

UNIVERSITE D'ANGERS

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : ANESTHESIE-REANIMATION

Par

Thomas REYDEL

Né le 08 Janvier 1983

Présentée et soutenue publiquement le : 18 Avril 2014

***EXAMENS BIOLOGIQUES DE ROUTINE CHEZ LES PATIENTS
PRESENTANT UNE INTOXICATION MEDICAMENTEUSE VOLONTAIRE :
RESULTATS D'UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE PROSPECTIVE ET
MULTICENTRIQUE***

Président : Monsieur le Professeur Sigismond LASOCKI

Directeur : Monsieur le Professeur Nicolas LEROLLE

UNIVERSITE D'ANGERS

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : ANESTHESIE-REANIMATION

Par

Thomas REYDEL

Né le 08 Janvier 1983

Présentée et soutenue publiquement le : 18 Avril 2014

***EXAMENS BIOLOGIQUES DE ROUTINE CHEZ LES PATIENTS
PRESENTANT UNE INTOXICATION MEDICAMENTEUSE VOLONTAIRE :
RESULTATS D'UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE PROSPECTIVE ET
MULTICENTRIQUE***

Président : Monsieur le Professeur Sigismond LASOCKI

Directeur : Monsieur le Professeur Nicolas LEROLLE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ANGERS

Doyen
Vice doyen recherche
Vice doyen pédagogie

Pr. RICHARD
Pr. PROCACCIO
Pr. COUTANT

Doyens Honoraires : Pr. BIGORGNE, Pr. EMILE, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. SAINT-ANDRÉ

Professeur Émérite : Pr. Gilles GUY, Pr. Jean-Pierre ARNAUD

Professeurs Honoraires : Pr. ACHARD, Pr. ALLAIN, Pr. ALQUIER, Pr. BASLÉ, Pr. BIGORGNE, Pr. BOASSON, Pr. BOYER, Pr. BREGEON, Pr. CARBONNELLE, Pr. CARON-POITREAU, Pr. M. CAVELLAT, Pr. COUPRIS, Pr. DAUVER, Pr. DELHUMEAU, Pr. DENIS, Pr. DUBIN, Pr. EMILE, Pr. FOURNIÉ, Pr. FRANÇOIS, Pr. FRESSINAUD, Pr. GESLIN, Pr. GROSIEUX, Pr. GUY, Pr. HUREZ, Pr. JALLET, Pr. LARGET-PIET, Pr. LARRA, Pr. LE JEUNE, Pr. LIMAL, Pr. MARCAIS, Pr. PARÉ, Pr. PENNEAU, Pr. PENNEAU-FONTBONNE, Pr. PIDHORZ, Pr. POUPLARD, Pr. RACINEUX, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. RONCERAY, Pr. SIMARD, Pr. SORET, Pr. TADEI, Pr. TRUELLE, Pr. TUCHAIS, Pr. VERRET, Pr. WARTEL

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie
ASFAR Pierre	Réanimation médicale
AUBÉ Christophe	Radiologie et imagerie médicale
AUDRAN Maurice	Rhumatologie
AZZOUZI Abdel-Rahmène	Urologie
BARON Céline	Médecine générale
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; Transfusion
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEAUCHET Olivier	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BONNEAU Dominique	Génétique
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie
CALÈS Paul	Gastroentérologie ; hépatologie
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie
COUTANT Régis	Pédiatrie
COUTURIER Olivier	Biophysique et Médecine nucléaire
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
de BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DIQUET Bertrand	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
FANELLO Serge	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie
FURBER Alain	Cardiologie
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie
GARNIER François	Médecine générale
GARRÉ Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes

GINIÈS Jean-Louis
GOHIER Bénédicte
GRANRY Jean-Claude
GUARDIOLA Philippe
HAMY Antoine
HUEZ Jean-François
HUNAUULT-BERGER Mathilde
IFRAH Norbert
JEANNIN Pascale
JOLY-GUILLOU Marie-Laure
LACCOURREYE Laurent
LASOCKI Sigismond
LAUMONIER Frédéric
LE JEUNE Jean-Jacques
LEFTHÉRIOTIS Georges
LEGRAND Erick
LEROLLE Nicolas
LERMITE Emilie
LUNEL-FABIANI Françoise
MALTHIÉRY Yves
MARTIN Ludovic
MENEI Philippe
MERCAT Alain
MERCIER Philippe
NGUYEN Sylvie
PICHARD Eric
PICQUET Jean
PODEVIN Guillaume
PROCACCIO Vincent
PRUNIER Fabrice
REYNIER Pascal
RICHARD Isabelle
RODIEN Patrice
ROHMER Vincent
ROQUELAURE Yves
ROUGÉ-MAILLART Clotilde
ROUSSEAU Audrey
ROUSSELET Marie-Christine
ROY Pierre-Marie
SAINT-ANDRÉ Jean-Paul
SENTILHES Loïc
SUBRA Jean-François
URBAN Thierry
VERNY Christophe
WILLOTEAUX Serge
ZANDECKI Marc

Pédiatrie
 Psychiatrie
 Anesthésiologie-réanimation
 Hématologie ; transfusion
 Chirurgie générale
 Médecine générale
 Hématologie ; transfusion
 Hématologie ; transfusion
 Immunologie
 Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
 Oto-rhino-laryngologie
 Anesthésiologie-réanimation
 Chirurgie infantile
 Biophysique et médecine nucléaire
 Physiologie
 Rhumatologie
 Réanimation médicale
 Chirurgie générale
 Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
 Biochimie et biologie moléculaire
 Dermato-vénéréologie
 Neurochirurgie
 Réanimation médicale
 Anatomie
 Pédiatrie
 Maladies infectieuses ; maladies tropicales
 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
 Chirurgie infantile
 Génétique
 Cardiologie
 Biochimie et biologie moléculaire
 Médecine physique et de réadaptation
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Médecine et santé au travail
 Médecine légale et droit de la santé
 Anatomie et cytologie pathologiques
 Anatomie et cytologie pathologiques
 Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
 Anatomie et cytologie pathologiques
 Gynécologie-obstétrique
 Néphrologie
 Pneumologie
 Neurologie
 Radiologie et imagerie médicale
 Hématologie ; transfusion

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Claude

Biophysique et médecine nucléaire

ANNWEILER Cédric	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie
BELIZNA Cristina	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BOUTON Céline	Médecine générale
CAILLIEZ Éric	Médecine générale
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie
CASSEREAU Julien	Neurologie
CHEVAILLER Alain	Immunologie
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire
CONNAN Laurent	Médecine générale
CRONIER Patrick	Anatomie
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie
de CASABIANCA Catherine	Médecine générale
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Nutrition
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; Transfusion
HINDRE François	Biophysique et médecine nucléaire
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire
LERMITTE Emilie	Chirurgie Générale
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire
LOISEAU-MAINGOT Dominique	Biochimie et biologie moléculaire
MARCHAND-LIBOUBAN Hélène	Biologie cellulaire
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MESLIER Nicole	Physiologie
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie
PAPON Xavier	Anatomie
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et Imagerie médicale
PELLIER Isabelle	Pédiatrie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
PUISSANT Hugues	Génétique
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques
SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion
TURCANT Alain	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique

COMPOSITION DU JURY

Président du jury :

Monsieur le Professeur Sigismond LASOCKI

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Nicolas LEROLLE

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Pierre ASFAR

Monsieur le Professeur Nicolas LEROLLE

Monsieur le Professeur Erwan L'HER

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Sigismond LASOCKI

Anesthésiste Réanimateur - Chef de Service

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Pour vos conseils et votre enseignement pratique et théorique.

Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Nicolas LEROLLE

Réanimateur Médicale

Je te remercie pour ta confiance et ton soutien au cours de ce travail, ma première étude.

Pour tes conseils et ta patience à mon égard.

J'espère poursuivre cette collaboration à l'avenir.

A Monsieur le Professeur Pierre ASFAR

Réanimateur Médicale

Je vous remercie pour votre participation à cette étude.

Pour votre enseignement et vos conseils toujours justes.

Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Erwan L'HER

Réanimateur Médical

Je vous remercie de votre aide à la réalisation de cette étude.

Pour vos connaissances et votre disponibilité.

Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Jean Claude GRANRY

Pour m'avoir accueilli dans votre service.

Pour votre confiance à mon égard.

A Monsieur le Professeur Laurent BEYDON

Je vous remercie encore pour m'avoir aidé à franchir le pas vers cette spécialité qu'est l'anesthésie-réanimation malgré mon hésitation.

A Monsieur le Docteur Denis DUPOIRON

Je vous remercie pour votre enseignement, votre confiance.

Votre amour du « job » et des patients qui demeure exemplaire.

Au plaisir de (re)travailler ensemble.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de cette étude :

Les internes qui vivent pour les IMV accompagnés par **l'équipe paramédicale** de Réanimation médicale.

Les attachées de recherche clinique : Marion (tes encouragements auront porté leurs fruits), Floriane (ta motivation joviale sans relâche), Rita, Laura, Emilie et Carine (pour leur attention à l'ébauche de l'étude et ses bases d'une solidité inébranlable).

Les statisticiens et Data Manager, David Missud et Jean Marie Chrétien.

A mes collègues de Necker, j'ai presque craqué.

A mes anciens collègues de pédiatrie, sans rancune.

A mes nouveaux collègues : merci pour l'accueil. L'aventure continue.

A ceux qui m'ont donné gout à cette spécialité : Soizic, pour ta rigueur à la force tranquille, **Cyril**, pour tes réponses à tout, **Pierre**, comme Soizic mais les poils en plus, **Jacques Armel**, pour ta confiance, **Guillaume et Damien**, le pouvoir du trauma-center mayennais, **Jean Jacques**, « on peut tout faire... », **Corinne et Ronan**, des méthodes efficaces, **Francky**, « vite », **Achille Kouatchet**, Réanimateur mélomane, **Stanislas**, reviens, **Annelise**, pareil.

A mes futurs-Ex Co-internes : Clément (Monsieur Œnologie), **Julie** (N°1), **Julie** (N°2), **Fabien** (tout va bien), **Marjorie** (lève le pied), **Thomas** (l'autre, le malade), **Sybille** (calm down), **Lise et Flore** (duo seules contre tous), et les plus jeunes.

A mes amis, Audrey (festivalière), **Claire, Doro et Adrien, Noémie, Tommy** (mon frère, mais c'est ton vrai prénom ?), **Tarik** (good luck and good night), **Mathieu, Marion, Max, Rog, Aldéric** (20 ans déjà). Aux séances passées à refaire le monde et à celles qui vont suivre, merci pour tout.

A Mireille et David , même pas de plâtre, merci pour les PJC.

A Romain, à notre éternelle amitié.

A Sarah, on ne nous changera pas, et c'est pour ça que ça dure.

A mes parents, mes frères, un soutien sans faille et un moteur depuis tant d'années. Pour votre amour, merci.

A Stéphanie,

à ces moments précieux, à tout ce qui nous reste à découvrir ensemble. A nous.

Je vous dédie cette thèse

LISTE DES ABBREVIATIONS

ICU: Intensive Care Unit.

MSTCU: Medical Short Term Care Unit.

NSAID: Non Steroidal AntiInflammatory Drug.

ASAT: Aspartate AminoTransferase.

ALAT: Alanine AminoTransferase.

GCS: Glasgow Coma Scale.

EKG: Electrocardiogram.

NAC: N-Acetyl Cysteine.

TABLE DES MATIERES

I. Remerciements.....	6
II. Liste des abréviations.....	9
III. Table des matières.....	10
IV. Introduction à l'étude.....	11
Etat de l'art	
Déroulement de l'étude	
Intervenants	
V. Article Original : <i>Routine biological tests in self-poisoning patients: results from an observational prospective multicenter survey</i>	15
Abstract	
Keywords	
Introduction	
Patients and Methods	
Results	
Discussion	
Conclusion	
VI. Références.....	30
VII. Liste des tableaux.....	32
VIII. Liste des figures.....	32
IX. Annexes.....	33

INTRODUCTION A L'ETUDE

ETAT DE L'ART

L'intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) est un recours fréquent d'admission en milieu hospitalier, service d'urgence ou de réanimation (2 à 4 %), et par conséquent représente un coût important en dépense de santé (1). Par ailleurs, la mortalité demeure faible avec des chiffres variant de 1 % à 10 % selon le type de toxique ingéré, notamment avec les cardiotropes et principalement par effet stabilisateurs de membrane (2,3). En France, à l'inverse de nombreux pays comme les Etats-Unis et le Royaume-Uni (4,5), il n'existe pas de registre national des intoxications volontaires. Il est ainsi impossible d'évaluer l'incidence globale et les caractéristiques macroscopiques associées à cette pathologie, et le suicide est la troisième cause de mortalité prématurée (9.6 %) dans la population générale (6). L'IMV représente 79 % des tentatives d'autolyse.

Mais la plupart des patients intoxiqués ne présente pas d'engagement du pronostic vital immédiat et requiert principalement des soins psychiatriques après examen clinique écartant une anomalie organique (1,7). L'enjeu est donc de distinguer dans l'urgence selon les quantités et le type de toxiques suspectés ingérés le risque vital et de prévenir ou de traiter une défaillance d'organe éventuelle.

Parmi le flux important de patients évalués annuellement (plus de 1000 en 2009 au CHU d'Angers), l'évaluation du risque permet ainsi d'orienter les patients de façon efficiente soit dans une unité de soins somatiques avec prise en charge spécialisée médicale, soit vers une prise en charge psychiatrique précoce afin d'optimiser les ressources de l'hôpital.

Certaines études ont observé que l'évaluation répétée des signes vitaux permet de détecter les intoxications sévères (7,8). Mais l'évaluation précoce peut échouer et des patients peuvent s'aggraver dans un second temps.

L'analyse toxicologique, plasmatique et ou urinaire, apporte des informations qualitatives et quantitatives sur le ou les toxique(s) responsable(s). Certaines études concluent à l'utilité d'un dosage systématique du Paracétamol ou encore de l'Aspirine chez les patients déclarant avoir ingéré ces médicaments ou en cas de troubles de la vigilance (9–12). Si le dosage des toxiques à pouvoir lésionnel fort (comme le Paracétamol, la Digoxine, l'Aspirine...) ne semble pas contestable en cas de prise supposée à l'anamnèse, un avis d'expert récent conteste l'utilité des screening toxiques non orientés réalisés de façon systématique, devant le manque de spécificité et les délais d'obtention

des résultats, peu compatibles avec les soins d'urgences (13). Un consensus a été écrit pour cibler les toxiques à doser (Lithium, Paracétamol, Digoxine...).

La fréquence des prescriptions d'examens complémentaires non toxicologiques dans les intoxication médicamenteuses volontaires n'est pas connue et encore moins la fréquence des anomalies de ces examens et l'impact de telles anomalies sur la prise en charge des patients. Contrairement aux screening plasmatique, il n'existe aucune recommandation concernant la prescription de ces examens biologiques de routine (ionogramme plasmatique, créatininémie, numération formule sanguine, enzymes hépatiques), soit de restriction soit d'encouragement de prescription.

C'est dans ce contexte que nous proposons de réaliser une étude prospective, observationnelle et multicentrique afin d'évaluer les pratique médicale actuelle concernant la prescription d'examens biologiques de routine chez les patients présentant une intoxication médicamenteuse volontaire, la fréquence des examens réalisés, la proportion de résultats anormaux et le lien avec l'évolution clinique, la mise en place de thérapeutiques et le toxiques responsable, ainsi que mettre en avant des arguments cliniques et anamnestiques laissant supposer la survenue d'anomalies biologiques pouvant détecter des défaillance d'organes infra cliniques.

DEROULEMENT DE L'ETUDE

Une première étude, ExCoTox 1.0 de pratique avait été réalisée en 2011, bi centrique (CHU d'Angers – CHR Le Mans : 300 patients) et prospective afin d'évaluer la prescription d'examens complémentaires (hors examens toxicologiques) chez les patients présentant une intoxication médicamenteuse volontaire sans signe de gravité clinique initial. Il existait une grande hétérogénéité de prescription dans cette population sans que les anomalies retrouvées des examens complémentaires n'aient donné lieu à des interventions thérapeutiques ou à une surveillance spécifique.

Dans l'optique de confirmer ces résultats à plus grande échelle, nous avons mis en place ExCoTox 2.0. Cinq centres ont participé à l'étude : CHU d'Angers (département de réanimation médicale), CHU Brest (Service des Urgences), CH du Mans (Service des urgences et de réanimation polyvalente), Hôpital Cochin (service d'accueil des urgences, AP-HP, Paris), CH Saint Malo (Service d'accueil des urgences). Ces services accueillent habituellement l'ensemble des patients intoxiqués pris en charge dans ces hôpitaux. Angers était le centre investigateur. L'étude a été approuvée au comité d'éthique le 3 Octobre 2011 et autorisé par la CNIL le 7 Décembre 2011. Nous avons présenté l'étude aux différents centres avec l'aide de l'équipe des attachés de recherche

clinique du service de Réanimation médicale d'Angers en proposant différents supports pour le bon déroulement de l'étude :

- un exposé oral reprenant l'état des connaissances dans le domaine et les enjeux de l'étude.
- Les feuilles de recueil des données à remplir au lit du patient complétées au besoin par notre équipe par des visites sur les centres (Annexe 1).
- Ces feuilles étaient accompagnées d'un guide de remplissage reprenant les critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que données à reporter sur la feuille de recueil (Annexe 2 - 3).

Les premières inclusions ont commencé en Décembre 2011 avec un objectif de 200 patients par centre, permettant la clôture en Juin 2012. Les centres étaient informés du déroulement de l'étude au fur et à mesure (Annexe 5). Les feuilles de recueil étaient rassemblées dans chacun des centres puis acheminées à Angers où se faisait la saisie des données via le logiciel EpiDATA. Nous avons alors obtenu une base de données Excel permettant ainsi le traitement des informations par nos soins avec l'aide de statisticiens.

Les résultats sont présentés en anglais au format un article.

INTERVENANTS

- Pr Nicolas Lerolle, Pr Pierre Asfar, Thomas Reydel. CHU Angers.
- Dr Jean Christophe Callahan, CHR Le Mans.
- Dr Laurent Verley, CH Saint Malo.
- Pr Erwan L'Her, Dr Christelle Teiten, CHU Brest.
- Pr Yann Erick Claessens, Dr Christophe Andreotti, CH Cochin.
- Attachées de Recherche Clinique de Angers : Floriane Schibeny, Marion Guyon, Rita Affa, Laura Elman, Emilie Maury, Carine Ngameni.
- Jean-Marie Chrétien, DataManagement à la DRCI (Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation).
- David Missud, Statisticien.

REFERENCES

1. Spiller HA, Appana S, Brock GN. Epidemiological trends of suicide and attempted suicide by poisoning in the US: 2000-2008. *Leg Med Tokyo Jpn* 2010;12:177–83.
2. Taboulet P, Bismuth C. Shock caused by poisoning. Use of cardiotropic agents. *Presse Médicale Paris Fr* 1983 1994;23:1263–8.
3. Henry JA, Cassidy SL. Membrane stabilising activity: a major cause of fatal poisoning. *Lancet* 1986;1:1414–7.
4. Henry JA. Epidemiology and relative toxicity of antidepressant drugs in overdose. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp.* 1997;16:374–90.
5. Morgan O, Griffiths C, Baker A, Majeed A. Fatal toxicity of antidepressants in England and Wales, 1993-2002. *Health Stat Q Off Natl Stat.* 2004;18–24.
6. GEPS. Suicides, étude et prévention. 2008 Available from: <http://www.geps.asso.fr/articles.php?rub=8>
7. Lund C, Teige B, Drottning P, Stiksrud B, Rui T, Lyngra M, et al. A one-year observational study of all hospitalized and fatal acute poisonings in Oslo: Epidemiology, intention and follow-up. *BMC Public Health* 2012;12:858.
8. Christenson J, Etherington J, Grafstein E, Innes G, Pennington S, Wanger K, et al. Early discharge of patients with presumed opioid overdose: development of a clinical prediction rule. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med* 2000;7:1110–8.
9. Dargan PI, Ladhani S, Jones AL. Measuring plasma paracetamol concentrations in all patients with drug overdose or altered consciousness: does it change outcome? *Emerg Med J EMJ* 2001;18:178–82.
10. Hartington K, Hartley J, Clancy M. Measuring plasma paracetamol concentrations in all patients with drug overdoses; development of a clinical decision rule and clinicians willingness to use it. *Emerg Med J EMJ* 2002;19:408–11.
11. Graham CA, Irons AJ, Munro PT. Paracetamol and salicylate testing: routinely required for all overdose patients? *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med* 2006;13:26–8.
12. Wood D, Dargan P, Jones A. Measuring plasma salicylate concentrations in all patients with drug overdose or altered consciousness: is it necessary? *Emerg Med J EMJ* 2005;22:401–3.
13. Mégarbane B, Baud FJ. [Interest of toxicological analysis for poisonings]. *Rev Prat* 2008;58:838–43.

ARTICLE ORIGINAL

Routine biological tests in self-poisoning patients: results from an observational prospective multicenter survey

ABSTRACT

Background: Routine biological tests are frequently ordered in self-poisoning patients, but their clinical relevance is poorly studied.

Patients and methods: Adult self-poisoning patients without severely altered vital status on admission were prospectively included in 5 French hospitals. Routine biological test (serum electrolytes and creatinine, liver enzymes, bilirubin, blood cell count, prothrombin time) prescription and results were analyzed.

Results: 1027 patients were enrolled (age 40.2 ± 14 years, women 61.5%), no patient died during the hospital stay. Benzodiazepine were suspected in >70% of cases; 65% (range 48% - 80%) of patients had at least one routine biological test performed. At least one abnormal test was registered in 23% of these patients. Three factors were associated with abnormal test results: age >40 years, male sex, and poisoning with a drug known to alter routine tests (i.e. acetaminophen, NSAIDs, metformine, lithium). Depending on these factors, abnormal results ranged from 14% to 48% ($p=0.03$). Unexpected severe life threatening conditions were recorded in 6 patients. Only, three patients were referred to the intensive care unit solely because of abnormal test results.

Conclusion: Routine biological tests are commonly prescribed in non severe self-poisoning patients. Abnormal results are frequent but their relevance at bedside remains limited.

KEYWORDS

Self-poisoning

Routine biological tests

Toxicology

INTRODUCTION

Self-poisoning is a frequent cause of admission both in the emergency department and in the intensive care unit (2 – 4 %) and is associated with important cost (1). Mortality of poisoned patients remains generally lower than 1 % but may reach 10 % and more for some cardiotropic drugs. Most patients have an uneventful course and mainly requires psychiatric care after patients have spontaneously recovered after monitoring (1,2). However, depending on the dose and the composition of the drugs involved, severe drug poisoning with risk of organ dysfunction and death may occur. In the emergency department, tracking such patients who require specific management is crucial.

It has been observed that repeated evaluation of vital signs allows detection of most case of severe poisoning (2,3). However, early clinical assessment may fail to detect patients that may worsen later. Toxicological analysis aims to detect drugs responsible for the poisoning and to measure their concentrations. A consensus has been reached that such analysis should be performed only for selected drugs (i.e. lithium, paracetamol, digoxin...) with obvious dose-toxicity correlation (4). In this context, prescription of routine biological tests (i.e. serum electrolytes and creatinine, liver enzymes, blood cell count) to assess organ damage before clinical onset makes sense although it has been seldom evaluated (5,6,7).

We set up a prospective observational multicenter study in order to assess current medical practice for prescription of routine biological tests in self-poisoning patients. The association between results of routine biological tests and short-term outcome was evaluated. Finally, we tested whether clinical data or medical history could predict abnormal routine biological tests. In accordance with the aim of detecting sub-clinical organ dysfunction, we restricted our study population to self-poisoning patients presenting to the emergency department without obvious or imminent organ failure.

PATIENTS AND METHODS

This prospective multicenter study was conducted from December 2011 to June 2012 at the emergency department of three tertiary university hospitals (Angers, Brest, Cochin APHP) and two general hospitals (Saint Malo, Le Mans). We aimed to enroll at least 200 patients at each center. All participating sites routinely manage self-poisoning patients. Approval for this study was obtained from the ethics committee of Angers university hospital, France, which waived the need for patient written consent.

Patient Eligibility

All adult (≥ 18 years of age) patients with a suspected self-poisoning, evaluated at the emergency room of the participating hospitals were considered. We enrolled patients with intentional self-inflicted drug overdose, irrespective of the motivation (isolated alcohol intoxications were excluded). Involuntary intoxications and self-harm episodes without drug use were not considered.

Patients could not be included if they met at base line one of the following criteria: Glasgow Coma Scale (GCS) < 8 ; systolic blood pressure < 90 mmHg on two consecutive measurements; SpO₂ < 90 % on room air; respiratory rate < 10 and > 25 / min.

Data collection

The attending emergency physician prospectively collected the following items: *physician status*: fellow/resident or attending physician (board certified in emergency or intensive care medicine); *patients demographic and anamnestic data*: age, sex, past medical history, current treatment, class(es) of suspected drugs ingested, presence of concomitant suspected alcohol ingestion; *admission vital parameters*: GCS, heart and respiratory rate, systolic and diastolic blood pressure and pulse oxygen saturation on room air; *routine biological tests performed in the emergency room and abnormal results*: serum electrolytes measurement (including serum creatinine), arterial blood gases, blood cell count, lactate, prothrombin time, liver function tests (any of: ALAT, ASAT, bilirubinemia), and others. EKG and chest X-ray were recorded; *toxicological analyses*: prescription and results; *therapy undertaken in the emergency room*: tracheal intubation, renal replacement therapy, activated charcoal, antidote (flumazemil, N-acetyl cysteine, naloxone or other), vasopressor, antibiotic, gastric lavage, or other treatment;

referral following emergency room: intensive care unit (ICU), high dependency unit, medical short term care unit (MSTCU), conventional inpatient hospitalization, psychiatric ward, outpatient management, runaway or death; *outcome*: Length of hospital stay, secondary referral to ICU or high dependency unit, hospital mortality.

Definitions for classifications and thresholds

The following patients classifications were established *a priori*: *past medical history*: absence of any ongoing disease, or presence of any ongoing disease requiring current drug treatment or not; *current treatment*: no treatment, any treatment; *type of ingested drugs*: Group 1: all of the suspected ingested drugs being either benzodiazepines, opioids, non-tricyclic antidepressants, anti-histaminics, tramadol, neuroleptics or sleep inducers (this group thus included patients for whom the suspected ingested drugs were not expected to modify routine biological test in case of overdose except blood gases analyses in case of hypoventilation); Group 2: any of the suspected ingested drug being either cardiotropic drugs, anti-epileptic drugs, tricyclics or carbamates (these drugs were not expected to modify routine biological tests directly but secondarily due to acute organ failure such as shock) without any suspected drug qualifying for Group 3; Group 3: any other drug including notably paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drug, lithium, metformine (these drugs were suspected to potentially modify directly routine biological tests in case of overdose).

Thresholds qualifying relevant abnormalities for vital parameters were also defined before study onset: GCS ≤ 14 , heart rate < 50 or > 110 /min, systolic blood pressure < 95 or > 160 mmHg, oxygen saturation on room air < 92 %.

For routine biological tests, as reference ranges for normal values varied across center laboratories, we decided to set up clinically-relevant thresholds. These thresholds were obtained by consensus between clinician investigators for abnormalities that should be actually taken into consideration: serum sodium < 133 or > 147 mmol/L, serum potassium < 3.3 or > 5 mmol/L, bicarbonate content of plasma ≤ 20 or ≥ 30 mmol/L, serum creatinine ≥ 100 μ mol/L, prothrombin time ≤ 70 %, hemoglobin concentration ≤ 12 g/dL, platelet count $\leq 150\ 000$ /mm³, ASAT > 50 IU/L, ALAT > 70 IU/L, bilirubinemia > 20 μ mol/L.

In addition, abnormalities of routine biological tests were reviewed independently by three investigators (T.R, P.A and N.L) for qualification as life-threatening abnormalities requiring emergency treatment. In case of disagreement, consensus was sought by discussion; in case of persisting disagreement, the abnormality was retained as life threatening. Purpose for transfer to ICU or high dependency unit was also evaluated by the independent investigators by reviewing the drugs involved, presence of clinical abnormalities and routine test results.

Control group

A database of routine biological tests performed in consecutive blood donors over the 2008 – 2012 period was used. This database included values for ALAT (41649 blood donors), hemoglobin concentration and platelet count (5000 blood donors).

Statistical Analyses

All eligible patients with required data at baseline were included in the analyses. Categorical variables were expressed as frequency and percentage; continuous data were presented as mean and standard deviation.

Using logistic models, we first intended to establish an association between prescription by the treating physician of at least one routine biological test and the following admission parameters: age, sex, type of drug ingested, suspected alcohol ingestion, vital parameters, past medical history, current treatment, junior or senior physician and center. Secondly, among patients with at least one routine biological test prescribed, we searched for an association between presence of at least one abnormal result among prescribed tests and admission parameters as mentioned above (except center). Finally, we assessed which parameters among entry parameters, routine biological test prescription and test abnormality were associated with duration of hospital stay. The significance of covariates was tested by the use of Wald tests. All tests were performed with a type I error set at 0.05. Analyses were performed using Stata 11.0 (StataCorp LP, Texas, USA).

RESULTS

Patient characteristics

One thousand and twenty-seven patients were recruited during the study period. Mean age was 40.2 ± 14 years old and 61.5 % were women. A junior physician provided care in 40 % of cases (range 15% - 97%). Number of drug classes suspected per patient was 1.6 ± 0.95 (range 1 – 6), 545 (53 %) patients were suspected to have taken only one class of drug. Classes of suspected ingested drugs and ethanol are displayed on figure 1 and distribution of baseline vital parameters is displayed on supplemental online efigure 1. Presence of at least one relevant vital parameter abnormality was observed in 386 patients (37.6 %).

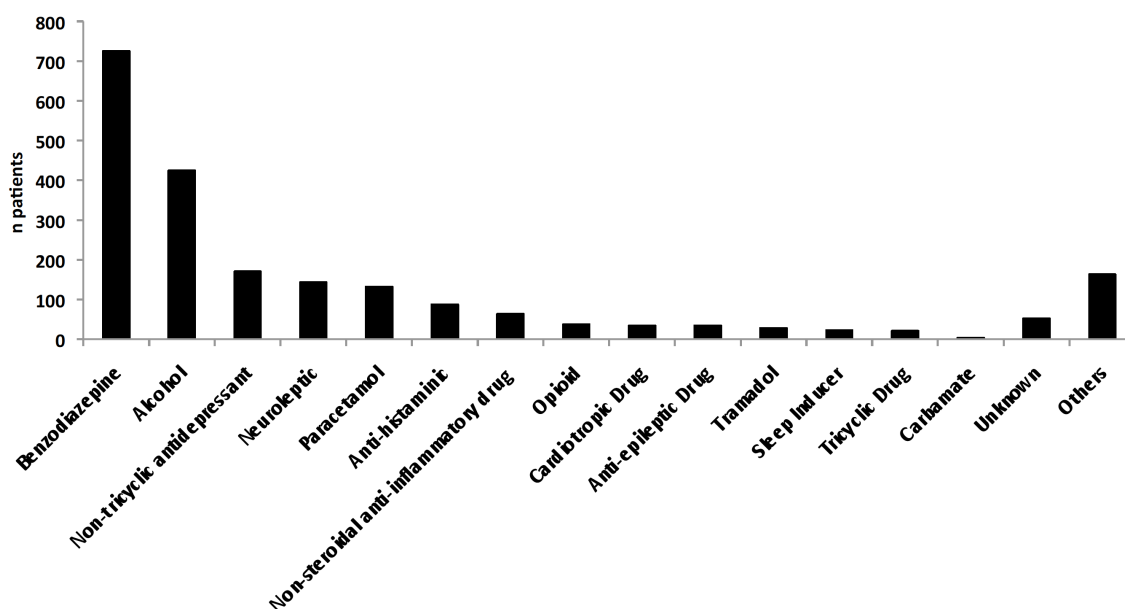


Figure 1. Classes of toxic suspected ingested.

Twenty-nine (2.8 %) patients received flumazenil and 3 (0.3 %) received naloxone in the emergency room, 99 (9.6 %) patients were treated by activated charcoal and 4 (0.4 %) patients had a gastric lavage. Among the 132 patients with suspected paracetamol intoxication, 49 (4.8 % of the whole population) received N-Acetyl Cysteine (NAC). Four patients required tracheal intubation and mechanical ventilation in the emergency room for altered mental status in the two hours following admission. No patient required antibiotics, renal replacement therapy or vasopressor during the hospital stay.

Length of stay in the emergency room was not measured but was less than 6 hours for all patients before referral.

Referral following the emergency room is shown in figure 2. Eight patients (0.8%) were secondarily transferred to an ICU or high dependency unit because of worsening clinical condition in the first 72 hours. Finally, all patients were discharged alive from the hospital, 30.5 ± 55 hours after emergency room admission (range 0.3 – 798 hours).

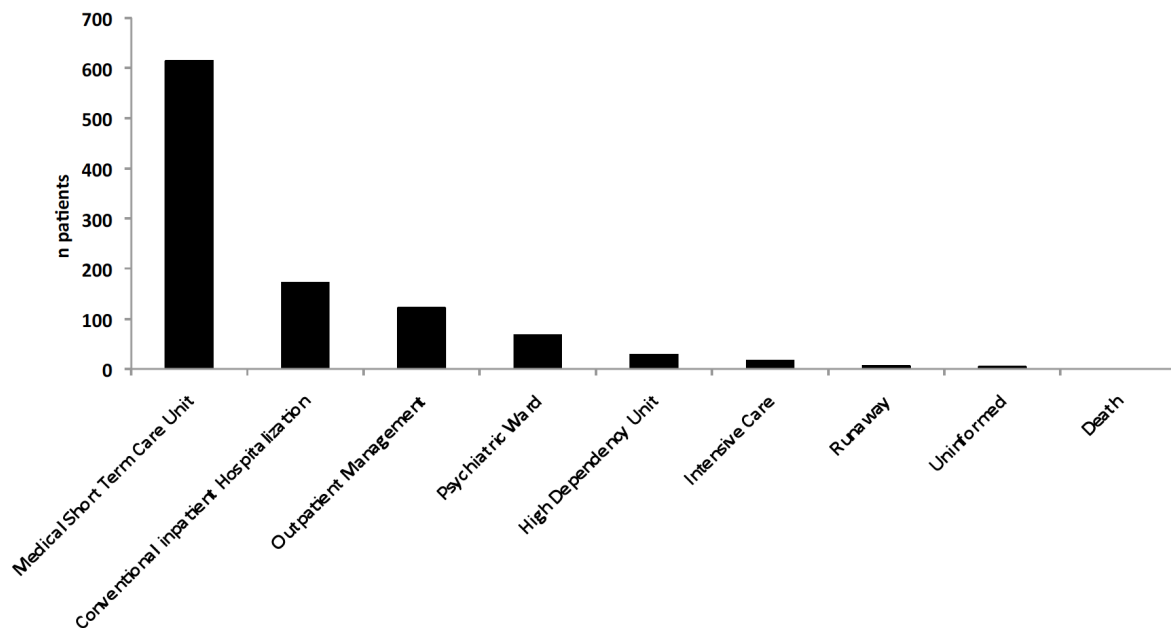


Figure 2. Referral following initial évaluation.

Toxicological analyses performed in the emergency room

Acetaminophen blood content was assayed in 307 patients, i.e. in 119 supposed to intake acetaminophen and in additional 188 patients. In 13 of the latter acetaminophen was detected, however none received NAC therapy. Alcohol blood concentration was assayed in 557 patients. In 311 patients ethanol was detected in blood tests (mean 1.76 ± 0.97 g/L; range 0.1 – 5.1 g/L). Sixteen patients had a blood or urine “screening panel” and 84 patients had specific serum quantitative measurements of toxics other than paracetamol (e.g. lithium, valproic acid, digoxin, other).

Routine biological analyses in the emergency room

671 (65 %) patients were prescribed at least one routine biological test. In these, the mean number of tests prescribed was 1.75 ± 1.6 ; range 1 – 6 (among serum electrolytes measurement including serum creatinine, arterial blood gases, blood cell count, lactate, prothrombin time, liver function tests and others, each of these counting for one). Detail of tests prescribed is presented in table 1; in addition 21 patients had arterial blood gases obtained and 12 had a lactate measurement. Thirty-seven (3.6%) and 578 (56%) patients had a chest X-ray and an EKG performed, respectively.

Table 1. Prescription of routine biological tests and frequency of abnormal results according to clinically relevant thresholds.

Routine analysis and thresholds	Number of patients with analysis prescribed (% Refers to 1027 patients)	Results outside threshold range (% Refers to n prescribed)
Any routine test	671 (65.3%)	152 (22.6%)
<i>Serum electrolytes and serum creatinine</i>		83 (13%)
Na (< 133 or > 147 mmol/L)		19 (2.9%)
K (< 3.3 or > 5 mmol/L)	657 (64%)	28 (4.3%)
Bicarbonate (≤ 20 mmol/L or ≥ 30 mmol/L)		29 (4.4%)
Serum creatinine (> 100 μ mol/L)		11 (1.7%)
<i>Liver enzymes and bilirubin</i>		48 (14.4%)
ALAT (> 70 IU/L)		20 (6.0%)
ASAT (> 50 IU/L)	332 (32%)	38 (11.4%)
Bilirubin (> 20 μ mol/L)		8 (2.4%)
Prothrombin time (< 80%)	365 (36%)	14 (3.8%)
<i>Blood cell count</i>		26 (6.3%)
Hemoglobin (< 12 g/dL)	412 (40%)	21 (5.1%)
Platelet count (< 150 G/L)		5 (1.2%)

The association between baseline parameters and prescription of routine biological test was assessed (table 2). A significant center-effect was observed, prescription ranging from 48 to 80% of patients across centers. Type of drug ingested and physician (board certified attending vs. fellow or resident) also impacted prescription (although at the limit of statistical significance for the latter).

Table 2. Parameters independently associated with routine biological test prescription and with presence of at least one abnormal test result among patients with at least one realized.

	OR	95% CI	p
Factors associated with routine test prescription			
Center			
1	1		
2	1.6	[0.8 – 3.2]	0.17
3	3.8	[1.9 – 7.5]	<0.001
4	1.9	[1.0 – 3.5]	0.04
5	2.0	[1.1 – 3.6]	0.02
Physician			
Fellow/resident	1		
Board certified	0.7	[0.4 – 1.1]	0.11
Drug supposed ingested			
Group 1	1		
Group 2	3.2	[1.5 - 7.2]	0.004
Group 3	6.6	[3.9 - 11.3]	< 0.0001
Glasgow < 15			
No	1		
Yes	4.3	[2.7 – 6.9]	<0.001
Factors associated with abnormal routine test results			
Age			
≤ 40 year-old	1.0		
> 40 year-old	1.5	[1 – 2.2]	0.08
Gender			
Female	1.0		
Male	1.5	[1 – 2.3]	0.07
Toxic			
Group 1	1.0		
Group 2	1.5	[0.7– 3.0]	0.26
Group 3	1.7	[1.1– 2.7]	0.03

Results of routine biological tests performed in the emergency room

Among the 671 patients who were prescribed routine tests, 152 (23%) had at least one biological test result outside the threshold ranges considered as relevant by the clinicians of this study (table 1), referred subsequently as abnormal results. Distribution of the values outside of thresholds ranges is showed in figure 3.

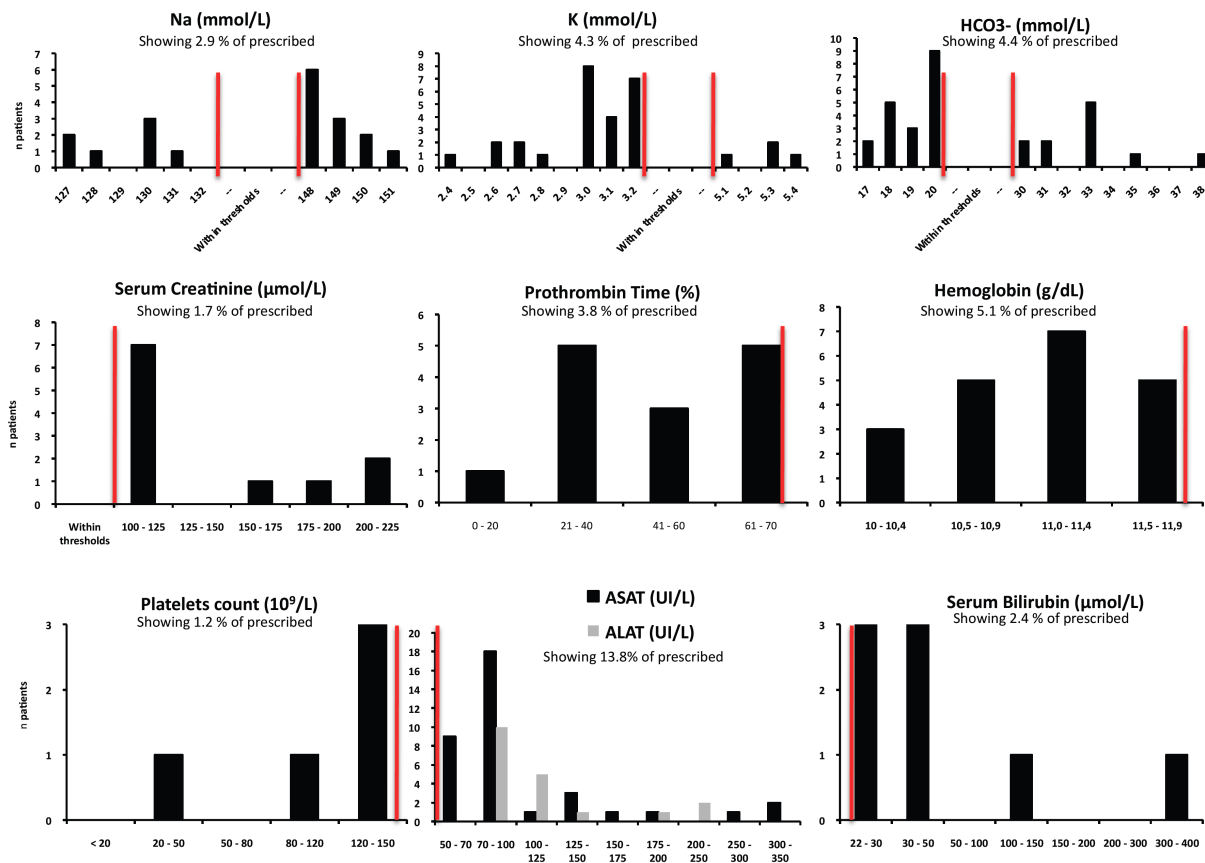


Figure 3. Distribution routine tests values outside the thresholds defined as clinically relevant by the physicians of this study. Patients with results within thresholds are not displayed. The percentage of patients displayed on the figure over all patients with the test prescribed is indicated.

Table 2 shows admission parameters associated with the presence of at least one abnormal test result among patients with at least one test carried out. Three factors were associated with abnormal routine biologic tests age > 40 years old, male sex, drug from group 3, at the limit of statistical significance for the two former. Comparison of patients having 0 to 3 of these criteria showed a significant difference for the frequency of abnormal routine tests from 14% to 48% (figure 4). Association between admission parameters and abnormality of each test taken separately (electrolytes, blood cell count, liver enzymes, prothrombin time) was assessed and no relevant result was observed (data not shown). In particular, suspected alcohol or paracetamol intoxication was not significantly associated with liver enzymes, bilirubin or prothrombin time abnormal results.

Modifying the thresholds by strictly applying each hospital laboratory’s reference ranges increased the percentage of patients with at least one abnormal test result up to 36%, but without affecting significantly the results of the analysis presented in table 2 (data no shown).

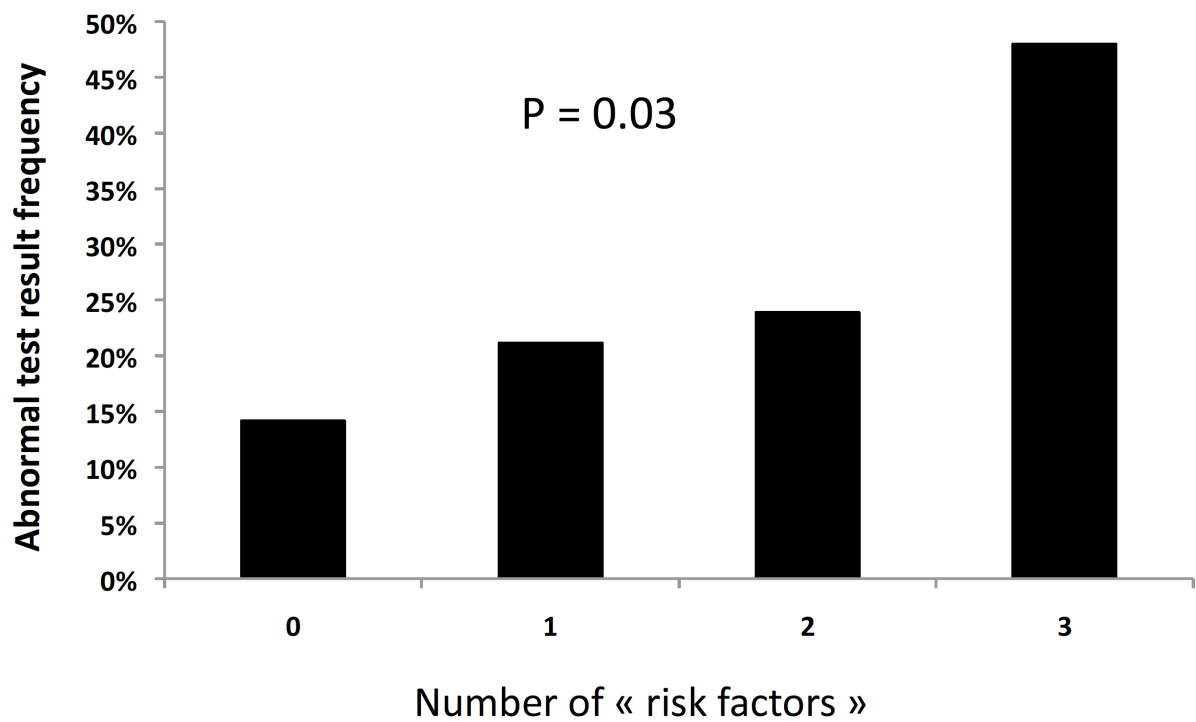


Figure 4. Percentage of abnormal routine test result according to the number of « risk factors » among : age > 40 year old, toxic group 2 or 3, male sex.

Comparison with blood donors

In comparison to self-poisoning patients, blood donors were significantly older (43 ± 13.9 years, $p < 0.001$) and the percentage of women was lower (39.3%, $p < 0.001$). Blood donors, compared to self-poisoning patients, had less frequently abnormal ALAT (> 70 IU/L in 227/41649 (0.5 %) vs. 20/332 (6.0 %) respectively, $p < 0.0001$) and abnormal hemoglobin (< 12 g/dL in 92/5000 (1.8 %) vs. 21/412 (5.1 %) respectively, $p < 0.0001$). No difference was observed for platelet count (data not shown).

Impact of routine biological tests on referral and outcome

Twelve patients (1.2% of the whole population) were considered to have potentially life-threatening blood test abnormalities (see online supplement for details). Such abnormalities were expected when considering the nature of the drug ingested and/or presence of vital status impairment in 5 patients (i.e. low prothrombin time in a patient with vitamin K antagonist intoxication) and unexpected in 7 (hypokaliemia < 3 mM of unknown origin in six patients). Only three patients (0.3%) were transferred to the ICU solely based on test results in the absence of altered vital status (displayed on supplemental online).

Of note, none of the patients with no routine test prescribed on initial evaluation was transferred secondarily to an ICU or high dependency unit.

Finally, we observed a correlation between routine test prescription and frequency of hospital stay above 24h. In comparison with patients with no routine test prescribed, the odds ratio for longer stay was 2.0 [1.3 – 3.2] in patients with routine tests prescribed and no abnormal result and 2.4 [1.5 – 5.0] in presence of an abnormal result (model adjusted for center, age, vital parameters, toxic group, and ethanol intoxication; see online supplement, Table e1).

DISCUSSION

This prospective multicenter practice survey evaluated 1027 self-induced drug overdose patients without severely altered vital status on admission. The frequency of routine biological tests prescription was high (65 %), most notably serum electrolytes and creatinine, liver enzymes, prothrombin time and blood cell count. Class of suspected ingested drug, and altered vital status impacted the frequency of prescription, but wide variations were also observed between centers. Percentage of patients with relevant abnormal test results using clinician-based thresholds was as high as 23 %, and up to 36 % when strictly considering laboratory reference ranges. Frequency of abnormal test results could be partly predicted by a combination of three factors: age > 40 years old, male sex and toxic group 3 (i.e. paracetamol, lithium, NSAIDs, metformine...). Tests results rarely showed vital abnormalities (1 %) and impacted exceptionally upon referral (0.3 %). As no death was observed in this study, performing or not a routine biological test was not linked with an adverse vital outcome. However, routine biological testing was independently associated with longer hospital stay even in the case of normal results.

Our study included five French centers of different sizes, urban and rural, which allows to describe adequately both the heterogeneity of patients with drug overdose and the practice of care in France. Main characteristics of our population selected on the absence of severely altered vital status on admission was in accordance with previous publications regarding sex, age, outcome, and type of drugs in France but also in many other countries (8–10). Benzodiazepines are indeed frequently reported as the leading class of drugs in drug overdose, its frequency ranging from 20 to 67 % with the exception of Great Britain where paracetamol is the most frequent toxic encountered (11–13). Considering the differences of normal ranges between laboratories of the participating centers, we chose to analyze our data based on relevant clinician-based thresholds. These are indeed debatable, but as are any thresholds regarding laboratory data (10).

The very low frequency of severely altered routine tests contrasts however with the high frequency of abnormal results, even when choosing thresholds considered as clinically significant by emergency physicians. Comparison with blood donors showed, at least for ALAT and hemoglobin, that these results exceeding usual ranges were indeed more frequent from what is observed in a random healthy population. However, the usefulness of knowing abnormal but low severity results for the care of overdosed patients is very difficult to determine. These may have resulted in various therapeutic short-term interventions that this study was not designed to analyze both in nature and in impact. However, the wide variation in practice between centers, without any apparent impact on outcome other than a delay in hospital discharge in patients with routine

biological test prescription, does not argue for a major beneficial impact of such interventions at least on the short term.

The question presented here, which is the usefulness of routine biology tests in overdosed patients, presents some analogy with the routine tests ordered before surgery. In low risk surgery, it has been well demonstrated that these tests had no impact on outcome. For example, Schein and al. demonstrated in a study that perioperative morbidity and mortality were not reduced by routine use of commonly ordered preoperative medical tests before cataract surgery (14). Due to the observational nature of our study, our data do not allow us to draw such a conclusion. However, our study indicates that frequency of prescription might be reduced safely in most centers. Our data showed that female patients who had ingested a toxic of the first group (i.e. Benzodiazepine, Non cyclic antidepressant...) and who were younger than 40 years had a low frequency of abnormal routine tests results. As abnormal test result frequency in this population was still above 10%, these criteria can only be considered as a guide for thoughtful prescription rather than a rule. Importantly, prescription of routine biology tests is indisputable in some cases of drug overdose, following the nature of the toxic and clinical examination.

Many studies have showed that patients who self-harm have a protracted higher risk of death over years, both from suicide attempts and from natural causes (9,15–20). Notably, Bergen showed recently that diseases of the circulatory and digestive systems accounted for a large proportion of early death (9), which could be related to sociodemographic factors, unhealthy lifestyle and neglected medical care both from the patients and from health-workers. Whether abnormal tests results at the time of a self-harm episode may help to detect patients with ongoing chronic pre-morbid or morbid state can be hypothesized. Unfortunately, we have no data about the long-term outcome of our patients. This might be of interest to focus interventions to group at higher risk of future adverse outcome. However, it would require a complete rethinking on how we care for patients who self-harm, integrating a comprehensive somatic care, from the acute to the chronic phase.

CONCLUSION

In conclusion, routine biological tests although very frequently prescribed in drug overdose patients in our centers, very infrequently detect infra clinical vital abnormalities requiring emergent care. Rather, abnormal test results are frequent but their relevance for acute care is difficult to establish. The frequency of prescription may probably be reduced safely in most centers. Our study shows that a case-by-case prescription of routine biological tests taking into account clinical status, type of drug suspected ingested, age and sex may be proposed.

REFERENCES

1. Spiller HA, Appana S, Brock GN. Epidemiological trends of suicide and attempted suicide by poisoning in the US: 2000-2008. *Leg Med (Tokyo)* 2010;12:177–83.
2. Lund C, Teige B, Drottning P, Stiksrud B, Rui T, Lyngra M, et al. A one-year observational study of all hospitalized and fatal acute poisonings in Oslo: Epidemiology, intention and follow-up. *BMC Public Health* 2012;12:858.
3. Christenson J, Etherington J, Grafstein E, Innes G, Pennington S, Wanger K, et al. Early discharge of patients with presumed opioid overdose: development of a clinical prediction rule. *Acad Emerg Med* 2000;7:1110–8.
4. Bartoli M, Berny C, Danel V, Delahaye A, Desch G, Guitton J, et al. Recommendations for the prescription, implementation and interpretation of medical examinations in biology in the context of severe poisoning. *Ann Biol Clin* 2012;70 :431–50.
5. Nelson L, Lewin N, Howland MA. Principles of managing the acutely poisoned or overdosed patient. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 9th ed. New York: Mc Graw Hill, 2010;37–44.
6. Manini AF, Kumar A, Olsen D, Vlahov D, Hoffman RS. Utility of serum lactate to predict drug-overdose fatality. *Clinical Toxicology* 2010;48:730–6.
7. Mégarbane B, Deye N, Malissin I, Baud FJ. Usefulness of the serum lactate concentration for predicting mortality in acute beta-blocker poisoning. *Clinical Toxicology* 2010;48:974–8.
8. Chen VCH, Tan HKL, Cheng ATA, Chen C-Y, Liao L-R, Stewart R, et al. Non-fatal repetition of self-harm: population-based prospective cohort study in Taiwan. *Br J Psychiatry* 2010;196:31–5.
9. Bergen H, Hawton K, Waters K, Ness J, Cooper J, Steeg S, et al. Premature death after self-harm: a multicentre cohort study. *Lancet* 2012;380:1568–74.
10. Siest G, Henny J, Gräsbeck R, Wilding P, Petitclerc C, Queraltó JM, et al. The theory of reference values: an unfinished symphony. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:47–64.
11. Hawton K, Simkin S, Deeks J. Co-proxamol and suicide: a study of national mortality statistics and local non-fatal self poisonings. *BMJ* 2003;326:1006–8.
12. Staikowsky F, Theil F, Mercadier P, Candella S, Benais JP. Change in profile of acute self drug-poisonings over a 10-year period. *Hum Exp Toxicol* 2004;23:507–11.

13. Hawton K, Bergen H, Simkin S, Wells C, Kapur N, Gunnell D. Six-year follow-up of impact of co-proxamol withdrawal in England and Wales on prescribing and deaths: time-series study. *PLoS Med* 2012;9:e1001213.
14. Schein OD, Katz J, Bass EB, Tielsch JM, Lubomski LH, Feldman MA, et al. The value of routine preoperative medical testing before cataract surgery. *Study of Medical Testing for Cataract Surgery*. *N Engl J Med* 2000;342:168–75.
15. Neeleman J. A continuum of premature death. Meta-analysis of competing mortality in the psychosocially vulnerable. *Int J Epidemiol* 2001;30:154–62.
16. Hawton K, Harriss L, Zahl D. Deaths from all causes in a long-term follow-up study of 11,583 deliberate self-harm patients. *Psychol Med* 2006;36:397–405.
17. Karasouli E, Owens D, Abbott RL, Hurst KM, Dennis M. All-cause mortality after non-fatal self-poisoning: a cohort study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2011;46:455–62.
18. Wahlbeck K, Westman J, Nordentoft M, Gissler M, Laursen TM. Outcomes of Nordic mental health systems: life expectancy of patients with mental disorders. *Br J Psychiatry* 2011;199:453–8.
19. Reith DM, Whyte I, Carter G, McPherson M, Carter N. Risk factors for suicide and other deaths following hospital treated self-poisoning in Australia. *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38:520–5.
20. Nordentoft M, Breum L, Munck LK, Nordestgaard AG, Hunding A, Laursen Bjaeldager PA. High mortality by natural and unnatural causes: a 10 year follow up study of patients admitted to a poisoning treatment centre after suicide attempts. *BMJ* 1993;306:1637–41.

LISTE DES TABLEAUX

Table 1. Prescription of routine biological tests and frequency of abnormal results according to clinically relevant thresholds.

Table 2. Parameters independently associated with routine biological test prescription and with presence of at least one abnormal test result among patients with at least one realized.

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Classes of toxic suspected ingested.

Figure 2. Referral following initial évaluation.

Figure 3. Distribution routine tests values outside the thresholds defined as clinically relevant by the physicians of this study. Patients with results within thresholds are not displayed. The percentage of patients displayed on the figure over all patients with the test prescribed is indicated.

Figure 4. Percentage of abnormal routine test result according to the number of « risk factors » among age > 40 year old, toxic group 2, female.

ANNEXES

Annexe 1. Feuille de recueil des données.

N° Inclusion A - _ _ _ _ _ Lettre Centre N° Patient									
EX CO TOX									
Médecin									
☐ Interne					☐ Senior				
Patient									
Données démographiques		Age : _ _ ans			Sexe : ☐ M ☐ F				
Hospitalisation		Date d'entrée : _ / _ /2110 _ _			Heure d'entrée : _ h _				
Toxiques supposés									
☐ Non connu		☐ Benzodiazépines		☐ Paracétamol		☐ AD non tricycliques		☐ AINS	
☐ Alcool		☐ Tramadol		☐ Tricycliques		☐ Morphiniques		☐ Carbamates	
☐ Neuroleptiques		☐ Cardiotropes :				☐ Autres :			
Examen clinique									
GCS entrée : _ / 15		FQ : _ _ /min		FR : _ _ /min		SpO2 AA : _ _ %		PA : _ _ / _ _ mmHg	
Thérapeutiques utilisées									
☐ Intubation /ventilation mécanique		☐ Catécholamines		☐ EER		☐ Antibiotique			
☐ Charbon		☐ NAC		☐ Naloxone		☐ Flumazémil			
☐ Lavage gastrique		☐ Antidote autre :							
Orientation Initiale du patient									
☐ Sortie directe		☐ Transfert USIC / USC		☐ Transfert hôpital		☐ Transfert réanimation		☐ Transfert autre (psy)	
		☐ Décès							
Bilan demandé - Cocher les examens réalisés. En cas de valeurs anormales, les reporter dans la case prévue à cet effet.									
	Réalisé	Non dispo	Normal	Anormal		Réalisé	Non dispo	Normal	Anormal
Ionogramme sanguin	☐	☐	☐	☐ Na _ _ mM ☐ K _ _ mM ☐ Bicar _ _ mM ☐ Créat _ _ μM	NFS	☐	☐	☐	☐ Hb _ _ g/dL ☐ Leuco _ _ G/L ☐ Plq _ _ G/L
TP	☐	☐	☐	☐ _ _ %	Lactate artériel	☐	☐	☐	☐ _ _ mM
GDS	☐	☐	☐	☐ pO2 _ _ mmHg ☐ Bicar _ _ mM ☐ pH _ _ ☐ pCO2 _ _ mmHg	Bilan hépatique	☐	☐	☐	☐ ASAT _ _ UI/L ☐ ALAT _ _ UI/L ☐ PAL _ _ UI/L ☐ Bili _ _ μM
RP	☐	☐	☐	☐	ECG	☐	☐	☐	☐
Paracétamolémie	☐	☐	☐	☐ _ _ mg/L	Alcoolémie	☐	☐	☐	☐ _ _ g/L
Screening urines	☐	☐	☐	☐	Screening sang	☐	☐	☐	☐
Recherche toxique spécifique :	☐	☐	☐	☐	Dépistage drogues urinaires	☐	☐	☐	☐
Bilan de suivi prévu ? Cocher les examens prévus et préciser le délai									
☒ Cocher si aucun examen prévu		☐ Ionogramme sanguin		H+		☐ Bilan hépatique		H+	
☐ NFS		H+		☐ RP		H+		☐ TP	
☐ ECG		H+		☐ GDS		H+		☐ Autres	
☐ H+		☐ H+		☐ H+		☐ H+		☐ H+	
Evolution après orientation initiale									
Transfert USC : ☐ Direct		☐ Secondaire		Date _ / _ /2110 _ _		Heure _ h _		Sortie	
Transfert Réanimation		☐ Direct		☐ Secondaire		Date _ / _ /2110 _ _		Heure _ h _	
Sortie de l'hôpital		Date _ / _ /2110 _ _		Heure _ h _		☐ Décès à l'hôpital			

Annexe 2. Support informations intervenants.

ExCoTox

Dr NICOLAS LEROLLE

Investigateur principal

☎ 06 65 81 13 93

☎ 02 43 43 26 60

nilerolle@chu-angers.fr

MARION GUYON

Attachée de Recherche Clinique

☎ 06 65 80 75 47

☎ 02 41 35 77 40

mauyon@chu-angers.fr

CRITÈRES D'INCLUSION

Tout patient âgé de 18 ans et plus, évalués pour IMV ou intoxication éthylique.

CRITÈRES DE NON INCLUSION

- Intoxication non médicamenteuse
- Intoxication non volontaire
- Signes de gravité
 - Glasgow < 8
 - PAS < 90 mmHg
 - SpO2 < 90%
 - FR > 25 ou < 10

GUIDE DE REMPLISSAGE

1- Statut de Médecin

- Médecin, interne ou senior évaluant le patient à l'admission.

2- Statut anonyme du patient

- Âge, sexe, date (jj/mm/aaaa) et heure d'entrée (hh : mm).

3- Toxiques supposés à l'interrogatoire

- Préciser le type de cardiotope ingéré. Cocher autres et préciser la nature du produit, si aucun toxique correspondant.

4- Examen clinique à l'admission

- Paramètres vitaux à la prise en charge.

5- Thérapeutiques utilisées

- Préciser le type de thérapeutique utilisé. En cas de recours à un autre antidote non proposé, remplir le champ.

6- Orientation du patient

- Cocher la case correspondant à la décision d'orientation du patient.

7- Détails du bilan paraclinique

- Cocher les bilans réalisés ainsi que les résultats (*Normal* ou *Anormal*), disponibles au moment de la décision d'orientation du patient.

8- Surveillance paraclinique prévue

- Est-il prévu un nouveau bilan ?

- Si oui, délai souhaité pour le prochain bilan, cocher les différents examens prescrits.

- Si non passer à l'étape suivante, étape 9.

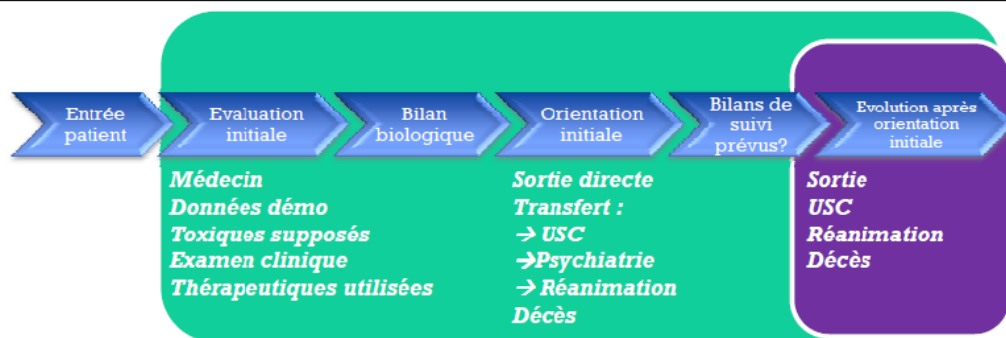
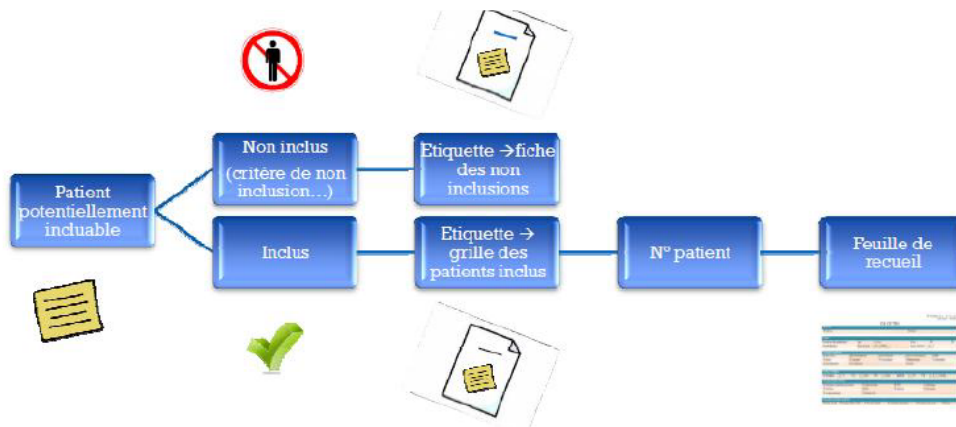
9- Évolution après orientation initiale

- Si transfert du patient vers l'USC ou en Réanimation, cocher *direct*, renseigner la *date et l'heure* de sortie du patient. Si transfert vers l'USC ou Réanimation secondairement, cocher *secondaire*, renseigner la *date et l'heure d'entrée* ainsi que la *date de sortie*.

Si décès à l'hôpital, cocher la *case correspondante*.

Enfin, renseigner la *date et l'heure définitive de sortie de l'hôpital*.

Annexe 3. Déroulement de l'étude



SPF056

Examens complémentaires non toxicologiques dans les intoxications médicamenteuses volontaires : étude observationnelle prospective multicentriqueT. Reydel¹, J.-C. Callahan², J. Fonsegrive³, E. L'Her⁴, C. Teiten⁴, L. Verley⁵, C. Andreotti⁶, A. Mercat⁷, N. Lerolle⁷¹Département de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHU d'Angers, Angers, France²Service de réanimation médicochirurgicale, centre hospitalier du Mans, Le Mans, France³Service d'accueil des urgences, CHU de Brest, Brest, France⁴Service d'accueil des urgences, CHU de la Cavale Blanche, Brest, France⁵Service d'accueil des urgences, centre hospitalier Saint-Malo, Saint-Malo, France⁶Service d'accueil des urgences, AP-HP, hôpital Cochin, Paris, France⁷Service de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHU d'Angers, Angers, France

Introduction : Les intoxications médicamenteuses volontaires représentent une cause majeure d'admission en service d'urgences ou de réanimation et par conséquent, un coût important en dépenses de santé. L'analyse clinique initiale (circonstances et toxidromes) est souvent complétée par la prescription d'examens complémentaires (biologie courante et dosages toxicologiques) sans référence consensuelle en particulier pour la biologie courante. Nous avons réalisé une étude des pratiques de prescription prospective et multicentrique (service de réanimation médicale du CHU d'Angers, service d'accueil des urgences des CHU Cochin et de Brest et des centres hospitaliers du Mans et de Saint-Malo).

Patients et méthodes : De novembre 2011 à juin 2012, tous les patients majeurs admis pour intoxication médicamenteuse volontaire ont été évalués pour inclusion. Les patients présentant une forme clinique grave d'emblée (Glasgow Coma Score [GCS] < 8, SpO₂ < 90 % en air ambiant, pression artérielle systolique < 90 mmHg, fréquence respiratoire < 8 ou > 30/min) ont été exclus. Les données suivantes ont été recueillies : âge et sexe, type de toxique, paramètres cliniques initiaux (GCS, pression artérielle, fréquence cardiaque et respiratoire, SpO₂), examens complémentaires non toxicologiques prescrits (ionogramme plasmatique, numération formule sanguine, gazométrie artérielle, lactatémie, taux de prothrombine et bilan hépatique), thérapeutiques engagées (antidotes, charbon activé, lavage gastrique, intubation, épuration extrarénale, catécholamines) et orientation du patient au décours des six premières heures de prise en charge initiale (réanimation, unité de surveillance continue ou intensive, sortie directe, psychiatrie, hospitalisation en service conventionnel, décès) et pendant le séjour hospitalier.

Résultats : Mille vingt-sept patients intoxiqués présentant les critères d'inclusion ont été analysés (cohorte répartie de façon homogène sur les cinq centres). L'âge moyen était de 40 ± 14 ans, 62 % des patients étaient de sexe féminin. Le médicament supposé ingéré était unique dans 53 % des cas, au nombre de deux dans 27 % et au nombre de trois ou plus dans 16 %. Le médicament restait inconnu chez 4 % des patients. Les benzodiazépines étaient le médicament le plus fréquemment ingéré (65 % des patients) et la prise d'alcool était présente chez 42 % des patients. Une anomalie clinique a été observée chez 278 patients : 2,4 % des 1 027 patients présentaient une pression artérielle systolique entre 80 et 95 mmHg, 5,8 % une fréquence cardiaque inférieure à 50 ou supérieure à 115/min, 2,6 % une fréquence respiratoire supérieure à 25/min, 2 % une SaO₂ inférieure à 92 % et 14,1 % un score de Glasgow inférieur à 14). Huit cent quarante-cinq patients n'ont eu recours à aucune thérapeutique spécifique ou antidote,

99 ont reçu du charbon activé et quatre un lavage gastrique. L'orientation au décours des six premières heures se faisait préférentiellement vers une unité d'hospitalisation de courte durée ou équivalent (70 %), seulement 14 patients ont été adressés en réanimation (dont quatre intubés) et 28 en service de surveillance continue. Au cours du séjour hospitalier, aucun décès n'a été observé, dix patients ont été transférés secondairement en service de réanimation ou de surveillance continue. Sept cent trente-cinq (71 %) patients ont bénéficié d'un ou plusieurs examens biologiques courants (hors toxicologique) : 677 ont eu un ionogramme plasmatique, 424 une numération sanguine, 342 un bilan hépatique, 375 un dosage du taux de prothrombine, 12 une lactatémie et 21 une gazométrie artérielle. Deux cent quarante patients avaient un ou plusieurs examens anormaux (soit 32 % des patients avec au moins un examen prescrit). Parmi les paramètres testés (nombre et type de toxique, anomalie clinique initiale, âge, sexe, centre), le seul facteur significativement associé à la prescription d'au moins un examen complémentaire était le centre (pourcentage d'examens complémentaires selon les centres de 59 à 82 %). Parmi ces mêmes paramètres analysés, le seul associé à l'existence d'au moins une anomalie biologique de façon significative était la présence d'alcool ($p = 0,04$).

Conclusion : La prescription d'examens complémentaires de biologie « courante » chez les patients consultant pour intoxication médicamenteuse volontaire sans critère de gravité clinique initiale est fréquente, avec une variation intercentre marquée. Une anomalie des examens biologiques est observée chez moins d'un tiers des patients ayant eu au moins un examen, sans relation statistique avec la présentation clinique initiale ou le type de médicament ingéré. Une analyse détaillée de ces anomalies est en cours.

SPF057

Intoxications admises en réanimation de 1997 à 2008 : un problème maîtrisé ?**Données franciliennes (CUB-Réa)**F. Baud¹, P. Martel², P. Aegerter³, B. Guidet¹¹Service de réanimation médicale et toxicologique, CHU Lariboisière, Paris, France²CUB-Réa, Ambroise-Paré, Paris, France³Service de réanimation médicale, CHU Saint-Antoine-CUB-Réa, Paris, France

Introduction : Les intoxications aiguës seraient une cause fréquente d'admission en réanimation. Mais des données ne sont pas disponibles pour étayer cette affirmation.

Patients et méthodes : Collège des Utilisateurs des Bases de données en Réanimation (CUB-Réa). *But :* Quantification de la problématique des intoxications admises en réanimation et dégager des tendances sur une période de temps de 12 ans. *Identification des patients :* Sur 12 services de réanimation, deux tiers dans et un tiers hors AP-HP. Sur les 225 947 séjours entre 1997 et 2008 : 144 779 séjours ont été retenus. Les intoxications ont été identifiées par les codes CIM10. Méthode non paramétrique de Kruskal-Wallis. Tests de tendance et test d'Armitage pour les tendances. Résultats exprimés en moyenne et écart-type.

Résultats : Durant la période de l'étude de 12 ans : stabilities du nombre de lits de réanimation et du coefficient d'occupation. Sur les 144 779 séjours, le groupe « intoxication » correspondait à 21 000 séjours, soit 14 % de l'activité des réanimations ; 80 % résultaient d'une intoxication médicamenteuse, 23 % par substance récréative ou addictive et 7 % par substance non médicamenteuse. Total de 110 % en raison des polyintoxications. Durant ces 12 ans, tendance légère significative d'augmentation du nombre des intoxications. Augmentation des hommes (45 vs 48 %), vieillissement de la population



Etude ExCoTox

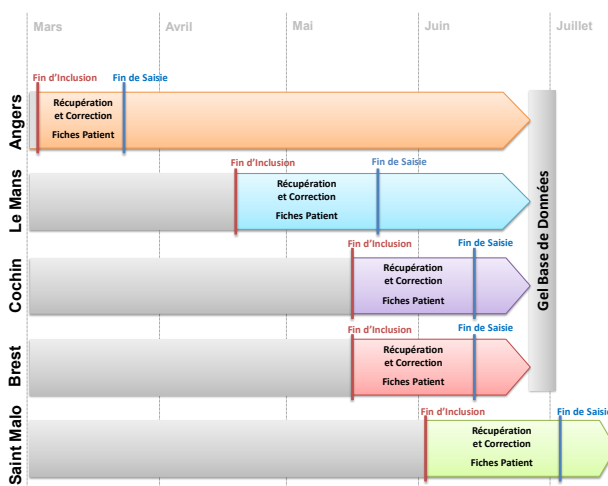
*Prescription et impact des examens courants chez les patients
intoxiqués : étude prospective observationnelle*

Angers, le 15/03/2012

Bonjour à tous,

Déjà 4 mois depuis le lancement de l'étude ExCoTox et les inclusions sont aujourd'hui au nombre de 600, nous en sommes ravis, merci à vous. A ce stade, je vous propose de faire un nouveau point sur l'avancée de l'étude :

Le calendrier prévisionnel de l'étude, pour une inclusion de 200 patients par centre, vous est détaillé ci-dessous, prenant en compte le rythme de vos inclusions déjà réalisées :



Quelque soit le nombre de patients inclus, nous envisageons de fixer la date de **fin des inclusions** (tous centres confondus) au plus tard le **30 Juin 2012**. Nous comptons sur vous pour faire votre maximum et continuer sur votre lancée.

La saisie dans la base de donnée a déjà débuté; certains centres ont indiqué sur la feuille de recueil l'orientation vers le secteur de "post urgence" : UHCD, U12, UPA... Nous allons créer une catégorie spécifique dans la base de données pour ces unités, vous pouvez donc continuer à renseigner cette information.

Si vous rencontrez le moindre problème, ou en cas de question, n'hésitez pas à prendre contact avec nous. Encore une fois, félicitation pour les inclusions que vous réalisez, nous comptons sur vous pour faire encore mieux ces prochains mois.

Bien Cordialement,

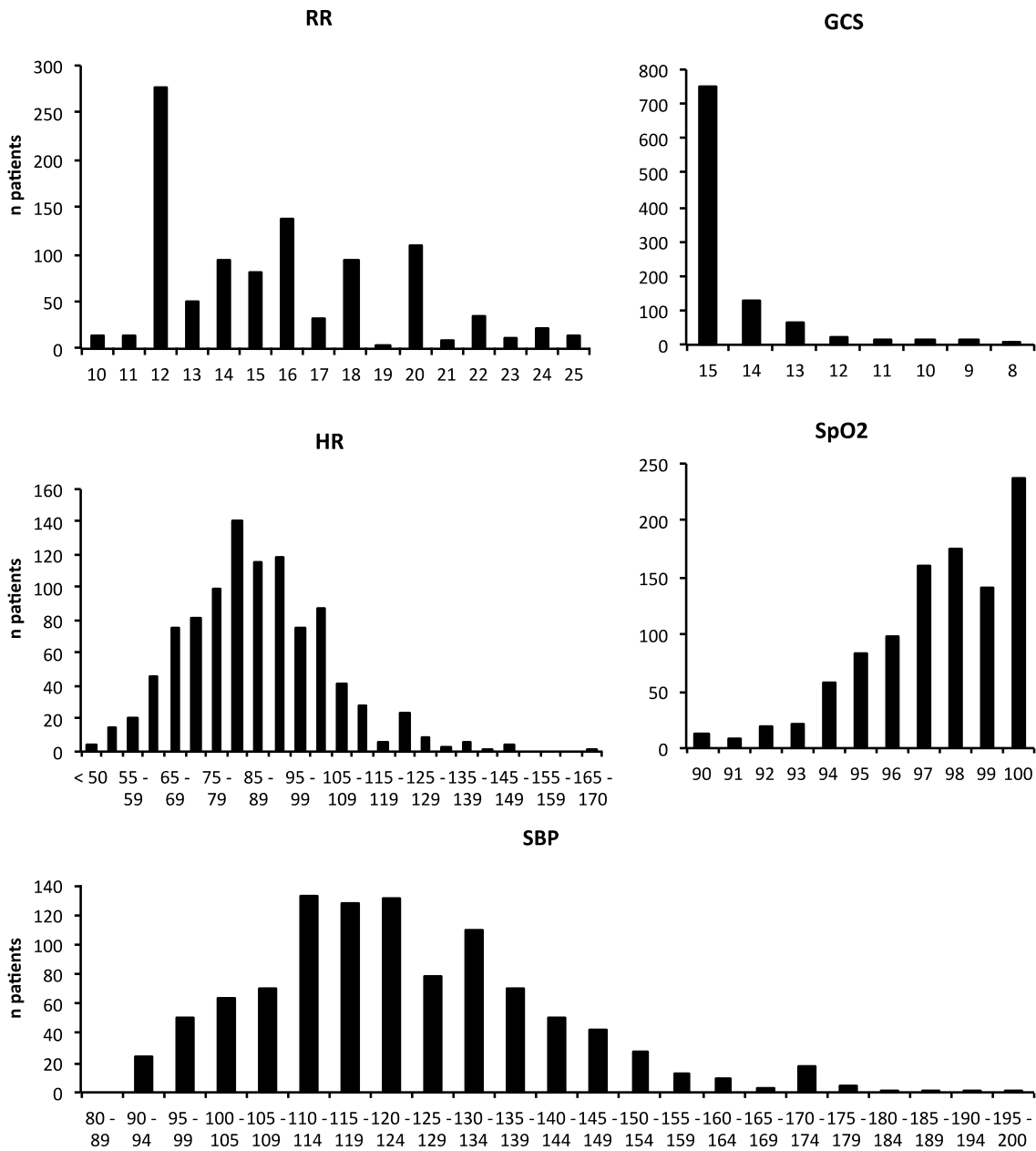
La Stagiaire ARC
Floriane Schibeny

Pour toute question vous pouvez contacter l'investigateur principal :

Dr Nicolas Lerolle / ☎ 06 65 81 13 93 / 📠 02 43 43 26 60 / @ nilerolle@chu-angers.fr

Annexe 6. Annexes On Line

Figure e1. Distribution of vital parameters at admission. RR, Respiratory Rate ; HR, Heart Rate ; GCS, Glasgow Coma Scale ; SpO2, Pulse oxygen; SBP, Systolic Blood Pressure.



Patients with life-threatening abnormalities of routine tests:

5 patients with expected abnormalities when considering the drug and/or vital status alteration:

- 1 Patient with prothrombin time < 10%: vitamin K antagonist intoxication, no clinical alteration on admission, conventional inpatient hospitalization admission.
- 1 Patient with respiratory acidosis and hypoxemia (pH 7.25, PaO₂ 58 mmHg): benzodiazepine intoxication, GCS 9, ICU admission.
- 1 Patient with high-grade cytolysis and thrombocytopenia (ASAT/ALAT 311/148 IU/L, platelet count 34 G/L): severe acetaminophen intoxication, no clinical alteration on admission, Medical Short Term Care Unit admission.
- 1 Patient* with increased plasma lactate concentration (6.7 mmol/L): chloroquine intoxication, no clinical alteration on admission, ICU admission.
- 1 Patients* with hypokalemia <3 mM: insulin intoxication, no clinical alteration on admission, ICU admission.

7 patients with unexpected abnormalities

- 6 Patient with hypokalemia <3 mM of unexplained origin (self-induced vomiting ?) but that resolved uneventfully with potassium infusion, 1 outpatient management, 1 conventional inpatient hospitalization and MSTCU for the others.
- 1 Patient* with severe renal failure (Serum Creatinine 250 µmol/L); benzodiazepine intoxication, no clinical alteration on admission, ICU admission.

Patients transferred to the ICU solely due to abnormal routine test results, without concomitant presence of significant clinical abnormality are indicated by an *.

TABLE e1. Parameters independently associated with hospital stay above 24h.

	OR	95% CI	p
Center			
1	1		
2	4.6	[1.8 – 11.3]	0.001
3	13.7	[5.7 – 32.8]	<0.0001
4	12.5	[5.2 – 30.1]	<0.001
5	4.7	[1.9 – 11.7]	0.001
Abnormal vital parameter			
None	1		
Any	1.5	[1.1 – 2.1]	0.02
Toxic			
Group 1	1		
Group 2	1.8	[1 – 2.9]	0.04
Group 3	1.5	[1 – 2.2]	0.06
Suspected ethanol intoxication			
No	1		
Yes	0.7	[0.5 – 9]	0.02
Age			
≤ 40 year-old	1.00		
> 40 year-old	1.5	[1 – 2.2]	0.08
Routine biological test ordering			
None	1		
Any, no abnormal result	2.0	[1.3 – 3.2]	0.002
Any, any abnormal result	2.4	[1.5 – 5.0]	0.001

PERMIS D'IMPRIMER

