

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
PEOPLE'S DEMOCRATIC REPUBLIC OF ALGERIA

MINISTRY OF HIGHER EDUCATION AND  
SCIENTIFIC RESEARCH

†.⊙∧.∏ξ†.⊖:⊖Κ⊖⊖∏∏.∫∧†∏⊖⊖.∧∧⊖  
BEKR BELKAID UNIVERSITY OF  
TLEMCEM  
FACULTY OF MEDECINE  
DR. B. BENZERDJEB



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد

كلية الطب

د.ب.بن زرجب - تلمسان

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION DU  
DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Intitulé du mémoire

Les intoxications médicamenteuses  
Aigues

Réalisé par :

**Naami Imane.**

Encadré par :

**Pr Medjadi.**

Année universitaire 2023 – 2024

## ***REMERCIEMENTS***

Tout d'abord, on tient à remercier le BON DIEU pour m'avoir donné de la volonté et la patience pour atteindre ce stade.

On voudrait adresser tout ma gratitude à mon encadreur de ce mémoire **Professeur Medjadi** pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils.

A mes parents, qui ont sacrifié leur vie, afin de me voir grandir et réussir merci pour Votre existence et votre soutien.

Je remercie aussi mes frères, amis et collègues pour leur soutien moral.

## Sommaire :

### Partie théorique

- I. Introduction
- II. Définition
- III. Epidémiologie
- IV. Les types des intoxications médicamenteuses
- V. Les principaux toxidromes
  - A. Syndrome adrénergique
  - B. Syndrome anticholinergique
  - C. Syndrome cholinergique
  - D. Syndrome malin
  - E. Syndrome de myorelaxation
  - F. Syndrome sérotoninergique
  - G. Stabilisant de membrane
- V. Les intoxications médicamenteuses :
  - A. Les psychotropes
    - 1. Les benzodiazépines
    - 2. Les barbituriques
    - 3. Les antidépresseurs polycyclique Antidépresseurs inhibiteurs
    - 4. de la recapture de la sérotonine
    - 5. Lithium
    - 6. Les neuroleptiques
  - B. Les cardiotropes :

1. Les antiarythmiques de classe I

2. Les Betabloquants

3. Les inhibiteurs calciques

C. Paracetamol

D. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

VI. Prise en charge :

A. Evaluation de la gravité

B. Critères d'admission en réanimation

C. Traitement symptomatique

D. Décontamination

E. Traitements épurateurs

F. Traitement spécifique (antidotes)

### **Partie pratique**

1. Approche méthodologique.

Les objectifs de l'étude.

Type d'études.

Critères d'inclusion et de non inclusion.

2. Résultats.

1) Répartition en fonction du sexe.

2) Répartition en fonction des tranches d'âge.

3) Répartition en fonction de l'association des produits ingérés.

4) Répartition en fonction de la circonstance volontaire.

- 5) Répartition selon l'exposition aux médicaments.
- 6) Répartition des intoxications selon la classe pharmaceutique.
- 7) Répartition en fonction de l'évolution.
3. Discussion.
4. Conclusion.

Bibliographie.



## Partie théorique :Rappels theoriques

### I. Introduction :

les intoxications médicamenteuses, accidentelles ou volontaires, représentent l'un des motifs les plus fréquents d'admission aux urgences et en réanimation, ils se produisent lorsque des médicaments sont consommés en quantités supérieures à celles recommandées. Ces incidents médicaux peuvent avoir des conséquences graves, voire mortelles, et représentent un défi important pour les professionnels de la santé.

Une intoxication médicamenteuse est dite grave en cas de nécessité d'une surveillance rapprochée, devant la quantité importante de substance à laquelle le sujet a été exposé ; des symptômes présentés (coma, convulsions, détresse respiratoire, hypoventilation alvéolaire, instabilité hémodynamique ou troubles du rythme ou de conduction cardiaque) ; ou du terrain sous-jacent (lourdes comorbidités, âge très avancé ou nourrisson). Les intoxications graves par médicaments doivent être admises en réanimation.

La prise en charge d'une intoxication est surtout basée sur les traitements symptomatiques et dans certains cas sur les antidotes. En présence de signes de gravité, elle ne doit pas être retardée par la réalisation ni d'examen complémentaires ni d'un traitement évacuateur et/ou épurateur.

### II. Définition :

Une intoxication médicamenteuse c'est l'exposition volontaire ou accidentelle à un xénobiotique (ou substance étrangère au corps humain), cette exposition provoque des manifestations cliniques (somatiques et/ou psychiques), d'anomalies biologiques et/ou électrocardiographiques regroupées sous le terme « toxidrome ».

Les recommandations ont été élaborées de manière à clairement distinguer les toxiques fonctionnels des toxiques lésionnels. Un toxique est considéré fonctionnel s'il perturbe temporairement la fonction d'un organe, provoquant une intoxication dont la gravité et l'évolution dépendent de sa concentration dans l'organe cible. En revanche, un toxique est qualifié de lésionnel s'il engendre des lésions d'organe, dont la gravité est liée à la

concentration maximale atteinte dans cet organe cible et l'évolution indépendante des concentrations plasmatiques, avec un risque de troubles pouvant persister malgré l'élimination du toxique.

### **III. Epidemiologie :**

Les intoxications aiguës accidentelles ou involontaires ont été la première cause d'hospitalisation dans les pays développés et la seconde cause de mort brutale dans les pays en voie de développement après celle des accidents de la voie publique. En France, l'incidence annuelle des intoxications médicamenteuses volontaires (IMV) est de l'ordre de 4 pour 1 000 habitants et le taux de mortalité peut dépasser 2000 décès par an ; Aux États Unis en 2016, environ 260 000 patients étaient hospitalisés pour ces raisons . Les expositions déclarées aux centres antipoisons américains sont les suivantes chez l'adulte [1]: analgésiques (17,2%), produits sédatifs (14,7%), antidépresseurs (8,2%) et cardiotropes (6,7%).

En Suisse, le rapport de l'année 2004 du centre d'information toxicologique a fait état de 281 cas (7,5 % des intoxications aiguës) d'intoxications graves nécessitant l'admission en réanimation, dont 13 intoxications d'issue fatale [4]. Aux Pays-Bas en 2000, 576 patients admis dans le département central des urgences du centre médical Erasmus pour intoxication, dont 27 (4,68 %) ont été admis en unité de soins intensifs [5]. En Turquie, dans une étude rétrospective sur les intoxications aiguës hospitalisées en réanimation, sur une période de 6 ans (de 1993 à 1999), 272 patients ont été admis pour intoxication aiguë grave (7,8% des patients hospitalisés) [11], une étude ultérieure réalisée au service d'urgence de la région d'Adana portant sur 6 ans et incluant 2 229 intoxiqués, le pourcentage des intoxications graves était de 22,7% (506 patients) [6]. La probabilité de transfert en réanimation dépend de la nature du produit toxique ingéré [7], ou la nécessité de ventilation mécanique ou du monitoring invasif des fonctions vitales [8]. Sur le plan démographique, la variabilité du sex-ratio (H/F) dépend du profil toxicologique de chaque pays. En effet, le sex-ratio varie de 0,48 à 2,8 [9, 10]. Les intoxications aiguës graves intéressaient surtout les sujets jeunes avec des moyennes d'âge de 28–33 ans [11, 6],

En France, les intoxications aiguës médicamenteuses ont représenté la méthode préférée dans les tentatives de suicide (77 % pour les hommes et 85 % pour les femmes), alors que

pour le suicide, les intoxications n'ont concerné que 5 % des cas loin derrière les pendaisons et les armes à feu [12]. La mortalité globale intra-hospitalière est inférieure à 1 % aux USA, en France et en Angleterre (1 146 cas sur 2 384 825 intoxications aux USA) [2,3,13]. Entre 1998 et 2002 à l'hôpital Lariboisière à Paris, parmi les 1 554 intoxications hospitalisées en réanimation, on notait une mortalité à 4 % et 22 % chez les 164 patients présentant un état de choc [14].

#### **IV. Les types des intoxications médicamenteuses :**

##### **Selon les circonstances :**

On peut distinguer les intoxications accidentelles et volontaires.

##### **1. Les intoxications médicamenteuses involontaires :**

On parle d'intoxication médicamenteuse involontaire lorsque le sujet est intoxiqué par des médicaments sans le vouloir.

Ceci peut se voir par accident, suite à une erreur médicamenteuse, ou des effets indésirables.

##### **a. Les intoxications médicamenteuses accidentelles proprement dites :**

Elles peuvent notamment être le fait d'imprudence, d'ignorance, d'inattention.

Cette intoxication est due, dans la majorité des cas, à l'ingestion de substances diverses se retrouvant à la maison. Ces dernières sont souvent contenues en emballages attrayants qui attisent la curiosité de l'enfant. Le goût agréable de beaucoup d'enrobages et le fait de voir les

parents consommer les médicaments, et parfois aussi l'enthousiasme thérapeutique des parents doivent être incriminés .

##### **– L'erreur médicamenteuse :**

L'erreur médicamenteuse est définie comme étant « l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte survenu au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient » (9).

Les causes fréquentes des erreurs médicamenteuses sont:

- Erreurs de prescription
- Erreurs de dispensation
- Erreurs de reconstitution ou de préparation: erreurs de dilution ou d'étiquetage
- Erreurs d'administration: erreur de seringue, de volume, de débit, de voie d'administration

- Erreur de suivi thérapeutique: une autre circonstance est l'élévation des concentrations sanguines d'un médicament jusqu'à un seuil toxique en fonction de circonstances particulières. Ceci est particulièrement remarqué avec les médicaments dont les concentrations sanguines thérapeutiques sont proches des concentrations toxiques, à savoir:

les digitaliques, les anticoagulants de la famille des AVK, certains antidiabétiques oraux et les médicaments anti-arythmiques et qui nécessitent une surveillance particulière (10) .

Ainsi ces intoxications peuvent se voir lors de la consommation de médicament sans avis médical (automédication) (2).

## **2. Les intoxications médicamenteuses volontaires :**

On parle d'intoxication volontaire lorsque le sujet a intentionnellement ou volontairement ingéré des substances dans le but de s'intoxiquer (8). Cette forme d'intoxication pose le problème de la prise en charge psychologique des patients afin d'éviter les récives.

### **-L'empoisonnements suicidaires :**

Pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une tentative de suicide est « tout acte délibéré, visant à accomplir un geste de violence sur sa propre personne (phlébotomie, précipitation, pendaison, arme à feu, intoxication au gaz...) ou à ingérer une substance toxique ou des médicaments à une dose supérieure à la dose reconnue comme thérapeutique.»

Selon l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES):

- La tentative de suicide (TS) : est une conduite ayant pour but de se donner la mort sans y aboutir.

- Le Suicidé: individu qui s'est donné la mort volontairement.

- Le Suicidant: individu qui a réalisé une TS.

- Le Suicidaire: individu ayant des idées ou exprimant des menaces de suicide (11).

### **– La toxicomanie :**

La toxicomanie est un trouble des conduites caractérisé par l'existence d'un abus ou d'une pharmacodépendance psychique et physique à une substance toxique, entraînant des phénomènes d'accoutumance et de tolérance à ce produit (12).

### **– Les intoxications criminelles :**

Les crimes par empoisonnement sont rares, ils ont pour but de provoquer la mort ou la soumission chimique par administration d'un médicament. Seul un petit nombre de produits peut être utilisé par l'empoisonneur. Il est indispensable que la substance toxique puisse être administrée subrepticement à la victime: le poison ne devra avoir ni goût, ni odeur prononcée

## Selon la durée :

Classiquement, on distingue deux groupes d'intoxications : les intoxications aiguës et les intoxications chroniques (14).

**L'intoxication aiguë** : est due à une exposition massive de courte durée.

Les manifestations pathologiques résultent de l'absorption spontanée du toxique dans l'organisme.

**L'intoxication chronique** : elle est consécutive à l'exposition répétée pendant une longue période à un toxique. Les signes cliniques se manifestent soit par ce que le poison s'accumule dans l'organisme c'est-à-dire la quantité éliminée est inférieure à la quantité absorbée. Dans ce cas la concentration du toxique augmente progressivement jusqu'à l'obtention d'une concentration suffisante pour engendrer des manifestations cliniques. Soit parce que les effets engendrés par l'exposition répétée s'additionnent sans que le toxique ne s'accumule dans l'organisme.

## V. Les principaux toxidromes :

### A. Syndrome adrénérgique :

- Neurovégétatif : tachycardie, hypotension (effet Beta+), HTA (effet Alpha+), palpitation, douleur thoracique, angor, IDM, arythmie (TSV, TV).
- Agitation, tremblements, convulsions, AVC.
- Hyperglycémie, acidose lactique, hypokaliémie, hypophosphorémie, hyperleucocytose.

#### Etiologies :

- Béta+ : xanthine, théophylline, salbutamol, éphédrine, caféine.
- Alpha + : amphétamine, cocaïne, ecstasy.

### B. Syndrome anticholinérgique :

- Central :confusion, hallucinations, délire, tremblement ,agitation, convulsions, fièvre, coma.
- Neurovégétatif :tachycardie, mydriase, séchresse muqueuse, rétention urinaire.

Etiologies :

- Antdépresseurs, antiH1, tri/tétracycliques, phénothiazine, antiparkinsoniens, atropine, datura, belladone.

**C. Syndrome cholinergique :**

- Muscarinique :myosis, bronchorrhée, bronchospasme, bradycardie, douleurabdominale, sueur.
- Vomissements, diarrhées.
- Nicotinique :fasciculation, paralysie, HTA, tachycardie.
- Central :(stimulation initiale puis dépression SNC)agitation, céphalées, ataxie, tremblements, confusion, convulsion, coma.

Etiologies :

- Insecticides anticholinesterasiques (carbamate,organophosphorés)

**D. Syndrome malin :**

- Hyperthermie, sueurs, troubles neurovégétatifs.
- Hypertonie, hyperflexie, convulsions, Coma
- Oligurie,déshydratation.
- Rhabdomyolyse,insuffisance rénale,acidose lactique.

Etiologies :

- Neuroleptique,halogénés,psychotropes sérotoninergiques(amphétamines,ISRS).

**E. Syndrome de myorelaxation :**

- Coma calme hypotonique.
- Hypotention.

- Dépression respiratoire.

Etiologies :

- Benzodiazépines,imidazopyridines(zolpidem,zopiclone),barbituriques,méprobamate.

#### **F. Syndrome sérotoninergique :**

- Agitation,tremblements,myoclonies,confusion,hallucinations,convulsions.

- Syndrome pyramidal,spasme,coma.

- Mydriase,sueur,tachycardie,tachypnée,hyperthermie,frisson,hypotension,diarrhée.

- Hyperglycémie,hypoK,hypocalcémie,CIVD,acidose lactique,rhabdomyolyse.

Etiologies :

- ISRS,amphétamine,lithium,antidépresseurs tricycliques,iMAO,ecstasy,venlafaxine.

#### **G. Stabilisant de membrane :**

- ECG :aplatissement de T,allongement de QT,élargissement de QRS,syndrome de Brugada,

- Arythmie ventriculaire,bradycardie à QRS large,asystolie.

- Hémodynamique : hypotension, vasoplégie, choc.

- Neurologique : coma, convulsions.

- Respiratoire : SDRA,hémorragie alvéolaire.

- Métabolique : hypokaliémie,acidose lactique.

Etiologies :

- Antidépresseurs tri/tétracycliques,citalopram,venlafaxine.

- Antupaludéens : quinine,chloroquine.

- Certains Béta bloquants (propranolol,acébutolol),antiarythmiques classe I (phénytoïne,quinidine,lidocaine,flécaïne).

- Dextropropoxyphène,carbamazépine,cocaine,phénothiazine.

## **VI. Les intoxications médicamenteuses :**

### **A. Les psychotropes :**

#### **1. Les benzodiazépines :**

Les benzodiazépines (BZD) sont utilisées pour leurs propriétés anxiolytiques, sédatives, anticonvulsivantes et myorelaxantes. Elles représentent la principale cause d'intoxication aiguë à l'origine d'un coma calme hypotonique et hyporéflexique. Celui-ci est rarement très profond, mais peut en revanche s'accompagner de complications respiratoires de mécanisme obstructif, lié à l'obstruction pharyngo-laryngée.

#### **Clinique :**

- Hypotonie musculaire surtout au niveau des membres inférieurs.
- Troubles de la vigilance, avec somnolence, coma, aréflexivité.
- Détresse respiratoire.

#### **2. Les barbituriques :**

Les barbituriques présentent des propriétés anticonvulsivantes, sédatives, hypnotiques. Le phénobarbital (Gardéнал®) est le seul barbiturique d'action lente commercialisé et il est indiqué dans l'épilepsie généralisée et partielle.

#### **Clinique :**

- coma calme, peu profond avec une relaxation musculaire, une diminution ou abolition totale des réflexes ostéo-tendineux.
- La pression artérielle est généralement abaissée avec un pouls filant, il y a souvent un globe vésical.
- une dépression respiratoire avec respiration ample, lente et superficielle.
- Hypothermie.
- L'électroencéphalogramme montre des grandes ondes lentes non réactives, séparées, dans les formes graves, par des périodes de silence électrique.

#### **3. Les antidépresseurs polycycliques :**

Cette classe d'antidépresseurs comporte des médicaments à structure tricyclique (clomipramine, amitriptyline et dosulépine) ainsi que des médicaments à structure tétracyclique (maprotiline) qui possèdent tous la même toxicité. L'incidence de ces intoxications diminue avec l'augmentation de prescription des nouveaux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Le tableau neurologique des intoxications par antidépresseurs polycycliques associe, à des degrés divers, une encéphalopathie anticholinergique, un coma et un effet stabilisant de membrane. L'encéphalopathie anticholinergique peut provoquer :

- un syndrome confusionnel, avec agitation, hallucinations, dysarthrie et tremblements des extrémités ;
- une hypertonie pyramidale des 4 membres, avec hyperréflexivité ostéotendineuse, trépidation épileptoïde et réflexes cutanés plantaires en extension ;
- un syndrome neurovégétatif atropinique, avec tachycardie sinusale, sécheresse des muqueuses, mydriase bilatérale, rétention urinaire, abolition des bruits intestinaux. Le ralentissement gastro-intestinal est à l'origine d'une stagnation des comprimés et d'une absorption prolongée.
- un coma peu profond avec des myoclonies et des convulsions précoces.

La gravité de cette intoxication est liée à l'intensité des troubles cardiovasculaires. Il peut s'agir, pour les faibles doses, d'une tachycardie sinusale ou d'une tachyarythmie supraventriculaire, résultantes de l'action anticholinergique. Pour des doses plus élevées (> 1,5 g), les manifestations sont liées à l'effet stabilisant de membrane (par blocage des canaux sodiques, avec inhibition du courant rapide de sodium dans la phase 0 de la dépolarisation et allongement de la période réfractaire absolue): aplatissement des ondes T, allongement de l'espace QT, élargissement des complexes QRS. Le bloc de conduction intraventriculaire favorise la survenue d'arythmie ventriculaire (fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, torsades de pointe et extrasystoles ventriculaires). Il peut s'y associer une insuffisance circulatoire d'origine mixte, par action inotrope négative sur le myocarde et/ou action vasoplégique sur les cellules musculaires lisses vasculaires. Un arrêt cardiaque peut survenir des suites d'une asystole (ralentissement extrême de la conduction intraventriculaire), d'une fibrillation ventriculaire (par échappement ventriculaire) ou d'un état de choc réfractaire (réduction majeure de l'inotropisme myocardique et vasoplégie). Les critères de mauvais pronostic, laissant présager d'un risque de complications cardiovasculaires, sont une dose ingérée >1,5 g, la présence de troubles de conscience, de convulsions, d'hypotension et surtout d'un élargissement des QRS > 0,160 s.

#### **4. Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine :**

Il s'agit de la fluoxétine (Prozac®), de la fluvoxamine (Floxyfral®), de la paroxétine (Déroxat®), du trazodone (Trazolan®), du citalopram (Seropram®), de l'escitalopram (Seroplex®), de lasertraline (Zoloft®). L'intoxication par ces drogues peut donner les signes suivants :

➤ d'un syndrome sérotoninergique, qui se définit par la présence simultanée d'au moins trois des signes suivants : confusion, agitation, délire, hallucinations, manie, coma, convulsions, myoclonies (signe le plus spécifique), hyperréflexie, sueurs, frissons, tremblements, diarrhée, fièvre ou incoordination motrice.

➤ Les signes d'encéphalopathie qui sont beaucoup plus fréquents que le coma.

Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline sont la venlafaxine (Effexor®), la duloxétine (Cymbalta®), le milnacipran (Ixel®).

L'intoxication par le milnacipran est à l'origine de nausées, vomissements, d'une constipation et d'une hypersudation. À fortes doses (à partir de 1,9 g), le tableau se complète d'une somnolence, voire d'un coma et d'une dépression respiratoire. En plus des effets neurologiques, l'intoxication par la venlafaxine peut se compliquer d'une défaillance cardiaque par effet stabilisant de membrane.

## **5. Lithium :**

Le lithium est utilisé dans le traitement de la maladie bipolaire. L'absorption digestive est rapide, avec un pic plasmatique après 1 à 2 heures. Le lithium n'est pas métabolisé et éliminé quasi-exclusivement par le rein, de façon parallèle au sodium, avec une réduction possible par le régime hyposodé, la déshydratation, l'hypovolémie, l'insuffisance cardiaque et rénale ou l'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des diurétiques thiazidiques. La gravité du tableau clinique dépend du type d'intoxication : intoxication aiguë du sujet non traité, habituellement sans gravité, malgré une lithémie élevée ou une intoxication aiguë sur un traitement chronique plus grave. L'intoxication aiguë en contexte de prise chronique est responsable d'un tableau clinique plus sévère et plus prolongé. Une intoxication peut aussi survenir par surdosage à la suite d'une insuffisance rénale, organique ou fonctionnelle. Ces intoxications sont volontiers prolongées, à l'origine de complications observées lors d'une réanimation prolongée.

Les principaux symptômes sont neurologiques, associant confusion, somnolence, dysarthrie, tremblements, myoclonies, hypertonie pyramidale, encéphalopathie et convulsions. Ce tableau peut parfois se prolonger sur plusieurs jours voire semaines (encéphalopathie

crépusculaire) et être responsable de complications du décubitus, de pneumonie acquise sous ventilation et d'un retard à l'extubation. De rares cas de troubles de conduction auriculoventriculaire ou intraventriculaire ont été rapportés. Il existe un risque de diabète insipide néphrogénique toujours transitoire mais qui peut être extrêmement sévère. Les patients présentent fréquemment une diarrhée, source de déshydratation qui aggrave toute insuffisance rénale préexistante.

## **6. Les neuroleptiques :**

Le tableau clinique du surdosage aux neuroleptiques est fonction des propriétés prédominantes de la molécule :

- les antihistaminiques, comme l'alimémazine (Théralène®) ou la prométhazine (Phénergan®), donnent un tableau anticholinergique, pouvant comporter agitation, tremblement, myoclonies, coma et convulsions avec signes atropiniques (mydriase, sécheresse buccale, tachycardie, rétention d'urine);
- les neuroleptiques à chaîne aliphatique, comme la chlorpromazine (Largactil®) ou la lévomépromazine (Nozinan®), provoquent un coma calme, hypotonique, souvent prolongé, qui s'accompagne de myosis, d'hypotension (vasoplégie par effet alpha-bloquant) et d'hypothermie;
- les neuroleptiques pipérazinés, comme la thiopropérazine (Majeptil®), entraînent des comas hypertoniques, avec un risque de troubles de conduction auriculo- ou intraventriculaire par effet stabilisant de membrane, comme pour la thioridazine (Melleril®).

Il faut distinguer le syndrome malin des neuroleptiques, qui survient au cours des traitements prolongés. Il associe fièvre élevée, hypertonie, insuffisance rénale aiguë, et plus tardivement troubles de la conscience et collapsus. L'hypertonie s'accompagne d'une rhabdomyolyse dont témoigne l'élévation des CPK et de la kaliémie et pouvant mettre rapidement en jeu le pronostic vital.

## **B. Les cardiotropes :**

### **1. Les antiarythmiques de classe I :**

Les antiarythmiques de classe I inhibent le courant entrant sodé rapide au cours de la phase 0 du potentiel d'action (inhibiteurs des canaux sodés) et exercent un effet stabilisant de membrane. Ces molécules sont réparties en 3 sous-classes selon leurs effets sur la

repolarisation et sur la durée du potentiel d'action (PA) et de la période réfractaire effective (PRE).

- IA (*quinidine-like*) : allongement de la durée du PA, de PRE et du rapport PRE/PA;
- IB (*lidocaïne-like*) : raccourcissement de la durée du PA et de PRE;
- IC : peu d'effets sur la durée du PA, légère augmentation de PRE/PA. À doses toxiques, toutes ces molécules diminuent l'automatisme, la conduction, la contractilité et le débit cardiaque (choc cardiogénique) et favorisent l'apparition de troubles du rythme ventriculaire par réentrée

## 2. Les Bêtabloquants :

Les bêtabloquants antagonisent l'effet des agents bêta-adrénergiques au niveau de leurs récepteurs. Les récepteurs  $\beta_1$  prédominent au niveau du coeur et de l'appareil juxta-glomérulaire. Les récepteurs  $\beta_2$  sont plus nombreux au niveau des muscles lisses (vaisseaux, bronches, utérus)

Les bêtabloquants sont classés en fonction des propriétés suivantes :

- cardiosélectivité : c'est le blocage préférentiel des récepteurs  $\beta_1$  avec pour effets bradycardie, baisse de la contractilité, de l'excitabilité et de la conduction;
- activité sympathomimétique intrinsèque : certains  $\beta$ -bloquants conservent un effet agoniste partiel au niveau du récepteur  $\beta$ ;
- activité stabilisante de membrane : certaines molécules ont de plus un effet inhibiteur sur le courant sodé de la phase 0 du potentiel d'action (effet *quinidine-like*);
- autres effets : effet  $\alpha$ -bloquant (*Labétalol*), inhibition du courant potassique (*Sotalol*).

## 3. Les inhibiteurs calciques :

Les inhibiteurs calciques sont des composés organiques qui diminuent l'influx de calcium dans les cellules à travers les canaux calciques lents. Les composés du groupe A ayant une action sélective sur les canaux calciques lents sont divisés en 3 sous-groupes :

- I : vérapamil;
- II : dihydropyridines (dont le chef de file est la nifédipine);
- III : diltiazem.

Ils diminuent l'influx de calcium (inhibiteurs calciques) à travers les canaux calciques au niveau des tissus dont les potentiels d'action et/ou l'activation des protéines contractiles dépendent de l'entrée de calcium. Ce mécanisme concerne :

- au niveau du myocarde les cellules contractiles auriculaires et ventriculaires et les cellules automatiques et conductrices;
- au niveau des parois vasculaires les cellules musculaires lisses .

Leurs effets toxiques sont la conséquence de la diminution de la concentration intracellulaire de calcium libre : altération de la contractilité myocardique, dépression de l'automatisme sinusal et de la conduction A-V, collapsus par vasodilatation et effondrement des résistances vasculaires. Ces effets varient selon la classe d'inhibiteurs calciques en fonction de leurs tissus cibles préférentiels :

- muscle vasculaire pour la nifédipine et les dihydropyridines, le diltiazem et le vérapamil;
- tissu de conduction spécialisé pour le diltiazem et le vérapamil;
- myocarde contractile pour le vérapamil.

### **Les signes clinique :**

Les intoxications par ces trois classes d'antiarythmiques présentent certains points communs:

- rapidité et brutalité d'apparition des symptômes, en plein « ciel serein », souvent dans les deux heures qui suivent la prise médicamenteuse;
- les complications les plus sévères sont cardiovasculaires, respiratoires et neurologiques et compromettent le pronostic vital;
- la gravité des symptômes dépend de l'importance de la dose ingérée, mais également de l'existence d'une cardiopathie sous-jacente ou de la prise concomitante d'un antiarythmique d'une autre classe ou d'un digitalique.

#### **i. SIGNES CARDIOVASCULAIRES :**

##### **1. ARRÊT CIRCULATOIRE :**

Sa fréquence de survenue est la plus grande avec les inhibiteurs calciques, atteignant 20 % des intoxications rapportées dans la littérature . Il survient en asystole, en fibrillation ventriculaire (antiarythmiques de classe I), ou en dissociation électromécanique

complicant des troubles conductifs graves (classes I, II, IV, chloroquine, antidépresseurs tricycliques et autres stabilisants de membrane).

Il peut survenir tardivement après l'intoxication, comme par exemple avec les bêtabloquants. Mais dans la majorité des cas il apparaît très précocement, dans les deux heures suivant l'ingestion, chez un patient jusque-là asymptomatique, particulièrement avec les antiarythmiques de classe I, la chloroquine et les inhibiteurs calciques.

## **2. COLLAPSUS – ÉTAT DE CHOC :**

Un collapsus par vasoplégie est une complication fréquente avec les inhibiteurs calciques (84 % des cas rapportés) et les stabilisants de membrane. Une dépression associée de la contractilité avec choc cardiogénique peut survenir au cours des intoxications massives par stabilisants de membrane ou par bêtabloquants (et notamment ceux ayant des propriétés stabilisantes de membrane comme le propranolol) ou au cours des intoxications par inhibiteurs calciques, surtout par le vérapamil qui est le plus cardiodépresseur.

## **3. ANOMALIES DE LA FRÉQUENCE CARDIAQUE :**

Une bradycardie sinusale est fréquemment décrite au cours des intoxications par les bêtabloquants, le vérapamil, le diltiazem, certains stabilisants de membrane et notamment la chloroquine.

Une tachycardie sinusale est fréquente au cours des intoxications par antidépresseurs tricycliques et par inhibiteurs calciques de type dihydropyridine (nifédipine et apparentés).

## **4. TROUBLES CONDUCTIFS :**

Un bloc intraventriculaire (BIV) avec QRS élargis (> 100 ms) est caractéristique d'une intoxication grave par stabilisants de membrane. Un bloc auriculo-ventriculaire est fréquemment associé.

Dans les formes les plus sévères, les ondes P sont aplaties ou ont disparu. Le BIV est en général associé à une bradycardie et, dans les intoxications les plus graves, à une dépression myocardique avec choc cardiogénique. À défaut de traitement adapté, l'aggravation des troubles conductifs mène à l'élargissement monstrueux des QRS qui précède l'arrêt circulatoire en asystole ou en dissociation électromécanique.

Les bêtabloquants entraînent plus volontiers des troubles conductifs à l'étage auriculaire et auriculo-ventriculaire à QRS fins.

Les troubles conductifs intraventriculaires avec élargissement des QRS sont décrits avec les molécules possédant une activité stabilisante de membrane (propranolol).

Les inhibiteurs calciques, principalement vérapamil et diltiazem, provoquent une dépression des noeuds sinusal et auriculoventriculaire avec bradycardie sinusale et bloc auriculoventriculaire (BAV) de tout degré à QRS fins. Les dihydropyridines ne dépriment en principe pas les conductions sinusales et auriculo-ventriculaires, cependant quelques cas de BAV ont été décrits avec de fortes doses de nifédipine .

#### **5. TROUBLES DE LA REPOLARISATION :**

Chronologiquement, l'allongement de l'espace QT précède les troubles conductifs au cours des intoxications par les antiarythmiques de classe Ia, la chloroquine ou les bêtabloquants à activité stabilisante de membrane. Le *Sotalol*, qui possède des propriétés antiarythmiques de classe III peut entraîner des allongements importants de QT avec un risque de troubles du rythme par réentrée (torsades de pointes).

#### **6. TROUBLES DU RYTHME :**

Ils surviennent essentiellement au cours des intoxications par antiarythmiques de classe I et apparentés : une grande variété de troubles du rythme supraventriculaires et ventriculaires peut être observée. Une tachycardie supraventriculaire peut être observée dans les intoxications bénignes par quinidine ou disopyramide, mais, pour des doses plus élevées, une bradycardie est habituelle. Tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire peuvent survenir très précocement dans les intoxications graves. Les torsades de pointes surviennent plus tardivement après la 8e heure .

#### **ii. SIGNES NEUROLOGIQUES :**

Des troubles de la conscience, en dehors de toute dépression cardiorespiratoire, ont été observés au cours d'intoxications par quinidine et lidocaïne. Les convulsions sont fréquentes dans les intoxications par lidocaïne, chloroquine, antidépresseurs, bêtabloquants à effet stabilisant de membrane (propranolol 30 % des cas). Elles sont alors souvent associées aux symptômes suivants : dépression respiratoire, bradycardie, collapsus et élargissement des complexes QRS. Cependant, dans la plupart des cas, les complications neurologiques et le coma sont la conséquence d'une hypoxie cérébrale par insuffisance circulatoire aiguë ou d'une ingestion de médicaments psychotropes . D'autres désordres neurosensoriels ont été décrits : mydriase (disopyramide et antidépresseurs), délire et hallucinations (procaïnamide), troubles visuels (quinidine , chloroquine).

#### **iii. SIGNES RESPIRATOIRES :**

L'insuffisance respiratoire aiguë est le plus souvent la conséquence d'une dépression respiratoire liée aux complications neurologiques (coma, convulsions) ou d'une insuffisance circulatoire aiguë. De rares cas d'œdème aigu pulmonaire lésionnels ont été décrits avec les inhibiteurs calciques et la chloroquine. Chez le patient asthmatique un bronchospasme peut compliquer une intoxication par bêtabloquants.

#### **iv. SIGNES BIOLOGIQUES :**

Une acidose métabolique est fréquente dans les intoxications sévères avec état de choc. À la phase initiale de ces intoxications, il a été rapporté soit une hypokaliémie (ajmaline, chloroquine, cibenzoline, disopyramide, flecaïnide), soit une hyperkaliémie (ajmaline, nadoxolol, propafénone) . L'hypokaliémie est plus fréquente et semble due à une augmentation de la perméabilité cellulaire au potassium.

Une hypoglycémie peut compliquer une intoxication par bêtabloquants.

Les intoxications graves par inhibiteurs calciques sont fréquemment associées à une baisse de la sécrétion d'insuline et à une insulino-résistance responsables d'une hyperglycémie et d'une acidose métabolique lactique. Les complications cardiovasculaires seraient la conséquence d'une captation insuffisante de glucose par le myocarde .

#### **C. Paracétamol :**

Le paracétamol est à l'origine d'une intoxication lorsque sa dose est supérieure ou égale à 150mg/kg/j(environ 7,5g chez l'adulte ) en 24 heures.

90% du paracétamol absorbé au niveau du tube digestif est métabolisé par le foie. Mais à des doses toxiques de paracétamol, la capacité de détoxification du glutathion est dépassée. La N-acétyl benzo-quinéimine métabolite potentiellement toxique du paracétamol n'est plus transformé en dérivés mercapturiques et en cystéines. Ce phénomène aboutit à la nécrose hépatocytaire. Le dosage de la paracétamolémie a une importance capitale: Il permet de vérifier l'hypothèse d'intoxication au paracétamol et d'évaluer le risque d'hépatite mortelle qui est quasi permanent au-dessus d'une dose de 350mg/kg/j de paracétamol.

#### **Cliniques :**

Elle est sans aucune spécificité dans les 1ères heures suivant l'ingestion, il peut s'agir de : fatigue, pâleur, nausées, vomissements, parfois transpiration abondante. A partir de 24-28 heures : apparaissent les signes d'atteinte hépatique à type de douleurs abdominales

localisées au niveau de l'hypochondre droit, d'ictère, d'hépatomégalie, d'astérixis, d'hémorragies. Les signes neurologiques à type de confusion mentale, coma. Les modifications biologiques se manifestent par :

- élévation des transaminases,
- une hyper bilirubinémie et ceux –ci dès la douzième, seizième, heure après d'intoxication. Une chute de facteur V.

### **Traitement :**

IL est influencé par le délai de découverte de l'intoxiqué. Chez un patient vu tôt et conscient, on procédera à : Un lavage gastrique (justifié quand on le réalise moins de 6 heures de temps après l'intoxication et en cas de prise supérieure à 150 Mg/kg) ; à l'administration d'antidote spécifique : N-acétylcystéine ou la cysteamine : La dose d'attaque est de 140 mg / Kg mélangé à du coca – cola ou du jus d'orange. La dose d'entretien 70mg / Kg / 4 heures jusqu'à 17 doses. En cas de trouble de la conscience la N- acétylcystéine est administrée en perfusion dans du glucose 5% à la dose de 150 mg/ Kg pendant 60 mn, puis 50mg / Kg dans glucose 5% 4 heure suivie de 100 mg /kg de N- acétylcystéine dans du glucosé en perfusion en 20 heure. A l'administration du charbon activé, elle peut diminuer l'absorption digestive du paracétamol à la dose de 50 g chez l'adulte et 1gramme /Kg chez l'enfant, mais non indiqué lorsque l'antidote est administré per os. La diurèse osmotique apporte peu de chose compte tenu de l'élimination urinaire minime du paracétamol. La complication majeure est l'insuffisance hépato – cellulaire et l'atteinte rénale par tubulopathie secondaire à la formation de radicaux libres par métabolisme rénal. La surveillance de l'insuffisance hépato –cellulaire se fait par :

- la clinique : l'astérixis,
- l'électroencéphalogramme,
- la biologie : le temps de prothrombine, le facteur V.

L'évaluation de l'intoxication au paracétamol dépend de la sévérité de l'atteinte hépatique.

### **D. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Dérivés de l'acide aryle carboxylique (diclofénac, Ibuprofène, indométacine, oxican, acide niflumique) ils ont en commun certaines actions thérapeutiques et certains effets secondaires cliniques et biologiques, ce sont les irritants de la muqueuse digestive. Lors

d'intoxication aiguë massive, il peut y avoir: des troubles rénaux (protéinurie, hématurie) et hépatiques.

Le traitement est purement symptomatique : évacuation gastrique plus administration de pansement gastrique. Mais ce traitement symptomatique suppose nécessairement un support des fonctions vitales et une surveillance des complications spécifiques.

### **Intoxication à l'AAS**

Acide acétyl salicylique ou aspirine est de moins en moins utilisé en pédiatrie qu'en médecine adulte au profit du paracétamol et de l'ibuprofène. Sa dose toxique est de 100-150mg/kg/jour sans méconnaître la sensibilité particulière de certaines personnes.

L'aspirine est métabolisée au niveau du foie, 25% sont oxydées, 75% sont éliminés sous forme d'acide salicylique dans les urines. Cette excrétion urinaire dépend énormément du PH urinaire (elle est multipliée par 5 si le PH est <7,5).

- La clinique : Elle dépend du degré d'intoxication

- Dans les cas d'intoxication modérée : on observe les troubles digestifs à type de gastralgie, gastrite, hémorragie, vomissements fréquents parfois sanglants. Il peut avoir une agitation, une hyperexcitabilité neuromusculaire puis des troubles de la conscience et de la respiration.

- Dans les cas d'intoxication sévère : un coma profond s'installe avec convulsions, une hyperthermie majeure avec sueur, une hyperpnée et une sueur abondante entraînant le plus souvent une déshydratation globale.

## **VII. Prise en charge :**

### **A. Evaluation de la gravité :**

L'évaluation du pronostic d'une intoxication doit tenir compte des caractéristiques du toxique, de la dose supposée ingérée, de la formulation (libération prolongée), du patient intoxiqué (âge et comorbidités), du délai entre l'ingestion et la prise en charge, de l'apparition retardée des symptômes (métabolisme activateur) ainsi que de la survenue de complications (accord fort).

L'évaluation de la gravité doit tenir compte de l'association de toxiques en raison de l'existence d'effets additifs ou synergiques (accord fort). Il n'y a pas de relation directe entre

la profondeur d'un coma présumé toxique et le pronostic de l'intoxication en réanimation (accord fort).

Un score d'évaluation de la conscience (score de Glasgow, échelle Alert Verbal Pain Unresponsive), réalisé par un premier intervenant formé, pourrait être utile . En préhospitalier et aux urgences, aucun score de sévérité polyvalent [Simplified Acute Physiology Score (IGS ou SAPS), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)] n'a pu démontrer une valeur prédictive suffisante pour détecter précocement, à l'échelle individuelle, le risque de complications, de passage en réanimation ou de décès . La complexité, la faible reproductibilité interindividuelle et l'absence de validation du Poisoning Severity Score (PSS) limitent considérablement son utilisation en pratique courante. La mise au point d'un score de sévérité des intoxications performant semble être un objectif utopique. La variabilité des effets toxiques attendus, comme par exemple entre une intoxication aux benzodiazépines et une intoxication aux inhibiteurs calciques, limite la généralisation des scores. De plus, le risque lié à certaines intoxications spécifiques et moins fréquentes (chloroquine et metformine, par exemple) peut difficilement être appréhendé par un score de sévérité globale. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de règle de décision clinique permettant d'affirmer la bénignité d'une intoxication.

### **B. Critères d'admission en réanimation :**

L'indication d'une admission dans une unité de soins critiques (réanimation, USC, voire réanimation-centre expert) repose sur des signes cliniques (toxidromes) et ECG, mais également sur un potentiel toxique lié à la nature du toxique, la dose et l'heure supposées d'exposition ainsi que sur le terrain du patient [23–25]. Les toxiques amenant le plus fréquemment à l'admission en réanimation sont les cardiotropes, de façon quasi systématique, et les psychotropes à risque de complications graves comme les antidépresseurs tricycliques ou les neuroleptiques [26–28]. L'apparition d'une défaillance d'organe, notamment respiratoire, neurologique ou hémodynamique nécessite le recours à une unité de réanimation ou une USC [29]. Des indications d'épuration extra-rénale (EER), basées parfois sur des valeurs de concentrations plasmatiques, existent pour certaines intoxications graves [30–32].

### **C. Traitement symptomatique :**

Dans les situations de défaillance hémodynamique, neurologique ou respiratoire (non réversibles par un antidote), les experts suggèrent le recours à une intubation trachéale avec induction à séquence rapide.

Il n'existe aucune étude de bon niveau de preuve concernant les indications de l'intubation trachéale dans les intoxications médicamenteuses ou par drogues récréatives. Dans des études observationnelles, les intoxications associées à une intubation concernaient pour majorité, les hypnotiques, les antidépresseurs et les opioïdes [40, 41]. Par analogie avec ce qui est proposé pour les traumatisés crâniens, un score de Glasgow inférieur à 8 est souvent retenu comme indication d'intubation [42, 43]. Pourtant, aucune étude ne permet de soutenir cette indication [44]. Le score de Glasgow ne permet ni de prédire l'abolition du réflexe de déglutition [45], ni celui du réflexe de toux [46]. Un score de Glasgow supérieur à 8 chez des patients intoxiqués ne permet pas non plus d'exclure la possibilité de survenue d'une pneumonie d'inhalation, dont le risque semble croître avec la baisse de la vigilance, dans plusieurs études observationnelles [47, 48]. D'autres facteurs semblent associés à la survenue d'une inhalation comme la position de l'intoxiqué [49], la nature du toxique [48], le pratique d'un lavage gastrique et l'administration de charbon activé, que le patient soit intubé ou non [50].

En dehors de la bradypnée au cours des intoxications par opioïdes, aucune étude observationnelle n'a porté sur l'intubation des patients présentant des signes de détresse respiratoire. D'après des revues de cas sur de petites 16 populations, lors des intoxications par salicylés, l'inhibition de l'alcalose respiratoire par l'intubation est à l'origine d'une majoration de l'acidémie [51].

Si une intubation est décidée, l'induction à séquence rapide est associée à un taux plus faible d'intubations difficiles et de mortalité chez les patients intoxiqués, quel que soit leur niveau de conscience [51, 52, 53].

Evaluation hémodynamique :

Chez un patient présentant une intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative en état de choc, les experts suggèrent de réaliser une évaluation hémodynamique en parallèle de l'évaluation clinique et biologique, et de la répéter en fonction de l'évolution. Les experts suggèrent d'utiliser les mêmes modalités que celles préconisées au cours des états de choc non toxiques.

Il n'existe aucun essai randomisé comparant, chez un patient intoxiqué, l'impact d'une évaluation hémodynamique sur la morbi-mortalité. Il n'existe aucune étude observationnelle, avec ou sans score de propension, ni étude avant/après, prospective ou rétrospective évaluant cet objectif. De même, l'impact d'une exploration hémodynamique dans le but de permettre une modification des thérapeutiques n'a pas été évalué, même dans des études de bas niveau de preuve.

Compte tenu de la diversité des types de choc, variant selon le toxique considéré, il est licite de proposer une conduite calquée sur la prise en charge standardisée des états de choc en général, puis de l'adapter au type de toxique incriminé [54–57]. L'exemple des intoxications par inhibiteurs calciques et médicaments à effet stabilisant de membrane, pouvant provoquer indifféremment choc vasoplégique, cardiogénique ou hypovolémique, semble pouvoir se généraliser à l'ensemble des toxiques [54, 58, 59]. L'association à d'autres étiologies responsables de choc et survenant lors d'intoxications, justifie également la présente recommandation.

Le remplissage vasculaire doit être considéré comme la première ligne de traitement du choc toxique, avant le recours aux catécholamines. Ce point avait été aussi rappelé dans les recommandations internationales sur la prise en charge des intoxications par inhibiteurs calciques [59]. Dans des recommandations américaines de 2001 [60], les experts ont précisé qu'en raison d'un risque élevé d'arythmie ventriculaire induite par les fortes doses de catécholamines parfois requises pour traiter certains chocs toxiques, un monitoring hémodynamique devait être systématique avec sélection attentive des thérapeutiques et titration des catécholamines. Il n'existe pas de recommandations quant à la technique de monitoring à utiliser préférentiellement ; néanmoins, l'échocardiographie, apparaît comme un outil utile, voire indispensable, pour la prise en charge du choc toxique [54, 61]. Si la plupart des patients ayant un choc toxique réfractaire ont de faibles résistances vasculaires systémiques, quelques patients présentent des résistances vasculaires élevées. Chez ces patients, un monitoring central de l'hémodynamique avec mesure des résistances vasculaires systémiques pourrait alors être préférable.

#### **D. Décontamination :**

##### **Lavage gastrique :**

un lavage gastrique est réalisé dans un délai inférieur à 1 heure, en l'absence de contre-indication et en cas d'ingestion d'une substance non carbo-adsorbable, à dose supposée toxique et à fort potentiel lésionnel. La décontamination active du tube digestif lors d'une ingestion de toxique est l'un des sujets les plus controversés. Le lavage gastrique continue d'être pratiqué, parfois de manière systématique, alors que son efficacité a été mise en doute depuis quelques décennies [62–64]. Une étude prospective, randomisée, contrôlée portant sur 876 patients ne trouvait aucune différence dans l'évolution clinique que le patient ait bénéficié ou non d'un lavage gastrique [63]. Ce manque d'efficacité a été rappelé dans la 10ème conférence de consensus publiée en 1993 puis dans les deux « *position paper* » portant sur le lavage gastrique publiées par l'American Academy of Clinical Toxicology et l'European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists en 2004 puis en 2013 [65–67]. Cependant, ces conférences d'experts concluaient que le lavage gastrique pouvait être bénéfique pour le patient intoxiqué dans certaines conditions très encadrées [81]. Des études plus récentes concluent que la pratique du lavage gastrique n'améliore pas la morbi-mortalité de certaines intoxications [40, 69]. Plusieurs facteurs sont déterminants quant à l'efficacité du lavage gastrique : la nature du toxique et sa présentation (solubilité, vitesse d'absorption, liquide ou forme à libération prolongée), son effet sur la vidange gastrique, la quantité supposée ingérée et le délai entre l'ingestion et sa réalisation [32, 70, 71]. Quelques études ont suggéré que le lavage gastrique favoriserait le passage du contenu gastrique à travers le pylore, mais leurs résultats sont controversés [72]. Il est acquis que la récupération des comprimés reste incomplète [73]. Ainsi, expérimentalement, le pourcentage de toxique récupéré est inférieur à 40% quand le lavage est effectué dans les 20 minutes et chute autour des 10% à la 60ème minute. Un contrôle endoscopique réalisé après le lavage gastrique confirme la présence de toxiques dans l'estomac de près de 70% de patients [74]. Dans une étude prospective portant sur 133 patients, le lavage gastrique n'a retiré en moyenne que 6,4% de la dose supposée ingérée et les auteurs ne retrouvaient aucune corrélation entre l'efficacité du lavage gastrique et la dose supposée ingérée ou le délai [75]. Chez l'enfant de moins de 6 ans, une attention particulière doit être portée à la décontamination digestive lorsqu'elle est indiquée, en raison du risque léthal lié à l'ingestion de certains toxiques, y compris pour une dose unitaire de la forme galénique de l'adulte [76]. La fréquence de survenue et la gravité des complications du lavage gastrique sont d'importance et la littérature est abondante sur le sujet : perforation oesophagienne ou

gastrique, hémorragie digestive, pneumopéritoine, pneumothorax, intoxication à l'eau et hypernatrémie, hypothermie, oedème pulmonaire, pneumopathie d'inhalation, laryngospasme, tachycardie et troubles du rythme [40, 50, 77, 78]. L'ensemble des auteurs sont aussi unanimes quant aux contre-indications du lavage gastrique, celui-ci ne devant être pratiqué que par des équipes maîtrisant la technique 19 et pouvant intervenir efficacement en cas de complications. Les principales contre-indications retenues sont : l'existence d'un trouble de conscience (sans protection des voies aériennes par une intubation), l'ingestion d'une substance corrosive ou avec un fort risque d'inhalation (hydrocarbures, produits moussants), un risque d'hémorragie digestive, une défaillance hémodynamique ou respiratoire non stabilisée.

### **Le charbon végétal activé(CVA) :**

une dose unique de charbon activé doit être administrée en l'absence de contre-indication et dans un délai < 1 heure après l'ingestion d'une substance carbo-adsorbable à dose supposée toxique. Le charbon activé est une forme hautement poreuse de carbone avec une surface de 950 à 2000 m<sup>2</sup>/g capable d'adsorber les substances d'un poids moléculaire compris entre 100 et 1000 daltons. Les études chez les volontaires sains ont montré que le charbon activé était capable d'adsorber certaines substances toxiques présentes dans le tractus gastro-intestinal permettant de limiter leur absorption et leur biodisponibilité [79, 80] ou d'augmenter leur élimination. Pour la plupart des intoxications, les doses ingérées sont faibles, les effets cliniques limités et le risque de décès faible [81]. L'administration de charbon doit donc être considérée lorsqu'il existe un risque toxique avéré et si une quantité significative de toxique est encore présente dans le tube digestif [82, 83].

Une dose unique de charbon peut limiter l'absorption d'un toxique carbo-adsorbable, à condition d'être administrée le plus rapidement possible après l'ingestion et idéalement dans l'heure, son efficacité diminuant avec le temps [79, 82]. Cependant, ce délai semble très restrictif car, d'une part, il est rare que les patients soient admis aussi rapidement et, d'autre part, certaines études ont montré un bénéfice du charbon jusqu'à 4 heures après l'ingestion de toxiques en grande quantité, en termes de diminution des concentrations sériques et de limitation des effets toxiques [84, 85]. L'administration de charbon peut donc être envisagée au delà de ce délai d'une heure, au cas par cas [79, 82].

Les études randomisées sur l'efficacité du charbon activé en comparaison avec une prise en charge symptomatique seule ou une autre technique de décontamination digestive sont de

faible niveau de preuve [83, 86]. Son administration devrait donc être réservée aux intoxications potentiellement graves en complément du traitement symptomatique, même si les études cliniques n'ont pas permis de mettre en évidence un bénéfice en terme de durée de séjour et de mortalité [81, 87, 88].

L'adsorption du toxique par le charbon étant saturable, la dose communément recommandée est celle correspondant à un ratio de 10 :1 entre la quantité de charbon administrée et celle du toxique ingéré, soit une dose de 25 à 100 g chez l'adulte et 1 g/kg chez l'enfant [79, 82].

L'administration répétée de charbon activé peut prévenir l'absorption des toxiques lorsque celle-ci est différée dans le temps [89] et peut en augmenter l'élimination, en adsorbant les toxiques diffusant de la circulation sanguine vers la lumière digestive et interrompant le cycle entéro-hépatique ou entéro-entérique [82, 84, 85]. L'intérêt de cette technique a été démontré, en termes de diminution de la demi-vie d'élimination, pour un nombre limité de molécules dont la carbamazépine, la théophylline, la dapsone, la quinine, le phenobarbital [89–91]. L'administration répétée de charbon peut être considérée en association à l'EER dans certaines indications [90]. L'administration de doses multiples en comparaison à une dose unique pourrait influencer sur la durée de séjour [91]. La dose recommandée, après la première administration, est de 12,5 g/h (équivalent à 50 g/4h et 10 à 25 g/4h chez l'enfant). Le charbon activé est contre-indiqué si les voies aériennes ne sont pas protégées, en cas de chirurgie récente, d'absence d'intégrité du tube digestif et d'ileus. Le charbon a une grande disponibilité, un coût faible et une iatrogénie faible. Les complications sont rares [92]. Les études randomisées n'ont pas mis en évidence de différence significative entre dose unique et multiple, en terme de survenue de vomissements ou de pneumonie d'inhalation [87, 88]. Cependant la compliance des patients est moins bonne pour les doses multiples [93].

### **L'irrigation intestinale :**

L'irrigation intestinale totale (terme anglo-saxon : whole bowel irrigation), utilisant de grandes quantités de polyéthylène glycol pour vider le tube digestif de son contenu est considérée comme une technique alternative d'épuration digestive, pouvant être réalisée en cas d'ingestion de médicaments à libération prolongée, produits non carboadsorbables, ou packs digestifs de drogues illicites [94]. Elle améliorerait l'élimination des toxiques comme le suggèrent quelques études réalisées chez l'animal [95] ou le volontaire sain [96, 97] (avec la

diminution des concentrations plasmatiques et l'augmentation de la clairance corporelle totale).

Sur la base de données de la littérature ne s'appuyant que sur des études rétrospectives non contrôlées, il n'existe à ce jour aucune preuve démontrant l'efficacité de la décontamination digestive par irrigation intestinale totale sur l'évolution clinique d'un patient intoxiqué. Les études disponibles concernent des cas de bodypacking de substances illicites (cocaïne, héroïne, cannabis), des cas d'intoxications par médicaments à libération prolongée ou par des substances non carbo-adsorbables (fer, lithium). Par ailleurs, quelques rapports ont fait état de complications potentiellement graves liées à l'utilisation de cette procédure (troubles digestifs, anaphylaxie, détresse respiratoire, décès). Aussi, son indication éventuelle doit être soigneusement pesée en termes de balance bénéfique/risque au cours d'une intoxication.

### **E. Traitements épurateurs :**

Les manifestations cliniques d'une intoxication volontaire ou accidentelle par une substance médicamenteuse ou drogue récréative sont la conséquence d'une multitude de facteurs qui incluent les propriétés intrinsèques du produit toxique, la dose, la formulation, le mode d'exposition, la co-ingestion d'autres toxiques, mais également l'état de santé préalable du patient. Actuellement, en dépit de ce large éventail de facteurs, la mortalité par intoxication des patients admis aux urgences ou en réanimation est faible, en raison de l'efficacité des traitements de support des fonctions vitales qui prennent largement le pas sur les antidotes ou les techniques d'élimination (incluant l'hémodialyse). Dès lors, l'indication d'une hémodialyse pour une intoxication donnée doit se poser en tenant compte de différents arguments. Il faut initialement évaluer le risque lié à l'exposition en termes de morbi-mortalité, en se basant sur les propriétés du toxique et sur une mesure de l'exposition, en appréciant la dose maximale ingérée et dans certains cas la concentration plasmatique (voir question 2.3). Ensuite, se pose la question de la prévention ou de la réversibilité de la toxicité par un antidote. L'indication d'un traitement par épuration extra-rénale se discute chez un patient qui présente des manifestations cliniques sévères ou risque de les développer, malgré un traitement de support ou spécifique bien conduit, en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques. Le choix de l'hémodialyse sera d'abord guidé par certains critères physicochimiques du toxique pouvant conditionner la capacité de la technique à modifier la toxicocinétique, dont le poids moléculaire (idéalement inférieur à

500 Da), le volume de distribution (idéalement inférieur à 1 L/kg), le taux de liaison aux protéines plasmatiques (idéalement inférieur à 60%) et la clairance endogène (idéalement inférieure à 4 ml/min/kg). Cependant, même si l'hémodialyse peut significativement modifier la cinétique du toxique, les conséquences attendues sur la toxicodynamie (réduction de mortalité, de morbidité ou du nombre et de la gravité des complications) ne sont pas pour autant automatiques. Ainsi, le nombre de molécules candidates à la technique est limité. La littérature scientifique est quasi totalement représentée par des observations cliniques isolées ou des séries limitées de cas, ce qui limite le niveau de preuve. Les études cinétiques, souvent incomplètes, ne permettent pas de répondre effectivement à la question d'un gain net sur la clairance de différents toxiques. En tenant compte de leurs propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques, il paraît licite de discuter une EER au cours des intoxications graves par lithium, metformine, salicylés, phénobarbital, acide valproïque et théophylline. L'indication tiendra compte de la clairance rénale du patient. Pour tous les autres toxiques, une décision au cas par cas devra être prise, en tenant compte des facteurs énumérés ci-dessus.

## **F. Les traitements spécifiques (antidotes) :**

L'efficacité d'un antidote, pour les toxiques fonctionnels (benzodiazépines, opiacés, digitaliques), se manifeste par une amélioration de la symptomatologie clinique ou biologique.

Pour les toxiques lésionnels (paracétamol), l'antidote doit être employé avant l'atteinte organique. Dans le cas contraire, même à dose efficace, il peut n'entraîner aucun effet bénéfique.

L'indication d'un antidote doit être discutée en fonction du bénéfice escompté et du risque iatrogène et la modalité d'administration en fonction de la durée d'action respective du toxique et de l'antidote.

### **1. Flumazénil :**

Le flumazénil est indiqué dans les intoxications isolées aux benzodiazépines et molécules apparentées (zolpidem, zopiclone) avec présence d'un coma nécessitant une assistance ventilatoire. Il permet de limiter le recours à l'intubation en améliorant l'état de vigilance des patients authentiquement intoxiqués par benzodiazépines. Ses effets secondaires majeurs, à savoir la survenue d'un trouble du rythme ventriculaire ou d'une crise convulsive

tonico-clonique, sont rares et principalement rencontrés lors de co-intoxications par antidépresseurs tricycliques ou chez les patients présentant une consommation chronique élevée de benzodiazépines. L'utilisation du flumazénil requiert donc un monitoring continu du patient. Il n'existe aucune étude comparant l'utilisation du flumazénil à l'intubation trachéale en termes de survenue d'une pneumonie d'inhalation. Aussi, si l'indication d'intubation persiste malgré l'utilisation du flumazénil, elle ne peut être différée. La posologie du flumazénil en titration de 0,1 mg toutes les 30 secondes jusqu'à obtention d'un réveil avant relai en intraveineux continu au pousse seringue à une posologie horaire égale à la dose de titration avec surveillance en USC semble sûre. Le réveil obtenu par titration doit permettre d'obtenir un état de vigilance compatible avec une ventilation efficace et la protection des voies aériennes. L'utilisation du flumazénil est contre-indiquée en cas de co-intoxication avec un produit pro-convulsivant ou en cas d'un antécédent connu d'épilepsie.

## **2. Naloxone :**

La naloxone est indiquée dans les intoxications par morphiniques agonistes  $\mu$  préférentiels, agonistes partiels et agonistes-antagonistes. Elle est inefficace sur la buprénorphine. Elle peut être prescrite en cas de coma opiacé ou de troubles de conscience d'étiologie inconnue avec bradypnée et myosis bilatéral. La mortalité dans l'overdose par morphinomimétique est nulle après utilisation de naloxone, dans de nombreuses cohortes de qualité. Son utilisation permet le réveil du patient intoxiqué, la reprise d'une fréquence respiratoire supérieure à 15 mouvements/min (chez l'adulte) et le retour au domicile de patients intoxiqués quelques heures après le début de leur prise en charge. La posologie utilisée en titration est de 0,04 mg (0,01 mg/kg chez l'enfant) toutes les 60 secondes jusqu'à obtention d'un réveil. Sa durée d'action courte (20 à 30 minutes) ne permet habituellement de couvrir que le pic d'effet de l'héroïne et de la morphine à libération immédiate. Un relai en intraveineux continu en pousse seringue avec une dose horaire égale à la demi-dose de titration doit donc être proposé en cas d'intoxication par un autre opioïde (notamment la méthadone) ou un opioïde à libération prolongée et indique alors l'hospitalisation en USC. L'efficacité de la naloxone est contestée dans l'intoxication à la buprénorphine et son utilisation doit être prudente dans l'intoxication au tramadol car il existe une question non résolue quant à la majoration ou non du risque convulsif. Les effets indésirables de la naloxone sont rarissimes et d'imputabilité incertaine, en dehors du risque de syndrome de sevrage en cas d'injection non titrée.

### 3. N-acétylcystéine :

La N-acétylcystéine a prouvé son efficacité pour prévenir l'hépatotoxicité des intoxications par le paracétamol. Une seule étude randomisée a comparé en 1991 la N-acétylcystéine à un placebo chez des sujets présentant une insuffisance hépatique après intoxication au paracétamol et montré un meilleur taux de survie avec la N-acétylcystéine [160]. Depuis, de nombreuses séries de cas et d'études observationnelles ont confirmé son efficacité .

L'utilisation du nomogramme de Rumack & Matthew est largement répandue dans le monde pour déterminer l'indication du traitement par N-acétylcystéine suite à l'ingestion unique d'une surdose de paracétamol . Le seuil de traitement varie selon les pays . Le seuil défini en France et dans la quasi-totalité des autres pays occidentaux (à l'exception du Royaume-Uni et du Danemark) est de 150 mg/L à la quatrième heure post-ingestion . Des données récentes rétrospectives suggèrent qu'il existe des intoxications possiblement létales à des seuils inférieurs à 150 mg/L . En attendant de nouvelles études, portant en particulier sur de nouveaux biomarqueurs, il ne convient pas de modifier le seuil de traitement.

Outre l'ingestion unique à dose toxique, d'autres situations sont particulièrement à risque.

Des ingestions répétées de paracétamol à dose toxique ou des ingestions uniques vues tardivement sont associées à un mauvais pronostic d'après deux études observationnelles .

Les sujets avec une hépatopathie sous-jacente (y compris une stéatose), un alcoolisme chronique ou un traitement inducteur des cytochromes P450 sont plus à risque de toxicité [.

Dans ces situations à risque, la décision d'administrer la N-acétylcystéine à titre préventif doit être plus large, sans s'appuyer nécessairement sur le nomogramme de Rumack & Matthew.

La recherche actuelle porte sur des modalités simplifiées d'administration de la N-acétylcystéine . Une étude randomisée a montré qu'un protocole simplifié permettait de diminuer la fréquence des effets secondaires de la N-acétylcystéine , sans pouvoir se prononcer sur son efficacité par manque de puissance. Deux études observationnelles récentes ont amené des résultats similaires . En l'état actuel des connaissances et en attendant des études de non-infériorité, le schéma dit de Prescott doit être privilégié (150 mg/kg en une heure - dose de charge - suivis de 50 mg/kg en quatre heures puis de 100 mg/kg sur 16 heures par voie veineuse) . Il y a de très fortes chances qu'un protocole simplifié puisse être prochainement recommandé.

Selon les nouvelles recommandations le N-acetyl cysteine doit être administré systématiquement en cas de forte suspicion d'ingestion de paracétamol à doses toxiques sans interpréter la paracétamolémie (sur le nomogramme de Rumack & Matthew), dans les cas suivants :

- Horaire inconnu. Le traitement est poursuivi si la paracétamolémie est non nulle ou les ALAT élevées.
- Facteurs de risque avérés (hépatopathie chronique, carence nutritionnelle). Le traitement est poursuivi si la paracétamolémie est non nulle ou les ALAT élevées.
- -Admission tardive, au-delà de la 24ème heure post-ingestion avec augmentation des ALAT.
- Ingestion répétée de paracétamol à dose suprathérapeutique. Le traitement complet doit être administré et sera poursuivi si élévation des ALAT.

#### **4. Glucagon :**

Le glucagon peut être utilisé précocement dans l'intoxication par bêtabloquants pour son action chronotrope et inotrope positive .

La place du glucagon dans le traitement des intoxications par inhibiteurs calciques n'est pas définie.

Il est proposé de débiter par un bolus de 5–10 mg de glucagon suivi d'une infusion continue de 1–5 mg/h. Il ne peut constituer à lui seul le traitement des complications hémodynamiques de l'intoxication (accord fort).

#### **5. Insuline–glucose :**

Le traitement par insuline–glucose peut être proposé dans l'intoxication aiguë par inhibiteurs calciques, en complément des autres thérapeutiques .

Un schéma proposé pour l'insuline est l'administration d'un bolus de 10 U suivi d'une infusion continue à la vitesse de 0,5 U/kg par heure. Une mesure horaire de la glycémie est indispensable, associée à une surveillance régulière de la kaliémie.

#### **6. Sels de sodium hypertoniques :**

L'administration de sels de sodium hypertoniques (lactate ou bicarbonate de sodium molaire) est indiquée à la phase précoce des intoxications se manifestant par des troubles de la conduction intraventriculaire (QRS élargi) et d'une hypotension. Cela ne peut cependant pas constituer le seul traitement des complications hémodynamiques de ces

intoxications. Un schéma proposé est l'administration de doses fractionnées de 100 à 250 ml de bicarbonate de sodium molaire jusqu'à une dose totale maximale de 750 ml, avec une surveillance de la kaliémie. Les critères d'efficacité sont la correction du QRS et de l'hypotension (accord fort).

### **7. Octréotide :**

L'octréotide peut être prescrit comme antidote des intoxications par les sulfamides hypoglycémisants réfractaires au resucrage.

Un schéma proposé est l'injection sous-cutanée d'octréotide à la dose de 50 à 100 µg toutes les 8–12 heures dès la constatation d'une hypoglycémie résistante à l'administration de glucosé hypertonique, avec une surveillance des glycémies jusqu'au moins 12 heures après la dernière injection (accord fort).

6.10. Anticorps antidigitaliques L'efficacité clinique des Fab antidigitaliques dans les intoxications par les digitaliques est suffisamment prouvée pour abandonner l'utilisation de l'entraînement électrosystolique dans cette indication .

Une neutralisation équimolaire (1 flacon de 80 mg de Fab antidigitaliques neutralise 1 mg de digitalique présent dans l'organisme) est recommandée si présence d'un seul facteur péjoratif suivant (accord fort) :

- arythmie ventriculaire (FV ou TV) ;
- bradycardie sévère inférieure à 40/min résistante à l'injection intraveineuse de 1 mg d'atropine ;
- kaliémie supérieure à 5,5 mmol/l ;
- choc cardiogénique ;
- ou infarctus mésentérique.

### **8. Vitamine B6 (pyridoxine) :**

Le traitement par pyridoxine peut être proposé dans les intoxications à l'isoniazide avec convulsions, en complément des traitements symptomatiques . La posologie utilisée est de 4 à 6 g/j ou d'un gramme de vitamine B6 par gramme d'isoniazide ingéré chez l'adulte (70 mg/kg chez l'enfant), en perfusion dans du glucosé, en 30 minutes. Elle peut être répétée toutes les 30 min jusqu'à l'arrêt des convulsions (accord fort).

### **9. Diazépam :**

Pour les intoxications à la chloroquine, un protocole associant ventilation artificielle, adrénaline et diazépam a montré un effet bénéfique en cas de facteurs de mauvais pronostic

(pression artérielle systolique inférieure à 100 mmHg, QRS supérieure à 0,10 s ou troubles du rythme et/ou de la conduction).

Le diazépam, utilisé seul, n'a pas fait la preuve de son action antidotique dans l'intoxication à la chloroquine.

### **10. Vitamine K :**

La vitamine K est indiquée dans les surdosages accidentels en médicaments antivitamine K (AVK) en cas d'INR supérieur à 5 et avec un accident hémorragique autre que mineur (gingivorragie ou épistaxis provoqué). La posologie proposée est de 1–2 mg de vitamine K1 en i.v. lent (accord fort). Chez les patients traités par AVK, une zone « cible » de l'INR doit être atteinte avec la surveillance de l'INR toutes les 24 heures .

La vitamine K est indiquée dans les intoxications volontaires en médicaments AVK en présence d'un INR supérieur à 5 avec accident hémorragique autre que mineur parmi ces derniers (gingivorragie ou épistaxis provoqué) ou d'un INR > 20 sans manifestation hémorragique.

### Tableau des Principaux antidotes utilisés dans les intoxications aiguës :

| Antidote         | Toxique                              | Indications  |
|------------------|--------------------------------------|--|
| Flumazénil       | Benzodiazépines                      | Coma et/ou insuffisance respiratoire aiguë justifiant une intubation   |
| L-Carnitine      | Acide valproïque                     | -Intoxication grave avec hyperammoniémie ou hyperlactatémie<br>- Concentration plasmatique > 850 mg/L  |
| N-acétylcysteine | Paracétamol                          | -Paracétamolémie au-delà de la ligne à 150 mg/L à H4 (nomogramme de Rumack & Matthew)<br><br>-Facteur de vulnérabilité (hépatopathie chronique, carence nutritionnelle ; poursuite si paracétamolémie non nulle ou élévation des ALAT) ; |
| Naloxone         | Opioides                             | Coma et/ou dépression respiratoire justifiant une intubation   |
| Octréotide       | Sulfamides hypoglycémiants           | Hypoglycémie symptomatique   |
| Vitamine B6      | Isoniazide                           | DSI > 2 g avec convulsions   |
| Vitamine K1      | Anticoagulant de type Antivitamine K | -INR ≥ 6<br>- Et/ou hémorragie grave<br>- Et/ou chirurgie urgente  |

## Partie pratique

### **1. APPROCHE METHODOLOGIQUE :**

#### **Les objectifs de notre étude :**

- Étudier les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des intoxications médicamenteuses aiguës dans le service d'urgence et le service de réanimation de CHU Tlemcen.
- Décrire les classes pharmaceutiques des produits ingérés.
- Décrire les caractéristiques de l'intoxiqué.
- Décrire les caractéristiques de l'intoxication.

#### **Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude épidémiologique à visée descriptive rétrospective allant du 1<sup>er</sup> janvier 2022 au 31 octobre 2023 (80 cas)..

#### **Critères d'inclusion et de non inclusion :**

##### **Critères d'inclusion :**

- Toutes les intoxications admises et enregistrées au niveau de CHU Tlemcen (urgences et réanimation) pour intoxication aiguë médicamenteuse.
- Tous les patients évacués des autres établissements de soin vers CHU Tlemcen pour intoxication aiguë médicamenteuse.

##### **Critères de non inclusion :**

- Les intoxications non médicamenteuses.
- Les patients admis pour intoxication médicamenteuse mais qui ne sont pas enregistrés.

#### **Les paramètres d'études :**

les caractéristiques de l'intoxiqué :

- Le sexe (féminin; masculin;)
- L'âge.

les caractéristiques du toxique et de l'intoxication :

La circonstance (volontaire; accidentelle; non précisée).

Volontaire (suicide; toxicomanie; autre

L'exposition au médicament (unique; chronique; non précisée).

Le type d'intoxication (mono médicamenteuse; poly médicamenteuse ; non précisée).

la classe du médicament

## 2. Résultats :

Durant la période d'étude , 80 cas d'intoxication médicamenteuse ont été déclarés.

### 1. La répartition en fonction du sexe :

|          | Fréquence | Pourcentage |
|----------|-----------|-------------|
| Masculin | 48        | 60%         |
| Féminin  | 32        | 40%         |
| Total    | 80        | 100%        |

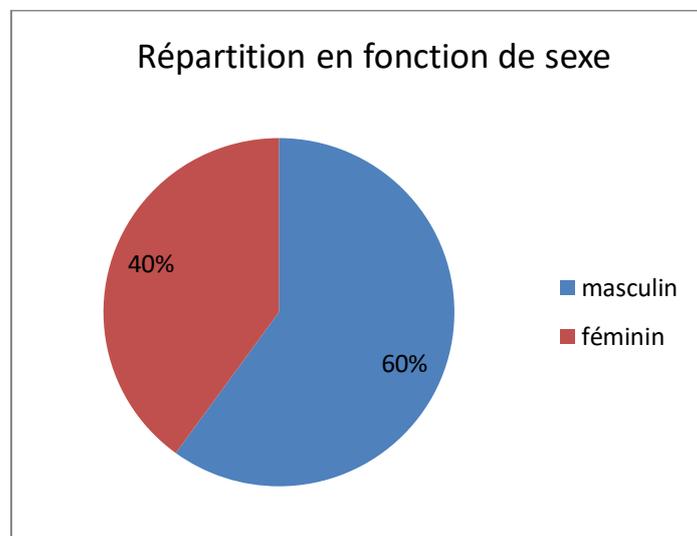


Figure 1

## 2. Répartition des intoxiqués en fonction des tranches d'âge :

| Tranches d'ages | Fréquence | pourcentage |
|-----------------|-----------|-------------|
| Adolescent      | 45        | 56.25%      |
| Adulte          | 33        | 41.25%      |
| Ainé            | 2         | 2.5%        |
| Total           | 80        | 100%        |

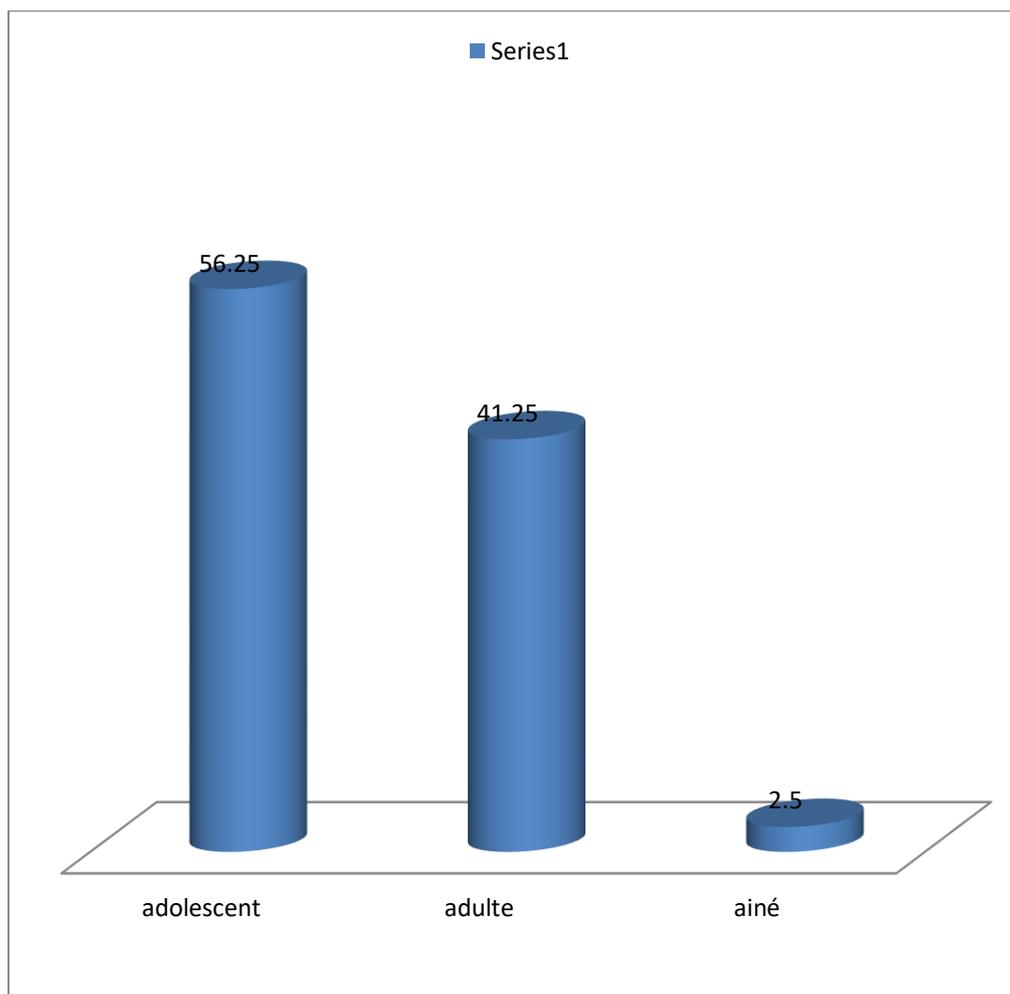


Figure 2

### 3. Répartition des intoxications selon l'association des produits ingérés :

| Type d'intoxication | Fréquence | Pourcentage |
|---------------------|-----------|-------------|
| Monomédicamenteuse  | 39        | 49%         |
| Polymédicamenteuse  | 31        | 39%         |
| Non précisé         | 10        | 12%         |
| Total               | 80        | 100%        |

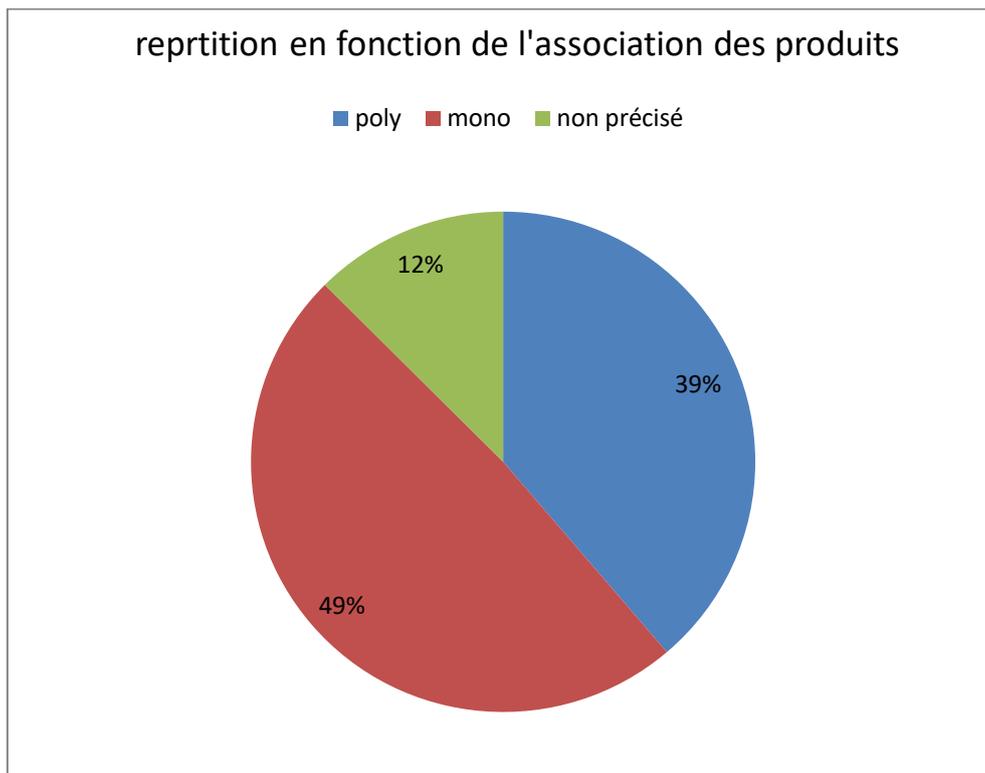


Figure 3

#### 4. Répartition des intoxication selon la ciconstance volontaire :

| Circonstance volontaire | Fréquence | Pourcentage |
|-------------------------|-----------|-------------|
| Suicide                 | 32        | 40%         |
| Toxicomanie             | 36        | 45%         |
| Non édentifié           | 12        | 15%         |
| Total                   | 80        | 100%        |

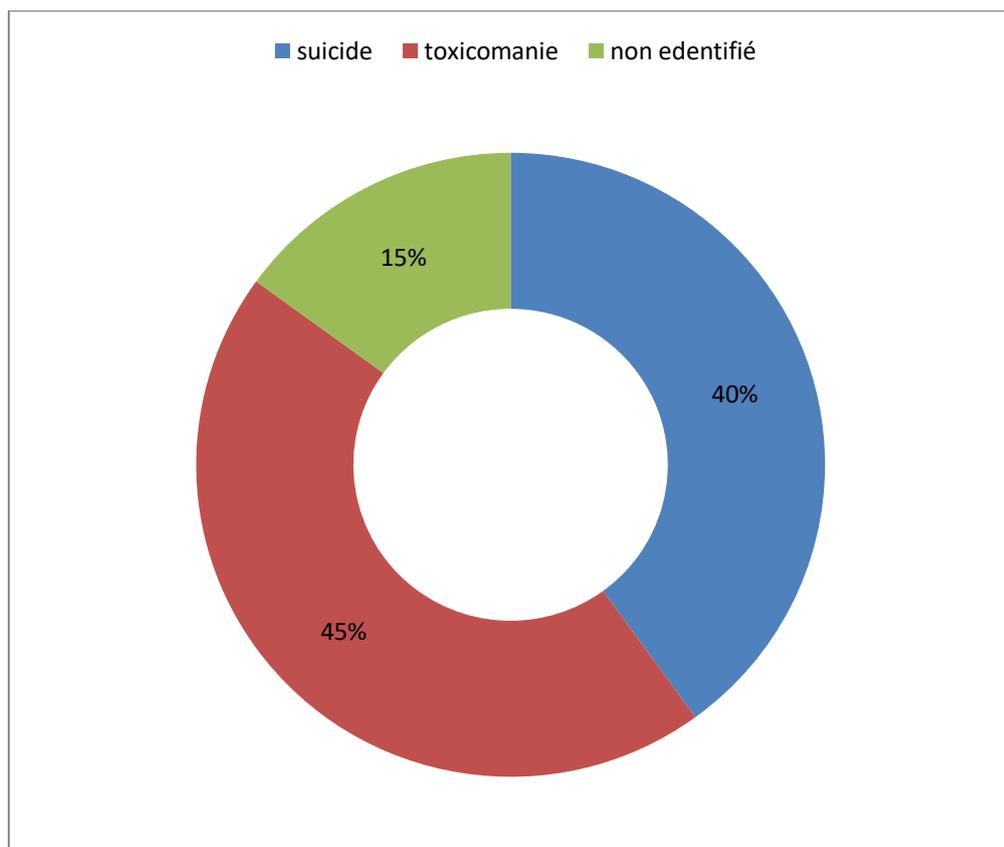


Figure 4

## 5. Répartition des intoxiqués selon l'exposition au médicament :

| Exposition au produit | Fréquence | Pourcentage |
|-----------------------|-----------|-------------|
| unique                | 31        | 39%         |
| chronique             | 31        | 39%         |
| indéterminé           | 18        | 22%         |
| total                 | 80        | 100%        |

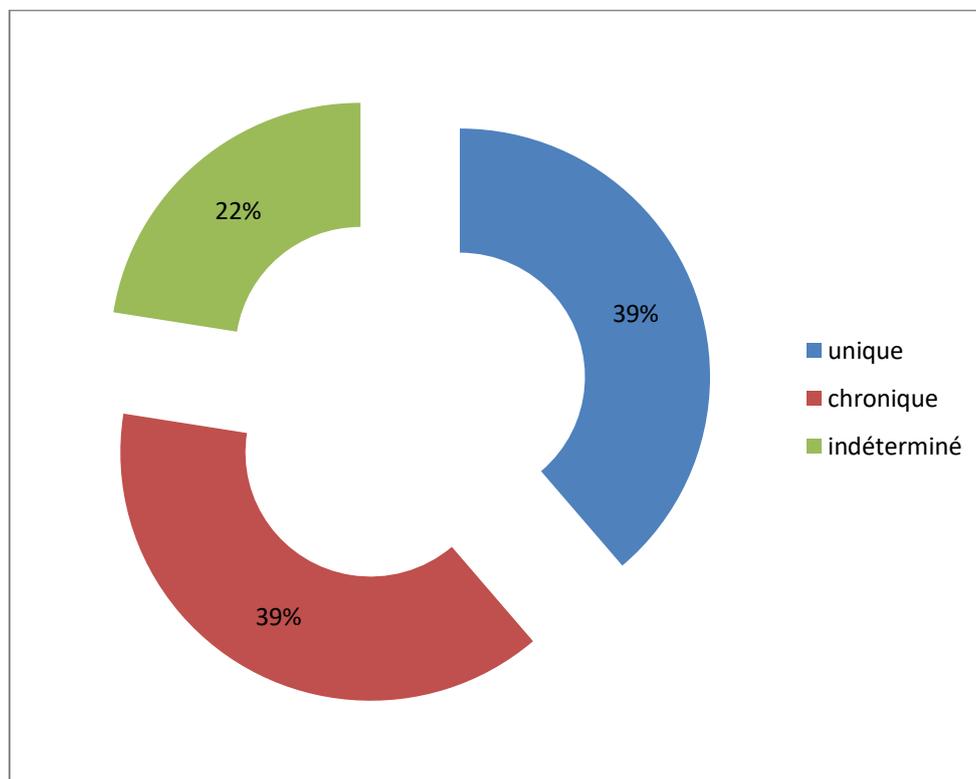


Figure 5

## 6. Répartition des intoxication selon la classe pharmaceutique des produits ingérés :

| Classe pharmaceutique | fréquence | pourcentage |
|-----------------------|-----------|-------------|
| Psychotropes          | 41        | 51%         |
| Opioides              | 12        | 15%         |
| Antipyrétique         | 3         | 4%          |
| Anti-inflamatoires    | 5         | 6%          |
| Cardiotropes          | 6         | 7%          |
| Amphétamines          | 3         | 4%          |
| Non édentifié         | 10        | 13%         |
| Total                 | 80        | 100%        |

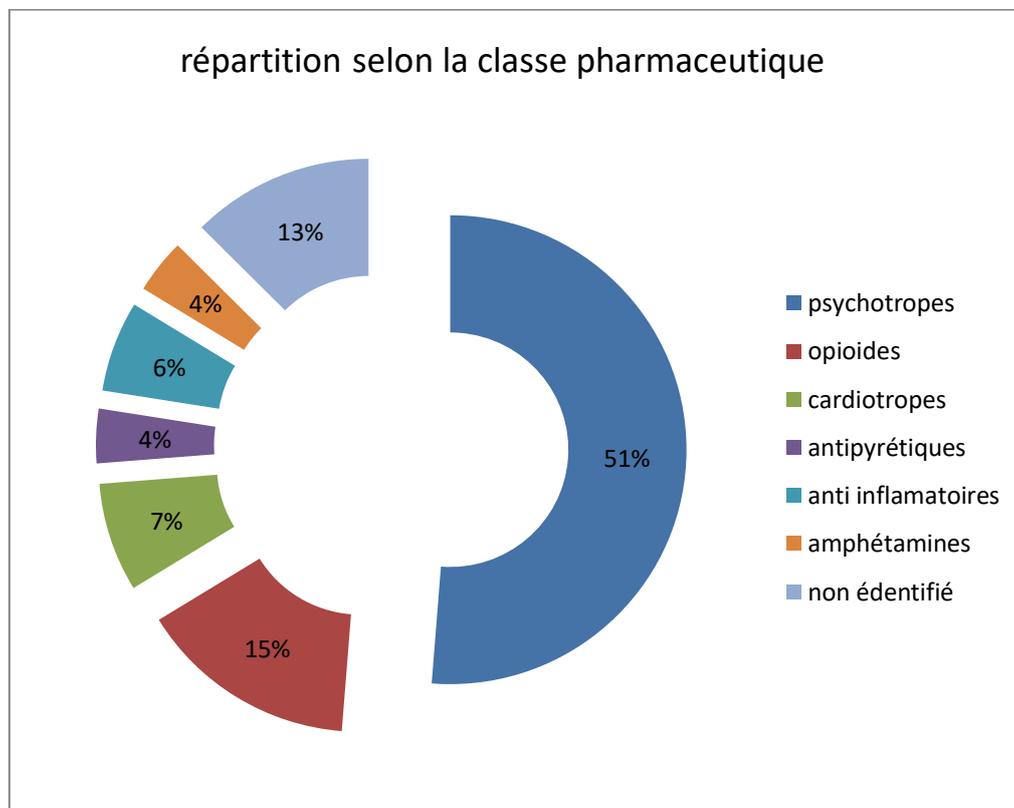


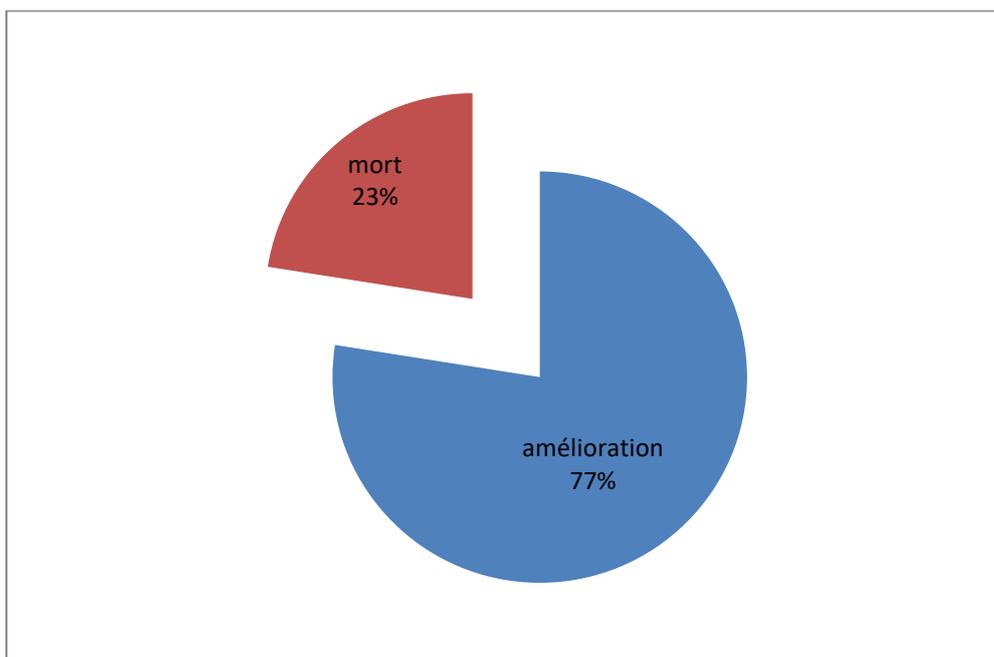
Figure 6

### Les signes clinique :

| Signes cliniques            | Effectif | Pourcentage |
|-----------------------------|----------|-------------|
| Troubles neurologiques      | 24       | 30%         |
| Troubles digestifs          | 40       | 50%         |
| Troubles respiratoires      | 10       | 12.5%       |
| Troubles cardio-vasculaires | 6        | 7.5%        |
| Total                       | 80       | 100%        |

### 7. Répartition selon l'évolution :

| Evolution    | Fréquence | Pourcentage |
|--------------|-----------|-------------|
| Amélioration | 61        | 77%         |
| Mort         | 19        | 23%         |
| Total        | 80        | 100%        |



## DISCUSSION :

Les intoxications aiguës sont un motif fréquent de consultation dans les services d'urgence et d'admission en réanimation. Elles constituent un vrai problème de santé publique.

**5312 cas** d'intoxications médicamenteuses ont été colligés par le centre anti-poisons d'Alger durant l'année 2013, soit **67,2%** de l'ensemble des intoxications (3) .

Selon le bilan annuel du CAP d'Alger de l'année 2016 ; les médicaments sont les produits les plus incriminés sur l'ensemble des intoxications accidentelles et/ou volontaires (avec 6675 cas soit plus des 2/3 des cas d'intoxication d'origine médicamenteuse)

### Les caractéristiques des patients intoxiqués :

Notre étude a montré que les intoxications médicamenteuses touchent les deux sexes dont les hommes sont peu majoritaires (60 % vs 40 %, sex-ratio 1,5) et elles touchent beaucoup plus les adolescents de 17ans à 25ans (56,25%) puis les adultes de 25 ans à 65 ans (41,25 %) puis les aînés (2,5 %).

Le bilan annuel 2012 du CAP d'Alger a montré que la tranche d'âge la plus exposée était les 2-5 ans (âge préscolaire) avec 33,7% et les 19-29 ans avec 23,5%) (16).

L'étude de Sétif 2008-2012 a montré que la majorité des patients étaient dans la tranche d'âge des 16 à 25 ans, le taux était de 31,77%. ;Vient ensuite le groupe des enfants de moins ou égal à 4 ans, avec un taux de 21,17 % (43).

L'étude de Rabat au Maroc 2007-2015 a montré que la majorité était des adultes (42%), une proportion importante (26%) des cas d'intoxications médicamenteuses signalés concernaient des promeneurs âgés de 1 à 4 ans, suivis des adolescents (16%)

Les résultats de cette étude nous permettent de confirmer que dans notre situation, les sujets jeunes étaient les plus susceptibles de souffrir d'intoxication médicamenteuse. Cela s'explique par les difficultés souvent rencontrées durant cette période de la vie, qui peuvent être : échec scolaire, conflits familiaux et sociaux, , chômage, troubles émotionnels, difficultés professionnelles. L'intersection de l'âge et du sexe montre que les adolescents et les jeunes enfants de sexe masculin sont les plus touchés.

## Les caractéristiques des intoxications et du toxique :

L'intoxication médicamenteuse aiguë est un motif fréquent d'hospitalisation dans le CHU de Tlemcen L'étude épidémiologique réalisée a montré que 40 % des intoxications aiguës étaient volontaires (suicide), et 45 % sont des toxicomanes.

Au Maroc, une étude descriptive rétrospective menée par le CAPM des cas rapportés entre 1980 et 2005 a révélé que 3840 tentatives de suicide dans un groupe de 5947 cas 117 cas d'intoxication volontaire ont été déclarés et l'intoxication médicamenteuse reste la forme de suicide la plus fréquente au Maroc.

Au Tunisie une étude a montré que les intoxications médicamenteuses étaient le moyen le plus fréquemment utilisé, particulièrement par les suicidants du sexe féminin (58,5 % *Versus* 35,1 % ;  $p = 0,07$ ). Par ailleurs, 42,1 % des suicidants à répétition ont utilisé le même moyen lors des différentes tentatives de suicide.

En France le SAMU de Guyane a rapporté en 2005 que les intoxications aiguës étaient dans un but d'autolyse dans 58,8% des cas et accidentelles dans 34,1% des cas .

39 % des intoxiqués n'ont été exposés qu'une seule fois, et 39 % ont déclaré une intoxication chronique .

La plupart des gens (49%) sont intoxiqués par un seul médicament, 39% des cas sont polymédicamenteuses, 12% ne sont pas identifiés.

D'après le rapport annuel du CAP Alger pour 2012 ; L'intoxication poly-médicamenteuse représentait 21,4% du total des cas d'intoxication médicamenteuse (16). Au Maroc, les résultats ont montré que 92 % étaient mono-médicamenteuses .

La moitié des intoxications médicamenteuses sont causées par des médicaments agissant sur le système nerveux, principalement des psychotropes(51%) puis opioïdes(15%), cardiotropes(7%), anti inflammatoires(6%), antipyrétique(4%), amphétamines(4%).

Selon le rapport annuel 2013 du CAP Alger, des psychotropes ont été utilisés dans 35 % .

Au Maroc, le principal groupe utilisé dans les intoxications est représenté par les médicaments du système nerveux, suivis des médicaments du système respiratoire. Les médicaments les plus couramment retrouvés sont les psychotropes et les antalgiques .

Cela peut s'expliquer par la disponibilité et la facilité d'accès à certains médicaments au marché noir; largement utilisés chez les toxicomanes; De plus, la présence d'antécédents

psychologiques ou psychiatriques sous traitement chez certains patients utilisant leurs propres médicaments pour s'autodétruire.

### **Antécédents**

Les problèmes psychiatriques sont fréquemment présents dans les antécédents des patients intoxiqués, expliquant l'impulsivité et la fragilité qui ont conduit à l'acte d'intoxication.

Dans une étude faite au Tunisie, une histoire psychiatrique personnelle ou familiale chargée était plus fréquemment constatée chez les suicidants (intoxication volontaire). La présence d'antécédents familiaux psychiatriques est considérée par plusieurs auteurs (6, 13, 21) comme étant un facteur important de risque suicidaire. Il s'agit essentiellement d'antécédents de dépression et de toxicomanie.

Des scores élevés de dépression étaient constatés chez les suicidants à répétition. Un résultat similaire a été rapporté par Stewart *et al.* (33) plaidant en faveur du rôle des symptômes dépressifs dans le déterminisme des intoxications médicamenteuses volontaire.

### **Selon la clinique**

Le tableau clinique était très variable en fonction du produit toxique.

- Les principaux signes retrouvés sont des troubles digestifs dans 50% de l'ensemble des signes cliniques avec essentiellement des douleurs abdominales, vomissements, diarrhée.

- Les troubles neurologiques et neuro-végétatifs étaient présents dans 30% de l'ensemble des signes cliniques dominés par altération de la conscience.

- Les troubles respiratoires dans 12.5% de l'ensemble des signes cliniques et dominés par hypersécrétions bronchiques et polypnée.

- Les troubles cardio-circulatoires dans 7.5% de l'ensemble des signes cliniques et dominés par la tachycardie.

### **Évolution**

L'évolution était favorable chez 77% des cas. Ces patients ont été adressés par la suite au service de psychiatrie pour complément de la prise en charge .

Au cours de notre étude une létalité de 23%.

Les Résultats d'une étude rétrospective sur une période de 5 ans et 3 mois incluant tous les patients admis pour des intoxications aiguës en service de réanimation polyvalente du Centre Hospitalier Régional Al Farabi d'Oujda au Maroc : 121 malades ont été colligés parmi 4 493 hospitalisations (avec une fréquence de 2,7 %), dont 60 femmes et 61 hommes, ce qui fait un sexe ratio de 1. La moyenne d'âge était de 30 ans. Les intoxications étaient dans un but suicidaire dans 61,15 % des cas. Les toxiques les plus incriminés étaient : les médicaments dans 32 %, les envenimements (vipérines et scorpioniques) dans 18 % des cas, les produits organophosphorés dans 16 % des cas, et la paraphénylène diamine (PPD) dans 13 % des cas.

Une étude rétrospective portant sur 575 patients victimes d'une IAM, admis dans l'unité d'hospitalisation des urgences de Sfax-Tunisie, colligés sur une période de 2 ans.

**Résultats :** L'âge moyen a été de  $20 \pm 4$  ans avec une prédominance féminine (68,2 %).

L'IAM a été volontaire dans 71,7 % et accidentelle dans 28,3 %. L'intoxication volontaire a été en rapport avec un conflit familial dans 55,7 %. Nous avons noté la fréquence des sujets en chômage (30,5 %), et celle des étudiants (26,5 %). Les classes pharmacologiques les plus utilisées ont été les benzodiazépines (BZD) 22,6 % et les antalgiques (paracétamol, salicylés, non opiacés) (16,4 %). L'intoxication poly-médicamenteuse a été observée dans 25,4 %. L'association n'a pas dépassé 2 médicaments dans 15,7 %. L'association la plus fréquente a été BZD + ATD (3,1 %). 12 patients soit 2,1 % ont associé un toxique autre que médicament surtout l'alcool (1,1 %). 9,2 % des cas ont eu des antécédents d'IAM ou à un autre toxique. Les ATCD retenus ont été surtout d'ordre neuropsychique. (23,6 %). Sur le plan clinique : 10 intoxiqués (1,7 %) ont été admis dans un état de coma (GCS < 8). Une anomalie pupillaire a été observée dans 5,4 % et des convulsions dans 0,7 %. L'état de choc a été observé dans 0,3 %, la dyspnée dans 1,7 % et la cyanose dans 0,3 %. Les troubles digestifs ont été présents dans 38,3 %. La douleur abdominale a été la plus fréquente (33 %). Une acidose métabolique a été observée dans 41,3 %. La radiographie du thorax s'est révélée anormale dans 3,1 %. L'ECG a été anormal dans 12,5 %. Un ASP puis une FOGD ont été pratiqués chez 3 patients (0,5 %). Ces examens se sont révélés normaux. Une échographie obstétricale a été réalisée chez 8 femmes enceintes (1,4 %). La TDM cérébrale a été réalisée chez 5 intoxiqués (0,9 %). Les indications ont été un tableau d'un coma traumatique associé pour 3 patients et une complication neurologique secondaire pour 2 patients. Les TDM ont été normaux. La ventilation mécanique a été indiquée dans 2,4 %. 9,2 % ont eu un lavage gastrique. 41,8 %

ont été mis sous charbon activé. La durée moyenne de séjour : 22,2 heures. Aucun décès n'a été noté.

### **3. Conclusion :**

Les intoxications aiguës représentent un grand problème de santé publique, leur nombre est en Constante augmentation. Pour cela on a mené une étude rétrospective intéressant 80 cas d'intoxication médicamenteuse au niveau de CHU Tlemcen durant la période de Janvier 2022 –Octobre 2023 afin de déterminer le profil épidémiologique de ces intoxications.

Ce travail permet d'avoir une idée initiale sur les intoxications médicamenteuses. Le jeune adulte de sexe masculin est le plus touché à cause des fléaux socioéconomiques et les caractéristiques physiques et psychologiques respectivement. Les IM sont majoritairement volontaires chez les adultes dont le suicide, Le tableau clinique est dominé par les troubles digestifs dans notre contexte.

L'évolution est favorable dans la majorité des cas avec une faible létalité hospitalière.

## **viii. Bibliographie :**

1. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2009 ; 47 : 911-1084
2. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Dart RC. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. *Clin Toxicol.* 2011; 49(10): 910–941.
3. Centre antipoison de Lille et centre de toxicovigilance de Lille. Épidémiologie des intoxications en France. <http://cap.chru-lille.fr/PS/rapport/chiffres/pdf-bilan-cap1998.pdf>.
4. Weidmann B, Rauber-Lüthy C, Kupferschmidt H. Intoxications en Suisse. *Bull Med Suisses.* 2006; 87: 2.
5. Vermes A, Roelofsen EE, Sabadi G, Van den Berg B, de Quelrij M, Vulto A.G. Intoxication with therapeutic and illicit drug substances and hospital admission to a Dutch University Hospital. *Netherland J Med.* 2003; 61(5): 168–172.
6. Seydaoglu G, Satar S, Alparslan N. Frequency and mortality risk factors of acute adult poisoning in Adana, Turkey, 1997–2002. *Mt Sinai J Med.* 2005; 72(6): 393–401.
7. Eddleston M, Sudarshan K, Senthikumaran M, Reginald K, Karallidde L, Senathra L, De Silva D, Sherrif MHR, Buckley NA, Gunnel D. Pattern of hospital transfer for self poisoned patients in rural Sri Lanka: implications for estimating the incidence of self poisoning in the developing world. *Bulletin of the WHO*, April 2006, 84(4): 276–282.
8. Mehmet K, Murat S, Nazim D, Husnu K. Admission to an adult intensive care unit for poisoning: a review of 230 cases. *Crit Care.* 2003; 7(Suppl. 2): P243.
9. Pal Singh V, Sharma BR, Harish D, Vij K. A ten years study of poisoning cases in a tertiary hospital. *Ind Internet J Foren Med Toxicol.* 2004; 2(1). <http://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:iijfnt&volume=2&issue=1&article=001>.
10. Routley V, Ashby K, Lough J. Adult poisoning overview. *Victoria Injury Surveillance System.* 1999; 39: 1–20.
11. Güven M, Sungur M, Tanriverdi F, Eser B, Kekeç Z. Evaluation of the patients with acute intoxication. *Turk J Med Sci.* 2002; 32(2): 169–172.
12. Le Pont F, Letrilliart L, Massari V, Dorléans Y, Thomas G, Flahault A. Suicide and attempted suicide in France: results of a general practice sentinel network, 1999-2001. *Br J Gen Pract.* 2004; 54(501), 282–284.
13. Greene L, Dargan PI, Jones AL. Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell. *Postgrad Med J.* 2005; 81(954): 204–216.

14. Deye N, Mégarbane B, Guerrier G, Baud F. Peut-on définir le choc cardiogénique réfractaire au cours des intoxications aiguës ? *Réanimation*. 2005, 14: 736–747.
15. Denaro CP, Benowitz NL. Poisoning due to class 1b antiarrhythmic drugs lignocaine, mexiletine, and tocainide. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989, 4 : 412-428.
16. Jaeger A, Sauder Ph. Les intoxications par les antiarythmiques de la classe I. *In : Les intoxication aiguës*. Danel V, Barriot P eds, Arnette, 1993 : 359-373.
17. Jaeger A, Sauder Ph, Tempe JD, Mantz JM. Intoxications aiguës par le disopyramide. Étude multicentrique de 106 observations. *Nouv Presse Med* 1981, 10 : 2883-2887.
18. Giudicelli JF, Witchitz S. Les bêtabloquants. *In : Pharmacologie clinique. Bases de la thérapeutique*. [Giroud JP, Mathé G, Meyniel G eds. Expansion Scientifique, Paris, 1988 : 300-331.
19. Cariou A, Taboulet P. Réanimation des intoxications aiguës par bêtabloquants. *In : Réanimation des intoxications aiguës*. Baud F ed., Masson, Paris, 1995 : 131-139.
20. Fleckenstein A. The calcium channel of the heart. *Ann N Y Acad Sci* 1988, 522 : 1-15.
21. Jaeger A, Sauder Ph. Les intoxications par les antiarythmiques de la classe I. *In : Les intoxication aiguës*. Danel V, Barriot P eds, Arnette, 1993 : 359-373.
22. Sauder Ph, Jaeger A. Intoxications par les inhibiteurs calciques. *In : Les intoxication aiguës*. Danel V, Barriot P eds, Arnette, 1993 : 375-388
23. Manini AF, Hoffman RS, Stimmel B, Vlahov D, (2015) Clinical risk factors for in-hospital adverse cardiovascular events after acute drug overdose. *Acad Emerg Med* 22: 499–507
24. Manini AF, Nair AP, Vedanthan R, Vlahov D, Hoffman RS, (2017) Validation of the Prognostic Utility of the Electrocardiogram for Acute Drug Overdose. *J Am Heart Assoc*. doi: 10.1161/JAHA.116.004320
25. Manini AF, Nelson LS, Skolnick AH, Slater W, Hoffman RS, (2010) Electrocardiographic predictors of adverse cardiovascular events in suspected poisoning. *J Med Toxicol* 6: 106–115
26. Beaune S, Juvin P, Beauchet A, Casalino E, Megarbane B, (2016) Deliberate drug poisonings admitted to an emergency department in Paris area - a descriptive study and assessment of risk factors for intensive care admission. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20: 1174–1179
27. Novack V, Jotkowitz A, Delgado J, Novack L, Elbaz G, Shleyfer E, Barski L, Porath A, (2006) General characteristics of hospitalized patients after deliberate self-poisoning and risk factors for intensive care admission. *European journal of internal medicine* 17: 485–9
28. Deliberate Drug Poisoning with Slight Symptoms on Admission: Are there Predictive Factors for Intensive Care Unit Referral? A three-year Retrospective Study - Maignan - 2014 - Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology - Wiley Online Library.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcpt.12132>. Accessed 17 Sep 2019

29. Brandenburg R, Brinkman S, de Keizer NF, Kesecioglu J, Meulenbelt J, de Lange DW, (2017) The need for ICU admission in intoxicated patients: a prediction model. *Clin Toxicol (Phila)* 55: 4–11
30. Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PI, Friesen M, Gosselin S, Hoffman RS, Lavergne V, Nolin TD, Ghannoum M, EXTRIP Workgroup, (2015) Extracorporeal Treatment for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 875–887
31. Juurlink DN, Gosselin S, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS, EXTRIP Workgroup, (2015) Extracorporeal Treatment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup. *Ann Emerg Med* 66: 165–181
32. Vodovar D, Balkhi SE, Curis E, Deye N, Mégarbane B, (2016) Lithium poisoning in the intensive care unit: predictive factors of severity and indications for extracorporeal toxin removal to improve outcome. *Clinical Toxicology* 54: 615–623
33. Masson R, Colas V, Parienti J-J, Lehoux P, Massetti M, Charbonneau P, Saulnier F, Daubin C, (2012) A comparison of survival with and without extracorporeal life support treatment for severe poisoning due to drug intoxication. *Resuscitation* 83: 1413–1417
34. Mégarbane B, Leprince P, Deye N, Résière D, Guerrier G, Rettab S, Théodore J, Karyo S, Gandjbakhch I, Baud FJ, (2007) Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest. *Intensive Care Med* 33: 758–764
35. Cook R, Allcock R, Johnston M, (2008) Self-poisoning: current trends and practice in a U.K. teaching hospital. *Clin Med (Lond)* 8: 37–40
36. Prescott K, Stratton R, Freyer A, Hall I, Le Jeune I, (2009) Detailed analyses of self-poisoning episodes presenting to a large regional teaching hospital in the UK. *Br J Clin Pharmacol* 68: 260–268
37. Hendrix L, Verelst S, Desruelles D, Gillet J-B, (2013) Deliberate self-poisoning: characteristics of patients and impact on the emergency department of a large university hospital. *Emerg Med J* 30: e9
38. Rasimas JJ, Sinclair CM, (2017) Assessment and Management of Toxidromes in the Critical Care Unit. *Crit Care Clin* 33: 521–541
39. Spiller HA, Griffith JRK, (2009) Increasing burden of pill identification requests to US Poison Centers. *Clin Toxicol (Phila)* 47: 253–255
40. Beauchamp GA, Hendrickson RG, Hatten BW, Toxicology Investigators Consortium (ToxIC), (2016) Endotracheal Intubation for Toxicologic Exposures: A Retrospective Review of Toxicology Investigators Consortium (ToxIC) Cases. *J Emerg Med* 51: 382-388.e11
41. Hua A, Haight S, Hoffman RS, Manini AF, (2017) Endotracheal Intubation after Acute Drug Overdoses: Incidence, Complications, and Risk Factors. *J Emerg Med* 52: 59–65
42. Cosgrove JF, Gascoigne AD, (1999) Inadequate assessment of the airway and ventilation in acute poisoning. A need for improved education? *Resuscitation* 40: 161–164

43. Heard K, Bebarta VS, (2004) Reliability of the Glasgow Coma Scale for the emergency department evaluation of poisoned patients. *Hum Exp Toxicol* 23: 197–200
44. Adnet F, Baud F, (1996) Relation between Glasgow Coma Scale and aspiration pneumonia. *The Lancet* 348: 123–124
45. Moulton C, Pennycook A, Makower R, (1991) Relation between Glasgow coma scale and the gag reflex. *BMJ* 303: 1240–1241
46. Moulton C, Pennycook AG, (1994) Relation between Glasgow coma score and cough reflex. *The Lancet* 343: 1261–1262
47. Christ A, Arranto CA, Schindler C, Klima T, Hunziker PR, Siegemund M, Marsch SC, Eriksson U, Mueller C, (2006) Incidence, risk factors, and outcome of aspiration pneumonitis in ICU overdose patients. *Intensive Care Med* 32: 1423–1427
48. Isbister GK, Downes F, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM, (2004) Aspiration pneumonitis in an overdose population: frequency, predictors, and outcomes. *Crit Care Med* 32: 88–93
49. Adnet F, Borron SW, Finot MA, Minadeo J, Baud FJ, (1999) Relation of body position at the time of discovery with suspected aspiration pneumonia in poisoned comatose patients. *Crit Care Med* 27: 745–748
50. Liisanantti J, Kaukoranta P, Martikainen M, Ala-Kokko T, (2003) Aspiration pneumonia following severe self-poisoning. *Resuscitation* 56: 49–53
51. Stolbach AI, Hoffman RS, Nelson LS, (2008) Mechanical ventilation was associated with acidemia in a case series of salicylate-poisoned patients. *Acad Emerg Med* 15: 866–869
52. Adnet F, Minadeo JP, Finot MA, Borron SW, Fauconnier V, Lapandry C, Baud FJ, (1998) A survey of sedation protocols used for emergency endotracheal intubation in poisoned patients in the French prehospital medical system. *Eur J Emerg Med* 5: 415–419
53. Adnet F, Borron SW, Finot M-A, Lapandry C, Baud FJ, (1998) Intubation Difficulty in Poisoned Patients: Association with Initial Glasgow Coma Scale Score. *Academic Emergency Medicine* 5: 123–127
54. Deye N, Megarbane B, Baud F, (2009) Insuffisance circulatoire aiguë toxique. In: *Insuffisance circulatoire aiguë*. Elsevier SAS, pp 549–88
55. Antonelli M, Levy M, Andrews PJD, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, Meduri GU, Moreno RP, Putensen C, Stewart T, Torres A, (2007) Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. *Intensive Care Med* 33: 575–590
56. Lévy B, Bastien O, Bendjelid K, Cariou A, Chouihed T, Combes A, Mebazaa A, Mégarbane B, Plaisance P, Ouattara A, Spaulding C, Teboul J-L, Vanhuyse F, Boulain T, Kuteifan K, (2014) Prise en charge du choc cardiogénique chez l'adulte. *Réanimation* 23: 548–557

57. Levy MM, Evans LE, Rhodes A, (2018) The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med* 46: 997–1000
58. St-Onge M, Dubé P-A, Gosselin S, Guimont C, Godwin J, Archambault PM, Chauny J-M, Frenette AJ, Darveau M, Le Sage N, Poitras J, Provencher J, Juurlink DN, Blais R, (2014) Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)* 52: 926–944
59. St-Onge M, Anseeuw K, Cantrell FL, Gilchrist IC, Hantson P, Bailey B, Lavergne V, Gosselin S, Kerns W, Laliberté M, Lavonas EJ, Juurlink DN, Muscedere J, Yang C-C, Sinuff T, Rieder M, Mégarbane B, (2017) Experts Consensus Recommendations for the Management of Calcium Channel Blocker Poisoning in Adults. *Crit Care Med* 45: e306–e315
60. Albertson TE, Dawson A, de Latorre F, Hoffman RS, Hollander JE, Jaeger A, Kerns WR, Martin TG, Ross MP, American Heart Association, International Liaison Committee on Resuscitation, (2001) TOX-ACLS: toxicologic-oriented advanced cardiac life support. *Ann Emerg Med* 37: S78-90
61. Deye N, Mohebbi-Amolli A, Cholley B, Baud F, (20
62. Blake DR, Bramble MG, (1978) Is there excessive use of gastric lavage in the treatment of self-poisoning? *Lancet* 2: 1362–1364
63. Pond SM, Lewis-Driver DJ, Williams GM, Green AC, Stevenson NW, (1995) Gastric emptying in acute overdose: a prospective randomised controlled trial. *Med J Aust* 163: 345–349
64. Douglas RJ, Louey D, (2018) No place for gastric lavage in the acute management of poisonings with a charcoal-responsive substance. *Intern Med J* 48: 1010–1011
65. Vale JA, (1997) Position statement: gastric lavage. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 35: 711–719
66. Vale JA, Kulig K, American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, (2004) Position paper: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* 42: 933–943
67. Vale A, (2016) Reducing absorption and increasing elimination. *Medicine* 44: 99–100
68. Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, Bedry R, Erdman A, Höjer J, Mégarbane B, Thanacoody R, Caravati EM, American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, (2013) Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol (Phila)* 51: 140–146
69. Bond GR, (2002) The role of activated charcoal and gastric emptying in gastrointestinal decontamination: a state-of-the-art review. *Ann Emerg Med* 39: 273–286
70. Rana MN, Tangpong J, Rahman MdM, (2018) Toxicodynamics of Lead, Cadmium, Mercury and Arsenic- induced kidney toxicity and treatment strategy: A mini review. *Toxicol Rep* 5: 704–713
71. Waring WS, (2017) The acute management of poisoning. *Medicine* 45: 104–109

72. Eddleston M, Juszczak E, Buckley N, (2003) Does gastric lavage really push poisons beyond the pylorus: a systematic review of the evidence. Centre for Reviews and Dissemination (UK)
73. Miyauchi M, Hayashida M, Yokota H, (2015) Evaluation of residual toxic substances in the stomach using upper gastrointestinal endoscopy for management of patients with oral drug overdose on admission: a prospective, observational study. *Medicine (Baltimore)* 94: e463
74. Dear JW, Bateman DN, (2016) Antidepressants. *Medicine* 135–7
75. Sauder P, Berton C, Levenes H, Flasch F, Kopferschmitt J, (1993) Efficacité toxicocinétique du lavage gastrique. *Rean Urg* 202–9
76. Claudet I, Tournou C, (2018) Spécificités des intoxications médicamenteuses chez le jeune enfant. La mère et l'enfant
77. Eddleston M, Haggalla S, Reginald K, Sudarshan K, Senthilkumaran M, Karalliedde L, Ariaratnam A, Sheriff MHR, Warrell DA, Buckley NA, (2007) The hazards of gastric lavage for intentional self-poisoning in a resource poor location. *Clin Toxicol (Phila)* 45: 136–143
78. Wheeler-Usher DH, Wanke LA, Bayer MJ, (1986) Gastric emptying. Risk versus benefit in the treatment of acute poisoning. *Med Toxicol* 1: 142–153
79. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA, American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, (2005) Position paper: Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol (Phila)* 43: 61–87
80. Jürgens G, Hoegberg LCG, Graudal NA, (2009) The effect of activated charcoal on drug exposure in healthy volunteers: a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 85: 501–505
81. Isbister GK, Kumar VVP, (2011) Indications for single-dose activated charcoal administration in acute overdose. *Curr Opin Crit Care* 17: 351–357
82. Bonilla-Velez J, Bonilla-Velez J, Marin-Cuero DJ, Marin-Cuero DJ, (2017) The Use of Activated Charcoal for Acute Poisonings. *International Journal of Medical Students* 5: 45–52
83. Merigian KS, Blaho KE, (2002) Single-dose oral activated charcoal in the treatment of the self-poisoned patient: a prospective, randomized, controlled trial. *Am J Ther* 9: 301–308
84. Chiew AL, Isbister GK, Kirby KA, Page CB, Chan BSH, Buckley NA, (2017) Massive paracetamol overdose: an observational study of the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM-2). *Clin Toxicol (Phila)* 55: 1055–1065
85. Isbister GK, Friberg LE, Stokes B, Buckley NA, Lee C, Gunja N, Brown SG, MacDonald E, Graudins A, Holdgate A, Duffull SB, (2007) Activated charcoal decreases the risk of QT prolongation after citalopram overdose. *Ann Emerg Med* 50: 593–600, 600.e1–46
86. Avau B, Borra V, Vanhove A-C, Vandekerckhove P, De Paepe P, De Buck E, (2018) First aid interventions by laypeople for acute oral poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 12: CD013230

87. Cooper GM, Le Couteur DG, Richardson D, Buckley NA, (2005) A randomized clinical trial of activated charcoal for the routine management of oral drug overdose. *QJM* 98: 655–660
88. Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, Jeganathan K, Jayamanne S, Sheriff MR, Warrell DA, Ox-Col Poisoning Study collaborators, (2008) Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 371: 579–587
89. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. American Academy of Cli... - PubMed - NCBI.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10584586>. Accessed 17 Sep 2019
90. Ghannoum M, Wiegand TJ, Liu KD, Calello DP, Godin M, Lavergne V, Gosselin S, Nolin TD, Hoffman RS, EXTRIP workgroup, (2015) Extracorporeal treatment for theophylline poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 53: 215–229
91. Behnoush B, Bazmi E, Taghaddosinejad F, (2009) Carbamazepine Poisoning and Effect of Multiple-Dose Activated Charcoal. *Acta Medica Iranica* 9–14
92. Dorrington CL, Johnson DW, Brant R, Multiple Dose Activated Charcoal Complication Study Group, (2003) The frequency of complications associated with the use of multiple-dose activated charcoal. *Ann Emerg Med* 41: 370–377
93. Mohamed F, Sooriyarachchi MR, Senarathna L, Azhar S, Sheriff MH, Buckley NA, Eddleston M, (2007) Compliance for single and multiple dose regimens of superactivated charcoal: a prospective study of patients in a clinical trial. *Clin Toxicol (Phila)* 45: 132–135
94. Thanacoody R, Caravati EM, Troutman B, Höjer J, Benson B, Hoppu K, Erdman A, Bedry R, Mégarbane B, (2015) Position paper update: whole bowel irrigation for gastrointestinal decontamination of overdose patients. *Clin Toxicol (Phila)* 53: 5–12
95. Efficacy of Whole Bowel Irrigation Using Solutions with or without Adsorbent in the Removal of Paraquat in Dogs - Taro Mizutani, Mamoru Yamashita, Naomitsu Okubo, Makoto Tanaka, Hiroshi Naito, 1992. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/096032719201100610>. Accessed 17 Sep 2019
96. Tenenbein M, Cohen S, Sitar DS, (1987) Whole bowel irrigation as a decontamination procedure after acute drug overdose. *Arch Intern Med* 147: 905–907
97. Kirshenbaum LA, Mathews SC, Sitar DS, Tenenbein M, (1989) Whole-bowel irrigation versus activated charcoal in sorbitol for the ingestion of modified-release pharmaceuticals. *Clin Pharmacol Ther* 46: 264–271

