

Bulletin de veille sanitaire — N° 17 - mai 2015 Les intoxications aiguës en Île-de-France



EDITORIAL

Dr Stéphanie VANDENTORREN, responsable de la Cellule de l'InVS en Régions (Cire) Île-de-France Champagne Ardenne, InVS

Dr Anne CASTOT-VILLEPELET, responsable de la Cellule de coordination des vigilances, Agence Régionale de Santé (ARS) Île-de-France

Dr Robert GARNIER, chef de service du Centre Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) de Paris, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

Dès 2009, alors que la toxicovigilance était une mission pilotée par l'InVS, la Cellule de l'InVS en Régions (Cire) en Île-de-France Champagne-Ardenne et le Centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de Paris ont mis en place un programme collaboratif pour la constitution d'un tableau de bord régional des intoxications aiguës humaines dans la région. Ce projet résultait d'une série de constatations : a) les centres antipoison sont les meilleurs observatoires disponibles des intoxications aiguës humaines ; b) cependant, du fait des évolutions de l'organisation du système sanitaire français, au cours des dernières décennies, les intoxications aiguës bénignes et fréquentes, prises en charge par les centres 15 et les services d'accueil des urgences, sont probablement sous-déclarées aux centres antipoison ; c'est également le cas des intoxications graves, prises en charge par des services spécialisés (réanimation, chirurgie digestive ou thoracique...) ; c) les décès résultant d'une intoxication échappent au système de santé (et en particulier, aux centres antipoison), quand ils surviennent en dehors d'un établissement de soins. Pour corriger ces écueils, l'InVS et le CAPTV ont mené une expérimentation impliquant l'unité de toxicovigilance du Département santé environnement (DSE) et la Cire en associant divers partenaires. Ces partenaires sont : le service d'accueil des urgences de l'hôpital Lariboisière, pour la surveillance des intoxications bénignes et fréquentes ; et pour la surveillance des intoxications graves, le service de réanimation médicale et toxicologique de l'hôpital Lariboisière et le réseau Cub-Réa qui permet la mutualisation des données médicales issues du PMSI d'une trentaine de service de réanimation franciliens. L'implication de l'InVS sera revue à l'aune du passage de la toxicovigilance à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

En 2011, sous l'impulsion de la cellule de coordination des vigilances (CCV) de l'Agence Régionale de Santé (ARS) Île-de-France qui rejoint alors le comité de pilotage, d'autres partenaires s'inscrivent dans l'expérimentation, en particulier la coordination de Pharmacovigilance en IDF et les laboratoires de toxicologie analytique impliqués dans l'expertise des décès associés à des expositions à des agents chimiques. En effet, l'ARS s'est engagée dès 2011 à proposer une organisation régionale adaptée pour s'assurer le concours des différents dispositifs de vigilance sur son territoire afin de répondre à sa mission de « mettre en œuvre toutes les mesures propres à garantir la veille et la surveillance de la sécurité sanitaire ». Dans ce but, une coordination avec les différents systèmes de vigilances sanitaires s'est développée, sous l'impulsion de la CCV placée au sein de la Direction de la santé publique, et permet déjà le partage d'informations, la remontée de signalements sensibles, l'appui à l'expertise et l'animation territoriale. L'objectif est de fédérer l'ensemble des structures autour d'un programme d'actions régionales, visant à améliorer la gestion des risques et la sécurité des patients et des usagers.

Ce renforcement de la surveillance des intoxications aiguës en Île-de-France, au travers d'une dynamique commune, vise à fédérer tous les partenaires pertinents, en préservant leurs spécificités ; elle doit permettre de bénéficier de toutes les potentialités de chaque acteur et de proposer un modèle d'observatoire des intoxications aiguës.

Pour la première fois en France, une région se dote d'un dispositif multi-partenarial pérenne et reproductible de surveillance globale et multi-focale des intoxications aiguës au niveau régional.

Ce numéro spécial du BVS présente les premiers résultats de cette expérimentation originale.

Sommaire

Page 2	Elargissement de la surveillance des intoxications aiguës en Île de France : objectifs et méthode <i>Céline Legout, Robert Garnier, Anne Castot-Villepelet, le comité de pilotage régional</i>
Page 6	Les cas d'intoxications et expositions toxiques en IdF recensés par la Réponse Téléphonique à l'urgence <i>Antoine Villa, Ingrid Blanc, Robert Garnier</i>
Page 9	Les cas d'intoxications et expositions toxiques pris en charge par le service d'urgence de l'hôpital Lariboisière <i>Elsa Baffert, Bertrand Galichon, Delphine Viriot, Céline Legout</i>
Page 15	Encart n°1: le système de surveillance SurSaUD <i>Annie Claude Paty, Elsa Baffert</i>
Page 16	Les cas graves d'intoxication pris en charge en service de réanimation du GH Saint Louis Lariboisière Fernand Widal <i>Antoine Villa, Frédéric Baud</i>
Page 19	Encart 2 : Etude sur les substances annoncées par les patients admis en service de réanimation <i>Khadija Al Alaywa, Frédéric Baud</i>
Page 21	Encart 3 : Intérêt du réseau Cub-Réa <i>Philippe Aegerter, Patricia Martel-Samb, Bertrand Guidet</i>
Page 22	Les intoxications médicamenteuses signalées à la coordination régionale de pharmacovigilance <i>Pirayeh Eftekhari</i>
Page 24	Décès toxiques en Île de France <i>Jérôme Langrand, Antoine Robin, Marc Deveaux, Jean Claude Alvarez, Anne Castot-Villepelet</i>
Page 28	Encart 4 : L'enquête DRAMES <i>Michel Mallaret</i>
Page 29	Bilan de l'expérimentation : pertinence, faisabilité, et perspectives <i>Céline Legout, Antoine Villa, Frédéric Baud, Elsa Baffert, Pirayeh Eftekhari, Jérôme Langrand, Antoine Robin, Jean Claude Alvarez, Marc Deveaux, Philippe Aegerter, Bertrand Galichon, Hanane Laouar, Anne Castot-Villepelet, Robert Garnier</i>

Elargissement de la surveillance des intoxications aiguës en Île-de-France : objectifs et méthode

C. Legout¹, R.Garnier², A.Castot-Villepelet³, le comité de pilotage régional⁴

1 : Cellule de l'InVS en Régions Île-de-France Champagne-Ardenne (Cire IdF CA), Paris

2 : Centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de Paris, groupe hospitalier Lariboisière Fernand-Widal Saint-Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

3 : Cellule de coordination des vigilances, Agence régionale de santé (ARS) Île-de-France. Paris

4 : voir liste des membres en dernière page

Introduction

En Île-de-France, le centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de Paris identifie environ de 25 000 cas d'intoxication ou d'exposition toxique asymptomatique par an en moyenne, avec un taux de létalité estimé à 1 à 2 pour 1000 par le système d'information Sicap au niveau national, ce qui pourrait représenter 25 à 50 décès annuels en lien avec une intoxication aiguë en Île-de-France.

Or, le CAPTV de Paris faisait l'hypothèse que certains types d'expositions toxiques étaient vraisemblablement sous-déclarés. En effet pour les intoxications aiguës bénignes, les victimes peuvent s'adresser directement au SAMU-centre 15 ou aux services d'urgence, qui ne font pas systématiquement appel à un centre antipoison pour gérer des problèmes toxicologiques fréquents et simples. Par ailleurs, une partie importante des cas d'intoxication aiguë les plus graves est directement prise en charge par des services spécialisés

(réanimation, chirurgie vicérale, thoracique...). Enfin, les décès préhospitaliers suspects survenant à domicile échappent souvent au système de surveillance, qu'ils bénéficient ou non d'analyses toxicologiques dans le cadre d'une enquête médico-légale.

L'intérêt d'une collaboration multisources permettant de pallier les insuffisances des données collectées par les CAPTV semblait donc indispensable. Cependant, la constitution d'un tel partenariat rencontrait plusieurs difficultés: les différents acteurs n'avaient pas, pour la plupart, l'habitude de travailler ensemble ; leurs données n'étaient pas toujours saisies sur un support informatique ad hoc et quand elles l'étaient, les supports utilisés étaient hétérogènes. Pour qu'elle soit acceptable par les divers partenaires pressentis, la constitution d'un tel réseau devait se faire sans générer de travail et/ou de coût supplémentaire pour les divers fournisseurs de données (hors CAPTV de Paris), être un outil partagé par ses participants et

apporter une valeur ajoutée à l'exercice de leurs missions (partage d'information sur les cas collectés, utilisation des données du CAP sur les cas et les produits, extraction facile des données en vue de faire les bilans d'activité, accès à la documentation toxicologique...).

C'est dans ce cadre que dès fin 2009, la Cellule de l'InVS en Régions (Cire) Île-de-France et Champagne-Ardenne et le CAPTV de Paris ont initié une étude expérimentale pour renforcer la connaissance sur la morbi-mortalité liées aux intoxications par produits en Île-de-France, en mettant en coopération les services hospitaliers susceptibles de prendre en charge des cas d'intoxications aiguës au niveau d'un hôpital « pilote » : le service d'urgence de l'hôpital Lariboisière et le service de réanimation du groupe hospitalier (GH) Saint-Louis Lariboisière Fernand-Widal. A compter de 2011, l'arrivée de la cellule de coordination des vigilances (CCV) de l'Agence Régionale de Santé comme co-pilote de ce projet a permis d'enrichir le comité de pilotage de nouveaux partenaires susceptibles de recenser des cas d'intoxications aiguës : le réseau des laboratoires d'analyses toxicologiques, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - addictovigilance (CEIP-A). Cette expérimentation a bénéficié de l'appui méthodologique du Département santé environnement de l'InVS et d'experts extérieurs comme le service informatique du GH, le réseau Cub-Réa, le CEIP de Grenoble impliqué dans l'étude DRAMES et l'ANSM (liste du comité de pilotage en page 33).

Objectifs

L'intoxication a été définie comme la survenue de tout effet toxique pour l'homme faisant suite à une exposition unique ou répétée à un mélange ou substance naturelle ou de synthèse disponible sur le marché ou présent dans l'environnement.

L'étude mise en place est une étude descriptive multisources des cas d'intoxication aiguë pris en charge en Île-de-France en 2010 et 2011 (sauf précisions contraires). Les patients résidant hors Île-de-France ont été conservés dans la population d'étude, le lieu de l'exposition étant alors en ÎdF.

Les objectifs principaux étaient de :

1) recenser et décrire les cas d'intoxications aiguës et expositions toxiques asymptomatiques, pris en charge entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2011 en Île-de-France par les différents partenaires du projet ;

2) évaluer la pertinence et la faisabilité d'étendre cette expérimentation sur l'ensemble de la région en vue de disposer d'un tableau de bord régional des intoxications aiguës.

L'objectif secondaire était de tester la possibilité d'un recueil en routine et d'un codage dans Sicap des cas d'intoxication identifiés par ces partenaires.

Les intoxications ont été prises en compte quelle que soit leur circonstance (accidentelle ou volontaire) et quelle que soit la substance incriminée (médicamenteuse, produits addictifs, chimique naturel ou de synthèse), à l'exclusion* des séquelles d'intoxication, effets de sevrage, syndromes de dépendance, effets indésirables des médicaments à dose thérapeutique, accidents iatrogènes et intoxications bactériennes d'origine alimentaire.

* Les syndromes de sevrage et de dépendance ont été conservés à titre exploratoire dans l'analyse des données du service des urgences de l'hôpital Lariboisière.

Cet article décrit, pour chacun des partenaires associés, les données disponibles concernant le patient, la périodicité du recueil, le support éventuel du codage de ces données (fiche papier, base de données...), et les modalités d'analyse existantes. Les articles suivants présentent en détail la collecte des données et les résultats de leur analyse.

1- La Réponse téléphonique à l'urgence (RTU) des centres antipoison et de toxicovigilance

Les centres antipoison et de toxicovigilance répondent 24h/24 aux appels des particuliers signalant par téléphone des cas d'exposition à des agents chimiques, naturels ou de synthèse (produits domestiques, animaux venimeux...). Pour tout signal reçu, les CAPTV conduisent une évaluation des risques et apportent par téléphone des conseils sur le diagnostic, le pronostic et le traitement des intoxications. L'expertise toxicologique des CAPTV peut aussi être sollicitée par le SAMU, des médecins hospitaliers ou tout professionnel de santé pour leurs patients. Les données collectées (âge, sexe, date de l'appel, symptômes, circonstances de l'exposition, produit impliqué...) sont saisies en temps réel sur une fiche. Les motifs d'appel étaient codés sur une liste de 300 termes. Les intoxications inhabituelles ou les plus graves font l'objet d'un suivi par le CAPTV auprès des professionnels les ayant pris en charge. Ces observations sont reportées en temps réel sur Sicap, le système d'information partagé entre les centres antipoison. Celui-ci est organisé en deux bases de données : la base nationale des cas d'intoxication (BNCI) et la base nationale des produits et compositions (BNPC) impliqués (la composition étant fournie par les industriels). Les données du CAPTV de Paris sont enregistrées depuis 1999. L'analyse rétrospective des données de Sicap, réalisée dans le cadre de signaux déclenchés par le niveau national, permet de détecter des alertes toxicologiques, d'en évaluer l'impact et de dresser une photographie régionale des expositions toxiques appelant la mise en place d'actions spécifiques. Enfin, le rapport d'activité annuel de la RTU permet de disposer d'une première photographie régionale des intoxications.

2- Le service des urgences de l'hôpital Lariboisière

Avec près de 220 passages quotidiens en moyenne, ce service d'urgence (SU) représente la plus forte activité parmi les services non exclusivement pédiatriques de la région (de l'ordre de 3 à 4%). Sa situation à proximité de la Gare du Nord en fait un observatoire privilégié de certaines pratiques addictives et de populations marginalisées. L'âge moyen des patients admis au SU serait la plus basse de l'APHP. Le patient est reçu par une infirmière d'accueil et d'orientation qui ouvre son dossier administratif sur l'application Urqual 5, ce qui donne lieu automatiquement à un Résumé de passage aux urgences (RPU) et au remplissage obligatoire des variables identifiantes, du motif de recours et du code de gravité. Le patient est ensuite pris en charge par un médecin qui codera le diagnostic principal à l'issue de la consultation, sur la base de l'interrogatoire et des observations cliniques (pas de dosages biologiques à ce stade). Le médecin utilise un thésaurus issu de la Société française de médecine d'urgence, implémenté dans Urqual : une recherche par mot clés « intox » ou « brul » lui renvoie une proposition fermée de 99 codes CIM10, dont 7 sont principalement utilisés. Le codage du diagnostic principal n'est pas rendu obligatoire : sur la période d'étude cette variable était remplie pour 69% des passages. Participant au

réseau Oscour®, ce service transmet quotidiennement depuis 2005 les RPU vers l'application nationale SurSaUD® mise en place par l'InVS et exploitée par la Cire IdF CA (cf. encart n°1). Des requêtes permettent d'extraire automatiquement de SurSaUD® les cas correspondants à certains regroupements syndromiques établis par l'InVS (pathologies liées à la chaleur par exemple) mais les codes évocateurs d'une intoxication aiguë ne font pas partie actuellement des requêtes implémentées dans SurSaUD®.

3- Le service de réanimation médicale et toxicologique du groupe hospitalier Saint-Louis Lariboisière Fernand-Widal

Avec environ 300 à 400 patients admis chaque année, le service de réanimation médicale et toxicologique de ce groupe hospitalier est un service de référence en Île-de-France pour la prise en charge des intoxications graves : 30% des cas pris en charge relèvent d'un motif toxicologique. Les issues létales représentent 5 à 6% des dossiers soit 20 à 25 cas par an. Les comptes rendus cliniques des patients sont souvent richement documentés, incluant âge, sexe, durée du séjour en réanimation, mais aussi les résultats de dosages toxicologiques. Ceux-ci ne sont pas d'emblée indexés au compte-rendu d'hospitalisation, car leur délai d'obtention est parfois long.

Ces données patients sont saisies dans le service et exportées chaque année dans la base de données Cub-Réa (voir encart n°3), selon un thésaurus proposant les codes : T36 à T50 : Intoxications par des médicaments et des substances biologiques, T51 à T65 : Effets toxiques de substances d'origine essentiellement non médicinale (dont éthanol), F10 à F15 : Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives: alcool, opiacés, dérivés du cannabis, sédatifs ou hypnotiques, cocaïne et caféine. Cette base de données n'ayant pas été conçue d'emblée à des fins de surveillance en raison du délai et du rythme de récupération des données des services, le CAPTV a évalué par une étude rétrospective la faisabilité d'une saisie des cas survenus en 2010-2011 sur Sicap. Moyennant un temps supplémentaire de secrétariat médical (10 minutes par dossier) et de médecin (30 minutes par dossier) financés par convention par l'ARS, l'expérience s'est révélée concluante. Ces dossiers ont été identifiés dans SICAP comme « hors RTU » pour permettre leur extraction à la demande du service de réanimation.

4- La coordination régionale de pharmacovigilance d'Île-de-France (CRPV)

Selon le décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au « renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance », tout professionnel de santé doit signaler les effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament quelles que soient les conditions d'utilisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse, ainsi que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle. Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) peuvent donc être directement destinataires de notifications de surdosage médicamenteux. Les cas de surdosage transmis aux CRPV sont validés, analysés et enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance pilotée par l'ANSM puis transmis à l'EMA dans la base Eudravigilance, base de données européenne. C'est à ce titre

que la Coordination Régionale de Pharmacovigilance d'Île de France, fédérant les 6 CRPV franciliens, a été sollicitée pour participer à ce projet.

5- Le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – addictovigilance (CEIP-A)

Le CEIP-A a pour mission première le recueil et l'évaluation des données cliniques concernant des observations de pharmacodépendance et/ou d'abus de substances psychoactives, plantes ou médicaments ; l'information et la formation des professionnels de santé. Ces missions s'effectuent à l'échelon national avec l'ANSM, à l'échelon régional au niveau du territoire d'intervention et au niveau local au sein de l'établissement de santé dans lequel le CEIP-A est implanté. Les données proviennent de la notification spontanée des professionnels de santé ou des associations en charge des patients (Nots) et d'enquêtes annuelles spécifiques comme DRAMES (voir encart n°5), enquête nationale visant à répertorier les décès par stupéfiants et psychotropes.

6- Les experts toxicologues judiciaires (ETJ)

Lorsqu'un décès apparaît comme suspect et notamment dans les cas suivants : mort violente, mort engageant une responsabilité, mort mettant en jeu une législation particulière, mort subite de l'adulte ou de l'enfant, le médecin ayant constaté le décès coche la mention "obstacle médico-légal à l'inhumation" sur le certificat de décès.

Le procureur du tribunal compétent prendra alors la décision de faire pratiquer un examen externe du corps, et la décision ou non d'une autopsie judiciaire.

Le médecin légiste procédera alors à des prélèvements de liquides biologiques qui seront placés sous scellés. Seul le parquet peut prendre ces décisions (sur recommandation du légiste) de faire pratiquer des recherches toxicologiques très larges ou seulement la recherche et le dosage d'alcool, de médicaments, de stupéfiants, de monoxyde de carbone ou d'un toxique particulier. Ces demandes sont fonctions des données de l'enquête mais aussi des contraintes budgétaires des tribunaux de grande instance.

En Île-de-France, 1820 dossiers d'analyses toxicologiques médico-légales ont été confiés en 2014 aux trois principaux laboratoires spécialisés: le laboratoire Toxlab (1400 dossiers), le laboratoire de pharmacotoxicologie du CHU de Garches-AP HP (350 dossiers) et le laboratoire de Toxicologie de la Préfecture de Police (INPS, 70 dossiers).

En raison de contraintes de confidentialité, le ministère de la justice a donné son accord pour transmettre uniquement certaines données dans le cadre de l'enquête nationale DRAMES Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances (cf. encart DRAMES).

Les données des dossiers patients sont enregistrées dans des bases de données locales construites à des fins de gestion ; aucune exploitation automatique n'est possible à des fins de surveillance épidémiologique. Si un décès rentre dans l'enquête DRAMES, les ETJ remplissent par ailleurs une fiche anonyme, dématérialisée ou papier, qui est envoyée au CEIP de Grenoble pour saisie, exploitation et transmission à l'ANSM. Aucune exploitation régionale régulière n'est faite actuellement.

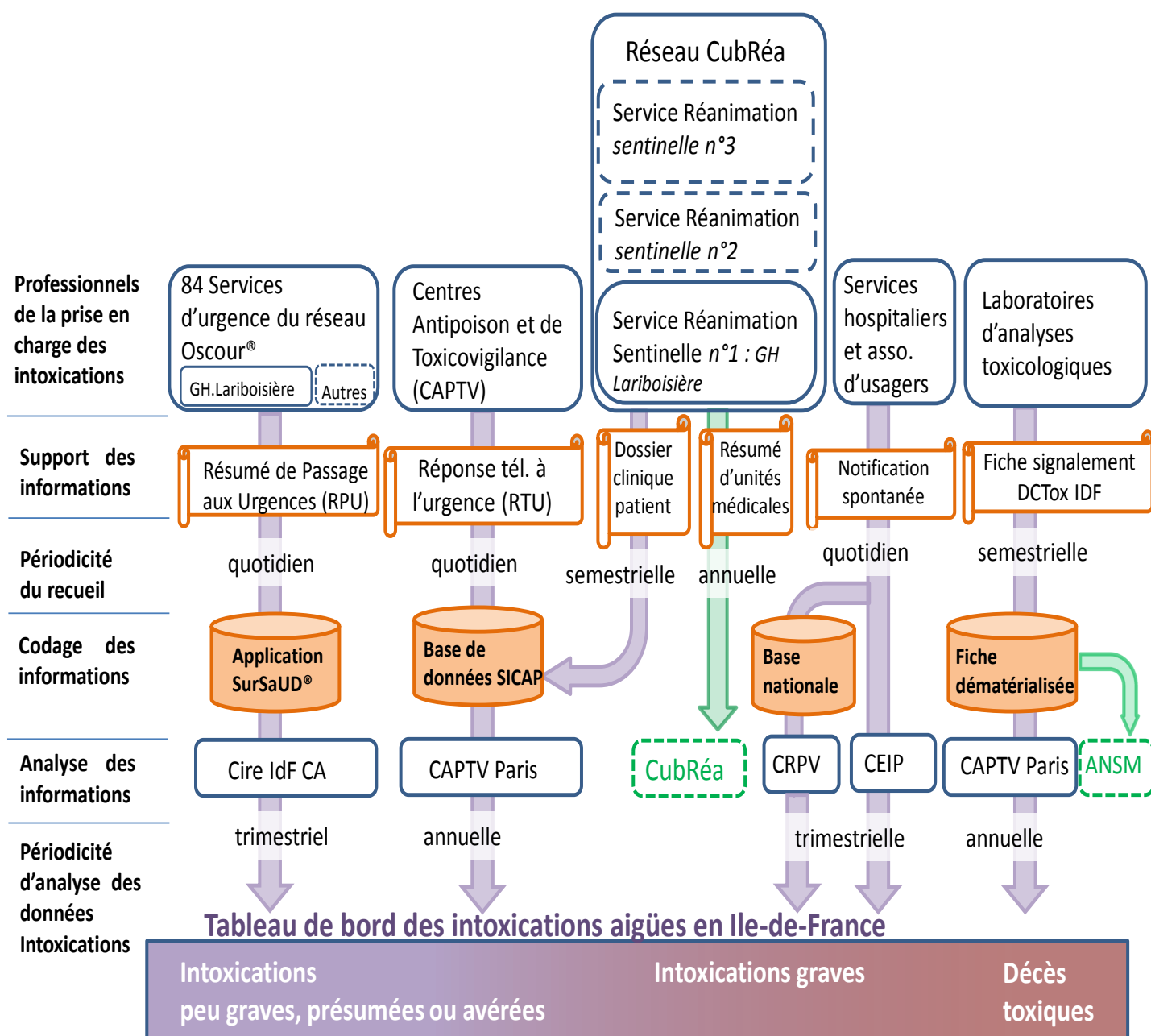
En dehors de ce système qui ne s'intéresse exclusivement qu'aux substances d'abus, il n'existe aucune remontée

d'informations automatisée au niveau régional concernant l'ensemble des toxiques impliqués dans des décès. L'ARS a donc proposé à TOXLAB et au laboratoire de l'établissement hospitalier de Garches, une étude exploratoire consistant à signaler à l'ARS tout décès pour lequel une substance a été retrouvée, quelle que soit l'imputabilité, respectivement survenu entre le 1er février et le 31 mars 2014 inclus pour le premier laboratoire et le 1er mars et 30 avril 2014 pour le second. Un protocole de collaboration a été signé en mars 2014. Les données ont été recueillies sur une fiche dématérialisée. Les variables de la fiche étaient les suivantes: identification du toxicologue, renseignement sur le sujet (origine du cas, circonstances de découverte du corps, description du sujet), résultats des analyses

toxicologiques (substances identifiées, concentration) et causes probables du décès. L'analyse a été réalisée par le CAPTV Paris.

En conclusion, la figure 1 résume, pour les différents partenaires impliqués dans cette expérimentation, le support des données patients disponibles, la fréquence du recueil et le support de stockage de ces données, le service ayant réalisé l'analyse des données dans le cadre de cette expérimentation, ainsi que la fréquence semblant la plus appropriée pour pérenniser un tableau de bord régional des intoxications aiguës.

Figure 1 : Partenaires de l'expérimentation



Les cas d'intoxications et expositions toxiques en IdF recensés par la Réponse Téléphonique à l'Urgence

A. Villa¹, I. Blanc¹, R. Garnier¹

¹ : Centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de Paris, groupe hospitalier Lariboisière-Fernand Widal- St Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Paris

Introduction

Chaque appel au centre antipoison fait l'objet de la création d'un dossier dans Sicap, le système d'information partagé par les 9 Centres antipoison (CAP). Le Sicap a été défini réglementairement dans l'arrêté du 18 juin 2002. Son architecture comporte des bases de données nationales : la Base Nationale de Produits et Compositions – BNPC – gérée par le CAP de Nancy, et la Base Nationale de Cas d'Intoxications – BNCI – gérée par le CAP de Paris.

Les périmètres, déploiement, structure et organisation de l'actuel Sicap ont été relatifs au système informatique commun des centres antipoison.

L'accès au Sicap est nominatif et sécurisé, l'authentification unique en début de session de travail permet l'accès à l'ensemble des fonctionnalités autorisées.

L'analyse des données Sicap en Île-de-France présente un intérêt renforcé de par les importants effectifs de population et la multiplicité des déclarants potentiels, propices à la détection de risques émergents ou de pratiques nouvelles.

Méthode

L'interrogation des données a été réalisée par l'intermédiaire de l'infocentre du Sicap.

Les cas étaient définis comme des personnes résidant en Île de France, signalées à la RTU entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2011 inclus, pour une exposition (asymptomatique) ou une intoxication à des agents chimiques, naturels ou de synthèse, quelles que soient la gravité et la circonstance d'exposition (volontaire ou accidentelle). Ont été pris en compte les cas déclarés par le patient lui-même ou ses proches et les cas signalés par un professionnel de santé.

Les substances impliquées étaient définies comme les substances annoncées par les cas ou leurs proches et/ou mises en évidence par des analyses toxicologiques.

Le plan d'analyse retenu a été le suivant : dénombrement des dossiers par année, distribution par sexe et par classe d'âge, distributions par classes de circonstances d'exposition et par lieu d'exposition, principales classes d'agents et principales substances impliquées.

Résultats

Le nombre total de cas d'exposition à un toxique et d'intoxication pour les années 2010-2011 pris en charge par la réponse téléphonique du CAP de Paris est de 54 290 (respectivement 24 772 en 2010 et 29 518 en 2011).

L'âge est renseigné dans près de 96% des cas. L'analyse par classe d'âge présentée ci-dessous a été faite sans enlever les données manquantes sur l'âge.

La classe d'âge la plus représentée est la classe d'âge 1-4 ans (41,4%) toutes circonstances confondues (figure 1).

Les circonstances des expositions et intoxications sont surtout accidentelles (92,1%) et les victimes en sont plus souvent des

enfants de moins de 10 ans (60,1%) que des adultes (39,9%). Les expositions accidentelles impliquent surtout la classe d'âge 1-4 ans (44,8%) (figure 1). Les expositions dans cette classe d'âge sont surtout dues à un défaut de perception du risque (88,7%). Les autres circonstances fréquentes d'intoxication accidentelle sont les erreurs thérapeutiques et les accidents thérapeutiques qui représentent respectivement 14,3% et 2,1% des expositions accidentelles.

Les expositions volontaires (7,9%) sont surtout des conduites suicidaires (79,2%), des mésusages ou surdosages médicamenteux non suicidaires (9,1%), des actes criminels ou de malveillance (6,6%) et des toxicomanies (4,6%).

La classe d'âge la plus impliquée dans des expositions et intoxications volontaires est la classe d'âge 10-19 ans (35,2%) (Figure 1). Dans cette classe d'âge ce sont les conduites suicidaires qui prédominent (88,2% non illustré ici). Les classes d'âge les plus impliquées (tableau 2) dans les toxicomanies sont les classes d'âge 20-29 ans (30,6%), 10-19 ans (24,5%), et 30-39 ans (23,0%). Enfin, les personnes de moins de 40 ans représentent les 2/3 des mésusages médicamenteux et la moitié des actes de malveillance.

Figure 1 : Classes d'âge impliquées dans les expositions et intoxications accidentelles et volontaires

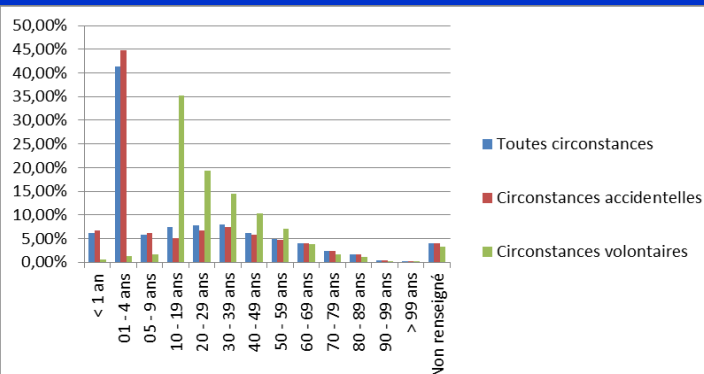
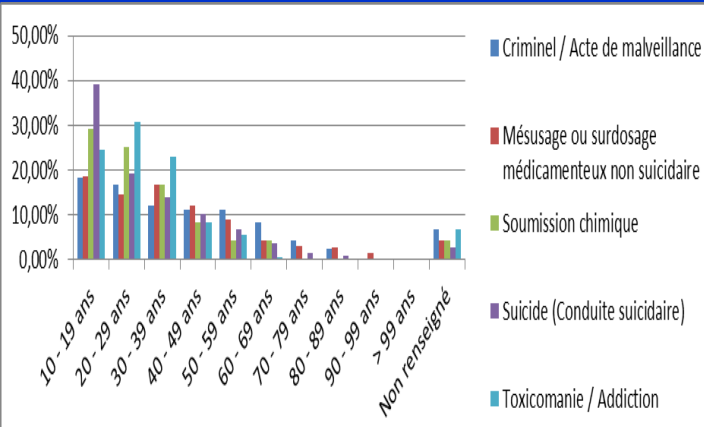


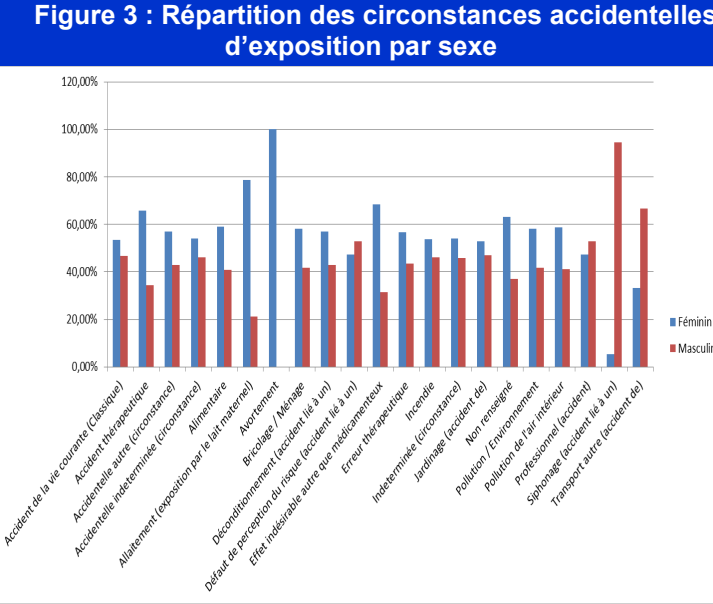
Figure 2 : Distribution des classes d'âge des cas d'expositions et intoxications volontaires, par motif d'intoxication



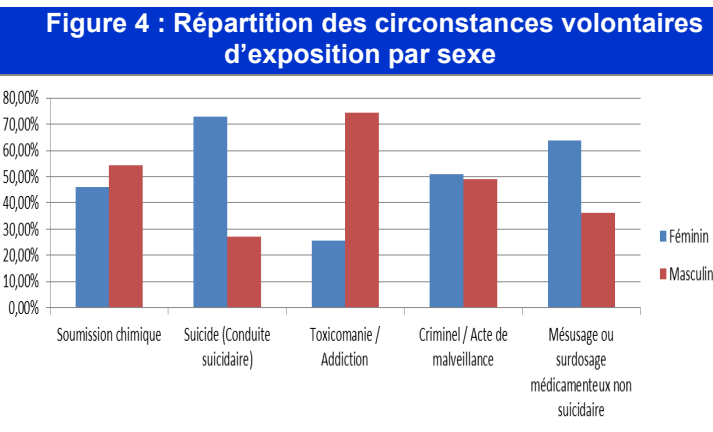
* La classe d'âge des moins de 10 ans, largement minoritaire dans les intoxications volontaires, n'est pas représentée sur cette figure

Les femmes (53,3%) sont plus souvent exposées que les hommes (46,7%) toutes circonstances confondues.

Les victimes d'expositions et intoxications accidentelles sont plus souvent de sexe féminin (52,3%). En revanche, on observe une prédominance masculine (52,7%) des intoxications accidentelles par défaut de perception du risque qui sont majoritairement le fait de jeunes garçons (Figure 3). De même, lors d'accidents de siphonage, ce sont principalement des hommes (95,0%) qui sont impliqués.



Les expositions et intoxications volontaires sont majoritairement le fait de femmes (67,4%). C'est encore plus net quand on ne prend en compte que la principale circonstance d'exposition volontaire : le comportement suicidaire (72,8%) (Figure 4) ; de même, les femmes sont plus souvent concernées que les hommes par les mésusages ou surdosages médicamenteux non suicidaires (femmes : 63,8% ; hommes : 36,2%). En revanche les hommes (32,6%) sont plus concernés par les soumissions chimiques (54,0%) et les toxicomanies (74,2%).



L'analyse des agents le plus souvent impliqués indique que pour les expositions accidentelles comme pour les expositions volontaires, les médicaments sont les premiers agents cités (resp. 34,3% et 57,3%) ; ils sont suivis des préparations commerciales d'usage domestique ou professionnel (resp. 27,2% et 10,1%).

En situation d'exposition et intoxications volontaires, les classes de médicaments les plus souvent impliquées sont les médica-

ments du système nerveux central (74,1%), du muscle et du squelette (14,2%), des voies digestives (9,9%), du système respiratoire (9,5%) et du système cardiovasculaire (4,8%). Les substances actives médicamenteuses les plus souvent en cause lors d'intoxications volontaires sont par ordre décroissant le paracétamol, le bromazépan, l'ibuprofène et le tramadol (tableau 1).

Tableau 1 : Substances les plus souvent impliquées, lors des intoxications volontaires				
Centre antipoison de Paris 2010-2011				
Rang	Substances*	Nombre de personnes exposées	%	Rang
1	PARACETAMOL	383	15,1%	1
2	BROMAZEPAM	176	6,9%	2
3	IBUPROFENE	110	4,3%	3
4	TRAMADOL	103	4,1%	4
5	ALPRAZOLAM	99	3,9%	5
6	ZOLPIDEM	91	3,6%	6
7	HYDROXYZINE	79	3,1%	7
8	CLONAZEPAM	67	2,6%	8
9	PRAZEPAM	67	2,6%	9
10	ZOPICLONE	64	2,5%	10
11	DEXTROPROPOXYPHENE	49	1,9%	11
12	TETRAZEPAM	40	1,6%	12
13	CYAMEMAZINE	39	1,5%	13
14	ESCITALOPRAM	36	1,4%	14
15	OXAZEPAM	36	1,4%	15
16	PHLOROGLUCINOL	35	1,4%	16
17	ALIMEMAZINE	34	1,3%	17
18	KETOPROFENE	31	1,2%	18
19	ACEPROMETAZINE	30	1,2%	19
20	CODEINE	29	1,1%	20
21	CLORAZEPATE POTASSIQUE	28	1,1%	21
22	DOXYLAMINE	27	1,1%	22
23	DIAZEPAM	24	0,9%	23
24	RISPERIDONE	24	0,9%	24
25	MEPROBAMATE	22	0,9%	25
26	LORAZEPAM	21	0,8%	26
27	FLUOXETINE	20	0,8%	27
28	PAROXETINE	20	0,8%	28
29	VENLAFAXINE	20	0,8%	29
30	ACETYLSALICYLIQUE ACIDE	19	0,7%	30

* Plusieurs substances impliquées par individu

Discussion

Les cas d'expositions et intoxications des franciliens à des agents chimiques, naturels ou de synthèse rapportées au centre antipoison de Paris en 2010-2011 (de 24 000 cas à 29 000 cas selon l'année), sont en majorité accidentelles (92,1%). Ces données sont similaires à celles rapportées par l'ensemble des centres antipoison français (82,5% d'exposition accidentelle et 15,7% d'exposition volontaire) (1), du Royaume-Uni (69,0%

d'exposition accidentelle et 27,0% d'exposition volontaire) (2), des centres antipoison nord-américains (82,9% d'exposition accidentelle et 15,8 % d'exposition volontaire) (3), par le centre antipoison de Belgique (81,2% d'exposition accidentelle et 11,0% d'exposition volontaire) (4), de Zurich (78,2% d'exposition accidentelle et 16,2% d'exposition volontaire) (5), et d'Irlande (76,6% d'exposition accidentelle et 20,4% d'exposition volontaire) (6).

Lors d'expositions accidentelles, ce sont les enfants (2, 5) et surtout la classe d'âge 1-4 ans (1, 3) qui est la plus touchée du fait d'un défaut de perception du risque, d'une activité main bouche importante et de l'acquisition de la marche. Les cas d'erreurs thérapeutiques et d'accidents thérapeutiques en Île-de-France notifiés aux centres antipoison représentent respectivement 14,3% et 2,1% des expositions accidentelles. Ces pourcentages sont du même ordre de grandeur que ceux rapportés par le réseau Français des centres antipoison (10,5% et 2,1%) (1) et d'autres centres antipoison européens : Belgique (12,1% ; 2,6%) (4), Suisse (non disponible ; 1,1%) (5), Royaume-Uni (21,0% ; < 1%) (2), Irlande (15,3% ; non disponible) (6) ou nord-américains (12,1% ; 1,8%) (3).

Lors d'expositions volontaires, dans le cadre de conduites suicidaires, la classe 10-19 ans est la plus impliquée (39,3%). Il s'agit surtout de jeunes filles. Ces données sont proches des données nationales (1) et des données des centres antipoison nord-américains (3).

Lors des expositions accidentelles, les substances pharmaceutiques sont les plus souvent impliquées (34,3%) suivi des préparations commerciales d'usage domestique ou professionnel (27,2%). Ces données sont proches des données nationales (spécialités pharmaceutiques (28,0%), produits à usage domestique (19,2%)) (1).

En cas d'exposition volontaire, les substances pharmaceutiques en Île-de-France sont également les plus fréquemment impliquées (57,3%) comme c'est aussi le cas au niveau national (65,8%) (1). Les médicaments les plus souvent en cause en Île-de-France lors d'intoxications volontaires étaient par ordre de classement le paracétamol, suivi par le bromazépam, l'ibuprofène et le tramadol. Ces résultats franciliens en 2010-2011 sont proches des données nationales en 2006 (paracétamol, bromazépam, alprazolam, zolpidem) (1).

Une comparaison des données RTU 2010-2011 avec celles couvrant une période plus récente (2012 – 2014) montre une stabilité de ces indicateurs, tant au niveau du nombre de cas de personnes exposées (29 173 en 2012, 29 287 en 2013 et 28 630 en 2014), que de la fraction majoritaire représentée par les expositions accidentelles (91,0% des cas sur la période 2012-2014), des classes d'âge les plus représentées (pour les circonstances accidentelles, classe 1- 4 ans (47,6%) ; pour les circonstances volontaires, classe 10-19 ans (39,6%)) et du sex-ratio (prédominance féminine légère (52,1%) pour les expositions accidentelles et plus marquée pour les expositions volontaires (66,4%)). Durant cette période plus récente les 10 substances impliquées dans des expositions volontaires étaient par ordre de fréquence : paracétamol, ibuprofène, bromazépam,

alprazolam, tramadol, zolpidem, codéine, hydroxyzine. L'apparition de la codéine parmi ces 10 substances est possiblement en rapport avec la suppression du dextropropoxyphène. Cette hypothèse reste à vérifier.

Comparativement aux autres sources de données présentées dans ce numéro (Service d'urgence, Cub-Réa...), les variables disponibles sur Sicap donnent des informations plus riches sur les intoxications aiguës, en particulier sur les circonstances d'exposition et les agents impliqués. Cependant, les données produites par les CAP sont biaisées : elles rendent, en particulier, imparfaitement compte des expositions les plus fréquentes et des intoxications les plus graves.

Les expositions les plus fréquentes ne sont pas systématiquement notifiées au centre antipoison. C'est le cas notamment des intoxications alcooliques et de la majorité des intoxications bénignes prises en charge par les services des urgences. Les intoxications les plus graves ne sont également pas systématiquement notifiées aux centres antipoison, car elles sont gérées par des services spécialisés qui ne requièrent qu'inconstamment l'avis d'un CAP et ne notifient pas systématiquement les cas d'intoxication qu'ils prennent en charge. De même, les décès pré-hospitaliers consécutifs à des intoxications échappent au système de santé. Ces différents éléments plaident en faveur de l'intérêt du développement d'un tableau de bord régional des expositions à des agents chimiques, associant les données des centres antipoison, celles d'un réseau de collecte prospective des décès documentés par des évaluations biométriologiques des expositions et celles d'échantillons représentatifs de l'activité toxicologique des services de réanimation et des services d'accueil des urgences franciliens.

Bibliographie

1. Villa A, Cochet A, Guyodo G. [Poison episodes reported to French poison control centers in 2006]. *La Revue du praticien*. 2008;58(8):825-31.
2. Jackson D, Eddleston M. National Poisons Information Service, Annual Report 2011/2012, UK. Health Protection Agency, 2012.
3. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., Rumack BH, Dart RC. 2011 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. *Clinical toxicology*. 2012;50(10):911-1164.
4. Mostin M. Rapport d'activité 2011, 1 janvier – 31 décembre. Centre antipoisons, Bruxelles, Belgique, 2012.
5. Anonymous. Rapport annuel 2011. Centre Suisse d'Information Toxicologique, Zurich, Suisse, 2012.
6. Anonymous. Annual Report 2011. Information centre of Ireland, 2012.

Les intoxications et expositions toxiques recensées par le service des urgences de l'hôpital Lariboisière en 2010-2011

Elsa Baffert¹, Bertrand Galichon², Delphine Viriot³, Céline Legout¹

1 : Cellule de l'Institut de veille sanitaire (InVS) en régions Île-de-France Champagne-Ardenne. Paris

2 : Service des urgences. Hôpital Lariboisière. Groupe hospitalier Saint-Louis Lariboisière Fernand-Widal, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Paris

3 : Département Santé Environnement, InVS. Saint-Maurice

Introduction

En France, grâce au service d'aide médicale urgente (Samu/Centre 15), les urgences médicales sont prises en charge rapidement et transférées si nécessaire vers un service d'urgence hospitalier. Les patients peuvent éventuellement se rendre d'eux-mêmes dans un service d'urgence, et y être pris en charge pour des pathologies peu graves au sens où elles ne nécessitent pas de manœuvre de réanimation.

Cet article présente un état des lieux des intoxications traitées au service d'urgence de l'hôpital Lariboisière, l'un des plus importants de la région en termes de nombre de passages adultes [a].

Méthode

Dans une approche exploratoire, la recherche des cas d'intoxication pris en charge par le service des urgences de l'hôpital Lariboisière et recueillis dans l'application SurSaUD® [1] a nécessité l'établissement sans *a priori* d'une liste de codes CIM10 [2] pouvant relever d'un tel diagnostic. Des regroupements de codes et la création de sous-groupes d'intérêt ont aussi été proposés. Une première liste restreinte a été présentée par la Cire au groupe régional fin 2010. Cette liste a ensuite été révisée et enrichie après échanges avec l'InVS (Département Santé Environnement et groupe inter-Cire) pour ce qui relève du champ de la toxicovigilance, et avec la cellule de coordination des vigilances de l'ARS pour les codes relevant de la pharmacovigilance et de l'addictovigilance. La liste définitive des 1388 codes CIM10, regroupés en groupes et sous-groupes selon le type d'agents impliqués, est finalement présentée dans le tableau 1 page suivante.

L'analyse a été effectuée à partir d'une extraction « ligne-à-ligne » des données (une ligne représente un passage aux urgences), les groupes définis plus haut n'étant pas implémentés dans l'application SurSaUD®.

Une analyse des principaux motifs de recours a également été réalisée pour les intoxications médicamenteuses à des fins de comparaison avec les autres sources de données pour lesquelles a pu être précisée la substance active impliquée dans l'intoxication.

Certains codes CIM10 comportent en outre la mention explicite de la circonstance d'exposition, accidentelle ou volontaire. Les codes X40* à X49* [b], les codes X85* à X90*, X97* et X98*, Y352, Y363, Y366 et Y367, Z573, Z574 et Z575 ont été classés en exposition accidentelle, les codes évoquant une auto-intoxication ou auto-lésion étant classés en exposition volontaire (X60* à X69*, X76* et X77*). Les autres codes retenus ont été classés en « circonstance d'exposition indéterminée ».

[a] Source : Statistique annuelle des établissements de santé 2013

[b] Dans l'ensemble de l'article, les codes CIM10 suivis d'un astérisque (*) sont à entendre « avec leurs dérivés ». Par exemple, le code X45* regroupe les codes X45 (« Intoxication accidentelle par l'alcool et exposition à l'alcool »), X450 (« Intoxication accidentelle par l'alcool et exposition à l'alcool, domicile »), X451 (« Intoxication accidentelle par l'alcool et exposition à l'alcool, établissement collectif »), X452 (« Intoxication accidentelle par l'alcool et exposition à l'alcool, école et lieu public »), etc.

Résultats

1. Analyse globale

En 2010, on dénombrait 77916 passages toutes causes confondues dans le service des urgences de l'hôpital Lariboisière, et 81430 en 2011, soit un total cumulé de 159346 passages. Le diagnostic principal de 53370 d'entre eux était codé en 2010, et 57294 en 2011 (soit respectivement 68 et 70% de diagnostics codés).

3225 passages pour des intoxications et expositions toxiques ont été recensés en 2010, et 2735 en 2011, soit respectivement 6% et 5% des passages pour lesquels le diagnostic est codé. On dénombre donc 5960 passages pour intoxication sur la totalité de la période d'étude.

En moyenne, on recense 269 passages par mois en 2010 et 228 en 2011, comme le montre l'évolution temporelle présentée en figure 1. La légère diminution du nombre de passages aux urgences pour intoxication entre 2010 et 2011 est visible quel que soit le mois, à l'exception de décembre.

Figure 1 : Evolution temporelle du nombre mensuel d'intoxications

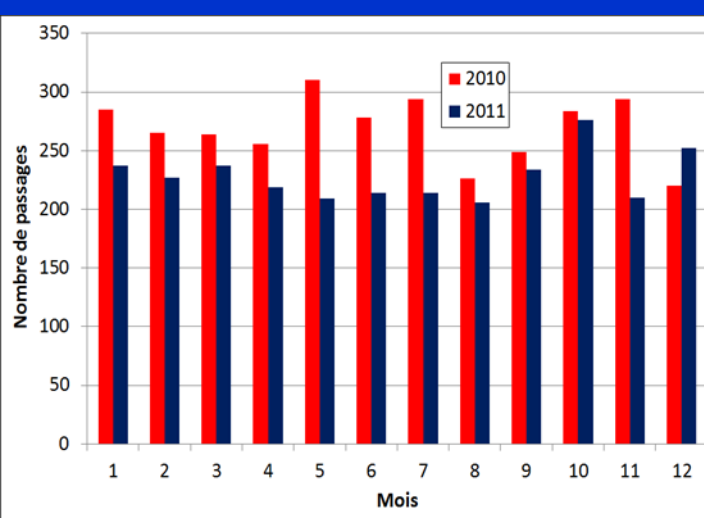


Tableau 1 : Codes Cim10 retenus pour le suivi des intoxications et expositions toxiques, par groupes et sous-groupes d'agents impliqués

Groupe RALC : Alcool

Codes CIM10 : F10*, G621, G721, P043, R780, T506, T51*, X45*, X65*, Y15*, Y90*, Y91*

Groupe RTAB : Tabac

Codes CIM10 : F17*, P042, T652

Groupe RPSY : Substances psychoactives

Sous-groupe RPSY-OP : Opiacés

Codes CIM10 : F11*, R781, T400, T401, T402, T403, T507

Sous-groupe RPSY-CAN : Cannabis

Codes CIM10 : F12*, T407

Sous-groupe RPSY-COC : Cocaïne

Codes CIM10 : F14*, R782, T405

Sous-groupe RPSY-STI : Autres stimulants, y compris caféine

Codes CIM10 : F15*

Sous-groupe RPSY-NAR : Narcotiques et hallucinogènes

Codes CIM10 : F16*, R783, T40 et T404, T406, T408, T409, X42*, X62*, Y12*

Sous-groupe RPSY-ASP : Drogues multiples et autres drogues

Codes CIM10 : F19*, P044

Groupe RMED : Médicaments et substances biologiques

Sous-groupe RMED-ATB : Antibiotiques

Codes CIM10 : T36*

Sous-groupe RMED-INF : Autres anti-infectieux et antiparasitaires

Codes CIM10 : T37*

Sous-groupe RMED-HOR : Hormones

Codes CIM10 : R786, T38*, T480

Sous-groupe RMED-AAA : Analgésiques non opioïdes, antipyrétiques et antirhumatisants

Codes CIM10 : T39*, X40*, X60*, Y10*

Sous-groupe RMED-ANES : Anesthésiques et gaz thérapeutiques

Codes CIM10 : T41*

Sous-groupe RMED-SN : Médicaments agissant essentiellement sur le système nerveux autonome

Codes CIM10 : T44 et T440, T441, T442, T443, T444, T445, T446, T448, T449, X43*, X63*, Y13*

Sous-groupe RMED-SH : Substances essentiellement systémiques et hématologiques, non classées ailleurs

Codes CIM10 : T45*

Sous-groupe RMED-CV : Substances agissant essentiellement sur le système cardio-vasculaire

Codes CIM10 : T447, T46*

Sous-groupe RMED-TGI : Substances agissant essentiellement sur le tractus gastro-intestinal

Codes CIM10 : T47*

Sous-groupe RMED-MAR : Substances agissant essentiellement sur les muscles lisses et striés et l'appareil respiratoire

Codes CIM10 : T48 et T481, T482, T483, T484, T485, T486, T487

Sous-groupe RMED-ORL : Substances à usage topique agissant essentiellement sur la peau et les muqueuses et médicaments à usage ophtalmologique, oto-rhino-laryngologique et dentaire

Codes CIM10 : T49*

Sous-groupe RMED-DIU : Intoxication par diurétiques

Codes CIM10 : T50 et T500, T501, T502, T503, T504, T505

Sous-groupe RMED-SHP : Sédatifs, hypnotiques, anti-épileptiques, anti-parkinsoniens et psychotropes non classés ailleurs (y compris troubles mentaux et du comportement liés à ces substances)

Codes CIM10 : F13*, R785, T42*, T43*, X41*, X61*, Y11*

Sous-groupe RMED-ASP : Autres médicaments et substances biologiques non précisés et exposition à ces produits

Codes CIM10 : G620, G720, T508 et T509, X44*, X64*, X85*, Y14*

Groupe RENV : Exposition environnementale

Sous-groupe RENV-SOL : Composés organiques (dont solvants et hydrocarbures)

Codes CIM10 : F18*, J691, P046, T52*, T53*, T540, T55, T653, T654, T655, T656, X46*, X66*, Y16*

Sous-groupe RENV-MET : Métaux et autres substances non organiques

Codes CIM10 : N143, R787, T56*, T570, T571, T572, T573, T650

Sous-groupe RENV-PEST : Pesticides

Codes CIM10 : T60*, X48*, X68*, X87*, Y18*, Z574

Sous-groupe RENV-CO : Monoxyde de carbone

Codes CIM10 : T58

Sous-groupe RENV-GAZ : Feu, flammes, gaz, fumée (hors brûlures et corrosions)

Codes CIM10 : J68*, T59*, X00 à X09 et leurs dérivés, X47*, X67*, X76*, X88*, X97*, Y17*, Y26*, Y352

Sous-groupe RENV-ASP : Autres substances

Codes CIM10 : J698, J708, J709, T57 et T578, T579, T65 et T658, T659, X49*, X69*, X89*, X90*, Y19*, Y366, Y367, Z573, Z575, Z581, Z582, Z583

Groupe RAPV : Contact avec les animaux venimeux et les plantes vénéneuses (hors ingestion)

Codes CIM10 : T63*, et X20 à X29 et leurs dérivés.

Groupe RBEC : Brûlures et corrosions

Codes CIM10 : T20 à T32 et leurs dérivés, T54 et T541, T542, T543, T549, X10 à X19 et leurs dérivés, X77*, X86*, X98*, Y27*, Y363

Groupe RIA : Intoxications alimentaires

Codes CIM10 : P045, T61*, T62*, T64, T651

Groupe RDERM : Dermites hors cause médicamenteuse

Codes CIM10 : L23 à L25 et leurs dérivés à l'exception des codes L233, L244 et L251 (dermites médicamenteuses), L27 et L272, L278, L279

Groupe RASP : Autres substances chimiques sans précision, dont pathologies ou symptômes dus à des agents toxiques sans précisions sur les circonstances d'exposition ou sur le produit

Codes CIM10 : D748, D749, G622, G701, G722, G92, H910, K521, K71*, N14 et N144, P04 et P048, P049, R78 et R784, R788, R789, Z036

* Et ses (leurs) dérivés.

L'âge est connu pour 100% des passages (n=5960). Un patient sur deux (48%) a entre 20 et 39 ans (tableau 2). L'âge médian est de 38 ans (minimum 5 mois et maximum 111 ans).

Tableau 2 : Distribution des cas par classes d'âge

	Moins de 2 ans	De 2 à moins de 5 ans	De 5 à moins de 10 ans	De 10 à moins de 15 ans	De 15 à moins de 20 ans	De 20 à moins de 30 ans	De 30 à moins de 40 ans	De 40 à moins de 50 ans	De 50 à moins de 60 ans	De 60 à moins de 70 ans	De 70 à moins de 75 ans	75 ans et plus	Total Général
Effectif	10	1	3	10	376	1442	1405	1344	923	281	51	114	5960
%	0%	0%	0%	0%	6%	24%	24%	23%	15%	5%	1%	2%	100%

Le sexe est connu pour 100% des passages (n=5959) : les cas sont répartis en 4146 hommes et 1813 femmes (sex-ratio H/F : 2,3).

Le code CIM10 du diagnostic principal indique aussi que la circonstance d'exposition était volontaire pour 59 passages (représentant 1% des intoxications), accidentelle pour 27 passages (représentant 0% des intoxications), et indéterminée pour 5874 passages (représentant 99% des intoxications).

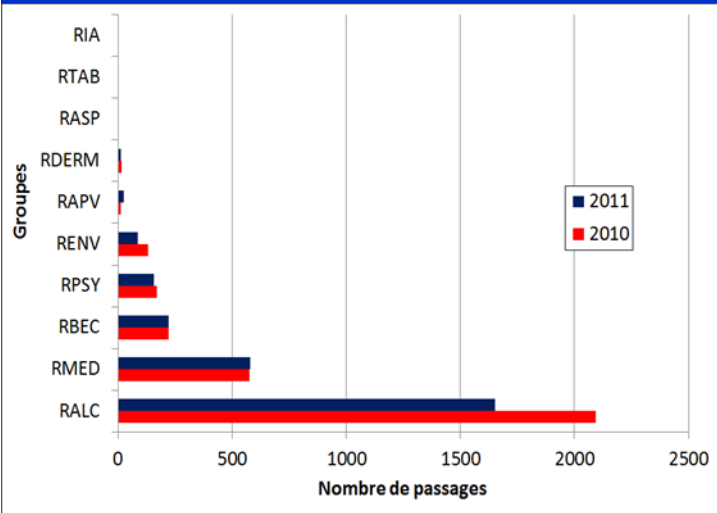
2. Analyse par groupes et sous-groupes d'agents impliqués

La distribution des passages par classes d'agents impliqués est présentée dans le tableau 3, l'évolution temporelle sur la figure 2. Les codes CIM10 correspondants sont ensuite présentés.

Tableau 3 : Distribution des cas par classes d'agents impliqués

Agents impliqués (Groupe)	N	%
Alcool (RALC)	3745	63%
Tabac (RTAB)	0	0%
Substances psychoactives (RPSY)	327	5%
Médicaments et substances biologiques (RMED)	1158	19%
Exposition environnementale (RENV)	217	4%
Contact avec les animaux venimeux et les plantes vénéneuses (RAPV)	38	1%
Brûlures et corrosions (RBEC)	445	7%
Intoxication alimentaire (RIA)	0	0%
Dermites (RDERM)	29	1%
Autres substances chimiques sans précisions (RASP)	1	0%
Total	5960	100%

Figure 2 : Evolution du nombre d'intoxications par groupes d'agents impliqués

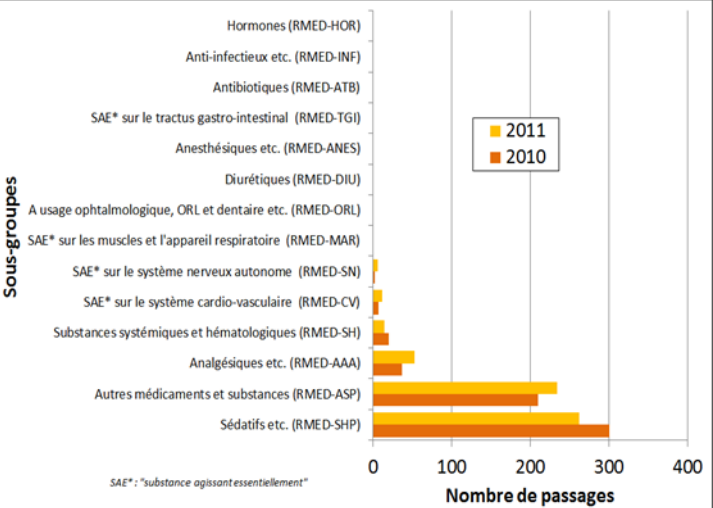


2.1. L'alcool est donc impliqué dans les deux-tiers des intoxications, même s'il est moins présent en 2011 qu'en 2010. Le diagnostic correspondant est codé F100 (« Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool : intoxication aiguë ») dans 79% des cas (n=2974) et Y159 (« Intoxication par l'alcool et exposition à l'alcool, intention non déterminée, lieu sans précision ») dans 14% des cas (n=514), d'autres codes étant utilisés plus rarement.

Les autres substances les plus fréquemment annoncées ou suspectées sont les médicaments et substances biologiques. Viennent ensuite les brûlures et corrosions, les intoxications liées aux substances psychoactives et les expositions environnementales. Les contacts avec des animaux venimeux et des plantes vénéneuses et les dermites sont peu nombreux. Les intoxications par d'autres substances chimiques non précisées, par le tabac ou les intoxications alimentaires sont absentes.

2.2. Les sédatifs, hypnotiques, anti-épileptiques, anti-parkinsoniens et psychotropes (RMED-SHP) représentent presque la moitié des agents en cause parmi les médicaments et substances biologiques (n=563, 48%). Viennent ensuite les autres médicaments et substances biologiques non précisés (RMED-ASP, n=444, 38%). Les analgésiques non opioïdes, antipyrétiques et antirhumatisants (RMED-AAA), les substances essentiellement systémiques et hématologiques (RMED-SH), les substances agissant essentiellement sur le système cardio-vasculaire (RMED-CV) et les médicaments agissant essentiellement sur le système nerveux autonome (RMED-SN) sont moins représentés (respectivement n=90, 34, 19 et 8 passages, soient 8%, 3%, 2% et 1% des médicaments). Les autres classes de médicaments et substances ne sont pas retrouvées, comme le montre la figure 3.

Figure 3 : Evolution du nombre d'intoxications par médicaments et substances biologiques (RMED) par classes pharmaceutiques



2.2.1. Les benzodiazépines (code CIM10 T424) sont retrouvées dans les deux-tiers des cas d'intoxication par des sédatifs, hypnotiques, anti-épileptiques, anti-parkinsoniens et psychotropes (n=347, 62%). Un tiers des intoxications par sédatifs etc. sont codées en T439 (« Intoxication par médicament psychotrope, sans précision », n=176, 31%). Quelques passages sont codés en F139 (« Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques, sans précision »), Y119 (« Intoxication par des anti-épileptiques, sédatifs, hypnotiques, antiparkinsoniens et psychotropes et exposition à ces produits, non classés ailleurs, intention non déterminée,

sans précision ») et T423 (« Intoxication par barbituriques »), avec respectivement n=27, 10 et 3 cas (soient 5%, 2% et 0%).

2.2.2. Les intoxications par des analgésiques non opioïdes, antipyrétiques et antirhumatisants sont codées en T399 (« Intoxication par analgésique non opioïde, antipyrétique et antirhumatismal, sans précision »), Y109 (« Intoxication par des analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismeaux non opiacés et exposition à ces produits, intention non déterminée, lieu sans précision »), T390 (« Intoxication par salicylés »), avec respectivement n=74, 10 et 6 passages (soient 82%, 11% et 7% des intoxications par analgésiques etc.).

2.2.3. Les passages aux urgences de l'hôpital Lariboisière en lien avec des substances essentiellement systémiques et hématologiques sont tous codés en T455 (« Intoxication par anticoagulants »), ceux en lien avec des substances agissant essentiellement sur le système cardio-vasculaire en T469 (« Intoxication par substances agissant essentiellement sur le système cardio-vasculaire, autres et sans précision »), ceux où sont mis en cause des médicaments agissant essentiellement sur le système nerveux autonome en Y139 (« Intoxication par d'autres substances pharmacologiques agissant sur le système nerveux autonome et exposition à ces produits, intention non déterminée, lieu sans précision »).

Par ailleurs, les intoxications par médicaments et substances biologiques ont pour principaux motifs de recours « une intoxication médicamenteuse grave » (554 passages), « une tentative de suicide » (108 passages), « un autre motif » (78 passages), « une tendance suicidaire » (21 passages), « un état d'ivresse aiguë » (20 passages), « un problème psychiatrique » (17 passages), une « altération de l'état général » (11 passages). D'autres motifs sont retrouvés moins de 10 fois chacun, et aucun motif n'est renseigné pour 278 cas. Enfin, on peut noter que 53 passages (5% des intoxications par des médicaments et substances biologiques) sont identifiés comme des auto-intoxications par leur code CIM10, les autres circonstances de survenue étant indéterminées.

2.3. Un quart des brûlures et corrosions ont un diagnostic codé en T230 (« Brûlure du poignet et de la main, degré non précisé », n=109, 24%), 19% en T302 (« Brûlure du second degré, partie du corps non précisée », n=84) et 11% en T220 (« Brûlure de l'épaule et du membre supérieur, sauf poignet et main, degré non précisé », n=47). D'autres codes CIM10 sont retrouvés, chacun codant moins de 10% des brûlures et corrosions.

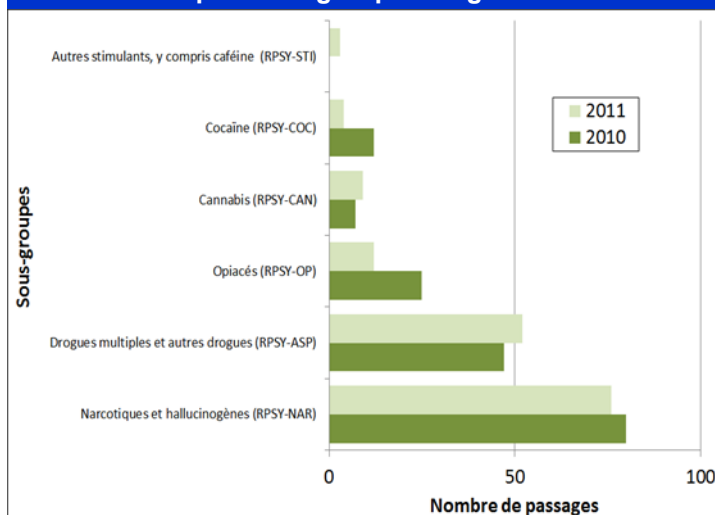
2.4. Les intoxications liées aux substances psychoactives sont d'abord dues aux narcotiques et hallucinogènes (RPSY-NAR, n=156, 48% des substances psychoactives), puis aux drogues multiples et autres drogues (RPSY-ASP, n=99, 30%), aux opiacés (RPSY-OP, n=37, 11%), au cannabis (RPSY-CAN, n=16, 5%) et à la cocaïne (RPSY-COC, n=16, 5%), aux autres stimulants y compris la caféine (RPSY-STI, n=3, 1%). L'évolution entre 2010 et 2011 est présentée en figure 4.

2.4.1. La majorité des passages pour une intoxication aux narcotiques et hallucinogènes est codée en T406 (« Intoxication par narcotiques, autres et sans précision », n=137, 88%). On retrouve aussi 17 passages codés en Y129 (« Intoxication par des narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs, intention non déterminée, lieu sans précision », 11%) et 2 codés en F169 (« Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'hallucinogènes, sans précision », 1%).

2.4.2. D'après l'analyse du code CIM10, les motifs de recours

pour drogues multiples et autres drogues codés en F19 (« Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de drogues multiples et troubles liés à l'utilisation d'autres substances psychoactives ») et ses dérivés sont d'abord non précisés (F199, n=36, 37%), puis liés à une intoxication aiguë (F190, n=23, 23%), un syndrome de dépendance (F192, n=22, 22%), un syndrome de sevrage (F193, n=18, 18%).

Figure 4 : Evolution du nombre d'intoxications par substances psychoactives (RPSY) par sous-groupes d'agents

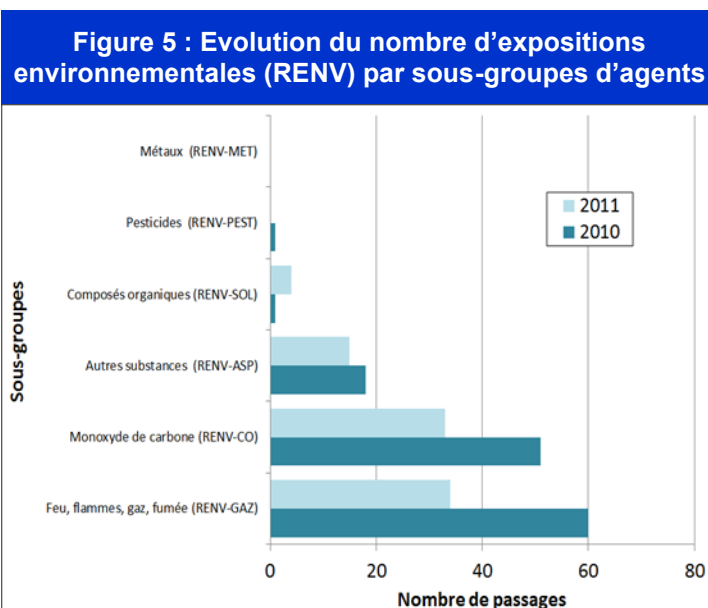


2.5. Les intoxications environnementales sont d'abord en lien avec des feux, flammes, gaz ou fumées hors brûlures et corrosions (RENV-GAZ, n=94, 44% des expositions environnementales), puis avec du monoxyde de carbone (RENV-CO, n=84, 39%) et d'autres substances (RENV-ASP, n=33, 15%). On retrouve 5 expositions à des composés organiques dont solvants et hydrocarbures (RENV-SOL), une unique exposition aux pesticides (RENV-PEST), mais aucune aux métaux (RENV-MET). L'évolution entre 2010 et 2011 est présentée en figure 5 : on observe une très légère augmentation des recours aux urgences en lien avec des solvants, mais une diminution des passages pour des expositions au feu, aux flammes, au gaz ou à la fumée et au monoxyde de carbone d'une année sur l'autre.

2.5.1. L'exposition aux feux, flammes, gaz ou fumées est d'abord codée en X099 (« Exposition à la fumée, au feu et aux flammes, sans précision, lieu sans précision », n=34, 36% de ces expositions). Les codes suivants sont le J683 (« Autres affections respiratoires aiguës et subaiguës dues à des agents chimiques, des émanations, des fumées et des gaz », n=28, 30%), le Y179 (« Intoxication par d'autres gaz et émanations et exposition à ces produits, intention non déterminée, lieu sans précision », n=13, 14%), le X889 (« Aggression par des gaz et émanations, lieu sans précision », n=10, 11%) et le Y269 (« Exposition à la fumée, au feu et aux flammes, intention non déterminée, lieu sans précision », n=9, 9%). On peut ainsi noter qu'une intoxication sur dix liée aux feux, flammes, gaz ou fumées est identifiée comme une agression.

2.5.2. Les expositions à d'autres substances sont d'abord accidentelles (code CIM10 X499, « Intoxication accidentelle par des produits chimiques et substances nocives et exposition à ces produits, autres et sans précision, lieu sans précision », n=17, 52%), puis d'intention non déterminée (Y199, « Intoxication par des produits chimiques et substances nocives et exposition à ces produits, autres et sans précision, intention non déterminée, lieu sans précision », n=12,

36%) et enfin des auto-intoxications (X699, « Auto-intoxication par des produits chimiques et substances nocives et exposition à ces produits, autres et sans précision, lieu sans précision », n=4, 12%).



Discussion/Conclusion

L'analyse exploratoire montre que les intoxications alcooliques restent au premier rang des intoxications prises en charge par le service des urgences de l'hôpital Lariboisière (2/3 des intoxications). La deuxième cause d'intoxication est médicamenteuse (19%), avec en premier lieu les sédatifs, hypnotiques, anti-épileptiques, anti-parkinsoniens et psychotropes (benzodiazépines majoritairement), suivis des médicaments non précisés et des analgésiques. Le codage du diagnostic en CIM10 ne permet cependant pas de préciser les substances actives mises en causes. D'autres types d'intoxications sont plus rares : les intoxications liées aux substances psychoactives (5%) sont d'abord dues aux narcotiques et hallucinogènes. Quant aux intoxications environnementales, elles représentent une portion faible (4%) et sont surtout en lien avec des feux, flammes, gaz ou fumées ou encore du monoxyde de carbone.

Les brûlures et corrosions, qui viennent au troisième rang du classement des intoxications par groupes d'agents (7%), sont en fait essentiellement des brûlures et ne sont pas à proprement parler des intoxications.

Toute l'analyse repose ainsi sur le codage des diagnostics au service d'urgence de l'hôpital Lariboisière. Si le diagnostic des passages - toutes causes confondues - suivis d'une hospitalisation ou d'un transfert est codé dans 90% des cas, il n'en est pas de même des passages suivis d'un retour à domicile ou d'une fugue par exemple (respectivement 77% et 8% de diagnostics codés) : les passages les plus graves (en termes d'hospitalisation) sont donc surreprésentés.

Le taux de codage des diagnostics étant relativement constant dans le temps, la non-complétude de cette variable n'apparaît cependant pas comme un facteur discriminant.

Le codage des diagnostics est aussi codeur et donc médecin-dépendant. A l'hôpital Lariboisière, il est limité à une liste fermée en raison du thésaurus fixe implémenté dans le logiciel dédié à la saisie du RPU. On peut aussi regretter la très faible proportion de diagnostics associés accessibles pour l'analyse.

La distribution des cas d'intoxication par code CIM10 illustre aussi l'usage fréquent des codes en « .9 », qui représentent pour la plupart des diagnostics sans précision sur le produit en cause et rend impossible la quantification des intoxications multiples.

On peut aussi rappeler ici que les diagnostics codés sont des diagnostics cliniques, non confirmés par des analyses toxicologiques. Il s'agit de l'une des limites de la surveillance non spécifique, pondérée par le fait que cette surveillance est avant tout réactive et automatisée. Le diagnostic, posé par le médecin urgentiste, a d'abord une visée décisionnelle pour orienter le patient. La variable « motif de recours », codée par l'infirmière d'accueil et d'orientation, pourrait être une base d'information plus fiable pour repérer des intoxications. A l'hôpital Lariboisière, le nombre restreint de champs possibles comparativement à la CIM10 simplifie ce codage. On peut aussi noter une modification de ce thésaurus en cours d'année 2014 mais qui n'a pas impacté le champ des intoxications. Cependant, la variable « motif de recours » n'est pas codée uniformément par les nombreux services d'urgence (les thésaurus, quand ils existent, peuvent être différents, et les motifs sont parfois même codés en texte libre), ce qui rend actuellement impossible toute analyse régionale.

La présente analyse met finalement en évidence que si une analyse sur un code diagnostic précis est peu pertinente, il est néanmoins possible d'identifier des cas d'intoxication pris en charge au service d'urgence et d'établir des tendances par grandes classes de substances impliquées, ou d'exposition.

En complément, le nombre total de passages aux urgences de l'hôpital Lariboisière toutes causes confondues et le nombre de passages pour lesquels le diagnostic est codé sont relativement stables en 2012 et 2013 par rapport aux 2 années précédentes. L'analyse qualitative complémentaire menée par le service des urgences ne met pas en évidence d'évolution sensible des intoxications prises en charge entre 2010 et 2013. Actuellement, l'accent est davantage mis sur la surveillance des intoxications liées à l'alcool avec la mise en place d'une filière de prise en charge novatrice avec le service d'addictologie de l'hôpital Fernand-Widal, aux nouveaux toxiques dits festifs, non injectés, avec la demande de dosages systématiques, et au monoxyde de carbone, indicateur de pauvreté et d'insalubrité de l'habitat.

Une amélioration du dispositif de surveillance des intoxications à partir de l'application SurSaUD® pourrait être apportée en favorisant la complétude et la qualité du codage de la variable diagnostic principal.

Techniquement, l'analyse peut facilement être étendue à l'ensemble des services d'urgence du réseau Oscour® en Île-de-France (mais le codage des diagnostics est aussi service dépendant). Les groupes d'intoxication les plus fréquents pourront être créés par l'InVS dans l'application SurSaUD® afin de réaliser une analyse trimestrielle automatisée des cas d'intoxication vus dans les services d'urgence.

Enfin, l'analyse des cas d'intoxication pris en charge par le service d'urgence de l'hôpital à partir des codes CIM10 pourra être complétée d'une caractérisation de la gravité, en utilisant l'échelle de Classification clinique des malades des urgences, et de l'orientation des patients. Ces variables sont disponibles dans l'application SurSaUD® mais leur interprétation est aussi soumise à des biais de codage. On peut cependant noter que le service d'urgence de Lariboisière estime que 6% des passages pour intoxication hors alcool seul sont suivis d'une hospi-

talisation en réanimation, et que 80% des intoxications aiguës hors alcool seul étaient des intoxications médicamenteuses volontaires, associées ou non à de l'alcool. Une augmentation de la fréquence des intoxications médicamenteuses volontaires chez les personnes âgées a aussi été ressentie par le service. Selon ces dernières assertions, le taux d'intoxications médicamenteuses volontaires serait donc bien supérieur à celui identifié par le seul intitulé du code CIM10 (moins de 1%). Mais la circonstance de survenue des intoxications pourra à l'avenir être analysée grâce à une variable dédiée récemment incorporée au nouveau format de RPU déployé en Île-de-France (dit « RPU-V2-IDF ») et en particulier dans le service des urgences de l'hôpital Lariboisière.

Une analyse exploratoire des intoxications prises en charge par SOS Médecins à partir des données colligées dans l'application SurSaUD® pourrait être envisagée afin d'étendre le dispositif multi-sources.

[1] Plus d'information sur la surveillance syndromique en France dans le BEH n°3-4/2014 (disponible à l'adresse : <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2014/BEH-n-3-4-2014>).

[2] La CIM10 dans sa version 2008 est consultable sur le site de l'OMS à l'adresse : http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr#.

Encart n°1 : Le système de surveillance SurSaUD®

Annie-Claude Paty¹, Elsa Baffert¹

¹ : Cellule de l'InVS en Régions Île-de-France Champagne-Ardenne. Paris

Le **dispositif SurSaUD®** (Surveillance sanitaire des urgences et des décès) est le système national de surveillance non spécifique mis en place par l'InVS dans les suites de la canicule de 2003. Quatre sources l'alimentent quotidiennement : les services hospitaliers d'urgence participant au réseau Oscour® (Organisation de la surveillance coordonnée des urgences), les associations d'urgentistes du réseau SOS Médecins France, l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) pour la mortalité toutes causes, et le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (CépiDc-Inserm) pour les certificats électroniques de décès.

Les objectifs de SurSaUD®, mis en place initialement pour l'identification de situations sanitaires inhabituelles (d'origine infectieuse ou environnementale, naturelle ou malveillante) se sont étendus :

- au suivi de phénomènes épidémiques (comme l'épidémie saisonnière de bronchiolite)
- à l'évaluation de l'impact des phénomènes connus ou inattendus sur le recours aux soins d'urgence ou sur la mortalité.

Il participe en outre au développement d'une culture du signalement entre ses partenaires, et apporte une aide à la décision des autorités sanitaires.

Au niveau régional, les données sont exploitées par les Cire. En Île-de-France, l'analyse de la morbidité réalisée quotidiennement repose en 2014 sur 90 services hospitaliers d'urgence (et sera exhaustive sur les 106 services dès 2015) et 6 associations SOS Médecins. Des partenaires locaux permettent aussi d'enrichir le système national (par exemple le Réseau-Bronchiolite Île-de-France). Ces analyses donnent lieu à l'édition d'un Point épidémiologique hebdomadaire (PEH) dédié.

Le réseau Oscour® en Île-de-France

Dans la région, les résumés de passages aux urgences (RPU) sont centralisés quotidiennement par le Groupement de coopération sanitaire pour le développement des systèmes d'information en santé partagés en Île-de-France (GCS D-SISIF) puis transmis automatiquement après anonymisation à l'application informatique SurSaUD®. Les services d'urgence informatisés participant à cette remontée d'information sont identifiés comme le réseau Oscour®. Ce réseau a été créé avec le Centre régional de veille et d'actions sur les urgences (Cerveau/APHP) sur la base du volontariat, mais l'arrêté du 24 juillet 2013 relatif au recueil et au traitement des données d'activité médicale (...) a rendu obligatoire la remontée des RPU ce qui devrait favoriser l'exhaustivité et la qualité des données. Aujourd'hui, il couvre près de 80% de l'activité régionale des urgences pédiatriques et adultes, mais des disparités géographiques subsistent entre les départements. Le RPU contient des informations démographiques (date de naissance, sexe), administratives (commune de résidence, mode d'entrée, provenance, mode de transport) et médicales (motif de recours, degré de gravité, diagnostic principal et diagnostics associés, actes médicaux réalisés, orientation). Les différentes variables sont inégalement renseignées. Les diagnostics sont codés selon la Classification internationale des maladies (CIM10).

Les cas graves d'intoxication pris en charge en service de réanimation du Groupe hospitalier Saint Louis Lariboisière Fernand Widal

A. Villa¹, F. Baud²

1 : Centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de Paris. Groupe hospitalier Lariboisière-Fernand Widal- St Louis., Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Paris

2 : Service de réanimation toxicologique. Groupe hospitalier Lariboisière-Fernand Widal- St Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Paris

Introduction

L'épidémiologie des intoxications graves hospitalisées dans des services de réanimation est méconnue. Les données disponibles sont parcellaires et produites le plus souvent à d'autres fins qu'épidémiologiques notamment pour l'évaluation des coûts d'hospitalisation. Les rares données épidémiologiques disponibles sont issues d'enregistrements sur des supports qui ne sont pas adaptés à cette fonction (PMSI) (1).

Une saisie des données issues d'un échantillon représentatif de l'activité toxicologique des services de réanimation dans le Sicap (2) permettrait de compléter utilement les données issues de l'Unité de réponse téléphonique à l'urgence toxicologique (RTU) des Centres antipoison (CAP) et en même temps, elle doterait les services de réanimation franciliens d'un outil leur permettant d'évaluer et de surveiller leur activité toxicologique. Afin de tester la faisabilité d'une telle entreprise, tous les cas d'intoxication hospitalisés dans le service de réanimation médicale et toxicologique (RMT) de l'hôpital Lariboisière en 2010 et 2011, ont été saisis dans Sicap.

Méthode

La population étudiée était constituée de tous les cas d'intoxication pris en charge à la RMT, du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2011.

Les comptes rendus d'hospitalisation ont été codés dans le Sicap par ordre d'arrivée. Pour chaque compte rendu d'hospitalisation un dossier Sicap a été créé, avec son propre numéro d'identification ; la date et l'heure de l'appel retenues ont été ceux de l'admission en réanimation. Tous les dossiers de cette enquête ont été signalés « hors RTU » afin d'être différenciables des dossiers correspondants à des appels directs de la RTU.

Les données saisies pour chaque dossier sont : la date de l'admission à la RMT, l'âge, le sexe et le département de résidence de l'intoxiqué, ses antécédents médicaux, les circonstances de l'intoxication (mode, lieu de survenue, voie(s), intensité et durée de l'exposition), les produits associés à l'intoxication tels que déclarés à l'admission les manifestations cliniques et paracliniques observées (signes et symptômes, syndromes, résultats des examens complémentaires pratiqués dont les analyses toxicologiques ; leur délai de survenue et leur durée), l'évaluation du lien causal entre les expositions et les manifestations observées, l'évaluation de la gravité globale de l'intoxication, son évolution. En mobilisant la base de données nationale des produits et compositions (BNPC) présente dans Sicap, il a été possible d'identifier les matières actives et adjuvants associés à partir des spécialités commerciales annoncées par le patient (ou ses proches) à l'admission. On parlera alors dans le reste de l'article d'« agent impliqué ».

Tous ces items sont interrogeables et peuvent faire l'objet de tris croisés. L'interrogation des données a été réalisée par l'intermédiaire de l'infocentre du Sicap.

In fine, le plan d'analyse retenu a été le suivant : dénombrement des dossiers par année, distribution par sexe et par classe d'âge, distributions par classes de circonstances d'exposition et par lieu d'exposition, principales classes d'agents et principales substances impliquées, évaluation de la gravité globale des intoxications et comparaisons des caractéristiques des intoxications les plus graves (Poisoning severity score [PSS] ≥ 3 versus PSS < 3) (3).

Ces résultats 2010-2011 de la RMT de l'Hôpital Lariboisière ont été mis en perspective avec la liste des substances annoncées par les patients admis dans ce service sur une période plus large 2007-2012 (4). Ils ont été ensuite comparés aux données publiées par le Collège des Utilisateurs des Bases de données en Réanimation (Cub-Réa) qui réunit depuis 1992 une trentaine de services de réanimation d'Île-de-France ((5) cf encart 3).

Résultats

Pendant la durée de l'étude, 540 cas ont été inclus (256 en 2010 et 284 en 2011). Plus de femmes (53,7 %) que d'hommes (46,3 %) ont été admises à la RMT pour la prise en charge d'une intoxication. L'âge médian des intoxiqués était de 43 ans (minimum : 13 ans ; maximum : 91 ans). La classe d'âge la plus représentée était celle des 40-49 ans (23,3 %) suivi de celle des 30-39 ans (21,1 %).

Les expositions étaient surtout volontaires (89,8 %) et plus rarement accidentelles (9,8 %) ; les circonstances étaient indéterminées dans 0,4 % des cas. Les intoxications volontaires étaient surtout des conduites suicidaires (77,1 %) et dans une moindre mesure, liées à la consommation de stupéfiants (15,7 %). Les intoxications accidentelles étaient surtout des effets indésirables de médicaments (49,1 %) ou résultaient d'expositions à des fumées d'incendies (11,3 %).

Les expositions avaient eu lieu principalement au domicile (80,9 %), plus rarement dans des lieux à l'air libre (6,5 %), notamment sur la voie publique dans 5,7 % des cas.

Les classes d'agents les plus souvent impliqués étaient les spécialités pharmaceutiques (76,9 % des cas), suivi des agents chimiques d'usage domestique ou professionnel (44,3 %). Un patient pouvait avoir été exposé à plusieurs produits : la médiane des produits ingérés était de 2 (minimum : 1, maximum : 16). Les agents les plus souvent impliqués étaient l'éthanol (25,7 %) suivi du paracétamol (13,1 %) et du bromazépam (9,6 %) (Tableau 1).

La gravité des intoxications était forte (PSS3) dans 52,8 % des cas et moyenne (PSS 2) dans 30,7 % des cas. Dans 91,1 % des cas (soit 490 cas sur 2 années) l'évolution de l'intoxication a été favorable ; dans 2,4 % des cas (soit 13 cas sur 2 années), les patients ont présentés des séquelles et 6,5 % (soit 35 cas sur 2 années) d'entre eux sont décédés.

Les patients ayant une intoxication grave (PSS3) avaient un âge médian de 44 ans (minimum : 13 ans, maximum : 91 ans). Dans ce groupe il y avait 50,2 % de femmes et 49,8% d'hommes.

La symptomatologie clinique présentée par ces patients (score de gravité PSS3) était la suivante : signes neurologiques (25,7%), cardiovasculaires (20,2%), respiratoires (19,2%). Les signes neurologiques les plus fréquents étaient un score de Glasgow compris entre 3 et 8 (35,7%), une hypotonie (11,4%) et des réflexes ostéotendineux abolis (11,2%). Les signes cardiovasculaires les plus fréquents étaient un état de choc cardiovasculaire ou une hypotension artérielle (40,3%), une tachycardie (20,9%), une bradycardie (10,9%). L'électrocardiogramme était pathologique dans 64,6% des cas. La complication respiratoire la plus fréquente était une pneumopathie d'inhalation (34,0%). Les classes d'agents les plus souvent impliquées dans des intoxications graves (PSS3) étaient des médicaments du système nerveux central (83,1%) suivi des médicaments du système cardiovasculaire (21,4%).

Les patients admis à la RMT et décédés de leur intoxication étaient surtout des femmes (63%). La médiane de l'âge de ces intoxiqués était de 45 ans (minimum 15 ans, maximum 86 ans). Les circonstances d'exposition étaient principalement le suicide (69%), suivi des toxicomanies (9%), des mésusages ou surdosages médicamenteux non suicidaire (9%), puis des accidents thérapeutiques (6%). Les classes d'agents les plus souvent impliquées étaient des spécialités pharmaceutiques (74%) suivies des substances chimiques (37%).

La liste des 30 substances le plus souvent impliquées dans les intoxications est détaillée dans le tableau 1 (Cf page 18), par score de gravité. Les agents les plus souvent impliqués dans des intoxications de gravité PSS3 ou mortelles étaient l'éthanol (27,5 %) suivi du paracétamol (11,2 %) et de l'acéprométazine (9,1 %) ; pour les intoxications moins sévères (PSS 0 à PSS2) c'étaient l'éthanol (20,5 %) suivi du paracétamol (15,3%) et du bromazépam (11,8 %). Globalement certaines substances étaient plus souvent impliquées lors d'intoxications de gravité PSS3 ou lors de décès que lors d'intoxications moins sévères : amitriptyline, clorazépate dipotassique, olanzapine, vérapamil, acépromazine, acide gamma hydroxybutyrique, chloroquine, valproate de sodium.

Discussion

En France, les intoxications aiguës, en particulier les intoxications graves constituent un véritable problème de santé publique. Recueillies expérimentalement sur 2010 et 2011 à l'échelle d'un service de réanimation francilien ayant la plus grosse activité toxicologique de la région, les données présentées ci-dessus confirment qu'avec près de 270 cas annuels (dont 6,5% ont conduit au décès), les intoxications aiguës graves constituent une réalité actuellement sous-estimée par le système de surveillance animé par les centres antipoison, car les services hospitaliers spécialisés ne recourent

qu'inconstamment aux CAP pour la gestion des cas graves et ne les notifient pas non plus systématiquement. Avec une légère surreprésentation des femmes, les cas pris en charge dans ce service de réanimation sont 9 fois sur 10 des intoxications volontaires, animés d'une volonté suicidaire (77%). Toutes les classes d'âge sont potentiellement touchées (min : 13 ans, max 91 ans).

Les données analysées ont été comparées en premier lieu aux données 1997-2008 collectées par le Collège des utilisateurs de bases de données en réanimation (Cub-Réa) (5). L'âge médian des patients admis est strictement comparable (43 ans) ainsi que le sex-ratio (53,7% de femmes en RMT de l'hôpital Lariboisière, contre 54% de femmes dans Cub-Réa). Les principales classes de produits impliquées sont peu différentes : pour la RMT de l'hôpital Lariboisière, il s'agit par ordre de fréquence des médicaments du système nerveux central (resp. 83,1% des intoxications) graves PSS3) et médicaments du système cardiovasculaire (resp.21,4%). Pour Cub-Réa il s'agit des antiépileptiques, sédatifs, hypnotiques, antiparkinsoniens, psychotropes autres, et médicaments agissant sur le système cardiovasculaire. Pour les 2 sources de données, les signes cliniques observés étaient majoritairement des signes neurologiques et cardiovasculaires. La mortalité semble être légèrement supérieure dans Cub-Réa (8,4%) qu'à la RMT, mais les périodes d'analyses ne sont pas exactement les mêmes. Les expositions (agents impliqués) ne sont qu'indirectement qualifiables à partir des codes CIM10 utilisés pour coder les diagnostics.

Par ailleurs, la comparaison des données saisies dans le Sicap avec les données collectées par la RMT sur une période plus large 2007-2012 (4) indique une absence d'évolution temporelle notable, tant pour la classe d'âge la plus touchée des 40-60 ans (resp. 40,3 % et 40,9 %), que pour la répartition par sexe. Les agents impliqués les plus fréquents sont très proches.

Globalement, les données issues de Cub-Réa 1997-2008, de la base locale de la RMT 2007-2012 et du fichier des compte rendus d'hospitalisation de la RMT 2010-2011 saisies dans Sicap sont donc très peu différentes pour les variables communes. Le codage dans Sicap est cependant plus riche concernant les caractéristiques individuelles des cas (poids, antécédents médicaux et chez les femmes enceintes, les caractéristiques de la grossesse), la description des expositions (Sicap rendant possible des tris par matière active, par classes chimiques, thérapeutiques ou d'utilisation), et le codage détaillé des circonstances d'exposition (modalités, lieux, voies, durée, intensité...). Comme Cub-Réa, il est adapté au codage détaillé des manifestations cliniques, des examens complémentaires (mais aussi de leurs résultats) et à celui des traitements. Il permet, en outre, une évaluation synthétique de la gravité des intoxications et celle du lien causal entre les expositions et les effets observés, fonctions dont sont dépourvues les deux autres bases de données.

En fine, cette étude préliminaire a démontré la faisabilité de la saisie dans Sicap des données relatives aux cas d'intoxication pris en charge par les services de réanimation.

Cette opération permettrait une exploitation des données toxicologiques issues de ces services bien plus complète et plus fine que celle possible aujourd'hui.

L'intérêt d'une telle opération est indiscutable pour les services

concernés auxquels elle autoriserait un suivi personnalisé et détaillé de leur activité toxicologique et faciliterait la mise en œuvre d'études spécifiques, grâce à l'identification rapide des observations pertinentes et aux tris croisés complexes éventuellement possibles. L'intérêt de l'incorporation dans Sicap de cas d'intoxication pris en charge par les services franciliens de réanimation est également évident pour la collectivité, car ces données sont complémentaires des observations saisies dans la base par les unités de réponse à l'urgence toxicologique des CAP.

En pratique, une saisie exhaustive des données de tous les services de réanimation n'est pas envisageable, en raison du nombre élevé de cas et de services concernés. Moyennant quelques moyens dédiés au CAPTV, en revanche, il apparaît possible d'étendre l'expérience à un échantillon plus large et représentatif de services de réanimation dans la région pour constituer un nouvel observatoire régional des intoxications aiguës humaines, complémentaire de celui des CAP et simultanément, au service des praticiens fournisseurs des données, pour la surveillance de leur activité toxicologique.

Bibliographie

1. Anonymous. Programme de médicalisation des systèmes d'information en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (PMSI MCO): Agence technique de l'information sur l'hospitalisation; 2013 [cited 2014 20-11-2014]. Available from: <http://www.atih.sante.fr/mco/presentation>.
2. Villa A, Cochet A, Guyodo G. [Poison episodes reported to French poison control centers in 2006]. La Revue du praticien. 2008;58(8):825-31.
3. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. Journal of toxicology Clinical toxicology. 1998;36(3):205-13.
4. El Zarif S, Garnier R. Intoxications aiguës graves - Evaluation de la capacité d'une base donnée à détecter des événements toxicologiques - Comparaison des activités du service de réanimation médicale et toxicologique (RMT) de l'hôpital Lariboisière et du Centre antipoison de Paris, entre 2007 et 2012. [Master 2 Professionnel - Toxicologie Humaine - Evaluation des Risques et Vigilance]. In press 2014.
5. Baud F, Martel P, Aegerter P, Guidet B, CUB-Réa. Évolution des intoxications admises en réanimation : données CUB-Réa 1997-2008. Expertise collective - Médicaments psychotropes - Consommations et pharmacodépendances: INSERM; 2012. p. 489-500.

Tableau 1 : agents les plus souvent impliqués dans des intoxications admises à la RMT, en fonction de la gravité de l'intoxication

Toutes gravités confondues				Intoxications peu ou moyennement graves (PSS 0, 1, 2)				Intoxications graves (PSS3) et décès toxique				Décès toxiques			
Rang	Substances	Nombre d'agents impliqués	%	Rang	Substances	Nombre d'agents impliqués	%	Rang	Substances	Nombre d'agents impliqués	%	Rang	Substances	Nombre d'agents impliqués	%
1	ETHANOL	139	25,7%	1	ETHANOL	56	22,0%	1	ETHANOL	88	27,5%	1	ETHANOL	5	14%
2	PARACETAMOL	71	13,1%	2	PARACETAMOL	39	15,3%	2	PARACETAMOL	36	11,3%	2	PARACETAMOL	4	11%
3	BROMAZEPAM	52	9,6%	3	BROMAZEPAM	30	11,8%	3	ACEPROMETAZINE	28	8,8%	3	ALIMEMAZINE	3	9%
4	ACEPROMETAZINE	47	8,7%	4	ACEPROMETAZINE	21	8,2%	4	MEPROBAMATE	27	8,4%	4	BENZODIAZEPINES	3	9%
5	MEPROBAMATE	45	8,3%	5	MEPROBAMATE	21	8,2%	5	CYAMEMAZINE	26	8,1%	5	BUPRENORPHINE	3	9%
6	CYAMEMAZINE	40	7,4%	6	ZOPICLONE	19	7,5%	6	BROMAZEPAM	22	6,9%	6	CHLOROQUINE	3	9%
7	ZOLPIDEM	34	6,3%	7	ESCITALOPRAM	16	6,3%	7	ZOLPIDEM	21	6,6%	7	COLCHICINE	3	9%
8	ALPRAZOLAM	33	6,1%	8	PROPRANOLOL	16	6,3%	8	ALPRAZOLAM	19	5,9%	8	MEPROBAMATE	3	9%
9	ZOPICLONE	31	5,7%	9	CYAMEMAZINE	15	5,9%	9	AMITRIPTYLINE	19	5,9%	9	ACEPROMETAZINE	2	6%
10	AMITRIPTYLINE	27	5,0%	10	ACETYSALICYLATE DE LYSINE	14	5,5%	10	BENZODIAZEPINES	19	5,9%	10	CYAMEMAZINE	2	6%
11	DIAZEPAM	26	4,8%	11	ALPRAZOLAM	14	5,5%	11	ALIMEMAZINE	17	5,3%	11	DIVALPROATE DE SODIUM	2	6%
12	PROPRANOLOL	26	4,8%	12	ZOLPIDEM	14	5,5%	12	CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE	16	5,0%	12	FLUOXETINE	2	6%
13	ALIMEMAZINE	24	4,4%	13	DIAZEPAM	13	5,1%	13	OXAZEPAM	16	5,0%	13	LITHIUM	2	6%
14	VENLAFAXINE	24	4,4%	14	CLONAZEPAM	11	4,3%	14	VENLAFAXINE	16	5,0%	14	OLANZAPINE	2	6%
15	PRAZEPAM	23	4,3%	15	LITHIUM	11	4,3%	15	DIAZEPAM	14	4,4%	15	OPIACE	2	6%
16	TRAMADOL	23	4,3%	16	TRAMADOL	11	4,3%	16	PRAZEPAM	14	4,4%	16	OXAZEPAM	2	6%
17	CLORAZEPATE POTASSIQUE	22	4,1%	17	PRAZEPAM	10	3,9%	17	TRAMADOL	14	4,4%	17	TRAMADOL	2	6%
18	OXAZEPAM	22	4,1%	18	VENLAFAXINE	10	3,9%	18	OLANZAPINE	13	4,1%	18	VENLAFAXINE	2	6%
19	LITHIUM	21	3,9%	19	ALIMEMAZINE	9	3,5%	19	COCAINE	12	3,8%	19	VERAPAMIL	2	6%
20	CLONAZEPAM	20	3,7%	20	HYDROXYZINE	9	3,5%	20	LITHIUM	12	3,8%	20	ACEBUTOLOL	1	3%
21	ESCITALOPRAM	20	3,7%	21	CLOMIPRAMINE	8	3,1%	21	VERAPAMIL	12	3,8%	21	BISOPROLOL	1	3%
22	HYDROXYZINE	19	3,5%	22	FLUOXETINE	8	3,1%	22	ZOPICLONE	12	3,8%	22	CAFEINE	1	3%
23	ACIDE ACETYSALICYLIQUE	16	3,0%	23	MORPHINE	8	3,1%	23	HYDROXYZINE	11	3,4%	23	CANDESARTAN	1	3%
24	COCAÏNE	12	2,2%	24	OXAZEPAM	8	3,1%	24	ACEPROMETAZINE	10	3,1%	24	CANNABIS	1	3%
25	ACEPROMETAZINE	10	1,9%	25	AMITRIPTYLINE	7	2,7%	25	ACIDE GAMMA HYDROXYBUTYRIQUE	10	3,1%	25	CITALOPRAM	1	3%
26	PAROXETINE	9	1,7%	26	CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE	7	2,7%	26	CLONAZEPAM	10	3,1%	26	CLOMIPRAMINE	1	3%
27	VERAPAMIL	9	1,7%	27	COCAINE	7	2,7%	27	CHLOROQUINE	9	2,8%	27	CLONAZEPAM	1	3%
28	ACIDE GAMMA HYDROXYBUTYRIQUE	8	1,5%	28	DIGOXINE	7	2,7%	28	PROPRANOLOL	9	2,8%	28	CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE	1	3%
29	CLOMIPRAMINE	8	1,5%	29	HYDROCHLOROTHIAZIDE	7	2,7%	29	VALPROATE DE SODIUM	8	2,5%	29	COCAINE	1	3%
30	DEXTROPROPOXYPHENE	8	1,5%	30	LOXAPINE	7	2,7%	30	FLUOXETINE	8	2,5%	30	CODEINE	1	3%

Encart n°2 : Intoxications Aigües Graves : Etude des substances annoncées

Khadija Al Alaywa¹, Frédéric Baud^{1, 2, 3}

¹ CNRS UMR - Défense 8536 COGNAC G Université Paris Descartes

² Réanimation médicale et toxicologique. Groupe hospitalier Saint-Louis Lariboisière Fernand Widal, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. Paris

³ Université Paris Diderot

Dans le cadre de l'expérimentation régionale présentée dans ce bulletin, une étude de cohorte sur les patients admis en réanimation pour intoxication a été menée en vue de compléter les données déjà collectées par le Centre antipoison de Paris (CAP) dans le cadre de sa collaboration avec les services de réanimation. Il apparaissait en effet qu'en plus des données collectées par le CAP, l'analyse des substances annoncées par les patients eux-mêmes, leurs proches ou les secours changeait l'approche et l'interprétation des résultats.

Cette étude de cohorte a été menée en réanimation médicale et toxicologique de l'hôpital Lariboisière de 2007 avec clôture de cette cohorte en 2012. Elle fait suite à une étude qui s'était consacrée à la morbi-mortalité des intoxications aigües graves en Île-de-France en 1997-2008 qui avait révélé des tendances préoccupantes sans pouvoir répondre à la question des substances causales (Baud, Martel et al. 2013). Pour la période d'intérêt 2010-2011, le nombre annuel de séjours, d'environ 300, est stable. Les caractéristiques démographiques des patients sont stables avec une légère prédominance féminine, 55% des personnes intoxiquées, dont l'âge médian était de 43 ans (IC 5-95% : 19 – 73). 820 occurrences de substances ont été relevées concernant près de 380 substances actives. La médiane du nombre de substances actives annoncées était de 2 (min : 1 – max : 6) avec une tendance continue à l'augmentation au cours de l'étude. Par rapport à la classification de la CIM10, nous retrouvons en 2010 et 2011 la répartition déjà décrite par rapport aux classes, avec environ 82% de substances actives médicamenteuses, 12% de substances addictives et récréatives et seulement 3% de substances autres, regroupant les produits domestiques, industriels, phytosanitaires, plantes, toxines, autrefois grands pourvoyeurs d'intoxications fréquentes et graves. Enfin les substances classées comme inconnues ne représentent que 3% des séjours.

Ces résultats confirment l'importance de l'anamnèse pour évoquer des substances. Les années 2010 et 2011 sont intéressantes car elles correspondent à des périodes charnières, situées dans les périodes de retrait du marché d'un certain nombre de substances en raison de leur toxicité aigüe, notamment le méprobamate et le dextropropoxyphène.

L'analyse du « top 30 » des substances les plus fréquemment annoncées lors des intoxications graves montre que l'éthanol reste en tête en termes de fréquence annuelle d'occurrence, immédiatement suivi par le paracétamol. Cependant, en 2010 et uniquement pour cette année, la fréquence d'occurrence du méprobamate a été plus importante que celle du paracétamol. Quant au dextropropoxyphène, après une disparition en 2010, il réapparaît, transitoirement en 2011, faisant émettre l'hypothèse de la constitution et utilisation de stocks.

Mais de façon surprenante, alors même que des causes fréquentes d'intoxications aigües graves ont été supprimées, le nombre annuel d'intoxications graves n'a pas diminué. Une telle stabilité du nombre annuel de séjours pour intoxication suggère le remplacement d'une substance par une (des) autre(s). Nous avons pu étudier ce phénomène de remplacement. Ainsi, la disparition du dextropropoxyphène a été associée à une augmentation des déclarations de tramadol, de morphine et de codéine comme substances annoncées. Mais les profils des patients sont différents (notamment en termes d'âge), le nombre annuel de tramadol annoncé a plafonné rapidement alors que celui de la codéine a suivi une courbe exponentielle.

A la différence d'une approche par spécialité, l'étude par substances actives permet de rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. Ainsi durant la période 2010-2011, en se limitant aux interactions mettant en jeu le cytochrome P450, 2A, 2D, 2E, 3A et 3C, 27 interactions médicamenteuses fréquentes (au moins 10 occurrences) ont été identifiées. Les mécanismes étaient une compétition de substrat, une inhibition enzymatique et une possible induction dans un ratio 10, 1, 1, respectivement, suggérant ainsi que si l'inhibition est la plus redoutée, la compétition est la plus fréquente.

Il existe de nombreuses limites à ce travail. Cette étude repose uniquement sur les substances annoncées, alors que le tryptique du dossier toxicologique comporte :

- 1) des substances annoncées d'une part,
- 2) les signes cliniques regroupés en toxidrome et leur évolution ainsi que leurs traitements et,
- 3) l'analyse toxicologique.

L'analyse toxicologique reste le gold standard concernant le diagnostic de certitude d'une intoxication. Cependant, dans notre situation, nous nous heurtons au problème de la très grande diversité des principes actifs annoncés avec l'impossibilité pour l'analyse toxicologique de doser l'éventail des substances d'intérêt. Les substances annoncées sont un paramètre facile à collecter, elles n'ont la prétention que de décrire l'environnement pharmaco-toxicologique des sujets intoxiqués sans que, souvent, il soit possible d'évaluer leur part de responsabilité dans l'état du patient intoxiqué admis en réanimation. Les substances annoncées restent la base de nombreuses études épidémiologiques lors des intoxications aiguës graves (Muhlberg, Becher et al. 2005, Brandenburg, Brinkman et al. 2014) . Cette étude qui a permis de gagner en précisions en passant des classes de produits aux substances annoncées elles-mêmes a nécessité une collaboration pluridisciplinaire. Des contrôles de qualité de la base de données des cas d'intoxication ont été le préalable nécessaire à l'analyse. Cette étude a montré que l'on peut alors décrire des profils d'exposition pour les intoxications aiguës, a posteriori pour l'instant, mais gageons que la description en temps réel sera possible à l'avenir. Cette étude nous interpelle enfin sur l'évolution des classes pharmaco-toxicologique car ce ne sont plus les redoutables produits domestiques, industriels, phytosanitaires et industriels qui sont les causes d'hospitalisation en réanimation mais bien le médicament. Nos données rejoignent en ce sens les données de la littérature américaine qui montrent qu'au XXIème siècle, 9 décès toxiques sur 10 résultent d'un médicament prescrit (Centers for Disease and Prevention 2010, Centers for Disease and Prevention 2011, Paulozzi, Centers for Disease et al. 2011, Centers for Disease 2014), et ceci malgré tous les efforts de prévention que nous puissions faire. Cette focalisation sur le médicament ne doit pas faire oublier que l'éthanol reste la première cause toxique d'admission en réanimation.

Baud, F. J., P. Martel, P. Aegerter and B. Guidet (2013). Evolution de 1997 à 2008 des intoxications admises en réanimation. Données franciliennes (CUBRéa). Intoxications Aiguës. F. Baud, P. Hantson and H. Thabet. Paris, Springer Verlag.

Brandenburg, R., S. Brinkman, N. F. de Keizer, J. Meulenbelt and D. W. de Lange (2014). "In-hospital mortality and long-term survival of patients with acute intoxication admitted to the ICU." *Crit Care Med* 42(6): 1471-1479.

Centers for Disease, C. (2014) "Prescription drug overdose in the United States: Fact Sheet."

Centers for Disease, C. and Prevention (2010). "Emergency department visits involving nonmedical use of selected prescription drugs - United States, 2004-2008." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59(23): 705-709.

Centers for Disease, C. and Prevention (2011). "Drug overdose deaths—Florida, 2003-2009." *MMWR Morb Mortal Weekly Rep* 60(26): 869-872.

Hinojosa, R., F. Baud, S. Marque and H. Barreteau (2013). "[Severe poisonings in intensive care unit: study of announced substances in 2011]." *Ann Pharm Fr* 71(3): 174-185.

Muhlberg, W., K. Becher, H. J. Heppner, S. Wicklein and C. Sieber (2005). "Acute poisoning in old and very old patients: a longitudinal retrospective study of 5883 patients in a toxicological intensive care unit." *Z Gerontol Geriatr* 38(3): 182-189.

Paulozzi, L. J., C. Centers for Disease and Prevention (2011). "Drug-induced deaths - United States, 2003-2007." *MMWR Surveill Summ* 60 Suppl: 60-61.

Encart 3 : Intoxications Aigües Graves : intérêt du réseau Cub-Réa

Philippe Aegerter^{1,2}, Patricia Martel-Samb³, Bertrand Guidet³, Frédéric Baud⁴

1 Unité de Recherche Clinique Paris-Ouest. Hôpital Ambroise Paré, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Boulogne

2 Université Versailles St-Quentin. UPRES EA 2506

3 Réanimation médicale. Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Paris

4 Service de réanimation toxicologique. Groupe hospitalier Lariboisière-Fernand Widal- St Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Paris

La France est un des rares pays ayant d'une part médicalisé le transport d'urgences et d'autre part favorisé la spécialisation des services de réanimation, notamment universitaires. Il en résulte à la fois une relative homogénéité dans le niveau de sévérité des patients pris en charge et une forte émulation scientifique de la spécialité, se traduisant par un investissement important dans les outils d'évaluation de la performance des soins.

CUB-Réa est une base de données commune conçue par un collège de réanimateurs franciliens. La base Cub-Réa réunit depuis 1993 une trentaine de services de réanimation d'Île-de-France (d'hôpitaux universitaires ou généraux et de PSPH) et représente environ un tiers de l'activité de réanimation francilienne. La base s'incrémente d'environ 20.000 séjours chaque année et totalise près de 400.000 séjours actuellement. La base a reçu un avis favorable de la CNIL (n° 564407). Chaque service participant désigne un médecin correspondant de la base et applique des règles de codage communes. Les informations disponibles par séjour (anonymisé) comprennent : l'âge et le sexe du patient, la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital (les dates étant limitées au mois et à l'année) et les modes d'entrée et de sortie de réanimation, la durée de séjour hospitalier et modes d'entrée et de sortie de l'hôpital, le type d'admission (séjour médical, chirurgical programmé ou non), l'indice de réserve physiologique McCabe, l'indice de gravité IGS II, les diagnostics codés en CIM10 et les actes codés (avec le champ Omega du CDAM jusqu'en 2003, puis avec la CCAM) avec l'indication de la durée (ou du nombre de réalisations de l'acte). Des contrôles de qualité des données sont réalisés régulièrement (Aegerter 1998, Sznajder 2001). En complément, sont recueillies chaque année des informations sur la structure, l'organisation et les effectifs des services. Le réseau Cub-Réa est actuellement animé par le Pr B Guidet (Réanimation, Hôpital St-Antoine) et la base est gérée par l'URC Paris-Ouest (Hôpital Ambroise Paré).

Cub-Réa a été utilisé pour répondre à diverses questions d'épidémiologie clinique : épidémiologie du choc septique (Annane 2003), dysfonction viscérale dans le sepsis (Guidet 2005) ; place des personnes âgées en réanimation (Boumendil 2005) ; ou à visée médico-économique : étude coût-utilité globale (Sznajder 2001), étude coût-efficacité d'un traitement spécifique dans le choc septique (Riou França 2006) ; ou portant sur les mesures de performance des services, notamment la relation volume-performance (Minvielle 2008, Dres 2013) ; avec au total plus d'une quinzaine de publications référencées.

Concernant les intoxications en réanimation, les rapports annuels Cub-Réa récents font état d'environ 800 comas toxiques et 400 intoxications sans coma, toutes étiologies confondues et tous services confondus, ce qui témoignerait d'une relative baisse d'incidence, la mortalité s'établissant vers 5 %. Ce sujet a été exploré plus spécifiquement par le Pr Baud qui a rapporté sur la tendance à l'admission en réanimation des intoxications aigües dans la région d'Île-de-France (Baud 2013). Les données ont été étudiées dans 12 réanimations dans laquelle le nombre de lits est resté stable, sur une période d'étude de 1998 à 2007 inclus. Dans ces 12 unités, 21000 des 145 000 séjours (14,5%) étaient en relation avec au moins un des éléments sélectionnés dans la CIM-10 portant sur les intoxications aigües (voir liste en article 1). La fréquence des admissions en réanimation pour intoxication aigüe n'avait pas beaucoup changé au cours des 12 années. Selon la CIM-10, le pourcentage des intoxications résultant de substances médicinales (M), de substances addictives et récréatives (SAR), et de substances non médicamenteuses étaient stables autour de 82, 13, et 5% des intoxications, respectivement. L'étude constatait une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité dans les intoxications aigües, dans celles dues à des médicaments, à des produits addictifs et récréatifs mais pas pour les produits non médicamenteux (produits ménagers et industriels, pesticides, toxines, champignons et des plantes). Ceci était à mettre en perspective avec une augmentation de la proportion des patients comateux (M : +32% ; SAR : +38%), des patients nécessitant le recours à une ventilation mécanique (M : +70% ; SAR : +57%), des patients nécessitant des catécholamines en raison d'une défaillance cardio-circulatoire (M : +111% ; SAR : +86%) et de l'hémodialyse en raison d'une défaillance rénale (M : +114% ; SAR : NS). La gravité globale des malades attestée par l'IGS a augmenté (M : 29 à 41 ; SAR : 29 à 40). Sur les 12 ans de l'étude, les mortalités hospitalières des intoxications par M et SAR passaient respectivement de 3,3 à 7,2% et de 1,7 à 6,7%.

Aegerter P, Auvert B, Buonamico G, Sznajder M, Beauchet A, Guidet B, le Gall JR, Cub-Réa. Mise en oeuvre et évaluation d'une base de données commune aux services de réanimation d'Île-de-France. Rev Epidemiol Sante Publique. 1998 Jun;46(3):226-37.

Baud, F. J., P. Martel, P. Aegerter and B. Guidet (2013). Evolution de 1997 à 2008 des intoxications admises en réanimation. Données franciliennes (CUBRÉa). Intoxications Aigües. F. Baud, P. Hantson and H. Thabet. Paris, Springer Verlag.

Boumendil A, Aegerter P, Guidet B; CUB-Rea Network. Treatment intensity and outcome of patients aged 80 and older in intensive care units: a multicenter matched-cohort study. J Am Geriatr Soc. 2005 Jan;53(1):88-93.

Dres M, Tran TC, Aegerter P, Rabbat A, Guidet B, Huchon G, Roche N; CUB-REA Group. Influence of ICU case-volume on the management and hospital outcomes of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Crit Care Med. 2013 Aug;41(8):1884-92.

Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, Meshaka P, Dreyfuss D; CUB-Réa Study Group. Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. Chest. 2005 Mar;127(3):942-51.

Minvielle E, Aegerter P, Dervaux B, Boumendil A, Retbi A, Jars-Guincestre MC, Guidet B; CUB-REA network. Assessing organizational performance in intensive care units: a French experience. J Crit Care. 2008 Jun;23(2):236-44.

Riou França L, Launois R, Le Lay K, Aegerter P, Bouhassira M, Meshaka P, Guidet B. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis with multiple organ failure. Int J Technol Assess Health Care. 2006 Winter;22(1):101-8.

Sznajder M, Aegerter P, Launois R, Merliere Y, Guidet B, CubRea. A cost-effectiveness analysis of stays in intensive care units. Intensive Care Med. 2001 Jan;27(1):146-53.

Intoxications médicamenteuses volontaires signalées à la Coordination Régionale de Pharmacovigilance

P. Eftekhari¹

¹ : Coordination Régionale de Pharmacovigilance d'Île-de-France, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Introduction

Le décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au « renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance » élargit le champ de la pharmacovigilance. Ce décret correspond à la transposition de la directive européenne (Directive 2010/84/UE du 15 décembre 2010). La pharmacovigilance comporte dorénavant le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse tels que définis à l'article R. 5121-152, ainsi que la surveillance des effets indésirables liés à une exposition professionnelle et le recueil des informations les concernant. Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) peuvent donc être directement destinataires de notifications de surdosage médicamenteux. Les cas de surdosage transmis aux CRPV sont enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance, après évaluation, transmis à l'ANSM puis à l'EMA via Eudravigilance, base de données européenne. C'est à ce titre que la Coordination Régionale de Pharmacovigilance d'Île-de-France, fédérant les 6 CRPV franciliens, a été sollicitée pour participer à ce projet.

Méthode

Une requête a été effectuée dans la base nationale de pharmacovigilance en sélectionnant les notifications de surdosage volontaire enregistrées par les 6 CRPV d'Île-de-France.

Toutes les notifications spontanées de surdosage volontaire enregistrées par les 6 CRPV d'Île de France entre 01/01/2010 et 31/12/2011 ont été incluses dans l'étude. Ont été exclus de l'analyse 10 cas antérieurs à 2011 faisant partie d'une étude rétrospective ciblée réalisée à la demande de l'ANSM, sur les hépatites médicamenteuses enregistrés dans le fichier greffe de l'agence de biomédecine.

13 cas sont notifiés en 2010 et 32 en 2011,

L'étude est réalisée sur des patients dont l'âge est compris entre 9 et 71 ans. La médiane est de 31 ans et la moyenne de 34,6 ans (tableau 1).

Le sex ratio H/F est de 1/3.

Tableau 1 : Distribution des cas par classe d'âge, pour les cas dont l'âge est connu (n=45, 100%)

	< 2 ans	[2-5 [ans	[5-10 [ans	[10-15 [ans	[15-20 [ans	[20-30 [ans	total 45 100 %
effectif	0	0	1	8	3	8	
%	0	0	2.2	17.8	6.7	17.8	
	[30-40 [ans	[40-50 [ans	[50-60 [ans	[60-70 [ans	[70-75 [ans	≥ 75 ans	
effectif	5	11	4	3	2	0	
%	11	24.5	8.9	6.7	4.4	0	

Les médicaments les plus fréquemment impliqués et d'imputabilité suspecte sont résumés en tableau 2.

Tableau 2 : médicaments les plus fréquemment impliqués et d'imputabilité suspecte

Antalgiques non opioïdes	14
Dont : Paracétamol	11
Antimigraineux	2
AINS	1
Anxiolytiques	11
Dont : Benzodiazépine	10
Carbamate	1
Antidépresseurs	10
Dont : IRS	7
Imipraminique	2
Autre	1
Antalgiques opioïdes	9
Hypnotiques	8
Dont : Hypnotique cyclopyrrolone apparentée aux benzodiazépines	5
Hypnotique imidazopyridine apparentée aux benzodiazépines	3
Mépronizine	1
Antiépileptiques	6
Neuroleptiques	5
Antihistaminiques H1	4
Dont : Anti-H1 phénothiazine	2
Autres	2
Antidiabétiques	4
Dont : ADO	3
Insuline	1
Anti-hypertenseurs	3
Dont : Inhibiteur calcique	2
ARA II + diurétique	1
Anti-arythmiques	3
Dont : Bêta-bloquant	2
Amiodarone	1
Immunosuppresseurs	2
Normothymiques	1
Myorelaxants	1
Anti-tussifs opiacés	1
Anti-asthmatiques	1
Anti-émétiques	1
Ralentisseurs du transit	1
AVK	1
Vitamines	1

Une association de plusieurs médicaments est observée dans 25 cas : 2 médicaments chez 9 patients, 3 médicaments chez 10 patients, 4 médicaments chez 4 patients, et 6 chez les derniers.

D'autres patients ont pris de l'alcool seul (3) ou associé avec de l'éthylène glycol (1) ou avec de la cocaïne (1).

L'évolution est le plus souvent favorable : 37 ont guéri, 2 sont en cours de rétablissement, 2 ont guéri avec séquelles et 1 patient est décédé suite à une hépatite fulminante. L'évolution n'est pas connue pour trois patients.

Même si le nombre de notifications de surdosage trans-

mises aux CRPV franciliens reste faible, celui-ci est en augmentation constante : 37 en 2012, 47 en 2013, 279 en 2014. Le profil des patients et des classes pharmacothérapeutiques impliqués restent sensiblement identiques.

Les surdosages médicamenteux n'échappent pas à la règle de sous-notification. Seule une pharmacovigilance proactive, avec des moyens dédiés, permettrait d'améliorer le taux de notification.

Décès toxiques en Île-de-France

J. Langrand¹, A. Robin², M. Deveaux³, JC. Alvarez⁴, A. Castot-Villepelet²

1 : Centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de Paris. Groupe hospitalier Lariboisière-Fernand Widal- St Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Paris

2 : Cellule de coordination des vigilances, Agence régionale de santé d'Île-de-France. Paris

3 : Laboratoire d'analyses toxicologiques Toxlab

4 : Service de Pharmacologie-Toxicologie, CHU R. Poincaré, Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Garches

Introduction

Le dispositif DC-Tox a pour but de décrire les principales substances impliquées dans les cas de décès où un toxique est suspecté, observés en Île-de-France et qui surviennent en grande partie en dehors du système hospitalier. Ces données compléteront l'enregistrement des cas de décès par intoxication en milieu hospitalier.

Méthode

Une expérimentation a été conduite sur une période de 4 mois (février à mai 2014) avec deux experts toxicologues analystes, le professeur Jean-Claude Alvarez, chef de service du laboratoire de toxicologie de l'hôpital Raymond Poincaré à Garches et le docteur Marc Deveaux, directeur général du laboratoire TOXLAB à Paris. Des analyses toxicologiques sont demandées par les parquets des TGI d'Île de France pour toute mort considérée comme suspecte. Les résultats des dosages réalisés concernant les cas de décès de cause toxique ont été colligés au moyen d'une fiche de recueil standardisée et anonymisée.

Toute analyse débute par une recherche toxicologique large mais non spécifique qui permet de mettre en évidence la plupart des substances retrouvées couramment dans ce type d'analyses (médicaments, stupéfiants, alcool, HbCO notamment). Elles peuvent être complétées par des techniques plus spécifiques de détection de certaines classes thérapeutiques ou de stupéfiants. Les substances détectées par ces méthodes sont ensuite mesurées quantitativement par chromatographie couplée à la spectrométrie de masse. Les dosages présentés ici sont ceux réalisés dans le sang.

Ont été inclus sur la période d'étude tous les décès pour lesquels une concentration toxique était détectée au moins pour une substance ou pour une sommation de substances de toxicité additive, quelle que soit l'imputabilité et la circonstance de survenue du décès, que celui-ci survienne par effet toxique direct ou indirect (lié aux conséquences d'un effet toxique).

Une intoxication était présumée volontaire, lorsque des circonstances sur le lieu du décès la rendaient vraisemblable (intention suicidaire manifeste ou constatations autopsiques en faveur) ou que les concentrations mesurées étaient incompatibles avec une prise accidentelle. En l'absence de ces éléments, la circonstance était « indéterminée ».

Chacun des dosages a été comparé avec les données existantes dans la littérature scientifique pour estimer si la concentration était en zone infra thérapeutique, thérapeutique, ou toxique. Pour les médicaments, seuls les dosages à concentrations supérieures à celles rencontrées en zone thérapeutique ont été retenus. Pour les substances d'abus

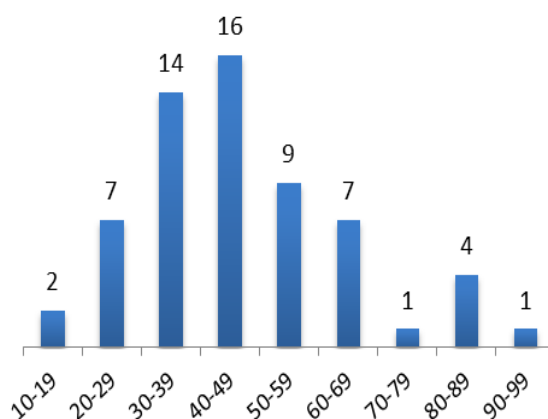
non médicamenteuses, tous les dosages positifs observés ont été inclus, à l'exception de l'éthanol pour lequel un seuil arbitraire de 0,5 g/L a été appliqué. Pour les autres toxiques, les valeurs seuils ont été déterminées à partir des données de la littérature, avec un choix particulier de 10% d'HbCO pour les cas dans lesquels le monoxyde de carbone était impliqué.

Résultats et discussion

• Nombre de cas, distribution par sexe

Soixante-neuf (69) cas de décès ont été notifiés pendant la période de l'étude. Ils concernaient 32 femmes et 37 hommes (sex ratio = 1,16). La répartition par âge au moment du décès est présentée dans le tableau 1. Les demandes d'analyses toxicologiques provenaient des tribunaux de grande instance de Nanterre (27), Créteil (9), Paris (9), Versailles (7), Bobigny (5), Evry (4), Meaux (3), Melun (2), Pontoise (2) et Fontainebleau (1). Dans 52 cas une autopsie avait été réalisée, un examen du corps dans 14 autres cas et dans 3 cas, cette information n'était pas disponible.

Figure 1 : Répartition par tranches d'âges des cas de décès dont l'âge est connu (N=61)



• Distribution des cas par circonstance d'exposition

La circonstance d'exposition supposée était une intoxication médicamenteuse volontaire dans 49 cas (avec dans 13 cas une cause associée non médicamenteuse : chute, noyade, cocaïne et 10 cas avec l'éthanol), un usage de substance psychoactive était associé dans 6 cas, une cause accidentelle dans 5 cas, une intoxication volontaire avec des substances non médicamenteuses dans 2 cas. La circonstance d'exposition restait indéterminée pour 7 cas.

- Identification des substances les plus fréquemment rencontrées dans les cas de décès

Les substances les plus fréquemment rencontrées, dans les 69 cas de décès transmis, sont présentées dans le tableau 1. Dans la colonne de gauche sont présentées les substances les plus fréquemment détectées, quelque soit leur concentration, et dans la colonne de droite, seulement celles à concentration toxique.

Tableau 1 : Substances les plus fréquemment rencontrées (69 cas)

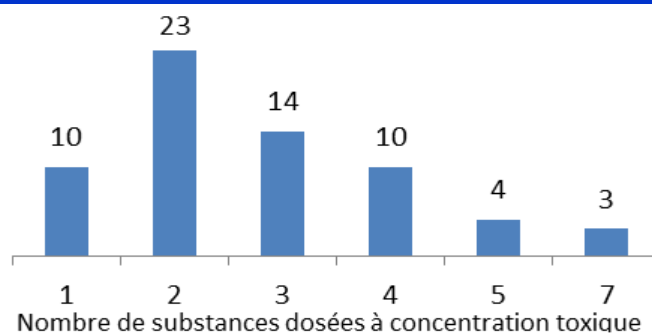
Toutes concentrations confondues,		À concentration toxique,	
Substance	Occurrences	Substance	Occurrences
Ethanol*°	50	Ethanol*°	19
Paracétamol*°	17	Bromazépam*°	9
Zolpidem*°	16	Citalopram	9
Bromazépam*°	11	Zolpidem*°	8
Citalopram	11	Tramadol*°	8
Cyamémazine*°	11	Zopiclone*°	7
Tramadol*°	10	Hydroxyzine*°	7
Hydroxyzine*°	10	Morphine	6
Diazépam°	10	THC	6
Oxazépam°	9	Oxazépam°	5
Zopiclone*°	9	Paracétamol*°	4
Alimémazine°	8	Cyamémazine*°	4
Morphine	7	Héroïne	4
THC	6	Clomipramine°	4
Clomipramine°	6	Cocaïne°	4
Codéine*°	5	Codéine*°	4
Miansérine	5	Amitriptyline°	3
Alprazolam*°	5	Doxylamine	3
Venlafaxine°	4	Venlafaxine°	3
Cetirizine	4	HbCO	3
Cocaïne°	4	Amisulpride	2
Nordiazépam	4	Olanzapine°	2
Doxylamine	4	Miansérine	2
Héroïne	4	Atracurium	2
Acide Valproïque	3	Quétiapine	2
Baclofène	3	Baclofène	2
Méthyadone°	3	Méthyadone°	2
Amitriptyline°	3	Pentobarbital	2
Mirtazapine	3	Duloxétine	2
Aripiprazole	3	Paroxétine°	2
HbCO	3	Alimémazine°	2
Lormétazépam	3	Cétirizine	2
		Lormétazépam	2

* Substance incluse parmi les 30 substances les plus souvent impliquées dans les intoxications rapportées au centre antipoison de Paris entre 2007 et 2012 (1)

° Substance incluse parmi les 30 substances les plus souvent impliquées dans les intoxications prises en charge en réanimation médicale et toxicologique à Lariboisière entre 2007 et 2012 (4)

L'éthanol a été dosé à une concentration > 0,5 g/L dans 22 cas. Dans un cas, l'éthanol, mesuré dans le sang à 8,96g/L, était le seul toxique impliqué dans le décès. Dans 3 cas, il était associé à une somme de substances sédatives à concentrations thérapeutiques. L'éthanol était associé dans 18 cas à, au moins, une autre substance à concentration toxique. Dans 6 cas, une seule substance associée était quantifiable, le monoxyde de carbone (2 cas), l'acétone, le tramadol, le citalopram et la zopiclone. La moyenne du nombre de substances mesurées à dose toxique était 2,8 par cas de décès, la médiane était 2 (figure 2).

Figure 2 : Nombre de substances dosées à concentrations toxiques, par cas de décès (parmi 64 cas)



Les médicaments les plus fréquemment dosés à concentration toxique sont des psychotropes. Le premier d'entre eux (zolpidem) est la 14ème substance médicamenteuse vendue en ville en 2013 en France (1). Parmi les 33 premières substances impliquées, 6 figurent dans la liste des 30 médicaments les plus vendus en France en 2013 (1) : le paracétamol, la codéine, le tramadol, le zolpidem, la zopiclone et la méthadone. Au contraire, 24 des 30 médicaments les plus vendus en France n'ont pas été retrouvés parmi les substances impliquées, alors que d'autres médicaments, moins vendus mais appartenant à leurs classes thérapeutiques respectives sont retrouvés, comme l'alprazolam, le bisoprolol ou la paroxétine. Enfin, 9 cas de décès impliquent le citalopram (ou l'escitalopram), substance décrite comme la plus susceptible d'entraîner des allongements de l'espace QT, parmi les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (2).

- Identification des classes d'agents les plus fréquemment impliquées dans les cas de décès

Le tableau 2 présente les classes d'agents les plus souvent représentées, dans cette série de décès documentés par des analyses toxicologiques. Toutes concentrations confondues, on observe une distribution des substances par classes les plus fréquemment rencontrées assez semblable à celle retrouvée dans le service de réanimation médicale et toxicologique de l'hôpital Lariboisière (4), avec une forte prédominance des intoxications médicamenteuses et en premier lieu par des médicaments à visée neurologique. Cette distribution est différente de celle observable au centre antipoison de Paris (4). Les cas de décès et ceux de réanimation sont pour beaucoup des intoxications volontaires graves, il est normal de ne pas retrouver la même distribution dans les cas du centre antipoison, qui collecte des cas de circonstances et de gravité variables.

Les médicaments à visée cardiovasculaire (rang 6)

sont faiblement représentés dans ce classement, alors que certains d'entre eux sont susceptibles d'entraîner des intoxications graves ou mortelles. L'explication la plus vraisemblable est que la population utilisant cette classe médicamenteuse n'est pas la plus à risque de suicide, contrairement à celle utilisant des psychotropes (rang 1). D'autre part, le faible nombre de décès dans cette étude peut permettre la sous-représentation de substances due au hasard.

Tableau 2 : Classes de substances les plus fréquemment rencontrées

Classe de substances	Occurrences, toutes concentrations confondues,	Occurrences, à concentration toxique,
Médicaments à visée neurologique ou psychotrope	151	85
Antidépresseur	41	30
Anxiolytique	49	23
Hypnotique	33	20
Antipsychotique	22	10
Antiépileptique	5	1
Antiparkinsonien	1	1
Toxiques autres que médicaments ou stupéfiants illicites	59	29
Ethanol	50	22
Monoxyde de carbone	3	3
Pentobarbital	2	2
Isopropanol	1	
Cyanures	1	1
Acétone	1	1
Gaz inerte non précisé	1	
Antalgiques & anti-inflammatoires	46	25
Analgésique opioïde	24	20
Antalgique	19	4
AINS	3	1
Autres médicaments	26	15
Antihistaminique	15	6
Myorelaxant	6	5
Décongestionnant	1	1
Médicament fonctionnel gastro-intestinal	2	1
Antidiabétique	1	1
Antipaludéen	1	1
Stupéfiants illicites et substituts	20	19
Stupéfiant illicite	17	17
Traitement substitutif	3	2
Médicaments du système cardiovasculaire	14	8
Bêta-bloquant	4	3
Inhibiteur calcique	4	3
Hypolipémiant	2	1
Diurétique	1	1
Antiarythmique	3	

Il est impossible, en l'état, d'identifier les cas survenant dans un contexte de pharmacodépendance. Pour cette raison, il est impossible de comparer ces résultats avec ceux de l'étude DRAMES, qui cible la population des toxicomanes (3). Dans DRAMES 2011, plus de 50% des substances d'abus impliquées dans les décès étaient des médicaments de substitution aux opiacés. Dans la série des décès documentés ici, le THC était détectable dans 6 cas et n'était jamais le seul toxique présumé en lien avec le décès.

Le tableau 3 synthétise les 10 substances médicamenteuses retrouvées le plus fréquemment à concentrations toxiques dans DC-TOX, comparativement aux données de réanimation médicale et toxicologique (RMT) et à celles du centre antipoison.

Tableau 3 : Top 10 des molécules pharmaceutiques¹ à concentration toxique dans DC-TOX, ou impliquées dans les intoxications symptomatiques en RMT et au centre antipoison

TOP 10					
N°	DCTox ¹ (2014)		RMT (4) (2010-2011)		CAP (4) (2010-2011)
1	Bromazépam [°]	1	Paracétamol	1	Paracétamol
	Citalopram	2	Meprobamate	2	Ibuprofène
3	Zolpidem [°]	3	Bromazepam	3	Bromazepam
	Tramadol [°]	4	Aceprometazine	4	Oxomemazine
5	Zopiclone [°]	5	Alprazolam	5	Alprazolam
	Hydroxyzine [°]	6	Zopiclone	6	Tramadol
7	Morphine	7	Cyamemazine	7	Codéine
8	Oxazépam	8	Zolpidem	8	Zolpidem
9	Paracétamol [°] Cyamémazine [°] Clomipramine [°] Codéine [°]	9	Diazepam	9	Levothyroxine
		10	Clonazepam	10	Colecalciferol

¹ Ont été exclus du top 10 de DCTox l'éthanol et le THC, cf. tableau 2

* Substance incluse parmi les 30 substances les plus souvent impliquées dans les intoxications rapportées au centre antipoison de Paris entre 2007 et 2012 (4)

° Substance incluse parmi les 30 substances les plus souvent impliquées dans les intoxications prises en charge en RMT à Lariboisière entre 2007 et 2012 (4)

Conclusion

S'agissant d'une étude « pilote », le nombre de décès analysés était peu important : 69 pour une période de 4 mois. Ces données sont indicatives et doivent être interprétées avec prudence. Ce faible nombre de cas a plusieurs explications : l'un des laboratoires a eu une activité réduite sur cette période. L'autre raison est que seuls ont été notifiés les cas pour lesquels des concentrations toxiques d'au

moins un agent, ou d'une somme d'agents de toxicité additive, ont été mesurées. Il serait pertinent d'élargir les critères de notification à l'ensemble des cas de décès pour lesquels des analyses ont été effectuées – quelles que soient les concentrations observées des toxiques – afin d'observer dans leur intégralité les substances les plus fréquemment rencontrées. En effet, la définition du décès d'origine toxique comprend non seulement les surdosages létaux, mais également les cas résultant de réactions idiosyncrasiques ou de troubles du comportement observables pour des expositions à des niveaux qui ne sont pas directement létaux.

Jusqu'à présent, les seules données disponibles sur les causes médicales de décès en France sont celles du CépiDc, qui ne permettent pas l'analyse fine des causes toxiques de décès en raison de regroupement par classes des substances impliquées. Dans d'autres pays européens, des études sur les décès toxiques regroupant des données analytiques médico-légales ont, par le passé, conduit à la remise en question de la réglementation sur certaines substances sans recherche de lien de causalité. La méthodologie de ces études était sensiblement différente de celle présentée dans cette étude « pilote ». En effet, ici la détection des substances impliquées, mais aussi l'analyse et l'interprétation de leurs niveaux de concentration permettent d'identifier celles qui sont les plus susceptibles d'être mises en cause dans le décès. L'enquête DRAMES (3), conduite par l'ANSM au niveau national, réunit des experts judiciaires toxicologues analystes volontaires et le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP). Elle fournit ainsi depuis 2005 des données intéressantes sur la fréquence rencontrée des différentes substances d'abus, qu'elles soient médicamenteuses ou non. L'extension de cette démarche, comme il est présenté ici, à tous les décès de cause toxique connu des toxicologues analystes, pour l'ensemble de la population et des toxiques détectables (médicamenteux et non médicamenteux), permettrait de fournir cet indicateur, qui fait aujourd'hui défaut au système de vigilance.

Si DCTox a l'ambition de prendre en compte tous les décès toxiques quelques soient l'usage et les substances impliquées, la méthodologie est similaire à celle de DRAMES, qui toutefois diffère sur son périmètre, national, et sur l'inclusion des seuls cas de décès liés à la drogue, répondant à la définition de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), et pour lesquels des analyses ont été demandées.

Aussi il serait pertinent d'envisager un élargissement des critères d'inclusion de DRAMES avec une rétro-information par région des données recueillies. Enfin malgré les limites de notre étude, il est remarquable de constater que les principales substances impliquées dans les décès par intoxication sont également retrouvées en réanimation et aux urgences.

Bibliographie

ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Juin 2014, www.ansm.fr
Beach SR1, Kostis WJ, Celano CM, Januzzi JL, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(5): e441-9

ANSM. Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances (DRAMES). Résultats de l'enquête 2011. Décembre 2013. www.ansm.fr

EL ZARIF S. Intoxications aiguës graves. Evaluation de la capacité d'une base de données à détecter des événements toxicologiques. Comparaison des activités du service de réanimation médicale et toxicologique (RMT) de l'hôpital Lariboisière et du Centre antipoison de Paris, entre 2007 et 2012. Thèse, Master 2 Professionnel Toxicologie Humaine Evaluation des risques et vigilance. Paris : Université Paris-Sud, 2014, 36p.

Enquête DRAMES

Michel Mallaret¹

1 : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Grenoble, CHRU de Grenoble

L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments ET de Substances) a pour objectifs de **recueillir les cas de décès** liés à l'usage abusif de substances psychoactives, **d'identifier les substances psychoactives impliquées** (qu'il s'agisse de médicaments ou de drogues illicites), **d'évaluer leur dangerosité** et **d'estimer l'évolution du nombre de ces décès**.

L'enquête DRAMES s'appuie sur un recueil annuel prospectif des cas de décès mis en place en 2002. Des **experts toxicologues analystes volontaires**, répartis sur l'ensemble du territoire français, réalisent les analyses toxicologiques dans le cadre d'une recherche des causes de la mort à la demande des autorités judiciaires puis notifient ces cas au Département des Stupéfiants et Psychotropes de l'**ANSM**.

Le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Grenoble est responsable de la coordination de l'étude et de l'analyse de ces données depuis 2010.

Chaque année les résultats de cette enquête sont présentés à l'ANSM et aux experts toxicologues déclarants.

Sont inclus dans DRAMES les décès répondant à la définition A de l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies) des décès liés à la drogue :

- psychose due à la drogue (sont pris en compte les décès pour lesquels la drogue est une cause indirecte mais où la relation avec l'usage de drogue est clairement établie : chutes accidentelles, accidents, noyades, défenestrations...)
- dépendance,
- toxicomanie sans dépendance,
- empoisonnement accidentel causé par la prise d'opiacés, de cocaïne, de stimulants, de cannabis, d'hallucinogènes, de buprénorphine ou de méthadone ou toute autre substance psychoactive abusée évaluée responsable du décès.

Le recueil des données est effectué sur une fiche anonyme remplie par le toxicologue expert. Les éléments ainsi obtenus sont : les caractéristiques socio-démographiques et les antécédents du sujet, les circonstances de découverte du corps et constatations sur le lieu du décès, le stade de l'abus au moment du décès, les résultats de l'autopsie et des analyses anatomopathologiques, l'identification des substances retrouvées dans les prélèvements biologiques et quantification dans le sang, la cause probable du décès.

Pour chaque cas examiné, chaque substance présente dans le sang fait l'objet d'une analyse d'imputabilité par rapport à la survenue du décès permettant d'attribuer un score d'imputabilité de fort à faible.

Afin de pouvoir différencier les substances **identifiées** dans le sang des sujets, des substances **impliquées** dans le décès, une méthode a été établie s'appuyant sur la **concentration sanguine** pour **hiérarchiser** les substances. Plusieurs substances peuvent être co-impliquées dans la survenue d'un décès.

Grâce à la réalisation d'autopsies médico-légales, malheureusement non systématiques, assorties d'examen anatomopathologiques, il peut être mis en évidence des causes directes ou indirectes de décès : pour exemples : œdème aigu pulmonaire et héroïne ; infarctus du myocardiue et cocaïne ; myocardiopathie et cannabis.

En 2012, 346 dossiers ont été inclus impliquant des personnes âgées de 13 à 63 ans (médiane à 35 ans) dont plus de 80 % sont des hommes.

Parmi les décès directement liés à une substance, 60 % impliquent des médicaments de substitution aux opiacés (MSO) : 45 % impliquent la méthadone et 15 % de la buprénorphine.

Une ou plusieurs substances stupéfiantes illégales sont impliquées dans 34 % des décès. On retrouve comme substances l'héroïne (15 %), cocaïne (12 %), cannabis (5 %), amphétamines (5 %).

Les opioïdes licites (hors MSO) sont impliqués dans 12 % des décès. On retrouve comme substances morphine, codéine, pholcodine, fentanyl.

Bilan de l'expérimentation : vers la mise en place d'une surveillance multi-sources des intoxications aiguës en Île-de-France ?

C. Legout¹, A. Villa², F. Baud³, E. Baffert¹, P. Eftekhari⁴, J. Langrand², A. Robin⁷, J-C. Alvarez⁵, M. De-veaux⁶, P. Aegerter⁸, B. Galichon⁹, H. Laouar⁷, A. Castot-Villepelet⁷, R. Garnier².

1 Cellule de l'InVS en régions (Cire) Île-de-France et Champagne-Ardenne (IDFCA). Paris

2 Centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de Paris, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Paris

3 Réanimation médicale et toxicologique (RMT), hôpital Lariboisière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Paris

4 Coordination de pharmacovigilance PVIDF, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Paris

5 Laboratoire Pharmacologie-toxicologie, CHU Garches, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Paris

6 Laboratoire TOXLAB. Paris

7 Agence régionale de santé ARS IDF. Paris

8 CUBREA, hôpital A. Paré, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Paris

9 Service des urgences (SU), hôpital Lariboisière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Paris

Sur la base des résultats présentés ci-dessus par chacun des partenaires impliqués, cet article propose un bilan collégial (pertinence, limites, faisabilité et perspectives en 2015) du dispositif expérimental mis en place pour renforcer la surveillance des intoxications aiguës en Île-de-France.

Pertinence du dispositif

Deux questions étaient posées : les cas d'intoxication recensés par le Centre antipoison et de toxicovigilance de Paris sont-ils sous évalués ? Les profils des patients et la typologie des intoxications échappant au CAPTV Paris sont-ils sensiblement différents ?

- Cette étude exploratoire a-t-elle permis d'identifier des cas d'exposition à des agents toxiques et intoxications non recensés par le CAPTV ?

Jusqu'à présent, les appels parvenant au CAPTV Paris constituent la seule source locale de données sur les cas d'exposition à des agents toxiques et intoxications. Sur la période d'étude (2010-2011), une extraction des appels arrivant à la Réponse Téléphonique d'Urgence du CAPTV de Paris à partir de SICAP, système d'information partagé par les centres antipoison, a permis d'estimer à 27 145 le nombre annuel de cas d'intoxication et d'exposition toxique recensés chez des patients domiciliés en Île-de-France. Une extraction sur la période 2012-2014 a montré que ce chiffre évoluait peu dans le temps (29 173 cas en 2012, 29 287 cas en 2013 et 28 630 cas en 2014) et constituait une référence régionale valable.

La collaboration mise en place avec les services d'un groupe hospitalier (GH) pilote (Saint-Louis Lariboisière Fernand-Widal), la coordination régionale de pharmacovigilance et les laboratoires d'analyse toxicologique, impliqués dans la prise en charge des cas d'intoxications aiguës, a permis d'estimer que 3736 patients pouvaient avoir échappé chaque année à ce recensement du fait d'un codage des données sur des supports d'information non partagés. Ces cas se répartissaient comme suit (en moyenne annuelle) : 2980 cas d'intoxications dans le service d'urgence (SU) de l'hôpital Lariboisière, 270 cas graves d'intoxication en service de Réanimation médicale et toxicologique du GH Saint-Louis Lariboisière Fernand-Widal, 207 décès toxiques (estimation basée sur un recensement prospectif mis en œuvre sur 4 mois en 2014) et 279 intoxi-

cations volontaires aiguës liées aux surdosages médicamenteux recensés par la coordination régionale de pharmacovigilance en Île-de-France.

Afin de disposer d'une estimation régionale, le groupe de travail a formulé plusieurs hypothèses sur la représentativité de l'activité du groupe hospitalier pilote par rapport à l'ensemble des structures hospitalières de la région. Concernant le SU Lariboisière, le nombre de passages d'adultes, tous motifs confondus représente 4% du volume total des passages aux SU en Île-de-France. Cependant, de par sa proximité avec la Gare du Nord plaque tournante de produits illicites, le groupe de travail a estimé que ce service pouvait représenter jusqu'à 10% de l'activité toxicologique des SU de la région. Le service de réanimation de l'hôpital Lariboisière couvrirait 15% de l'activité régionale toxicologique du réseau CubREA qui regroupe 12 services de réanimation, CubREA représentant lui-même environ 1/3 des admissions en réanimation des 35 services de réanimation de la région. Ces hypothèses ont donc permis d'estimer à plus de 35 000 le nombre potentiel total de cas d'intoxications aiguës pris en charge par an en Île-de-France par les services d'urgence et de réanimation, les médecins légistes et la coordination régionale de pharmacovigilance, soit presque 63 000 cas toutes sources confondues (Tableau 1).

Tableau 1 : estimation du nombre annuel de cas d'intoxications et expositions toxiques en Île de France, par service de prise en charge, 2010-2011 sauf précision contraire.

	Intoxications prises en charge en service d'urgence Lariboisière	Intoxications et expositions toxiques signalées à la RTU / CAPTV Paris	Intoxications graves admises au service de réanimation du GH St Louis Lariboisière Fernand Widal	Intoxications liées aux surdosages médicamenteux signalés au CRPV*	Décès toxiques**
Nb annuel de cas d'intoxications aiguës (estimation)	29 800	27 145	5 400	279	207
soit sur une base 1000 RTU/CAPTV	1 098	1 000	199	10	8

* Nombre de cas notifiés du 01/01/2014 au 31/12/2014

** : estimation sur la base du nombre de décès recensés du 01/02 au 30/05/2014

¹ 23 cas annuels en moyenne en 2010-2011 mais chiffre en progression constante justifiant de retenir le nombre de cas signalés en 2014 (n = 279).

Figure 1 : synthèse des profils des cas d'intoxication et exposition toxique, par service de prise en charge.

	Service d'urgence (Adulte) de l'hôpital Lariboisière	CAPTIV de Paris	Service Réa. GH St Louis Lariboisière Fernand Widal	Coordination de pharmaco- vigilance IDF	Laboratoires d'analyses toxicologiques
					
Classe(s) d'âge prépondérante(s)	20-29 ans (24,2 %) 30-39 ans (23,6 %)	1-4 ans (41,4 %) 20-39 ans (15,7 %) 10-19 ans (7,4 %)	40-49 ans (23,3 %)	40-49 ans (24,5 %)	40-49 ans (26,2 %)
Circonstance(s) principale(s) d'exposition	Indéterminée : 99%	Accidentelle: 92,1 % dont classe d'âge 1-4 ans : 44,9 % Volontaire : 7,9 % dont classe d'âge 10-19 ans : 35,2%	Volontaire : 89,8%	Volontaire : 100% En raison de la définition de cas	Volontaire : 82,6% dont médicamenteuse : 71%
Sex ratio H/F	H/F = 2,29	H/F accident = 0,91 H/F suicide = 0,37 H/F toxicomanie = 2,88	H/F = 0,86	H/F = 0,33	H/F = 1,16

Ces chiffres confirment donc l'hypothèse initiale d'une sous-évaluation notable des cas d'expositions toxiques et intoxications aiguës recensés par le CAPTV, puisqu'environ un cas sur 2 lui échapperait, aux réserves méthodologiques près détaillées ci-après.

- Les cas détectés présentaient-ils des profils d'exposition contrastés ?

L'analyse par source de données des caractéristiques individuelles de ces patients (classe d'âge, sexe, circonstances d'exposition, et classe d'agent impliqués) montre que les profils des personnes intoxiquées diffèrent sensiblement selon le service de prise en charge. On peut qualitativement distinguer trois populations dans les appels reçus par la Réponse Téléphonique à l'Urgence (RTU) du CAPTV de Paris : les jeunes enfants (1-4 ans) qui représentent la plus grande part des appels reçus et pour qui la circonstance d'intoxication est quasi-exclusivement accidentelle, les jeunes adultes (20-39 ans) majoritairement masculins pour qui la circonstance principale d'exposition est volontaire et relève souvent d'une toxicomanie, et enfin les adolescents (10-19 ans) plutôt de sexe féminin et chez qui l'intoxication est majoritairement volontaire et liée à un geste suicidaire. Les autres partenaires traitent principalement des intoxications volontaires concernant des adultes (figure 1), avec une prédominance féminine concernant le service de réanimation et le réseau des CRPV, et masculine concernant le service d'urgence et les décès toxiques.

- Comparatif des agents les plus fréquemment impliqués

Quel que soit le service de prise en charge, les données

recueillies permettent d'identifier les groupes d'agents impliqués dans l'intoxication (tableau 2). Il peut s'agir selon le service de données déclarées par le patient ou ses proches, confirmées par des analyses toxicologiques, ou indiquées indirectement par le libellé CIM10 du code diagnostic (en ce qui concerne le service d'urgence). Les intoxications médicamenteuses sont de loin les plus fréquentes hormis pour le SU (pour qui l'alcool est en 1er). Les classes d'agents derrière les médicaments sont : les expositions à des agents chimiques pour les cas pris en charge en réanimation et les cas signalés au CAPTV, et les stupéfiants et substituts pour les décès toxiques et le SU (pour ce dernier l'exposition à des « agents brûlants ou corrosifs » ayant été jugée non pertinente *a posteriori* car pour les cas pris en charge au SU de Lariboisière, il s'agissait exclusivement de brûlures thermiques). A noter que le CAPTV signale une sous-déclaration très probable de la consommation d'alcool par les personnes appelant la RTU. A l'exception du SU, l'identification précise du nom de(s) substance(s) active(s) ou agent(s) chimique(s) impliqué(s) est possible pour chaque service. Concernant les patients pris en charge par la RTU et le service de réanimation, cette identification a été réalisée par le CAPTV, moyennant un temps d'analyse non négligeable, en repartant du nom de la spécialité commerciale annoncée par le patient et en se référant à la base de données nationale des produits et compositions présente dans l'outil dédié Sicap. Pour les décès toxiques, cette identification a pu se faire sur les résultats des dosages toxicologiques et un travail supplémentaire a été réalisé pour repérer les substances correspondant à une concentration toxique.

Tableau 2 : Classes d'agents impliquées dans les intoxications et expositions toxiques, par service de prise en charge, 2010-2011 sauf mention contraire

	Service d'urgence hôpital Lariboisière	CAPTIV	Service réanimation GH St Louis Lariboisière Fernand Widal	Coordination régionale de pharmacovigilance	Experts toxicologues judiciaires*
Classes d'agents impliquées, par fréquence décroissante (plusieurs substances possibles par cas)	1- Alcool (63%)	Intoxication accidentelle : 1- Médicaments (34,34%) et substances biologiques	1- Médicaments (76,90%)	1- Médicaments (100% du fait de la définition de cas)	1- Médicaments (74,7%)
	2- Médicaments (19%) et substances biologiques	2- Environnement (27,24%)	2- Environnement (44,30%)		2- Alcool (10,7%) Substances psychoactives (10,7%)
		Intoxication volontaire :			
	3- Substances psychoactives (5%)	1- Médicaments (57,30%) et substances biologiques 2- Environnement (10,10%)	3- Alcool (25,70%)		

* données février - mai 2014, pourcentages calculés sur nombre total d'occurrence (n = 178) sur 64 décès en lien avec l'exposition toxique

** les préparations commerciales d'usage domestique ou professionnel sont classées dans "Environnement"

Figure 2 : TOP 3 des classes de substances médicamenteuses les plus fréquemment impliquées dans les intoxications médicamenteuses, par service de prise en charge. 2010-2011 sauf mention contraire

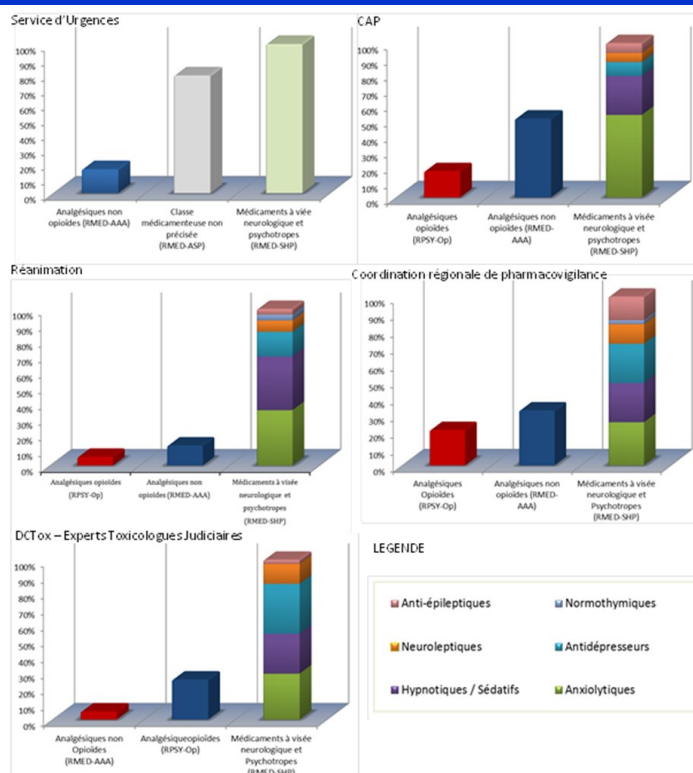
Concernant les intoxications médicamenteuses, l'hétérogénéité des données recueillies ne permet pas de disposer du nom des substances pour tous les services. Un top 3 des classes de substances a été établi et renseigne à minima le profil des intoxications médicamenteuses.

Pour tous les services, les médicaments à visée neurologique et psychotropes, les analgésiques opioïdes, et les analgésiques non opioïdes composent ce top 3. (figure 2).

Ce classement met en évidence la nette prédominance du groupe « médicaments à visée neurologique et psychotropes » qui occupent le premier rang pour tous les services. Les intoxications à analgésiques non opioïdes sont au second rang pour le centre antipoison, le service de réanimation et la pharmacovigilance, et devancées par les intoxications à analgésiques opioïdes pour les experts toxicologiques judiciaires. Pour le service des urgences le défaut de codage CIM 10 est conséquent, le sous-groupe « classe médicamenteuse non précisée » occupant la deuxième position. Enfin, pour les données issues du service du CAPTV, du service de réanimation et des experts toxicologiques judiciaires, la liste des 10 substances les plus fréquemment impliquées dans les intoxications médicamenteuses est donnée dans le tableau 3.

Les limites du dispositif

Une limite de cette étude pilote réside en l'impossibilité de repérer, automatiquement sans retour au dossier médical,



les « doublons » parmi les cas pris en charge par les différents services. Le cas d'un patient qui après passage au service d'urgence serait hospitalisé en réanimation pour intoxication est compté deux fois dans cette étude. Cependant, cette limite ne revêt pas une importance primordiale si l'on considère que l'intérêt du dispositif testé n'est pas d'atteindre l'exhaustivité numérique, mais d'apporter des informations complémentaires sur l'épidémiologie des intoxications aiguës en Île-de-France, grâce à la multiplicité des angles d'observation de chaque partenaire.

Les données et outils de codage à disposition de chaque partenaire présentent aussi des limites : au service d'urgence, le codage du diagnostic principal, basé actuellement sur un thésaurus restreint, est avant tout à visée déci-

cologique en service de réanimation en cas de polyintoxication. Les cas de surdosages volontaires médicamenteux font l'objet d'une notification spontanée au réseau des CRPV et pourraient ne pas refléter toute la réalité. Enfin, le recensement des décès toxiques s'est également limité aux cas pour lesquels au moins une substance a été mesurée à concentration supratherapeutique ou toxique, ce qui exclut les cas liés aux conséquences d'une prise de plusieurs médicaments à doses thérapeutiques.

Enfin d'autres questions se posent quant à la représentativité du groupe hospitalier pilote partenaire de cette expérimentation : outre sa localisation près de la gare du Nord à Paris pouvant amener à surreprésenter les intoxications alcooliques ou par stupéfiants arrivant au SU, le service de réanimation n'accueille ni la population pédiatrique ni les intoxications au monoxyde de carbone (le caisson hyperbare étant situé à l'hôpital de Garches) ni les intoxications caustiques orientées vers l'hôpital Saint-Louis. A contrario, ce service reconnu pour ses compétences toxicologiques pourrait drainer une patientèle hors de son secteur d'activité.

Faisabilité

Si cette étude pilote a été possible grâce à la participation volontaire de chacun des partenaires pour mettre à disposition et décrire ses données, des moyens supplémentaires et spécifiques ont été cependant nécessaires, en particulier pour pallier l'impossibilité technique de fusionner au sein d'un même système d'information les données provenant des diverses sources. Ainsi concernant le service de réanimation, il a été nécessaire que le CAPTV code sur Sicap les dossiers cliniques des patients moyennant un temps supplémentaire de saisie de 40 mn par dossier.

Ce mode opératoire n'étant pas envisageable à l'échelle des 35 services de réanimation de la région, cette contrainte amène à envisager de reproduire l'expérience avec quelques services de réanimation sentinelles représentatifs de l'activité de l'ensemble des services de réanimation franciliens. Pour le SU, s'il est techniquement envisageable d'étendre la recherche des diagnostics évocateurs d'une intoxication à tous les services d'urgence d'Île-de-France, l'amélioration des données passera par la mise à disposition d'une aide au codage sous forme de menu déroulant et par une sensibilisation des codeurs aux bonnes pratiques, ce qui incite à étendre dans un premier temps le dispositif à un échantillon de SU volontaires et représentatifs de l'activité. Par ailleurs l'analyse de ces données « ligne à ligne » requiert un temps non négligeable pour la Cire tant que les regroupements syndromiques ne seront pas créés dans l'application SurSauD®. Enfin, pour les décès toxiques, une fiche de recueil a été spécifiquement mise en place intégrant les variables de l'étude DRAMES : cette fiche à double usage a été transmise au CAPTV mais aussi au CEIP de Grenoble, ce qui a évité une double saisie pour les laboratoires d'analyses toxicologiques mais a cependant nécessité un temps d'analyse supplémentaire par le CAPTV.

Pour la conduite de cette étude pilote, un financement annuel spécifique de l'ordre de 28 000 euros a été attribué par convention par l'ARS au CAPTV.

Tableau 3 : Classes d'agents impliquées dans les intoxications et expositions toxiques, par service de prise en charge, 2010-2011 sauf mention contraire

Rang	CAP (2010-2011) Intoxication volontaire	Service Réanimation (2010-2011) Intoxication volontaire	Rang	DC-Tox Experts toxicologues judiciaires (2014)
1	Paracétamol	Paracétamol	1	Bromazépam, Citalopram
2	Bromazépam	Bromazépam		
3	Ibuprofène	Aceprométazine	3	Zolpidem, Tramadol
4	Tramadol	Méprobamate		
5	Alprazolam	Cyamemazine	5	Zopiclone, Hydroxyzine
6	Zolpidem	Zolpidem		
7	Hydroxyzine	Alprazolam	7	Morphine
8	Clonazépam	Zopiclone	8	Oxazépam
9	Prazépam	Amitriptyline	9	Paracétamol, Cyamémazine
10	Zopiclone	Diazepam		

sionnelle pour l'orientation du patient à l'issue de sa consultation ; ce codage est médecin-dépendant. La dimension plurifactorielle des intoxications n'est pas mesurable actuellement du fait de l'impossibilité technique d'accéder, dans SurSaUD®, aux diagnostics secondaires, entraînant une sous évaluation certaine des intoxications alcooliques. Contrairement aux autres partenaires de l'expérimentation, il n'est pas possible de préciser l'agent ou la substance incriminée dans l'intoxication, ce qui empêche d'apprécier les substances de remplacement lors d'un retrait de marché d'un produit de la même classe pharmacothérapeutique. Les produits en cause, annoncés par le patient, ne sont pas confirmés au SU par des analyses toxicologiques, et ne font pas systématiquement l'objet d'une analyse toxi-

Perspectives

En l'état actuel, certaines limites du dispositif décrites ci-dessus ne pourront être rapidement corrigées. Cependant le dispositif testé s'avère pertinent s'il s'inscrit avant tout dans un objectif de reproductibilité et non d'exhaustivité . L'analyse régulière des indicateurs les plus pertinents, proposés en tableau 4 pourrait permettre de surveiller les évolutions temporelles voire de détecter des signaux toxicologiques liés à l'émergence d'un nouveau profil d'intoxication, d'une nouvelle substance ou d'un nouveau comportement associé.

Tableau 4 : Tableau de bord régional des intoxications aiguës : proposition sur les indicateurs à suivre chaque année
Distribution du nombre de cas d'intoxications aiguës* recensés du 1 ^{er} janvier au 31 décembre, par classe d'âge
Sur chacun des effectifs recensés par classe d'âge : calcul du sex ratio, distribution par type de circonstance d'exposition (accidentelle, volontaire, indéterminée), distribution par classe d'agents impliqués : Médicaments / Alcool / Environnement / Substances psychoactives (Cf figures 1 et 2)
Classement par fréquence décroissante des 10 principes actifs les plus fréquemment impliqués dans les intoxications médicamenteuses, par service de prise en charge (cf tableau 3)
Estimation du nombre annuel de cas d'intoxications en Île-de-France, sur la base d'hypothèses sur la représentativité des services SU et Réanimation sentinelles participant au dispositif (cf tableau 1)

Dans la perspective de disposer d'un « tableau de bord » régional des intoxications, des améliorations peuvent d'ores et déjà être envisagées. Certaines relèvent du niveau régional, d'autres impliquent des décisions suprarégionales. Pour les données des SU, l'analyse du motif de recours aux urgences, saisi par l'infirmière d'accueil, pourrait compléter utilement l'analyse des diagnostics principaux. La mise à disposition d'un thésaurus adapté aux intoxications, voire d'une aide au codage par menu déroulant disponible dans chaque SU francilien, serait de nature à limiter les biais de codage. A court terme, l'analyse des données du SU dorénavant saisies dans le nouveau format des RPU (dit RPU-V2 IDF) permettra aussi de préciser le service dans lequel est hospitalisé le patient. La création des regroupements dans SurSaUD® permettrait d'analyser régulièrement et rapidement les données issues des SU. Enfin la part importante que représentent les intoxications volontaires reçues par la RTU et la réanimation soulève potentiellement la question d'un meilleur repérage des tentatives de suicides parmi les patients pris en charge aux services d'urgence. Pour la réanimation, il s'agit avant tout d'ouvrir le partenariat à quelques services de réanimation sentinelles complémentaires de l'activité toxicologique de la réanimation de Lariboisière. Pour les décès toxiques, il convient de poursuivre la collecte des cas sur les deux la-

boratoires participants en élargissant la définition de décès suspect. Il semble d'ailleurs que cette initiative soit aussi en cours en région Dauphiné sous l'égide du CEIP de Grenoble.

Il apparaîtrait pertinent de disposer à terme d'algorithmes échelles de gravité permettant d'estimer rapidement, pour un produit émergent donné et dans le cadre d'une alerte, le nombre d'intoxications à partir d'une seule source d'information : à cette fin, il conviendrait d'évaluer la possibilité d'estimer, pour certains types d'intoxication similaires et mieux connues, le nombre d'appels à la RTU, le nombre de passages en service d'urgence, le nombre d'admission en service de réanimation, le nombre de décès. Cette approche nécessiterait cependant une étude spécifique, un accord Cnil préalable (pour encadrer l'utilisation des données issues de SurSaUD®). A minima une description des données disponibles pour chaque service concernant la prise en charge (durée de prise en charge, sévérité de l'intoxication, modalités de sortie (hospitalisation, retour au domicile...)) pourrait être entreprise.

Enfin, ce dispositif pourrait s'ouvrir à d'autres partenaires nationaux (CepiDC sur les causes des décès) ou locaux, en premier lieu à des SU et services de réanimation franciliens représentatifs de l'activité mais aussi aux SAMU qui envisagent à court terme de mieux décrire leur activité toxicologique, ainsi qu'au CEIP Paris Centre qui, par sa mission de recensement et d'évaluation des cas d'abus aux psychotropes et substances psychoactives illicites, apporterait vraisemblablement des informations complémentaires sur les profils d'exposition des franciliens à ces produits. Enfin, le dispositif de recueil des décès toxiques nécessitera de se rapprocher de la justice pour obtenir leur accord sur ce dispositif.

Le comité de pilotage régional du dispositif expérimental : « La surveillance des intoxications aiguës en Île-de-France »

Aegerter, Philippe

Responsable du département d'information hospitalière et de santé publique DIHSP, administrateur du réseau CUBREA, Hôpital Ambroise Paré, Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Boulogne

Alvarez, Jean Claude

Chef de service, Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, CHU Raymond Poincaré, Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Garches

Baffert, Elsa

Référente régionale du dispositif SurSaUD, Cellule de l'InVS en Régions Île-de-France Champagne-Ardenne. Paris

Baud, Frédéric

Chef du service Réanimation médicale et toxicologique, GH Lariboisière-Fernand Widal-St Louis, Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Paris

Castot-Villepelet, Anne, *coordination*

Responsable de la Cellule de coordination des vigilances, Agence Régionale de Santé Île de France. Paris

Deveaux, Marc

Directeur général du laboratoire d'analyses toxicologiques TOXLAB. Paris

Eftekhari, Pirayeh

Coordination Régionale de Pharmacovigilance d'Île-de-France (CRPV), CAPTV, Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Paris

Galichon, Bertrand

Service d'accueil des urgences, GH Lariboisière-Fernand Widal-St Louis, Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Paris

Garnier, Robert, *coordination*

Responsable du centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de Paris, Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Paris

Langrand, Jérôme

Centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de Paris, Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Paris

Legout, Céline, *coordination*

Chef de projet Toxicovigilance, Cellule de l'InVS en Régions Île-de-France Champagne-Ardenne. Paris

Mallaret, Michel

Responsable du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble, et du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance Addictovigilance (CEIP-A). Grenoble

Richard Nathalie

Directrice de la Direction des médicaments, en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants, ANSM. Saint-Denis

Robin, Antoine

Chargé de mission Vigilances, Agence Régionale de Santé Île-de-France. Paris

Thiolet, Jean Michel

Directeur adjoint du département Santé Environnement, InVS. Saint-Maurice

Villa, Antoine

Responsable Réponse Téléphonique à l'Urgence, Centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de Paris, Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Paris

Viriote, Delphine

Chef de projet toxicovigilance, département Santé Environnement, InVS. Saint-Maurice

Directeur de la publication : Dr François Bourdillon, directeur général de l'InVS

Rédacteur en chef : Dr Stéphanie Vandentorren, responsable de la Cire Île-de-France Champagne-Ardenne

Coordination du numéro : Céline Legout

Maquette : Céline Legout, Julien Sonési

Comité de rédaction : Lydéric Aubert, Elsa Baffert, Clément Bassi, Céline Legout, Emeline Leporc, Dr Ibrahim Mouchetrou-Njoya, Annie Claude Paty, Dr Yassoung Silue, Morgane Trouillet.

Diffusion : Cire Île-de-France Champagne-Ardenne - 35, rue de la Gare 75019 Paris

Tél. : 01 44 02 08 16 - Fax : 01 44 02 06 76—Courriel: ars-idf-cire@ars.sante.fr