

Les intoxications médicamenteuses

COMU 2019-2020

DR EMMANUEL MONTASSIER

Epidémiologie

Intoxication : le plus souvent volontaire mais parfois accidentelle (Digoxine)

Nette prédominance féminine (Sex ratio 1H/2F)

1% des admissions dans les SU

8% de la population (9% femmes et 6% hommes) a fait, fait ou fera une IMV dans sa vie

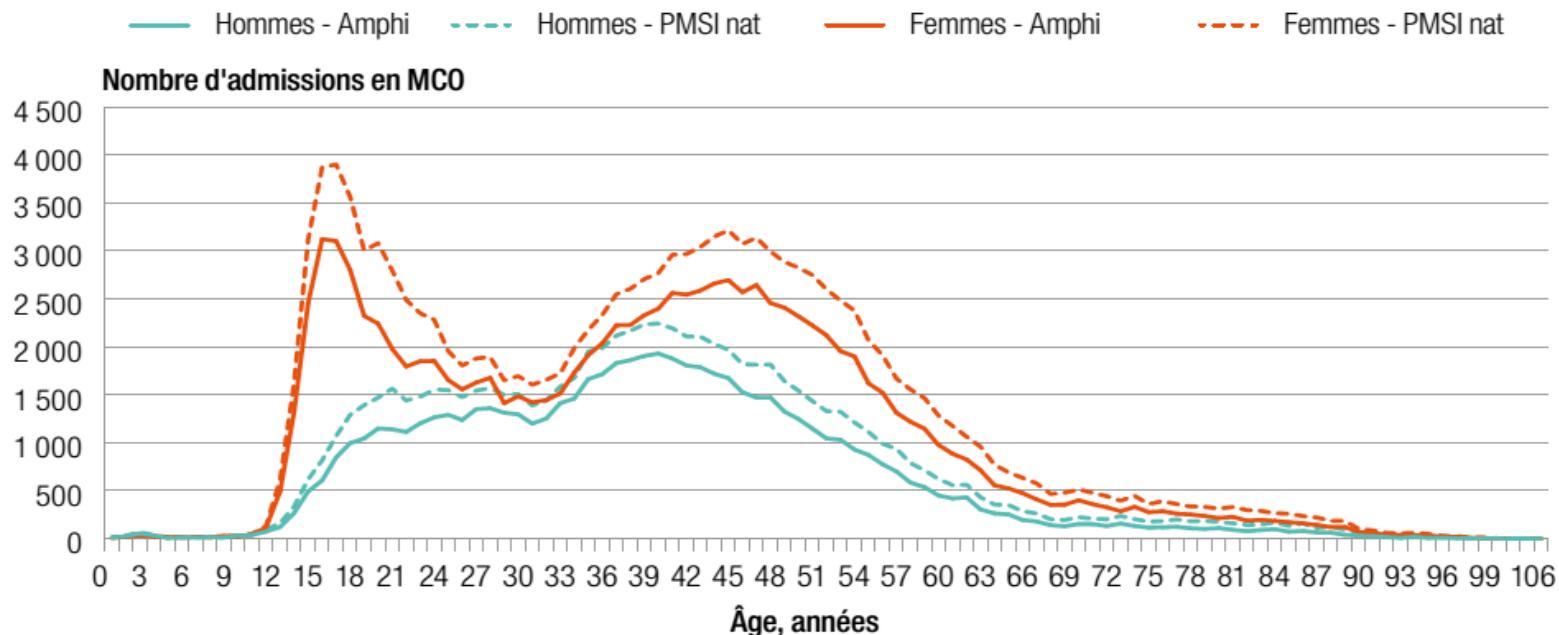
2eme cause de décès chez les 15-24 ans

Epidémiologie

- Polymédicamenteuse dans 50% des cas.
- Toxiques les plus fréquents: les psychotropes
 - Psychotropes: Benzodiazépines
Éthanol
Antidépresseurs tricycliques (surtout IRS)
Neuroleptiques, ~~Carbamates~~
Opiacés et stupéfiants
 - Cardiotropes: Bêtabloquants, inhibiteurs calciques, digitaliques
 - Antalgiques: Aspirine, paracétamol, tramadol



GRAPHIQUE 2 • Distribution des âges à l'admission en MCO pour tentative de suicide, décès exclus, bases de données Amphi (affiliés au régime général) et PMSI national des années 2008 et 2009

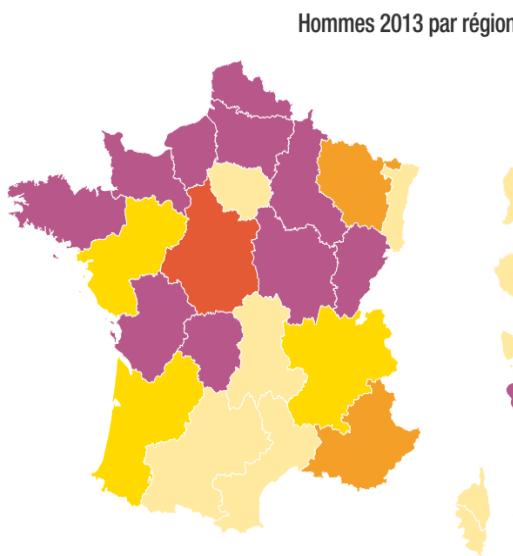


Lecture • Pour les années 2008 et 2009 considérées dans leur ensemble, 2 962 hospitalisations pour tentative de suicide concernant des femmes âgées de 40 ans ont été enregistrées dans les bases de données PMSI nationales ; parmi ces hospitalisations, 2 563 figurent dans la base de données Amphi (87 %).

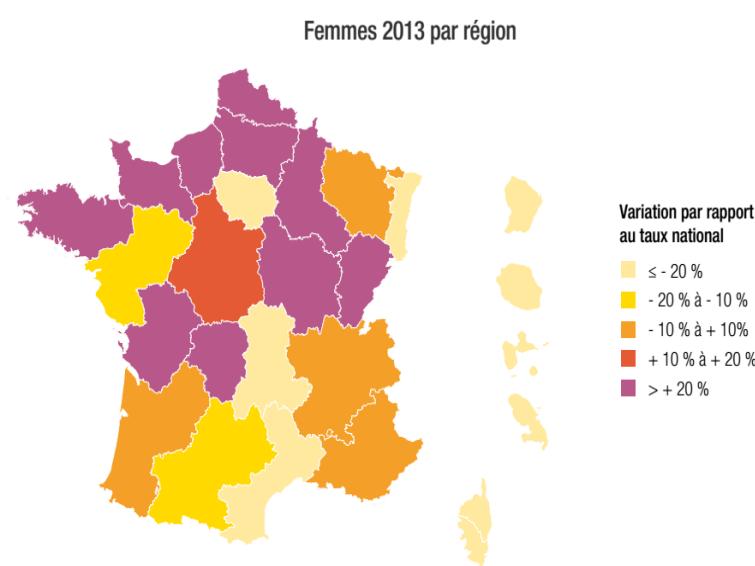
Source • Base Amphi, ATIH base nationale PMSI-MCO ; traitements DREES.



CARTES 4 • Variation par rapport au taux national des taux standardisés* d'hospitalisation pour tentative de suicide chez les hommes âgés de 10 ans et plus par région et par département, en 2013

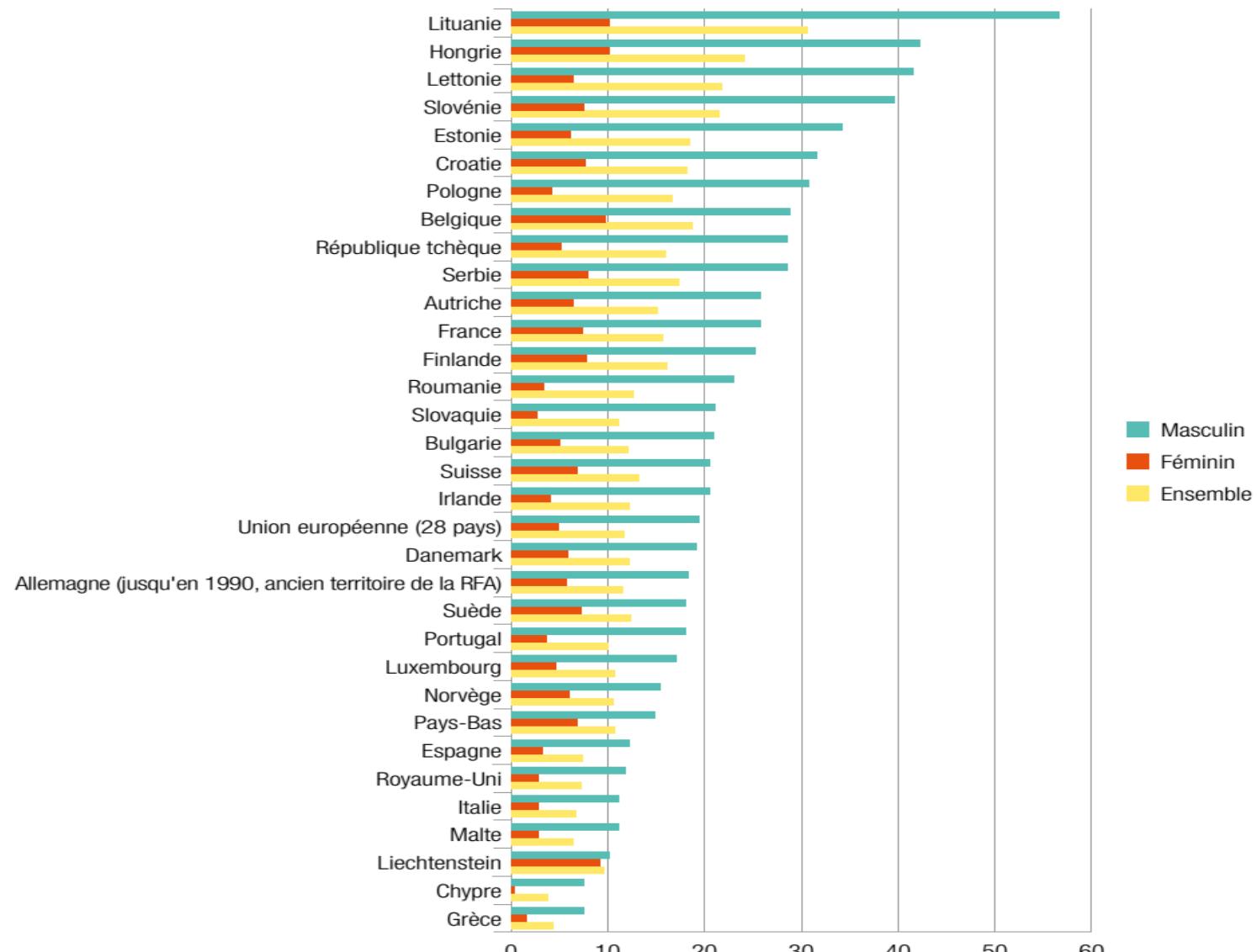


CARTES 5 • Variation par rapport au taux national des taux standardisés* d'hospitalisation pour tentative de suicide chez les femmes âgées de 10 ans et plus par région et par département en 2013



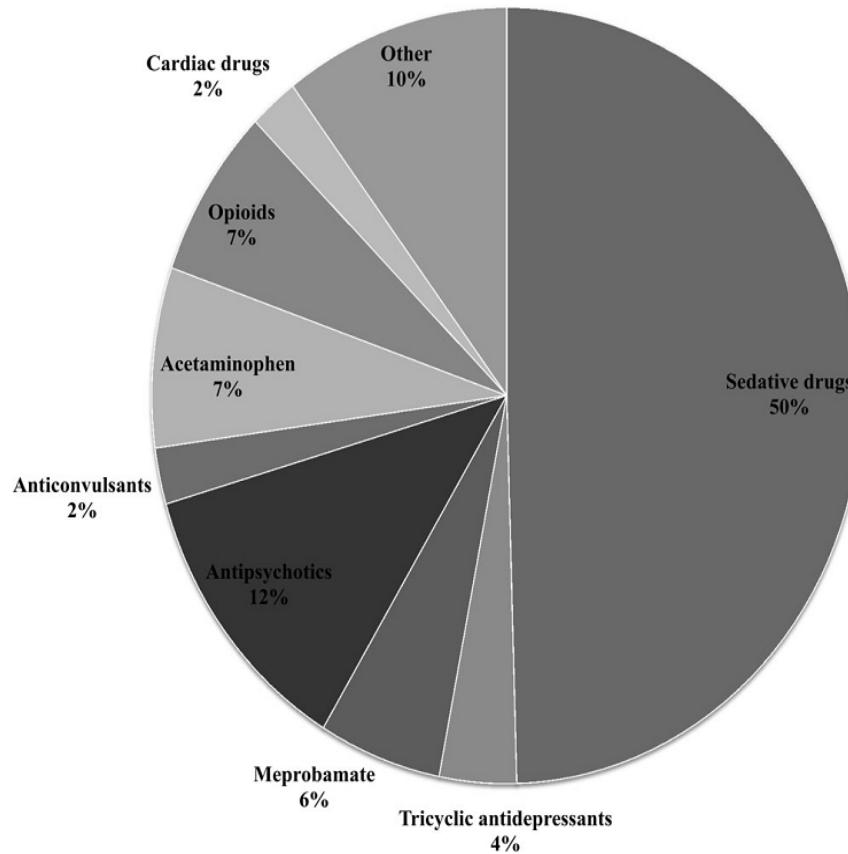


GRAPHIQUE 1 • Taux* de décès par suicide dans l'Union européenne, en 2012



*Taux pour 100 000 habitants standardisés selon la population Eurostat EU & EFTA.

En France



En Europe

Table 1 Top 15 drugs used in overdose*

Position	Drug	Number of times used in overdose	% of involved drug	Position	Drug	No of times used in overdose	% of overdoses
1	Paracetamol	679	42.5	1	Benzodiazepines	159	50.8
2	Ibuprofen	277	17.3	2	Antidepressants	72	23.2
3	Citalopram	107	6.7	3	Antipsychotics	51	16.4
4	Zopiclone	92	5.8	4	NSAIDs	31	10.0
5	Fluoxetine	84	5.3	5	Paracetamol	30	9.6
6	Co-codamol*	81	5.1	6	Beta blockers	15	4.8
7	Aspirin	79	4.9	7	Cannabis	15	4.8
8	Diazepam	78	4.9	8	Cocaine	14	4.5
9	Codeine	61	3.8	9	Amphetamines	14	4.5
10	Diclofenac	60	3.8	10	Opioid analgesics	10	3.2
				11	Insulin	7	2.2
				12	Antibiotics	7	2.2
				13	Antiepileptics	5	1.6
				14	Chemicals	4	1.3
				15	GHB	4	1.3

*The total percentage exceeds 100% due to cases of multiple drug ingestion.
GHB, gamma-hydroxybutyrate; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Aux Etats Unis

Table 17D. Substance categories most frequently involved in adult (≥ 20 years) exposures (top 25)^a.

Substance (major generic category)	All substances	% ^b	Single substance exposures	% ^c
Analgesics	134,737	11.59	61,641	9.28
Sedative/hypnotics/antipsychotics	117,948	10.14	36,793	5.54
Antidepressants	80,916	6.96	28,144	4.24
Cardiovascular drugs	72,985	6.28	26,408	3.98
Cleaning substances (household)	63,102	5.43	50,780	7.64
Alcohols	55,325	4.76	10,025	1.51
Anticonvulsants	47,118	4.05	16,640	2.51
Pesticides	40,970	3.52	36,706	5.53
Stimulants and street drugs	38,509	3.31	17,853	2.69
Antihistamines	36,904	3.17	17,549	2.64
Hormones and hormone antagonists	33,043	2.84	19,925	3.00
Bites and envenomations	32,526	2.80	31,425	4.73
Cosmetics/personal care products	31,211	2.68	28,421	4.28
Fumes/gases/vapors	24,638	2.12	22,452	3.38
Chemicals	23,988	2.06	19,707	2.97
Antimicrobials	22,557	1.94	16,186	2.44
Muscle relaxants	20,841	1.79	7511	1.13
Cold and cough preparations	20,264	1.74	11,028	1.66
Hydrocarbons	16,940	1.46	15,608	2.35
Gastrointestinal preparations	16,592	1.43	7997	1.20
Topical preparations	14,799	1.27	14,201	2.14
Unknown drug	14,626	1.26	9128	1.37
Foreign bodies/toys/miscellaneous	12,856	1.11	11,871	1.79
Other/unknown nondrug substances	12,478	1.07	11,088	1.67
Miscellaneous drugs	12,271	1.06	6215	0.94

Mortalité

France: estimée entre 0,1 et 0,3%

- Cardiotropes 15% des décès toxiques

USA: 0,23% (adulte)

- Cardiotropes 14%, cardiotoxiques 25%

admission en réanimation

Table 2.

Results of the logistic regression analysis for admission to ICU.

	Adjusted odds ratio	CI 95%	p-value
Glasgow Coma Scale (for each point decrease)	1.57	1.44–1.70	<0.001
Meprobamate	2.71	1.27–5.81	0.010
Neuroleptics	2.78	1.55–4.97	0.001
Cardiac drugs	19.81	7.95–49.50	<0.001
ED admission <2 hr after ingestion	2.85	1.62–5.03	<0.001
Number of ingested tablets			
For each tablet more	1.01	1.01–1.02	<0.001
For each 10 tablets more	1.14	1.07–1.21	<0.001
Presumed toxic dose	2.27	1.28–4.02	0.005

ED, emergency department; CI, confidence interval.

admission en réanimation

Table III. Predictive factors for transfer of poisoned patients to the intensive care unit (ICU) using a logistic regression analysis.

	All patients (N=882)	No ICU transfer (N=832)	ICU transfer (N=50)	Adjusted Odds ratio [95%-confidence interval]	p-value
Exposure to antihypertensive drugs	3 %	2 %	26 %	40.6 [7.5 - 221.9]	< 0.0001
Exposure to antipsychotic drugs	10 %	8 %	40 %	5.3 [2.0 - 14.4]	0.001
Male gender	20 %	20 %	32 %	3.3 [1.3 - 8.8]	0.013
Glasgow Coma Scale (per point lost)	15 [14-15] ^a	15 [14-15]	9 [7-11]	2.1 [1.8 - 2.5]	< 0.0001

^amedian [25-75 percentiles]

admission en réanimation

Table 4
Multivariate analysis for admission to ICU

Variable	Odds ratio (95% CI*)	P-value
Antihypertensive medicine ingestion	12.2 (2.3–65.8)	0.004
Recurrent attempt vs. first attempt	0.4 (0.16–0.95)	0.04
Coma upon presentation to ER	15.8 (4.9–50.7)	0.001
Benzodiazepine ingestion	0.45 (0.2–1.2)	0.11
Admission to ER†	More than 2 h after ingestion	1
	Less than 2 h after ingestion	8.4 (2.6–26.7) 0.001
	Unknown time	1.9 (0.6–5.8) 0.25

CI, confidence interval.

†Group with known time from ingestion to ER admission longer than 2 h, used as a reference group.

Les mots clés

Pensez à regarder l'ordonnance

Pas de recherche du toxique à tout prix ! Se laisser guider par la clinique

As usual : A, B, C, D

En cas de troubles de la conscience?

En cas de trouble de la conscience

Vérification de la glycémie capillaire

Vérification de la glycémie capillaire

Vérification de la glycémie capillaire

Vérification de la glycémie
capillaire

La régulation

- ▶ Des situations évidentes mais pour les autres?
- ▶ Aucun score prédictif applicable
- ▶ **Heure de prise des médicaments +++**
- ▶ FDR: âge, co-morbidités, professionnels de santé
- ▶ Faire la liste des blisters vides

La régulation

- ▶ DSI susceptible d'être à l'origine d'une défaillance cardio-circulatoire grave peut servir à orienter le patient dans le service adapté

Acébutolol	> 1,5 g	Imipramine	≥ 2 g
Ajmaline	> 2 g	Lidocaïne	> 1 g
Amitriptyline	> 2 g	Maprotiline	≥ 3 g
Aprindine	> 1 g	Mexilétine	> 4 g
Carbamazépine	> 10 g	Prajmaline	> 0,5 g
Chloroquine	≥ 4 g	Procaïnamide	> 5 g
Cibenzoline	> 2 g	Propafénone	> 2 g
Clomipramine	≥ 2 g	Propanolol	> 2 g
Dextropropoxyphène	> 0,5 g	Quinidine	> 2,5 g
Disopyramide	> 2,5 g	Quinine	> 1,5 g
Dosulépine	> 1,25 g	Thioridazine	> 1,5 g
Encaïnide	> 3 g	Tocaïnide	inconnu
Flécaïnide	> 1,5 g		

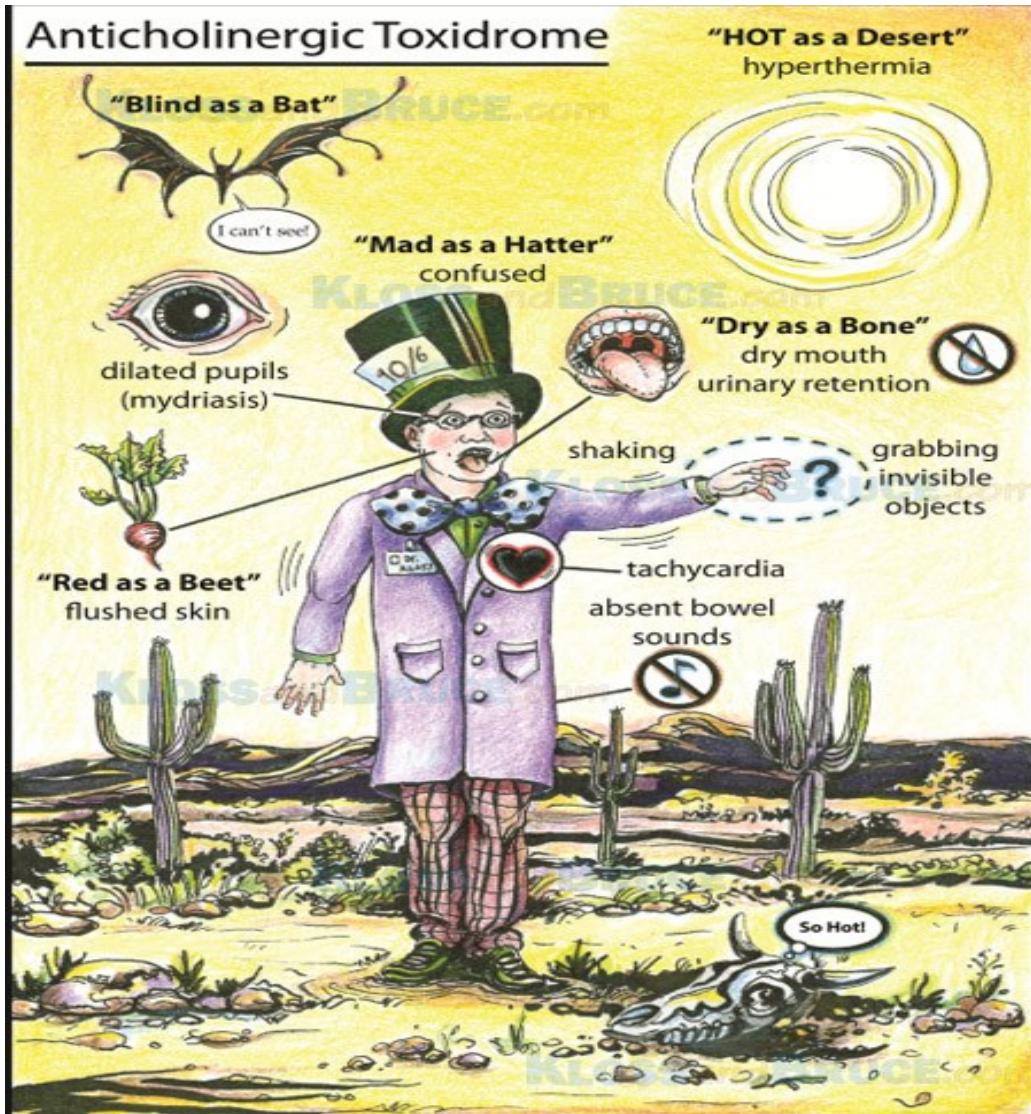
Aux urgences

Constantes:

- FC
- FR, sp02
- TA
- Glasgow
- Température

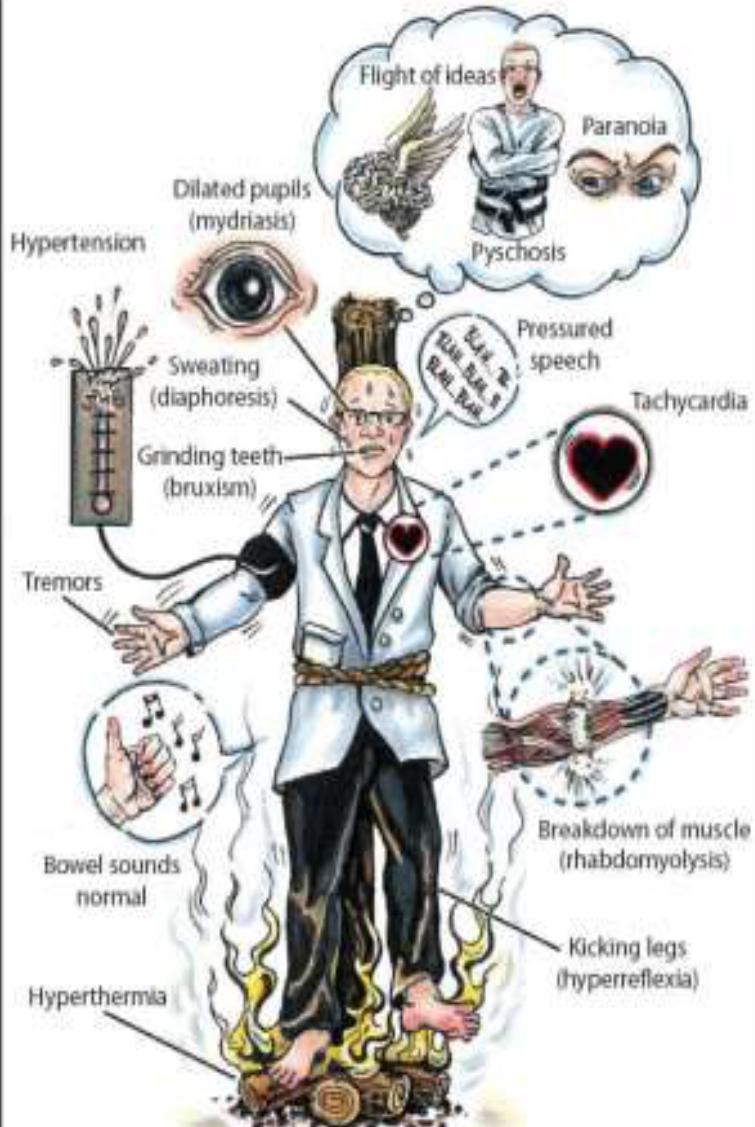
Médicaments à lister

Anticholinergic Toxicome



- ▶ Antidépresseurs polycycliques
- ▶ Neuroleptiques (phénothiazines)
- ▶ Antiparkinsoniens anticholinergiques
- ▶ Atropine (produits de coupe...)
- ▶ Carbamazépine
- ▶ Quinidine
- ▶ Scopolamine

Sympathomimetic Toxicodrome



- Cocaïne
- LSD
- Amphétamines
- Ephédrine
- Salbutamol
- Xanthine (Théophylline, caféine)

Serotonin Syndrome

Mental Status Changes

confusion
agitation
lethargy
coma

Autonomic Instability

hyperthermia
tachycardia
mydriasis
diaphoresis
nausea & vomiting
diarrhea

Neuromuscular Hyperactivity

hyperkinesia
hyperreflexia
trismus
myoclonus
cogwheel rigidity

Causes

SSRI
Lithium
Meperidine
Triptans
MAOI
Cocaine
SSRI + MAOI =
↑ Risk

Similar to Anticholinergic OD. However,
this has **Diaphoresis, Nausea and Vomiting**.
I'm **dry as a bone** and she's **hot and wet!**

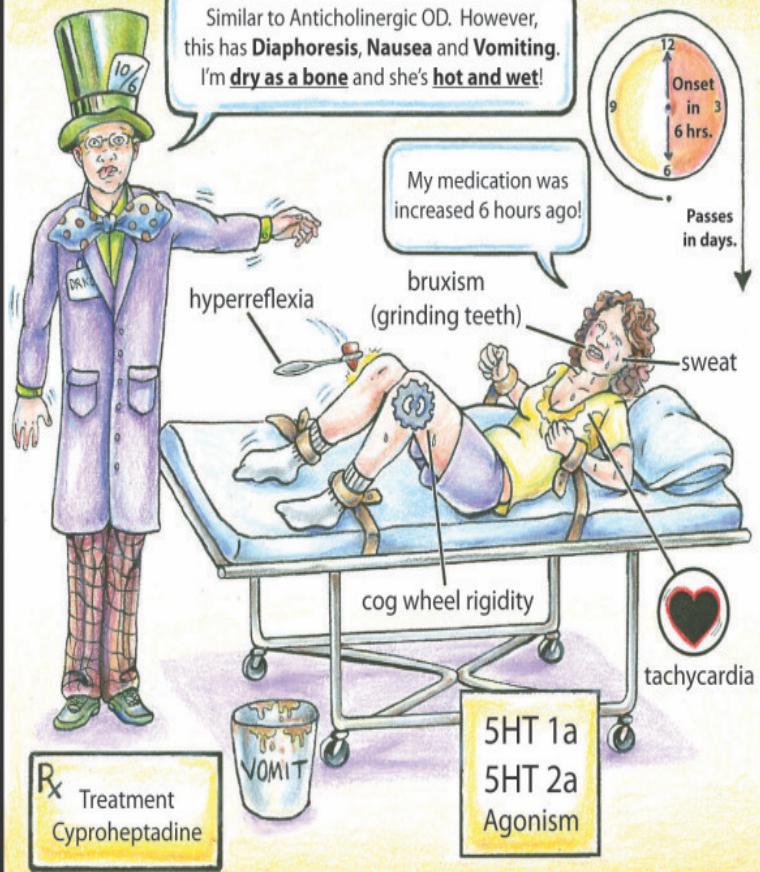
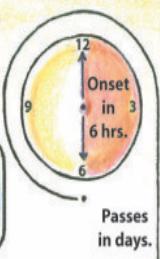


Tableau 12-IX Sémiologie des intoxications aux neuroleptiques selon la molécule ingérée.

	SÉDA-TION	CONVUL-SIONS	SYNDROME EXTRA-PYRAMIDAL	SYNDROME ANTICHOLI-NERGIQUE	HYPOTEN-SION ARTÉRIELLE	ALLONGE-MENT DE L'ESPACE QT
HALOPÉ-RIDOL	++	+	+++	+	++	++
CYAMÉMA-ZINE	++	++	++	++	++	++

Prise en charge aux urgences

Dépend de la présentation clinique et des médicaments incriminés

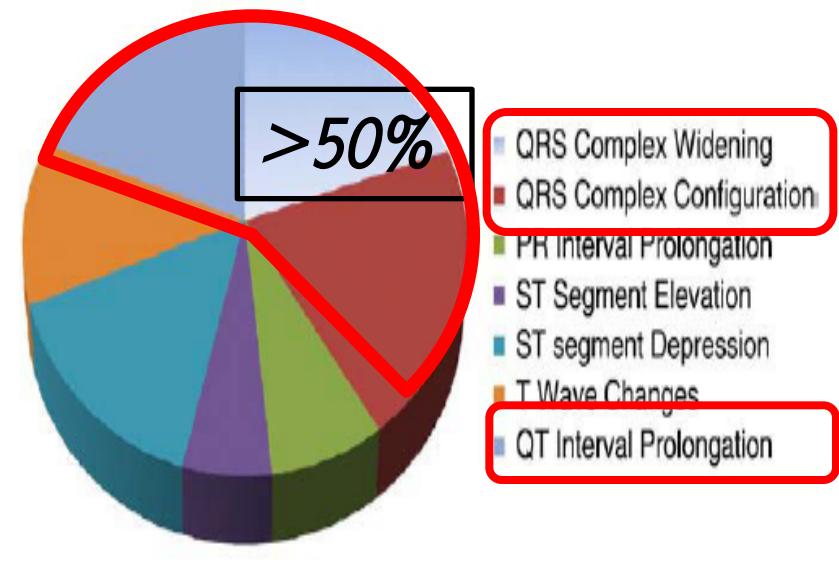
- Scope
- PLS
- Oxygénothérapie
- ECG
- VVP

Bilan biologique: dépend des médicaments incriminés

- NFS
- ionogramme sanguin, glycémie, urée, créatinine
- TP, BH
- Paracétamolémie à H4 de la prise

ECG: une signature !

Abnormalities of the P-QRS-T Cycle



- Tachycardie sinusale +++
- Ne pas méconnaître une bradycardie!
- 50% anomalies du QRS et du QT:
 - C'est ce qu'il faut surveiller!
- Evolutif: ne pas se contenter d'un seul ECG! Cycle ECG à 30 minutes ou 1 heure

K Wells et al. Am J Emerg Med. 2008

Article original

Ann Biol Clin 2012 ; 70 (4) : 431-50



Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves

Recommendations for the prescription, implementation and interpretation of medical examinations in biology in the context of severe poisoning

6- Toute demande doit être sélective, motivée et accompagnée de données cliniques pertinentes. Le choix peut être orienté par les toxicodromes et les éventuelles perturbations biologiques. Les dosages ciblés de toxiques ont pour objet de :

- confirmer une intoxication suspectée (ex : paracétamol, digoxine...) ;
- exclure une hypothèse toxique : diagnostic différentiel (ex : surdosage par un antiépileptique en cas de coma...) ;
- évaluer la gravité, déterminer le pronostic et guider le traitement dans le cas d'une intoxication avérée (ex : paracétamol, acide valproïque, flécaïne, vérapamil, paraquat...) ;
- surveiller et réévaluer le traitement (ex : acide valproïque, lithium...).

Si le diagnostic est évident (histoire, symptomatologie):

- pas indispensable sauf si intérêt pronostique, thérapeutique ou médico-légal.

En urgence, une analyse toxicologique quantitative est indispensable lorsque elle conditionne la stratégie thérapeutique

Le dosage sanguin est indiqué pour les toxiques s'il a une incidence sur la prise en charge. C'est le cas de l'acide valproïque, de la carbamazépine, du fer, de la digoxine, de la digitoxine, du lithium, du paracétamol, du phénobarbital, des salicylés et de la théophylline (accord fort).

La N-acétylcystéine a prouvé son efficacité pour prévenir l'hépatotoxicité des intoxications par le paracétamol. La N-acétylcystéine est indiquée au cours des intoxications graves au paracétamol (dose supposée ingérée ≥ 125 mg/kg), confirmées par le dosage de paracétamol interprété sur le nomogramme de Rumack et Matthew (zones de toxicité possible ou probable) (accord fort).

Si la date d'ingestion du paracétamol n'est pas connue, il convient de répéter le dosage 4 h plus tard pour mesurer la demi-vie plasmatique d'élimination. La demi-vie, de 2–3 h, est augmentée en cas d'intoxication et l'hépatite est probable lorsqu'elle dépasse 4 h (accord fort).

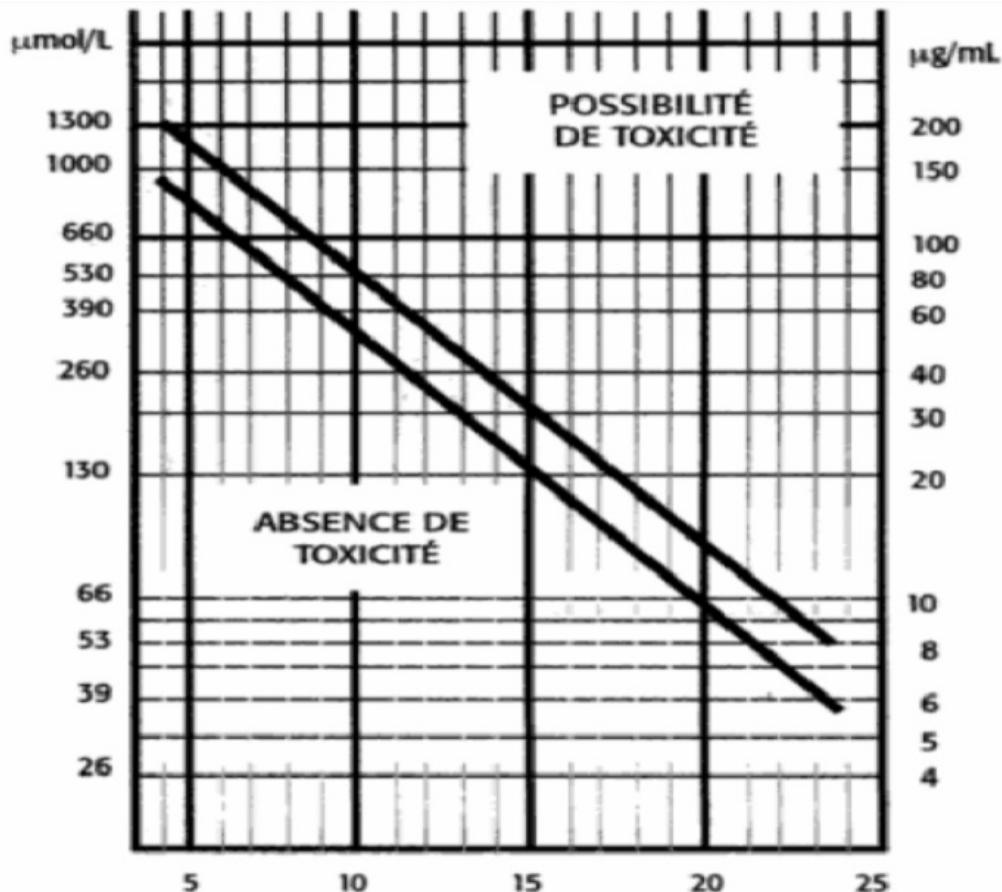
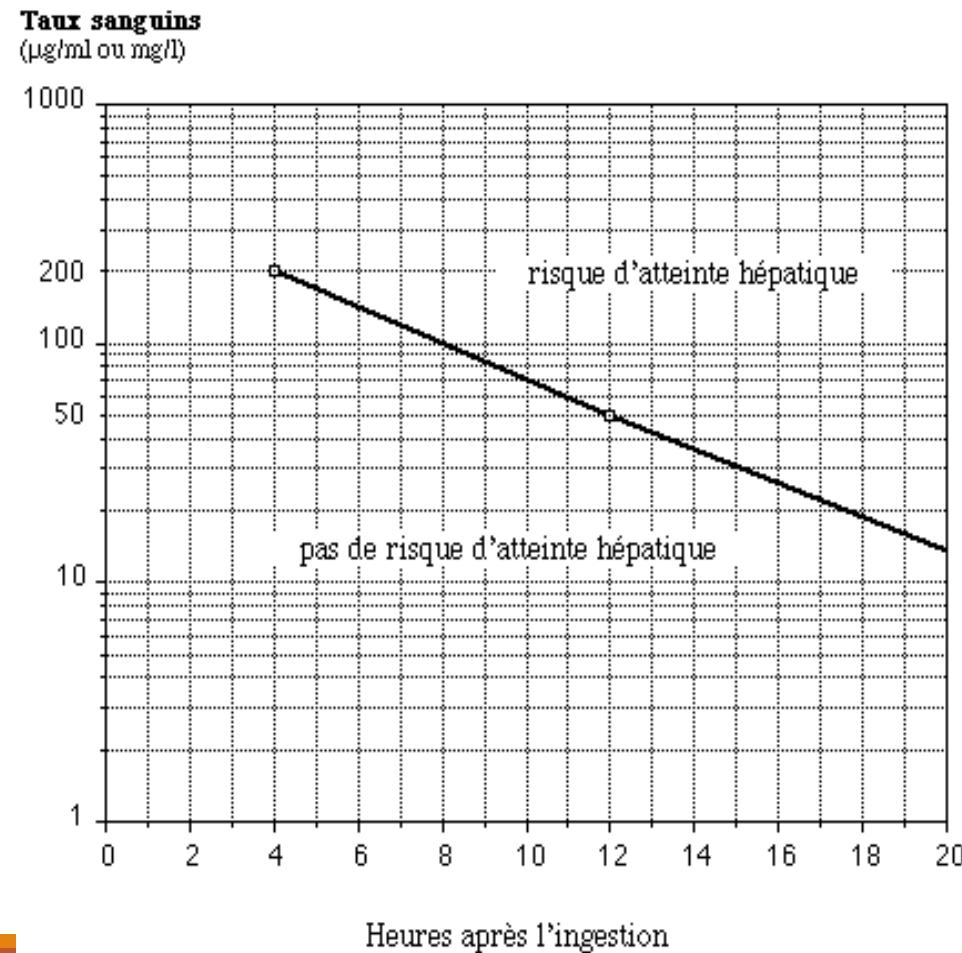


Figure 10 : Nomogramme de RUMACK-MATTHEWS mettant en relation la concentration plasmatique du paracétamol (ordonnées), le temps en heures après l'ingestion (abscisses) et la gravité de l'intoxication (surface du graphe), d'après LACROIX et al (2007).

Non fiable si: OH chronique, malnutrition, prises répétées, inducteurs enzymatiques, ralentisseurs de la vidange gastrique ou formes LP

Nomogramme de Prescott



Il est recommandé, en cas d'intoxications graves, de réaliser des prélèvements conservatoires sur sang et urines (biothèque).

Leur analyse dépendra du contexte et de l'évolution médicale.

Focus

Les examens biologiques à demander en urgence sont limités. Ils doivent permettre d'affiner le pronostic d'une intoxication, traiter les complications et corriger les facteurs aggravants. Les dosages toxicologiques sont rarement utiles en pratique courante et doivent se restreindre à quelques molécules dont le résultat qualitatif rapidement disponible permet de guider la thérapeutique.

Décontamination digestive

Il n'y a aucune évidence que les vomissements provoqués par le sirop d'ipéca apportent un bénéfice clinique et cette procédure doit être abandonnée (accord fort).

L'administration d'une *dose unique de charbon activé* ne doit pas être réalisée de façon systématique après une intoxication aiguë par voie orale et doit être discutée dans une perspective risque-bénéfice. Elle peut être envisagée lorsqu'elle suit depuis moins d'une heure l'ingestion de quantités toxiques d'une substance carboadsorbable. Passé ce délai, aucune donnée ne permet de confirmer ni d'infirmer l'efficacité du charbon activé. L'indication de l'administration de charbon activé doit tenir compte de la protection des voies aériennes (accord fort).

L'administration de *doses multiples de charbon activé* peut être envisagée lorsque le patient a ingéré des formes à libération prolongée ou des quantités de carbamazépine, de dapsone, de digitoxine, de phénobarbital, de quinine ou de théophylline susceptibles d'engager le pronostic vital (accord fort).

Il peut être administré lors :

- d'une intoxication vue précocement, en moins d'une heure
- pour une intoxication supposée d'une gravité potentielle sur la DSJ
- chez un patient, éveillé, coopérant, consentant
- chez un patient ne présentant pas de signes respiratoires
- en l'absence d'autres antidotes spécifiques
- pour une substance supposée carbo-absorbable, dont l'absorption est connue pour être modifiée par le CA
- dans un rapport stoechiométrique CA/toxique de 40/1 (le plus souvent 1 dose de 50 g chez l'adulte)
- en l'absence d'iléus paralytique et de syndrome occlusif.

Le lavage gastrique ne doit pas être pratiqué de façon systématique après une intoxication aiguë par voie orale, car il n'y a aucune évidence qu'il puisse influencer l'évolution clinique. L'indication d'un lavage gastrique doit être discutée dans une perspective risque-bénéfice en cas d'ingestion depuis moins d'une heure d'une quantité de toxique non carboadsorbable (notamment le lithium et le fer) susceptible d'engager le pronostic vital. Elle doit tenir compte de contre-indications liées au produit ou au patient (absence de protection efficace des voies aériennes) (accord fort).

Effet stabilisant de membrane (ESM)

Inhibition des canaux sodiques

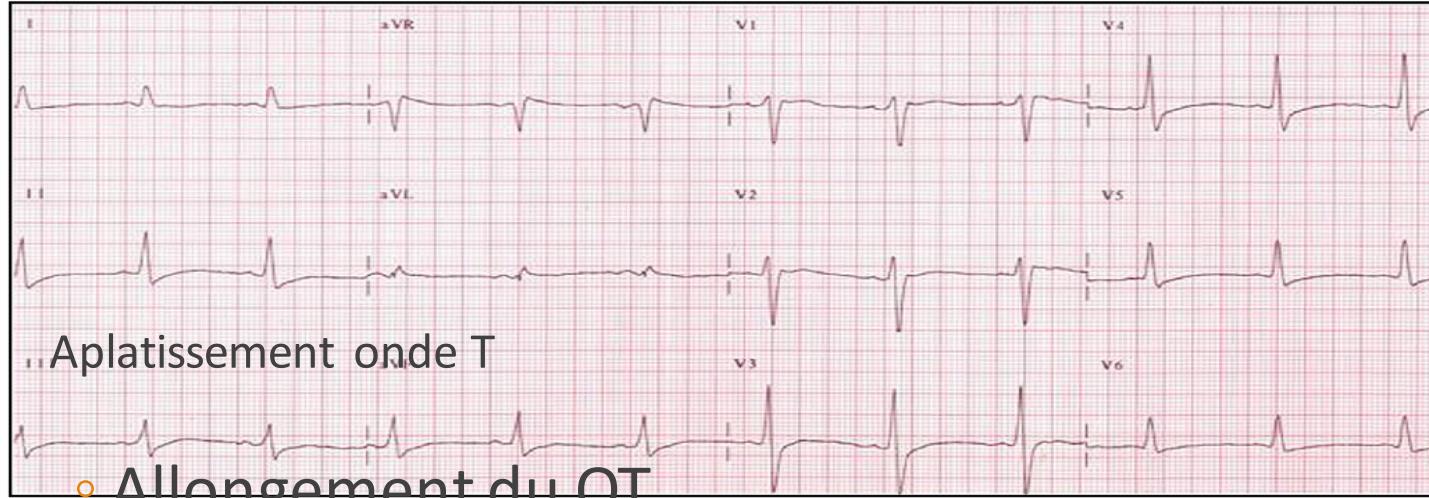
- Effets cardiaques
 - Chronotrope –
 - Dromotrope –
 - Inotrope –
 - Bathmotrope +
- Effets vasculaires
 - Vasodilatation
 - hypotension
- Troubles neuro
 - confusion
 - Obnubilation
 - Coma

PA:

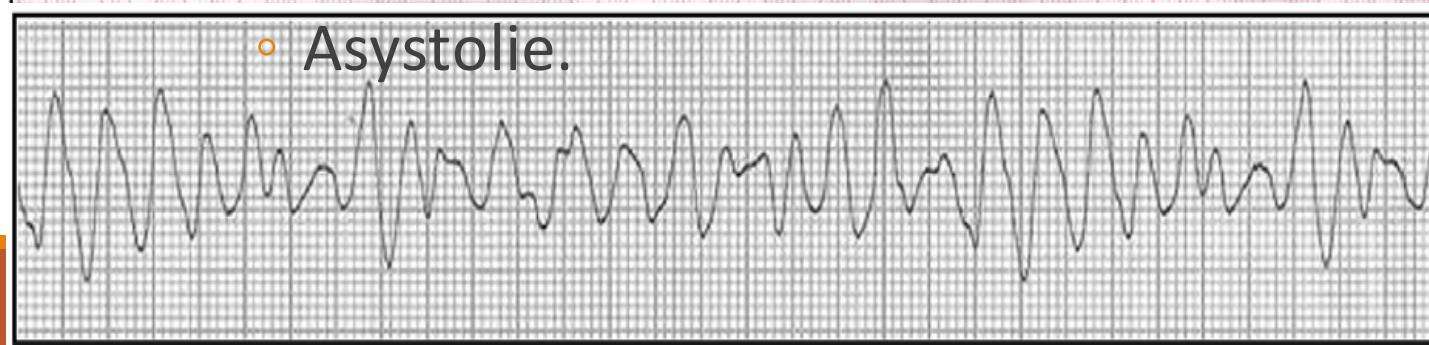
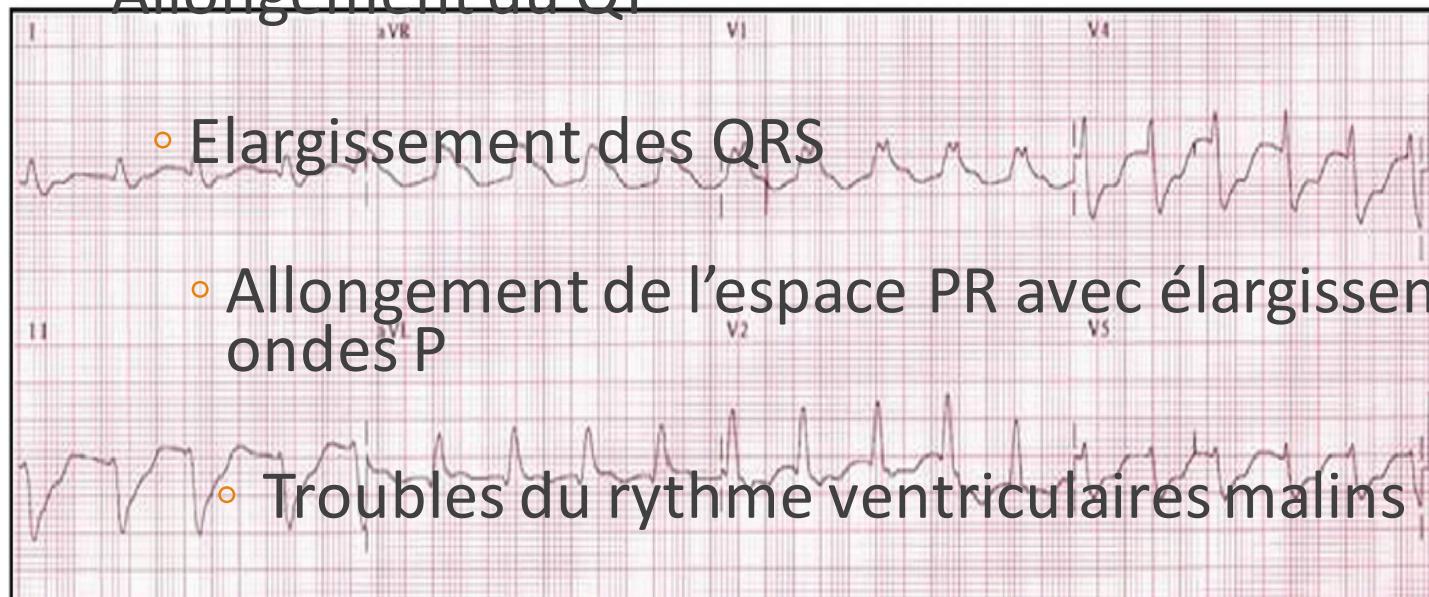
- phase 0: entrée massive de Na^+ dans la cellule
- phase 2: entrée de Ca^{++}
- phase 3: sortie de K^+

Le potentiel de repos est rétabli par les pompes Na^+/K^+ -ATPase et $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ membranaires.

ESM: inhibition du canal sodique responsable de courant sodique entrant dans la cellule en phase 0 du PA

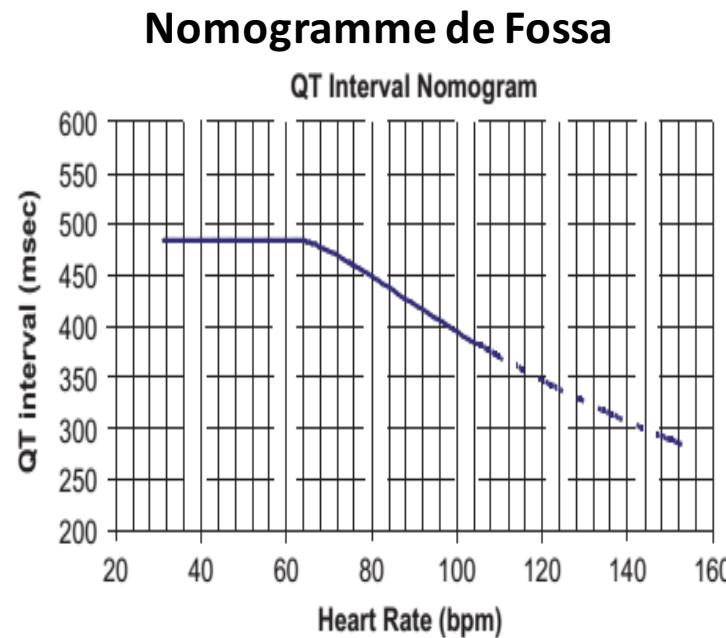


- Allongement du QT



ECG

- Mesurer le QT



DON'T FORGET!

Se méfier du QT/QTc donné par la machine!

FRÉQUENCE CARDIAQUE (BPM)

DURÉE MAXIMALE DES QRS (MSEC) SANS RISQUE DE TORSADE DE POINTE

< 60

< 485 msec

80

< 450 msec

90

< 425 msec

100

< 400 msec

110

< 375 msec

120

< 350 msec

130

< 325 msec

140

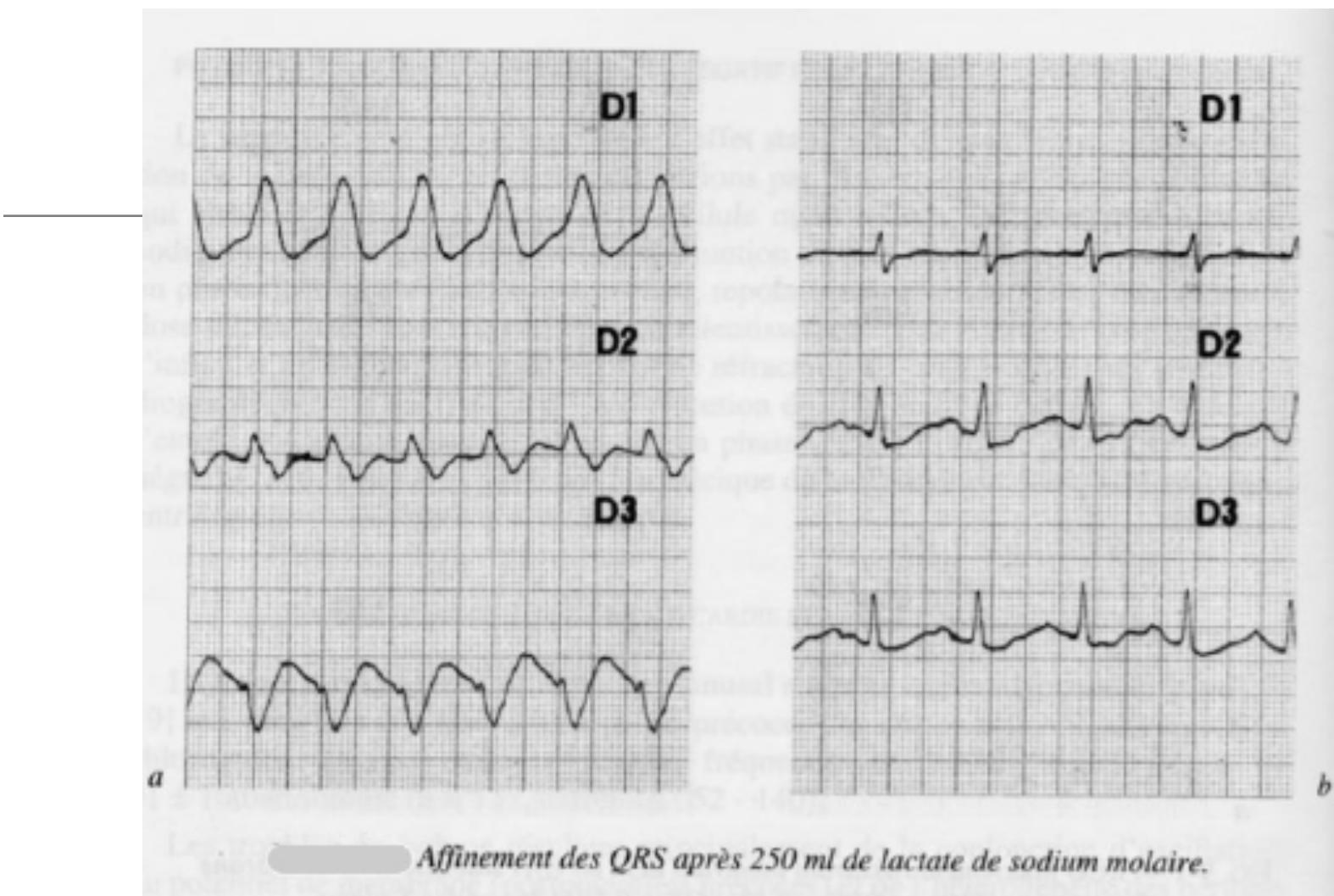
< 300 msec

Classes pharmacologiques	Produits
Antiarythmiques de la classe I de Vaughan-Williams	IA : quinidine, procainamide, disopyramide IB : lidocaïne, mexilétine, phénytoïne IC : flécaïnide, propafénone, cibenzoline
Bêtabloquants	Propranolol, acébutolol, nadoxolol, pindolol, penbutolol, labétolol, métaproterolol, oxprénolol
Antidépresseurs polycycliques	Amitriptyline, imipramine, clomipramine, dosulépine, maprotiline...
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	Venlafaxine, citalopram
Inhibiteurs de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline	Bupropion
Antiépileptiques	Carbamazépine
Neuroleptiques	Phénothiazines (thioridazine notamment)
Antalgiques	Dextropropoxyphène
Antipaludéens	Chloroquine, quinine
Récréatifs	Cocaïne

Tableau 2 – DSJ susceptibles d'être à l'origine d'une défaillance cardio-circulatoire grave (12)

Acébutolol	> 1,5 g	Imipramine	≥ 2 g
Ajmaline	> 2 g	Lidocaïne	> 1 g
Amitriptyline	> 2 g	Maprotiline	≥ 3 g
Aprindine	> 1 g	Mexilétine	> 4 g
Carbamazépine	> 10 g	Prajmaline	> 0,5 g
Chloroquine	≥ 4 g	Procainamide	> 5 g
Cibenzoline	> 2 g	Propafénone	> 2 g
Clomipramine	≥ 2 g	Propanolol	> 2 g
Dextropropoxyphène	> 0,5 g	Quinidine	> 2,5 g
Disopyramide	> 2,5 g	Quinine	> 1,5 g
Dosulépine	> 1,25 g	Thioridazine	> 1,5 g
Encaïnide	> 3 g	Tocaïnide	inconnu
Flécaïnide	> 1,5 g		

-
- Sels de sodium hypertoniques:
 - Apport massif de Na favorise le passage transmembranaire de Na
 - Améliorent les troubles conductifs en réduisant la durée des QRS
 - Bicarbonate (ou lactate) de sodium molaires:
 - 250 ml
 - A renouveler (max 750 ml) en fonction de l'affinement des QRS
 - Supplémentation KCl 2 g pour 250 ml



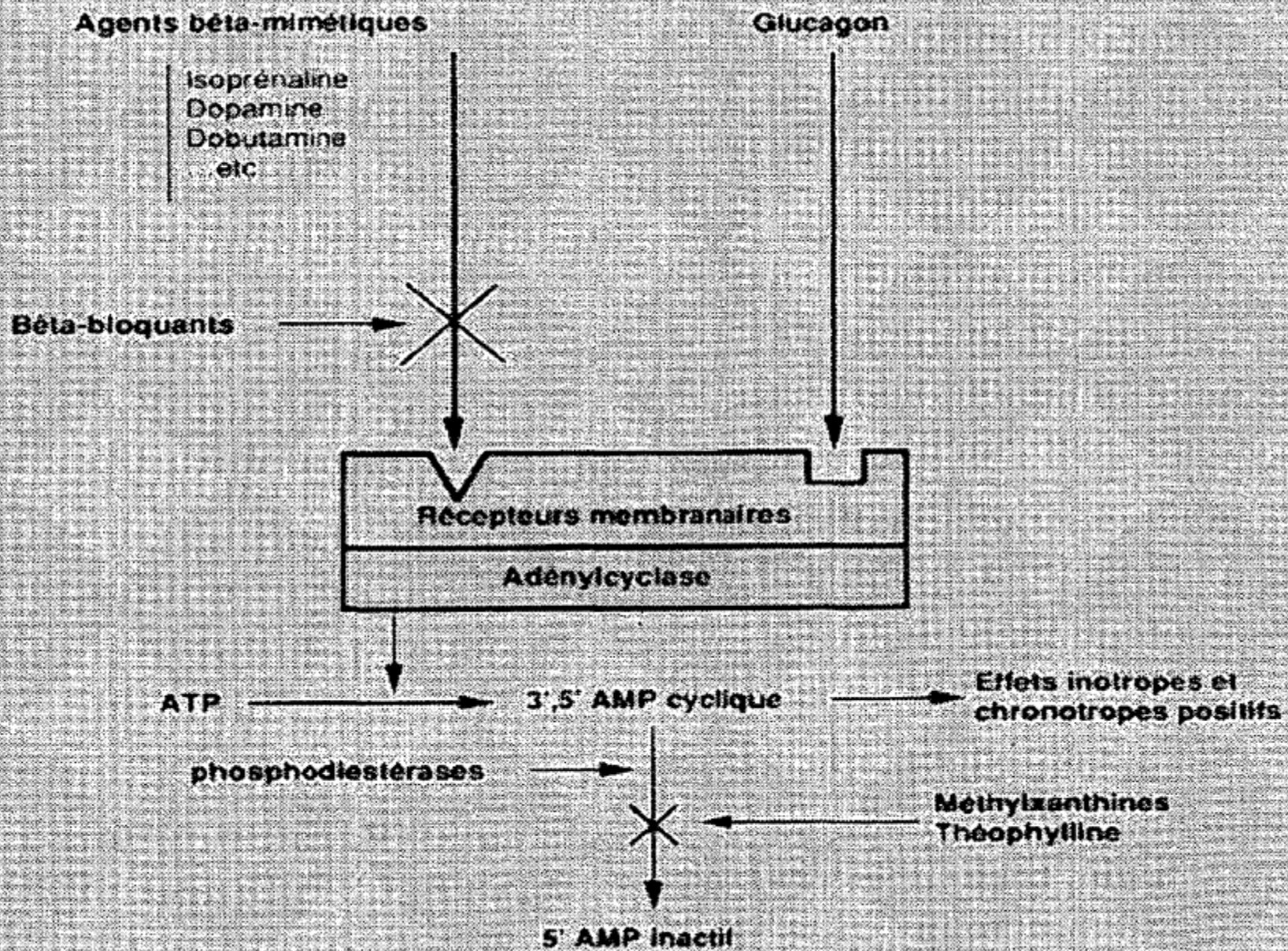
Affinement des QRS après 250 ml de lactate de sodium molaire.

En cas d'hypotension:

- Remplissage prudent guidé par l'échocardiographie cardiaque
 - Cristalloïdes
 - Limité à 1000 ml à la phase initiale
- Introduction d'amines vaso-actives:
 - Adrénaline
 - En médecine d'urgence, c'est le médicament de choix après échec du remplissage et tentative du rétablissement de la FC

Antidote:

- Glucagon
 - Active une adénylcyclase membranaire
 - Restaure les [] intracellulaires d'AMP_c déprimées par le blocage des R β
 - Améliore la contractilité myocardique en augmentant les [] intracellulaires de Ca²⁺
 - Action inotrope ++ et chronotrope +
 - En complément des catécholamines
 - Bolus IV de 5 à 10 mg Puis IVSE 2 à 5 mg/h



FC > 60/minute

PAM > 65/minute

Contrôler l'état hémodynamique

Focus

En toutes circonstances, les objectifs de prise en charge sont :

- le maintien d'une fréquence cardiaque > 60/min, si possible sinusale et régulière ;
 - le maintien d'une pression artérielle moyenne > 65 mmHg ;
 - le contrôle des éléments électrocardiographiques péjoratifs : QRS (< 0,12 s) et correction de l'allongement de l'espace QT (nomogramme de Fossa) ;
 - la disparition des signes d'hypoperfusion périphérique (marbrures, reprise de diurèse...) ;
 - la réalisation d'une évaluation hémodynamique précoce par échocardiographie transthoracique, à répéter pour évaluer l'efficacité des mesures thérapeutiques entreprises.
-

En cas d'échec d'un traitement médical optimal:

- assistance circulatoire veino-artérielle périphérique

Objectif: suppléer la défaillance cardiaque

- cœur au repos en assurant la perfusion tissulaire qui permet l'élimination des toxiques

Les objectifs

Objectifs hémodynamiques:

- FC > 60/min (rythme sinusal)
- PAM \geq 65 mmHg



Drs ECMO



Dr SMUR

Dr REGUL

Dr REA

Dr DECHOC

La clé dans les intoxications aux cardiotoxiques:

- Prise en charge rapide, agressive, avec thérapies multiples +++
- Prise en charge organisée, coordonnée, pluridisciplinaire, territorialisée +++

Les mots clés

Pensez à regarder l'ordonnance

Pas de recherche du toxique à tout prix ! Se laisser guider par la clinique

As usual : A, B, C, D

En cas de troubles de la conscience?