

Mise au point

Intoxication grave de l'adulte : épidémiologie, définition, critères d'admission en réanimation

Severe poisoning in adults: epidemiology, definition, and criteria of admission in intensive care units

B. Mégarbane^{a,*}, M. Alazia^b, F. Baud^a

^a Service de réanimation médicale et toxicologique, université Paris-VII, hôpital Lariboisière, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Inserm U705, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

^b Service des urgences, CHU Sainte-Marguerite, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

Disponible sur internet le 21 juillet 2006

Résumé

Les intoxications aiguës représentent un motif fréquent d'admission aux urgences et en réanimation. La mortalité globale des intoxications est largement inférieure à 1 % mais peut dépasser 10 % pour certains cardiotropes. Le pronostic de certaines intoxications a changé au cours des dernières années. L'évaluation de la gravité doit se faire par une approche rigoureuse, avec analyse des facteurs pronostiques et des critères de sévérité avérés, spécifiques à chaque type de toxique, psychotrope, cardiotrope et antalgique. Il est alors possible d'évaluer un pronostic individuel, de décider d'une admission en soins intensifs et de préciser les indications de traitements lourds ou onéreux. Les scores physiologiques polyvalents existants ne sont pas adaptés pour établir un pronostic individuel ou prendre des décisions cliniques lors des intoxications aiguës. © 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Acute poisonings represent a frequent reason of admission in emergency rooms or intensive care units. Mortality of poisoned patients remains generally lower than 1% but may reach 10% and more for some cardiotropic toxicants. The prognosis has changed over the last years. Evaluation of intoxication severity should rely on a rigorous approach based on analysis of the prognostic factors and the criteria of established severity, which seems specific to each psychotropic, cardiotropic or analgesic toxicant. It is possible to evaluate the individual patient prognosis, to decide his admission to an intensive care unit, and to indicate, if necessary, the administration of any onerous or risky treatment. The existing polyvalent physiologic scores are inappropriate to establish an individual prognosis or to take clinical decisions in drug-induced poisonings. © 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Épidémiologie ; Gravité ; Intoxication ; Mortalité ; Pronostic ; Réanimation

Keywords: Epidemiology; Intensive care unit; Mortality; Poisoning; Prognosis; Severity

Les intoxications aiguës, accidentelles ou volontaires, représentent un motif fréquent d'admission aux urgences et en réanimation. La mortalité globale des intoxications est très largement inférieure à 1 % (1106 cas sur 2 395 582 intoxications aux États-Unis en 2003 [1]), mais peut dépasser 10 % pour certains toxiques cardiotropes. Pour la majorité des sujets

exposés (environ 78 %), comme rapporté par les centres anti-poisons (CAP), le risque toxique s'avère nul ou minime. Chez les autres (22 %), une observation hospitalière est généralement proposée. Il faut alors déterminer si une surveillance et un traitement symptomatique sont suffisants ou si des mesures spécifiques s'imposent. Le choix d'une unité de soins appropriée aux risques et au traitement se pose également.

Le pourcentage de patients ayant une intoxication aiguë grave imposant un transfert en réanimation varie selon le toxique. Dans les pays occidentaux, la prédominance des into-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bruno-megarbane@wanadoo.fr (B. Mégarbane).

xications médicamenteuses rend compte du pourcentage faible (3 %) des intoxications admises en réanimation [1]. À l'inverse, dans les pays en voie de développement, les pesticides sont une cause majeure d'admission aux soins intensifs. Il est cependant à déplorer l'absence en France de registre et de données épidémiologiques sur ces intoxications admises en réanimation.

Le pronostic de certaines intoxications graves a changé. Des thérapeutiques symptomatiques, parfois invasives et non dénuées de danger, se sont développées et les traitements spécifiques, appartenant souvent à la classe des médicaments orphelins, sont devenus coûteux. Il convient donc de pouvoir limiter l'usage de ces thérapeutiques aux sujets intoxiqués graves qui risquent une évolution compliquée, des séquelles ou une issue fatale. Une bonne définition des besoins réels de surveillance en réanimation ou de traitements lourds peut se fonder sur l'évaluation du risque statistique encouru par le patient. Pour servir de base, en temps utile, à des décisions cliniques, l'évaluation pronostique doit être précoce et utiliser des éléments simples, reproductibles et rapidement disponibles. Pour uniformiser les critères décisionnels, d'un praticien ou d'un centre à l'autre, ils doivent être les plus objectifs possibles. Les données anamnestiques, souvent approximatives ou inexactes, doivent donner l'alerte. Des paramètres objectifs d'examen clinique ou paraclinique servent de base, pour évaluer la gravité, selon deux approches possibles : l'identification de facteurs pronostiques ou de critères de gravité avérés, spécifiques à un toxique et l'utilisation de scores de gravité polyvalents, utilisables quels que soient les toxiques impliqués.

L'évaluation de la sévérité d'une intoxication implique la connaissance du produit et de ses propriétés à doses toxiques, et la recherche de facteurs pronostiques ou de signes de gravité dont la valeur prédictive a été préalablement démontrée. Leur identification résulte de l'analyse statistique de séries cliniques rétrospectives dans lesquelles les patients ont été groupés en fonction de leur évolution finale. D'une étude à l'autre, la sévérité peut toutefois y être définie de façon très différente : décès, séquelles permanentes plus ou moins graves, guérison complète après évolution complexe, nécessité de traitements lourds... Cette discordance rend difficile la comparaison des résultats présentés. Seules quelques intoxications ont fait l'objet d'une recherche systématique de facteurs pronostiques ou de signes de gravité. C'est à partir de ce genre d'étude qu'il est possible le cas échéant de définir des critères d'admission en réanimation.

1. Les intoxications par les psychotropes

Les médicaments psychotropes sont impliqués dans 11 % des expositions toxiques avec une mortalité d'environ 0,3 % [1].

1.1. Les benzodiazépines (BZD)

Les intoxications aux BZD sont fréquentes avec un pronostic souvent favorable, sauf chez le sujet âgé ou insuffisant respiratoire pour lesquels la dépression respiratoire peut nécessiter

un transfert en réanimation. Les demi-vies, variables d'une molécule à l'autre (3–70 heures) et l'élimination parfois prolongée chez le sujet âgé peuvent expliquer un réveil parfois plus lent. Le motif d'admission en réanimation est généralement un coma, plus marqué en cas de dose ingérée importante, de molécule sédatrice, d'insuffisance rénale, hépatique ou respiratoire et d'association avec d'autres psychotropes. La dépression respiratoire est généralement modérée et les perturbations hémodynamiques discrètes [2]. Les intoxications aux BZD sont rarement mortelles [3]. La corrélation entre la profondeur du coma et les concentrations sanguines est limitée par les phénomènes de tolérance chez les patients traités et les associations médicamenteuses. La présence de métabolites actifs non dosés peut également expliquer la difficulté d'interprétation des dosages.

1.2. Les barbituriques

Moins fréquentes actuellement, les intoxications par les barbituriques restent graves. Elles sont dues à l'ingestion de phénobarbital. Les hypnotiques barbituriques ne sont plus prescrits en raison de leur faible index thérapeutique et de leur effet toxicomanogène. La dépression du système nerveux central et de la respiration apparaît une à deux heures après l'intoxication [4]. L'admission en réanimation se justifie par un coma, une dépression respiratoire, un encombrement bronchique, une pneumopathie de déglutition, un collapsus, une hypothermie et/ou une rhabdomyolyse. La corrélation entre la profondeur du coma et les concentrations sanguines est plutôt bonne. L'EEG peut présenter des épisodes de silence électrique et le diagnostic de mort cérébrale ne peut être posé tant que des barbituriques sont dosables dans le sang.

1.3. Les neuroleptiques

Ils appartiennent à des classes hétérogènes (phénothiazines, butyrophénones ou benzamides substituées) et sont donc responsables de tableaux cliniques différents : coma calme hypotonique pour les neuroleptiques sédatifs ou coma agité avec hypertonie extrapyramidale, dyskinésies buccolinguofaciale et accès paroxystiques de rigidité pour les butyrophénones ou les phénothiazines pipérazinées. Les critères d'admission en réanimation sont essentiellement neurologiques. La dépression respiratoire est modérée et l'hypotension artérielle bien supportée. Des troubles de la conduction intraventriculaire sont décrits, notamment pour la thioridazine. Le syndrome malin des neuroleptiques doit être suspecté devant toute hyperthermie inexpliquée chez un patient traité par neuroleptique. Il est plus fréquent avec les neuroleptiques incisifs. Ce syndrome associe confusion mentale, contractures musculaires, hypertonie extrapyramidale, hyperthermie (40–41 °C), rhabdomyolyse et déshydratation aiguë. L'évolution spontanée est fatale en l'absence de réhydratation, de refroidissement et d'administration de myorelaxant spécifique (dantrolène).

1.4. Les carbamates

En raison de fréquentes prescriptions chez l'alcoolique et le sujet âgé, le méprobamate représente en France, la deuxième étiologie de comas toxiques derrière les BZD. Il est responsable d'un coma calme hypotonique et d'un risque de collapsus vasoplégique ou cardiogénique à QRS fins sur l'ECG. La corrélation entre les concentrations sanguines et la profondeur du coma est plutôt bonne.

1.5. Le lithium

Trois circonstances sont à distinguer :

- le surdosage, favorisé par la déshydratation ou la déplétion sodée ;
- l'intoxication du sujet traité ;
- l'intoxication en l'absence de traitement antérieur [5].

Les manifestations neurologiques peuvent apparaître de façon retardée : agitation, tremblements, myoclonies, convulsions, voire coma. Les troubles cardiaques sont exceptionnels. L'insuffisance rénale peut être fonctionnelle (déshydratation) ou organique. L'intérêt de la lithémie pour apprécier la gravité doit tenir compte des circonstances de l'intoxication : elle peut être très élevée en l'absence de signes cliniques pour une intoxication aiguë sans traitement antérieur ou modérément élevée en présence de manifestations neurologiques inquiétantes en cas de surdosage ou d'intoxication chez un sujet traité.

2. Les cardiotropes

Les intoxications aiguës par cardiotropes représentent environ 5 % des intoxications aiguës aux États-Unis [2]. Le taux de létalité est d'environ 0,24 % pour la totalité des patients exposés. La défaillance cardiocirculatoire est une des causes principales de décès [6]. La mortalité en réanimation des intoxications par cardiotropes est de l'ordre de 10 %. Le mécanisme du choc d'origine toxique n'est pas univoque. Il peut être cardiogénique ou vasoplégique et même faire suite à une hypovolémie (hémorragie des caustiques ou déshydratation des diarrhées toxiques). L'atteinte de la fonction cardiaque se fait essentiellement suite à une altération de la fonction systolique, avec un effet inotrope négatif (inhibiteurs calciques, bêtabloquants ou bloqueurs des canaux sodiques) voire un trouble de la géométrie de contraction ventriculaire, comme au cours des troubles du rythme ventriculaire malins. L'altération de la fonction diastolique est plus rare (intoxications par les digitaliques). Une myocardite toxique est possible avec la colchicine (blocage de la dépolymérisation des microtubules). Enfin, une nécrose des myocytes peut faire suite à la vasoconstriction coronaire induite par la cocaïne.

2.1. Les bêtabloquants

Ils appartiennent à la classe II des antiarythmiques de Vaughan-Williams et exercent sur le myocarde une action

chronotrope, inotrope, dromotrope, et bathmotrope négative. Ils inhibent l'entrée du Na^+ et du Ca^{2+} à la phase 0 de la dépolarisation myocardique en réduisant la quantité d'AMP_c intracellulaire. Leur action sur la contractilité est secondaire à l'inhibition de la libération du Ca^{2+} à partir du réticulum sarcoplasmique. Seul le sotalol possède des propriétés de la classe III des antiarythmiques, avec augmentation de la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire, responsable d'un allongement de l'espace QT. Certains bêtabloquants (propranolol, acébutolol, nadolol, pindolol, penbutolol, labétalol, métoprolol et oxprénolol) sont à l'origine d'un effet stabilisant de membrane. En Grande-Bretagne, entre 1975 et 1984, les bêtabloqueurs n'étaient impliqués que dans 0,5 % des intoxications létales [7]. Sur les 15 350 expositions aux États-Unis en 2003, seuls 33 décès ont été rapportés [1]. Une étude rétrospective, réalisée grâce aux données des CAPs américains sur une période de 11 ans, a permis de retrouver 164 intoxications mortelles sur 52 156 expositions [8]. Dans 38 cas, le bêtabloquant était impliqué comme cause essentielle du décès. Le propranolol était le médicament le plus fréquemment utilisé (44 %) et à l'origine du plus grand nombre de décès (71 %). Deux études américaines ont analysé les facteurs prédictifs de décès après intoxication par bêtabloqueur [8,9]. Les deux seuls facteurs significativement associés au décès sont : l'existence d'un effet stabilisant de membrane et la co-ingestion d'autres cardiotropes. Le bon pronostic de cette intoxication disparaît quand il y a prise concomitante d'inhibiteurs calciques ou d'antiarythmiques. Des cas mortels peuvent être observés aussi bien chez des sujets jeunes que chez des sujets ayant des antécédents cardiovasculaires. Une dose ingérée supérieure à 2 g de propranolol est associée à des manifestations sévères. Les signes d'intoxication apparaissent dans les six heures qui suivent l'ingestion. Au-delà, en l'absence de symptômes, il est possible de considérer le sujet exposé comme non intoxiqué et d'interrompre la surveillance hospitalière [9]. L'admission pour surveillance en réanimation doit se faire en cas de dose ingérée élevée, d'une forme à libération prolongée, d'une co-ingestion d'autres cardiotropes, d'un collapsus, d'une bradycardie ne répondant pas à l'atropine, d'un effet stabilisant de membrane ou d'anomalies à l'ECG.

2.2. Les toxiques avec effet stabilisant de membrane (ESM)

Ils sont responsables de troubles cardiovasculaires sévères et d'une surmortalité importante [7–10]. Ils entraînent une inhibition des canaux sodiques rapides responsables du courant entrant rapide lors de la phase 0 du potentiel d'action [11]. La dépolarisation de la membrane plasmique est secondaire à la diffusion passive des ions Na^+ au travers des canaux sodiques. La repolarisation rapide qui suit, résulte alors successivement de l'inactivation des canaux sodiques (phase 1), d'un courant calcique entrant (phase 2) puis d'un courant potassique sortant (phase 3). Cet effet concerne toutes les cellules excitables pour lesquelles le potentiel d'action joue un rôle important. Le blocage du flux sodique entraîne une diminution de la vitesse d'ascension du potentiel d'action, un allongement de sa durée, un ralentissement de sa vitesse de propagation et

une prolongation des périodes réfractaires. Il en découle une augmentation des seuils d'excitabilité, une diminution de la capacité de conduction et de l'automatisme. De nombreux médicaments possèdent un effet stabilisant de membrane, à doses thérapeutiques ou toxiques, à l'origine d'un tableau clinique associant des troubles cardiovasculaires, neurologiques, respiratoires, et métaboliques (Tableau 1).

2.2.1. Les antidépresseurs polycycliques

Les intoxications sont fréquentes, représentant environ 8 % des expositions aiguës aux États-Unis [1]. Elles sont à l'origine d'environ 5–20 % des hospitalisations pour tentative d'auto-lyse en Europe. La mortalité hospitalière reste importante (274 cas pour 101 331 expositions) [1]. En Grande-Bretagne, 20 % des décès toxiques de 1993 à 1997 étaient secondaires à l'ingestion d'antidépresseurs, l'amitriptyline et la dosulépine étant responsables respectivement de 50 et 30 % des intoxications fatales [12]. Dans une autre étude, 82 % des décès par intoxications aux antidépresseurs étaient liés à l'ingestion d'amitriptyline et de dosulépine [10]. Plusieurs éléments témoignant de la gravité, peuvent être utilisés comme critères d'admission en réanimation [12–16]: le type d'antidépresseur et l'apparition dans les six heures de complications neurologiques (coma et convulsions) et/ou cardiovasculaires. L'élargissement du QRS est prédictif de l'apparition de crises convulsives et/ou d'arythmies ventriculaires (Tableau 2) [13]. Pour des QRS inférieurs ou égaux à 100 ms, ce risque est faible. Pour des QRS compris entre 100–160 ms, le risque de convulsions est significativement augmenté (environ 30 % des cas), alors que celui de trouble du rythme reste faible (10 %). En revanche, pour des QRS supérieurs ou égaux à 160 ms, les troubles du rythme ventriculaire sont fréquents (50 %). Certains auteurs ont proposé d'autres indices prédictifs comme la déviation axiale droite des 40 dernières millisecondes (T40 ms) du com-

plexe QRS supérieur ou égal à 120° ou plus simplement l'amplitude de l'onde R (≥ 3 mm) ou le rapport des ondes R/S dans la dérivation aVR [17,18]. De façon générale, la présence de l'un de ces signes multiplie par 2–5 le risque de complications neurologiques et rythmiques. Quatre critères sont des témoins d'une intoxication significative par antidépresseur tricyclique :

- une tachycardie supérieure à 100/min ;
- des QRS supérieurs à 100 ms ;
- un QTc supérieur à 318 ms ;
- un axe T40 entre 130 et 270° [19].

Ce dernier paramètre est toutefois moins aisé à déterminer en urgence.

Par ailleurs, des aspects caractéristiques de syndrome de Brugada ont été rapportés sur l'ECG [20]. Il s'agit d'un syndrome décrit récemment, chez des patients qui ont présenté des syncopes ou des épisodes de troubles du rythme ventriculaire, sans cardiopathie sous-jacente et qui sont à haut risque de mort subite. L'ECG associe un bloc de branche droit avec élévation du point J et sus-décalage du segment ST dans les dérivations précordiales V1–V3, qui est supérieur ou égal à 1 mm ou concave en selle. À ce jour, on ne sait pas si l'apparition de telles anomalies au cours des intoxications par les antidépresseurs correspond à l'inhibition transitoire des canaux sodiques ou traduit une prédisposition génétique aux troubles cardiaques sévères.

Une concentration plasmatique d'antidépresseur tricyclique supérieure à 1000 ng/ml est associée à une haute incidence de complications [21]. Cependant, le délai nécessaire pour obtenir ce dosage et sa faible valeur prédictive a remis en cause son intérêt en urgence [22]. Enfin, les complications tardives inattendues sont rarissimes et une surveillance de quelques heures dans le service d'urgence permet d'identifier les patients qui risquent des troubles cardiocirculatoires ou des convulsions [21]. Une surveillance de 24 heures après normalisation de l'ECG est suffisante.

2.2.2. La chloroquine

La présence dès la découverte du patient (y compris en pré-hospitalier), d'un seul des facteurs suivants, est synonyme d'intoxication grave : dose ingérée supérieure ou égale à 4 g, pression artérielle systolique inférieure à 100 mmHg ou durée des QRS supérieure à 100 ms (Tableau 3) [23]. Le critère prédictif de décès le plus spécifique est une dose supposée ingérée supérieure ou égale à 5 g (spécificité : 0,98). La concentration sanguine de chloroquine possède également une très bonne valeur prédictive. La mortalité est de 1,6 % pour une chloroquinémie entre 12–25 μ M et de 21,3 % si supérieure ou égale à 25 μ M, alors qu'elle est nulle si inférieure ou égale à 10 μ M (concentration thérapeutique ≤ 6 μ M) [24]. L'hypokaliémie de transfert est directement corrélée à la gravité de l'intoxication [25]. Une valeur inférieure à 3 mmol/l est prédictive d'une surmortalité. La valeur de la kaliémie est proportionnelle à la pression artérielle systolique et inversement proportionnelle à la valeur du QT et à la durée des QRS.

Tableau 1
Toxiques avec effets stabilisants de membrane

Antiarythmiques de la classe I de Vaughan Williams : quinidine, lidocaïne, phénytoïne, mexilétine, cibenzoline, tocaïne, procainamide, disopyramide, flécaïne, propafénone
Certains β -bloquants : propranolol, acébutolol, nadexolol, pindolol, penbutolol, labétalol, métoprolol et oxprénolol
Antidépresseurs polycycliques : amitriptyline, imipramine, clomipramine, dosulépine, maprotiline
Carbamazépine
Phénothiazines : particulièrement la thioridazine
Dextropropoxyphène
Antipaludéens : chloroquine, quinine
Cocaïne

Tableau 2
Risque de convulsions et d'arythmie ventriculaire évalué à partir de la mesure de la largeur des QRS sur l'ECG d'un patient intoxiqué par les antidépresseurs tricycliques [13]

Durée des QRS (ms)	Risque de convulsion	Risque d'arythmie ventriculaire
< 100	Négligeable	Négligeable
100–160	Modéré	Négligeable
> 160	Élevé	Élevé

Tableau 3
Facteurs pronostiques de l'intoxication par la chloroquine [23]

	Dose ingérée (g)		Pression artérielle systolique (mmHg)		Durée des QRS (ms)
Grave	≥ 4	Ou	< 100	Ou	> 100
Intermédiaire	2–4	Et	≥ 100	Et	≤ 100
Bénigne	< 2	Et	≥ 100	Et	≤ 100

L'identification des facteurs pronostiques est fondamentale pour mettre en place, dès la phase préhospitalière, le traitement associant intubation, ventilation contrôlée, adrénaline et diazépam, qui a réduit de façon significative la mortalité dans un essai prospectif randomisé [23]. L'efficacité de ce traitement a été confirmée par une étude rétrospective sur 167 intoxications aiguës dont 43 avaient ingéré une dose supérieure ou égale à 5 g [24]. La mortalité globale était de 9 % dans le groupe des intoxications massives. Cependant dans cette série, 8 sur 14 patients sont décédés dans un délai de 5 à 51 heures, dans un tableau de collapsus cardiovasculaire réfractaire au traitement optimal. Certains facteurs apparaissent prédictifs d'une mort différée par rapport à l'admission. Il s'agit de l'apparition d'une oligurie, l'élévation de la créatinémie, la persistance ou l'augmentation d'une hyperlactacidémie, en sachant que sa valeur initiale n'a pas de valeur pronostique et de l'augmentation de la chloroquinémie (≥ 20 % dans les six heures). Il est prudent d'admettre en réanimation toute intoxication aiguë à la chloroquine, mais il est inutile de distinguer les formes mineures et modérées, car il n'en résulte pas de différence de prise en charge [26]. La surveillance rapprochée de ces patients permet de dépister tout facteur de pronostic péjoratif, impliquant la mise en route du traitement maximale.

2.2.3. Les antiarythmiques de classe I

Une étude rétrospective a déterminé les facteurs de gravité des intoxications par antiarythmiques de classe IC (propafénone [34 cas], flécaïnide [25 cas], ajmaline [12 cas] et prajmaline [47 cas]) [27]. Le délai d'apparition des troubles cardiaques est rapide (30–120 min après ingestion). La mortalité est de 23 %, sans corrélation avec la dose ingérée, sauf pour l'ajmaline avec une relation dose–effet et concentration–effet pour l'incidence des complications rythmiques graves ou des arrêts cardiaques [28]. Toute intoxication aiguë par antiarythmique de classe I doit donc bénéficier d'une surveillance en soins intensifs.

2.2.4. La cocaïne

Le nombre de morts dus à la cocaïne a augmenté. Deux paramètres sont liés de façon péjorative au pronostic précoce : les troubles cardiovasculaires et les convulsions souvent rebelles [29,30]. Le décès avant la prise en charge reste fréquent au cours des intoxications massives (body-packers). Ce sont les effets systémiques (atteinte cérébrovasculaire, anoxie cérébrale, ischémie myocardique, rhabdomyolyse, insuffisance rénale, ischémie mésentérique et hyperthermie) qui peuvent aboutir au décès. Aucune corrélation n'a pu être établie entre la concentration de cocaïne ou de ses métabolites et la sévérité

du tableau clinique, la nécessité de traitement actif ou le devenir des patients [31].

Pour les intoxications avec effet stabilisant de membrane, des critères prédictifs de décès et une définition du choc cardiogénique réfractaire ont récemment été proposés [32]. Le caractère réfractaire du choc peut être évoqué après optimisation du traitement conventionnel maximal incluant la ventilation mécanique, la perfusion de bicarbonates de sodium à 8,4 %, un remplissage vasculaire adéquat et des traitements inotropes et/ou vasopresseurs guidés par le profil hémodynamique obtenu par échocardiographie et/ou cathétérisme artériel pulmonaire. Une dose d'adrénaline supérieure à 3 mg/h pour maintenir une pression artérielle est nécessaire pour suggérer le caractère de résistance au traitement conventionnel. En cas d'intoxication par bêtabloquants, il est indispensable de tester au préalable l'effet de la dobutamine (5–20 μ g/kg par minute) et du glucagon (5–10 mg en bolus suivi d'une perfusion de 1–5 mg/h). La présence de signes d'hypoperfusion tissulaire est également nécessaire au diagnostic de choc cardiogénique réfractaire, avec une insuffisance rénale aiguë ou une défaillance respiratoire sévère. Dans une étude rétrospective, l'association de ces critères permettait sur 137 cas de prédire le décès avec une excellente sensibilité et spécificité [32]. C'est pourquoi, l'existence d'un tel tableau clinique nécessite d'orienter le patient vers un centre capable de mettre en place une assistance circulatoire [33].

2.3. Les inhibiteurs calciques

Ils bloquent les canaux calciques lents, indispensables à la genèse et à la conduction du potentiel d'action dans le tissu contractile cardiaque et les cellules musculaires lisses vasculaires. Aux doses toxiques, toutes ces molécules provoquent un effet inotrope négatif responsable d'un état de choc cardiogénique et une vasodilatation périphérique, à l'origine d'un choc périphérique vasoplégique [34]. L'atteinte des structures de conduction du cœur explique la bradycardie et l'apparition de blocs de conduction sino-auriculaire, intraventriculaire ou auriculoventriculaire. La différence de sélectivité tissulaire opposant vérapamil et diltiazem d'une part et les dihydropyridines d'autre part s'atténue largement aux doses toxiques. À ce jour, les facteurs pronostiques ne sont pas connus. En raison d'un risque élevé de morbidité (57 décès sur 9750 expositions aux États-Unis en 2003 [1]), l'admission pour surveillance en réanimation doit être large : dose supposée ingérée élevée, hypotension, bradycardie significative ou anomalies à l'ECG.

2.4. Les digitaliques

Les intoxications sont rares, mais peuvent mettre en jeu le pronostic vital (16 décès sur 2820 expositions en 2003 aux États-Unis [1]). L'intoxication peut résulter d'une tentative de suicide, d'une ingestion accidentelle ou d'un surdosage thérapeutique. Les glycosides inhibent les pompes Na^+/K^+ -ATPases situées sur la face externe des cellules myocardiques. Les fragments spécifiques Fab antidigitaliques représentent désormais le traitement de première ligne des intoxications sévères aux

digitaliques [35]. Dans une série de 179 patients présentant une intoxication aiguë par digitoxine, 31 décès ont été observés [36]. Les facteurs de mauvais pronostic sont le sexe masculin, un âge supérieur ou égal à 55 ans, la présence d'un trouble de conduction auriculoventriculaire, quel que soit son degré, et une kaliémie supérieure ou égale à 4,5 mmol/l. En l'absence de troubles de conduction, une cardiopathie sous-jacente ou la survenue de vomissements péjorent aussi le pronostic. En fonction de ces critères simples, la mortalité prédite varie de 2 à 74 % (Tableau 4) [36]. L'hyperkaliémie est le témoin de l'inhibition des ATPases membranaires et traduit la déplétion en potassium intracellulaire. La concentration sanguine du digitalique n'a pas de valeur pronostique directe et n'intervient que par le biais des anomalies cardiaques entraînées.

Les facteurs pronostiques de cette intoxication ont permis de simplifier les indications de l'antidote [35,37]. Les décès ou les chocs cardiogéniques réfractaires d'origine rythmique ne sont plus observés qu'en cas d'indisponibilité, de retard ou d'absence de traitement par les fragments Fab. Ce traitement, initialement réservé aux cas avec signes vitaux (arythmie ventriculaire ou hyperkaliémie réfractaire), doit être envisagé de première intention, après échec de l'atropine. Retarder l'admini-

stration de Fab en attendant l'apparition de manifestations vitales peut compromettre leur bénéfice. Il est ainsi fondamental de rechercher les facteurs pronostiques et les signes de gravité de cette intoxication (Tableau 5) : une intoxication aiguë avec complications menaçant le pronostic vital immédiat nécessite une neutralisation équiolaire rapide alors qu'une intoxication aiguë grave avec facteurs pronostiques péjoratifs doit indiquer une neutralisation semi-molaire.

2.5. La colchicine

La colchicine, alcaloïde, extrait de la colchique, est un poison du fuseau. Son effet antimitotique est en rapport avec sa liaison à la tubuline. Elle empêche la polymérisation des microtubules et bloque les cellules en métaphase. Les intoxications sont rares mais souvent graves (quatre décès pour 231 expositions aux États-Unis en 2003 [1]). Les principaux facteurs pronostiques sont une dose supposée ingérée supérieure ou égale à 0,8 mg/kg, un temps de prothrombine inférieur ou égal à 20 % et une hyperleucocytose supérieure ou égale à 18 000/mm³ au cours des 48 premières heures d'évolution [38]. La sévérité de l'intoxication et la mortalité sont directement liées à la dose ingérée bien que des cas mortels aient été rapportés pour des doses faibles (5 à 10 mg), ingérées ou injectées en intraveineux. Néanmoins, à partir d'une étude rétrospective portant sur 84 cas d'intoxications entre 1967 et 1976, trois niveaux de toxicité ont été identifiés selon la dose supposée ingérée [38] :

- pour une dose inférieure à 0,5 mg/kg, le tableau clinique est dominé par les troubles digestifs, des troubles de coagulation à type de coagulopathie intravasculaire disséminée et la déshydratation extracellulaire. L'évolution est favorable en quatre à cinq jours ;
- pour une dose de 0,5–0,8 mg/kg, apparaît aux environs du quatrième jour, en plus du tableau précédent, une pancytopenie en rapport avec une hypoplasie médullaire toxique avec des risques infectieux et/ou hémorragiques et une mortalité de 10 % ;

Tableau 5

Indications des fragments Fab des anticorps antidigoxine en fonction des critères pronostiques et des signes de gravité de l'intoxication par digitaliques

Indications de neutralisation équiolaire

Si présence d'un seul des facteurs suivants

Arythmies ventriculaires (fibrillation ou tachycardie ventriculaire)

Bradycardie sévère inférieure ou égale à 50/min résistante à 1 mg d'atropine i.v.

Kaliémie $\geq 5,5$ mmol/l

Infarctus mésentérique

Choc cardiogénique

Indications de neutralisation prophylactique ou semi-molaire

Si présence de trois des facteurs suivants

Sexe masculin

Cardiopathie préexistante

Âge ≥ 55 ans

Bloc auriculoventriculaire quel que soit le degré

Bradycardie inférieure ou égale à 60/min, résistante à 1 mg d'atropine i.v.

Kaliémie $\geq 4,5$ mmol/l

Tableau 4
Facteurs pronostiques des intoxications aiguës par les digitaliques

Sexe	Age (ans)	Bloc auriculo-ventriculaire	Kaliémie $\geq 4,5$ mmol/l	Probabilité de décès
Féminin	< 55	oui	oui	→ 17
			non	→ 4
		non	oui	→ 8
			non	→ 2
	≥ 55	oui	oui	→ 49
			non	→ 18
		non	oui	→ 29
			non	→ 9
Masculin	< 55	oui	oui	→ 38
			non	→ 11
		non	oui	→ 20
			non	→ 6
	≥ 55	oui	oui	→ 74
			non	→ 35
		non	oui	→ 50
			non	→ 35

* Adapté de Dally et al., avec la permission de l'auteur [36]. Ces données sont fondées sur l'étude de 179 patients ayant ingéré une dose supérieure à 2 mg de digitoxine, la biodisponibilité de la digitoxine étant de 90 %.

- pour une dose supérieure à 0,8 mg/kg, le risque de décès est majeur, (80 %) par défaillance cardiocirculatoire, choc hypovolémique, hémorragique ou septique ou syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA).

La survenue dans les 72 heures d'un état de choc cardiogénique ou d'un SDRA sont des éléments péjoratifs. Une étude par cathétérisme cardiaque droit chez 12 patients intoxiqués (doses ingérées : 0,7–2,6 mg/kg) a retrouvé des différences significatives entre patients survivants et décédés [39] : pression pulmonaire d'occlusion (PAPO) plus basse, index cardiaque plus élevé et meilleure tolérance au remplissage vasculaire avec meilleure amélioration de l'index et moindre élévation de la PAPO, témoignant d'une moindre dysfonction VG. Un profil de type hypovolémique est donc de meilleur pronostic qu'un profil cardiogénique. En raison de leur gravité potentielle, il est prudent d'admettre systématiquement en surveillance aux soins intensifs, tous patients ayant ingéré une dose supérieure ou égale à 0,4 mg/kg de colchicine ou présentant des symptômes compatibles avec une intoxication par la colchicine. La colchicine est éliminée dans les urines, la suspicion de surdosage ou d'intoxication doit conduire à une surveillance rapprochée de ces patients à risque.

2.6. La théophylline

Ces intoxications sont désormais exceptionnelles. Mais, la mortalité des formes graves reste élevée (10 %), essentiellement dans les suites d'une intoxication aiguë que d'un surdosage chronique. Sur 861 expositions, dix décès sont survenus aux États-Unis en 2003 [1]. Un schéma de cotation du degré de gravité a été proposé (Tableau 6) [40]. La plupart des décès surviennent chez des patients ayant une intoxication de stade 4 voire plus rarement 3. Chez l'adulte, une théophyllinémie supérieure ou égale à 150 mg/l (825 µmol/l) est associée à un pronostic réservé [41]. Une intoxication modérée ou sévère avec des théophyllinémies supérieures ou égales à 50 g/l (275 µmol/l) est un critère pour l'admission en réanimation.

3. Les antalgiques

Ils représentent environ 14 % des expositions de l'adulte aux États-Unis [1].

3.1. Le paracétamol

Il provoque une cytolysé hépatique deux à trois jours après sa prise pour une dose ingérée supérieure ou égale à 125 mg/kg, soit 5–15 g pour l'adulte. Le risque hépatique est de 50 % si la dose est de 250 mg/kg et de 100 % pour 300 mg/kg. L'intoxication par paracétamol est liée à une tentative de suicide ou à un surdosage accidentel. Le paracétamol est transformé en métabolites réactifs qui s'accumulent avec la déplétion du glutathion à 70 % ou plus. La nécrose hépatique prédomine en zone centrolobulaire. Une nécrose tubulaire aiguë est également possible. Le pic d'élévation des transaminases survient vers le troisième et le quatrième jour. Dans les formes les plus graves, une hépatite fulminante se développe en trois à six jours, associant ictère, troubles de l'hémostase, CIVD, hypoglycémie, insuffisance rénale, encéphalopathie et hypertension intracrânienne [42]. Le pronostic est alors sévère, la mortalité atteignant 50 %. L'atteinte rénale est rapportée dans plus de 2 % des cas, mais chez 50 % patients ou plus avec hépatite grave. Elle peut s'associer à une acidose métabolique avec hyperlactatémie sans cytolysé hépatique, dès les 12 heures suivant l'ingestion. D'autres symptômes peuvent conduire à une hospitalisation en réanimation : pancréatite aiguë, péricardite, myocardite, troubles de la conduction, de la repolarisation ou de l'excitabilité myocardique [43]. Les signes cliniques ne sont pas spécifiques mais la paracétamolémie mesurée entre 4 et 16 heures après l'ingestion est un bon indicateur de gravité. Le nomogramme de Prescott modifié par Rumack et Matthew décrit le risque d'hépatite en fonction de la paracétamolémie et du délai écoulé par rapport à l'ingestion [44]. Il permet de décider du traitement par N-acétylcystéine chez un sujet préalablement en bonne santé. Néanmoins, un certain nombre de circonstances peuvent modifier la pharmacocinétique du paracétamol et modifier l'interprétation du seuil toxique de paracétamolémie [45] : alcoolisme chronique, malnutrition, prises répétées de paracétamol, inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 2E1, ralentisseurs de la vidange gastrique ou formes à libération prolongée. L'intoxication alcoolique aiguë ne provoque pas de risque d'hépatotoxicité supplémentaire. À l'admission, des facteurs pronostiques d'hépatite sévère peuvent être isolés, dont les plus connus sont ceux du King's Hospital [46–48]. L'effondrement du taux de prothrombine et du facteur V (< 10 %) est corrélé avec une excellente sensibilité à une évolution défavorable. Seuls 15 % des patients avec une

Tableau 6
Échelle de cotation de la gravité des intoxications aiguës et des surdosages par la théophylline [40]

	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
Fréquence cardiaque	> 120/min			
Rythme cardiaque	Tachycardie sinusale	Extrasystoles ventriculaires, tachycardies supraventriculaires	Tachycardie ventriculaire	Fibrillation ventriculaire et asystolie
Pression artérielle moyenne		< 60 mmHg avec correction par les traitements classiques	< 60 mmHg réfractaires aux traitements classiques	
Signes cliniques	Troubles digestifs, agitation, tremblements	Somnolence, confusion, rhabdomyolyse Hématémèse,	Crises convulsives	État de mal convulsif
Kaliémie	2,5–3,5 mmol/l	< 2,5 mmol/l		
pH		< 7,20 ou > 7,60		

acidose métabolique et un pH inférieur à 7,30 survivent. Une hépatite associée à une créatininémie supérieure ou égale à 300 $\mu\text{mol/l}$ s'accompagne d'une survie de 25 %. Une hyperphosphorémie dans les 48–96 heures est un facteur prédictif de décès, alors qu'une élévation des alphafœtoprotéines est associée à la survie [49,50]. L'âge (≥ 40 ans) et le degré d'encéphalopathie sont également corrélés à la survie [46,48,51].

3.2. L'intoxication par l'aspirine

L'incidence des intoxications salicylées est en diminution. La mortalité globale est basse, avec 61 décès pour 19 847 expositions aux États-Unis en 2003 [1,52]. Il existe un risque dès que la dose ingérée dépasse 10 g chez l'adulte. L'intoxication est responsable d'une hyperventilation en rapport avec des désordres acidobasiques, évoluant en trois phases :

- phase d'alcalose respiratoire pure ;
- phase d'acidose métabolique associée à l'alcalose ventilatoire ;
- phase d'acidose mixte.

Les manifestations neurosensorielles prédominent chez l'adulte contrairement à l'enfant chez qui le risque de coma convulsif est important. Les facteurs pronostiques sont l'âge, le coma, les convulsions, l'hyperthermie, l'œdème pulmonaire ainsi que l'intensité de l'acidose métabolique ou l'apparition d'une acidose mixte. La concentration plasmatique de salicylés a une bonne valeur pronostique [53] : les troubles sévères surviennent pour des concentrations supérieures ou égales à 500 mg/l et le risque de décès existe au-delà de 700 mg/l. Au-dessus de 1000 mg/l, il peut être nécessaire d'envisager une épuration extrarénale. Le nomogramme de Done prédit la gravité de l'intoxication en fonction de la salicylémie rapportée au délai par rapport à la date d'ingestion [54]. Néanmoins, son utilisation doit être prudente, en raison d'une absorption digestive prolongée en cas de surdosage ainsi que pour les formes à libération prolongée. Il est donc déconseillé de se fier à un seul dosage sanguin de salicylés. Une surveillance clinique et biologique rapprochée est nécessaire tant que la salicylémie reste supérieure ou égale à 400 mg/l.

4. Y a-t-il un score pronostic global commun à toutes les intoxications aiguës ?

L'utilisation des scores polyvalents en toxicologie pose certains problèmes. Ils sont calculés sur la base de critères recueillis au cours des 24 heures suivant l'admission, ce qui n'est pas pertinent. Le score de Glasgow, conçu pour l'évaluation des traumatismes crâniens, est largement utilisé pour les comas toxiques. Un travail récent réalisé en réanimation a montré une corrélation significative du score initial de Glasgow avec la mortalité par intoxication [55]. Un score initial à 3 avait une valeur péjorative, notamment en cas d'intoxication par un produit non psychotrope. Dans le travail ayant conduit à l'élaboration du score Apache II, les intoxiqués ne représentaient que

3 % des patients. La mortalité hospitalière est globalement faible, même pour les intoxications sévères hospitalisés en réanimation. De plus, la plupart des décès hospitaliers par intoxication sont dus soit à des toxiques lésionnels dont l'effet est différé de plusieurs jours (fibrose pulmonaire, hépatite fulminante, séquelles neurologiques...), soit à des complications secondaires de l'intoxication, en particulier respiratoires et infectieuses. Dans ces cas, le pronostic vital est peu prévisible par le score de gravité initial [56]. À l'inverse, les intoxications par psychotropes, dont le pronostic est excellent si la prise en charge est adéquate, ont un score de gravité plus élevé en raison du coma initial.

Des scores de gravité physiologiques propres à la toxicologie existent. En 1987, une étude rétrospective a montré que l'évaluation aux urgences sur la base de critères simples (PCO_2 , conduction cardiaque, pression artérielle, état neurologique) permettait d'identifier de manière fiable les patients à risque, nécessitant une admission en réanimation, quels que soient les toxiques en cause [57]. Néanmoins, les substances concernées par cette étude étaient des toxiques fonctionnels. Dans une étude prospective portant sur des patients intoxiqués par des barbituriques à action courte, il était possible de chiffrer la sévérité par un Intoxication Score, calculé sur la base d'une échelle de Glasgow modifiée et des paramètres vitaux [58]. Ce score n'avait qu'un but descriptif, la valeur pronostique n'en ayant pas été testée. Sa bonne corrélation avec les concentrations sériques mesurées permettait toutefois d'en faire un usage diagnostique : une discordance entre la concentration et l'Intoxication Score devait faire suspecter d'autres causes au coma ou une tolérance aux barbituriques. L'indice de gravité de l'Intoxication (*Poisoning Severity Score*) ne tient compte que des signes cliniques fonctionnels ou physiques et exclut l'estimation du risque fondé sur la quantité ingérée ou les concentrations sanguines mesurées [59]. Il s'agit d'un outil clinique d'utilisation simple, qui a été évalué pour neuf types de toxiques dans une étude multicentrique. Néanmoins, il est fondé sur une cotation rétrospective des signes les plus graves et ne peut s'effectuer qu'à l'issue de l'évolution globale. Une étude prospective a quand même montré qu'il permettait de prédire de manière fiable la gravité et les risques potentiels de l'intoxication [60]. L'indice *Toxscore* a été mis au point par un groupe international de toxicologues en collaboration avec le Programme international de sécurité chimique de l'OMS. Il inclut divers critères cliniques, biologiques et thérapeutiques, en rajoutant par rapport aux scores généraux, des données de l'ECG, des paramètres de la fonction hépatique, de la coagulation, les troubles digestifs ou les complications infectieuses respiratoires. Il n'a cependant pas été encore validé.

5. Conclusion

L'évaluation de la gravité des intoxications aiguës devrait se faire par une approche rigoureuse, avec analyse des facteurs pronostiques et des critères de sévérité avérés, spécifiques à un type particulier d'intoxication. Il est alors possible d'évaluer un pronostic individuel et de préciser les indications de traite-

ments lourds ou onéreux. Dans le domaine des intoxications, les scores physiologiques polyvalents existants ne sont pas adaptés pour établir un pronostic individuel ou prendre des décisions cliniques. L'utilité du « Toxscore » est en cours d'évaluation et serait intéressante uniquement pour assurer une stratification uniforme des patients intoxiqués.

Références

- [1] Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers Jr. GC, Youniss J, Reid N, et al. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2004;22:335–404.
- [2] Gueye PN, Lofaso F, Borron SW, Mellerio F, Vicaut E, Harf A, et al. Mechanism of respiratory insufficiency in pure or mixed drug-induced coma involving benzodiazepines. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:35–47.
- [3] Gaudreault P, Guay J, Thivierge RL, Verdy I. Benzodiazepine poisoning. Clinical and pharmacological and treatment. *Drug Saf* 1991;6:247–65.
- [4] Bismuth C, Danel V. Intoxications aiguës graves par barbituriques, tranquillisants, tricycliques, paracétamol, salicylés. *Rev Prat* 1991;41:843–8.
- [5] Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J, Tritsch L, Flesch F. When should dialysis be performed in lithium poisoning? A kinetic study in 14 cases of lithium poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:429–47.
- [6] Bosquet C, Jaeger A. Thérapeutiques d'exception au cours des défaillances circulatoires et respiratoires d'origine toxique. *Réanimation* 2001;10:402–11.
- [7] Henry JA, Cassidy SL. Membrane stabilising activity: a major cause of fatal poisoning. *Lancet* 1986;1:1414–7.
- [8] Love JN, Litovitz TL, Howell JM, Clancy C. Characterization of fatal beta-blocker ingestion: a review of the American Association of Poison Control Centers data from 1985 to 1995. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:353–9.
- [9] Love JN, Howell JM, Litovitz TL, Klein-Schwartz W. Acute beta-blocker overdose: factors associated with the development of cardiovascular morbidity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:275–81.
- [10] Henry JA, Alexander CA, Sener EK. Relative mortality from overdose of antidepressants. *BMJ* 1995;310:221–4.
- [11] Smith H. The need to re-define membrane-stabilising activity of beta-adrenoceptor antagonists. *J Mol Cell Cardiol* 1982;14:495–500.
- [12] Shah R, Uren Z, Baker A, Majeed A. Deaths from antidepressants in England and Wales 1993–1997: analysis of a new national database. *Psychol Med* 2001;31:1203–10.
- [13] Boehnert MT, Lovejoy FH. Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. *N Engl J Med* 1985;313:474–9.
- [14] Caravati EM, Bossart PJ. Demographic and electrocardiographic factors associated with severe tricyclic antidepressant toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991;29:31–43.
- [15] Hulten BA, Adams R, Askenasi R, Dallos V, Dawling S, Volans G, et al. Predicting severity of tricyclic antidepressant overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30:161–70.
- [16] Taboulet P, Michard F, Muszynski J, Galliot-Guilley M, Bismuth C. Cardiovascular repercussions of seizures during cyclic antidepressant poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33:205–11.
- [17] Wolfe TR, Caravati EM, Rollins DE. Terminal 40 msec frontal plane QRS axis as a marker for tricyclic antidepressant overdose. *Ann Emerg Med* 1989;18:348–51.
- [18] Liebelt EL, Francis PD, Woolf AD. ECG lead aVR versus QRS interval in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity. *Ann Emerg Med* 1995;26:195–201.
- [19] Groleau G, Jotte R, Barissh R. The electrocardiographic manifestations of cyclic antidepressant therapy and overdose: a review. *J Emerg Med* 1990;8:597–605.
- [20] Goldgran-Tolédano D, Sidéris G, Kévorkian JP. Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:1591–2.
- [21] Braithwaite RA, Crone P, Dawling S. Amitriptyline overdosage: plasma concentrations and clinical features. *Br J Clin Pharmacol* 1979;8:388–9.
- [22] Goldberg RJ, Capone RJ, Hunt JD. Cardiac complications following tricyclic antidepressant overdose. Issues for monitoring policy. *JAMA* 1985;254:1772–5.
- [23] Riou B, Barriot P, Rimailho A, Baud FJ. Treatment of severe chloroquine poisoning. *N Engl J Med* 1988;318:1–6.
- [24] Clemessy JL, Taboulet P, Hoffman JR, Hantson P, Barriot P, Bismuth C, et al. Treatment of acute chloroquine poisoning: a 5-year experience. *Crit Care Med* 1996;24:1189–95.
- [25] Clemessy JL, Favier C, Borron SW, Hantson PE, Vicaut E, Baud FJ. Hypokalaemia related to acute chloroquine ingestion. *Lancet* 1995;346:877–80.
- [26] Clemessy JL, Angel G, Borron SW, Ndiaye M, Le Brun F, Julien H, et al. Therapeutic trial of diazepam versus placebo in acute chloroquine intoxications of moderate gravity. *Intensive Care Med* 1996;22:1400–5.
- [27] Koppel C, Oberdisse U, Heinemeyer G. Clinical course and outcome in class IC antiarrhythmic overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990;28:433–44.
- [28] Conso F, Bismuth C, Riboulet G, Efthymiou ML. Intoxication aiguë par l'ajmaline. *Nouv Presse Med* 1980;9:2021.
- [29] Beckman KJ, Parker RB, Hariman RJ, Gallastegui JL, Javadi JI, Bauman JL. Hemodynamic and electrophysiological actions of cocaine. Effects of sodium bicarbonate as an antidote in dogs. *Circulation* 1991;83:1799–807.
- [30] June R, Aks SE, Keys N, Wahl M. Medical outcome of cocaine bodystuffers. *J Emerg Med* 2000;18:221–4.
- [31] Blaho K, Logan B, Winbery S, Park L, Schwilke E. Blood cocaine and metabolite concentrations, clinical findings, and outcome of patients presenting to an ED. *Am J Emerg Med* 2000;18:593–8.
- [32] Mégarbane B, Andujar P, Delahaye A, Résière D, Benyamina M, Goldgran-Tolédano D, et al. Acute poisonings with membrane stabilizing agents: analysis of the predictive parameters of non-responsiveness to conventional therapies. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:554–5 (abstract).
- [33] Babatasi G, Massetti M, Verrier V, Lehoux P, Le Page O, Bruno PG, et al. Intoxication sévère par médicaments cardiotoxiques : intérêt de l'assistance cardiocirculatoire percutanée en urgence. *Arch Mal Cœur* 2001;94:1386–92.
- [34] Salhanick SD, Shannon MW. Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Saf* 2003;26:65–79.
- [35] Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C, Vicaut E. Acute digitalis intoxication—is pacing still appropriate? *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:261–73.
- [36] Dally S, Alperovitch A, Lagier G, Bismuth C, Fournier E. Facteurs pronostiques de l'intoxication digitalique aiguë. *Nouv Presse Med* 1981;10:2257–60.
- [37] Hickey AR, Wenger TL, Carpenter VP, Tilson HH, Hlatky MA, Furberg CD, et al. Digoxin Immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:590–8.
- [38] Bismuth C, Gaultier M, Conso F. Aplasie médullaire après intoxication à la colchicine : 20 cas. *Nouv Presse Med* 1977;6:1625–9.
- [39] Sauder P, Kopferschmitt J, Jaeger A, Mantz JM. Hemodynamic studies in eight cases of acute colchicine poisoning. *Hum Toxicol* 1983;2:169–73.
- [40] Sessler CN. Theophylline toxicity: clinical features of 116 cases. *Am J Med* 1990;88:567–76.
- [41] Dawson AH, Whyte IM. The assessment and treatment of theophylline poisoning. *Med J Aust* 1989;15:471–81.
- [42] Dargan PI, Jones AL. Acetaminophen poisoning: an update for the intensivist. *Crit Care* 2002;6:108–10.

- [43] Lip GYH, Vale JA. Does acetaminophen damage the heart? *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34:145–7.
- [44] Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:3–20.
- [45] Rumack BH. Acetaminophen misconceptions. *Hepatology* 2004;40:10–5.
- [46] O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439–45.
- [47] Pereira LLMB, Langley PG, Hayllar KM, Tredger JM, Williams R. Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators. *Gut* 1992;33:98–102.
- [48] Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Crit Care Med* 2003;31:299–305.
- [49] Schmidt LE, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002;36:659–65.
- [50] Schmidt LE, Dalhoff K. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2005;41:26–31.
- [51] Schmidt LE. Age and paracetamol self-poisoning. *Gut* 2005;54:686–90.
- [52] Schmidt P, Caraccio T, Mofenson H. The mortality rate of salicylate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:639.
- [53] Chu J, Wang RY, Hill NS. Update in clinical toxicology. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:9–15.
- [54] Done AK. Aspirin overdosage: incidence, diagnosis, and management. *Pediatrics* 1978;62:890–7.
- [55] Renaut R, Benaissa A, Guerrier G, Gueye P, Mégarbane B, Alayrac L, et al. Score de Glasgow et pronostic des intoxications. *Rev SAMU* 2005;171–4.
- [56] Waters M, Nightingale P, Edwards JD. A critical study of the Apache II scoring system using earlier data collection. *Arch Intern Med* 1990;7:16–20.
- [57] Brett AS, Rothschild N, Gray R, Berry M. Predicting the clinical course of intentional drug overdose. Implications for use of intensive care unit. *Arch Intern Med* 1987;147:133–7.
- [58] McCarron MM, Schultze BW, Walberg CB, Thompson GA, Ansari A. Short acting barbiturate overdosage: correlation of Intoxication Score with serum barbiturate concentration. *JAMA* 1982;248:55–61.
- [59] 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.
- [60] Casey PB, Dexter EM, Michell J, Vale A. The prospective value of the IPC/EC/EAPCCT poisoning severity score in case of poisoning. *Clin Toxicol* 1998;36:215–7.