



Recommandations Formalisées d'Experts

Prise en charge des intoxications médicamenteuses et par drogues récréatives

RFE communes SRLF - SFMU

Société de Réanimation de Langue Française

Société Française de Médecine d'Urgence

Avec la participation de la Société de Toxicologie Clinique, la Société Française de Toxicologie Analytique et du Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques

Management of pharmaceutical and recreational drug intoxications

Auteurs : Bruno Mégarbane, Mathieu Oberlin, Jean-Claude Alvarez, Frederic Balen, Sébastien Beaune, Régis Bédry, Anthony Chauvin, Isabelle Claudet, Vincent Danel, Guillaume Debaty, Arnaud Delahaye, Nicolas Deye, Jean-Michel Gaulier, Francis Grossenbacher, Philippe Hantson, Frédéric Jacobs, Karim Jaffal, Magali Labadie, Laurence Labat, Jérôme Langrand, Frédéric Lapostolle, Philippe Le Conte, Maxime Maignan, Patrick Nisse, Philippe Sauder, Christine Tournoud, Dominique Vodovar, Sebastian Voicu, Pierre-Géraud Claret, Charles Cerf

Coordonnateurs d'experts

SRLF : Bruno Mégarbane, Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, INSERM UMRS-1144, Université de Paris, Paris, France ; bruno.megarbane@lrb.aphp.fr

SFMU : Mathieu Oberlin, Structure d'Urgences, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France; mathieu.oberlin@outlook.fr

Organisateurs

SRLF : Charles Cerf, Service de Réanimation Polyvalente, Hôpital Foch, 92150 Suresnes, France ; c.cerf@hopital-foch.org

SFMU : Pierre-Géraud Claret, Service d'Accueil des Urgences, CHU de Nîmes, 30029 Nîmes, France ; pierre.geraud.claret@gmail.com

Groupe d'experts de la SRLF (Société de Réanimation de Langue Française) :

Bruno Mégarbane (Paris), Régis Bédry (Bordeaux), Arnaud Delahaye (Rodez), Nicolas Deye (Paris), Philippe Hantson (Bruxelles), Frédéric Jacobs (Clamart), Karim Jaffal (Paris), Philippe Sauder (Strasbourg), Dominique Vodovar (Paris), Sebastian Voicu (Paris)

Groupe d'experts de la SFMU (Société Française de Médecine d'Urgence) :

Mathieu Oberlin (Strasbourg), Frederic Balen (Toulouse), Sébastien Beaune (Boulogne), Anthony Chauvin (Paris), Vincent Danel (Grenoble), Guillaume Debaty (Grenoble), Frédéric Lapostolle (Bobigny), Philippe Le Conte (Rennes), Maxime Maignan (Grenoble)

Groupe d'experts de la STC (Société de Toxicologie Clinique) :

Francis Grossenbacher (Reims), Magali Labadie (Bordeaux), Jérôme Langrand (Paris), Patrick Nisse (Lille), Christine Tournoud (Nancy)

Groupe d'experts de la SFTA (Société française de Toxicologie analytique)

Jean-Claude Alvarez (Garches), Jean-Michel Gaulier (Lille), Laurence Labat (Paris)

Expert du GFRUP (Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques) :

Isabelle Claudet (Toulouse)

Abréviations : CAP, centre antipoison ; ECG, électrocardiogramme ; ECMO, extracorporel membrane oxygenation ; EER, Epuration extrarénale ; ELI, émulsion lipidique ; GC/MS, chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse ; HRMS, spectrométrie de masse haute résolution ; LP, libération prolongée ; LC/MS/MS, chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem ; MDMA, 3,4-méthylène-dixoyméthamphétamine ; MS, spectrométrie de masse ; NPS, nouvelle substance psychoactive ; USC, unité de soins continus ; VA, veino-artérielle

Auteur pour correspondance :

Bruno Mégarbane, Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, INSERM UMRS-1144, Université de Paris, Paris, France ; bruno.megarbane@lrb.aphp.fr

Texte validé par les conseils d'administration de la SRLF (03/02/2020) et de la SFMU (05/05/2020).

Conflits d'intérêt :

Les auteurs suivants ne déclarent aucun conflit d'intérêt : Jean-Claude Alvarez, Frederic Balen, Sébastien Beaune, Régis Bédry, Charles Cerf, Pierre-Géraud Claret, Anthony Chauvin, Isabelle Claudet, Vincent Danel, Guillaume Debaty, Arnaud Delahaye, Nicolas Deye, Jean-Michel Gaulier, Francis Grossenbacher, Philippe Hantson, Frédéric Jacobs, Karim Jaffal, Magali Labadie, Laurence Labat, Jérôme Langrand, Philippe Le Conte, Bruno Mégarbane, Maxime Maignan, Patrick Nisse, Mathieu Oberlin, Philippe Sauder, Christine Tournoud, Dominique Vodovar, Sebastian Voicu, Frédéric Lapostolle déclare des relations d'intérêt avec Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Medtronic, Merck-Serono, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Serb et Teleflex.

Introduction

Les intoxications représentent très probablement l'une des premières causes d'admission dans les services d'urgences et de réanimation. Un nombre important de bouleversements épidémiologiques est survenu au cours des dix dernières années, avec notamment la crise américaine des overdoses aux opioïdes et la diffusion exponentielle des nouvelles drogues festives de synthèse appelées nouvelles substances psychoactives (NPS). Les méthodes analytiques de screening et de dosage ont aussi connu des progrès techniques majeurs, donnant désormais la possibilité au médecin en charge du patient intoxiqué d'obtenir un diagnostic de certitude dans un délai de plus en plus court.

La Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) et la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) ont souhaité, avec la participation de la Société de Toxicologie Clinique (STC) et du Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP), réviser les recommandations formalisées d'experts de 2005 sur les intoxications aiguës. L'objectif de ces recommandations était, en analysant le niveau des preuves de la littérature, de préciser la démarche diagnostique, l'orientation des patients et la prise en charge thérapeutique. En raison du très large champ des toxiques potentiellement en cause, il a été décidé de cibler par ces recommandations, les intoxications médicamenteuses et les drogues récréatives, en excluant l'intoxication éthylique et les intoxications par les produits chimiques. Il a aussi été souhaité couvrir par ces recommandations, toutes les structures d'urgence, du préhospitalier [régulation par le service d'aide médicale urgente (SAMU) et intervention sur place par un médecin ou par le service mobile d'urgence et de réanimation (SMUR)] à l'hôpital avec la structure des urgences et la réanimation. Aucune recommandation spécifique pour la pédiatrie n'a été retenue ; les particularités pédiatriques de présentation ou de prise en charge ont été précisées tout au long des recommandations, lorsque celles-ci existaient.

Que ce soit volontairement ou accidentellement, le risque d'exposition à un xénobiotique (ou substance étrangère au corps humain) est réel dans notre société moderne et peut parfois conduire à une intoxication grave, voire fatale. Nous définirons « *l'exposition* » par le fait d'avoir été en contact avec un xénobiotique, quelle qu'en soit la voie et « *l'intoxication* » par le fait que cette exposition ait été à l'origine de manifestations cliniques (somatiques et/ou psychiques), d'anomalies biologiques et/ou électrocardiographiques. Nous définirons la « *dose supposée* » d'une exposition comme celle alléguée par le patient lors de son interrogatoire ou celle annoncée par l'entourage ou les secouristes selon les déductions faites à la découverte du patient (blisters vides, par exemple) et la « *dose à potentiel toxique* », comme celle pouvant théoriquement conduire à l'apparition de manifestations toxiques, comme par

exemple une dose suprathérapeutique pour un médicament. Les recommandations ont veillé à bien distinguer les toxiques fonctionnels des toxiques lésionnels, pour le raisonnement clinique, l'approche pronostique et la priorisation du dosage et du type de traitements. Pour rappel, un toxique est dit *fonctionnel* s'il entrave transitoirement la fonction d'un organe et est à l'origine d'une intoxication dont la sévérité et l'évolution sont dépendantes de sa concentration au niveau de l'organe cible. Un toxique est dit, *lésionnel* s'il est à l'origine de lésions d'organe, dont la gravité dépend de la concentration maximale atteinte au niveau de cet organe cible et l'évolution indépendante des concentrations plasmatiques, avec un risque de troubles pouvant persister malgré l'élimination du toxique. Les recommandations ont également abordé les quatre volets usuels du traitement qu'il convient d'envisager devant tout patient intoxiqué ou suspect d'intoxication : les mesures symptomatiques, les antidotes (ou traitements spécifiques), la décontamination (visant à réduire la biodisponibilité du toxique) et les traitements d'épuration (visant à accroître l'élimination du toxique qui aurait déjà gagné le milieu intérieur). La notion d'antidote a été considérée avec un point de vue restrictif : elle a été limitée aux médicaments agissant, de façon bien établie, soit sur la toxicocinétique, soit sur la toxicodynamie et permettant de ce fait une amélioration du pronostic fonctionnel ou vital du patient intoxiqué.

Enfin ces recommandations ont été l'occasion de souligner le rôle des *centres antipoisons et de toxicovigilance* et l'importance des centres experts. Les centres antipoison sont des centres d'information sur les risques toxiques qui ont un rôle d'information auprès des professionnels de santé et du public, apportent une aide par téléphone au diagnostic, à la prise en charge et au traitement des intoxications et participent activement à la toxicovigilance. Les *centres experts* sont des structures d'urgence ou de réanimation disposant d'un savoir plus approfondi en toxicologie aiguë, pouvant disposer d'antidotes d'usage plus limité et/ou capables de déployer rapidement des thérapeutiques d'exception.

Méthode

Ces recommandations sont le résultat du travail d'un groupe d'experts réunis par la SRLF et la SFMU. L'agenda du groupe a été fixé en amont. Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini les questions à traiter avec les coordonnateurs. Il a ensuite désigné les experts en charge de chacune d'entre elles. Les questions ont été formulées selon un format PICO (Patient Intervention Comparison Outcome) après une première réunion du groupe d'experts.

L'analyse de la littérature et la formulation des recommandations ont ensuite été conduites selon la méthodologie GRADE (Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation). Un niveau de preuve a été défini pour chacune des références bibliographiques citées en fonction du type de l'étude. Ce niveau de preuve pouvait être réévalué en tenant compte de la qualité méthodologique de l'étude. Un niveau global de preuve était déterminé pour chaque critère de jugement en tenant compte des niveaux de preuve de chacune des références bibliographiques, de la cohérence des résultats entre les différentes études, du caractère direct ou non des preuves, et de l'analyse de coût (Tableau 1). Un niveau global de preuve « fort » permettait de formuler une recommandation « forte » (il faut faire, ne pas faire, ... GRADE 1+ ou 1-). Un niveau global de preuve « modéré », « faible » ou « très faible » aboutissait à l'écriture d'une recommandation « optionnelle » (il faut probablement faire ou probablement ne pas faire, ... GRADE 2+ ou 2-). Lorsque la littérature était inexistante ou insuffisante, la question pouvait faire l'objet d'une recommandation sous la forme d'un avis d'expert (les experts suggèrent ...). Les propositions de recommandations étaient présentées et discutées une à une. Le but n'était pas d'aboutir obligatoirement à un avis unique et convergeant des experts sur l'ensemble des propositions, mais de dégager les points de concordance et les points de divergence ou d'indécision. Chaque recommandation était alors évaluée par chacun des auteurs puis soumise à leurs cotations individuelles à l'aide d'une échelle allant de 1 (désaccord complet) à 9 (accord complet). La cotation collective était établie selon une méthodologie GRADE grid. Pour valider une recommandation sur un critère, au moins 50% des experts devaient exprimer une opinion qui allait globalement dans la même direction, tandis que moins de 20% d'entre eux exprimaient une opinion contraire.

Pour qu'une recommandation soit forte, au moins 70% des participants devaient avoir une opinion qui allait globalement dans la même direction. En l'absence d'accord fort, les recommandations étaient reformulées et, de nouveau, soumises à cotation dans l'objectif d'aboutir à un consensus. Enfin, seuls les avis d'experts ayant obtenu un accord fort pouvaient être retenus.

Champs des recommandations : huit champs ont été définis : 1) évaluation de la gravité et orientation initiale ; 2) conduite diagnostique et place des analyses toxicologiques ; 3) traitement symptomatique ; 4) décontamination ; 5) traitement épurateur ; 6) place des antidotes ; 7) spécificités liées aux intoxications par drogues récréatives ; et 8) particularités des intoxications aux cardiotropes. Une recherche bibliographique a été réalisée à partir des bases de données MEDLINE via PubMed et Cochrane. Pour être retenues dans l'analyse, les publications devaient être rédigées

en langue anglaise ou française. L'analyse a été centrée sur les données récentes selon un ordre d'appréciation allant des méta-analyses, essais randomisés aux études observationnelles.

Synthèse des résultats : le travail de synthèse des experts et l'application de la méthode GRADE ont abouti à 42 recommandations. Parmi les 42 recommandations formalisées, 6 ont un niveau de preuve élevé (GRADE 1+/-) et 6 un niveau de preuve faible (GRADE 2+/-). Pour 30 recommandations, la méthode GRADE ne pouvait pas s'appliquer, aboutissant à un avis d'experts. Après deux tours de cotation et des amendements, un accord fort a été obtenu pour l'ensemble des recommandations.

Champ 1 : Evaluation de la gravité et orientation initiale

Question 1.1 : Chez un patient suspect d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative, faut-il utiliser un score spécifique pour prédire sa gravité ?

RECOMMANDATION FORTE / GRADE 1- / ACCORD FORT

R 1.1 : A la régulation et lors du 1^{er} contact médical, en préhospitalier et en intra-hospitalier, il ne faut pas utiliser les scores Épidémiologie Toxicologie Clinique (ETC), Medical Priority Dispatch System (MPDS) et Poisoning Severity Score (PSS) chez un patient suspect d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative pour évaluer sa gravité.

Argumentaire : Lors de la régulation d'un appel téléphonique pour intoxication, l'utilisation du score ETC [1] ou du système de triage anglo-saxon « Medical Priority Dispatch System (MPDS) » n'est pas recommandée du fait d'une surévaluation (ETC) ou d'une sous évaluation (PDS) de la gravité [2]. Un score d'évaluation de la conscience (score de Glasgow, échelle Alert Verbal Pain Unresponsive), réalisé par un premier intervenant formé, pourrait être utile [3, 4]. En préhospitalier et aux urgences, aucun score de sévérité polyvalent [Simplified Acute Physiology Score (IGS ou SAPS), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)] n'a pu démontrer une valeur prédictive suffisante pour détecter précocement, à l'échelle individuelle, le risque de complications, de passage en réanimation ou de décès [1]. La complexité, la faible reproductibilité interindividuelle et

l'absence de validation du Poisoning Severity Score (PSS) limitent considérablement son utilisation en pratique courante. La mise au point d'un score de sévérité des intoxications performant semble être un objectif utopique. La variabilité des effets toxiques attendus, comme par exemple entre une intoxication aux benzodiazépines et une intoxication aux inhibiteurs calciques, limite la généralisation des scores. De plus, le risque lié à certaines intoxications spécifiques et moins fréquentes (chloroquine et metformine, par exemple) peut difficilement être appréhendé par un score de sévérité globale. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de règle de décision clinique permettant d'affirmer la bénignité d'une intoxication.

Question 1.2 : A la régulation, chez un patient suspect d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative, quels sont les critères devant amener à déclencher un moyen de secours médicalisé ?

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 1.2 : En pré-hospitalier, chez un patient suspect d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative, les experts suggèrent de déclencher un moyen de secours médicalisé en présence d'une défaillance neurologique, hémodynamique ou respiratoire. Dans les autres cas, le risque d'aggravation rapide en fonction du terrain, du délai par rapport à l'exposition et de la nécessité d'un éventuel traitement précoce doit être pris en compte pour décider de la médicalisation pré-hospitalière.

Argumentaire : Aucune étude de haut niveau de preuve n'a évalué les facteurs de risque devant conduire à la médicalisation pré-hospitalière des patients suspects d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative. Une seule étude française observationnelle [5] a évalué l'organisation de la prise en charge pré-hospitalière des intoxications. Les auteurs ont comparé l'orientation initiale pré-hospitalière du patient intoxiqué (structure des urgences, unité de soins continus (USC) ou réanimation) avec l'orientation finale hospitalière (structure des urgences, USC ou réanimation). Cette étude portait sur 2227 patients intoxiqués. La surestimation de la gravité du patient était associée à l'absence d'information toxicologique disponible et, dans une moindre mesure, à un âge plus jeune. La sous-estimation de la gravité était associée à l'ingestion d'antipsychotiques, d'anticonvulsivants et de cardiotropes. Des études observationnelles ainsi que des cas cliniques concluaient à l'intérêt possible de la médicalisation pré-

hospitalière des patients dans le cas de la nécessité d'injection d'un antidote ou d'intubation oro-trachéale, par exemple [6–10]. Dans les pays anglo-saxons, des études rapportent que la réalisation de gestes invasifs précoces en pré-hospitalier serait susceptible de diminuer la morbi-mortalité des patients intoxiqués [6, 11–13].

Question 1.3 : Chez un patient pris en charge en structure d'urgences (SMUR ou structure des urgences) suspect d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative, quels sont les critères d'admission en réanimation, en USC et/ou en réanimation-centre expert ?

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 1.3.1 : Pour les patients pris en charge en structure d'urgence, les experts suggèrent de proposer une admission en réanimation/USC en cas :

- de défaillance d'organe avérée (signes cliniques, biologiques, ou électrocardiographiques (ECG)) nécessitant une surveillance rapprochée et/ou une prise en charge spécifique ;
- d'exposition à tout médicament ou substance cardiotoxique en présence de tout signe objectif anormal (clinique, biologique ou ECG) ;
- d'exposition à tout médicament ou drogue à dose supposée toxique pouvant conduire à une défaillance d'organe (neurologique, cardiovasculaire et/ou respiratoire) et ce, même pour un patient peu ou pas symptomatique pris en charge dans un délai inférieur à 6 heures après l'exposition supposée (ou supérieur, si forme à libération prolongée).

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 1.3.2 : Les experts suggèrent de proposer d'emblée l'admission en centre expert en cas d'intoxication nécessitant le recours possible à une thérapeutique d'accès restreint (oxygénation extracorporelle par membrane (ECMO), technique d'épuration spécifique ou antidote à disponibilité réduite, par exemple).

Argumentaire : L'indication d'une admission dans une unité de soins critiques (réanimation, USC, voire réanimation-centre expert) repose sur des signes cliniques (toxidromes) et ECG, mais également sur un potentiel toxique lié à la nature du toxique, la dose et l'heure supposées d'exposition ainsi que sur le terrain du patient [14–16]. Les toxiques amenant le plus fréquemment à l'admission en réanimation sont les cardiotropes, de façon quasi systématique, et les psychotropes à risque de complications graves comme les antidépresseurs tricycliques ou les neuroleptiques [17–19]. L'apparition d'une défaillance d'organe, notamment respiratoire, neurologique ou hémodynamique nécessite le recours à une unité de réanimation ou une USC [20]. Des indications d'épuration extra-rénale (EER), basées parfois sur des valeurs de concentrations plasmatiques, existent pour certaines intoxications graves [21–23].

Un patient présentant un état de choc présumé toxique ou une intoxication avec des substances, comme les cardiotoxiques, dont la toxicité est reconnue comme sévère, nécessite une surveillance rapprochée, voire une approche thérapeutique agressive, rapide et multiple en cas d'apparition de symptômes. L'apparition d'un état de choc avec recours à des catécholamines (à doses croissantes) doit mener à une réflexion sur un transfert en centre expert disposant d'une assistance circulatoire (ECMO). En l'absence de réponse aux thérapeutiques conventionnelles lors d'un état de choc ou d'un arrêt cardiaque persistant d'origine toxique ou présumé toxique, plusieurs études ont suggéré une amélioration du pronostic grâce au recours à l'ECMO [24, 25].

Question 1.4 : Chez un patient présentant une exposition à un médicament ou drogue récréative et ayant bénéficié d'une évaluation médicale somatique initiale, quels sont les critères cliniques et/ou paracliniques qui autorisent une prise en charge en dehors d'un milieu permettant une surveillance médicale somatique ?

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 1.4 : Les experts suggèrent qu'il est possible de prendre en charge, en dehors d'un milieu permettant une surveillance médicale, un patient asymptomatique à la suite d'une exposition supposée médicamenteuse ou par drogue récréative, si les toxiques sont bien identifiés, de demi-vie courte, que les éventuels examens complémentaires justifiés par les propriétés du toxique (biologie, ECG) sont normaux et qu'une première évaluation psychiatrique a été réalisée en cas de contexte suicidaire.

Argumentaire : Une part importante des patients admis aux urgences pour intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative ne nécessite pas de surveillance somatique dans un secteur de court séjour. Cela représentait 83% dans une étude prospective écossaise [26] et 42% dans un travail rétrospectif anglais [27]. Le paracétamol était la molécule la plus fréquemment incriminée dans ces intoxications (39% et 42%, respectivement). Dans deux études françaises [17] et belges [28], les benzodiazépines étaient incriminées, respectivement, dans 78% et 51% des cas. Il n'était pas rapporté de retour à domicile, mais 30% de transferts directs en psychiatrie [17]. Il n'était pas noté de complications chez les patients non-admis. Ainsi, la non admission en secteur d'hospitalisation somatique semble possible et sûre après une évaluation clinique systématique, éventuellement associée à des examens complémentaires (ECG, biologie dont la paracétamolémie si indiquée) afin de vérifier que les conditions suivantes soient réunies : (1) toxique(s) bien identifié(s), ne provoquant pas d'effets graves ou lésionnels, à demi-vie courte et (2) examen clinique normal, à savoir paramètres vitaux normaux, patient vigilant et orienté et absence d'effet psychoactif résiduel. En présence d'un contexte suicidaire, une première évaluation psychiatrique doit être réalisée aux urgences avant une éventuelle sortie ou admission en psychiatrie.

Champ 2 : Conduite diagnostique et place des analyses toxicologiques

Question 2.1 : Chez un patient suspect d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative, l'appel à un centre antipoison (CAP) ou à un centre expert améliore-t-il la prise en charge ?

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 2.1 : Les experts suggèrent de solliciter l'avis d'un CAP et/ou d'un centre expert en cas d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative de gravité particulière ou complexe.

Argumentaire : Aucune étude de qualité suffisante ne permet de conclure quant à l'apport de telles ressources (CAP et centre expert) pour améliorer la prise en charge des patients intoxiqués par médicament ou drogue récréative, que ce soit en termes d'identification des toxiques ou de morbi-mortalité prévisible. Concernant l'identification du toxique suspect, il est à noter que : 1) les connaissances toxicologiques cliniques (toxidromes) maîtrisées par ces centres

peuvent permettre d'orienter vers la classe du toxique consommé [29] ; 2) comme dans d'autres pays [30], les CAP disposent, 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7, de la possibilité d'identifier des comprimés de médicaments commercialisés en France par des pharmaciens dédiés et formés ; et 3) les CAP/centres experts sont en relation avec des analystes pouvant identifier, au sein d'un conditionnement, l'éventuelle présence d'une substance toxique (comprimé, poudre ou liquide). Concernant la morbi-mortalité, il est à noter que : 1) le recours à un CAP pourrait entraîner une diminution de la durée d'hospitalisation (probablement en conseillant une sortie anticipée par rapport à celle envisagée sans recours au CAP) [31–33] ; et 2) les CAP/centres experts peuvent guider précocement les cliniciens sur l'indication des antidotes, les méthodes d'épuration des toxiques et les indications des techniques d'exception (ECMO). Plus de données sont, en revanche, disponibles concernant le rôle des CAP dans le recours aux structures de soins. Plusieurs études montrent que le recours à un CAP permet d'éviter un passage aux urgences, une hospitalisation ou la réalisation d'examens complémentaires inutiles lorsqu'il est contacté en pré-hospitalier, par les médecins ou directement par le public [32, 34–38]. De plus, le recours précoce d'un CAP/centre expert peut permettre l'orientation précoce d'un patient vers la structure de soin la plus adaptée (urgences, réanimation, disponibilité d'un antidote/dialyse/ECMO, ...). L'ensemble de ces études permet de penser que le recours à un CAP et/ou centre expert est utile pour optimiser la prise en charge en cas d'intoxication complexe ou de particulière gravité.

Question 2.2 : Chez un patient suspect d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative, la réalisation d'un screening systématique des principaux toxiques peut-elle améliorer la prise en charge ?

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 2.2 : En cas de suspicion d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative, les experts suggèrent de ne pas réaliser systématiquement de screening dans le but d'améliorer la prise en charge du patient. Cette recherche peut être réalisée dans un but informatif.

Argumentaire : Il n'existe aucune étude de bon niveau de preuve ayant évalué l'utilité d'un screening systématique chez les patients suspects d'intoxication. Les experts recommandent, devant un tableau clinique présumé toxique, d'utiliser une démarche clinique fondée sur les toxidromes et non sur les résultats non quantitatifs d'un screening

toxicologique dans le sang ou les urines. En effet, celui-ci ne permet pas de réaliser à lui seul un diagnostic, d'établir un pronostic, ni de surveiller la cinétique d'un ou plusieurs toxiques et de leurs métabolites [39–41]. Le screening urinaire fournit des informations complémentaires au screening sanguin, sur une fenêtre de détection plus importante ; mais en aucun cas, les résultats du screening urinaire ne peuvent être pris en compte pour l'interprétation du toxidrome présent au moment du prélèvement.

Le screening a un intérêt dans des situations particulières : lorsque le diagnostic clinique n'est pas établi, les examens complémentaires incompatibles avec l'anamnèse ou dans des situations de défaillance circulatoire ou de coma inexplicé. Tout screening toxicologique devrait néanmoins être systématiquement complété par une analyse toxicologique ciblée dans le sang, permettant la mesure des concentrations sanguines, valeurs les mieux corrélées avec la toxicité [42, 43]. Il peut être intéressant, pour mieux documenter les cas, de réaliser des prélèvements sanguins et urinaires à l'admission, voire de les répéter au cours de l'hospitalisation, pendant l'élimination du toxique. Une biothèque (prélèvements conservatoires sériques/plasmatisques ou urinaires) est toujours à envisager dès l'admission du patient quand l'étiologie n'est pas précise ou qu'il existe des signes de gravité [44].

Les screening utilisent deux types de méthodes recommandées (**Tableau 2**): (1) les méthodes à réponse rapide (immunologiques et enzymatiques), principalement pour les substances se dépistant uniquement dans les urines. Ces méthodes ont peu d'intérêt pour le dépistage des classes de médicaments, en raison d'un manque de spécificité et sensibilité. (2) Les méthodes avec réponse en moins de 24 heures, basées sur des techniques spécialisées (chromatographie liquide (ou gazeuse), avec différents types de détection en spectrométrie de masse (MS) et/ou en barrette de diodes) [45, 46]. Dans le sang, un screening avec approche semi-quantitative, peut être un outil de diagnostic intéressant au même titre qu'un dosage spécifique. L'apparition récente des technologies de MS en haute résolution est une réelle évolution technologique à l'origine de méthodes de screening non ciblées, seule solution technique à l'heure actuelle pour une identification de structure inconnue comme pour les NPS.

Question 2.3 : Chez un patient suspect d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative, un dosage des molécules déclarées ou identifiées permet-il d'améliorer une prise en charge ?

RECOMMANDATION FORTE / GRADE 1+ / ACCORD FORT

R 2.3.1 : Il faut réaliser un dosage des molécules supposées ingérées pour les intoxications au paracétamol, à l'acide acétylsalicylique, à l'acide valproïque, à la digoxine et au lithium.

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 2.3.2 : Les experts suggèrent de réaliser un dosage plasmatique ou sérique des molécules supposées ingérées en présence d'une situation complexe ou de particulière gravité, sur avis d'un centre expert.

Argumentaire : Le dosage de certains médicaments peut permettre d'optimiser la prise en charge, en posant l'indication d'une EER ou le recours à un antidote spécifique dont l'application ou la dose requise peuvent être concentration-dépendantes. Au cours des intoxications aiguës, le dosage n'a de sens que s'il est réalisé précocement et dans le sérum/plasma (**Tableau 3**). Ces dosages sont totalement automatisés pour le paracétamol, les salicylés, l'acide valproïque, la digoxine et même maintenant le lithium (électrodes spécifiques). Les résultats pourraient donc être obtenus dans un délai n'excédant pas les 120 minutes [47].

Pour l'intoxication par l'acide valproïque, une EER est recommandée en présence d'une concentration sérique supérieure à 1300 mg/L (voire > 900 mg/L, avec arrêt dès que celle-ci diminue entre 50 et 100 mg/L) [48]. Pour l'intoxication au lithium, la lithiémie permet, en fonction du type d'intoxication (aiguë *versus* aiguë sur chronique *versus* chronique), de la gravité du tableau neurologique et du degré de dysfonction rénale, de déterminer ou non l'intérêt d'une EER. Celle-ci est recommandée systématiquement pour une lithiémie supérieure à 4 mmol/L en association à des signes cliniques de gravité voire systématiquement si supérieure à 5 mmol/L [21]. Pour l'intoxication aux salicylés, une concentration sérique > 1000 mg/L à partir de H6 nécessite le recours à l'EER, quelle que soit la présentation clinique [22].

Pour l'intoxication par le paracétamol avec une dose supposée ingérée > 8 g (250 mg/kg avant 6 ans, et 150 mg/kg après 6 ans) et en l'absence de prises répétées, l'administration de N-acétylcystéine est guidée par l'interprétation de la paracétamolémie en fonction du délai écoulé depuis l'exposition, selon le nomogramme de Rumack & Matthew [49]. En cas de non-disponibilité de la N-acétylcystéine et en présence de concentrations extrêmement élevées (supérieure à 1000 mg/L ou à 700 mg/L en présence de signes de dysfonction mitochondriale), une EER peut être

envisagée, le paracétamol étant dialysable [50]. Enfin, pour l'intoxication aiguë ou chronique à la digoxine, prouvée par une concentration supérieure à 2,6 nmol/L et en présence d'un tableau clinique compatible, la concentration de digoxine permet de calculer la quantité de fragments Fab d'anticorps anti-digoxine à administrer (en neutralisation molaire ou semi-molaire) [51, 52].

Champs 3 : Traitement symptomatique

Question 3.1 : Chez un patient présentant une intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative, quels sont les critères d'intubation trachéale ?

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 3.1 : Dans les situations de défaillance hémodynamique, neurologique ou respiratoire (non réversibles par un antidote), les experts suggèrent le recours à une intubation trachéale avec induction à séquence rapide.

Argumentaire : Il n'existe aucune étude de bon niveau de preuve concernant les indications de l'intubation trachéale dans les intoxications médicamenteuses ou par drogues récréatives. Dans des études observationnelles, les intoxications associées à une intubation concernaient pour majorité, les hypnotiques, les antidépresseurs et les opioïdes [53, 54]. Par analogie avec ce qui est proposé pour les traumatisés crâniens, un score de Glasgow inférieur à 8 est souvent retenu comme indication d'intubation [4, 55, 56]. Pourtant, aucune étude ne permet de soutenir cette indication [57]. Le score de Glasgow ne permet ni de prédire l'abolition du réflexe de déglutition [58], ni celui du réflexe de toux [59]. Un score de Glasgow supérieur à 8 chez des patients intoxiqués ne permet pas non plus d'exclure la possibilité de survenue d'une pneumonie d'inhalation, dont le risque semble croître avec la baisse de la vigilance, dans plusieurs études observationnelles [60, 61]. D'autres facteurs semblent associés à la survenue d'une inhalation comme la position de l'intoxiqué [62], la nature du toxique [61], le pratique d'un lavage gastrique et l'administration de charbon activé, que le patient soit intubé ou non [63].

En dehors de la bradypnée au cours des intoxications par opioïdes, aucune étude observationnelle n'a porté sur l'intubation des patients présentant des signes de détresse respiratoire. D'après des revues de cas sur de petites

populations, lors des intoxications par salicylés, l'inhibition de l'alcalose respiratoire par l'intubation est à l'origine d'une majoration de l'acidémie [64].

Si une intubation est décidée, l'induction à séquence rapide est associée à un taux plus faible d'intubations difficiles et de mortalité chez les patients intoxiqués, quel que soit leur niveau de conscience [54, 65, 66].

Question 3.2 : Chez un patient présentant une intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative en état de choc, faut-il réaliser une évaluation hémodynamique et si oui, comment ?

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 3.2 : Chez un patient présentant une intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative en état de choc, les experts suggèrent de réaliser une évaluation hémodynamique en parallèle de l'évaluation clinique et biologique, et de la répéter en fonction de l'évolution. Les experts suggèrent d'utiliser les mêmes modalités que celles préconisées au cours des états de choc non toxiques.

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

Compte tenu de la diversité des types de choc, variant selon le toxique considéré, il est licite de proposer une conduite calquée sur la prise en charge standardisée des états de choc en général, puis de l'adapter au type de toxique incriminé [67–70]. L'exemple des intoxications par inhibiteurs calciques et médicaments à effet stabilisant de membrane, pouvant provoquer indifféremment choc vasoplégique, cardiogénique ou hypovolémique, semble pouvoir se généraliser à l'ensemble des toxiques [67, 71, 72]. L'association à d'autres étiologies responsables de choc et survenant lors d'intoxications, justifie également la présente recommandation.

Le remplissage vasculaire doit être considéré comme la première ligne de traitement du choc toxique, avant le recours aux cathécholamines. Ce point avait été aussi rappelé dans les recommandations internationales sur la prise en charge des intoxications par inhibiteurs calciques [72]. Dans des recommandations américaines de 2001 [73], les experts ont précisé qu'en raison d'un risque élevé d'arythmie ventriculaire induite par les fortes doses de cathécholamines parfois requises pour traiter certains chocs toxiques, un monitoring hémodynamique devait être systématique avec sélection attentive des thérapeutiques et titration des catécholamines. Il n'existe pas de recommandations quant à la technique de monitoring à utiliser préférentiellement ; néanmoins, l'échocardiographie, apparaît comme un outil utile, voire indispensable, pour la prise en charge du choc toxique [67, 74]. Si la plupart des patients ayant un choc toxique réfractaire ont de faibles résistances vasculaires systémiques, quelques patients présentent des résistances vasculaires élevées. Chez ces patients, un monitoring central de l'hémodynamique avec mesure des résistances vasculaires systémiques pourrait alors être préférable.

Champs 4 : Décontamination

Question 4.1 : Chez un patient suspect d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative, quand faut-il réaliser un lavage gastrique?

RECOMMANDATION OPTIONNELLE / GRADE 2- / ACCORD FORT

R 4.1.1 : Il ne faut probablement pas réaliser systématiquement un lavage gastrique chez un patient suspect d'ingestion médicamenteuse ou de drogue récréative.

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 4.1.2 : Les experts suggèrent de réaliser un lavage gastrique dans un délai inférieur à 1 heure, en l'absence de contre-indication et en cas d'ingestion d'une substance non carbo-adsorbable, à dose supposée toxique et à fort potentiel lésionnel.

Argumentaire : La décontamination active du tube digestif lors d'une ingestion de toxique est l'un des sujets les plus controversés. Le lavage gastrique continue d'être pratiqué, parfois de manière systématique, alors que son efficacité a été mise en doute depuis quelques décennies [75–77]. Une étude prospective, randomisée, contrôlée portant sur 876 patients ne trouvait aucune différence dans l'évolution clinique que le patient ait bénéficié ou non d'un lavage gastrique [76]. Ce manque d'efficacité a été rappelé dans la 10^{ème} conférence de consensus publiée en 1993 puis dans les deux « *position paper* » portant sur le lavage gastrique publiées par l'American Academy of Clinical Toxicology et l'European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists en 2004 puis en 2013 [78–80]. Cependant, ces conférences d'experts concluaient que le lavage gastrique pouvait être bénéfique pour le patient intoxiqué dans certaines conditions très encadrées [81]. Des études plus récentes concluent que la pratique du lavage gastrique n'améliore pas la morbi-mortalité de certaines intoxications [53, 82]. Plusieurs facteurs sont déterminants quant à l'efficacité du lavage gastrique : la nature du toxique et sa présentation (solubilité, vitesse d'absorption, liquide ou forme à libération prolongée), son effet sur la vidange gastrique, la quantité supposée ingérée et le délai entre l'ingestion et sa réalisation [23, 83, 84]. Quelques études ont suggéré que le lavage gastrique favoriserait le passage du contenu gastrique à travers le pylore, mais leurs résultats sont controversés [85]. Il est acquis que la récupération des comprimés reste incomplète [86]. Ainsi, expérimentalement, le pourcentage de toxique récupéré est inférieur à 40% quand le lavage est effectué dans les 20 minutes et chute autour des 10% à la 60^{ème} minute. Un contrôle endoscopique réalisé après le lavage gastrique confirme la présence de toxiques dans l'estomac de près de 70% de patients [87]. Dans une étude prospective portant sur 133 patients, le lavage gastrique n'a retiré en moyenne que 6,4% de la dose supposée ingérée et les auteurs ne retrouvaient aucune corrélation entre l'efficacité du lavage gastrique et la dose supposée ingérée ou le délai [88]. Chez l'enfant de moins de 6 ans, une attention particulière doit être portée à la décontamination digestive lorsqu'elle est indiquée, en raison du risque léthal lié à l'ingestion de certains toxiques, y compris pour une dose unitaire de la forme galénique de l'adulte [89].

La fréquence de survenue et la gravité des complications du lavage gastrique sont d'importance et la littérature est abondante sur le sujet : perforation œsophagienne ou gastrique, hémorragie digestive, pneumopéritoine, pneumothorax, intoxication à l'eau et hypernatrémie, hypothermie, œdème pulmonaire, pneumopathie d'inhalation, laryngospasme, tachycardie et troubles du rythme [53, 63, 90, 91]. L'ensemble des auteurs sont aussi unanimes quant aux contre-indications du lavage gastrique, celui-ci ne devant être pratiqué que par des équipes maîtrisant la technique

et pouvant intervenir efficacement en cas de complications. Les principales contre-indications retenues sont : l'existence d'un trouble de conscience (sans protection des voies aériennes par une intubation), l'ingestion d'une substance corrosive ou avec un fort risque d'inhalation (hydrocarbures, produits moussants), un risque d'hémorragie digestive, une défaillance hémodynamique ou respiratoire non stabilisée.

Question 4.2 : Chez un patient suspect d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative, faut-il administrer du charbon activé et si oui, de manière unique ou répétée ?

RECOMMANDATION OPTIONNELLE / GRADE 2- / ACCORD FORT

R 4.2.1 : Il ne faut probablement pas administrer de charbon activé de façon systématique à un patient suspect d'ingestion médicamenteuse ou par drogue récréative.

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 4.2.2 : Les experts suggèrent d'administrer une dose unique de charbon activé en l'absence de contre-indication et dans un délai inférieur à 1 heure après l'ingestion d'une substance carbo-adsorbable à dose supposée toxique.

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 4.2.3 : Les experts suggèrent de réserver l'administration de doses répétées de charbon activé à l'ingestion d'un médicament à libération prolongée ou d'une substance ayant un cycle entéro-hépatique marqué en cas de dose supposée toxique ou d'intoxication potentiellement grave.

Argumentaire : Le charbon activé est une forme hautement poreuse de carbone avec une surface de 950 à 2000 m²/g capable d'adsorber les substances d'un poids moléculaire compris entre 100 et 1000 daltons. Les études chez les volontaires sains ont montré que le charbon activé était capable d'adsorber certaines substances toxiques présentes dans le tractus gastro-intestinal permettant de limiter leur absorption et leur biodisponibilité [92, 93] ou d'augmenter leur élimination. Pour la plupart des intoxications, les doses ingérées sont faibles, les effets cliniques limités et le risque

de décès faible [94]. L'administration de charbon doit donc être considérée lorsqu'il existe un risque toxique avéré et si une quantité significative de toxique est encore présente dans le tube digestif [95, 96].

Une dose unique de charbon peut limiter l'absorption d'un toxique carbo-adsorbable, à condition d'être administrée le plus rapidement possible après l'ingestion et idéalement dans l'heure, son efficacité diminuant avec le temps [92, 95]. Cependant, ce délai semble très restrictif car, d'une part, il est rare que les patients soient admis aussi rapidement et, d'autre part, certaines études ont montré un bénéfice du charbon jusqu'à 4 heures après l'ingestion de toxiques en grande quantité, en termes de diminution des concentrations sériques et de limitation des effets toxiques [97, 98]. L'administration de charbon peut donc être envisagée au delà de ce délai d'une heure, au cas par cas [92, 95].

Les études randomisées sur l'efficacité du charbon activé en comparaison avec une prise en charge symptomatique seule ou une autre technique de décontamination digestive sont de faible niveau de preuve [96, 99]. Son administration devrait donc être réservée aux intoxications potentiellement graves en complément du traitement symptomatique, même si les études cliniques n'ont pas permis de mettre en évidence un bénéfice en terme de durée de séjour et de mortalité [94, 100, 101].

L'adsorption du toxique par le charbon étant saturable, la dose communément recommandée est celle correspondant à un ratio de 10 :1 entre la quantité de charbon administrée et celle du toxique ingéré, soit une dose de 25 à 100 g chez l'adulte et 1 g/kg chez l'enfant [92, 95].

L'administration répétée de charbon activé peut prévenir l'absorption des toxiques lorsque celle-ci est différée dans le temps [102] et peut en augmenter l'élimination, en adsorbant les toxiques diffusant de la circulation sanguine vers la lumière digestive et interrompant le cycle entéro-hépatique ou entéro-entérique [95, 97, 98]. L'intérêt de cette technique a été démontré, en termes de diminution de la demi-vie d'élimination, pour un nombre limité de molécules dont la carbamazépine, la théophylline, la dapsons, la quinine, le phenobarbital [102–104]. L'administration répétée de charbon peut être considérée en association à l'EER dans certaines indications [103]. L'administration de doses multiples en comparaison à une dose unique pourrait influencer sur la durée de séjour [104]. La dose recommandée, après la première administration, est de 12,5 g/h (équivalent à 50 g/4h et 10 à 25 g/4h chez l'enfant).

Le charbon activé est contre-indiqué si les voies aériennes ne sont pas protégées, en cas de chirurgie récente, d'absence d'intégrité du tube digestif et d'ileus. Le charbon a une grande disponibilité, un coût faible et une iatrogénie faible. Les complications sont rares [105]. Les études randomisées n'ont pas mis en évidence de différence significative entre dose unique et multiple, en terme de survenue de vomissements ou de pneumonie d'inhalation [100, 101]. Cependant la compliance des patients est moins bonne pour les doses multiples [106].

Question 4.3 : Chez un patient suspect d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative, faut-il effectuer une accélération du transit intestinal (whole bowel irrigation) et si oui quand et comment ?

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 4.3 : Les experts suggèrent de discuter l'indication d'une irrigation intestinale en cas d'ingestion d'une substance non carbo-adsorbable ou à libération prolongée et présentant un risque vital potentiel (notamment lésionnel) ou en cas d'ingestion de packs de substances illicites (body-packing), en tenant compte du rapport bénéfice/risque. L'avis d'un centre expert ou d'un CAP reste souhaitable.

Argumentaire : L'irrigation intestinale totale (terme anglo-saxon : whole bowel irrigation), utilisant de grandes quantités de polyéthylène glycol pour vider le tube digestif de son contenu est considérée comme une technique alternative d'épuration digestive, pouvant être réalisée en cas d'ingestion de médicaments à libération prolongée, produits non carboadsorbables, ou packs digestifs de drogues illicites [107]. Elle améliorerait l'élimination des toxiques comme le suggèrent quelques études réalisées chez l'animal [108] ou le volontaire sain [109, 110] (avec la diminution des concentrations plasmatiques et l'augmentation de la clairance corporelle totale).

Sur la base de données de la littérature ne s'appuyant que sur des études rétrospectives non contrôlées, il n'existe à ce jour aucune preuve démontrant l'efficacité de la décontamination digestive par irrigation intestinale totale sur l'évolution clinique d'un patient intoxiqué. Les études disponibles concernent des cas de bodypacking de substances illicites (cocaïne, héroïne, cannabis [111, 112]), des cas d'intoxications par médicaments à libération prolongée [113] ou par des substances non carbo-adsorbables (fer, lithium) [107, 114]. Par ailleurs, quelques rapports ont fait état de

complications potentiellement graves liées à l'utilisation de cette procédure (troubles digestifs, anaphylaxie, détresse respiratoire, décès) [115–119]. Aussi, son indication éventuelle doit être soigneusement pesée en termes de balance bénéfique/risque au cours d'une intoxication.

Champs 5 : Traitements épurateurs

Question 5.1 : Chez un patient suspect d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative, dans quels cas faut-il pratiquer une hémodialyse pour augmenter la clairance du toxique ?

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 5.1 : Les experts suggèrent le recours à une épuration extra-rénale afin d'augmenter la clairance du toxique et/ou prévenir les complications en cas d'intoxications graves par lithium, metformine, salicylés, phénobarbital, acide valproïque ou théophylline. La technique d'hémodialyse intermittente doit être privilégiée. L'avis d'un centre expert ou d'un CAP reste souhaitable.

Argumentaire : Les manifestations cliniques d'une intoxication volontaire ou accidentelle par une substance médicamenteuse ou drogue récréative sont la conséquence d'une multitude de facteurs qui incluent les propriétés intrinsèques du produit toxique, la dose, la formulation, le mode d'exposition, la co-ingestion d'autres toxiques, mais également l'état de santé préalable du patient [120]. Actuellement, en dépit de ce large éventail de facteurs, la mortalité par intoxication des patients admis aux urgences ou en réanimation est faible, en raison de l'efficacité des traitements de support des fonctions vitales qui prennent largement le pas sur les antidotes ou les techniques d'élimination (incluant l'hémodialyse). Dès lors, l'indication d'une hémodialyse pour une intoxication donnée doit se poser en tenant compte de différents arguments [21, 22, 103, 121–123]. Il faut initialement évaluer le risque lié à l'exposition en termes de morbi-mortalité, en se basant sur les propriétés du toxique et sur une mesure de l'exposition, en appréciant la dose maximale ingérée et dans certains cas la concentration plasmatique (voir question 2.3). Ensuite, se pose la question de la prévention ou de la réversibilité de la toxicité par un antidote. L'indication d'un traitement par épuration extra-rénale se discute chez un patient qui présente des manifestations cliniques sévères ou risque de

les développer, malgré un traitement de support ou spécifique bien conduit, en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques. Le choix de l'hémodialyse sera d'abord guidé par certains critères physicochimiques du toxique pouvant conditionner la capacité de la technique à modifier la toxicocinétique, dont le poids moléculaire (idéalement inférieur à 500 Da), le volume de distribution (idéalement inférieur à 1 L/kg), le taux de liaison aux protéines plasmatiques (idéalement inférieur à 60%) et la clairance endogène (idéalement inférieure à 4 ml/min/kg). Cependant, même si l'hémodialyse peut significativement modifier la cinétique du toxique, les conséquences attendues sur la toxicodynamie (réduction de mortalité, de morbidité ou du nombre et de la gravité des complications) ne sont pas pour autant automatiques. Ainsi, le nombre de molécules candidates à la technique est limité. La littérature scientifique est quasi totalement représentée par des observations cliniques isolées ou des séries limitées de cas, ce qui limite le niveau de preuve. Les études cinétiques, souvent incomplètes, ne permettent pas de répondre effectivement à la question d'un gain net sur la clairance de différents toxiques. En tenant compte de leurs propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques, il paraît licite de discuter une EER au cours des intoxications graves par lithium, metformine, salicylés, phénobarbital, acide valproïque et théophylline [21–23, 48, 103, 120, 123, 124]. L'indication tiendra compte de la clairance rénale du patient. Pour tous les autres toxiques, une décision au cas par cas devra être prise, en tenant compte des facteurs énumérés ci-dessus.

Question 5.2 : Chez un patient suspect d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative, dans quels cas faut-il pratiquer une technique d'épuration extracorporelle autre que l'hémodialyse pour augmenter la clairance ?

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 5.2 : Les experts suggèrent de ne pas recourir à une technique d'épuration extracorporelle autre que l'hémodialyse intermittente (ou à débit continu) pour augmenter la clairance des toxiques chez les patients intoxiqués par médicament(s) ou drogue(s) récréative(s).

Argumentaire :

De manière théorique, en comparaison avec l'hémodialyse et en considérant des substances ayant un faible volume de distribution, 1) l'hémofiltration permettrait d'éliminer des substances de poids moléculaire plus élevé (jusqu'à 25 kDa *versus* 15 kDa pour l'hémodialyse) ; 2) l'hémoperfusion, la dialyse à l'albumine et les échanges plasmatiques permettraient d'éliminer les substances fortement liées à l'albumine (> 80%) et/ou de haut poids moléculaires pour l'hémoperfusion (25 à 50 kDa) et les échanges plasmatiques (> 50 kDa) ; 3) l'exsanguinotransfusion permettraient d'éliminer les substances fortement liées aux érythrocytes [120, 125]. Néanmoins, à ce jour, il n'existe aucune preuve scientifique d'une meilleure efficacité de ces techniques en termes de clairance du toxique ou de diminution de la gravité du tableau clinique ou de la morbi-mortalité. L'utilisation de ces techniques d'épuration extracorporelle n'est en fait rapportée dans la littérature qu'au travers de cas ou de séries de cas [125–129]. Aucune de ces méthodes n'a été comparée prospectivement (sauf dans une étude de qualité faible pour l'hémoperfusion) avec l'hémodialyse ou l'absence d'utilisation d'épuration extracorporelle. De plus, elles sont associées à des difficultés techniques de mise en œuvre, à un coût élevé, à une accessibilité difficile et parfois à une iatrogénie importante [125, 130]. L'ensemble de ces éléments suggère, en l'absence d'un protocole de recherche, qu'il n'y a pas lieu de pratiquer une technique d'épuration extracorporelle autre que l'hémodialyse pour augmenter la clairance des toxiques chez les patients intoxiqués par médicament ou drogue récréative. Il convient néanmoins de préciser pour les toxiques dialysables que : 1) en cas d'indisponibilité d'une hémodialyse intermittente et/ou d'un état hémodynamique extrêmement précaire, la réalisation d'une épuration extra-rénale continue constitue une alternative acceptable à l'hémodialyse intermittente [131], et 2) la réalisation d'une épuration extra-rénale continue après une hémodialyse intermittente permettrait de limiter « un effet rebond » pour certains toxiques dialysables hydrophiles dont la vitesse de redistribution plasmatique est inférieure à la vitesse d'élimination du toxique par hémodialyse intermittente (lithium, dabigatran) [120, 132, 133].

En cas d'administration de Fab anti-digoxine chez un patient insuffisant rénal anurique, les experts suggèrent qu'il n'y a pas lieu de réaliser une EER à visée toxicologique quelle qu'en soit la modalité. Il n'existe en effet aucune preuve chez ces patients, pour lesquels la demi-vie d'élimination du complexe Fab-digoxine est augmentée, ni qu'il puisse y avoir une dissociation du complexe Fab-digoxine entraînant un rebond des concentrations de digoxine libre [134]. Chez les patients intoxiqués par le fer et recevant un traitement par déféroxamine, les experts suggèrent qu'il n'y a pas lieu de réaliser une EER systématique à visée toxicologique en cas d'insuffisance rénale anurique. En effet, bien

que la déféroxamine et la ferrioxamine (fer chélaté) soient dialysables, il n'y a pas de toxicité propre rapportée de la ferrioxamine dans la littérature et il n'y a pas de données rapportant une toxicité accrue de la déféroxamine en cas d'insuffisance rénale.

Question 5.3 : Chez un patient suspect d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative, dans quels cas faut-il pratiquer une diurèse alcaline pour augmenter la clairance ?

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 5.3 : Les experts suggèrent d'induire une diurèse alcaline pour augmenter la clairance des salicylés en cas d'intoxication symptomatique.

Argumentaire : L'alcalinisation des urines, essentiellement par le biais de la perfusion de bicarbonate de sodium, consiste en l'obtention d'un pH urinaire supérieur à 7,5 qui favorise la forme ionisée des acides faibles. Les membranes cellulaires sont plus perméables aux composés sous leur forme non ionisée qu'ionisée. La rétrodiffusion des lumières tubulaires rénales vers le sang est donc diminuée pour les formes ionisées d'un xénobiotique. L'alcalinisation des urines augmente donc, en théorie, l'élimination des acides faibles.

Le salicylate, filtré par le rein, est réabsorbé par le tubule distal, la quantité réabsorbée diminuant avec l'augmentation du pH urinaire [135]. De nombreux travaux ont étudié l'effet de l'alcalinisation urinaire au cours des intoxications à l'acide acétylsalicylique. Leur pertinence est, toutefois, très modeste en raison des biais méthodologiques majeurs (séries descriptives observationnelles, caractérisation imprécise des populations, mise en œuvre de traitements associés, quantification imprécise ou peu spécifique des concentrations de salicylés, conséquences cliniques non évaluées notamment). Trois d'entre eux méritent néanmoins d'être individualisés. Dans une étude en cross-over chez six volontaires sains après prise orale de 1,5 g de salicylate de sodium, Vree et al. [136] ont comparé les effets respectifs de l'acidification et de l'alcalinisation des urines [137]. Cette dernière entraînait de manière significative une baisse de la demi-vie d'élimination et une augmentation de la clairance totale. En comparant seize patients modérément intoxiqués et traités par hydratation orale (pH urinaire, $6,1 \pm 0,4$) à six patients traités par hydratation et alcalinisation

intraveineuse (pH urinaire, $8,1 \pm 0,5$), Prescott et al. [138] ont montré que ce second type de traitement permettait une augmentation de la clairance rénale des salicylés et une diminution significative de leur demi-vie. Cet effet de l'élévation du pH urinaire était également retrouvé par Morgan et al. [139] lors de la comparaison indirecte de deux séries de patients aux pH urinaires moyens et extrêmes de 6,60 [6,00-7,05] et 7,88 [7,60-8,00], respectivement. Plusieurs cas cliniques concluaient aussi à l'intérêt de l'alcalinisation [140–142]. Ainsi, malgré leur faible niveau de qualité, plusieurs travaux confirment l'augmentation de l'élimination urinaire du salicylate par alcalinisation des urines. Ces résultats ont été considérés à plusieurs reprises comme suffisants pour préconiser l'alcalinisation urinaire comme traitement de première intention adéquat dans les intoxications par salicylés ne nécessitant pas le recours à l'hémodialyse [135, 142, 143].

Champs 6 : Place des antidotes

Question 6.1 : Chez un patient présentant un coma et/ou une insuffisance respiratoire avec suspicion d'une intoxication par benzodiazépines et/ou opioïdes compliquée, faut-il recourir au traitement par antidote ou à l'intubation ventilation mécanique ?

RECOMMANDATION OPTIONNELLE / GRADE 2+ / ACCORD FORT

R 6.1.1 : Il faut probablement utiliser le flumazénil chez un patient présentant un coma supposé par surdosage en benzodiazépines lorsque son état nécessite une intubation/ventilation mécanique, afin de l'éviter. L'utilisation du flumazénil est contre-indiquée en cas de co-intoxication avec un produit pro-convulsivant ou en cas d'un antécédent connu d'épilepsie.

RECOMMANDATION FORTE / GRADE 1+ / ACCORD FORT

R 6.1.2 : Il faut utiliser la naloxone chez le patient présentant un coma supposé par surdosage en opioïdes lorsque son état nécessite une intubation/ventilation mécanique, afin de l'éviter.

Argumentaire : L'utilisation du flumazénil chez un patient présentant un coma supposé lié au surdosage par une benzodiazépine a, avant tout, une valeur diagnostique, limitant le recours aux gestes invasifs diagnostiques ou thérapeutiques [145]. Il permet de limiter le recours à l'intubation en améliorant l'état de vigilance des patients authentiquement intoxiqués par benzodiazépines [146, 147]. Ses effets secondaires majeurs, à savoir la survenue d'un trouble du rythme ventriculaire ou d'une crise convulsive tonico-clonique, sont rares et principalement rencontrés lors de co-intoxications par antidépresseurs tricycliques ou chez les patients présentant une consommation chronique élevée de benzodiazépines [148, 149]. L'utilisation du flumazénil requiert donc un monitoring continu du patient. Il n'existe aucune étude comparant l'utilisation du flumazénil à l'intubation trachéale en termes de survenue d'une pneumonie d'inhalation. Aussi, si l'indication d'intubation persiste malgré l'utilisation du flumazénil, elle ne peut être différée. La posologie du flumazénil en titration de 0,1 mg toutes les 30 secondes jusqu'à obtention d'un réveil avant relai en intraveineux continu au pousse seringue à une posologie horaire égale à la dose de titration avec surveillance en USC semble sûre [148, 149]. Le réveil obtenu par titration doit permettre d'obtenir un état de vigilance compatible avec une ventilation efficace et la protection des voies aériennes.

La mortalité par overdose en opioïdes est croissante aux USA [150] et à moindre échelle en Europe [151]. Elle touche une population jeune. Il n'existe aucune étude randomisée comparant l'utilisation de la naloxone à l'intubation trachéale dans le coma lié aux opioïdes. Cependant, la mortalité dans l'overdose par morphinomimétique est nulle après utilisation de naloxone, dans de nombreuses cohortes de qualité [152–154]. Son utilisation permet le réveil du patient intoxiqué, la reprise d'une fréquence respiratoire supérieure à 15 mouvements/min (chez l'adulte) et le retour au domicile de patients intoxiqués quelques heures après le début de leur prise en charge [153, 154]. La posologie utilisée en titration est de 0,04 mg (0,01 mg/kg chez l'enfant) toutes les 60 secondes jusqu'à obtention d'un réveil. Sa durée d'action courte (20 à 30 minutes) ne permet habituellement de couvrir que le pic d'effet de l'héroïne et de la morphine à libération immédiate [150]. Un relai en intraveineux continu en pousse seringue avec une dose horaire égale à la demi-dose de titration doit donc être proposé en cas d'intoxication par un autre opioïde (notamment la méthadone) ou un opioïde à libération prolongée [150] et indique alors l'hospitalisation en USC. L'efficacité de la naloxone est contestée dans l'intoxication à la buprénorphine [155, 156] et son utilisation doit être prudente dans l'intoxication au tramadol car il existe une question non résolue quant à la majoration ou non du risque convulsif. Les

effets indésirables de la naloxone sont rarissimes et d'imputabilité incertaine, en dehors du risque de syndrome de sevrage en cas d'injection non titrée [150, 157].

Question 6.2 : Chez un patient suspect d'intoxication au paracétamol, dans quelles circonstances faut-il administrer la N-acétylcystéine ? Et faut-il guider le traitement par le nomogramme ?

RECOMMANDATION FORTE / GRADE 1+ / ACCORD FORT

R 6.2.1 : Il faut administrer la N-acétylcystéine en cas d'ingestion unique d'heure connue, si la paracétamolémie réalisée après la 4^{ème} heure post-ingestion est au-delà de la ligne de toxicité hépatique selon le nomogramme de Rumack & Matthew (ligne des 150 mg/L à la 4^{ème} heure).

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 6.2.2 : Les experts suggèrent d'administrer systématiquement la N-acétylcystéine en cas de forte suspicion d'ingestion de paracétamol à doses toxiques sans interpréter la paracétamolémie (sur le nomogramme de Rumack & Matthew), dans les cas suivants :

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

Argumentaire : Depuis 1979, la N-acétylcystéine est l'antidote reconnu de l'intoxication au paracétamol [158, 159]. Une seule étude randomisée a comparé en 1991 la N-acétylcystéine à un placebo chez des sujets présentant une insuffisance hépatique après intoxication au paracétamol et montré un meilleur taux de survie avec la N-acétylcystéine [160]. Depuis, de nombreuses séries de cas et d'études observationnelles ont confirmé son efficacité [161, 162]. Pour des raisons éthiques, aucune étude randomisée ne paraît envisageable pour déterminer l'utilité de l'administration de N-acétylcystéine dans les intoxications au paracétamol.

Bien que n'ayant jamais été étayée par des études randomisées, l'utilisation du nomogramme de Rumack & Matthew est largement répandue dans le monde pour déterminer l'indication du traitement par N-acétylcystéine suite à l'ingestion unique d'une surdose de paracétamol [161]. Le seuil de traitement varie selon les pays [163, 164]. Le seuil défini en France et dans la quasi-totalité des autres pays occidentaux (à l'exception du Royaume-Uni et du Danemark) est de 150 mg/L à la quatrième heure post-ingestion [165]. Des données récentes rétrospectives suggèrent qu'il existe des intoxications possiblement létales à des seuils inférieurs à 150 mg/L [166, 167]. En attendant de nouvelles études, portant en particulier sur de nouveaux biomarqueurs, il ne convient pas de modifier le seuil de traitement.

Outre l'ingestion unique à dose toxique, d'autres situations sont particulièrement à risque. Des ingestions répétées de paracétamol à dose toxique ou des ingestions uniques vues tardivement sont associées à un mauvais pronostic d'après deux études observationnelles [168, 169]. Les sujets avec une hépatopathie sous-jacente (y compris une stéatose), un alcoolisme chronique ou un traitement inducteur des cytochromes P450 sont plus à risque de toxicité [170, 171]. Dans ces situations à risque, la décision d'administrer la N-acétylcystéine à titre préventif doit être plus large, sans s'appuyer nécessairement sur le nomogramme de Rumack & Matthew.

La recherche actuelle porte sur des modalités simplifiées d'administration de la N-acétylcystéine [172, 173]. Une étude randomisée a montré qu'un protocole simplifié permettait de diminuer la fréquence des effets secondaires de la N-acétylcystéine [174], sans pouvoir se prononcer sur son efficacité par manque de puissance. Deux études observationnelles récentes ont amené des résultats similaires [175, 176]. En l'état actuel des connaissances et en attendant des études de non-infériorité, le schéma dit de Prescott doit être privilégié (150 mg/kg en une heure - dose de charge - suivis de 50 mg/kg en quatre heures puis de 100 mg/kg sur 16 heures par voie veineuse) [158]. Il y a de très fortes chances qu'un protocole simplifié puisse être prochainement recommandé.

Question 6.3 : Chez un patient présentant une intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative, quand faut-il administrer un antidote (si celui-ci existe) ?

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 6.3.1 : Lorsqu'un antidote existe, les experts suggèrent de ne pas l'administrer de manière systématique.

RECOMMANDATION OPTIONNELLE / GRADE 2+ / ACCORD FORT

R 6.3.2 : En cas d'exposition à un toxique fonctionnel, il faut probablement administrer un antidote en présence de signes de gravité.

RECOMMANDATION OPTIONNELLE / GRADE 2+ / ACCORD FORT

R 6.3.3 : En cas d'exposition à une dose toxique d'un toxique lésionnel il faut probablement administrer un antidote selon ses modalités spécifiques (Tableau 4), de préférence avant l'apparition des lésions tissulaires.

Argumentaire : Les antidotes sont des médicaments capables de modifier la cinétique et/ou les effets du toxique et dont l'administration apporte un bénéfice clinique au patient intoxiqué [177]. L'indication d'un antidote doit être guidée par la connaissance de la durée d'action du toxique et de l'antidote, du bénéfice escompté et du risque iatrogène de l'antidote [178]. Les antidotes ont des mécanismes d'action différents modifiant, pour certains, la toxicocinétique et, pour d'autres, la toxicodynamie, les deux mécanismes étant parfois intriqués. Ceci explique que les objectifs attendus de l'administration d'un antidote peuvent varier et que le délai utile d'administration de l'antidote soit fonction de son mécanisme d'action. Ainsi pour les toxiques lésionnels (paracétamol, par exemple), l'antidote devrait être employé avant l'atteinte organique, sous peine de voir son efficacité et son intérêt amoindris voire annulés [179].

L'appui des CAP est utile pour décider de l'indication et des modalités d'administration d'un antidote, connaître sa disponibilité, ses modalités, son éventuelle réadministration, et pour programmer un suivi de son efficacité et de ses effets secondaires [180–182]. Il est fortement souhaitable que les professionnels de santé signalent à un CAP les intoxications ayant nécessité l'administration d'un antidote rare et/ou coûteux [183]. Les études de bon niveau de preuve portant sur l'utilisation des antidotes sont rares. En raison du risque vital encouru, leur utilisation semble cependant justifiée. Le **tableau 4** résume les principaux antidotes disponibles en France et leurs indications respectives. Ce tableau n'est pas exhaustif, le recours à un CAP devant une intoxication grave et/ou un toxique peu connu peut permettre d'envisager d'autres antidotes non listés dans ce tableau.

Champs 7 : Spécificités liées aux intoxications par les drogues récréatives

Question 7.1 : Chez un patient suspect d'intoxication par drogue récréative, quels sont les éléments cliniques et paracliniques (hors analyse toxicologique) de gravité ?

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 7.1 : Chez un patient suspect d'intoxication par drogue récréative, les experts suggèrent de rechercher des signes cliniques de gravité et de réaliser des examens paracliniques guidés par le ou les types de drogues consommées (Tableau 5).

Argumentaire : La gravité d'une intoxication par drogues récréatives peut être liée aux effets du toxique ou aux complications non spécifiques de l'intoxication. L'évaluation initiale du pronostic d'une intoxication par drogue récréative doit tenir compte des caractéristiques du ou des toxiques consommés, de la dose supposée utilisée, de la formulation, des comorbidités de l'intoxiqué, du délai de prise en charge ainsi que de la survenue de complications. Le clinicien doit tenir compte de l'association des drogues consommées en raison de l'existence d'effets additifs ou synergiques. La présentation initiale asymptomatique du patient ne préjuge en rien d'un pronostic favorable. Il n'y a pas de relation directe entre la profondeur d'un coma présumé toxique et le pronostic final de l'intoxication en réanimation. En raison de l'identification difficile des toxiques incriminés et de leur imputabilité incertaine en cas de consommation multiple, peu d'études se sont intéressées aux critères prédictifs de morbi-mortalité des intoxications par drogues récréatives. Le **tableau 5** résume, pour chaque classe, les symptômes ainsi que les signes de gravité clinique et biologique à rechercher précocement.

Question 7.2 : Chez un patient présentant une intoxication par drogue récréative, l'identification analytique systématique permet-elle d'optimiser la prise en charge, d'améliorer le pronostic et/ou de mettre en place des actions préventives de santé publique ?

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 7.2.1 : Les experts suggèrent que l'identification analytique systématique (en particulier des NPS); ne permet pas d'optimiser la prise en charge.

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 7.2.2 : Les experts suggèrent que l'identification analytique systématique (en particulier des NPS) soit réalisée dans le cadre de réseau d'alerte.

Argumentaire : Bien qu'il n'y ait pas dans la littérature d'étude clinique ayant pour objectif la réponse à la question posée, les données disponibles suggèrent que l'identification analytique de la drogue récréative lors de la prise en charge ne présente qu'un intérêt limité et n'est généralement pas utilisable en routine compte tenu de l'inadéquation de l'urgence avec le délai de rendu du résultat [184–188]. Par contre, l'identification *a posteriori* est utile à la compréhension de la symptomatologie observée, et par la connaissance acquise, participe à l'amélioration des soins [186, 189], du traitement médical (en particulier, sur le plan addictologique [190, 191]) et à la mise en place d'actions préventives [192, 193]. Sur le plan épidémiologique, cette identification permet d'alimenter les données éparses et pas toujours actualisées [194], et constitue le support d'un système d'alerte précoce des substances émergentes [186, 195, 195]. La classification et les principaux effets des NPS sont décrits dans l'encadré et les figures 1 et 2.

Question 7.3 : En cas d'intoxication aux NPS, l'utilisation de traitements spécifiques modifient-ils le pronostic du patient ?

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 7.3 : Les experts suggèrent d'administrer la cyproheptadine en cas d'hyperthermie attribuable au toxique chez un patient présentant une intoxication par NPS (notamment par cathinones) en association au traitement symptomatique.

Argumentaire : A la suite de l'usage d'une NPS psychostimulante ou hallucinogène, le tableau toxique associe des signes adrénergiques (tachycardie, hypertension, agitation, mydriase), d'encéphalopathie (confusion, hallucinations),

des signes sérotoninergiques (myoclonies, fièvre) et/ou de défaillance d'organe [196–199]. Le risque de complication neurologique (coma, convulsions, accident vasculaire) est majeur; mais il existe aussi un risque de défaillance cardiovasculaire, respiratoire, rénal (nécrose tubulaire par rhabdomyolyse, néphrite tubulo-interstitielle avec les cannabinoïdes halogénés), hépatique et/ou hématologique (coagulation intravasculaire disséminée, hémorragies par contamination des cannabinoïdes de synthèse avec des raticides antivitaminiques K) [200, 201]. A la suite de la consommation d'une NPS qui déprime le système nerveux central, un syndrome opioïde est observé, même si des atypies ont été rapportées (tachycardie, hypertension, insuffisance rénale) [202]. La durée des manifestations dépend de la demi-vie d'élimination de la substance, souvent allongée à dose élevée et en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique. Il n'est cependant pas aisé d'identifier le toxique responsable en se basant uniquement sur les toxidromes, ce qui souligne le rôle de l'analyse toxicologique spécialisée.

La prise en charge est généralement effectuée aux urgences et plus rarement en réanimation. Elle est basée sur les mesures symptomatiques associant réhydratation, sédation par benzodiazépines ou neuroleptiques en cas d'agitation, traitements anticonvulsivants en cas d'épilepsie, antiémétiques en cas de syndrome d'hyperémésis lié aux cannabinoïdes, intubation trachéale si trouble de conscience ou défaillance vitale, oxygénation au masque ou ventilation mécanique si insuffisance respiratoire, remplissage et catécholamines si insuffisance circulatoire. L'épuration extrarénale permet de traiter les troubles hydro-électrolytiques menaçants mais non d'accélérer l'élimination du toxique. L'hyperthermie maligne et la toxicité sérotoninergique grave peuvent requérir un refroidissement par voie externe voire une curarisation après sédation et ventilation mécanique. L'administration orale ou intragastrique de cyproheptadine (antagoniste sérotoninergique des récepteurs 5HT-2A et 5HT-2C) est recommandée en cas d'hyperthermie attribuable à la drogue (schéma typique : 12 mg en dose de charge puis 4-8 mg /6-8 h) ; mais son bénéfice, par analogie à son intérêt dans le syndrome sérotoninergique de la 3,4-méthylène-dioxyméthamphétamine (MDMA), est uniquement basé sur des cas cliniques [203]. La place du dantrolène n'est pas établie. La dépression neuro-respiratoire induite par les NPS opioïdes semble réversible par la naloxone, même si des doses plus élevées ont pu être nécessaires pour éviter l'intubation trachéale [202]. Récemment, la capsaïcine en application locale a été rapportée comme utile pour traiter un syndrome d'hyperémésis lié aux cannabinoïdes et résistant aux antiémétiques habituels [204].

Champs 8 : Particularités des intoxications aux cardiotropes

Question 8.1 : Chez un patient suspect d'intoxication par cardiotrope, faut-il administrer un antidote et si oui lequel ?

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 8.1.1 : Les experts suggèrent d'administrer un antidote chez tout patient suspect d'intoxication par cardiotrope présentant un critère de gravité clinique ou pronostique, selon les modalités propres à chaque molécule (Tableau 6).

RECOMMANDATION FORTE / GRADE 1+ / ACCORD FORT

R 8.1.2 : En cas d'hypotension artérielle d'origine toxique, il faut effectuer en 1^{ère} intention un remplissage vasculaire.

RECOMMANDATION FORTE / GRADE 1+ / ACCORD FORT

R 8.1.3 : Au cours du choc toxique, il faut administrer une catécholamine en cas d'échec du remplissage vasculaire.

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R8.1.4 : En cas d'état de choc toxique, en l'absence d'évaluation hémodynamique, les experts suggèrent l'utilisation en première intention de la noradrénaline ou de l'adrénaline en fonction de la présentation clinique et du toxique en cause.

Argumentaire : L'atropine augmente la fréquence cardiaque par action sur les récepteurs anticholinergiques muscariniques et réactive l'adénylate cyclase (voie ne faisant pas intervenir les récepteurs bêta-adrénergiques). L'atropine est proposée en première intention lors d'une bradycardie toxique isolée par bêtabloqueurs ou antagonistes calciques [71, 72, 205–207]. L'accélération de la fréquence cardiaque après une dose unique d'atropine rend peu probable le diagnostic d'intoxication grave. *A contrario*, son inefficacité rend compte d'un blocage adrénergique complet, signifiant la nécessité de recourir à d'autre(s) antidote(s). L'atropine est administrée par bolus

de 0,5 mg IVD (0,02 mg/kg, maximum 1mg chez l'enfant), répété toutes les 3 à 5 minutes sans dépasser la dose de 1,5 mg, pour un objectif de fréquence cardiaque > à 60 /min.

L'isoprénaline est un agoniste non sélectif des récepteurs adrénergiques bêta-1/bêta-2. Il n'existe pas d'étude clinique randomisée, contrôlée concernant l'utilisation de l'isoprénaline dans la prévention ou le traitement des torsades de pointe d'origine toxique. Le risque de torsade de pointe en cas d'allongement du QT peut être estimé au plus juste par la correction de Rautaharju du QT mesuré [$QTc_{RTH} = QT * (120 + \text{fréquence cardiaque}) / 180$] ou à l'aide d'un nomogramme [208–211].

Les inhibiteurs des canaux sodiques dits à effet stabilisant de membrane incluent de multiples molécules. L'élargissement des QRS sur l'ECG permet d'identifier cet effet toxique et de poser l'indication d'une thérapie par bicarbonate de sodium hypertonique [212–214]. Les données expérimentales suggèrent une efficacité cumulée de l'alcalinisation et de l'apport de sodium hypertonique [215]. Il n'existe pas d'étude clinique contrôlée randomisée confirmant l'efficacité clinique et l'amélioration du pronostic des patients par ce traitement. En d'élargissement du QRS (QRS \geq 120 ms) avec ou sans hypotension, il est proposé d'administrer initialement un bolus de 1 à 2 mL/kg de bicarbonate de sodium hypertonique à 8,4% (sans dépasser 250 ml par administration chez les enfants de poids inférieur à 20 kg) en veillant à contrôler la kaliémie.

Les données expérimentales montrent des effets chronotropes et inotropes (catécholamine-like) variables du glucagon [216, 217]. Le plus souvent le glucagon n'est pas utilisé seul mais en association avec d'autres catécholamines [71]. Il est recommandé d'injecter, chez l'adulte, 5 à 10 mg en dose bolus sur 1 à 2 min (chez l'enfant, 0,05-0,15 mg/kg – maximum 1 mg). L'efficacité sur la fréquence cardiaque et/ou la pression artérielle doit être mesurée dans les minutes qui suivent. Si efficace, le bolus doit être relayé en débit continu de 10 mg/h (0,1 mg/kg/h chez l'enfant) en perfusion continue.

L'insulinothérapie euglycémique est proposée lors des intoxications par antagonistes calciques et bêtabloqueurs. Il n'existe pas d'étude randomisée, contrôlée confirmant son efficacité; mais de nombreux cas ou séries montrent son efficacité sur l'hémodynamique [218–224]. L'insuline est initialement administrée en bolus à 1 UI/Kg puis en débit continu à la dose d'1 UI/Kg/h. L'efficacité, constatée sur la stabilisation hémodynamique qui peut apparaître en quelques minutes ou nécessiter plusieurs heures [225]. En l'absence d'efficacité initiale, le débit d'insuline peut être

augmenté par palliers jusqu'à 10 UI/Kg/h [223].

Au cours des intoxications par antagonistes calciques, il semble intuitif qu'une supplémentation en calcium puisse être considérée comme un antidote ; mais les données ne reposent que sur des cas cliniques [226]. Une seule étude observationnelle rapporte une bonne efficacité sur la pression artérielle moyenne [227]. Le chlorure de calcium devrait être préféré au gluconate de calcium, car pour un même volume administré, la quantité de calcium délivrée est trois fois plus importante. L'administration se fait par bolus de 10 mL de chlorure de calcium à 10% toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à 50 mL. Celle-ci peut se poursuivre en continu au débit de 10 mL/h. La calcémie ionisée doit être surveillée pour ne pas excéder 2 mmol/L.

Les fragments Fab des anticorps anti-digitalique représentent le traitement de choix pour réverser les signes cardiaques et non cardiaques des intoxications sévères aux digitaliques. Leur utilisation a permis de baisser la mortalité de 20-30% à 5-8% [51, 228]. La quantité de Fab à administrer est basée sur des critères de gravité ou de mauvais pronostic.

A l'inverse des chocs non-toxiques où l'utilisation des catécholamines est relativement codifiée avec de nombreuses études à l'appui [69, 229], il n'existe pas d'études randomisées contrôlées pour les catécholamines dans le choc toxique. Si l'on compare l'efficacité clinique des différentes catécholamines, l'adrénaline semble être la plus efficace, suivie de la noradrénaline [230]. Le choix initial peut être orienté par la clinique : l'adrénaline est à préférer pour un choc avec fréquence cardiaque abaissée ou trouble de conduction à l'ECG, la noradrénaline pour un choc avec fréquence cardiaque accélérée [231]. Le **tableau 6** résume les principaux antidotes et leurs indications au cours des intoxications par cardiotropes.

Question 8.2 : Chez un patient présentant une intoxication par cardiotrope, faut-il administrer une émulsion lipidique (ELI) et si oui selon quelles modalités ?

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 8.2.1 : Les experts suggèrent de ne pas administrer une ELI en cas d'intoxication par cardiotrope en l'absence de signe de gravité clinique ou de mauvais pronostic.

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 8.2.2 : Les experts suggèrent d'administrer une ELI au cours d'une intoxication par un anesthésique local avec signes de gravité en complément des mesures de réanimation.

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 8.2.3 : Les experts suggèrent de ne pas administrer une ELI en cas d'intoxication par un cardiotrope non liposoluble.

RECOMMANDATION OPTIONNELLE / GRADE 2+ / ACCORD FORT

R 8.2.4 : Il faut probablement administrer une ELI, après échec des mesures de réanimation standard, en cas d'intoxication par un cardiotrope liposoluble mettant en jeu le pronostic vital immédiat dans l'attente du recours à l'ECMO.

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 8.2.5 : Les experts suggèrent de ne pas administrer d'ELI en prévention d'une possible aggravation.

Argumentaire : La littérature sur les ELI est caractérisée par une hétérogénéité des résultats et des protocoles d'administration (délai d'administration, dose, durée) et la présence de biais méthodologiques rendant le niveau de preuve faible. Lors d'un surdosage systémique aux anesthésiques locaux (notamment à la bupivacaïne), les effets bénéfiques d'une administration d'ELI rapportés dans les études expérimentales, confirmés par des cas cliniques et confrontés à la balance bénéfice/risque permettent de recommander leur administration en complément des mesures de réanimation standards [232, 233].

Fondée sur la théorie du « siphon lipidique » démontré dans des études pharmacocinétiques [263, 264], la littérature a été enrichie de multiples cas cliniques rapportant le succès des ELI en cas d'intoxication par des molécules lipophiles

(coefficient de partition octanol/eau ou logP > 2 ; exemples : vérapamil, diltiazem, propranolol, amitriptyline, bupropion, haloperidol) [265]. Cependant, au vu du faible niveau de preuve, du bénéfice déjà établi pour d'autres thérapeutiques (insuline euglycémique, bicarbonate de sodium molaire, assistance circulatoire) et des effets secondaires des ELI, ces dernières ne peuvent être proposées qu'après échec des autres thérapeutiques [237–239].

Plusieurs types d'ELI et de protocoles d'administration sont disponibles, sans données comparatives [240]. Aucune étude ne permet de préciser la posologie optimale, la durée d'administration et l'ordre d'initiation. Dans l'attente d'études complémentaires de qualité, les ELI sont administrées selon le protocole le plus fréquemment utilisé au cours des intoxications aux anesthésiques locaux (Intralipid® 20%, bolus de 1,5 mL/kg suivi d'une perfusion de 0,25 mL/kg/min), après échec des thérapeutiques conventionnelles et poursuivies jusqu'à résolution des signes de gravité ou jusqu'à la dose maximale admise de 10 mL/kg [240]. Aucune étude ne permet de préconiser l'administration des ELI plutôt que d'autres thérapeutiques. Par conséquent, les ELI ne doivent pas retarder le recours aux thérapeutiques établies comme l'assistance circulatoire ni le transfert de ces patients dans un centre expert [241].

Question 8.3 : Chez un patient présentant une intoxication par cardiotrope avec état de choc ou arrêt cardiaque, faut-il avoir recours à l'assistance circulatoire et si oui selon quelles modalités ?

RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

R 8.3 : Les experts suggèrent de mettre en place une assistance circulatoire par ECMO veino-artérielle (VA) afin d'améliorer la survie chez des patients intoxiqués par cardiotropes, en arrêt cardiaque réfractaire ou en état de choc réfractaire au traitement pharmacologique.

Argumentaire : Il n'existe pas d'étude prospective randomisée concernant le rôle de l'ECMO-VA dans le traitement de la défaillance circulatoire des patients intoxiqués par cardiotropes. Une étude rétrospective a analysé un groupe de patients traités par ECMO-VA versus un groupe contrôle. Elle a montré une meilleure survie dans le groupe traité avec ECMO-VA et en analyse multivariée a retrouvé le traitement par ECMO-VA comme un des facteurs indépendants de survie [24]. D'autres études rétrospectives non contrôlées ont montré une survie des patients intoxiqués par

cardiotropes et traités avec ECMO-VA entre 25% et 75% [242–247]. Une étude de registre a montré une amélioration des paramètres hémodynamiques et métaboliques des patients intoxiqués par cardiotoxique sous ECMO-VA [248]. Une étude récente a montré que 50% des patients intoxiqués traités par ECMO-VA implantée par voie chirurgicale présentaient une ischémie de la jambe canulée alors que celle-ci n'était observée que chez 16,9% des patients ayant bénéficié d'une ECMO-VA pour arrêt cardiaque ou choc cardiogénique d'autres étiologies [249]. Aucune étude n'a analysé spécifiquement les complications neurologiques, hémodynamiques ou respiratoires. Aucune étude n'a précisé les indications et les critères d'initiation du traitement par ECMO-VA, les patients traités par ECMO-VA étant en général soit en arrêt circulatoire soit en choc réfractaire. Une revue de la littérature concernant la prise en charge des intoxications par inhibiteurs calciques a retrouvé un faible niveau de preuve en faveur de l'utilisation de l'ECMO-VA [71]. Les recommandations pour la prise en charge des intoxications par inhibiteurs calciques considèrent que l'ECMO-VA peut être utilisée en cas de choc réfractaire dans des centres experts [72].

Références:

1. Studnek JR, Thestrup L, Blackwell T, Bagwell B, (2012) Utilization of prehospital dispatch protocols to identify low-acuity patients. *Prehosp Emerg Care* 16: 204–209
2. Ebrahimi K, Vaisi Raigani AA, Jalali R, Rezaei M, (2018) Determining and Comparing Predictive and Intensity Value of Severity Scores - "Sequential Organ Failure Assessment Score," "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation 4," and "Poisoning Severity Score" - in Short-Term Clinical Outcome of Patients with Poisoning in an ICU. *Indian J Crit Care Med* 22: 415–421
3. Grmec Š, Gašparovic V, (2001) Comparison of APACHE II, MEES and Glasgow Coma Scale in patients with nontraumatic coma for prediction of mortality. *Crit Care* 5: 19–23
4. Chan B, Gaudry P, Grattan-Smith TM, McNeil R, (1993) The use of Glasgow Coma Scale in poisoning. *J Emerg Med* 11: 579–582
5. Maignan M, Richard A, Debaty G, Pommier P, Viglino D, Loizzo F, Timsit J-F, Hanna J, Carpentier F, Danel V, (2015) Intentional drug poisoning care in a physician-manned emergency medical service. *Prehosp Emerg Care* 19: 224–231
6. Montassier E, Le Conte P, (2012) Aspiration pneumonia and severe self-poisoning: about the necessity of early airway management. *J Emerg Med* 43: 122–123
7. Bourgeois B, Incagnoli P, Hanna J, Tirard V, (2005) [Nerium oleander self poisoning treated with digoxin-specific antibodies]. *Ann Fr Anesth Reanim* 24: 640–642
8. Salazar J, Zubiaur O, Azkunaga B, Molina JC, Mintegi S, (2017) [Prehospital management of acute childhood poisoning in Spain]. *Emergencias* 29: 178–181

9. Gonzva J, Prunet B, Deniel C, Benner P, Toppin F, Brun PM, (2013) Early antidote use associated with noninvasive ventilation in prehospital treatment of methadone intoxication. *Am J Emerg Med* 31: 448.e5–6
10. Ould-Ahmed M, Drouillard I, Savio C, Baud FJ, Migliani R, Michel A, (1999) Intoxications aiguës prises en charge par un service mobile d'urgence et de réanimation Description rétrospective de 361 cas. *Réanimation Urgences* 8: 93–97
11. Woolf AD, Erdman AR, Nelson LS, Caravati EM, Cobaugh DJ, Booze LL, Wax PM, Manoguerra AS, Scharman EJ, Olson KR, Chyka PA, Christianson G, Troutman WG, American Association of Poison Control Centers, (2007) Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 45: 203–233
12. Kerr D, Kelly A-M, Dietze P, Jolley D, Barger B, (2009) Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. *Addiction* 104: 2067–2074
13. Knowlton A, Weir BW, Hazzard F, Olsen Y, McWilliams J, Fields J, Gaasch W, (2013) EMS runs for suspected opioid overdose: implications for surveillance and prevention. *Prehosp Emerg Care* 17: 317–329
14. Manini AF, Hoffman RS, Stimmel B, Vlahov D, (2015) Clinical risk factors for in-hospital adverse cardiovascular events after acute drug overdose. *Acad Emerg Med* 22: 499–507
15. Manini AF, Nair AP, Vedanthan R, Vlahov D, Hoffman RS, (2017) Validation of the Prognostic Utility of the Electrocardiogram for Acute Drug Overdose. *J Am Heart Assoc.* doi: 10.1161/JAHA.116.004320
16. Manini AF, Nelson LS, Skolnick AH, Slater W, Hoffman RS, (2010) Electrocardiographic predictors of adverse cardiovascular events in suspected poisoning. *J Med Toxicol* 6: 106–115
17. Beaune S, Juvin P, Beauchet A, Casalino E, Megarbane B, (2016) Deliberate drug poisonings admitted to an emergency department in Paris area - a descriptive study and assessment of risk factors for intensive care admission. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20: 1174–1179
18. Novack V, Jotkowitz A, Delgado J, Novack L, Elbaz G, Shleyfer E, Barski L, Porath A, (2006) General characteristics of hospitalized patients after deliberate self-poisoning and risk factors for intensive care admission. *European journal of internal medicine* 17: 485–9
19. Deliberate Drug Poisoning with Slight Symptoms on Admission: Are there Predictive Factors for Intensive Care Unit Referral? A three-year Retrospective Study - Maignan - 2014 - Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology - Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcpt.12132>. Accessed 17 Sep 2019
20. Brandenburg R, Brinkman S, de Keizer NF, Kesecioglu J, Meulenbelt J, de Lange DW, (2017) The need for ICU admission in intoxicated patients: a prediction model. *Clin Toxicol (Phila)* 55: 4–11
21. Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PI, Friesen M, Gosselin S, Hoffman RS, Lavergne V, Nolin TD, Ghannoum M, EXTRIP Workgroup, (2015) Extracorporeal Treatment for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 875–887
22. Juurlink DN, Gosselin S, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS, EXTRIP Workgroup, (2015) Extracorporeal Treatment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup. *Ann Emerg Med* 66: 165–181
23. Vodovar D, Balkhi SE, Curis E, Deye N, Mégarbane B, (2016) Lithium poisoning in the intensive care unit: predictive factors of severity and indications for extracorporeal toxin removal to improve outcome. *Clinical Toxicology* 54: 615–623

24. Masson R, Colas V, Parienti J-J, Lehoux P, Massetti M, Charbonneau P, Saulnier F, Daubin C, (2012) A comparison of survival with and without extracorporeal life support treatment for severe poisoning due to drug intoxication. *Resuscitation* 83: 1413–1417
25. Mégarbane B, Leprince P, Deye N, Résière D, Guerrier G, Rettab S, Théodore J, Karyo S, Gandjbakhch I, Baud FJ, (2007) Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest. *Intensive Care Med* 33: 758–764
26. Cook R, Allcock R, Johnston M, (2008) Self-poisoning: current trends and practice in a U.K. teaching hospital. *Clin Med (Lond)* 8: 37–40
27. Prescott K, Stratton R, Freyer A, Hall I, Le Jeune I, (2009) Detailed analyses of self-poisoning episodes presenting to a large regional teaching hospital in the UK. *Br J Clin Pharmacol* 68: 260–268
28. Hendrix L, Verelst S, Desruelles D, Gillet J-B, (2013) Deliberate self-poisoning: characteristics of patients and impact on the emergency department of a large university hospital. *Emerg Med J* 30: e9
29. Rasimas JJ, Sinclair CM, (2017) Assessment and Management of Toxidromes in the Critical Care Unit. *Crit Care Clin* 33: 521–541
30. Spiller HA, Griffith JRK, (2009) Increasing burden of pill identification requests to US Poison Centers. *Clin Toxicol (Phila)* 47: 253–255
31. Vassilev ZP, Marcus SM, (2007) The impact of a poison control center on the length of hospital stay for patients with poisoning. *J Toxicol Environ Health Part A* 70: 107–110
32. Friedman LS, Krajewski A, Vannoy E, Allegretti A, Wahl M, (2014) The association between U.S. Poison Center assistance and length of stay and hospital charges. *Clin Toxicol (Phila)* 52: 198–206
33. Galvão TF, Silva MT, Silva CD, Barotto AM, Gavioli IL, Bucarechi F, Atallah AN, (2011) Impact of a poison control center on the length of hospital stay of poisoned patients: retrospective cohort. *Sao Paulo Med J* 129: 23–29
34. Bier SA, Borys DJ, (2010) Emergency medical services' use of poison control centers for unintentional drug ingestions. *Am J Emerg Med* 28: 911–914
35. Blizzard JC, Michels JE, Richardson WH, Reeder CE, Schulz RM, Holstege CP, (2008) Cost-benefit analysis of a regional poison center. *Clin Toxicol (Phila)* 46: 450–456
36. Jackson BF, McCain JE, Nichols MH, Slattery AP, King WD, Losek JD, (2012) Emergency department poisoning visits in children younger than 6 years: comparing referrals by a regional poison control center to referrals by other sources. *Pediatr Emerg Care* 28: 1343–1347
37. LoVecchio F, Curry S, Waszolek K, Klemens J, Hovseth K, Glogan D, (2008) Poison control centers decrease emergency healthcare utilization costs. *J Med Toxicol* 4: 221–224
38. Tak CR, Malheiro MC, Bennett HKW, Crouch BI, (2017) The value of a poison control center in preventing unnecessary ED visits and hospital charges: A multi-year analysis. *Am J Emerg Med* 35: 438–443
39. Tijdink JK, van den Heuvel J, Vasbinder EC, van de Ven PM, Honig A, (2011) Does on-site urine toxicology screening have an added diagnostic value in psychiatric referrals in an emergency setting? *Gen Hosp Psychiatry* 33: 626–630
40. Limited utility of routine drug screening in trauma patients. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10798509>. Accessed 17 Sep 2019
41. Schiller MJ, Shumway M, Batki SL, (2000) Utility of Routine Drug Screening in a Psychiatric Emergency Setting. *PS* 51: 474–478

42. Wu AHB, McKay C, Broussard LA, Hoffman RS, Kwong TC, Moyer TP, Otten EM, Welch SL, Wax P, (2003) National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Recommendations for the Use of Laboratory Tests to Support Poisoned Patients Who Present to the Emergency Department. *Clinical Chemistry* 49: 357–379
43. Compagnon P, Danel V, Goullé J-P, (2006) Place des analyses toxicologiques. *Réanimation* 15: 370–373
44. Maurer HH, (2010) Perspectives of liquid chromatography coupled to low- and high-resolution mass spectrometry for screening, identification, and quantification of drugs in clinical and forensic toxicology. *Ther Drug Monit* 32: 324–327
45. van den Ouweland JMW, Kema IP, (2012) The role of liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the clinical laboratory. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 883–884: 18–32
46. Wu AHB, Colby J, (2016) High-Resolution Mass Spectrometry for Untargeted Drug Screening. *Methods Mol Biol* 1383: 153–166
47. Vaubourdolle M, Alvarez J-C, Barbé F, Beaudeau J-L, Boissier E, Caillon H, Chatron P, Joly-Guillou M-L, Mailloux A, Tournays M-H, (2018) Critical care testing: SFBC recommendations in 2018. *Ann Biol Clin (Paris)* 76: 23–44
48. Ghannoum M, Laliberté M, Nolin TD, MacTier R, Lavergne V, Hoffman RS, Gosselin S, EXTRIP Workgroup, (2015) Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 53: 454–465
49. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT, (1979) Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J* 2: 1097–1100
50. Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS, Extrip Workgroup, (2014) Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 52: 856–867
51. Lapostolle F, Borron SW, Verdier C, Arnaud F, Couvreur J, Mégarbane B, Baud F, Adnet F, (2008) Assessment of digoxin antibody use in patients with elevated serum digoxin following chronic or acute exposure. *Intensive Care Med* 34: 1448–1453
52. Chan BSH, Buckley NA, (2014) Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 52: 824–836
53. Beauchamp GA, Hendrickson RG, Hatten BW, Toxicology Investigators Consortium (ToxIC), (2016) Endotracheal Intubation for Toxicologic Exposures: A Retrospective Review of Toxicology Investigators Consortium (ToxIC) Cases. *J Emerg Med* 51: 382-388.e11
54. Hua A, Haight S, Hoffman RS, Manini AF, (2017) Endotracheal Intubation after Acute Drug Overdoses: Incidence, Complications, and Risk Factors. *J Emerg Med* 52: 59–65
55. Cosgrove JF, Gascoigne AD, (1999) Inadequate assessment of the airway and ventilation in acute poisoning. A need for improved education? *Resuscitation* 40: 161–164
56. Heard K, Bebarta VS, (2004) Reliability of the Glasgow Coma Scale for the emergency department evaluation of poisoned patients. *Hum Exp Toxicol* 23: 197–200
57. Adnet F, Baud F, (1996) Relation between Glasgow Coma Scale and aspiration pneumonia. *The Lancet* 348: 123–124
58. Moulton C, Pennycook A, Makower R, (1991) Relation between Glasgow coma scale and the gag reflex. *BMJ* 303: 1240–1241

59. Moulton C, Pennycook AG, (1994) Relation between Glasgow coma score and cough reflex. *The Lancet* 343: 1261–1262
60. Christ A, Arranto CA, Schindler C, Klima T, Hunziker PR, Siegemund M, Marsch SC, Eriksson U, Mueller C, (2006) Incidence, risk factors, and outcome of aspiration pneumonitis in ICU overdose patients. *Intensive Care Med* 32: 1423–1427
61. Isbister GK, Downes F, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM, (2004) Aspiration pneumonitis in an overdose population: frequency, predictors, and outcomes. *Crit Care Med* 32: 88–93
62. Adnet F, Borron SW, Finot MA, Minadeo J, Baud FJ, (1999) Relation of body position at the time of discovery with suspected aspiration pneumonia in poisoned comatose patients. *Crit Care Med* 27: 745–748
63. Liisanantti J, Kaukoranta P, Martikainen M, Ala-Kokko T, (2003) Aspiration pneumonia following severe self-poisoning. *Resuscitation* 56: 49–53
64. Stolbach AI, Hoffman RS, Nelson LS, (2008) Mechanical ventilation was associated with acidemia in a case series of salicylate-poisoned patients. *Acad Emerg Med* 15: 866–869
65. Adnet F, Minadeo JP, Finot MA, Borron SW, Fauconnier V, Lapandry C, Baud FJ, (1998) A survey of sedation protocols used for emergency endotracheal intubation in poisoned patients in the French prehospital medical system. *Eur J Emerg Med* 5: 415–419
66. Adnet F, Borron SW, Finot M-A, Lapandry C, Baud FJ, (1998) Intubation Difficulty in Poisoned Patients: Association with Initial Glasgow Coma Scale Score. *Academic Emergency Medicine* 5: 123–127
67. Deye N, Megarbane B, Baud F, (2009) Insuffisance circulatoire aiguë toxique. In: *Insuffisance circulatoire aiguë*. Elsevier SAS, pp 549–88
68. Antonelli M, Levy M, Andrews PJD, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, Meduri GU, Moreno RP, Putensen C, Stewart T, Torres A, (2007) Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. *Intensive Care Med* 33: 575–590
69. Lévy B, Bastien O, Bendjelid K, Cariou A, Chouihed T, Combes A, Mebazaa A, Mégarbane B, Plaisance P, Ouattara A, Spaulding C, Teboul J-L, Vanhuysse F, Boulain T, Kuteifan K, (2014) Prise en charge du choc cardiogénique chez l'adulte. *Réanimation* 23: 548–557
70. Levy MM, Evans LE, Rhodes A, (2018) The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med* 46: 997–1000
71. St-Onge M, Dubé P-A, Gosselin S, Guimont C, Godwin J, Archambault PM, Chauny J-M, Frenette AJ, Darveau M, Le Sage N, Poitras J, Provencher J, Juurlink DN, Blais R, (2014) Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)* 52: 926–944
72. St-Onge M, Anseeuw K, Cantrell FL, Gilchrist IC, Hantson P, Bailey B, Lavergne V, Gosselin S, Kerns W, Laliberté M, Lavonas EJ, Juurlink DN, Muscedere J, Yang C-C, Sinuff T, Rieder M, Mégarbane B, (2017) Experts Consensus Recommendations for the Management of Calcium Channel Blocker Poisoning in Adults. *Crit Care Med* 45: e306–e315
73. Albertson TE, Dawson A, de Latorre F, Hoffman RS, Hollander JE, Jaeger A, Kerns WR, Martin TG, Ross MP, American Heart Association, International Liaison Committee on Resuscitation, (2001) TOX-ACLS: toxicologic-oriented advanced cardiac life support. *Ann Emerg Med* 37: 578-90
74. Deye N, Mohebbi-Amolli A, Cholley B, Baud F, (2008) Etats de choc d'origine toxique. In: *Echocardiographie Doppler chez le patient en état critique*. pp 245–76

75. Blake DR, Bramble MG, (1978) Is there excessive use of gastric lavage in the treatment of self-poisoning? *Lancet* 2: 1362–1364
76. Pond SM, Lewis-Driver DJ, Williams GM, Green AC, Stevenson NW, (1995) Gastric emptying in acute overdose: a prospective randomised controlled trial. *Med J Aust* 163: 345–349
77. Douglas RJ, Louey D, (2018) No place for gastric lavage in the acute management of poisonings with a charcoal-responsive substance. *Intern Med J* 48: 1010–1011
78. Vale JA, (1997) Position statement: gastric lavage. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 35: 711–719
79. Vale JA, Kulig K, American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, (2004) Position paper: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* 42: 933–943
80. Vale A, (2016) Reducing absorption and increasing elimination. *Medicine* 44: 99–100
81. Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, Bedry R, Erdman A, Höjer J, Mégarbane B, Thanacoody R, Caravati EM, American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, (2013) Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol (Phila)* 51: 140–146
82. Bond GR, (2002) The role of activated charcoal and gastric emptying in gastrointestinal decontamination: a state-of-the-art review. *Ann Emerg Med* 39: 273–286
83. Rana MN, Tangpong J, Rahman MdM, (2018) Toxicodynamics of Lead, Cadmium, Mercury and Arsenic- induced kidney toxicity and treatment strategy: A mini review. *Toxicol Rep* 5: 704–713
84. Waring WS, (2017) The acute management of poisoning. *Medicine* 45: 104–109
85. Eddleston M, Juszczak E, Buckley N, (2003) Does gastric lavage really push poisons beyond the pylorus: a systematic review of the evidence. Centre for Reviews and Dissemination (UK)
86. Miyauchi M, Hayashida M, Yokota H, (2015) Evaluation of residual toxic substances in the stomach using upper gastrointestinal endoscopy for management of patients with oral drug overdose on admission: a prospective, observational study. *Medicine (Baltimore)* 94: e463
87. Dear JW, Bateman DN, (2016) Antidepressants. *Medicine* 135–7
88. Sauder P, Berton C, Levenes H, Flasch F, Kopferschmidt J, (1993) Efficacité toxicocinétique du lavage gastrique. *Rean Urg* 202–9
89. Claudet I, Tournou C, (2018) Spécificités des intoxications médicamenteuses chez le jeune enfant. *La mère et l'enfant*
90. Eddleston M, Haggalla S, Reginald K, Sudarshan K, Senthilkumaran M, Karalliedde L, Ariaratnam A, Sheriff MHR, Warrell DA, Buckley NA, (2007) The hazards of gastric lavage for intentional self-poisoning in a resource poor location. *Clin Toxicol (Phila)* 45: 136–143
91. Wheeler-Usher DH, Wanke LA, Bayer MJ, (1986) Gastric emptying. Risk versus benefit in the treatment of acute poisoning. *Med Toxicol* 1: 142–153
92. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA, American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, (2005) Position paper: Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol (Phila)* 43: 61–87

93. Jürgens G, Hoegberg LCG, Graudal NA, (2009) The effect of activated charcoal on drug exposure in healthy volunteers: a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 85: 501–505
94. Isbister GK, Kumar VVP, (2011) Indications for single-dose activated charcoal administration in acute overdose. *Curr Opin Crit Care* 17: 351–357
95. Bonilla-Velez J, Bonilla-Velez J, Marin-Cuero DJ, Marin-Cuero DJ, (2017) The Use of Activated Charcoal for Acute Poisonings. *International Journal of Medical Students* 5: 45–52
96. Merigian KS, Blaho KE, (2002) Single-dose oral activated charcoal in the treatment of the self-poisoned patient: a prospective, randomized, controlled trial. *Am J Ther* 9: 301–308
97. Chiew AL, Isbister GK, Kirby KA, Page CB, Chan BSH, Buckley NA, (2017) Massive paracetamol overdose: an observational study of the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM-2). *Clin Toxicol (Phila)* 55: 1055–1065
98. Isbister GK, Friberg LE, Stokes B, Buckley NA, Lee C, Gunja N, Brown SG, MacDonald E, Graudins A, Holdgate A, Duffull SB, (2007) Activated charcoal decreases the risk of QT prolongation after citalopram overdose. *Ann Emerg Med* 50: 593–600, 600.e1–46
99. Avau B, Borra V, Vanhove A-C, Vandekerckhove P, De Paepe P, De Buck E, (2018) First aid interventions by laypeople for acute oral poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 12: CD013230
100. Cooper GM, Le Couteur DG, Richardson D, Buckley NA, (2005) A randomized clinical trial of activated charcoal for the routine management of oral drug overdose. *QJM* 98: 655–660
101. Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, Jeganathan K, Jayamanne S, Sheriff MR, Warrell DA, Ox-Col Poisoning Study collaborators, (2008) Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 371: 579–587
102. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *American Academy of Cli...* - PubMed - NCBI.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10584586>. Accessed 17 Sep 2019
103. Ghannoum M, Wiegand TJ, Liu KD, Calello DP, Godin M, Lavergne V, Gosselin S, Nolin TD, Hoffman RS, EXTRIP workgroup, (2015) Extracorporeal treatment for theophylline poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 53: 215–229
104. Behnoush B, Bazmi E, Taghaddosinejad F, (2009) Carbamazepine Poisoning and Effect of Multiple-Dose Activated Charcoal. *Acta Medica Iranica* 9–14
105. Dorrington CL, Johnson DW, Brant R, Multiple Dose Activated Charcoal Complication Study Group, (2003) The frequency of complications associated with the use of multiple-dose activated charcoal. *Ann Emerg Med* 41: 370–377
106. Mohamed F, Sooriyarachchi MR, Senarathna L, Azhar S, Sheriff MH, Buckley NA, Eddleston M, (2007) Compliance for single and multiple dose regimens of superactivated charcoal: a prospective study of patients in a clinical trial. *Clin Toxicol (Phila)* 45: 132–135
107. Thanacoody R, Caravati EM, Troutman B, Höjer J, Benson B, Hoppu K, Erdman A, Bedry R, Mégarbane B, (2015) Position paper update: whole bowel irrigation for gastrointestinal decontamination of overdose patients. *Clin Toxicol (Phila)* 53: 5–12
108. Efficacy of Whole Bowel Irrigation Using Solutions with or without Adsorbent in the Removal of Paraquat in Dogs - Taro Mizutani, Mamoru Yamashita, Naomitsu Okubo, Makoto Tanaka, Hiroshi Naito, 1992.
<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/096032719201100610>. Accessed 17 Sep 2019

109. Tenenbein M, Cohen S, Sitar DS, (1987) Whole bowel irrigation as a decontamination procedure after acute drug overdose. *Arch Intern Med* 147: 905–907
110. Kirshenbaum LA, Mathews SC, Sitar DS, Tenenbein M, (1989) Whole-bowel irrigation versus activated charcoal in sorbitol for the ingestion of modified-release pharmaceuticals. *Clin Pharmacol Ther* 46: 264–271
111. Beckley I, Ansari NAA, Khwaja HA, Mohsen Y, (2009) Clinical management of cocaine body packers: the Hillingdon experience. *Can J Surg* 52: 417–421
112. Whole body irrigation for contraband bodypackers. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12869886>. Accessed 17 Sep 2019
113. Kumar VVP, Isbister GK, Duffull SB, (2011) The effect of decontamination procedures on the pharmacodynamics of venlafaxine in overdose. *Br J Clin Pharmacol* 72: 125–132
114. Bretaudeau Deguigne M, Hamel JF, Boels D, Harry P, (2013) Lithium poisoning: the value of early digestive tract decontamination. *Clin Toxicol (Phila)* 51: 243–248
115. Cumpston KL, Aks SE, Sigg T, Pallasch E, (2010) Whole bowel irrigation and the hemodynamically unstable calcium channel blocker overdose: primum non nocere. *J Emerg Med* 38: 171–174
116. Assal C, Watson PY, (2006) Angioedema as a hypersensitivity reaction to polyethylene glycol oral electrolyte solution. *Gastrointest Endosc* 64: 294–295
117. Savitz JA, Durning SJ, (2011) A rare case of anaphylaxis to bowel prep: a case report and review of the literature. *Mil Med* 176: 944–945
118. Narsinghani U, Chadha M, Farrar HC, Anand KS, (2001) Life-threatening respiratory failure following accidental infusion of polyethylene glycol electrolyte solution into the lung. *J Toxicol Clin Toxicol* 39: 105–107
119. de Graaf P, Slagt C, de Graaf JLCA, Loffeld RJLF, (2006) Fatal aspiration of polyethylene glycol solution. *Neth J Med* 64: 196–198
120. Ghannoum M, Hoffman RS, Gosselin S, Nolin TD, Lavergne V, Roberts DM, (2018) Use of extracorporeal treatments in the management of poisonings. *Kidney Int* 94: 682–688
121. Anseeuw K, Mowry JB, Burdmann EA, Ghannoum M, Hoffman RS, Gosselin S, Lavergne V, Nolin TD, EXTRIP Workgroup, (2016) Extracorporeal Treatment in Phenytoin Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP (Extracorporeal Treatments in Poisoning) Workgroup. *Am J Kidney Dis* 67: 187–197
122. Mowry JB, Burdmann EA, Anseeuw K, Ayoub P, Ghannoum M, Hoffman RS, Lavergne V, Nolin TD, Gosselin S, EXTRIP Workgroup, (2016) Extracorporeal treatment for digoxin poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 54: 103–114
123. Mactier R, Laliberté M, Mardini J, Ghannoum M, Lavergne V, Gosselin S, Hoffman RS, Nolin TD, EXTRIP Workgroup, (2014) Extracorporeal treatment for barbiturate poisoning: recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Am J Kidney Dis* 64: 347–358
124. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, Hoffman RS, Nolin TD, Ghannoum M, Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup, (2015) Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med* 43: 1716–1730
125. Ouellet G, Bouchard J, Ghannoum M, Decker BS, (2014) Available extracorporeal treatments for poisoning: overview and limitations. *Semin Dial* 27: 342–349

126. Ghannoum M, Bouchard J, Nolin TD, Ouellet G, Roberts DM, (2014) Hemoperfusion for the treatment of poisoning: technology, determinants of poison clearance, and application in clinical practice. *Semin Dial* 27: 350–361
127. Wittebole X, Hantson P, (2011) Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARS™) for the management of acute poisoning with or without liver failure. *Clin Toxicol (Phila)* 49: 782–793
128. Shannon MW, (1997) Comparative efficacy of hemodialysis and hemoperfusion in severe theophylline intoxication. *Acad Emerg Med* 4: 674–678
129. Schutt RC, Ronco C, Rosner MH, (2012) The role of therapeutic plasma exchange in poisonings and intoxications. *Semin Dial* 25: 201–206
130. Bouchard J, Lavergne V, Roberts DM, Cormier M, Morissette G, Ghannoum M, (2017) Availability and cost of extracorporeal treatments for poisonings and other emergency indications: a worldwide survey. *Nephrol Dial Transplant* 32: 699–706
131. Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PI, Friesen M, Gosselin S, Hoffman RS, Lavergne V, Nolin TD, Ghannoum M, EXTRIP Workgroup, (2015) Extracorporeal Treatment for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 875–887
132. Bosinski T, Bailie GR, Eisele G, (1998) Massive and extended rebound of serum lithium concentrations following hemodialysis in two chronic overdose cases. *Am J Emerg Med* 16: 98–100
133. Bouchard J, Ghannoum M, Bernier-Jean A, Williamson D, Kershaw G, Weatherburn C, Eris JM, Tran H, Patel JP, Roberts DM, (2015) Comparison of intermittent and continuous extracorporeal treatments for the enhanced elimination of dabigatran. *Clin Toxicol (Phila)* 53: 156–163
134. Mowry JB, Burdmann EA, Anseeuw K, Ayoub P, Ghannoum M, Hoffman RS, Lavergne V, Nolin TD, Gosselin S, EXTRIP Workgroup, (2016) Extracorporeal treatment for digoxin poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 54: 103–114
135. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Brent J, Vale JA, (2003) Does urine alkalinization increase salicylate elimination? If so, why? *Toxicol Rev* 22: 129–136
136. Vree TB, Van Ewijk-Beneken Kolmer EW, Verwey-Van Wissen CP, Hekster YA, (1994) Effect of urinary pH on the pharmacokinetics of salicylic acid, with its glycine and glucuronide conjugates in human. *Int J Clin Pharmacol Ther* 32: 550–558
137. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA, (2004) Position Paper on urine alkalinization. *J Toxicol Clin Toxicol* 42: 1–26
138. Prescott LF, Balali-Mood M, Critchley JA, Johnstone AF, Proudfoot AT, (1982) Diuresis or urinary alkalinisation for salicylate poisoning? *Br Med J (Clin Res Ed)* 285: 1383–1386
139. Morgan AG, Polak A, (1969) Acetazolamide and Sodium Bicarbonate in Treatment of Salicylate Poisoning in Adults. *Br Med J* 1: 16–19
140. Savege TM, Ward JD, Simpson BR, Cohen RD, (1969) Treatment of severe salicylate poisoning by forced alkaline diuresis. *Br Med J* 1: 35–36
141. Higgins RM, Connolly JO, Hendry BM, (1998) Alkalinization and hemodialysis in severe salicylate poisoning: comparison of elimination techniques in the same patient. *Clin Nephrol* 50: 178–183
142. Ueno M, Oda J, Soeda H, Uesugi H, Ueno K, Fujise Y, Yukioka T, (2014) Treatment of lethal acetylsalicylic acid poisoning without hemodialysis. *Acute Med Surg* 2: 120–122

143. Dargan P, Wallace C, Jones A, (2002) An evidence based flowchart to guide the management of acute salicylate (aspirin) overdose. *Emerg Med J* 19: 206–209
144. (2015) Guidance Document: Management Priorities in Salicylate Toxicity. *J Med Toxicol* 11: 149–152
145. Höjer J, Baehrendtz S, Matell G, Gustafsson LL, (1990) Diagnostic utility of flumazenil in coma with suspected poisoning: a double blind, randomised controlled study. *BMJ* 301: 1308–1311
146. Weinbroum A, Rudick V, Sorkine P, Nevo Y, Halpern P, Geller E, Niv D, (1996) Use of flumazenil in the treatment of drug overdose: a double-blind and open clinical study in 110 patients. *Crit Care Med* 24: 199–206
147. Ngo AS-Y, Anthony CR, Samuel M, Wong E, Ponampalam R, (2007) Should a benzodiazepine antagonist be used in unconscious patients presenting to the emergency department? *Resuscitation* 74: 27–37
148. Penninga EI, Graudal N, Ladekarl MB, Jürgens G, (2016) Adverse Events Associated with Flumazenil Treatment for the Management of Suspected Benzodiazepine Intoxication--A Systematic Review with Meta-Analyses of Randomised Trials. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 118: 37–44
149. Veiraiah A, Dyas J, Cooper G, Routledge PA, Thompson JP, (2012) Flumazenil use in benzodiazepine overdose in the UK: a retrospective survey of NPIS data. *Emerg Med J* 29: 565–569
150. Rzasa Lynn R, Galinkin JL, (2018) Naloxone dosage for opioid reversal: current evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 9: 63–88
151. Mégarbane B, (2016) Overdose aux opioïdes : présentation clinique et place de la naloxone. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 200: 843–856
152. Sporer KA, Firestone J, Isaacs SM, (1996) Out-of-hospital treatment of opioid overdoses in an urban setting. *Acad Emerg Med* 3: 660–667
153. Vilke GM, Sloane C, Smith AM, Chan TC, (2003) Assessment for deaths in out-of-hospital heroin overdose patients treated with naloxone who refuse transport. *Acad Emerg Med* 10: 893–896
154. Christenson J, Etherington J, Grafstein E, Innes G, Pennington S, Wanger K, Fernandes C, Spinelli JJ, Gao M, (2000) Early discharge of patients with presumed opioid overdose: development of a clinical prediction rule. *Acad Emerg Med* 7: 1110–1118
155. Mégarbane B, Buisine A, Jacobs F, Résière D, Chevillard L, Vicaut E, Baud FJ, (2010) Prospective comparative assessment of buprenorphine overdose with heroin and methadone: clinical characteristics and response to antidotal treatment. *J Subst Abuse Treat* 38: 403–407
156. Pedapati EV, Bateman ST, (2011) Toddlers requiring pediatric intensive care unit admission following at-home exposure to buprenorphine/naloxone. *Pediatr Crit Care Med* 12: e102-107
157. Yealy DM, Paris PM, Kaplan RM, Heller MB, Marini SE, (1990) The safety of prehospital naloxone administration by paramedics. *Ann Emerg Med* 19: 902–905
158. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT, (1979) Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J* 2: 1097–1100
159. Nelson L, Lewin N, Howlan MA, Hoffman R, Goldrank L, Flomenbaum N, (2011) Acetaminophen. In: *Goldrank's Toxicologic Emergencies*, 9th edition. New York, Mcgraw-Hill, pp 483–99
160. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander GJ, Williams R, (1991) Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 303: 1026–1029

161. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA, (2018) Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Database of Systematic Reviews. doi: 10.1002/14651858.CD003328.pub3
162. Mahadevan SBK, McKiernan PJ, Davies P, Kelly DA, (2006) Paracetamol induced hepatotoxicity. Arch Dis Child 91: 598–603
163. Bateman DN, (2015) Paracetamol poisoning: beyond the nomogram. Br J Clin Pharmacol 80: 45–50
164. Mégarbane B, (2017) Intoxication par le paracétamol : quoi de neuf ? Méd Intensive Réa 26: 383–395
165. Mégarbane B, Alazia M, Baud F, (2006) Intoxication grave de l'adulte : épidémiologie, définition, critères d'admission en réanimation. Réanimation 15: 354–363
166. Bateman DN, Carroll R, Pettie J, Yamamoto T, Elamin MEMO, Peart L, Dow M, Coyle J, Cranfield KR, Hook C, Sandilands EA, Veiraiah A, Webb D, Gray A, Dargan PI, Wood DM, Thomas SHL, Dear JW, Eddleston M, (2014) Effect of the UK's revised paracetamol poisoning management guidelines on admissions, adverse reactions and costs of treatment. Br J Clin Pharmacol 78: 610–618
167. Tenenbein M, (2004) Acetaminophen: the 150 mg/kg myth. J Toxicol Clin Toxicol 42: 145–148
168. Schiødt FV, Rochling FA, Casey DL, Lee WM, (1997) Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. N Engl J Med 337: 1112–1117
169. Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, Amara IA, (1981) Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. Arch Intern Med 141: 380–385
170. Michaut A, Moreau C, Robin M-A, Fromenty B, (2014) Acetaminophen-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. Liver Int 34: e171-179
171. Suzuki A, Yuen N, Walsh J, Papay J, Hunt CM, Diehl AM, (2009) Co-medications that modulate liver injury and repair influence clinical outcome of acetaminophen-associated liver injury. Clin Gastroenterol Hepatol 7: 882–888
172. New regimens for intravenous acetylcysteine, where are we now? - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26666290>. Accessed 16 Sep 2019
173. Lucyk S, (2018) Calculated decisions: Acetaminophen Overdose and N-Acetylcysteine (NAC) Dosing. Emerg Med Pract 20: S3–S5
174. Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HKR, Thomas SHL, Eddleston M, Sandilands EA, Coyle J, Cooper JG, Rodriguez A, Butcher I, Lewis SC, Vliegenthart ADB, Veiraiah A, Webb DJ, Gray A, (2014) Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. Lancet 383: 697–704
175. Isbister GK, Downes MA, Mcnamara K, Berling I, Whyte IM, Page CB, (2016) A prospective observational study of a novel 2-phase infusion protocol for the administration of acetylcysteine in paracetamol poisoning. Clin Toxicol (Phila) 54: 120–126
176. Wong A, Graudins A, (2016) Simplification of the standard three-bag intravenous acetylcysteine regimen for paracetamol poisoning results in a lower incidence of adverse drug reactions. Clin Toxicol (Phila) 54: 115–119
177. Baud F, (2017) Toxicologie clinique. 6ième Edition. Lavoisier
178. Hantson P, Bédry R, (2006) Les antidotes. Réanimation 15: 383–389
179. Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F, (2006) Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. Réanimation 15: 332–342

180. Danel V, Saviuc P, (2010) Réanimateurs et toxicologues des centres antipoison doivent travailler ensemble ! *Réanimation* 19: 463–465
181. Code de la santé publique - Article L6141-4.
182. Litovitz T, Benson BE, Youniss J, Metz E, (2010) Determinants of U.S. poison center utilization. *Clin Toxicol (Phila)* 48: 449–457
183. Décret n° 2014-128 du 14 février 2014 relatif à la toxicovigilance.
184. Tracy DK, Wood DM, Baumeister D, (2017) Novel psychoactive substances: types, mechanisms of action, and effects. *BMJ* 356: i6848
185. Adams AJ, Banister SD, Irizarry L, Trecki J, Schwartz M, Gerona R, (2017) “Zombie” Outbreak Caused by the Synthetic Cannabinoid AMB-FUBINACA in New York. *N Engl J Med* 376: 235–242
186. McCutcheon D, Raghavan M, Soderstrom J, Oosthuizen F, Douglas B, MacDonald E, Fatovich D, (2019) An early warning system for emerging drugs of concern in the emergency department: Protocol for the Western Australian Illicit Substance Evaluation (WISE) study. *Emerg Med Australas* 31: 411–416
187. Frisoni P, Bacchio E, Bilel S, Talarico A, Gaudio RM, Barbieri M, Neri M, Marti M, (2018) Novel Synthetic Opioids: The Pathologist’s Point of View. *Brain Sci*. doi: 10.3390/brainsci8090170
188. Wille SMR, Richeval C, Nachon-Phanithavong M, Cannaert A, Di Fazio V, Gaulier J-M, Allorge D, Stove C, Samyn N, (2018) Challenges and considerations for the detection of NPS in biological matrices. *Toxicologie Analytique et Clinique* 30: S44
189. Wood DM, Ceronie B, Dargan PI, (2016) Healthcare professionals are less confident in managing acute toxicity related to the use of new psychoactive substances (NPS) compared with classical recreational drugs. *QJM* 109: 527–529
190. Micallef J, (2018) Nouveaux produits de synthèse (NPS) et addictovigilance : de la pharmacodynamie théorique aux complications somatiques réelles. *Toxicologie Analytique et Clinique* 30: S44–S45
191. Richeval C, Wiart J-F, Phanithavong M, Caous A-S, Carton L, Deheul S, Humbert L, Tournebize J, Kieffer P, Allorge D, Gaulier J-M, (2018) Analyses capillaires au décours des intoxications par les nouveaux produits de synthèse. *Therapies* 73: 581–582
192. Skolnick P, (2018) On the front lines of the opioid epidemic: Rescue by naloxone. *Eur J Pharmacol* 835: 147–153
193. Moss RB, Carlo DJ, (2019) Higher doses of naloxone are needed in the synthetic opioid era. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 14: 6
194. Guillou C, Reniero F, Lobo Vicente J, Holland M, Kolar K, Chassaigne H, Tirendi S, Schepers H, (2018) Collaboration of the Joint Research Centre and European Customs Laboratories for the Identification of New Psychoactive Substances. *Curr Pharm Biotechnol* 19: 91–98
195. Helander A, Bäckberg M, (2018) Epidemiology of NPS Based Confirmed Overdose Cases: The STRIDA Project. *Handb Exp Pharmacol* 252: 461–473
196. Spiller HA, Ryan ML, Weston RG, Jansen J, (2011) Clinical experience with and analytical confirmation of “bath salts” and “legal highs” (synthetic cathinones) in the United States. *Clin Toxicol (Phila)* 49: 499–505
197. Beck O, Franzen L, Bäckberg M, Signell P, Helander A, (2015) Intoxications involving MDPV in Sweden during 2010-2014: Results from the STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila)* 53: 865–873

198. Wood DM, Sedefov R, Cunningham A, Dargan PI, (2015) Prevalence of use and acute toxicity associated with the use of NBOMe drugs. *Clin Toxicol (Phila)* 53: 85–92
199. Waugh J, Najafi J, Hawkins L, Hill SL, Eddleston M, Vale JA, Thompson JP, Thomas SHL, (2016) Epidemiology and clinical features of toxicity following recreational use of synthetic cannabinoid receptor agonists: a report from the United Kingdom National Poisons Information Service. *Clin Toxicol (Phila)* 54: 512–518
200. Bahouth MN, Kraus P, Dane K, Plazas Montana M, Tsao W, Tabaac B, Jasem J, Schmidlin H, Einstein E, Streiff MB, Shanbhag S, (2019) Synthetic cannabinoid-associated coagulopathy secondary to long-acting anticoagulant rodenticides: Observational case series and management recommendations. *Medicine (Baltimore)* 98: e17015
201. Buser GL, Gerona RR, Horowitz BZ, Vian KP, Troxell ML, Hendrickson RG, Houghton DC, Rozansky D, Su SW, Leman RF, (2014) Acute kidney injury associated with smoking synthetic cannabinoid. *Clin Toxicol (Phila)* 52: 664–673
202. Helander A, Bäckberg M, Signell P, Beck O, (2017) Intoxications involving acrylfentanyl and other novel designer fentanyls - results from the Swedish STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila)* 55: 589–599
203. Mugele J, Nañagas KA, Tormoehlen LM, (2012) Serotonin syndrome associated with MDPV use: a case report. *Ann Emerg Med* 60: 100–102
204. Wagner S, Hoppe J, Zuckerman M, Schwarz K, McLaughlin J, (2019) Efficacy and safety of topical capsaicin for cannabinoid hyperemesis syndrome in the emergency department. *Clin Toxicol (Phila)* 1–5
205. Graudins A, Lee HM, Druda D, (2016) Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol* 81: 453–461
206. Shepherd G, (2006) Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. *Am J Health Syst Pharm* 63: 1828–1835
207. Olson KR, Erdman AR, Woolf AD, Scharman EJ, Christianson G, Caravati EM, Wax PM, Booze LL, Manoguerra AS, Keyes DC, Chyka PA, Troutman WG, American Association of Poison Control Centers, (2005) Calcium channel blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 43: 797–822
208. Thomas SHL, Behr ER, (2016) Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *Br J Clin Pharmacol* 81: 420–427
209. Fossa AA, Wisialowski T, Magnano A, Wolfgang E, Winslow R, Gorczyca W, Crimin K, Raunig DL, (2005) Dynamic beat-to-beat modeling of the QT-RR interval relationship: analysis of QT prolongation during alterations of autonomic state versus human ether a-go-go-related gene inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* 312: 1–11
210. Isbister GK, Friberg LE, Duffull SB, (2006) Application of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in management of QT abnormalities after citalopram overdose. *Intensive Care Med* 32: 1060–1065
211. Chan A, Isbister GK, Kirkpatrick CMJ, Dufful SB, (2007) Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes: evaluation of a QT nomogram. *QJM* 100: 609–615
212. Boehnert MT, Lovejoy FH, (1985) 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* 313: 474–479
213. Bailey B, Buckley NA, Amre DK, (2004) A meta-analysis of prognostic indicators to predict seizures, arrhythmias or death after tricyclic antidepressant overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 42: 877–888
214. Seger DL, Hantsch C, Zavoral T, Wrenn K, (2003) Variability of recommendations for serum alkalinization in tricyclic antidepressant overdose: a survey of U.S. Poison Center medical directors. *J Toxicol Clin Toxicol* 41: 331–338

215. McCabe JL, Cobaugh DJ, Menegazzi JJ, Fata J, (1998) Experimental tricyclic antidepressant toxicity: a randomized, controlled comparison of hypertonic saline solution, sodium bicarbonate, and hyperventilation. *Ann Emerg Med* 32: 329–333
216. Hernández-Cascales J, (2018) Does glucagon have a positive inotropic effect in the human heart? *Cardiovascular Diabetology* 17: 148
217. Merino B, Quesada I, Hernández-Cascales J, (2015) Glucagon Increases Beating Rate but Not Contractility in Rat Right Atrium. Comparison with Isoproterenol. *PLoS ONE* 10: e0132884
218. Yuan TH, Kerns WP, Tomaszewski CA, Ford MD, Kline JA, (1999) Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 37: 463–474
219. Boyer EW, Shannon M, (2001) Treatment of calcium-channel-blocker intoxication with insulin infusion. *N Engl J Med* 344: 1721–1722
220. Marques M, Gomes E, de Oliveira J, (2003) Treatment of calcium channel blocker intoxication with insulin infusion: case report and literature review. *Resuscitation* 57: 211–213
221. Greene SL, Gawarammana I, Wood DM, Jones AL, Dargan PI, (2007) Relative safety of hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of calcium channel blocker overdose: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 33: 2019–2024
222. Shah SK, Goswami SK, Babu RV, Sharma G, Duarte AG, (2012) Management of calcium channel antagonist overdose with hyperinsulinemia-euglycemia therapy: case series and review of the literature. *Case Rep Crit Care* 2012: 927040
223. Seegobin K, Maharaj S, Deosaran A, Reddy P, (2018) Severe beta blocker and calcium channel blocker overdose: Role of high dose insulin. *Am J Emerg Med* 36: 736.e5-736.e6
224. Boyer EW, Duic PA, Evans A, (2002) Hyperinsulinemia/euglycemia therapy for calcium channel blocker poisoning. *Pediatr Emerg Care* 18: 36–37
225. Rasmussen L, Husted SE, Johnsen SP, (2003) Severe intoxication after an intentional overdose of amlodipine. *Acta Anaesthesiol Scand* 47: 1038–1040
226. Rizvi I, Ahmad A, Gupta A, Zaman S, (2012) Life-threatening calcium channel blocker overdose and its management. *BMJ Case Rep*. doi: 10.1136/bcr.01.2012.5643
227. Ramoska EA, Spiller HA, Winter M, Borys D, (1993) A one-year evaluation of calcium channel blocker overdoses: Toxicity and treatment. *Annals of Emergency Medicine* 22: 196–200
228. Bilbault P, Oubaassine R, Rahmani H, Lavaux T, Castelain V, Sauder P, Schneider F, (2009) Emergency step-by-step specific immunotherapy in severe digoxin poisoning: an observational cohort study. *Eur J Emerg Med* 16: 145–149
229. Scheeren TWL, Bakker J, De Backer D, Annane D, Asfar P, Boerma EC, Cecconi M, Dubin A, Dünser MW, Duranteau J, Gordon AC, Hamzaoui O, Hernández G, Leone M, Levy B, Martin C, Mebazaa A, Monnet X, Morelli A, Payen D, Pearse R, Pinsky MR, Radermacher P, Reuter D, Saugel B, Sakr Y, Singer M, Squara P, Vieillard-Baron A, Vignon P, Vistisen ST, van der Horst ICC, Vincent J-L, Teboul J-L, (2019) Current use of vasopressors in septic shock. *Ann Intensive Care* 9: 20
230. Skoog CA, Engebretsen KM, (2017) Are vasopressors useful in toxin-induced cardiogenic shock? *Clin Toxicol (Phila)* 55: 285–304
231. Levine M, Curry SC, Padilla-Jones A, Ruha A-M, (2013) Critical care management of verapamil and diltiazem overdose with a focus on vasopressors: a 25-year experience at a single center. *Ann Emerg Med* 62: 252–258

232. Hoegberg LCG, Bania TC, Lavergne V, Bailey B, Turgeon AF, Thomas SHL, Morris M, Miller-Nesbitt A, Mégarbane B, Magder S, Gosselin S, Lipid Emulsion Workgroup, (2016) Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 54: 167–193
233. Presley JD, Chyka PA, (2013) Intravenous lipid emulsion to reverse acute drug toxicity in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 47: 735–743
234. French D, Smollin C, Ruan W, Wong A, Drasner K, Wu AHB, (2011) Partition constant and volume of distribution as predictors of clinical efficacy of lipid rescue for toxicological emergencies. *Clin Toxicol (Phila)* 49: 801–809
235. Fettiplace MR, Weinberg G, (2018) The Mechanisms Underlying Lipid Resuscitation Therapy. *Reg Anesth Pain Med* 43: 138–149
236. Eren Cevik S, Tasyurek T, Guneyssel O, (2014) Intralipid emulsion treatment as an antidote in lipophilic drug intoxications. *Am J Emerg Med* 32: 1103–1108
237. Levine M, Hoffman RS, Lavergne V, Stork CM, Graudins A, Chuang R, Stellpflug SJ, Morris M, Miller-Nesbitt A, Gosselin S, Lipid Emulsion Workgroup, (2016) Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for non-local anesthetics toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 54: 194–221
238. Perichon D, Turfus S, Gerostamoulos D, Graudins A, (2013) An assessment of the in vivo effects of intravenous lipid emulsion on blood drug concentration and haemodynamics following oro-gastric amitriptyline overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 51: 208–215
239. Levine M, Skolnik AB, Ruha A-M, Bosak A, Menke N, Pizon AF, (2014) Complications following antidotal use of intravenous lipid emulsion therapy. *J Med Toxicol* 10: 10–14
240. Fettiplace MR, Akpa BS, Rubinstein I, Weinberg G, (2015) Confusion About Infusion: Rational Volume Limits for Intravenous Lipid Emulsion During Treatment of Oral Overdoses. *Ann Emerg Med* 66: 185–188
241. Part 10: Special Circumstances of Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency ... - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472998>. Accessed 19 Sep 2019
242. Mégarbane B, Leprince P, Deye N, Guerrier G, Résière D, Bloch V, Baud FJ, (2006) Extracorporeal life support in a case of acute carbamazepine poisoning with life-threatening refractory myocardial failure. *Intensive Care Med* 32: 1409–1413
243. Daubin C, Lehoux P, Ivascau C, Tasle M, Bousta M, Lepage O, Quentin C, Massetti M, Charbonneau P, (2009) Extracorporeal life support in severe drug intoxication: a retrospective cohort study of seventeen cases. *Crit Care* 13: R138
244. Brunet J, Valette X, Ivascau C, Lehoux P, Sauneuf B, Dalibert Y, Masson R, Sabatier R, Buklas D, Seguin A, Terzi N, du Cheyron D, Parienti J-J, Daubin C, (2015) Extracorporeal Life Support for Refractory Cardiac Arrest or Shock: A 10-Year Study. *ASAIO J* 61: 676–681
245. Wang GS, Levitan R, Wiegand TJ, Lowry J, Schult RF, Yin S, Toxicology Investigators Consortium, (2016) Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) for Severe Toxicological Exposures: Review of the Toxicology Investigators Consortium (ToxIC). *J Med Toxicol* 12: 95–99
246. Ramanathan K, Tan CS, Rycus P, MacLaren G, (2017) Extracorporeal membrane oxygenation for poisoning in adult patients: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 43: 1538–1539
247. Pozzi M, Koffel C, Djaref C, Grinberg D, Fellahi JL, Hugon-Vallet E, Prieur C, Robin J, Obadia JF, (2017) High rate of arterial complications in patients supported with extracorporeal life support for drug intoxication-induced refractory cardiogenic shock or cardiac arrest. *J Thorac Dis* 9: 1988–1996

248. Weiner L, Mazzeffi MA, Hines EQ, Gordon D, Herr DL, Kim HK, (2019) Clinical utility of venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) in patients with drug-induced cardiogenic shock: a retrospective study of the Extracorporeal Life Support Organizations' ECMO case registry. *Clin Toxicol (Phila)* 1–6
249. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, Patel J, Arabia F, Moriguchi J, Esmailian F, Azarbal B, (2014) Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. *Ann Thorac Surg* 97: 610–616
250. Antman EM, Wenger TL, Butler VP, Haber E, Smith TW, (1990) Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation* 81: 1744–1752
251. Riou B, Barriot P, Rimailho A, Baud FJ, (1988) Treatment of severe chloroquine poisoning. *N Engl J Med* 318: 1–6
252. Jensen S, Kirkegaard L, Anderson BN, (1987) Randomized clinical investigation of Ro 15-1788, a benzodiazepine antagonist, in reversing the central effects of flunitrazepam. *Eur J Anaesthesiol* 4: 113–118
253. Boyer EW, (2012) Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med* 367: 146–155
254. Klein-Schwartz W, Stassinis GL, Isbister GK, (2016) Treatment of sulfonyleurea and insulin overdose. *Br J Clin Pharmacol* 81: 496–504
255. Greene SL, Kerr F, Braitberg G, (2008) Review article: amphetamines and related drugs of abuse. *Emerg Med Australas* 20: 391–402
256. Greene SL, Dargan PI, O'connor N, Jones AL, Kerins M, (2003) Multiple toxicity from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Am J Emerg Med* 21: 121–124
257. Tao R, Shokry IM, Callanan JJ, Adams HD, Ma Z, (2015) Mechanisms and environmental factors that underlying the intensification of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy)-induced serotonin syndrome in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 232: 1245–1260
258. Logan BK, Mohr ALA, Friscia M, Krotulski AJ, Papsun DM, Kacinko SL, Roper-Miller JD, Huestis MA, (2017) Reports of Adverse Events Associated with Use of Novel Psychoactive Substances, 2013-2016: A Review. *J Anal Toxicol* 41: 573–610
259. Cohen K, Weizman A, Weinstein A, (2019) Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health. *Clin Pharmacol Ther* 105: 1139–1147
260. Goyal H, Awad HH, Ghali JK, (2017) Role of cannabis in cardiovascular disorders. *J Thorac Dis* 9: 2079–2092
261. Acute Kidney Injury Associated with Synthetic Cannabinoid Use — Multiple States, 2012. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6206a1.htm>. Accessed 19 Sep 2019
262. Prosser JM, Nelson LS, (2012) The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol* 8: 33–42
263. Rosenbaum CD, Carreiro SP, Babu KM, (2012) Here today, gone tomorrow...and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones (bath salts), kratom, *Salvia divinorum*, methoxetamine, and piperazines. *J Med Toxicol* 8: 15–32
264. van Amsterdam J, Opperhuizen A, van den Brink W, (2011) Harm potential of magic mushroom use: a review. *Regul Toxicol Pharmacol* 59: 423–429
265. Curry SC, Rose MC, (1985) Intravenous mushroom poisoning. *Ann Emerg Med* 14: 900–902

266. Franz M, Regele H, Kirchmair M, Kletzmayer J, Sunder-Plassmann G, Horl WH, Pohanka E, (1996) Magic mushrooms: hope for a “cheap high” resulting in end-stage renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* 11: 2324–2327
267. Agrawal PR, Scarabelli TM, Saravolatz L, Kini A, Jalota A, Chen-Scarabelli C, Fuster V, Halperin JL, (2015) Current strategies in the evaluation and management of cocaine-induced chest pain. *Cardiol Rev* 23: 303–311
268. Crandall CG, Vongpatanasin W, Victor RG, (2002) Mechanism of cocaine-induced hyperthermia in humans. *Ann Intern Med* 136: 785–791
269. White JM, Irvine RJ, (1999) Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction* 94: 961–972
270. Meehan TJ, Bryant SM, Aks SE, (2010) Drugs of abuse: the highs and lows of altered mental states in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 28: 663–682
271. Miró Ò, Dargan PI, Wood DM, Dines AM, Yates C, Heyerdahl F, Hovda KE, Giraudon I, Euro-DEN Plus Research Group, Galicia M, (2019) Epidemiology, clinical features and management of patients presenting to European emergency departments with acute cocaine toxicity: comparison between powder cocaine and crack cocaine cases. *Clin Toxicol (Phila)* 57: 718–726
272. Leonard JB, Anderson B, Klein-Schwartz W, (2018) Does getting high hurt? Characterization of cases of LSD and psilocybin-containing mushroom exposures to national poison centers between 2000 and 2016. *J Psychopharmacol (Oxford)* 32: 1286–1294
273. Klock JC, Boerner U, Becker CE, (1975) Coma, hyperthermia, and bleeding associated with massive LSD overdose, a report of eight cases. *Clin Toxicol* 8: 191–203
274. van Amsterdam J, Brunt T, Pennings E, van den Brink W, (2014) Risk assessment of GBL as a substitute for the illicit drug GHB in the Netherlands. A comparison of the risks of GBL versus GHB. *Regul Toxicol Pharmacol* 70: 507–513
275. Warner-Smith M, Darke S, Lynskey M, Hall W, (2001) Heroin overdose: causes and consequences. *Addiction* 96: 1113–1125
276. Hofer KE, Grager B, Müller DM, Rauber-Lüthy C, Kupferschmidt H, Rentsch KM, Ceschi A, (2012) Ketamine-like effects after recreational use of methoxetamine. *Ann Emerg Med* 60: 97–99
277. Romanelli F, Smith KM, Thornton AC, Pomeroy C, (2004) Poppers: epidemiology and clinical management of inhaled nitrite abuse. *Pharmacotherapy* 24: 69–78
278. Ryan NM, Isbister GK, (2015) Tramadol overdose causes seizures and respiratory depression but serotonin toxicity appears unlikely. *Clin Toxicol (Phila)* 53: 545–550
279. De Decker K, Cordonnier J, Jacobs W, Coucke V, Schepens P, Jorens PG, (2008) Fatal intoxication due to tramadol alone: case report and review of the literature. *Forensic Sci Int* 175: 79–82

Tableau 1 – Recommandations selon la méthodologie GRADE

Recommandation selon la méthodologie GRADE		
Niveau de preuve élevé	Recommandation forte « Il faut faire... »	Grade 1+
Niveau de preuve modéré	Recommandation optionnelle « Il faut probablement faire... »	Grade 2+
Niveau de preuve insuffisant	Recommandation sous forme d'avis d'experts « Les experts suggèrent... »	Avis d'experts
Niveau de preuve modéré	Recommandation optionnelle « Il ne faut probablement pas faire... »	Grade 2-
Niveau de preuve élevé	Recommandation forte « Il ne faut pas faire... »	Grade 1-
Niveau de preuve insuffisant		Pas de recommandation

Tableau 2 –Screening toxicologique (ou dépistage)

Méthodes de screening toxicologique			Commentaires - Interprétation
Méthodes de dépistage rapide sur automates de chimie	Immunologiques et enzymatiques	Dépistages urinaires de drogues et/ou de leurs métabolites (cocaïne, amphétamines, opiacés, ...) sans dosage	<ul style="list-style-type: none"> - Intérêt pour les drogues « classiques » en dehors des NPS - Nécessité d'une interprétation de ces tests (molécule identifiée par l'anticorps, toxicocinétique, fenêtre de détection, interférences, ...) - Limites de l'interprétation sur l'urine
		Dépistages spécifiques de médicaments ou toxiques avec dosages dans le sang et/ou l'urine	<ul style="list-style-type: none"> - Intérêt pour les dosages sanguins (médicaments, éthanol, ...) - Limites de l'interprétation sur l'urine
		Dépistages de familles de médicament (benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques, ...) dans le sang et/ou l'urine	<ul style="list-style-type: none"> - Limites de l'interprétation pour un médicament de la classe identifiée par l'anticorps en raison d'un taux de croisement avec les autres médicaments de la même famille et de possibles interférences

			<ul style="list-style-type: none"> - Nécessité d'une interprétation biologique par comparaison avec les seuils de toxicité de chaque médicament - Limites de l'interprétation pour l'urine
Méthodes de confirmation en chromatographie pour méthodes de screening	Chromatographie liquide ou en phase gaz	Détection par barrettes de diodes et/ou spectrométrie de masse dans le sang et/ou l'urine	<ul style="list-style-type: none"> - Intérêt d'un screening ciblé plus large (jusqu'à 1200 molécules et/ou métabolites) - Nécessité d'une interprétation biologique de la nature des molécules identifiées, du niveau de dépistage (sensibilité) et de l'interprétation par rapport aux concentrations toxiques décrites - Possibilité pour certaines molécules d'une approche semi-quantitative simultanément au cours d'un screening - Limites de l'interprétation sur l'urine
	Chromatographie liquide	Spectrométrie de masse haute résolution (HRMS)	<ul style="list-style-type: none"> - intérêt de l'identification de structures chimiques inconnues (screening non ciblé) (exemple : NPS)

Tableau 3 – Dosage toxicologique

Méthodes de dosage		Intérêts / limites
Immunologique	Plasma ou sérum	Paracétamol (acetaminophène), acide salicylique (métabolite actif de l'acide acétylsalicylique), digoxine, acide valproïque
Électrodes spécifiques	Plasma (pas d'héparinate de Li comme anticoagulant) ou sérum	Lithium
LC-MS/MS ou GC-MS	Plasma ou sérum	Paracétamol, acide salicylique (métabolite actif de l'acide acétylsalicylique), digoxine, acide valproïque
Photomètre de flamme	Plasma ou sang total (dosage intra-érythrocytaire)	Lithium

LC-MS/MS, chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem ; GC-MS, chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

Tableau 4 - Indications et délais recommandés de disponibilité des principaux antidotes

Antidote	Toxique	Indications	Disponibilité	Commentaires
Acide folinique (Acide L-Folinique)	Méthotrexate	<ul style="list-style-type: none"> • DSI > 1000mg/m² (et en tenant compte de la méthotrexatémie) • Insuffisance rénale 	< 2 heures	Avis d'experts
Anticorps anti-digitaliques [250]	Digoxine	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Neutralisation semi-molaire</i> : bradycardie ≤ 50 /min résistante à 1 mg d'atropine i.v. ; bloc auriculoventriculaire (quel qu'en soit le degré) ; kaliémie ≥ 4,5 mmol/L, • <i>Neutralisation molaire</i> : Arythmies ventriculaires (FV ou TV) ; bradycardie sévère ≤ 40 /min résistante à 1 mg d'atropine i.v. ; kaliémie ≥ 5,5 mmol/L ; infarctus mésentérique ; choc cardiogénique 	Centre expert	Avis d'experts
Bleu de méthylène (Methylthionium chloride Proveblue®)	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfones • Sulfamides • Lidocaïne, prilocaïne • Poppers 	Méthémoglobininémie > 20% ou signes d'hypoxie tissulaire	Immédiat	Avis d'experts

Carbopeptidase G2 (Voraxase®)	Méthotrexate	Méthotrexatémie > 1 µmol/L à H48 avec Insuffisance rénale	Centre expert	Avis d'experts
Déféroxamine Desferal®	Fer	DSI > 150 mg/kg et/ou <ul style="list-style-type: none"> • Signes d'intoxication ; • Fer sérique à H2-H4 est ≥ à 500 µg/dL ; • Acidose métabolique 	> 2 heures	Avis d'experts
Diazépam [251]	Chloroquine	<ul style="list-style-type: none"> • En présence d'un seul facteur de mauvais pronostic : DSI > 4 g ou pression artérielle systolique < 100 mHg, ou QRS > 100 ms En association à l'intubation et l'adrénaline	Immédiat	Avis d'experts
Flumazénil [252]	Benzodiazépines	<ul style="list-style-type: none"> • Coma et/ou insuffisance respiratoire aiguë justifiant une intubation 	Immédiat	Grade 2 +
Idarucizumab Praxbind®	Dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> • Hémorragie grave • Urgence chirurgicale 	< 2 heures	Grade 2 +
L-Carnitine	Acide valproïque	<ul style="list-style-type: none"> • Intoxication grave avec hyperammoniémie ou hyperlactatémie • Concentration plasmatique > 850 mg/L 	< 2 heures	Avis d'experts

N-acétylcysteine	Paracétamol	<ul style="list-style-type: none"> • Paracétamolémie au-delà de la ligne à 150 mg/L à H4 (nomogramme de Rumack & Matthew) • Délai de prise inconnu ou trouble de conscience (poursuite si paracétamolémie non nulle ou élévation des ALAT) ; • Facteur de vulnérabilité (hépatopathie chronique, carence nutritionnelle ; poursuite si paracétamolémie non nulle ou élévation des ALAT) ; • Admission tardive au-delà de H24 post-exposition avec augmentation des ALAT ; • Prise répétée de paracétamol à dose supratherapeutique (poursuite si élévation des ALAT) 	< 2 heures	Grade 1+ Avis d'experts
Naloxone [253]	Opioides	<ul style="list-style-type: none"> • Coma et/ou dépression respiratoire justifiant une intubation 	Immédiat	Grade 1 +

Néostigmine	<ul style="list-style-type: none"> • Curares non dépolarisants • Anticholinergiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Détresse respiratoire (TOF > 0/4) ; • Syndrome anticholinergique grave 	Immédiat	Avis d'expert
Octréotide [254]	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfamides hypoglycémiant 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémie symptomatique 	Immédiat	Grade 2
PPSB	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulant de type Antivitamine K • Anticoagulant oral direct 	<ul style="list-style-type: none"> • Hémorragie grave ou potentiellement grave • Chirurgie urgente <p>Association à la vitamine K</p>	Immédiat	Avis d'experts
Sugammadex	<ul style="list-style-type: none"> • Rocuronium • Vecuronium 	<ul style="list-style-type: none"> • Détresse respiratoire 	Bloc opératoire	Grade 2
Sulfate de protamine	HNF et HBPM (efficacité moindre)	<ul style="list-style-type: none"> • Hémorragie grave <p>Urgence chirurgicale</p>	< 2 heures	Avis d'experts
Vitamine B6	Isoniazide	<ul style="list-style-type: none"> • DSI > 2 g avec convulsions 	< 2 heures	Avis d'experts
Vitamine K1	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulant de type Antivitamine K 	<ul style="list-style-type: none"> • INR ≥ 6 • Et/ou hémorragie grave • Et/ou chirurgie urgente <p>En association au PPSB</p>	Immédiat	Avis d'experts

ALAT, alanine aminotransférases ; DSI, dose supposée ingérée ; INR, international normalized ratio ; i.v., intraveineux ;

PPSB, complexe prothrombique humain ; TOF, train-de-quatre (train-of-four) [stimulations]

Tableau 5- Signes de gravité des intoxications par drogues récréatives

Drogue	Signe de gravité clinique	Examens paracliniques à la recherche de gravité	
Amphétamines [255, 256]	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperthermie [257] • Signes de localisation neurologique évoquant un accident vasculaire cérébrale • Douleur thoracique pouvant évoquer un infarctus du myocarde • Convulsions 	<ul style="list-style-type: none"> • Ionogramme sanguin ; urée/créatinine ; CPK ; troponine ; • Gazométrie artérielle ; • Electrocardiogramme ; • Signes à rechercher : <ul style="list-style-type: none"> ○ Acidose métabolique ○ Hyponatrémie ○ Rhabdomyolyse ○ Insuffisance rénale ○ Ischémie/nécrose myocardique ○ Trouble du rythme et conduction 	Avis d'experts
Benzodiazépines [258]	<ul style="list-style-type: none"> • Dépression respiratoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Gazométrie artérielle 	Avis d'experts
Cannabis [259, 260]	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur angineuse 	<ul style="list-style-type: none"> • CPK ; troponine ; • Electrocardiogramme • Recherche d'une ischémie/nécrose myocardique 	Avis d'experts
Cannabinoides de synthèse [258, 261]	<ul style="list-style-type: none"> • Encéphalopathie et agitation extrême conduisant à une mise en danger du patient ; • Convulsions ; 	<ul style="list-style-type: none"> • Ionogramme sanguin ; urée-créatinine ; • CPK ; troponine ; • Electrocardiogramme ; • Signes à rechercher : <ul style="list-style-type: none"> ○ Insuffisance rénale 	Avis d'experts

	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur angineuse 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Troubles ioniques ○ Ischémie / Nécrose myocardique 	
Cathinones de synthèse [262, 263]	<ul style="list-style-type: none"> • Encéphalopathie et agitation extrême conduisant à une mise en danger du patient ; • Convulsions ; • Collapsus cardiorespiratoire • Dépression respiratoire • Hyperthermie 	<ul style="list-style-type: none"> • Ionogramme sanguin ; urée-créatinine ; • CPK ; troponine ; • Gazométrie artérielle ; • Electrocardiogramme ; • Signes à rechercher : <ul style="list-style-type: none"> ○ Hyponatrémie ○ Dyskaliémie ○ Insuffisance rénale ○ Rhabdomyolyse ○ Ischémie /nécrose myocardique 	Avis d'experts
<i>Champignons hallucinogènes</i> [264–266]	<ul style="list-style-type: none"> • Encéphalopathie et hallucinations conduisant à une mise en danger du patient 	<ul style="list-style-type: none"> • Electrocardiogramme (signes adrénérurgiques) 	Avis d'experts
Cocaine [267, 268]	<ul style="list-style-type: none"> • Collapsus cardiorespiratoire • Douleur angineuse • Insuffisance respiratoire et inhalation 	<ul style="list-style-type: none"> • Electrocardiogramme ; • CPK ; troponine ; • Signes à rechercher : <ul style="list-style-type: none"> ○ Ischémie /nécrose myocardique ○ Trouble du rythme et conduction (effet stabilisant de membrane) 	Avis d'experts
Codeine [269, 270]	<ul style="list-style-type: none"> • Dépression respiratoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Ionogramme ; urée-créatinine • Transaminases-bilirubine, TP ; • Signes à rechercher : 	Avis d'experts

	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité associée du paracétamol (si coingestion) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Insuffisance hépato cellulaire ○ Insuffisance rénale 	
Crack [271]	<ul style="list-style-type: none"> • Collapsus cardiorespiratoire • Douleur angineuse • Insuffisance respiratoire et inhalation (crack lung) 	<ul style="list-style-type: none"> • Electrocardiogramme ; • CPK ; troponine ; • Signes à rechercher : <ul style="list-style-type: none"> ○ Ischémie /nécrose myocardique ○ Trouble du rythme et conduction (effet stabilisant de membrane) 	Avis d'experts
Diéthyllysergamide (LSD) [272, 273]	<ul style="list-style-type: none"> • Collapsus cardio-respiratoire • Dépression respiratoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Ionogramme sanguin ; urée-créatinine ; CPK • TP <ul style="list-style-type: none"> ○ Insuffisance rénale ○ Rhabdomyolyse ○ Troubles hémostasie 	Avis d'experts
GHB/GBL [274]	<ul style="list-style-type: none"> • Dépression respiratoire • Convulsions 	<ul style="list-style-type: none"> • CPK ; • Electrocardiogramme (bradycardie sinusale, bloc auriculoventriculaire, ondes U) 	Avis d'experts
Heroïne [275]	<ul style="list-style-type: none"> • Dépression respiratoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Ionogramme sanguin ; urée-créatinine ; CPK • Electrocardiogramme • Signes à rechercher : <ul style="list-style-type: none"> ○ Rhabdomyolyse ○ Insuffisance rénale ○ Ischémie /nécrose myocardique 	Avis d'experts

Ketamine / Phencyclidine [276]	<ul style="list-style-type: none"> • Dépression respiratoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Ionogramme sanguin ; urée-créatinine ; CPK • Transaminases-bilirubine ; TP ; • Signes à rechercher : <ul style="list-style-type: none"> ○ Rhadomyolyse ○ Insuffisance rénale ○ Hyponatrémie ○ Insuffisance hépatocellulaire 	Avis d'experts
Poppers [277]	<ul style="list-style-type: none"> • Collapsus cardiorespiratoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Méthémoglobinémie ; • Gazométrie artérielle ; lactatémie 	Avis d'experts
Tramadol [278, 279]	<ul style="list-style-type: none"> • Convulsions • Insuffisance respiratoire • Collapsus cardio-circulatoire • Toxicité associée du paracétamol (si coingestion) 	<ul style="list-style-type: none"> • Electrocardiogramme (effet stabilisant de membrane) ; • Ionogramme sanguin ; urée-créatinine ; • Transaminases-bilirubine, TP ; • Signes à rechercher : <ul style="list-style-type: none"> ○ Insuffisance hépatocellulaire ○ Insuffisance rénale 	Avis d'experts

CPK, créatine-kinase ; TP, taux de prothrombine

Tableau 6 - Principaux antidotes des cardiotropes

Antidote	Toxique	Indication	Disponibilité	Commentaires
Atropine	Bradycardisant	Bradycardie Allongement du QT	Immédiate	Avis d'experts
Bicarbonate de sodium hypertonique	Effet stabilisant de membre	QRS \geq 120 ms et PAM \leq 65 mmHg	Immédiate	Avis d'experts
Sels de calcium	Antagoniste calcique	FC \leq 60 bpm PAM \leq 65 mmHg	Immédiate	Avis d'experts
Catécholamine	Polyvalent	Etat de choc	Immédiate	Grade 2+
Fragments Fab des anticorps antidigitaliques	Digoxine		< 2 heures	Grade 2 +
Glucagon	Bêtabloquant	Bradycardie	< 2 heures	Avis d'experts
Isoprénaline	Bêtabloquant (sotalol +++) Antagoniste calcique Bradycardisant	Allongement du QT Torsade de pointes Bradycardie	Immédiate	Avis d'experts
Insuline - glucose	Antagoniste calcique Bêtabloquant	Bradycardie PAM \leq 65 mmhg	Immédiate	Avis d'experts

PAM, pression artérielle moyenne ; FC, fréquence cardiaque

Encadré - Classification des nouvelles substances psychoactives (NPS)

Les nouvelles substances psychoactives appelées plus couramment NPS sont définies par l'Office des Nations unies contre la drogue et le crime (ONUDC) comme toute substance consommée, pure ou en préparation, à des fins abusives, n'étant contrôlée ni par la convention unique des Nations unies sur les stupéfiants de 1961, ni par celle sur les psychotropes de 1971, et qui peut représenter une menace pour la santé publique. En 2018, au total, environ 650 molécules ont été recensées en Europe et un peu plus de 300 en France, réparties entre 11 familles chimiques. Plusieurs classifications peuvent être envisagées. Une classification selon leur structure chimique existe. Dans cette classification, les familles pouvant être recensées sont les suivantes :

- Aminoindanes
- Arylalkylamines
- Benzodiazépines
- Cannabinoïdes de synthèse
- Cathinones
- Indolalkylamines
- Opioides de synthèse
- Phénéthylamines
- Pipérazines
- Pipéridines et pyrrolidines

Leurs structures chimiques peuvent être proches des substances traditionnelles même si parfois elles sont différentes. Leur but est de mimer les effets des substances déjà connues, que ce soit des médicaments ou stupéfiants (**Figure 1**), et de contourner la législation. Une classification des NPS selon les effets psychoactifs recherchés par comparaison aux substances psychoactives traditionnelles est également proposée (**Figure 2**).

En France, de nombreux cas d'intoxications ont été rapportés ces dernières années, impliquant des substances variées. Mais les données demeurent éparses. Ainsi, dans l'enquête DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances mise en place par l'Ansm- étude annuelle prospective), 36 cas de décès impliquant les NPS ont été

déclarés depuis 2012. Quelles que soient les années, les cathinones (3-MMC, 4-MEC, butylone, MDPV, méphédrone, méthylone, mexédrone, pentédrone, α -PVP) sont les plus souvent impliquées dans ces décès. D'autres familles sont également concernées : benzofuranes (5-APB, 5-APDB, 5-MAPB), arylcyclohexylamines (MXE, MXP), benzodiazépines designers (diclazépam, deschloroétizolam), NBOMe (25C-NBOMe), opioïdes de synthèse (ocfentanil), pipérazines (éthylphénidate), autres (3FPM, MPA).

Figure 1 - Exemples de nouvelles substances psychoactives (NPS) mimant les effets psychoactifs de molécules « traditionnelles »

Effets psychoactifs	Molécules « traditionnelles »	NPS
Sédatif / Hypnotiques	Diazepam	Etizolam, Clonazolam
Dissociatifs	Phencyclidine, Kétamine	3-methoxyphencyclidine Deschlorkétamine
Hallucinogènes	LSD	25I-NBOMe
Stimulants	Cocaïne Amphétamine	4-Fluoroamphétamine Dimethylcathinone
Cannabinoïdes	Cannabis (THC)	AB-PINACA
Opioïdes	Morphine Héroïne	Furanylfentanyl Ocfentanyl

Figure 2 - The drug wheel, Nouvelle ère des drogues [UK version 2.0.7 du 08/09/2018 - www.thedrugswheel.com.]

