le poids du patient, le délai écoulé entre l'ingestion et l'appel, la quantité ingérée et le caractère intentionnel ou non de l'intoxication.
- La recherche documentaire : elle est basée sur des banques de données regroupant des informations sur des milliers de toxiques et notamment sur leur toxicité, leur traitement et l'existence d'antidotes, les périmètres de sécurité à appliquer en cas d'exposition, les vêtements de protection, les normes telles que la VECD (Valeur d'Exposition de Courte Durée), la VEMP (Valeur d'Exposition Moyenne Pondérée), ou l'ERPG (Emergency Response Program Guidelines), préconisées pour évaluer l'ampleur des impacts potentiels qui pourraient survenir sur la population exposée lors d'un accident industriel impliquant des substances chimiques. (Roy L. et al, 2004), (Watson WA. Et al., 2004) D'autres données issues des études toxicologiques de phase II sont également disponibles, telles que les valeurs seuils de concentrations plasmatiques ou tissulaires, ou de doses ingérées mettant en jeu le pronostic vital des victimes. Les plus courantes sont notamment la DL50 (Dose létale 50 ou dose létale pour la moitié des sujets exposés), la DLLo (Dose la plus faible ayant provoqué la mort d'un sujet exposé), la NOEL (No Observed Effect Level, ou niveau d'exposition à une substance le plus élevé sans effet).
- Le déclenchement ou non d'une alerte : envoi d'une ambulance ou des pompiers si nécessaire ou orientation vers le centre hospitalier le plus proche.



- Le recueil de données épidémiologiques : les données collectées permettent de déterminer l'évolution de l'incidence des intoxications, des toxiques incriminés.
  - La prévention des intoxications et l'éducation pour la santé : les centres antipoison participent au dispositif national de toxicovigilance et aux campagnes de prévention.
- Parmi les différents moyens de communication utilisés pour communiquer avec les CAP, il est constaté une hausse du nombre d'échanges électroniques liés aux intoxications. L'évolution des demandes reçues par e-mail au sein du site internet du centre antipoison de Lille est représentée dans la figure 6.



**Figure 6 - Évolution de l'utilisation de la plateforme électronique du CAP de Lille en fonction du temps.**

La majorité des problèmes liés aux intoxications seront résolus dans les 24 heures qui suivent l'exposition. (Lemke T et al., 2001)

Toutefois, le pronostic vital du patient peut être défavorable si la prise en charge initiale est inadaptée, retardée ou si une surveillance optimale n'est pas mise en place pour certains xénobiotiques.

## **1.5. Diagnostique des intoxications**

### **1.5.1. Anamnèse et symptomatologie de l'intoxication**

L'identification d'une intoxication débute par l'anamnèse ou contexte de l'intoxication, puis par la recherche des antécédents du patient.

L'anamnèse ou histoire de la maladie permet de retracer les antécédents médicaux et le contexte de l'intoxication. En effet, les antécédents du patient (syndrome dépressif, cancer, diabète etc.), son traitement habituel et ses précédentes hospitalisations peuvent aider le clinicien à déterminer les circonstances de l'intoxication.

D'autres éléments permettent également d'émettre des hypothèses concernant le toxique incriminé. Des preuves d'une éventuelle administration telles que des traces de piqûres, des seringues, des flacons, des plaquettes vides ou des liquides recueillis sur le lieu de découverte du patient intoxiqué, de la fumée ou une lettre d'adieu peuvent être une aide précieuse pour orienter le diagnostic et donner une indication sur la dose supposée ingérée par le patient.

La recherche du ou des toxiques repose sur l'interrogatoire du patient, des proches ou des secouristes, suivi de l'évaluation de l'heure supposée de l'ingestion et du délai écoulé avant la prise en charge.

L'examen clinique et la recherche de toxidromes permettent ensuite d'émettre une hypothèse concernant la molécule incriminée et d'évaluer la gravité de l'intoxication. Pour cela, il est nécessaire qu'il y ait une réciprocity parfaite entre les effets toxiques attendus (Toxidromes – Tableau II page 9) et les symptômes présentés par le patient. Par exemple, en cas de cyanose cutanéomuqueuse généralisée « gris ardoise » sans explication cardiovasculaire ou respiratoire et non corrigée par l'oxygénothérapie, l'hypothèse toxique pouvant être évoquée est une méthémoglobinémie. Dans cette situation, les principaux toxiques suspectés sont les nitrites d'amyle inhalé (poppers).

Cependant, de très nombreux médicaments et produits industriels, domestiques et phytopharmaceutiques peuvent également induire une méthémoglobinémie.

La recherche des premiers signes cliniques et en particulier l'évaluation des fonctions vitales et des signes fonctionnels sont donc une des clés de la prise en charge du patient intoxiqué (*Genestal et al., 2009*). Des vérifications des fonctions neurologiques centrales et périphériques, des fonctions respiratoires, cardiaques ou circulatoires sont également effectuées. Les examens complémentaires n'interviennent que secondairement afin de contrôler et de maintenir l'état de santé du patient. (Ex : Electrocardiogramme, surveillance des paramètres respiratoires, de la pression artérielle, température etc.) Ils seront maintenus et reproduits tout au long de l'hospitalisation, pour une durée variable en fonction de l'intoxication et de sa sévérité. Pour aider le clinicien à évaluer la gravité d'une intoxication, de nombreuses échelles physiologiques, cliniques et biologiques sont préconisées.

### **1.5.2. Évaluation de la gravité : échelles et scores**

Il existe des échelles permettant d'évaluer objectivement l'état de santé des patients. Les scores physiologiques utilisés en réanimation sont entre autres, le score de Glasgow, ou l'IGSII (indice de gravité simplifié 2).

Le score Glasgow permet de quantifier l'état de conscience du patient en fonction de trois critères évalués à la suite d'une stimulation auditive, visuelle, ou tactile :

- L'ouverture des yeux (De 1 à 4 points)
- La réponse verbale, (De 1 à 5 points)
- La réponse motrice. (De 1 à 6 points)

Ce score varie de 3 à 15 et permet non seulement de déterminer un état de conscience à un instant T, mais également d'en suivre son évolution. Néanmoins, ce score n'est pas interprétable si le patient est sous sédation (*Prasad K. et al., 1996*).

L'IGSII est un score de gravité utilisé en réanimation. Il s'agit d'un score pronostic permettant d'estimer le risque de décès. C'est un score allant de 0 à 163 qui inclut 17 paramètres dont le poids oscille entre 1 et 26. Parmi les paramètres, certains tels que le type d'entrée : chirurgicale (programmée ou urgente) ou médicale ; des facteurs de gravité tels que les maladies hématologiques ou le SIDA, un cancer ou la présence de métastases sont relevés. L'évaluation de ces paramètres est basée sur les données des 24 premières heures en réanimation.

D'autres scores spécifiques à la toxicologie ont été établis et validés par des experts de la communauté européenne, l'OMS et l'EAPCCT (l'Association européenne des centres antipoison et des toxicologues cliniciens) (*Garnier R. et al., 2008*). Le score PSS (poison severity score) repose sur des éléments cliniques (cardiaques, respiratoires et digestifs) et paracliniques. Il permet d'estimer la gravité de l'intoxication à l'entrée et tout au long de la prise en charge tel qu'il suit : 0 : nulle, 1 : faible, 2 : modérée, 3 : sévère, 4 : décès.

### **1.5.3. Diagnostic biologique**

Les examens biologiques tels que l'ionogramme, les gaz du sang permettent d'évaluer les effets du toxique sur l'organisme et d'orienter le diagnostic en première intention.

Les analyses toxicologiques permettent d'identifier ou de confirmer la présence du (ou des) toxique(s) dans le sang ou les urines du patient intoxiqué. Dans un premier temps, des techniques qualitatives telles que les dépistages toxicologiques ou les criblages toxicologiques peuvent être mises en œuvre. Dans un second temps, le (ou les) toxique(s) identifié(s) peut(peuvent) être quantifiés par des techniques de dosages spécifiques.

Les dépistages sanguins et urinaires sont des techniques qualitatives permettant de mettre rapidement en évidence une classe médicamenteuse (benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques) ou des familles de stupéfiants (opiacés, cocaïniques, amphétaminiques et cannabinoïdes). Il s'agit de méthodes immunochimiques utilisant un anticorps dirigé contre la molécule recherchée. Toutefois, ces techniques peuvent présenter des limites en termes de sensibilité (risque de faux négatifs) et de spécificité (risque de faux positifs).

Le criblage (ou screening toxicologique) est une méthode analytique qualitative, permettant de rechercher de façon simultanée un grand nombre de médicaments et de stupéfiants dans des milieux biologiques. Ces analyses sont réalisées par des méthodes chromatographiques couplées à des détecteurs performants (de type spectrométrie de masse) permettant de garantir une sensibilité et une spécificité satisfaisantes.

Toutefois, ces appareils nécessitent un investissement financier important du laboratoire. De plus, l'analyse des échantillons biologiques des patients intoxiqués requiert un personnel spécialisé pour les parties analytiques et post-analytiques (interprétation). Par conséquent, le délai de rendu des résultats est difficilement compatible avec la prise en charge urgente du patient. Ainsi, la réalisation de ces analyses, bien qu'utile pour poser de façon certaine le diagnostic, ne doit nullement retarder la mise en place du traitement symptomatique de l'intoxication.

Le dosage des toxiques peut être réalisé secondairement à leur identification par une technique spécifique et quantitative permettant de confirmer ou d'infirmer une hypothèse diagnostique. Leur interprétation ne peut être effectuée sans l'aide de la clinique, de l'anamnèse (traitement habituel ou non, tolérance) et des concentrations seuils de toxicité des molécules recherchées. Dans certains cas, il existe une forte corrélation entre la concentration sanguine et la gravité de l'intoxication voire le pronostic du patient intoxiqué. Dans ces cas, la réalisation des dosages est utile à la prise en charge des intoxications.

## 1.6. Prise en charge des intoxications :

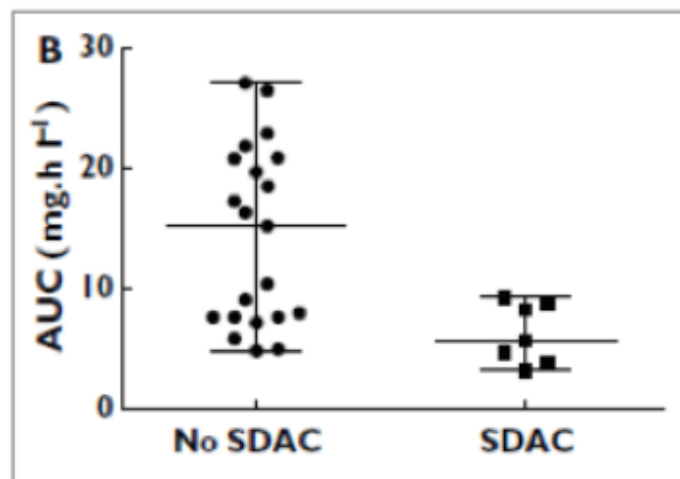
### 1.6.1. Le traitement symptomatique

Il constitue la base de la prise en charge du patient en réanimation. Il consiste à contrôler et à stabiliser les fonctions vitales du patient intoxiqué. Il permet le plus souvent de corriger efficacement l'intoxication. La réoxygénation, la correction des troubles électrolytiques, de la température et de l'état neurologique sont effectués en priorité.

### 1.6.2. Le traitement évacuateur

Dans le cas où l'ingestion du toxique est inférieure à 1h (phase d'absorption non achevée) et que l'état de conscience du patient le permet, des traitements évacuateurs peuvent être mis en place.

Pour les toxiques carboadsorbable, le charbon activé peut être utilisé. Son administration lors des intoxications par ingestion diminue la disponibilité de nombreux toxiques médicamenteux par adsorption et prévention de leur absorption (Figure 7).



*Figure 7 - Biodisponibilité en fonction de l'administration ou non de charbon activé. (Cooper M. et al., 2014)*

L'administration de charbon activé peut être unique ou multiple si la forme galénique du produit le nécessite (formes à libération prolongée). L'efficacité de cette méthode est un sujet à controverse. En effet, il n'a jamais été démontré que le charbon activé, quel que soit son mode d'administration, en dose unique ou répétée, améliore le pronostic des intoxications (Eddelson et al., 2008).

### 1.6.3. Les traitements épurateurs

L'hémodialyse est une technique d'épuration extra rénale qui permet de restaurer l'homéostasie grâce à une technique de diffusion à travers une membrane semi-perméable suivant un gradient de concentration. Elle est recommandée pour des molécules hydrosolubles de faible poids moléculaire, avec un volume de distribution faible et une liaison aux protéines plasmatiques faible. Cette méthode est notamment utilisée dans les intoxications aiguës sévères aux salicylés, à la metformine et au lithium.

#### 1.6.4. Les traitements spécifiques ou antidotes

Selon l'OMS, un antidote est une « substance capable de contrecarrer l'effet d'une substance toxique. » Il s'agit d'une « substance dont l'action spécifique a pu être établie chez l'homme et l'animal, capable soit de modifier la cinétique du toxique, soit d'en diminuer les effets au niveau de ses récepteurs, et dont l'utilisation améliore le pronostic vital ou fonctionnel du patient. » (*Baud F., 1992*)

Les antidotes peuvent être classés en 2 groupes en fonction de leur mécanisme d'action : les antidotes d'action toxicocinétiques et les antidotes d'action toxicodynamiques. Les antidotes d'action toxicocinétiques agissent sur les différentes étapes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination du toxique. Les antidotes d'action toxicodynamiques déplacent le toxique de sa liaison à sa cible et permettent ainsi de corriger les effets du toxique. Le tableau III présente quelques exemples d'antidotes d'action TK ou TD.

**Tableau III - Liste non exhaustive des principaux antidotes**

<u>Antidote</u>	<u>Mécanisme d'action</u>	<u>Indication</u>
<u>Flumazénil</u>	TD	Indiqué dans les mono-intoxications aux benzodiazépines et apparentés, chez les patients présentant un coma nécessitant une assistance respiratoire.
<u>Glucagon</u>	TD	Substance inotrope et chronotrope positive, indiquée dans la prise en charge précoce des intoxications aux bêtabloquants.
<u>N-acétylcystéine :</u>	TK	Indiquée lors des intoxications graves au paracétamol (dose supposée ingérée supérieure ou égale à 125mg/kg) et confirmée par la mesure de la paracétamolémie interprétée selon le nomogramme <i>Rumack et Matthew</i> .
<u>Bleu de méthylène</u>	TD	Indiqué pour toute méthémoglobinémie supérieure ou égale 20 %, en l'absence de contre-indication.
<u>Anticorps anti-digitaliques</u>	TK	Indiqués dans les intoxications aux digitaliques. Ce sont des anticorps monoclonaux. Ils permettent une fixation rapide et presque complète de la fraction libre de la digoxine extracellulaire entraînant la formation de complexes anticorps-digoxine inactifs.
<u>Vitamine K</u>	TD	Indiquée en cas de surdosage aux AVK, dans le cas où l'INR est >6, et en cas de complication hémorragique sévère.

Dans le cas des intoxications médicamenteuses volontaires, une prise en charge psychiatrique est préconisée en plus de la prise en charge clinique. Si l'état psychologique des patients le nécessite, ils sont admis dans une unité de soin spécialisée.

## **2. Hypothèses et objectifs**

Les intoxications aiguës sont une cause fréquente d'admission aux urgences et en réanimation. Ces intoxications peuvent survenir dans un contexte d'exposition à une dose toxique d'un xénobiotique (qu'elle soit volontaire ou non), d'un mésusage du xénobiotique ou d'une modification de sa pharmacocinétique (interaction médicamenteuse modifiant son métabolisme ; insuffisance rénale aiguë ou insuffisance hépatique à l'origine de son accumulation). Elles peuvent être classées en 3 catégories en fonction du xénobiotique impliqué : les intoxications par des médicaments (avec par exemple, les intoxications aux benzodiazépines, aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), au paracétamol) ; les intoxications par les substances addictives et récréatives (cocaïne, opioïdes, éthanol) et les intoxications par des substances non médicamenteuses (monoxyde de carbone, produits phytosanitaires). En France, il n'existe pas de registre national des intoxications. La réalisation d'une étude permettant de décrire l'épidémiologie des intoxications est ainsi essentielle afin d'appréhender l'évolution des substances impliquées dans les intoxications, de connaître le profil du patient intoxiqué et d'analyser l'évolution de la gravité des intoxications.

Dans ce contexte, nous avons mené une étude descriptive de l'épidémiologie des intoxications admises en réanimation médicale au CHU d'Amiens entre janvier 2017 et Juin 2018. Cette étude aura pour objectif principal de décrire le profil du patient intoxiqué, sa prise en charge, son évolution et de présenter les principales classes médicamenteuses impliquées dans les intoxications. Nous évaluerons également l'impact de la réalisation d'analyses toxicologiques sur la prise en charge et sur le devenir du patient intoxiqué.

### **3. Matériels et méthodes**

#### **3.1. Objectifs**

##### **3.1.1. Objectif principal**

Cette étude est une étude épidémiologique ayant pour objectif principal d'analyser devenir et la prise en charge des patients hospitalisés pour une intoxication médicamenteuse aiguë en réanimation médicale au CHU Amiens-Picardie entre Janvier 2017 et Juin 2018.

##### **3.1.2. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires de cette étude seront :

- d'évaluer les différents profils de sévérité des intoxications chez les patients ayant bénéficié ou non d'analyses toxicologiques
- d'évaluer l'impact du délai de prise en charge sur la pertinence des analyses toxicologiques

#### **3.2. Conception de la recherche**

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective non interventionnelle.

Les patients inclus dans cette étude sont des patients admis en réanimation médicale au CHU d'Amiens pour une intoxication médicamenteuse aiguë et sélectionnés successivement suivant trois étapes. Nous avons tout d'abord retenu les patients ayant bénéficié de criblages toxicologiques effectués au cours de leur séjour en réanimation médicale sur la période d'étude. Dans un second temps, nous avons ajouté les patients hospitalisés en réanimation médicale ayant bénéficié de criblage toxicologique réalisé aux urgences avant d'être transféré vers le service de réanimation médicale pour la suite de leur prise en charge. Enfin, nous avons extrait les patients dont le motif d'entrée ou le diagnostic de sortie était enregistré comme : « intoxication médicamenteuse » et « auto-intoxication médicamenteuse » mais n'ayant pas bénéficié de criblage toxicologique au cours de leur prise en charge.

#### **3.3. Population d'étude**

##### **3.3.1. Critères d'inclusion**

Les patients recrutés dans l'étude respectent les critères suivants :

- Patients âgés de plus 18 ans
- Patients affiliés à la sécurité sociale
- Patients pris en charge pour une intoxication médicamenteuse dans le service de réanimation médicale ayant bénéficié ou non d'analyses toxicologiques

Ils ont été admis en réanimation médicale à la suite d'un tableau clinique évoquant l'exposition à un toxique et nécessitant une prise en charge adaptée, notamment une assistance et/ou une surveillance cardiorespiratoire ou une suppléance d'organes.

Les intoxications accidentelles ainsi que les intoxications volontaires avec des produits autres que des médicaments ont été prises en compte. Les patients ayant été hospitalisés à plusieurs reprises en réanimation médicale sur la période d'étude pour des motifs différents ont été pris en compte plusieurs fois.

### **3.3.2. Critères de non inclusion**

Les patients exclus de l'étude correspondent aux caractéristiques suivantes :

- Patients âgés de moins de 18 ans
- Patients pris en charge pour une intoxication médicamenteuse dans un autre service que la réanimation médicale
- Patients refusant de participer à l'étude
- Patients sous tutelle, curatelle ou privés de droits publics
- Patients admis pour des tentatives d'autolyse non médicamenteuses (exemple : pendaison, phlébotomie, armes à feu etc.)

### **3.4. Critères d'évaluation**

#### **3.4.1. Critère de jugement principal**

Des analyses statistiques descriptives seront mises en œuvre pour étudier l'objectif principal et permettront d'établir un état des lieux de la prise en charge et du devenir des patients admis pour une intoxication aiguë au CHU d'Amiens.

#### **3.4.2. Critères de jugement secondaires**

L'analyse des objectifs secondaires sera menée à l'aide d'outils permettant d'évaluer objectivement la gravité de l'intoxication (score de Glasgow, durée d'hospitalisation, durée sous ventilation mécanique, décès).

D'autres critères tels que le délai de rendu et les matrices biologiques seront utilisés pour évaluer la pertinence des analyses toxicologiques.

### **3.5. Déroulement de la recherche**

#### **3.5.1. Réalisation des analyses toxicologiques**

##### *a. Dépistages sanguins et urinaires*

Les dépistages sont des techniques qualitatives permettant de mettre en évidence des classes médicamenteuses ou des familles de stupéfiants. Il s'agit de méthode immunochimique utilisant un anticorps dirigé contre la molécule recherchée. Les techniques utilisées au CHU Amiens-Picardie sont automatisées (automate Vista dimension 500, Siemens®). Ces automates utilisent une technologie de type EMIT pour les dépistages.

##### *b. Criblage toxicologiques sanguin ou urinaire par LC-MS/MS*

Le criblage est une méthode analytique permettant de recherche de façon simultanée un grand nombre de médicaments et de stupéfiants dans des milieux biologiques. Ces analyses sont réalisées par des méthodes chromatographiques couplées à des détecteurs performants permettant de garantir une sensibilité et une spécificité satisfaisantes. La chromatographie liquide haute performance couplée à la détection par spectrométrie de masse en tandem est la technique de référence actuellement. C'est celle qui a été mise en œuvre dans cette étude.

#### **3.5.2. Calendrier de la recherche : Période d'inclusion**

L'étude porte sur les intoxications médicamenteuses aiguës reçues et enregistrées dans le service de réanimation médicale du CHU d'Amiens du 1<sup>er</sup> Janvier 2017 au 30 Juin 2018.



### **3.5.3. Recueil des données cliniques et biologiques**

Les données clinico-biologiques suivantes ont été collectées de manière rétrospective à partir des logiciels DxLab® et DxCare® :

Les données démographiques recueillies sur la période donnée sont :

- L'âge
- Le sexe
- Le poids
- La taille
- L'indice de masse corporel ou BMI (Body Mass Index)

Les données concernant l'épidémiologie des intoxications sont :

- Les antécédents médicaux (tentative de suicide, syndrome dépressif, éthyliste chronique, toxicomanie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, diabète, affections cardiaques, cancers, autres)
- Le contexte des intoxications : intoxication médicamenteuse volontaire (IMV), mésusage, insuffisance rénale et surdosage.

Les critères de gravité recueillis durant l'étude sont :

- Le score de Glasgow
- L'IGSII (Indice de gravité simplifié II)
- La durée du séjour en réanimation
- La durée sous ventilation mécanique (invasive ou non invasive),
- Les complications directes liées aux intoxications : cardiaques, hépatiques, rénales, neurologiques ou autres.
- Les complications indirectes de l'intoxication : cardiaques, hépatiques, rénales, neurologiques ou autre.
- Le décès.

Les facteurs concernant la prise en charge de l'intoxication :

- Le recours à un traitement symptomatique : ventilation mécanique, intubation, administration de catécholamines, d'antibiotiques ;
- Le recours à un antidote
- Le recours à un traitement évacuateur : administration de charbon activé
- Le recours à un traitement épurateur

Concernant les analyses toxicologiques, les critères suivants ont été relevés :

-Le délai écoulé entre la prise en charge et la réalisation des prélèvements

-La réalisation et la positivité des tests de dépistage suivants :

- Benzodiazépines sériques
- Antidépresseurs tricycliques sériques
- Benzodiazépines urinaires
- Opiacés
- Méthadone
- Buprénorphine
- Cocaïne
- Amphétamines
- Cannabis

-La réalisation des dosages spécifiques suivants :

- Éthanol
- Paracétamol
- Salicylés
- Valproate de sodium
- Phénobarbital
- Thiopental
- Digoxine
- Lithium

-La réalisation d'un criblage toxicologique et les molécules identifiées au criblage classées tel qu'il suit :

- Benzodiazépines
- Apparentés aux benzodiazépines
- Antidépresseurs tricycliques
- ISRS
- IMAO
- Neuroleptiques
- Antihistaminiques H1
- Barbituriques
- Méprobamate
- Antiépileptiques
- Paracétamol
- Acide acétylsalicylique
- Anti inflammatoires stéroïdiens
- Anti inflammatoires non stéroïdiens
- Autres antalgiques non opioïdes
- Opioïdes
- Anesthésiques centraux
- Anesthésiques périphériques
- Curares
- Anticholinergiques
- Bétabloquants
- Inhibiteurs calciques
- IEC
- Sartans
- Diurétiques
- Anti-arythmiques
- Digitaliques
- Biguanides
- Sulfamides hypoglycémiantes
- Glinides
- Statines
- Fibrates
- Amphétaminiques
- Cocaïne et dérivés

- Cannabinoïdes
  - Organophosphorés
  - Carbamates
  - Autres produits phytosanitaires
  - Antibiotiques
  - Antifongiques
  - Antiviraux
  - Antiparasitaires
  - AVK
  - AOD
  - Antiagrégants plaquettaires
  - Antiémétiques
  - Anti diarrhéiques
  - IPP
  - Anti H2
- Les matrices biologiques sur lesquelles les analyses ont été effectuées : sang, urines ou les deux.

La collecte et la saisie des données a été réalisée dans une base spécialement conçue pour l'étude après pseudo-anonymisation. Les données biologiques concernent les résultats des analyses toxicologiques réalisées dans le cadre de sa prise en charge en réanimation médicale.

#### **3.5.4. Information des patients**

Une lettre d'information est mise à la disposition des patients admis en réanimation pour les informer que leurs données clinico-biologiques peuvent être utilisées à des fins de recherche scientifiques (dossier d'admission). Le patient pourra s'y opposer à tout moment s'il le souhaite.

#### **3.6. Analyses statistiques**

Des analyses statistiques descriptives seront mises en œuvre dans cette étude. Elles permettront de décrire les caractéristiques de la population prise en charge en réanimation médicale au CHU Amiens Picardie pour une intoxication aiguë. Dans ce cadre, les variables quantitatives seront décrites à l'aide de la moyenne  $\pm$  écart type et/ou de la médiane (minimum – maximum). Les variables qualitatives seront décrites par leur fréquence avec un intervalle de confiance de niveau 95 %.

Afin d'évaluer les différents profils de sévérité des intoxications chez les patients ayant bénéficié ou non d'analyses toxicologiques et la pertinence des analyses toxicologiques, les variables quantitatives seront comparées entre le groupe des patients ayant bénéficié d'un criblage toxicologique et ceux n'ayant pas eu de criblages à l'aide d'un t-test ou d'un test de Wilcoxon pour les variables non paramétriques.

Les variables qualitatives seront comparées à l'aide d'un test exact de Fisher ou d'un test de chi-deux.

L'ensemble des analyses statistiques seront réalisées à l'aide des logiciels R et Prism.

## 4. Résultats :

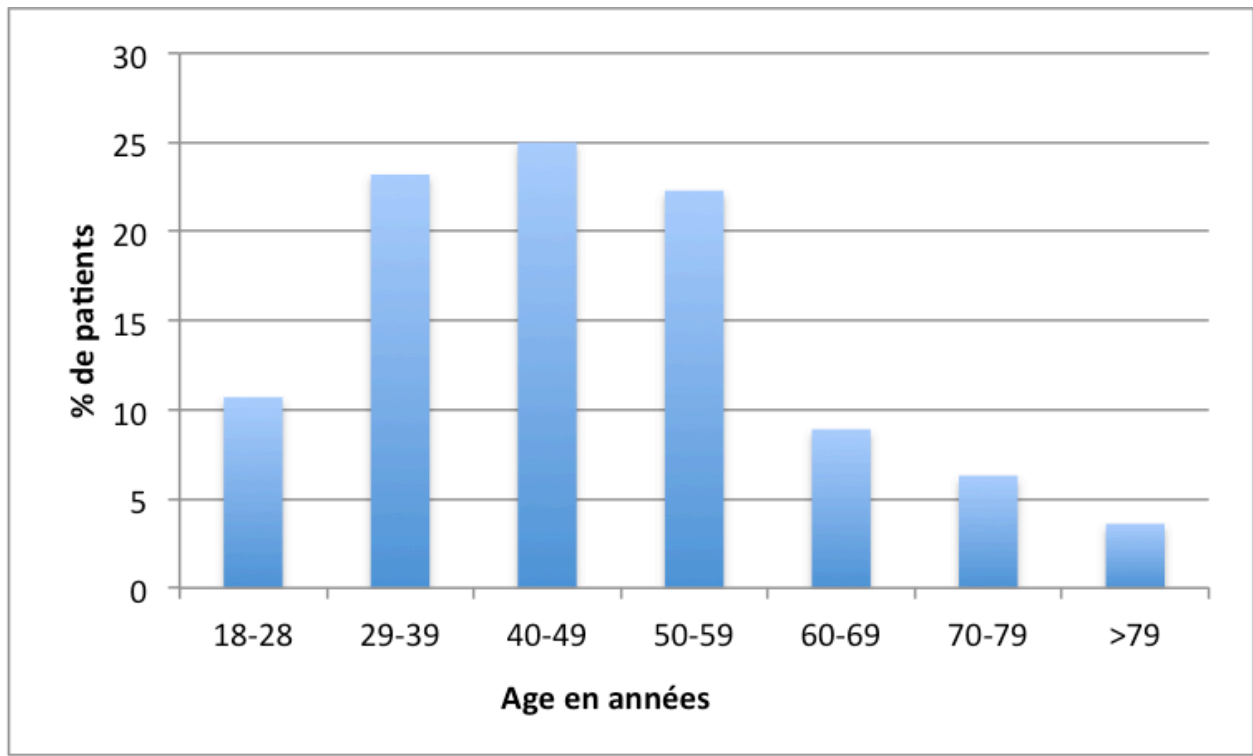
### 4.1. Description de la population d'étude

Les données épidémiologiques, démographiques, cliniques et toxicologiques pour les 112 patients inclus dans l'étude sont résumées dans le **Tableau I**.

**Tableau IV - Caractéristiques des 112 patients admis en réanimation médicale pour intoxication médicamenteuse du 01/01/2017 au 30/06/2018.**

Caractéristiques	Tous (n= 112)
<b><i>Données démographiques</i></b>	
Age (années) médiane [min-max]	47 (18-94)
Femme n (%)	54 (48,7)
Poids (Kg) médiane [min-max]	75,75 (52-120)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> ) médiane [min-max]	26 (19,6-57)
<b><i>Antécédents médicaux à l'admission</i></b>	
Antécédents de tentative de suicide, n (%)	63 (56,25)
Syndrome dépressif, n (%)	71 (63,39)
Éthylisme chronique, n (%)	46 (41,07)
Toxicomanie, n (%)	23 (20,54)
<b><i>Contexte de l'intoxication</i></b>	
IMV, n (%)	86(76,79)
Mésusage, n (%)	8(7,14)
Abus-Toxicomanie, n (%)	16(14,29)
IRA, n (%)	2(1,79)
<b><i>Gravité de l'intoxication</i></b>	
Score de Glasgow à l'admission, médiane [min-max]	6 (3-15)
Score IGSII, médiane [min-max]	35,5 (6-104)
Durée du séjour en réanimation, (jours) médiane [min-max]	3 (1-21)
Durée de la VMI, (jours) médiane [min-max]	1 (0-22)
<b><i>Complications directes liées à l'intoxication</i></b>	
Cardiaque, n (%)	49 (43,75)
Hépatiques, n (%)	13 (11,61)
Rénales, n (%)	11 (9,82)
Neurologiques, n (%)	94 (83,93)
Respiratoires, n (%)	75 (66,96)
<b><i>Prise en charge de l'intoxication</i></b>	
Charbon activé, n (%)	5 (4,46)
Ventilation mécanique, n (%)	87 (77,68)
Catécholamines, n (%)	34 (30,36)
Antibiotiques, n (%)	75 (66,96)
Épuration extra-rénale, n (%)	13 (11,61)
Antidote, n (%)	27 (24,11)
<b><i>Évolution</i></b>	
Retour à domicile, n (%)	24 (21,43)
Médecine, n (%)	67 (59,82)
Psy, n (%)	14 (12,50)
Décès, n (%)	7 (6,25)

La population totale de l'étude possède un âge médian de 47 ans, réparti de 18 à 94 ans. La figure 8 représente la répartition des patients en fonction des classes d'âge. La majorité des patients a entre 29 et 59 ans et la tranche d'âge majoritaire est celle des 40 à 49 ans (25%).



***Figure 8 - Histogramme des âges des patients admis en réanimation médicale au CHU d'Amiens Picardie sur la période étudiée***

Concernant la répartition homme-femme, la population totale est composée de 48,7% de femmes. Les antécédents médicaux des patients sont majoritairement d'ordre psychiatrique avec 63,4% de syndromes dépressifs et 56,3% de tentatives de suicide. Les intoxications aiguës admises en réanimation médicale sur la période d'étude sont principalement des intoxications médicamenteuses volontaires (76,8%). De manière moins fréquente, elles peuvent survenir dans un contexte d'abus et/ou de toxicomanie (14,3%), de mésusage (7,1%) ou d'insuffisance rénale aiguë (1,8%).

Les intoxications médicamenteuses incluses dans l'étude sont sévères, ce qui est cohérent avec le contexte d'admission du patient en réanimation.

La gravité des intoxications a été évaluée à l'aide de plusieurs paramètres : le score de Glasgow à l'admission, le score IGSII, la durée du séjour en réanimation, la durée de la VMI. Les scores de Glasgow et l'IGSII calculés à l'admission en réanimation possèdent respectivement une valeur médiane de 6 et 35,5. La durée médiane du séjour des patients admis en réanimation est de 3 jours, les durées allant de 1 à 21 jours.

De plus, les complications directes liées à l'intoxication sont importantes. En effet, 83,9% des patients ont présenté des troubles neurologiques (coma, agitation, troubles de la conscience) ; 66,9% ont présenté des troubles respiratoires (inhalation, insuffisance respiratoire) et 43,7% ont présenté des troubles cardiaques (hypotension, allongement de l'espace QT, arrêt cardiaque).

Concernant la prise en charge des intoxications, la majorité des patients ont bénéficié d'une prise en charge symptomatique. Ainsi, 77% des patients ont eu recours à une ventilation mécanique, près de 67% ont eu recours à une antibiothérapie et 30% aux catécholamines. Peu de patients (4.5%) ont bénéficié d'un traitement évacuateur. En effet, au moment de la prise en charge des patients, la phase d'absorption du toxique était achevée pour la majorité des patients (délai écoulé entre la prise du xénobiotique et la prise en charge supérieur à 1 heure). Onze virgule six pourcent des patients ont bénéficié d'un traitement épurateur (EER) et 24,11% des patients d'un traitement antidotique tel que l'Anexate ou la N-acétyl-cystéine.

À la fin de la prise en charge en réanimation médicale, la majorité des patients ont été orientés vers des services de médecines (59%) ou en psychiatrie (14%). Vingt-et-un virgule quatre pourcent des patients ont pu être renvoyés à leur domicile après un entretien avec le psychiatre dans le service. Sept patients (soit 6,25%) sont décédés des conséquences directes et/ou indirectes de leur intoxication. Les médicaments à l'origine des intoxications chez les patients décédés sont les benzodiazépines (seule ou en association), la metformine, l'insuline, le paracétamol et le vérapamil.

#### **4.2. Évaluation des différences de profils (contexte/gravité/prise en charge) des patients ayant bénéficié ou non d'un criblage toxicologique**

Afin d'évaluer les différents profils des patients ayant bénéficié ou non d'un criblage toxicologique, nous avons comparé les caractéristiques épidémiologiques de la population entre les patients ayant eu un criblage toxicologique (N=69) et les patients ayant bénéficié d'une prise en charge symptomatique de leur intoxication sans criblage toxicologique (N=43). Les résultats sont présentés dans le **Tableau V**.

**Tableau V - Comparaison des profils toxicologiques des patients ayant bénéficié ou non d'un criblage toxicologique.**

Caractéristiques	Criblage toxicologique (n= 69)	Pas de criblage (n=43)	P
<i>Données démographiques</i>			
Age (années) médiane [min-max]	46 (16-85)	47 (21-94)	0,15
Femme, n (%)	28 (40,6)	25 (58,1)	0,14
Poids (Kg) médiane [min-max]	78 (53-110)	67 (52-120)	0,04
BMI (Kg/m <sup>2</sup> ) médiane [min-max]	26,2 (20-41,9)	25 (19,6-57)	0,19
<i>Antécédents médicaux à l'admission</i>			
Antécédents de tentative de suicide, n (%)	40 (57,97)	23 (54,76)	
Syndrome dépressif, n (%)	42 (60,87)	29 (69,05)	0,23
Éthylisme chronique, n (%)	30 (43,48)	16 (38,10)	
Toxicomanie, n (%)	19 (27,54)	4 (9,52)	
<i>Contexte de l'intoxication</i>			
IMV, n (%)	48 (69,57)	38 (88,37)	
Mésusage, n (%)	8 (11,59)	0	0,06
Abus-Toxicomanie, n (%)	11 (15,94)	5 (11,63)	
IRA, n (%)	2 (2,9)	0	
<i>Gravité de l'intoxication</i>			
Score de Glasgow à l'admission, médiane [min-max]	6 (3-15)	7 (3-15)	0,09
Score IGSII, médiane [min-max]	37 (8-104)	34 (6-94)	0,53
Durée du séjour en réanimation, (jours) médiane [min-max]	3 (1-31)	3 (1-12)	0,31
Durée de la VMI, (jours) médiane [min-max]	1 (0-22)	1 (0-11)	0,29
Décès, n (%)	6 (6/69)	1 (1/43)	0,24
<i>Complications directes liées à l'intoxication</i>			
Cardiaque, n (%)	34 (50)	15 (34,88)	
Hépatiques, n (%)	12 (17,6)	4 (9,3)	
Rénales, n (%)	7 (10,3)	3 (6,98)	0,61
Neurologiques, n (%)	59 (86,8)	35 (81,4)	
Respiratoires, n (%)	44 (64,7)	32 (74,42)	
<i>Prise en charge de l'intoxication</i>			
Charbon activé, n (%)	5 (7,4)	1 (2,33)	
Ventilation mécanique, n (%)	56 (82,4)	31 (72,09)	
Catécholamines, n (%)	22 (32,4)	13 (30,23)	0,008
Antibiotiques, n (%)	52 (76,5)	23 (53,49)	
Épuration extra-rénale, n (%)	11(16,2)	1 (2,33)	
Antidote, n (%)	15 (21,7)	23 (53,49)	
<i>Évolution</i>			
Retour à domicile, n (%)	14 (20,29)	10 (23,26)	
Médecine, n (%)	40 (57,97)	27 (62,79)	0,58
Psy, n (%)	9 (13,04)	5 (11,63)	
Décès, n (%)	5 (7,25)	1 (2,33)	

Les résultats montrent qu'il n'existe pas de différence significative pour :

- Les caractéristiques démographiques (excepté pour le poids : 78 kg contre 67 kg dans les groupes respectifs des patients avec ou sans criblage,  $p = 0,04$ )
- Les antécédents médicaux à l'admission
- Le contexte de l'intoxication
- La gravité de l'intoxication
- Les complications directes
- L'évolution

En revanche, nos résultats montrent une différence significative concernant la prise en charge globale des patients ( $p = 0,008$ ). Tout d'abord, les patients ayant eu une prise en charge symptomatique plus importante ont bénéficié d'un criblage toxicologique. Ainsi, 82,4% des patients qui ont eu un criblage ont nécessité une ventilation mécanique assistée ou invasive, contre 72% des patients sans criblage toxicologique. Ceci pourrait s'expliquer par un pourcentage de patients comateux plus important dans le groupe criblage, bien que la différence ne soit pas significative (scores de Glasgow médian respectivement égaux à 6 et à 7 dans les groupes avec et sans criblage toxicologique,  $p=0,09$ ). Des traitements d'épuration extra-rénale (hémodialyse) ont également été plus souvent mis en œuvre dans le groupe criblage (16,2 vs. 2,33%). Les toxiques incriminés pour ces patients sont majoritairement le paracétamol (cinq patients), suivi de la metformine (trois), du lithium (un) et des salicylés (un).

Toutefois, 53,5% des patients n'ayant pas bénéficié d'un criblage toxicologique ont eu recours à un antidote, contre 22% des patients du groupe criblage.

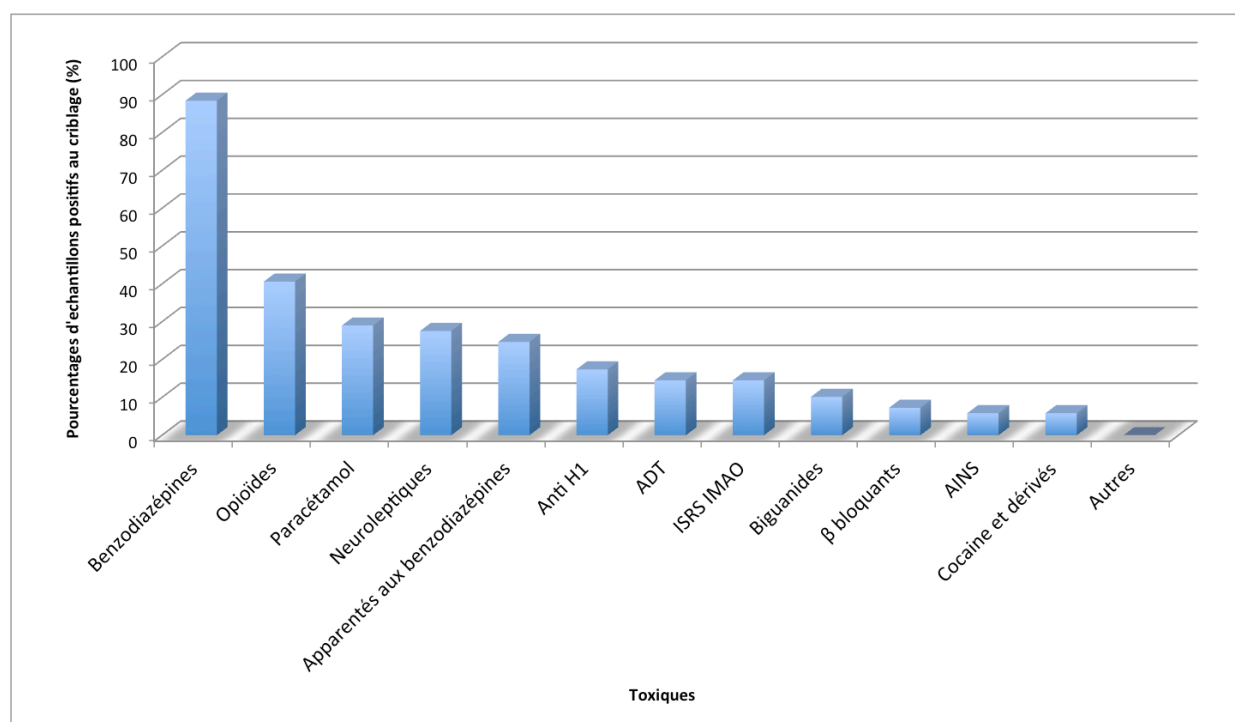


### 4.3. Pertinence de la réalisation des analyses toxicologiques

#### 4.3.1. Molécules identifiées au criblage

La réalisation d'analyses toxicologiques permettant d'identifier et/ou de doser le(ou les) xénobiotique(s) impliqué(s) dans une intoxication peut contribuer à améliorer la prise en charge du patient. Elles peuvent ainsi s'avérer être d'une aide précieuse dans les situations où l'interrogatoire du patient intoxiqué est impossible (patient comateux, non coopérant), lorsque les symptômes de l'intoxication ne sont pas spécifiques et/ou ne sont pas concordants avec le toxique supposé.

Dans notre étude, les différentes classes médicamenteuses identifiées au criblage chez les patients admis en réanimation pour une intoxication aiguë sont représentées en figure 9.



***Figure 9 - Histogramme des classes médicamenteuses les plus fréquemment identifiées chez les patients admis en réanimation médicale pour une intoxication aiguë.***

Les 3 classes médicamenteuses majoritaires identifiées au criblage dans notre étude sont les benzodiazépines (88,41%), les opioïdes (40,58%) et le paracétamol (28,99%). Le plus souvent, plusieurs molécules ont été identifiées dans chaque échantillon biologique analysé au criblage.

Chez les patients ayant bénéficié d'un criblage, nous avons comparé le pourcentage d'échantillons positifs pour une classe médicamenteuse donnée en fonction du score IGS2 (**Tableau VI**). La valeur médiane du score IGS2 a été retenue pour classer les patients en deux groupes d'effectif identique (N=33). Pour chaque classe médicamenteuse recherchée au criblage, nous avons comparé le pourcentage d'échantillons positifs entre les patients ayant un tableau clinique plus ou moins grave (IGS2 > ou < à 37 respectivement).

**Tableau VI - Molécules identifiées au criblage toxicologique selon le score IGSII**

Molécules identifiées au criblage toxicologique	Patients (n= 69)	IGS2 < 37 (n=33) *	IGS2 > 37 (n=33) *	P
<b>Benzodiazépines, % ech positifs</b>	<b>88,41</b>	87,9 (29/33)	87,9 (29/33)	1
<b>Opioides, % ech positifs</b>	<b>40,58</b>	33,3 (11/33)	51,5 (17/33)	0,21
<b>Paracétamol, % ech positifs</b>	<b>28,99</b>	30,3 (10/33)	24,4 (8/33)	0,78
<b>Neuroleptiques, % ech positifs</b>	<b>27,54</b>	36,4 (12/33)	24,2 (8/33)	0,42
<b>Apparentés aux benzodiazépines, % ech positifs</b>	<b>24,64</b>	30,3 (10/33)	27,3 (9/33)	1
<b>Anti H1, % ech positifs</b>	<b>17,39</b>	15,2 (5/33)	18,2 (6/33)	1
<b>ADT, % ech positifs</b>	<b>14,49</b>	9,1 (3/33)	15,2 (5/33)	0,71
<b>ISRS IMAO, % ech positifs</b>	<b>14,49</b>	15,2 (5/33)	15,2 (5/33)	1
<b>Biguanides, % ech positifs</b>	<b>10,14</b>	9,1 (3/33)	15,2 (5/33)	0,71
<b>β bloquants, % ech positifs</b>	<b>7,25</b>	0 (0/33)	18,2 (6/33)	0,024
<b>AINS, % ech positifs</b>	<b>5,8</b>	3,0 (1/33)	9,1 (3/33)	0,61
<b>Cocaïne et dérivés, % ech positifs</b>	<b>5,8</b>	3,0 (1/33)	9,1 (3/33)	0,61

\*Les scores IGS2 n'ont pas pu être calculés pour 3 patients

En dehors des β-bloquants, nos résultats ne mettent pas en évidence de différence significative pour l'ensemble des classes médicamenteuses. Concernant les β-bloquants, leur identification au criblage est significativement plus importante dans le groupe des patients ayant un score IGSII de mauvais pronostic.

### 4.3.2. Choix de la matrice biologique

Le choix des échantillons biologiques à analyser repose sur deux points essentiels : le délai écoulé entre l'ingestion et la réalisation des prélèvements destinés à réaliser les analyses toxicologiques et la demi-vie d'élimination du xénobiotique impliqué dans l'intoxication. Le sérum (ou le plasma) et l'urine sont les milieux biologiques les plus fréquemment utilisés. Le sérum est privilégié lorsque le délai entre l'ingestion et la réalisation des prélèvements est court ou lorsque la demi-vie du xénobiotique est longue. La fenêtre de détection dans les urines étant plus longue, cette matrice est à privilégier lorsque le prélèvement est tardif, ou lorsque la demi-vie du xénobiotique est courte.

Nous avons évalué la pertinence de la matrice biologique utilisée pour réaliser les criblages. Le **tableau VII** représente les matrices biologiques analysées lors des criblages toxicologiques en fonction des délais de prélèvements.

**Tableau VII - Tableau représentatif des matrices biologiques analysées en fonction du délai écoulé entre la prise en charge de l'intoxication et le prélèvement.**

Matrice biologique	Patients (n= 69)	Délai PEC - prélèvement < 24 H (n=53)	Délai PEC - prélèvement > 24 H (n=15)
Sang, % (n)	46,4 (32)	80,6 (25/32)	19,4 (6/32)
Urines, % (n)	14,5 (10)	90 (9/10)	10 (1/10)
Sang et urines, % (n)	39,1 (27)	70,4 (19/27)	29,6 (8/27)

La majorité des criblages toxicologiques a été effectuée sur des échantillons sanguins (46,4%). Trente-neuf virgule un pourcent des patients ont bénéficié de criblages toxicologiques sur des échantillons sanguins et urinaires. Enfin, 14,5% des criblages ont été effectués sur une matrice urinaire.

Dans le premier groupe (délai de PEC-prélèvement <24h), constitué de 53 patients, les analyses ont été effectuées sur des matrices : sanguines pour 25 patients, urinaires pour 9 patients et sur les deux pour 19 patients. La matrice sanguine est majoritaire lorsque le délai entre la prise en charge et le prélèvement est inférieur à 24h. Dans le second groupe (délai de PEC-prélèvement >24h), constitué de 15 patients, les analyses ont été effectuées sur des matrices : sanguines pour 6 patients, urinaires pour un patient et sur les deux pour 8 patients.

Une grande partie des criblages toxicologiques sont effectués dans un délai inférieur à 24h. Nos résultats montrent ainsi que :

- 80,6% des matrices sanguines ont été utilisées dans un délai <24h.
- 90% des matrices urinaires ont été utilisées dans un délai <24h
- 70,4% des analyses ont été effectuées sur les deux matrices dans un délai <24h

### 4.3.3. Analyse de la contribution des autres analyses toxicologiques réalisées

Les tests réalisés en première intention lors de l'admission des patients pour suspicion d'intoxication médicamenteuse sont des dépistages sanguins et urinaires.

Le tableau suivant présente les résultats des tests de dépistage réalisés chez les patients inclus dans l'étude (ayant bénéficié ou non d'un criblage toxicologique).

**Tableau VIII - Tableau IX - Proportion de dépistages positifs et des dosages supérieurs à une concentration seuil chez des patients ayant bénéficié ou non d'un criblage toxicologique au cours de leur prise en charge**

<b>Analyses toxicologiques</b>	<b>Criblage toxicologique (n= 69)</b>	<b>Pas de criblage (n=43)</b>	<b>p</b>
<b>Dépistage sérique des benzodiazépines, % tests positifs (n/nT)</b>	82,4 (42/51)	67,7 (23/34)	0,19
<b>Dépistage sérique des ADT, % tests positifs (n/nT)</b>	10,6 (5/47)	23,5 (8/34)	0,21
<b>Dépistage urinaire des benzodiazépines, % tests positifs (n/nT)</b>	77,5 (31/40)	73,3 (11/15)	1
<b>Dépistage urinaire des opiacés, % tests positifs (n/nT)</b>	21,2 (7/33)	44,4 (4/9)	0,21
<b>Dépistage urinaire de la méthadone, % tests positifs (n/nT)</b>	16,7 (4/24)	0 (0/8)	0,55
<b>Dépistage urinaire de la buprénorphine, % tests positifs (n/nT)</b>	0 (0/23)	12,5 (1/8)	0,26
<b>Dépistage urinaire de la cocaïne, % tests positifs (n/nT)</b>	14,3 (4/28)	12,5 (1/8)	1
<b>Dépistage urinaire des amphétamines, % tests positifs (n/nT)</b>	8 (2/26)	0 (0/8)	1
<b>Dépistage urinaire des cannabinoïdes, % tests positifs (n/nT)</b>	24,1 (7/29)	25 (2/8)	1
<b>Dosage de l'éthanol, % dosages &gt; 0,2 g/L</b>	40 (18/45)	47,8 (11/23)	0,72
<b>Dosage sérique du paracétamol, % dosages &gt; 10 mg/L</b>	18,4 (7/38)	29,6 (8/27)	0,45

Nos résultats ne mettent pas en évidence de différence significative concernant les résultats des dépistages sanguins et urinaires des médicaments et des stupéfiants. Il n'existe pas non plus de différence significative pour les résultats des dosages de l'éthanol et du paracétamol entre les 2 groupes.

Dans le groupe des patients n'ayant pas bénéficié de criblage, une identification plus précise de la molécule ayant positivé le test de dépistage aurait pu être préconisée, en particulier lorsque les tests utilisés manquent de spécificité. C'est le cas par exemple pour les dépistages des opiacés. En effet, ces tests n'identifient pas précisément la molécule et ne permettent pas de distinguer la consommation d'opiacés licite de celles d'opiacés illicites. Ainsi, 4 patients ayant eu un test de dépistage opiacé positif n'ont pas eu de criblage toxicologique.

Toutefois, du point de vue du réanimateur, la présence d'un test de dépistage opiacés positifs en présence d'un syndrome opioïde franc (associant coma, myosis, dépression respiratoire) est suffisant pour débiter un traitement symptomatique et antidotique.

Nous avons évalué les performances des tests de dépistage rapides utilisés dans notre étude en calculant leur sensibilité et leur spécificité. Les résultats (échantillons positifs ou négatifs) obtenus par les 2 techniques (criblage et dépistage) ont été comparés en utilisant le criblage comme méthode de référence. Les résultats sont présentés dans le **tableau IX**.

**Tableau X - Sensibilités et spécificités des tests de dépistages sanguins et urinaires les plus fréquemment utilisés.**

Tests de dépistage	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	p*
<i>Sanguins :</i>			
<b>Benzodiazépines</b>	91,1	83,3	0,0003
<b>ADT</b>	50	95,1	0,01
<i>Urinaires :</i>			
<b>Benzodiazépines</b>	88,2	83,3	0,001
<b>Opioides (combinaison tests opiacés, méthadone et buprénorphine)</b>	57,1	89,5	0,007
<b>Cocaïne</b>	75	95,8	0,005

\*différence de classement des résultats (positif/négatif) en fonction de l'analyse réalisée (criblage/dépistage)

Concernant les tests de dépistages sanguins et urinaires aux benzodiazépines, les sensibilités (respectivement 91,1% et 88,2%) et les spécificités (83,3% pour les deux matrices) indiquent que ces tests permettent de confirmer la présence de benzodiazépines dans la majorité des cas. Néanmoins, il existe une différence significative de classement de résultats (positif/négatif) selon l'analyse réalisée. (Les p-values étant respectivement de 0,0003 et 0,001). Cela indique que les criblages toxicologiques ont un rôle non négligeable dans le diagnostic biologique des intoxications aux benzodiazépines. En effet, il existe quatre faux négatifs (toxiques détectés au criblage et non détectés au dépistage) altérant la sensibilité des tests de dépistages urinaires et sanguins.

Concernant les antidépresseurs tricycliques, la sensibilité des tests de dépistages sanguins est de 50% tandis que la spécificité est de 95,1%. De même, les dépistages urinaires des opioïdes ont une faible sensibilité (57,1%). Il existe également une différence significative concernant le classement des résultats selon la méthode utilisée, la p-value étant inférieure à 0,05. Le criblage possède donc un rôle prépondérant dans l'identification des patients ayant une intoxication aux ADT et aux opiacés.

Pour ces classes, les criblages seront donc à privilégier en particulier pour les prises en charge tardives ou chez les patients ayant une symptomatologie typique et d'un dépistage ADT ou opiacés négatif.

Les résultats obtenus pour les dépistages urinaires de la cocaïne confirment également l'importance des criblages toxicologiques (p-value : 0,005).

Concernant les amphétaminiques, les résultats n'ont pas été présentés en raison du faible nombre d'échantillon positif (N=1).

Les résultats exposés concernent les patients admis dans le service de réanimation médicale du CHU d'Amiens-Picardie sur une période donnée.

Dans la partie suivante, nous comparerons ces résultats aux études actuellement disponibles, afin de caractériser objectivement l'ensemble des paramètres analysés dans ce travail.

## 5. Discussion

Les intoxications aiguës volontaires ou non, sont responsables de nombreuses admissions au sein des différents services de réanimation. Dans cette étude, menée dans le service de réanimation médicale du CHU d'Amiens sur un échantillon de 112 patients, la population la plus exposée aux intoxications sévères est comprise entre 29 et 59 ans, l'âge médian étant de 47 ans. Ces résultats sont cohérents avec les données publiées dans le 35<sup>ème</sup> rapport annuel des centres anti-poisons des États Unis ayant analysé les données de 2 115 186 patients en 2018. En effet, ce rapport montre que 17,5% des patients exposés ont un âge compris entre 30 et 39 ans, 16,4% entre 40 et 49 ans et 19,3% compris entre 50 et 59 ans (*David D. et al., 2018*). Ces caractéristiques sont également retrouvées dans d'autres études mono centriques. Ainsi, en Australie entre 2011 et 2016, l'âge moyen de la population admise en soin intensif est de 40,3 ans (*Parish S. et al., 2019*). Dans une autre étude menée en Grande Bretagne, au Royal Infirmary of Edinburgh (RIE) entre 2005 et 2009, l'âge moyen est égal à 37 ans (*Clark D. et al, 2011*). En 2009, une étude effectuée au sein du service des urgences du CHU de Grenoble démontre un âge médian de 39 ans (*Quay L. et al, 2011*).

Dans notre étude, 51,3% des patients sont de sexe masculin. Cette prédominance des intoxications dans la population masculine est également présentée dans une étude anglaise publiée en 2011 avec un sexe-ratio Homme/Femme de 284/197 (*Clark D. et al, 2011*). D'autres études en revanche sont plutôt en faveur d'une prédominance féminine. Ainsi, l'AAPCC rapporte qu'une proportion plus importante de femmes a été admise pour la prise en charge d'une intoxication sur l'année 2017 (58,01% de femmes adultes). Plusieurs autres études mono-centriques corroborent les résultats obtenus par l'AAPCC, telles que l'étude menée à Hongkong entre 2000 et 2008, présentant un ratio H/F de 0,84/1 (*Lam S. et al., 2010*), une étude allemande menée en 2003 présentant un ratio H/F de 0,91/1 (*Schwake L. et al., 2009*) et une étude française menée au CHU de Grenoble présentant 61% de femmes dans la population étudiée. L'étiologie des intoxications permettrait de mieux apprécier les différences des ratios. Ainsi, des antécédents dépressifs, ou de tentatives d'autolyse sont plus fréquents dans les intoxications féminines. La consommation de drogues illicites est quant à elle responsable d'un plus grand nombre d'intoxications masculines. L'augmentation de l'usage de ces toxiques expliquerait en partie les résultats obtenus dans notre étude. Cependant, nous n'avons pas pu vérifier cette hypothèse. En effet, le codage retenu par le service comme étant responsable de l'intoxication n'a pas pu être obtenu pour la moitié de notre cohorte, ce qui constitue une limite évidente à ce travail. Les recherches sont poursuivies afin de compléter ce travail.

Concernant le contexte des intoxications, les intoxications aiguës admises en réanimation médicale sur la période étudiée sont majoritairement dues à des tentatives de suicides (76,78%). Ce chiffre est élevé en comparaison aux données américaines de l'AAPCC. Selon les données de ce registre, en 2017, seuls 18% des intoxications sont dites « intentionnelles », dont 13% sont cotées comme tentatives de suicide (*David D. et al., 2018*). Cette différence est notamment due à l'orientation spécifique au CHU d'Amiens de certains types d'intoxications vers des services autres que la réanimation médicale (tels que des services de médecine, d'urgence ou de réanimation cardiaque).

Ainsi, les intoxications dont la gravité n'est pas établie ou dont la prise en charge ne relève pas d'un service de soin intensif, sont surveillées et traitées dans des services de médecine, avant un retour éventuel à domicile. Par ailleurs, au CHU d'Amiens, les autres types d'intoxications tels que les intoxications aux inhibiteurs calciques sont systématiquement réorientés vers des services de réanimations spécifiques.

Par ailleurs, l'étude américaine préalablement citée est basée sur des informations recueillies par les centres antipoison et regroupe par conséquent tous les types d'intoxications (médicamenteuses, phytosanitaires, alimentaires, volontaires, environnementales etc.) graves et non graves. Ainsi, dans cette étude, 65,5% des intoxications n'ont pas été orientées vers des centres hospitaliers, et seulement 4,8% ont été orientées vers des services de soins intensifs (*David D. et al., 2018*). Dans notre étude, le service de réanimation médicale étant un service de soin intensif, les intoxications étudiées dans cette étude sont sévères. Toutefois, les intoxications aiguës sévères admises dans d'autres services de réanimation CHU d'Amiens sur la même période (neuro-réanimation, réanimation chirurgicale, réanimation cardiothoracique et vasculaire) n'ont pas été prises en compte. Cela constitue une limite à ce travail. Par ailleurs, les patients pour lesquels les intoxications étaient additionnelles à des tentatives de suicides physiques (pendaison, phlébotomie etc.) ou dues à des accidents de la voie publique n'ont pas été prises en compte.

Pour être objective, l'évaluation de la sévérité d'une intoxication doit tenir compte (entre autres) des caractéristiques du toxiques (c'est-à-dire du type de toxique, de la dose supposée ingérée), du patient (âge, poids, comorbidités), de la clinique (toxidromes, scores physiologiques et pronostics : Glasgow, IGSII) et du délai de prise en charge. Dans notre étude, le score de Glasgow moyen est de 6 contre 7 en Angleterre entre 2005 et 2009 (*Clark D. et al, 2011*). Dans une étude menée au CHU de Dieppe (France) entre 2008 et 2012, le score de Glasgow des patients admis en réanimation pour IMV est d'environ 7,6 (+/- 3,6) (*Netchitailo M. et al., 2013*). Toutefois, les effectifs des trois études ne sont pas tout à fait comparables (481 IMV en Angleterre et 251 IMV à Dieppe), et le contexte des intoxications des deux études citées n'englobe pas toutes les intoxications admises en soins intensifs mais uniquement les intoxications médicamenteuses volontaires.

Concernant la durée de séjour moyenne des patients admis dans notre étude, elle est de 3 jours contre 32,9h (1,37 jours) dans une étude mono centrique Australienne (*Parish S. et al., 2019*) et de 0,7 jours dans l'unité de soin intensif du RIE. (Angleterre - *Clark D. et al, 2011*). Aux USA, la majorité (34,03%) des intoxications répertoriées étaient comprises entre 1 et 3 jours. Dans l'étude menée au CHU de Dieppe, il existe une différence significative de la durée moyenne de séjour des patients présentant ou non des complications respiratoires (8,8 vs 2,4 jours ;  $p < 0,001$ ). Dans notre étude, une assistance respiratoire (invasive ou non-invasive) a été apportée chez 77% des patients. La proportion importante de patients ayant nécessité une assistance respiratoire est donc en faveur d'un allongement de la durée du séjour. La durée de séjour est également corrélée à la défaillance d'organe(s). Dans notre étude, un recours aux catécholamines a été nécessaire pour 30% de la population et 11,6% ont bénéficié d'une épuration extrarénale contre seulement 6 % des patients inclus dans l'étude mono-centrique anglaise (*Clark D. et al, 2011*).

Le type de prise en charge symptomatique des intoxications est ainsi également en faveur d'une gravité des intoxications plus prononcée dans notre population d'étude.

Le taux de décès calculé dans notre étude à 6,25%, supérieur à celui estimé dans les études anglaises (3%) et australiennes (5% avant le service de toxicologie et 3% après) va également dans ce sens. L'échantillon étudié au sein du service de réanimation du CHU d'Amiens semble par conséquent être de plus mauvais pronostic que ceux des différentes études citées. L'orientation des patients de meilleur pronostic vers d'autres services dès leur arrivée aux urgences expliquerait en partie ce résultat.

De plus, bien que les recommandations soient semblables, la prise en charge des patients diffère d'une étude à l'autre.



Concernant l'orientation des patients après leur séjour en réanimation, la majorité des patients (59,82%) a été orienté vers d'autres services de médecine, dès lors que leur état de santé ne relevait plus d'une unité de réanimation. Douze virgule cinq pourcent des patients ont ainsi été transférés vers une unité de soins psychiatriques et 21,43% sont retournés à leur domicile. Cela est cohérent avec les résultats d'une étude anglaise dans laquelle 10% des patients ont été transférés dans un hôpital psychiatrique et 12% sont retournés à leur domicile (*Clark D. et al, 2011*).

Concernant les caractéristiques des intoxications admises en réanimation médicale au CHU d'Amiens sur notre période d'étude, nous ne présentons pas l'implication des différentes classes médicamenteuses dans cette étude. En effet, nous ne disposons pas pour le moment du libellé diagnostique retenu par le service pour les patients ayant bénéficié d'analyses toxicologiques (N=69). Cela découle de la sélection des patients dans l'étude. Dans un premier temps, nous avons extrait à partir du logiciel de biologie DxLab® l'ensemble des patients hospitalisés en réanimation médicale ayant bénéficié d'un criblage toxicologique sur la période d'étude. Dans un second temps, une extraction à l'aide du logiciel DxCARE® a permis d'ajouter les patients admis dans le service sur la même période pour une intoxication mais qui n'avaient pas eu d'analyse toxicologique (N=43). Un travail de recueil des libellés diagnostics est actuellement en cours pour compléter ce travail.

Afin d'évaluer la pertinence des analyses biologiques dans ce travail, nous avons comparé les principales caractéristiques de notre population d'étude répartie en 2 groupes suivant que les patients aient bénéficié ou non d'un criblage toxicologique. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant les données démographiques, les antécédents médicaux à l'admission et le contexte de l'intoxication. Concernant la gravité de l'intoxication, nos résultats montrent que les patients ayant bénéficié d'un criblage toxicologique ont un score de Glasgow plus faible à l'admission bien que la différence ne soit pas significative ( $p=0.09$ ).

Le taux de ventilation mécanique plus important dans le groupe des patients ayant bénéficié d'un criblage va également dans le sens d'une proportion de patient comateux plus importante dans ce groupe. Concernant les traitements mis en œuvre, le recours plus important à l'épuration extra rénale dans ce groupe est également en faveur d'intoxications sévères. Dans ce groupe, nous pouvons supposer que l'absence d'anamnèse, la symptomatologie non spécifique en présence de signes de gravité ont pu conduire à la réalisation de ces criblages afin d'identifier le toxique et pouvoir administrer un traitement plus spécifique (antidote) lorsque cela était possible. Toutefois, dans notre étude, nous n'avons pas pu mettre en évidence une proportion plus importante de patients ayant reçu un antidote dans le groupe criblage.

Ce résultat n'est pas en faveur d'une influence de la réalisation d'un criblage sur la prise en charge du patient. Cependant, notre étude étant descriptive et rétrospective, elle n'est pas adaptée à l'évaluation de ce critère. Il est donc impossible de conclure sur l'utilité du criblage dans la PEC de l'intoxication, ce qui constitue une limite à cette étude.

Les molécules les plus fréquemment identifiées au criblage dans notre étude sont les benzodiazépines, les opiacés, le paracétamol et les neuroleptiques. Rappelons que, dans ce contexte, les molécules identifiées ne sont pas obligatoirement les molécules à l'origine de l'intoxication. En effet, la technique utilisée pour rechercher les molécules étant très sensible (LC-MS/MS), les molécules faisant partie du traitement d'entretien du patient et présentes à concentrations thérapeutiques (voir infra-thérapeutiques) peuvent être mises en évidence dans le sérum du patient intoxiqué au cours de cette analyse.

Dans ce contexte, l'identification d'une molécule chez le patient en présence d'une symptomatologie évocatrice (toxidrome) permettra de confirmer le diagnostic. En revanche, en l'absence de contexte évocateur et de toxidrome, l'utilisation d'une technique qualitative seule, ne s'avère pas appropriée pour identifier le ou les molécules à l'origine d'une intoxication. L'interprétation des résultats du criblage est donc délicate en l'absence de contexte clinique.

Nous souhaitions initialement évaluer la pertinence des criblages en calculant le pourcentage de concordance entre les classes médicamenteuses identifiées au criblage et la classe médicamenteuse retenue comme étant à l'origine de l'intoxication. Toutefois, comme cela a été précédemment évoqué, le problème de l'accessibilité du codage de l'intoxication ne nous permet pas de présenter ce résultat actuellement. Une demande est en cours pour obtenir ces informations et compléter ce travail.

Nos résultats montrent cependant que les classes médicamenteuses les plus identifiées dans nos criblages sont en accord avec des données récentes de la littérature concernant l'épidémiologie des intoxications. Ainsi, dans le rapport des centres anti-poisons américains de 2017, les molécules les plus souvent répertoriées dans les intoxications aiguës chez les adultes sont les molécules sédatives, hypnotiques et antipsychotiques (SHA). Plusieurs autres études (*Genestal et al., 2009, Clark D. et al, 2011, David D. et al., 2018, Parish S. et al., 2019*) sont également en faveur d'une augmentation constante de l'utilisation des benzodiazépines depuis plusieurs années et leur implication importante dans les intoxications. Ainsi, une étude épidémiologique recensant le nombre d'intoxications médicamenteuses responsables d'hospitalisation en France entre 2004 et 2014 relève une implication des benzodiazépines dans 47% des cas d'intoxication (*Abergel S. et al., 2015*). Les intoxications dues à cette classe médicamenteuse sont fréquentes mais généralement de bon pronostic.

Dans notre étude, les opiacés sont en seconde position après les benzodiazépines parmi les molécules les plus fréquemment identifiées au criblage (identification dans 40,58 % des criblages). Les opiacés sont les substances dérivées de l'opium et extraites du pavot. Ces molécules sont utilisées à des fins thérapeutiques dans le cadre du traitement de la douleur (codéine, morphine etc.) ou dans le traitement des pharmacodépendances aux opiacés (méthadone, buprénorphine). Ce sont des molécules dont la toxicité est connue et entraînant notamment un risque de dépression respiratoire pouvant être mortel en l'absence de prise en charge efficace. Les opioïdes sont des substances hémi-synthétiques ou synthétiques de l'opium ayant une affinité plus importante pour les récepteurs opioïdes  $\mu$  et dont la fixation à ces récepteurs est responsable d'une activité et d'une toxicité plus importantes à des doses plus faibles.

Par exemple, le Fentanyl possède une activité 100 fois plus puissante que la morphine et est actif à des concentrations qui ne sont pas détectées par les analyses toxicologiques de routine. Le carfentanil, utilisé comme anesthésique vétérinaire, a une activité 10000 fois plus importante que la morphine. L'administration d'une dose infime peut ainsi être mortelle. Comme précédemment, cette molécule de synthèse n'est pas détectée par les analyses toxicologiques de routine. Des études récentes soulèvent la problématique d'une augmentation constante des intoxications aux opiacés et notamment aux opioïdes de synthèse. La consommation de ces molécules pose un problème majeur en termes de toxicité mais également du point de vue de leur identification comme cela a été évoqué préalablement. En effet, ces composés de synthèse, plus puissants, plus toxiques et ayant une structure chimique différente de celle des opiacés ne sont jamais détectés par les techniques de dépistage ciblant les opiacés. Le plus souvent, ils ne sont pas inclus dans les bibliothèques spectrales permettant l'identification des molécules lors de la réalisation des criblages toxicologiques de routine.

Ainsi l'existence d'une intoxication avec une symptomatologie associant un myosis, un coma et une dépression respiratoire en l'absence de positivité d'un test de dépistage opiacé et en l'absence d'identification d'opioïdes au criblage toxicologique nécessite un recours à des laboratoires spécialisés disposant de méthodes spécifiques dédiées à la recherche de ces molécules de synthèse. Le résultat de notre étude est ainsi cohérent avec de nombreuses études qui soulèvent la problématique d'une augmentation constante des intoxications aux opiacés et notamment aux opioïdes de synthèse. En Angleterre, les opioïdes sont ainsi impliqués chez 13,9% des patients intoxiqués. En Australie, ce sont les troisièmes molécules les plus incriminées après les antipsychotiques et les benzodiazépines. Le rapport de l'AAPCC montre une augmentation importante des personnes exposées aux opioïdes naturels, semi-synthétique (héroïne) et de synthèse entre 1999 et 2017. Selon l'EMCCDA (Observatoire européen des drogues et des toxicomanies), leur consommation est impliquée dans 81% des décès chez les usagers de drogue.

Le paracétamol est la troisième molécule la plus fréquemment identifiée (dans 29,88% des criblages) sur notre période d'étude. Cette identification fréquente est compatible avec sa large utilisation en automédication comme antalgique et sa disponibilité. La toxicité de cette molécule à des doses supra-thérapeutiques est importante. Toutefois rappelons que son identification au criblage est également possible à concentration thérapeutique. Ce qui explique la différence avec les études épidémiologiques qui décrivent une implication du paracétamol dans 8,64% des intoxications seul ou en association (*David D. et al., 2018*).

Les neuroleptiques sont détectés dans 27,54% des criblages effectués dans notre étude. Les intoxications aux neuroleptiques sont fréquentes et dépendantes du patient et de ses comorbidités. L'effet indésirable le plus redouté est le syndrome malin des neuroleptiques. Le taux de mortalité associé à cette pathologie est estimé à 10% en France en 1998.

Dans le rapport de l'AAPCC de 2017, les composés les plus impliqués dans le décès des patients intoxiqués sont les SHA (12,38%), les opioïdes (9,65%) et les drogues (9,16%, telles que la méthamphétamine, la cocaïne, les amphétamines et la MDMA). Dans les cas de décès observés dans notre étude, les molécules identifiées sont principalement les benzodiazépines en association (dans 3 cas de décès sur 7, avec une association aux  $\beta$ -bloquants dans 2 cas) et la metformine seule et en association (dans 2 décès sur 7). Les autres décès sont dus à l'insuline (N=1) et au vérapamil (N=1).

Dans ce travail, nous avons également analysé rétrospectivement si l'identification de certaines classes médicamenteuses dans les échantillons biologiques de patients intoxiqués était associée à un tableau d'intoxication plus sévère. Afin d'évaluer la sévérité, les patients ayant bénéficié d'un criblage ont été classés en deux groupes d'effectif identique selon la valeur du score IGSII (score supérieure ou inférieure au score IGS2 médian). En dehors des médicaments de la classe des  $\beta$ -bloquants, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes. Nos résultats montrent que les médicaments de la classe des bétabloquants sont identifiés dans 8% des criblages toxicologiques. Leur identification est significativement plus importante chez les patients ayant un score IGS2 de moins bon pronostic. Il s'agissait effectivement d'une intoxication sévère aux  $\beta$ -bloquants chez 60% des patients ayant un criblage positif aux  $\beta$ -bloquants. Chez les patients dont l'intoxication aux  $\beta$ -bloquants a été confirmée, l'intoxication a conduit au décès dans 67% des cas.

La performance des criblages toxicologiques s'est considérablement améliorée au cours de ces dernières décennies grâce à l'utilisation de techniques chromatographiques de plus en plus sensibles et spécifiques. La détection des molécules par spectrométrie de masse y a largement contribué.

Toutefois, même avec des techniques performantes, le choix de la matrice biologique, c'est-à-dire du milieu biologique utilisé pour rechercher les molécules reste fondamental. En toxicologie, les milieux biologiques les plus fréquemment utilisés en routine sont le sang (sérum ou plasma) et les urines.

Le milieu sanguin est le milieu de référence utilisé pour quantifier les xénobiotiques. En effet, il existe une bonne corrélation entre les concentrations sanguines et les effets toxiques des xénobiotiques. Des concentrations seuils toxiques ont ainsi pu être définies dans cette matrice. Toutefois, s'agissant du milieu ayant la fenêtre de détection la plus courte, les prélèvements doivent être réalisés le plus précocement possible après l'intoxication en particulier pour les xénobiotiques ayant une demi-vie d'élimination courte. Ainsi, il est recommandé de congeler un échantillon sanguin au sein d'une sérothèque afin de pouvoir réaliser ultérieurement des analyses toxicologiques si le contexte est évocateur. Les urines sont le milieu d'élimination de nombreux métabolites. Leur utilité est établie pour les molécules ayant une demi-vie d'élimination brève ou lorsque le délai entre l'ingestion et la réalisation des prélèvements biologiques est plus important. Dans cette matrice, le dosage des xénobiotiques est inadapté car aucune valeur de référence n'est établie. Dans notre étude, nous avons analysé la pertinence du choix de la matrice biologique en fonction du délai écoulé entre la prise en charge du patient et la réalisation du prélèvement. Nos résultats montrent que la majorité des criblages a été effectuée dans un délai inférieur à 24h (53/69 patients criblés) sur des échantillons sanguins (46,4%). Les criblages toxicologiques effectués dans un délai supérieur à 24h sont généralement effectués simultanément sur les deux milieux de prélèvement. Le choix de la matrice est donc adapté dans la majorité des cas.

En dehors des criblages toxicologiques, d'autres analyses toxicologiques, telles que les dépistages immunochimiques sanguins ou urinaires, peuvent être réalisées. Ces méthodes qualitatives peuvent être mises en œuvre pour identifier une classe médicamenteuse (benzodiazépine, antidépresseurs tricyclique) ou une famille de stupéfiants (opiacés, cocaïniques, cannabinoïdes, amphétaminiques).

Ces méthodes sont automatisées ; leur délai de rendu rapide est plus adapté à l'urgence de la prise en charge des intoxications. Toutefois, ces techniques manquent de spécificité : elles ne permettent jamais d'identifier précisément une molécule.

De plus, l'anticorps utilisé dans la méthode pour identifier la molécule d'intérêt peut réagir avec d'autres molécules proches sur le plan physico-chimique mais n'appartenant pas à la même classe médicamenteuse. Ainsi, la quétiapine ayant une structure tricyclique peut positiver le test de dépistage des antidépresseurs tricycliques. Par ailleurs, ces tests étant qualitatifs, leurs résultats sont interprétés en fonction d'un seuil de positivité ou cut-off. Plus le seuil de positivité est élevé, plus le risque de résultat faussement négatif est élevé. Au sein d'une même famille de molécules, ces seuils peuvent fortement varier. Par exemple, concernant le test de dépistage sanguin des benzodiazépines, certaines molécules ayant un seuil de positivité bas (exemple : alprazolam, diazépam) pourront être détectées à concentrations thérapeutiques. En revanche, d'autres molécules, comme le bromazépam, positiveront le test uniquement pour des concentrations toxiques. Enfin, d'autres molécules telles que les apparentés aux benzodiazépines ne croisent pas avec ces tests. Une connaissance approfondie des limites de ces tests apparaît donc primordiale afin de pouvoir les interpréter correctement. C'est pourquoi nous avons analysé les performances de nos tests de dépistage en conditions réelles d'utilisation. Pour cela, nous avons comparé pour un même échantillon, lorsque cela était possible, la répartition des résultats positifs ou négatifs en fonction de la méthode utilisée (dépistage ou criblage).

Puis, nous avons calculé la sensibilité et la spécificité en prenant le criblage comme méthode de référence. Nos résultats montrent une différence significative du classement des résultats positifs et négatifs en fonction de l'analyse réalisée quelle que soit la classe médicamenteuse analysée. Une analyse plus fine classe par classe a ensuite été réalisée. Concernant les benzodiazépines, les dépistages permettent de confirmer une intoxication dans la majorité des cas.

Dans notre étude, 4 patients pour lesquels une benzodiazépine a été identifiée au criblage ont des tests de dépistage benzodiazépines négatifs. Dans ces cas, les benzodiazépines identifiées au criblage étaient l'alprazolam et l'oxazépam. Pour ces molécules, les seuils de positivité sont bas avec la technique de dépistage utilisée. L'absence de positivité avec notre technique de dépistage est donc en faveur d'une prise à dose infra-thérapeutique et n'a donc pas d'impact sur la prise en charge du patient.

Notre étude souligne également l'intérêt des criblages toxicologiques dans les intoxications aux antidépresseurs tricycliques (ADT) et aux opiacés. Concernant les dépistages des ADT, 3 patients pour lesquels des ADT ont été identifiés au criblage ont des tests de dépistage négatif. Les molécules identifiées au criblage sont la clomipramine (2/3) et l'amitriptyline (1/3), dont les seuils de positivité au dépistage sont respectivement de 500 ng/mL et de 200 ng/mL. Ces valeurs seuils étant relativement basses, l'absence de détection au dépistage est également en faveur d'une prise à dose thérapeutique et n'a donc pas eu d'impact sur la prise en charge du patient.

Les dépistages des opioïdes (regroupant les résultats des tests de dépistages aux opiacés, à la méthadone et à la buprénorphine) ont une sensibilité de 57,1% dans notre étude. La molécule détectée au criblage toxicologique et n'ayant pas positivé les tests de dépistage est le tramadol dans 6 cas sur 6. Chez ces patients, l'intoxication au tramadol est confirmée dans 4 cas. Chez les autres patients, il s'agit d'une prise de tramadol dans un contexte d'intoxication à l'insuline (1 cas) ou aux  $\beta$ -bloquants (1 cas). Ces résultats rappellent les limites des tests de dépistage des opiacés. Le tramadol étant un opioïde de synthèse, il n'est jamais reconnu par les tests de dépistage opiacés. Une intoxication aux opioïdes doit donc être confirmée par des techniques plus sensible et plus spécifique, type LC-MS/MS, lorsque les dépistages opiacés, méthadone et buprénorphine sont négatifs, en particulier lorsque la symptomatologie est évocatrice. Par ailleurs, la positivité d'un test de dépistage aux opiacés ne renseigne pas sur la nature de l'opiacé consommé et ne permet pas de distinguer la consommation d'un opiacé licite (type codéine, pholcodine) d'un opiacé illicite (type héroïne). L'ajout d'un criblage toxicologique est donc recommandé chez un patient ayant un dépistage positif aux opiacés afin d'identifier précisément la molécule. Huit patients ayant un dépistage opiacé positif auraient ainsi pu bénéficier d'un criblage toxicologique au moment de leur prise en charge dans notre étude.

Ainsi, le dialogue entre les cliniciens et les toxicologues analystes apparaît comme étant un élément essentiel pour adapter la prescription des analyses toxicologiques dans un contexte donné. Cela a été souligné récemment par une étude australienne ayant étudié l'impact de la mise en place d'un service de toxicologie dans une unité de soins intensifs (*Parish S. et al., 2019*). Dans cette étude, la mise en place du service de toxicologie a eu un impact positif sur la prise en charge du patient. Ainsi, une diminution de la durée d'hospitalisation, de la durée sous ventilation mécanique et du délai avant la réalisation d'un examen psychiatrique des patients admis ont été observés après la mise en place de ce service. Cela confirme l'intérêt d'une collaboration étroite entre toxicologues et cliniciens.

## **6. Conclusion**

Les intoxications aiguës admises en réanimation médicale au CHU d'Amiens entre Janvier 2017 et Juin 2018 sont principalement dues à des tentatives d'autolyse chez des patients ayant des antécédents psychiatriques. La population la plus touchée est une population « jeune » et plus fréquemment masculine.

Le service de réanimation médicale étant un service de soins intensifs, la majorité des intoxications admises dans le service sur la période d'étude sont sévères. Dans notre étude l'évaluation objective de la sévérité des intoxications basée sur l'étude des caractéristiques du toxique, du patient, de sa symptomatologie et de sa prise en charge est en faveur d'intoxications sévères. Le plus souvent, les patients inclus ont en effet nécessité une prise en charge symptomatique incluant une assistance respiratoire, une antibiothérapie et l'usage de catécholamines.

Les molécules les plus fréquemment identifiées aux criblages toxicologiques dans notre étude sont les benzodiazépines, les opioïdes et le paracétamol. Ces résultats sont en accord avec les données récentes de la littérature concernant les intoxications. Par ailleurs, la classe médicamenteuse ayant démontré son implication dans les intoxications de plus mauvais pronostic (IGSII > 37) est la classe des bêtabloquants.

Notre étude a conforté le rôle important des analyses toxicologiques et, en particulier, du criblage toxicologique dans le diagnostic biologique des intoxications. Cependant, elles ne doivent pas retarder la prise en charge symptomatique des patients admis en réanimation. Si les dépistages sanguins et urinaires sont les analyses toxicologiques réalisées en première intention dans le diagnostic des intoxications, les criblages toxicologiques ont démontré leur importance non négligeable dans l'identification des toxiques incriminés. En effet, cette étude montre une différence significative des sensibilités et des spécificités entre les deux méthodes d'analyse. Par conséquent, un dépistage négatif associé à une clinique évocatrice ne doit en aucun cas écarter une hypothèse diagnostique.

Ces résultats sont parfaitement illustrés dans les intoxications aux opioïdes où une grande partie des toxiques sont actifs à des concentrations inférieures aux seuils de détections des dépistages biologiques. De plus, les criblages permettent non seulement une détection des composés à des concentrations très faibles, mais également de différencier les molécules thérapeutiques des molécules illicites.

Dans ce contexte, le dialogue entre les cliniciens et les toxicologues analystes durant l'hospitalisation des patients apparaît être un élément essentiel à l'adaptation de la prescription des analyses toxicologiques dans un contexte d'intoxication.

## 7. Bibliographie

- Abergel S. et al., 2015, « Intoxications médicamenteuses en France : Analyse des données épidémiologiques de ces 10 dernières années. », Société Française de Médecine d'Urgence.
- Baud F., 1992, « Les antidotes », Réanimation des intoxications aiguës, F. Baud Collection d'Anesthésiologie et de Réanimation ; Ed. Masson, 1995, 131-139.
- Bismuth C., 1997, « Les intoxications médicamenteuses aiguës », La revue du praticien ; 47 :714–5.
- Brisacier AC. et al., 2019, « Drogues, Chiffres clés », Observatoire Français des drogues et des toxicomanies, 8<sup>ème</sup> édition.
- Clark D. et al, 2011, « Epidemiology and outcomes of patients admitted to critical care after self-poisoning », The intensive care society, Volume 12, Number 4.
- Cooper J.M et al, 2014, « The pharmacokinetics of sertraline in overdose and the effect of activated charcoal », British Journal of Clinical Pharmacology; Volume 79, Issue 2.
- David D. et al., 2018, « 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report », Clinical Toxicology, 56:12, 1213-1415.
- Eddelson et al., 2008 « Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomized controlled trial »; 371:579–586, Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.
- Garnier R. et al, 2008, « Définition des critères de gravité d'une intoxication médicamenteuse », Afssaps.
- Gaudreault P. et al., 1991, « Benzodiazepine poisoning. Clinical and pharmacological and treatment », Drug Safety; Canada, 6: 247–65.
- Genestal et al., 2009, « 213- Principales intoxications aiguës », CHU Purpan, Toulouse.
- Lam S. et al., 2010, « Over 8 years experience on severe acute poisoning requiring intensive care in Hong Kong. », China ; Human Experimental Toxicology, 2010, 29 :757-65
- Lambert H. et al., 1997, « Morbidité et mortalité par intoxications médicamenteuses aiguës en France. », La revue du praticien ; 47 : 716– 20.
- Lauwerys et al., 2007, « Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles », Ed. Masson, Elsevier SAS.

- Legout C. et al., 2015, « Observatoire multisources des intoxications aiguës en ile de France, une étude exploratoire », Bulletin épidémiologique hebdomadaire;(32-33) : 579-85.
- Lemke T et al., 2001, «Emergency department observation for toxicologic exposures» Emergency Medicine Clinics of North America; 19: 155-67.
- McGill MR, et al., 2013 « Metabolism and disposition of acetaminophen: Recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. » Pharmaceutical Research, Volume 30, Issue 9, pp 2174–2187.
- Megarbane B. et al., 2006 « Intoxication grave de l'adulte : épidémiologie, définition, critères d'admission en réanimation », Réanimation 2006 ; 11 : 354-363, Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.
- Netchitaïlo M. et al., 2013, « Complications respiratoires associées aux intoxications médicamenteuses volontaires en réanimation », Toxicologie–épidémiologie, SRLF et Springer-Verlag, France, 23 : S274-S277
- Parish S. et al., 2019, « The impact of the introduction of a toxicology service on the intensive care unit », Clinical toxicology, Volume 57, 2019; 778-783.
- Prasad K. et al., 1996, «The Glasgow Coma Scale: a critical appraisal of its clinimetric properties. », Clinical Epidemiology; 49:755-63.
- Quay L. et al, 2011, « Épidémiologie des intoxications médicamenteuses volontaires accueillies dans un service d'urgence », Société Française de Médecine d'Urgence.
- Ramlawi M. et al., 2013, « Intoxication aiguë au paracétamol », Revue Médicale Suisse Volume 9. 1478-1482.
- Roy L. et al, 2004 « Guide toxicologique pour les urgences en santé environnementale », Section A8 ; Évacuation et confinement.
- Rumack BH. et al., 1975, « Acetaminophen poisoning and toxicity. », Pediatrics 1975; 55:871-6
- Sanfaçon G et al., 2003, « Rôle d'un centre antipoison en santé publique. », Environnement et santé publique - Fondements et pratiques, pp. 863-870.
- Schwake L. et al., 2009, « Adverse drug reactions and deliberate self-poisoning as cause of admission to the intensive care unit: a 1-year prospective observational cohort study. », Intensive Care Med, 35:266-74.
- Watson WA. Et al., 2004, « Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. », American journal of emergency medicine; 22:335–404.



- Wittebole X. et al., 2002, « Influence des relations toxicocinétiques-toxicodynamiques sur la prise en charge des patients intoxiqués », Belgique, Réanimation 2002 ; 11 : 533-9 © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

## **Summary**

In France, there is no national register for drug poisoning. It is required to rely on French mono-centric studies in order to get up-to-date epidemiological data. The conduction of an epidemiological study allowing the poisoning's characteristics' description is therefore essential to understand the evolution of the substances involved in poisoning, but also to know the profile of the intoxicated patient and to analyze the evolution of the severity of intoxications. In this context, we conducted a descriptive study of the epidemiology of hospitalized patients for an acute drug intoxication in intensive care at Amiens CHU from January 2017 to June 2018.

**Objectives:** The main objective of this study will be to describe the profile of intoxicated patients, their management, their evolution and to present the main drug classes involved in intoxications. We will also evaluate the impact of toxicological analyzes on the management and evolution of the intoxicated patient.

**Methods:** This is a mono-centric, retrospective and non-interventional study based on the clinical data of the patients that were admitted in intensive care for drug poisoning from 01/01/2017 to 06/30/2018.

Once collected, the data analysis was made through statistical programs such as R and Prism.

**Results:** The population being studied is young (median 47 years old) and predominantly male (51.3%). Acute intoxications that are admitted in intensive care at Amiens CHU are severe and thus require an immediate care of potential organ failure(s) that can be made thanks to specialized and high-performance equipment (assisted ventilation, hemodialysis, catecholamine, etc.). Most times, these acute intoxications are due to autolysis attempts of patients with a psychiatric history.

In order to assess the relevance of toxicological analyses, the population being studied was divided into 2 distinct groups: the patients who received a toxicological screening, and those who did not. ( $n = 69$  vs  $n = 43$ ) Those who received a toxicological screening seem to have required a higher level of care than the rest of the population. ( $p < 0,05$ ) The most frequently identified molecules in toxicological screening are benzodiazepines (88.41%), opioid (40.58%) and paracetamol (28.99%). Furthermore, beta-blockers have demonstrated their involvement in intoxications with the worst prognosis. ( $IGSII > 37$ ,  $p = 0,024$ )

Regarding the relevance of the biological matrices used, most of the samplings were taken within a period of less than 24 hours on blood samples.

Yet, this study demonstrates that the specificity and sensitivity of screening tests are markedly lower than those of toxicological screenings, this applied to all the drug categories.

**Conclusion:** The toxicological analyses play a major role in the diagnosis of intoxications when used and read properly.

Nonetheless, they can't restrict the symptomatic care of the patients that were admitted in intensive care, which represents an essential step to intoxicated patients.

# Épidémiologie des intoxications aiguës en réanimation médicale au CHU d'Amiens en 2017/2018

Université de Picardie Jules Vernes

## Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Les intoxications aiguës sont une cause fréquente d'admission aux urgences et en réanimation. En France, il n'existe pas de registre national des intoxications. La réalisation d'une étude permettant de décrire l'épidémiologie des intoxications est ainsi essentielle afin d'appréhender l'évolution des substances impliquées dans les intoxications, de connaître le profil du patient intoxiqué et d'analyser l'évolution de la gravité des intoxications. Dans ce contexte, nous avons mené une étude descriptive de l'épidémiologie des intoxications admises en réanimation médicale au CHU d'Amiens entre janvier 2017 et Juin 2018.

**Objectifs principal et secondaires :** Cette étude aura pour objectif principal de décrire le profil du patient intoxiqué, sa prise en charge, son évolution et de présenter les principales classes médicamenteuses impliquées dans les intoxications. Nous évaluerons également l'impact de la réalisation d'analyses toxicologiques sur la prise en charge et sur le devenir du patient intoxiqué.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude mono-centrique, rétrospective et non interventionnelle basée sur les données clinico-biologiques des patients admis en réanimation médicale pour intoxication médicamenteuse entre le 01/01/2017 et le 30/06/2018.

Une fois collectées, les données ont été analysées à l'aide des logiciels statistiques R et Prism.

**Résultats :** La population étudiée est jeune (médiane de 47 ans) et majoritairement masculine (51,3%). Les intoxications aiguës admises en réanimation médicale au CHU d'Amiens sur la période d'étude sont sévères et ont nécessité une prise en charge rapide de la défaillance d'un ou plusieurs organes. Elles surviennent principalement dans un contexte d'intoxication médicamenteuse volontaire chez des patients ayant des antécédents psychiatriques. La population d'étude a été analysée en deux groupes suivant que les patients aient bénéficié ou non d'un criblage toxicologique (groupes « Criblage » : n = 69 vs. « Sans criblage » : n = 43). Dans notre étude, les patients ayant bénéficié d'un criblage toxicologique ont eu une prise en charge significativement plus lourde que le reste de la population étudiée ( $p < 0,05$ ). Les molécules les plus fréquemment identifiées aux criblages toxicologiques sont les benzodiazépines et apparentés (88,41%), les opioïdes (40,58%) et le paracétamol (28,99). Par ailleurs, l'implication des bêtabloquants est significativement plus importante dans les intoxications de plus mauvais pronostic (IGSII  $>37$ ,  $p = 0,024$ ). Concernant la pertinence des matrices biologiques utilisées, la majorité des prélèvements (46,4%) a été effectuée dans un délai inférieur à 24h sur des échantillons sanguins. De plus, cette étude montre une différence significative des sensibilités et des spécificités entre les dépistages (sanguins et urinaires) et les criblages toxicologiques. Cette différence est observée dans toutes les classes thérapeutiques étudiées.

**Conclusion :** Les analyses toxicologiques ont un rôle important dans le diagnostic des intoxications lorsqu'elles ont été utilisées et interprétées de façon adaptée. Leur réalisation ne doit toutefois retarder en aucun cas la prise en charge symptomatique des patients admis en réanimation.

**Mots clés :** intoxications, prise en charge clinique, analyses toxicologiques, réanimation, criblages toxicologique, dépistage, dosage, matrice, sensibilité, spécificité.