

Intoxications

Intoxications

SRLF 2015

© SRLF et Lavoisier SAS 2014

FC050

Comment évaluer la gravité des patients intoxiqués par le lithium et admis en réanimation ?

D Vodovar¹, E Curis², S El Balkhi³, N Deye¹, A Checinski¹, JM Ekherian¹, B Megarbane¹

1. Réanimation médicale et toxicologique, Hôpital Lariboisière, Paris
2. Université paris-Descartes, INSERM U1144, Paris
3. Laboratoire de toxicologie, Hôpital Lariboisière, Paris

Introduction : L'intoxication par lithium peut se compliquer de défaillances neurologiques et/ou hémodynamiques graves conduisant les patients intoxiqués en réanimation. La prise en charge reste difficile en l'absence de critères prédictifs de gravité. Les buts de cette étude étaient : 1) de décrire les complications observées et 2) d'analyser les critères prédictifs de gravité à l'admission, dans une cohorte de patients intoxiqués au lithium.

Patients et Méthodes : étude descriptive monocentrique rétrospective. Tous les patients admis dans le service entre 1992 et 2014 et ayant eu au moins une lithémie > 1,5 mm au cours de l'hospitalisation ont été inclus dans l'étude. La gravité de l'intoxication était définie par : la survenue de convulsions et/ou le recours aux catécholamines et/ou une durée de ventilation mécanique > 48 heures. Les données démographiques, cliniques et toxicologiques ont été recueillies. Les résultats sont exprimés en % ou médiane [intervalle interquartile]. Les paramètres associés à la gravité ont été identifiés par analyse univariée puis multivariée par régression logistique pas à pas ascendante ($p < 0,05$, logiciel SAS[®]). Les odds ratios (OR) et leurs intervalles de confiance à 95 % (CI) ont été déterminés.

Résultats : 128 patients (M/F ratio, 0,66) ; SAPS II, 30 [19 ; 44], âge 46 ans [35 ; 55] ont été inclus dans l'étude dont 12 % d'intoxication aiguë (A), 64 % d'aiguë-sur-chronique (AC) et 26 % de surdosage (C). La dose supposée ingérée était de 8,0 g [1,2 ; 2,4], la lithémie à l'admission de 2,8 mmol/l [1,9 ; 4,1] et la lithémie maximale de 3,2 mm [2,3 ; 5,4]. Près de 40 % des patients avaient co-ingéré des psychotropes (alcool et benzodiazépines essentiellement). Complications neurologiques : Le score de Glasgow (GCS) à l'admission (14 [11 ; 15]), le pire GCS au cours du séjour en réanimation (12 [7 ; 14]) ou la survenue de convulsions (8 %) n'étaient pas différents entre les 3 groupes. Une altération marquée de la conscience (GCS < 7) était plus fréquemment observée dans les groupes A et AC ($p = 0,002$) alors que les patients du groupe C développaient plus fréquemment une confusion, des myoclonies et une hypertension ($p < 0,01$). Complications hémodynamiques : 20 % des patients ont développé un choc, 2 % un arrêt cardio-respiratoire en asy-

tolie et 2 % une bradycardie soudaine. Les autres complications observées étaient : pneumonies d'inhalation (34 %), rhabdomyolyses (9 %) et diabète néphrogéniques (10 %). Critères prédictifs de gravité : 38 % des patients présentaient une intoxication grave. En analyse multivariée, à l'admission en réanimation, l'utilisation d'une forme à libération prolongée (LP) (OR, 2,84 ; CI, [1,07 ; 8,50], $p = 0,04$), la lithémie (OR, 1,34 ; CI, [1,08 ; 1,74] ; $p = 0,008$), le GCS (OR, 0,75 ; CI, [0,65 ; 0,86], $p < 2.10^{-5}$), et la créatinine (OR, 1,003 ; CI, [1,001 ; 1,010] ; $p = 0,1$) prédisaient la survenue d'une intoxication grave (AUC, 0,82 CI, [0,73 ; 0,82] ; sensibilité, 70 % ; spécificité, 87 % ; valeur prédictive positive 76 % ; valeur prédictive négative 83 %). Évolution : 4 patients sont décédés dont 3 par arrêt cardiaque inopiné (uniquement dans le groupe AC). La durée moyenne de séjour était de 5,0 jours [2,5 ; 10,5], significativement plus longue dans le groupe C ($p = 0,004$). À la sortie de réanimation, les patients du groupe C étaient plus fréquemment confus ($p = 0,003$) alors que les patients des groupes A et AC étaient plus fréquemment asymptomatiques.

Discussion : La plupart des séries publiées d'intoxications au lithium proviennent de registres des centres anti-poisons avec une majorité de patients asymptomatiques. Les patients exposés chroniquement au lithium seraient plus à risque de développer une intoxication grave. Cet élément n'est pas retrouvé dans notre étude, néanmoins 1) la proportion de patient du groupe A était faible 2) les décès n'étaient survenus que dans le groupe AC 3) la durée d'hospitalisation des patients du groupe C était significativement plus longue que pour les autres groupes.

Conclusion : L'intoxication au lithium est potentiellement grave. L'identification de critères prédictifs de gravité à l'admission (forme LP, lithémie, créatininémie et GCS) peut permettre une meilleure prise en charge de ces patients, en retenant l'indication d'une hémodialyse par exemple.

FC051

Apport de la mesure transcutanée de la carboxyhémoglobine

T Hullin¹, J Aboab¹, V Agnès², D Annane¹

1. Réanimation, hôpital Raymond-Poincaré, Garches
2. Invs, Institut de Veille Sanitaire IVS, Saint-Maurice

Introduction : L'intoxication au monoxyde de carbone est la première cause d'intoxication accidentelle en France. Le dosage sanguin de la carboxyhémoglobine permet de confirmer le diagnostic s'il est effectué précocement. Par contre, le dosage sanguin n'est pas corrélé à la gravité clinique. Les raisons à cela sont que le traitement par oxygène est habituellement mis en route dès la suspicion diagnostique, réduisant ainsi la carboxyhémoglobine au moment du prélèvement. Également le statut tabagique influe sur le résultat du dosage. De nouveaux

SRLF 2015 (✉)

48 avenue Claude Vellefaux, F-75010 Paris
e-mail : www.srlf.org

appareils permettent de mesurer la carboxyhémoglobine par voie transcutanée. Cette technique portable et simple permet de réaliser une mesure très précoce, souvent sur le lieu même de l'intoxication. Des appareils portables permettent aussi de mesurer le monoxyde de carbone dans l'air expiré.

Nous avons cherché à savoir si les mesures de la carboxyhémoglobine par voie transcutanée ou dans l'air expiré sont corrélées à la gravité clinique de l'intoxication au monoxyde de carbone.

Patients et Méthodes : Nous avons analysé les données du système de surveillance de l'intoxication oxycarbonée de l'Institut de Veille Sanitaire sur la région parisienne de 2006 à 2010. Nous avons calculé le coefficient de corrélation de Spearman entre les mesures de la carboxyhémoglobine par trois techniques différentes (dosage sanguin, mesure transcutanée et analyse de l'air expiré) et la gravité clinique exprimée par le score de gravité des intoxications.

Résultats : Sur les 3155 cas d'intoxication au monoxyde de carbone étudiés, 91 ont bénéficié d'une mesure de la carboxyhémoglobine par voie transcutanée, 94 dans l'air expiré et 2329 par dosage sanguin.

On retrouve une corrélation positive significative entre la mesure transcutanée de la carboxyhémoglobine et la gravité de l'intoxication au monoxyde de carbone avec un rho de Spearman à 0.554 et $p = 0.0034$. On retrouve des corrélations plus importantes avant oxygénothérapie et avant oxygénothérapie chez les non-fumeurs avec des rho de Spearman respectivement à 0.612 et 0.703 avec $p < 0.05$.

On retrouve une faible corrélation positive significative entre l'ensemble des mesures de monoxyde de carbone dans l'air expiré et la gravité de l'intoxication (rho de Spearman à 0.206, $p = 0.0462$). Il n'est pas retrouvé de corrélation significative entre la mesure du monoxyde de carbone dans l'air expiré et la gravité de l'intoxication dans les sous-groupes des mesures effectuées avant oxygénothérapie et avant oxygénothérapie chez les non-fumeurs.

On retrouve une très faible corrélation positive significative entre la carboxyhémoglobine par dosage sanguin et le niveau de gravité de l'intoxication sur la totalité des prélèvements et dans les sous-groupes des prélèvements effectués avant oxygénothérapie et avant oxygénothérapie chez les non-fumeurs (rho de Spearman respectivement à 0.187, 0.179 et 0.214 avec $p < 0,0001$).

Discussion : Un certain nombre de limites sont à prendre en compte dans l'interprétation des résultats. Il s'agit d'une étude rétrospective sur des données recueillies pour un objectif de surveillance et d'analyse épidémiologique. Deuxièmement dans notre étude, le délai entre l'arrêt de l'intoxication et la mesure de la carboxyhémoglobine est inconnu.

Il n'existe pas une bonne corrélation entre la mesure de la carboxyhémoglobine par dosage sanguin et la gravité clinique, ce qui conforte l'attitude des sociétés savantes pour qui la carboxyhémoglobine n'est pas un signe de gravité. Mais cette absence de corrélation est en partie liée au délai entre l'arrêt de l'exposition au monoxyde de carbone et le prélèvement sanguin et à la mise en route du traitement par oxygène.

Au vu des résultats que nous avons obtenus, la mesure de la carboxyhémoglobine par voie transcutanée est mieux corrélée à la gravité clinique et une mesure élevée pourrait être considérée comme un signe de gravité. Cela peut probablement s'expliquer par le fait que cette technique est simple à mettre en œuvre et est portable sur les lieux même de l'intoxication.

Conclusion : La mesure de la carboxyhémoglobine par technique transcutanée est corrélée à la gravité clinique de l'intoxication au monoxyde de carbone, contrairement aux mesures effectuées par dosage sanguin ou dans l'air expiré.

Références

Hampson NB, Hauff NM. Carboxyhemoglobin levels in carbon monoxide poisoning: do they correlate with the clinical picture? *Am J Emerg Med* 2008;26:665-9.

Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:205-13.

FC052

Neurotoxicité du céfépime en réanimation

AL Clairet¹, N Belin², G Piton², G Capellier²

1. Pôle pharmaceutique, CHU de Besançon, Besançon

2. Réanimation médicale, CHU de Besançon, Besançon

Introduction : Le céfépime est une bêta-lactamine à large spectre souvent utilisée en réanimation et prescrite pour traiter les infections documentées. Outre ses effets indésirables (EI) classiques, il est connu pour ses EI neurologiques (encéphalopathie, myoclonies, crise convulsive voire coma).

Patients et Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective et monocentrique au sein du service de réanimation médicale d'un CHRU, chez tous les patients adultes ayant reçu au moins 48 heures de céfépime entre le 1^{er} mai 2013 et le 1^{er} mai 2014. Le but de cette étude était d'identifier les patients ayant développé une potentielle neurotoxicité et de décrire celle-ci.

Résultats : 39 patients, moyenne d'âge de 64 ans, ont été inclus. La dose moyenne journalière était de 3,8 g de céfépime, la durée moyenne de traitement était de 5,4 jours. Une insuffisance rénale (chronique ou aigue) était présente chez 28 patients. 8 patients ont présenté un réveil pathologique. Après relecture des dossiers par un pharmacien et un médecin, l'imputabilité du céfépime a été retenue pour 5 patients. Les symptômes neurologiques ont commencé en moyenne 3 jours après le début du traitement. Ils se sont manifestés par des états d'agitation, ou un retard de réveil. Nous n'avons pas identifié de différence significative entre les patients ayant développé une neurotoxicité et les autres. Seul le critère IGS2 tendait à être plus élevé dans le groupe neurotoxicité ($p = 0,054$).

Conclusion : Chez tout patient hospitalisé en réanimation présentant une confusion, une agitation ou un retard de réveil, alors qu'il est traité par du céfépime, on doit évoquer une possible neurotoxicité induite par cette molécule. En effet, les épilepsies non convulsivantes, les agitations sont des effets indésirables connus du céfépime, même chez les patients ayant une fonction rénale normale. Il faut également veiller chez les patients âgés, insuffisants rénaux, ou graves à réduire les posologies de céfépime car ces populations sont à risque de développer une neurotoxicité. En cas de suspicion de neurotoxicité au céfépime, ce traitement devrait être suspendu et remplacé par une autre molécule d'antibiotique de spectre comparable. En effet, un arrêt rapide permet une récupération précoce des fonctions neurologiques.

FC053

Étude chez le rat des effets neuro-respiratoires du tramadol seul et en association au diazépam

C Lagard¹, L Chevillard¹, I Malissin², P Risede¹, J Callebert¹, L Labat¹, B Megarbane³

1. Inserm u1144, Université Paris Descartes, Paris

2. Réanimation médicale et toxicologique, Lariboisière Hospital, Paris

3. Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, Paris

Introduction : Depuis le retrait du marché en 2011 du dextropropoxyphène, les intoxications au tramadol, analgésique opioïde de palier 2,

ont massivement augmenté. Le tableau associe convulsions, syndrome sérotoninergique et dépression respiratoire. Un rôle aggravant de la co-ingestion d'une benzodiazépine a été évoqué mais non démontré. Notre objectif était de décrire chez le rat Sprague-Dawley, les effets neuro-respiratoires du tramadol en fonction de la dose et de son association au diazépam (DZP) et de suggérer des mécanismes possibles de toxicité et d'interaction.

Matériels et Méthodes : Pour la relation effet-dose, trois doses de tramadol (45, 75 et 120 mg/kg, dose létale-50 % de 150 mg/kg) ont été étudiées en plus du contrôle. La température corporelle a été mesurée par télémetrie, les effets respiratoires en pléthysmographie corps entier (mesure des différents volumes et temps respiratoires) et les effets neurologiques à l'aide d'échelles cliniques (sédation, convulsion et toxicité sérotoninergique) et de l'EEG. Nous avons mesuré les concentrations de tramadol et de ses métabolites (M1, M2 et M5) ainsi que celles du diazépam et de ses métabolites (nordiazépam, oxazépam et témazépam) en chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse de haute résolution. La sérotonine circulante (plasma et plaquettes) et cérébrale (lobe frontal et pariétal) et les autres monoamines cérébrales ont été mesurées en chromatographie liquide de haute performance couplée à un fluorimètre. Pour chaque animal et à chaque temps, ont été calculés la différence entre la valeur du paramètre à ce temps et sa valeur au temps T0 ainsi que l'aire-sous-la-courbe en fonction du temps. Les comparaisons ont été faites par analyse de variance à deux facteurs avec correction de Bonferroni.

Résultats : Le tramadol induisait de façon dose-dépendante sédation, hypothermie, convulsions précoces et dépression respiratoire caractérisée par une augmentation significative des temps inspiratoire et expiratoire. La co-administration de DZP majorait significativement la dépression respiratoire (par sommation des effets physiologiques des deux molécules) mais supprimait les convulsions. L'inhibition de la recapture de la sérotonine cérébrale, d'apparition immédiate après administration du tramadol, n'était pas modifiée par le DZP, suggérant une composante GABAergique additionnelle à celle sérotoninergique des convulsions. Notre étude soulignait le rôle prédominant du tramadol dans la genèse des convulsions, et de son métabolite M1 dans celle de la dépression respiratoire.

Conclusion : La toxicité neuro-respiratoire du tramadol est dose-dépendante, avec majoration de la dépression respiratoire mais prévention des convulsions en combinaison au DZP. L'interaction est essentiellement pharmacodynamique ; néanmoins une part additionnelle contributive des changements observés de concentrations des métabolites M1 et M5 ne peut être écartée.

FC054

Toxicité neurorespiratoire aiguë de la 3,4-méthylènedioxyvalérone : une étude expérimentale chez le rat

N Benturquia¹, L Chevillard¹, C Masnieri¹, N Hamadco¹, O Roussel¹, P Risede¹, J Callebert¹, B Megarbane²

1. Inserm u1144, Université Paris Descartes, Paris

2. Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, Paris

Introduction : La consommation des nouvelles substances psychoactives dont les cathinones se développe de façon exponentielle en Europe et en France. La 3,4-méthylènedioxyvalérone (MDPV) est l'une des cathinones les plus consommées mais aussi les plus dangereuses. De nombreuses observations décrivent sa toxicité aiguë à l'origine d'une défaillance vitale voire même du décès. Sa neurotoxicité, étudiée in vitro, serait plus importante que celle de la cocaïne, avec

un blocage des transporteurs cérébraux de recapture de la dopamine, de la noradrénaline et même de la sérotonine. Les données expérimentales in vivo sont cependant quasi-inexistantes. Notre objectif était de caractériser les effets aigus toxiques de la MDPV sur la respiration, le métabolisme et l'activité cérébrale et locomotrice chez le rat.

Matériels et Méthodes : étude chez le rat Sprague-Dawley des effets respiratoires en pléthysmographie corps entier (mesure des différents volumes et temps respiratoires), des effets neurologiques centraux (échelle clinique d'agitation et d'activité sérotoninergique + EEG), des effets sur la température corporelle (télémetrie), des effets métaboliques (dosage des lactates) et des effets comportementaux (tests en open field pour mesurer l'hyperactivité locomotrice, l'exploration spatiale, les mouvements anormaux et stéréotypies + tests de Deltu pour explorer la mémoire de travail + tests en labyrinthe pour analyser l'orientation). Étude de l'effet-dose (1, 3, 10 et 30 mg/kg) et comparaison à la cocaïne (10 mg/kg) et au solvant en administration IP. Mesure des concentrations sanguines de MDPV et de ses 2 principaux métabolites par spectrométrie de masse en tandem. Pour chaque animal et à chaque temps, ont été calculés la différence entre la valeur du paramètre à ce temps et sa valeur au temps T0 ainsi que l'aire-sous-la-courbe en fonction du temps. Les comparaisons ont été faites par analyse de variance à deux facteurs avec correction de Bonferroni.

Résultats : L'administration de MDPV était à l'origine d'une augmentation dose-dépendante de la température. Pour la dose de 30 mg/kg, il existait une hyperstimulation respiratoire avec réduction significative des temps inspiratoire et expiratoire à l'origine d'une augmentation significative du volume minute, en comparaison aux témoins. L'activité EEG ne montait pas de convulsions ni de variations significatives de la répartition spectrale des ondes. Une augmentation significative de l'exploration spatiale et de l'activité locomotrice était observée dès la dose de 3 mg/kg, mais semblait décroître aux plus fortes doses, au profit de l'augmentation significative des stéréotypies et des mouvements anormaux (notamment des mouvements circulaires et de hochement de la tête). Par ailleurs, dès la dose de 3 mg/kg, il existait une perturbation significative de la mémoire à court terme. Ces modifications neuro-respiratoires et comportementales ont été corrélées à l'évolution des concentrations en fonction du temps.

Conclusion : La MDPV est responsable, dès les faibles doses, d'une hyperactivité motrice, d'une hyperthermie, d'un hypermétabolisme et d'une hyperstimulation respiratoire. Avec l'augmentation des doses, des stéréotypies apparaissent, sans activité électrique critique. Même si les circonstances de survenue restent encore rares, ces anomalies font le lit de la défaillance d'organe pouvant conduire un patient consommateur en réanimation.

FC055

Incidence et caractéristiques cliniques de l'envenimation par le poisson Lion en Martinique

D Resiere¹, L Cerland², R Valentino², S Kaidomar¹, C Charbatier¹, L De Haro³, B Megarbane⁴, H Mehdaoui¹

1. France, Centre Hospitalier Universitaire de Fort de France, Fort-de-France, Martinique

2. France, Centre Hospitalier Universitaire de Fort de France, Fort-de-France

3. Centre antipoison et de toxicovigilance de Marseille, Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Marseille, Marseille

4. Réanimation médicale et toxicologique, Lariboisière Hospital, Paris

Introduction : La diffusion du poisson Lion dans les eaux autour des départements d'Outre-Mer (DOM) représente l'une des invasions marines les plus importantes de l'histoire. Depuis son arrivée en Martinique

en Février 2011, sa présence a fortement progressée, à l'origine d'envenimations croissantes touchant les marins pêcheurs et les plongeurs professionnels ou amateurs. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'incidence de l'envenimation par le poisson Lion et d'en analyser les caractéristiques cliniques.

Matériels et Méthodes : étude prospective menée dans le service des urgences du CHU de Martinique, les cabinets des médecins généralistes et la régulation du SAMU, incluant de tous les patients admis de Novembre 2011 à Février 2014 pour une ou plusieurs piqûres par poisson lion, avec une présentation clinique fortement évocatrice comprenant au moins douleur intense et œdème au site de la morsure ; analyse des données sous la forme de médianes [percentiles 25-75] ou pourcentages.

Résultats : Cent dix-sept patients (98H/19F, âge : 42 ans [13-89]) ont été inclus. Dix-neuf patients (16 %) avaient des antécédents significatifs dont un diabète, une insuffisance cardiaque, un éthylysme chronique, une allergie, une hypertension artérielle, une hépatite C, un lymphome hodgkinien et un cancer du sein évolué. La cohorte comprenait 5 enfants et 4 vieillards. Les patients présentaient à l'admission aux urgences une défaillance cardiovasculaire (22 %) et/ou une insuffisance respiratoire aiguë (3 %). Le tableau clinique était caractérisé par une douleur intense avec œdème local (100 %), des paresthésies (90 %), des crampes (62 %), un œdème extensif (53 %), une éruption cutanée (32 %), des troubles digestifs (28 %), un malaise (27 %), des

paralysies (24 %), une hyperthermie (9 %), une hypophosphorémie (12 %), une élévation des aspartate aminotransférases (10 %), et une thrombocytopenie (3 %). Les autres complications étaient un sepsis (17 %), une nécrose cutanée (6 %), un syndrome de loge (1 %), un choc anaphylactique (1 %), une paralysie de l'hémicorps droit (1 %), un abcès (5 %), un phlegmon (3 %) et une arthrite (2 %). Vingt-six patients (22 %) ont été hospitalisés dans les différents services du CHU de Martinique dont sept (6 %) ont requis une intervention chirurgicale. Les piqûres étaient uniques (81 %) ou multiples par épique (19 %). Elles siégeaient préférentiellement aux membres supérieurs, notamment aux mains (67 %) et aux membres inférieurs (32 %). Un choc thermique a été effectué chez 52 patients (44 %), en moins de 3 heures (36 %).

Conclusion : L'envenimation par le poisson Lion représente un problème de santé publique en Martinique. L'incidence reste difficile à estimer en l'absence de registre national. La mortalité est nulle et les complications réduites si la prise en charge est rapide et adaptée. Il est donc urgent de doter les DOM d'un dispositif de toxicovigilance pour aider au recensement et améliorer les pratiques.

Référence

1. De Haro L, Prost N, Arditti L, David JM, Valli M. Efficacité du choc thermique dans le traitement des envenimations par vives et rascasses : expérience du centre antipoison de Marseille au cours de l'été 1999. *JEUR* 2001;14:171-3.