

LISTE DES ABREVIATIONS

Benzo	Benzodiazépines
CAP	Centre Anti-Poison
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CO	Monoxyde de Carbone
IDM	Infarctus Du Myocarde
IMV	Intoxication Médicamenteuse Volontaire
Intox	Intoxication
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
MDMA	MéthylèneDioxyMétAmphéamine
MFIU	Mort Fœtale In Utero
OH	Alcool
Réa	Réanimation
SAMU	Service d'Aide Médicale d'Urgence
Tbl	Troubles
THC	TétraHydroCannabinol
TS	Tentative de suicide
TSO	Traitement Substitutif des Opiacés
VM	Ventilation Mécanique

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS	8
PLAN	9
INTRODUCTION	10
MATÉRIEL ET MÉTHODES	13
1. Inclusion, exclusion et non inclusion	13
2. Recueil de données	15
3. Origine toxique certaine, probable ou possible	16
4. Recensement et classification des toxiques impliqués	18
5. Données du Centre Anti-Poison angevin	21
6. Analyses statistiques	21
RÉSULTATS	22
1. Diagramme de flux	22
2. Etude des caractéristiques de la population	23
3. Etude des caractéristiques des toxiques impliqués	26
4. Populations particulières	29
5. Données du Centre Anti-Poison angevin	30
DISCUSSION	31
1. Synthèse	31
2. Epidémiologie locale	31
3. Comparaison à la littérature	33
3.1. Démographie, contexte et spécificités psychiatriques	33
3.2. Toxicologie.....	38
3.3. Spécificités pédiatriques et gériatriques	42
4. Puissance de l'étude et biais	43
CONCLUSION	44
BIBLIOGRAPHIE	46
LISTE DES FIGURES	49
LISTE DES TABLEAUX	49
TABLE DES MATIERES	50
ANNEXES	I

INTRODUCTION

En France, il n'existe pas de registre national des intoxications volontaires. Cependant, l'épidémiologie des intoxications graves et mortelles après prise en charge médicale en réanimation est bien connue (3,7 à 40% des patients intoxiqués sont admis en réanimation). La mortalité est très faible à partir du moment où le patient est pris en charge médicalement. Parmi les personnes victimes d'intoxication, moins de 1% décède (1) ; parmi les personnes victime d'une intoxication grave en réanimation, moins de 4% décèdent (par rapport à une mortalité globale en réanimation toute cause confondue d'environ 30%) (2). L'épidémiologie des suicides, toutes causes confondues, est bien connue aussi (3) : en 1994, 12 000 personnes se suicidaient chaque année, soit environ 25 décès pour 100 000 habitants. Les tentatives de suicide seraient au moins 10 fois plus nombreuses : 120 000 à 150 000 par an.

Par ailleurs, il est connu qu'un antécédent d'intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) grave, avec admission en réanimation et ventilation mécanique, est un facteur de risque de présenter plus de symptômes dépressifs, plus de risque de récurrence et plus de risque de mortalité par récurrence qu'une IMV non grave (4) (5). Les risques de suicides et d'intoxications létales à la sortie d'une hospitalisation aux Urgences sont augmentés si le patient présente des antécédents psychiatriques, s'il était alcoolisé ou avait pris des médicaments de manière inappropriée (6). Déterminer une population à risque est une préoccupation de santé publique importante pour tenter de prévenir les accidents domestiques et les suicides par intoxication. Le récent Plan de Santé Mentale en fait un de ses axes prioritaires (7). D'autant plus que les intoxications représentent la 1^{ère} cause d'hospitalisation des personnes de moins de 30 ans (8). Parmi les intoxications, les médicaments sont à la 1^{ère} place (9). L'incidence des intoxications est en augmentation depuis les années 70 jusque dans les années 2000 mais leur morbi-mortalité est en diminution. L'incidence annuelle en 1997 en France des IMV était

estimée à environ 4‰ habitants (10). La cooccurrence des addictions et des troubles psychiatriques augmente la suicidalité ainsi que les rechutes et les épisodes dépressifs (11).

Il est admis que les barbituriques (avant les années 60) et les antidépresseurs tricycliques (avant les années 90) étaient à l'origine de la majorité de ces décès par intoxication médicamenteuse volontaire. Par la suite, le remplacement des barbituriques par les benzodiazépines (12) dans les années 70 et le remplacement des antidépresseurs tricycliques par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (13) (14), dans les années 90, ont permis de diminuer la morbi-mortalité en parallèle de l'augmentation de prévalence de ces intoxications. L'autre classe pharmacologique pourvoyeuse de décès par IMV est les cardiotropes (15). Les personnes âgées ont plus facilement accès à ces traitements (16). Tandis que les adolescents ont plus souvent recours aux antalgiques (paracétamol et aspirine). Concernant les intoxications aux drogues récréatives, majoritairement par overdoses accidentelles, dans les années 90, les injections intraveineuses d'héroïne étaient la première cause de décès en réanimation toxicologique, devant les intoxications oxycarbonées et à la chloroquine (8). La diffusion des stratégies de substitution des opiacés dans les années 1990 a modifié la nature et l'incidence des intoxications opiacées : diminution des intoxications à l'héroïne et augmentation des intoxications à la méthadone et à la buprénorphine.

Les populations d'intoxiqués étudiées dans la littérature sont des populations très particulières. En effet, les études épidémiologiques peuvent porter sur des populations de patients décédés : de femmes éthyliques chroniques (17) ; de patients obèses (18) ; de patients toxicomanes (19) ; d'intoxications aux psychotropes ou aux antidépresseurs uniquement (20). Elles peuvent aussi porter sur des populations de suicidants, toutes causes confondues, ou encore sur des populations de patients vivants : inclus par le biais des centres anti-poisons (21) (22), admis en réanimation pour intoxications graves (2) (23) (24) (25). A notre connaissance, il n'existe pas d'étude épidémiologique globale sur des séries autoptiques.

L'épidémiologie des intoxications graves responsables d'un décès pré-hospitalier est donc mal connue. Nous pouvons nous demander si les actions de prévention ou l'évaluation de la gravité psychiatrique ou somatique sont bien orientées. En étudiant l'épidémiologie des décès par intoxication à domicile, nous pourrions améliorer la prévention et la prise en charge des patients à risque.

Dans cette étude, il s'agit de déterminer l'épidémiologie des décès par intoxication survenus en pré-hospitalier (répartition homme/femme, âge, caractéristiques physiques, type et dose de toxiques, antécédents psychiatriques, lieu et circonstances, intentionnalité) et de la comparer aux données de la littérature.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude épidémiologique, descriptive, rétrospective, observationnelle, monocentrique, sur une période de 3 ans. Cette étude a été agréée par le comité d'éthique local (N° de dossier 2016/56).

1. Inclusion, exclusion et non inclusion

Les patients décédés vus par un médecin légiste du CHU d'Angers entre le 1^{er} mai 2013 et le 30 avril 2016 pour une autopsie, une levée de corps ou un examen de corps étaient éligibles. Le décès pouvait être survenu dans les départements du Maine-et-Loire (49), de la Sarthe (72), de la Mayenne (53) ou exceptionnellement dans un autre département en cas de délocalisation d'une enquête par le Parquet. Les départements de la Sarthe et de la Mayenne possèdent un service de médecine légale indépendant de celui du CHU d'Angers qui gère certains examens de corps et levée de corps de leur département respectif. Toute intoxication ne donne pas nécessairement lieu à un examen par un médecin légiste. Notre recueil n'est donc pas exhaustif.

Le recueil de toutes les interventions médico-légales réalisées par un médecin légiste du CHU d'Angers servait de base pour la sélection des dossiers éligibles. Un premier tri était réalisé permettant d'exclure, sur des données cliniques évidentes et/ou des données autoptiques, les patients décédés d'une cause traumatique, naturelle et/ou décédés en milieu hospitalier. Les cas où le décès était d'origine traumatique mais dont un éventuel passage à l'acte aurait pu être favorisé par la prise de toxiques n'étaient donc pas inclus.

Les causes naturelles certaines de décès étaient représentées par :

- Les embolies fibrino-cruoriques, graisseuses, gazeuses ou amniotiques, de localisation pulmonaire ou d'autres localisations ;

- Les infarctus du myocarde (IDM) par thrombose coronaire prouvés à l'analyse anatomopathologique ;
- Les dissections aortiques ;
- Les hémorragies digestives ;
- Les ischémies mésentériques ;
- Les infections virales ou bactériennes, en particulier pulmonaires ;
- Les morts fœtales in utero (MFIU) ;
- Les ruptures d'anévrismes intra-cérébraux ;
- Les syndromes occlusifs ;
- Les hypothermies ou les hyperthermies.

Les causes traumatiques de décès étaient représentées par :

- Les chutes de grande hauteur ou les défenestrations ;
- Les tirs d'arme à feu ;
- Les plaies par objets contondants, piquants et/ou tranchants ;
- Les pendaisons, les strangulations, les asphyxies mécaniques et les « syndromes du glouton » (obstruction des voies aériennes supérieures par un bouchon alimentaire) ;
- Les accidents de la circulation routière ;
- Les submersions vitales (noyades) ;
- Les « syndromes du bébé secoué » ;
- Les traumatismes crâniens ;
- Les piétinements ;
- Les accidents de plongée ;
- Les accidents du travail ;
- Les électrocutions ;
- Les explosions, embrasement ou retour de flamme.

Les cas où les corps avaient été retrouvés carbonisés et dont le contexte n'excluait pas la possibilité préalable d'une intoxication aux fumées d'incendie ont été conservés pour un 2^{ème} tri.

Le second tri était effectué à partir des résultats des analyses toxicologiques ayant permis d'exclure les patients qui, avec certitude, ne présentaient pas de cause toxique au décès. Ces patients ne présentaient ni contexte clinique évocateur d'une intoxication ni analyse toxicologique positive. De même, les dossiers manquants ont été exclus.

2. Recueil de données

Pour chaque patient inclus, les données suivantes ont été recueillies :

- Données démographiques : âge, poids, taille, commune de décès ;
- Données contextuelles : lieu de décès, présence d'un écrit suicidaire ou d'un témoin, toxidrome, imputabilité, intentionnalité ;
- Données médicales : antécédents en particulier psychiatriques ou d'intoxication médicamenteuse volontaire ou éthylique, comorbidités, addictions, traitement ;
- Données toxicologiques : toxiques décelés, taux mesurés, létalité.

L'intentionnalité correspondait à 3 des 4 modes de décès (selon la définition médico-légale) : décès accidentels, intentionnels ou criminels ; les décès naturels étant exclus de l'étude. Le mode de décès était déterminé en fonction du contexte. Celui-ci était évocateur d'une intoxication intentionnelle si un ou plusieurs de ces éléments étaient associés : des conditionnements de médicaments ou d'autres produits potentiellement toxiques vidés en quantité importante était découvert à proximité du corps, un témoin décrivait le contexte de prise de toxique, un écrit suicidaire annonçait le geste, le patient présentait un antécédent de tentative de suicide par intoxication, le suicide incluait un autre moyen léthal (scarifications...). Inversement, le mode de décès semblait accidentel si le décès était accompagné de celui d'une

autre personne ou d'un animal de compagnie (intoxication au monoxyde de carbone) si un témoin décrivait la prise toxique involontaire ou, du moins, sans intention de mourir. Dans d'autres situations, le mode de décès était classé comme « non connu ».

Les antécédents psychiatriques étaient répartis en 6 groupes : schizophrénie, bipolarité, autre psychose, syndrome dépressif isolé, autre névrose (regroupant les troubles de la personnalité, les troubles anxieux) et les autres pathologies non ou mal étiquetées dans le dossier du patient. De même, les addictions ont été classées en polytoxicomanie, addiction aux opiacés, aux amphétaminomimétiques (Ecstasy, cocaïne, MDMA), à l'alcool ou à d'autres toxiques (cannabis, kétamine).

Ces données provenaient du dossier de médecine légale et du dossier informatisé du patient du CHU d'Angers, auquel la CNIL nous a permis d'accéder.

Les taux mesurés étaient, dans la mesure du possible, ceux mesurés dans le sang périphérique et, à défaut, ceux mesurés dans le sang cardiaque. Dans les cas où les seuls résultats disponibles étaient ceux mesurés dans les urines, la bile ou le liquide gastrique, l'analyse n'était pas répertoriée de manière quantitative mais qualitative et le toxique était étiqueté « suspecté ».

3. Origine toxique certaine, probable ou possible

Les décès ont été considérés comme d'origine toxique certaine si :

- Un dosage était considéré à un taux léthal par l'expert toxicologue selon les données de la littérature (Tableau Annexe I.) ;
- Le contexte clinique et/ou les constatations autoptiques étaient non équivoques quant à la responsabilité d'un ou plusieurs toxiques dans le décès, avec ou sans réalisation d'analyses toxicologiques ;

- Un dosage était positif à un taux considéré comme toxique par l'expert toxicologue (incluant une alcoolémie mesurée entre 3 et 5 g/L), associé à un contexte clinique et/ou des constatations autoptiques en faveur d'une intoxication à ce toxique (Tableau Annexe I.). Les analyses révélant la présence isolée de monoxyde de carbone à un taux toxique (15 à 50% de carboxyhémoglobine) n'étaient pas classées comme « certaines » car ce taux n'explique pas, à lui-seul, le décès.

Le contexte clinique était évocateur d'une intoxication si des toxiques étaient découverts à proximité du corps, si une personne témoignait de la prise de toxiques ou encore si des signes externes de syndrome asphyxique étaient visibles (cyanose unguéale, cyanose en pèlerine, pétéchies sous-conjonctivales).

Ont été classés comme d'origine toxique probable, les décès dont :

- Le taux de carboxyhémoglobine était entre 15 et 50% sans autre explication clinique ou biologique au décès ;
- L'alcoolémie était entre 2 et 3 g/L sans autre molécule et sans autre explication plausible au décès qu'une intoxication éthylique aiguë ayant entraîné un arrêt cardio-respiratoire par dépression des centres respiratoires ou par obstruction des voies aériennes supérieures ;
- Le contexte clinique et/ou les constatations autoptiques étaient évocatrices d'une intoxication, en l'absence d'analyse toxicologique disponible ou en présence d'analyses toxicologiques d'interprétation discutable : taux supra-thérapeutiques, comorbidités favorisant la sensibilité à un toxique, associations de toxiques à des taux thérapeutiques susceptibles d'interagir ou de se potentialiser ou laissant suspecter une prise de toxiques en quantité ou en qualité non prescrite...

Les décès ne rentrant pas dans ses catégories, où une étiologie traumatique ou naturelle a été exclue, où une intoxication reste vraisemblable, malgré la possibilité d'un décès d'origine naturelle, ont été étiquetés comme d'origine toxique possible.

4. Recensement et classification des toxiques impliqués

Les prélèvements étaient analysés par différentes méthodes en fonction des produits.

Les alcools (Ethanol, Méthanol, Isopropanol) et l'acétone étaient dosés par chromatographie en phase gazeuse.

Des analyses spécifiques d'une substance ou d'une famille de médicaments étaient effectuées : la recherche d'acide valproïque, d'antidépresseurs tricycliques, de benzodiazépines, de paracétamol, de phénobarbital par immuno-polarisation de fluorescence, la recherche d'acide salicylique par colorimétrie et la recherche de lithium par spectrométrie de masse couplée à une source d'ionisation par plasma induit.

La recherche des stupéfiants (amphétamines, cannabinoïdes, cocaïne, méthadone, opiacés) était effectuée sur l'urine par immunopolarisation de fluorescence. Puis la confirmation des dépistages positifs et l'analyse sur le sang est effectuée par chromatographie couplée à la spectrométrie de masse et les produits suivants étaient recherchés :

- dérivés amphétaminiques illicites (amphétamine, metamphétamine, méthylènedioxyamphétamine (MDA), méthylènedioxyamphétamine (MDMA ou Ecstasy), méthylènedioxyéthylamphétamine (MDEA ou Eve), N-méthyl-méthylènedioxyphénylbutanamine (MBDB), méthylènedioxyphénylbutanamine (BDB)).
- dérivés opiacés (codéine, codéthyline, monoacétylmorphine, morphine, pholcodine).
- cocaïne et métabolites (benzoylecgonine et méthylecgonine).

- dérivés cannabinoïdes (tétrahydrocannabinol (THC) et deux métabolites, hydroxytétrahydrocannabinol (11OH-THC) et acide tétrahydrocannabinoïque (THC-COOH)).
- la buprénorphine et son métabolite norbuprénorphine étaient recherchés par test immunochromatographique. En cas de positivité la buprénorphine et son métabolite étaient dosés, avant et après hydrolyse des formes conjuguées dans le sang comme dans l'urine, par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem.

Une recherche large de médicaments et de divers toxiques était effectuée, après extraction par solvant, à l'aide de 2 techniques chromatographiques :

- chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire avec détection spécifique par spectrométrie de masse.
- chromatographie en phase liquide haute performance couplée à un détecteur UV-visible à barrette de diodes permettant l'obtention des spectres des produits présents dans l'échantillon. Cette méthode permet l'identification de plus de 500 substances.

L'insuline, le baclofène et la prégabaline font partis des toxiques qui ne sont pas détectés par ces techniques de dépistage et diagnostic.

Puis l'expert toxicologue requis par le Parquet pour procéder à ces analyses toxicologiques déterminait, dans un rapport, si le taux mesuré de chaque toxique était thérapeutique, toxique ou léthal, à partir des données du Vidal® et des données de la littérature. Par la suite, chaque toxique était classé selon sa classe pharmacologique dans 10 groupes de toxiques (Tableau Annexe I.) :

- Alcool,

- Opiacés et traitements substitutifs des opiacés (TSO) (incluant les traitements du sevrage alcoolique),
- Monoxyde de carbone, cyanures et fumées d'incendie,
- Hypnotiques, benzodiazépines et apparentés,
- Antidépresseurs (tricycliques et non tricycliques), neuroleptiques et antihistaminiques,
- Cardiotropes,
- Produits ménagers et produits d'entretien,
- Ions et métaux,
- Drogues récréatives non opiacées,
- Autres : antalgiques non opiacés, antidiabétiques, antiépileptiques et corticostéroïdes.

La totalité des toxiques suspectés et trouvés aux analyses toxicologiques a été recensée pour chaque patient. Parmi ces toxiques, certains ont été considérés comme « certainement impliqués » dans le décès. Il s'agissait des toxiques :

- Trouvés à taux létal,
- Trouvés à taux toxique.

Tandis que les toxiques considérés comme « probablement impliqués » dans le décès étaient les toxiques suspectés ou trouvés à taux thérapeutique dans les cas suivants :

- Des toxiques dépresseurs respiratoires (alcool, opiacés et traitements substitutifs des opiacés, hypnotiques, benzodiazépines et apparentés, et monoxyde de carbone, cyanures et fumées) se trouvaient en association,
- Des toxiques cardiotropes, antidépresseurs (tricycliques et non tricycliques), neuroleptiques et antihistaminiques se trouvaient en association avec au moins un autre médicament du même groupe trouvés à taux toxique.

Les toxiques utilisés pour les analyses qualitatives et quantitatives étaient ceux considérés comme « certainement impliqués » et « probablement impliqués » dans le décès.

5. Données du Centre Anti-Poison angevin

Nous avons recherché le nombre de décès hospitaliers par intoxication, de Maine-et-Loire, de Sarthe et de Mayenne, déclarés au Centre Anti-Poison angevin sur cette même période, de mai 2013 à avril 2016. Le CAP d'Angers draine les appels de Pays-de-la-Loire, de Bretagne, du Centre et parfois de Normandie et de Poitou-Charentes car il est le seul CAP de l'Inter-région Grand Ouest. Cependant, chaque région et chaque département possède des services capables de prendre en charge des patients intoxiqués et la déclaration des décès hospitaliers par intoxication n'est pas obligatoire. Le recueil de ces décès sur les 3 départements n'est donc pas exhaustif non plus.

Dans la base de données des CAP, un tri par filtre automatique (CAP d'Angers, date et évolution vers un décès), par filtre manuel (consultation du CAP depuis un hôpital, date précise et code postal 49000 et 49933) et une relecture de chaque dossiers apparus ont permis de trouver ces cas de décès hospitaliers par intoxication.

6. Analyses statistiques

Les données sont présentées en effectif (n) et pourcentages (%). L'âge médian, le premier et le troisième quartile ont été présentés. Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées par le test exact de Fisher, s'agissant de variables qualitatives indépendantes. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

1. Diagramme de flux

Du 1^{er} mai 2013 au 30 avril 2016, 976 patients étaient éligibles. Parmi ces patients, 710 patients ont été exclus de l'analyse après le premier tri car ils présentaient 1) un décès d'origine traumatique ; 2) un décès d'origine naturelle certaine et/ou 3) un décès survenu en milieu hospitalier. 166 patients ont été exclus suite au 2^{ème} tri car 1) ils ne présentaient pas de cause toxique au décès (analyse toxicologique réalisée ne montrant pas de présence de toxique) ou 2) les dossiers étaient manquants. Ainsi, 100 patients ont été inclus dans l'étude (Figure 1.)

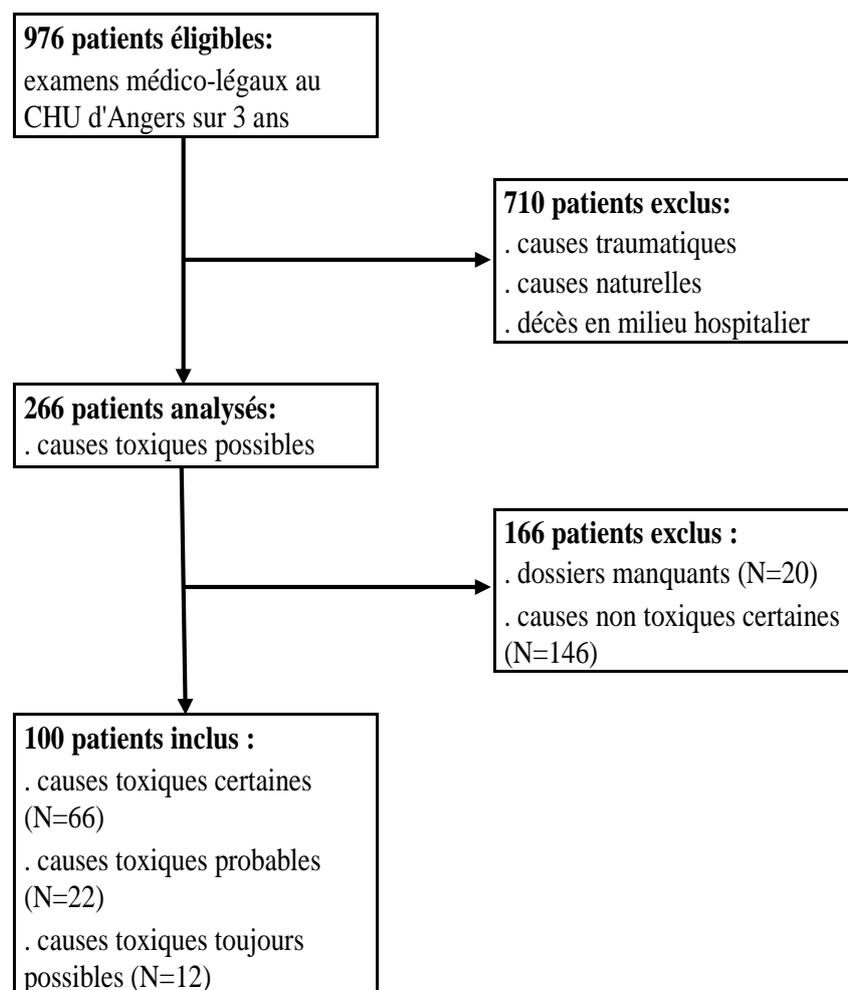


Figure 1. Diagramme de flux.

La médiane d'âge de la cohorte de 976 patients éligibles est de 52 ans (IQR [1-3] = [40 - 65]). Il s'agit d'hommes dans 73% des cas (n=708), de femmes dans 26% des cas (n=257) et de personnes de sexe inconnu dans 1% des cas (n=11).

2. Etude des caractéristiques de la population

Tableau I. Caractéristiques de la population.

	Certain N=66	Probable N=22	Possible N=12	p
Sexe				0,31
Féminin, n (%)	31 (47)	8 (36)	3 (25)	
Masculin, n (%)	35 (53)	14 (64)	9 (75)	
Lieu				0,61
Domicile, n (%)	47 (71)	18 (82)	8 (67)	
Autre lieu privé, n (%)	7 (11)	1 (4,5)	2 (16,5)	
Véhicule, n (%)	4 (6)	1 (4,5)	2 (16,5)	
Milieu extérieur, n (%)	3 (4,5)	1 (4,5)	0 (0)	
Maison d'arrêt, n (%)	3 (4,5)	0 (0)	0 (0)	
Hôtel, n (%)	0 (0)	1 (4,5)	0 (0)	
Intentionnalité				0,79
Intentionnel, n (%)	28 (42)	12 (54,5)	4 (33,5)	
Accidentel, n (%)	27 (41)	7 (32)	6 (50)	
Criminel, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Non connu, n (%)	11 (17)	3 (13,5)	2 (16,5)	
Âge				0,17
Médiane 48 [38 - 56] ans				
< 18 ans, n (%)	2 (3)	2 (9)	0 (0)	
18 - 30 ans, n (%)	8 (12)	1 (4,5)	0 (0)	
30 - 50 ans, n (%)	29 (44)	5 (23)	7 (58)	
50 - 75 ans, n (%)	23 (35)	14 (63,5)	5 (42)	
> 75 ans, n (%)	4 (6)	0 (0)	0 (0)	
Département				0,21
49, n (%)	40 (61)	18 (82)	9 (75)	
72, n (%)	13 (20)	2 (9)	2 (17)	
53, n (%)	13 (20)	1 (4,5)	1 (8)	
Autre, n (%)	0 (0)	1 (4,5)	0 (0)	
Antécédents				
Diabète, n (%)	3 (4,5)	2 (9)	0 (0)	
Dysthyroïdie, n (%)	5 (7,5)	0 (0)	1 (8)	
Surpoids, n (%)	22 (33)	8 (66,5)	4 (33,5)	

Tabagisme, n (%)	24 (36)	8 (66,5)	4 (33,5)
Cancer actif, n (%)	2 (3)	3 (13,5)	0 (0)
Cardio-vasculaires, n (%)	16 (24)	9 (41)	3 (25)
Respiratoires, n (%)	4 (6)	4 (18)	2 (17)
Insuffisance hépatique, n (%)	6 (9)	1 (4,5)	2 (17)
Insuffisance rénale, n (%)	0 (0)	1 (4,5)	0 (0)
Psychiatriques, n (%)	39 (59)	13 (59)	6 (50)
Douleurs chroniques, n (%)	7 (11)	3 (13,5)	1 (8)
Addictions, n (%)	35 (53)	7 (32)	7 (58)
Nombre de toxiques			0,62
Mono-intoxication, n (%)	17 (26)	7 (32)	4 (34)
Poly-intoxication, n (%)	49 (74)	14 (64)	7 (58)
Types de toxiques			
Hypnotiques, n (%)	34 (51,5)	11 (50)	3 (25)
Opiacés, n (%)	30 (45)	7 (32)	2 (17)
OH, n (%)	24 (36)	7 (32)	7 (58)
Neuroleptiques, n (%)	19 (29)	4 (18)	4 (34)
CO, n (%)	12 (18)	5 (23)	1 (8)
Produits d'entretien, n (%)	3 (4,5)	0 (0)	0 (0)
Cardiotropes, n (%)	3 (4,5)	3 (13,5)	0 (0)
Ions, métaux, n (%)	1 (1,5)	0 (0)	1 (8)
Drogues non opiacés, n (%)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)
Autres, n (%)	2 (3)	4 (18)	1 (8)

Par ailleurs, 10% des patients présentaient un globe urinaire au moment de l'examen dont 90% avaient consommés des hypnotiques, 80% avaient consommés des opiacés. Un seul de ces patients n'avait consommé que des neuroleptiques et des antidépresseurs avec une intoxication classée comme « possible ».

De même, parmi les décès intentionnels (n=44), 23 % d'écrits suicidaires avaient été trouvés.

Les constatations autoptiques évocatrices d'une intoxication, les plus fréquemment observées, étaient : des signes internes de syndrome asphyxique aspécifique (pétéchies des organes et tâches de Tardieu, œdème pulmonaire), une inhalation macroscopique de liquide gastrique, des brûlures, une coloration rouge cochenille des tissus ou une odeur d'amande

amère (intoxication aux fumées d'incendie). Et 59% de la population présentait un syndrome asphyxique clinique décrit à l'examen de corps, la levée de corps ou l'autopsie. Parmi ces patients, toutes les classes médicamenteuses étaient représentées : il n'existait pas de surreprésentation d'un groupe de toxique en particulier.

Parmi les décès intentionnels, les intoxications multiples sont plus fréquemment représentées (73%) que les mono-intoxications (27%). Cette différence est moindre parmi les décès accidentels où 62,5% des cas sont des poly-intoxications versus 37,5% sont des mono-intoxications ($p=0,36$).

La majorité des autopsies, levée de corps et examen de corps pour intoxication ont lieu entre janvier et avril inclus (44% soit 10 à 12% par mois), puis entre septembre et décembre (32% soit 7 à 9% par mois), puis entre mai et août (21% soit entre 4 et 6% par mois) ($p = 0,044$).

Tableau II. Antécédents psychiatriques de la population :

	Certain	Probable	Possible
Antécédents psychiatriques, n (%)	39 (59)	13 (59)	6 (50)
Schizophrénie, n (%)	1 (1,5)	0 (0)	1 (8)
Bipolarité, n (%)	1 (1,5)	1 (4,5)	0 (0)
Autre psychose, n (%)	7 (11)	1 (4,5)	0 (0)
Syndrome dépressif, n (%)	23 (34)	9 (41)	5 (42)
Névrose, n (%)	7 (11)	2 (9)	0 (0)
Antécédents de tentative de suicide, n (%)	31 (47)	9 (41)	1 (8)
Antécédents de tentative de suicide par IMV, n (%)	29 (44)	8 (36)	1 (8)
Antécédents de tentative de suicide par IMV avec VM, n (%)	9 (14)	1 (4,5)	0 (0)
Prise d'un traitement psychotrope, n (%)	35 (53)	10 (45)	7 (58)
Addictions, n (%)	35 (53)	7 (31,5)	7 (58)
Polytoxicomanie, n (%)	9 (14)	0 (0)	0 (0)
Opiacés, n (%)	4 (6)	1 (4,5)	0 (0)
Amphétaminomimétiques, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alcool, n (%)	20 (30)	6 (27)	7 (58)
Autre, n (%)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Sevrage au moment du décès, n (%)	8 (12)	1 (4,5)	0 (0)
	66	22	12

On notait que 10% de la totalité des patients avait un antécédent de tentative de suicide par IMV avec ventilation mécanique (VM). La durée médiane de ventilation mécanique cumulée par patient était de 3 jours, IQR [1-6].

La présence d'un antécédent psychiatrique était significativement plus fréquente parmi les décès intentionnels (75%) que parmi les décès accidentels (35%) ($p < 0,001$).

3. Etude des caractéristiques des toxiques impliqués

Ainsi, 76 toxiques différents impliqués dans ces cas d'intoxications ont été recensés, lors du recueil des commémoratifs par le médecin légiste ou lors des analyses toxicologiques (Annexe Tableau I).

La somme des classes de toxiques peut être supérieure à 100% (Tableau III) car un même individu peut avoir pris des toxiques appartenant au même groupe de toxiques mais à des classes thérapeutiques différentes. Néanmoins, si un individu avait pris plusieurs toxiques d'une même classe, celle-ci était comptabilisée une seule fois. Le nombre de toxiques impliqués dans le décès, dosés ou suspectés, était de 3 par patient en moyenne. Le nombre de groupe de toxiques impliqués dans le décès était de 1,94 par patient en moyenne.

Dans le groupe des mono-intoxications ($n=27$), les toxiques les plus représentés sont l'alcool (37%), le monoxyde de carbone et les cyanures (26%), les neuroleptiques ou antidépresseurs ou antihistaminiques (15%) puis les opiacés ou traitements substitutifs des opiacés (11%) en particulier quand il s'agit d'intoxications accidentelles.

Dans le groupe des poly-intoxications ($n=71$), les toxiques les plus fréquemment trouvés sont les hypnotiques ou benzodiazépines ou apparentés (68%), les opiacés ou leurs traitements substitutifs (51%), l'alcool (42%), les neuroleptiques ou antidépresseurs ou

antihistaminiques (34%) puis les fumées d'incendie, monoxyde de carbone ou cyanures (15%).

Tableau III. Caractéristiques des toxiques impliqués dans les intoxications certaines et probables (n=88) :

	seuls	associés	total
OH, n (%)	6 (7)	28 (32)	34 (39)
Opiacés et TSO, n (%)	3 (3,5)	34 (38,5)	37 (42)
Morphine, n (%)			12 (14)
Héroïne, n (%)			5 (5,5)
Méthadone, n (%)			8 (9)
Buprénorphine, n (%)			2 (2)
Opiacés de palier II, n (%)			15 (17)
Anti-alcool, n (%)			2 (2)
Hypnotiques, BZD et apparentes, n (%)	1 (1)	45 (51)	46 (52)
Antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques, n (%)	4 (4,5)	19 (21,5)	23 (26)
Antidépresseurs, n (%)			14 (16)
Neuroleptiques, n (%)			11 (12,5)
Barbituriques, n (%)			2 (2)
Antihistaminiques, n (%)			9 (10)
Cardiotropes, n (%)	0 (0)	6 (7)	6 (7)
Bétabloquant, n (%)			4 (4,5)
IEC, n (%)			1 (1)
Inhibiteurs calciques, n (%)			1 (1)
Drogues récréatives non opiaces, n (%)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Produits managers/d'entretien, n (%)	2 (2)	1 (1)	3 (3)
CO, cyanures, fumées d'incendie, n (%)	7 (8)	10 (11)	17 (19)
Ions et métaux, n (%)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Inconnu, n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	24 (27)	64 (73)	

Parmi ces 88 intoxications certaines ou probables, 64 (73%) étaient des poly-intoxications.

Les associations les plus fréquemment trouvées sont :

- Les hypnotiques, benzodiazépines ou apparentés avec des opiacés ou des traitements substitutifs des opiacés pour 14% des cas de poly-intoxications ;

- Les hypnotiques, benzodiazépines ou apparentés avec des neuroleptiques, antidépresseurs ou antihistaminiques, pour 10% des cas de poly-intoxications ;
- Les hypnotiques, benzodiazépines ou apparentés avec des opiacés ou des traitements substitutifs des opiacés avec neuroleptiques, antidépresseurs ou antihistaminiques, pour 6% des cas ;
- Les hypnotiques, benzodiazépines ou apparentés avec de l'alcool, pour 10% des cas ;
- Les opiacés ou des traitements substitutifs des opiacés avec de l'alcool, pour 8% des cas ;
- Les hypnotiques, benzodiazépines ou apparentés avec des opiacés ou des traitements substitutifs des opiacés avec de l'alcool, pour 8% des cas ;
- Les hypnotiques, benzodiazépines ou apparentés avec des neuroleptiques, antidépresseurs ou antihistaminiques avec de l'alcool, pour 5% des cas ;
- Les fumées d'incendie, le monoxyde de carbone et les cyanures avec de l'alcool, pour 8% des cas.

L'ensemble de ces associations de toxiques représente près de 70% des associations de toxiques.

L'intoxication aux antidépresseurs représentait 20% de l'ensemble des cas. Par ordre de prévalence, l'antidépresseur tricyclique le plus souvent impliqué était l'amitriptyline dans 4 cas sur 5; et les antidépresseurs non tricycliques étaient le citalopram (5 cas sur 13), la paroxétine (3 cas sur 13), la venlafaxine, la miansérine et la duloxétine (1 à 2 cas sur 13). Les intoxications impliquant des neuroleptiques représentaient 19% des cas dont 38% impliquant la cyamémazine, 37% impliquant l'alimémazine, 16% impliquant la loxapine et 26% impliquant d'autres molécules (olanzapine, prégabaline, clozapine, rispéridone et amisulpride).

Les deux cas d'intoxication aux « anti-alcools » étaient des cas d'intoxication au Baclofène.

4. Populations particulières

Pour faire le parallèle avec l'étude de Straka (17), nous avons regardé la sous-population de femmes décédées d'intoxications éthyliques. Dans notre cohorte, cette même population représentait 10% des patients et présentait les caractéristiques suivantes :

- Age le plus représenté : 50 – 75 ans (50%) ;
- Survenue au domicile dans 80% des cas ;
- Mode accidentel dans 70% des cas ;
- Présence d'antécédents psychiatriques chez 60% des patients, dont 50% d'antécédents de tentatives de suicide ;
- Présence d'une addiction à l'alcool ou d'une polytoxicomanie dans 70% des cas ;
- Polyintoxication dans 60% des cas.

De même, pour pouvoir nous comparer à l'étude de Delaveris (19), nous avons observés la sous-population de patients toxicomanes. Dans notre cohorte, il y a 16% de patients toxicomanes (hors éthyliisme chronique). Parmi cette sous-population, il y a :

- 44% de décès accidentels ; 18% de décès intentionnels ; aucun décès criminel ;
- 6,5 substances différentes en moyenne par patients ;
- 38% de présence de méthadone ; 38% de présence d'héroïne ; 18% de présence de morphine ; 6% de présence de buprénorphine.

Notre cohorte de patients mineurs regroupe une intoxication accidentelle d'un garçon de 2 ans aux fumées d'incendie, une intoxication d'intentionnalité non connue d'un garçon de 9 ans à l'oxycodone et à la codéine, une intoxication intentionnelle d'une fille au tramadol et au disopyramide à l'âge de 15 ans, et une intoxication volontaire d'un garçon de 17 ans par de la loxapine et du diazepam.

Notre cohorte de patients âgés regroupe un cas d'un homme de 76 ans intoxiqué au CO et à l'alcool de manière accidentelle, le cas de deux hommes de 78 ans et 84 ans intoxiqués au CO accidentellement également et un cas d'une femme de 76 ans décédée d'une alcoolisation aiguë vraisemblablement accidentelle.

5. Données du Centre Anti-Poison angevin

Le total des cas hospitaliers d'intoxication létale répertoriés sur 3 ans et 3 départements par le CAP d'Angers s'élève à 14 cas, soit plus de 7 fois inférieure au nombre de décès pré-hospitaliers. Il s'agit de 8 hommes et 6 femmes ; de 8 suicides, 4 accidents et 2 crimes ; de 9 cas du Maine-et-Loire, 5 cas de Sarthe et aucun cas de Mayenne. L'âge médian est de 49 ans (IQR 1 - 3 [38,5 - 62,5]). Le groupe de toxique le plus représenté est celui des « autres toxiques » (24%) où l'on observe plusieurs cas d'intoxication à l'insuline et au paracétamol et des toxiques non observés dans notre cohorte de patients décédés à domicile : champignon, curare, amoxicilline et colchicine. Le 2^{ème} groupe de toxique représenté est le groupe des hypnotiques, benzodiazépines et apparentés (21%) suivi des neuroleptiques, antidépresseurs et antihistaminiques (12 %), de l'alcool (9%), des opiacés et TSO (9%) et des cardiotropes (9%). Les fumées d'incendie n'ont pas été responsables de décès hospitaliers sur cette période.

DISCUSSION

1. Synthèse

Cette étude épidémiologique des décès pré-hospitaliers par intoxication a été réalisée par tris successifs à partir d'une cohorte de patients décédés vus en médecine légale au CHU d'Angers. Des données démographiques, contextuelles, médicales et toxicologiques ont été recueillies pour chaque patient. Les cas ont été divisés en intoxications certaine, probable ou possible selon le contexte et l'analyse toxicologique. Les résultats tendent à montrer une fréquence non négligeable de ces décès. Les groupes d'âge les plus représentés se trouvent autour de l'âge médian de 48 ans, incluant peu d'enfants et de personnes âgées. Les hommes sont plus représentés que les femmes mais la différence est moindre par rapport à la population d'origine. Les décès surviennent à domicile dans la plupart des cas. Les intoxications sont principalement multiples, en particulier parmi les décès intentionnels, et associent le plus souvent des hypnotiques ou benzodiazépines ou apparentés à des opiacés ou des traitements substitutifs des opiacés, aux autres psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques et antihistaminiques) ou encore à l'alcool ; tandis que les mono-intoxications sont principalement des intoxications accidentelles et sont dues au monoxyde de carbone, à l'alcool ou parfois à des overdoses de morphiniques. Les antécédents psychiatriques sont fréquents, en particulier les syndromes dépressifs et les addictions. Le nombre de décès pré-hospitaliers est nettement plus important que le nombre de décès hospitaliers par intoxication recueillis par le Centre Anti-Poison sur la même période et la même zone géographique.

2. Epidémiologie locale

Trois études concernant l'épidémiologie des intoxications ont été réalisées au CHU d'Angers. L'une, celle de Baer et al (5), a considéré l'épidémiologie des intoxications, intentionnelles uniquement, des patients admis pour intoxications graves en réanimation et

non graves aux urgences au CHU d'Angers. Une autre étude, celle de Reydel et al (26), a étudié les analyses biologiques réalisées sur des patients admis aux urgences pour intoxications bénignes dans 5 centres hospitaliers de la région Ouest dont le CHU d'Angers. Les patients nécessitant une admission directe en réanimation avaient été exclus. Aucun décès n'avait été à déplorer. La dernière étude, celle de Léger et al (27), a considéré les intoxications graves et non graves au Baclofène sur 8 ans, de 2008 à 2015, recueillies par le Centre Anti-Poison de l'Ouest de la France, situé à Angers.

Dans ces trois études, l'âge médian était de $40,2 \pm 14$ ans (26), de 39 ± 12 ans à 44 ± 10 ans (5) et de 39 ± 10 ans à 41 ± 8 ans (27), ce qui est légèrement plus jeune que l'âge médian de 48 ± 10 ans de notre étude. Le sex ratio, dans les études de Baer et de Léger, était identique au nôtre (43% de femmes vs. 57% d'hommes pour l'étude de Baer ; 44% à 49,5% de femmes vs. 50,5% à 56% d'hommes pour l'étude de Léger) mais inversé dans l'étude de Reydel (61,5% de femmes vs. 38,5% d'hommes), probablement expliqué par le recrutement de cas plus grave dans l'étude de Baer et de Léger (patients de réanimation).

De plus, les deux études de Baer et de Reydel ont mis en évidence une prévalence des mêmes classes de toxiques que dans notre cohorte, en ce qui concerne les benzodiazépines, l'alcool, les neuroleptiques, les antidépresseurs, les antihistaminiques (Tableau Annexe II pour l'étude de Baer et Figure Annexe 4 pour l'étude de Reydel). Cependant, on notait la présence non négligeable d'intoxications aux carbamates, au lithium et aux antalgiques non opiacés que nous ne mettons pas en évidence dans notre étude (Tableau Annexe II pour l'étude de Baer et Figure Annexe 4 pour l'étude de Reydel). De plus, les intoxications aux opiacés ne sont pas aussi nombreuses dans ces études que dans la nôtre.

Les antécédents psychiatriques étaient également présents en plus grand nombre dans ces études que dans la population générale française. En effet, la prévalence de la schizophrénie est habituellement d'environ 1% (28), les troubles de l'humeur sont présents

dans 11 à 16%, les troubles anxieux sont présents dans 17 à 25% et les addictions (alcool et drogues) touchent 2,5 à 11% de la population française (29). La prévalence observée de ces troubles mentaux est supérieur dans l'étude de Baer (5) (Tableau Annexe III.) et celle de Léger (27) comme dans la nôtre (Tableau II). Les données de ces 4 études sont récapitulées dans le Tableau Annexe VI.

Dans l'étude de Reydel, le nombre de classes médicamenteuses suspectées ingérées était de 1,6 classes par patient, proche des 1,94 classes médicamenteuses impliquées par patient de notre étude.

Dans l'étude de Léger, les poly-intoxications (incluant systématiquement du Baclofène) représentaient 62 à 64% de la cohorte pour 70% dans notre étude. De plus, 5 décès sur 8 ans et sur 190 cas ont été observés soit 0,63 décès/an et 2,6% de mortalité. En comparaison, dans notre étude, 2 cas d'intoxications mortelles au Baclofène avaient été observés sur 3 ans et sur 100 patients soit 0,67 décès/an et 2% de la cohorte. Ces chiffres sont tout à fait comparables.

Concernant les données fournies par le Centre Anti-Poison angevin, le nombre de décès pré-hospitaliers étant plus de 7 fois supérieure au nombre de décès hospitaliers, cela confirme que les décès de cause toxique sont une préoccupation de prévention et non de soin.

3. Comparaison à la littérature

3.1. Démographie, contexte et spécificités psychiatriques

Dans la littérature d'autres études permettent d'appréhender l'épidémiologie des intoxications. Il existe des études réalisées sur patients vivants, principalement conduites par les centres anti-poison et les services d'urgence et de réanimation, et des études réalisées sur patients décédés.

3.1.1. Patients vivants

Nous allons parler de cinq études pertinentes qui ont observées la démographie, le contexte et les antécédents des patients vivants intoxiqués. Tout d'abord, il existe un rapport américain des expositions à des toxiques recensés par les centres anti-poison en 2003 (22). Ensuite, nous avons trouvé une étude italienne ayant recueilli 400 000 cas d'intoxications de 1991 à 1998 dans 9 centres anti-poison du pays (21). L'étude de Yaylaci publiée en 2016 (23) concernait des patients admis en réanimation pour intoxications graves entre 2009 et 2011. Deux autres études réalisées en réanimation recherchaient des facteurs de risque de gravité des intoxications (volontaires uniquement) : l'une comparait la population de patients admis en réanimation pour IMV grave à ceux admis dans un service de médecine conventionnelle pour IMV non grave, qu'elle soit inaugurale ou récidivante (24) ; l'autre étude comparait les IMV « presque mortelles » aux autres IMV (25).

Parmi les données disponibles dans ces études, nous avons constaté que l'exposition au(x) toxique(s) survenait principalement au domicile (dans 85% (21) à 89,7% des cas (22)) comme c'était le cas dans notre étude. De même, elle survenait parfois à un autre domicile ou en milieu extérieur. En revanche, l'intoxication pouvait survenir sur le lieu de travail et à l'école ; ce qui n'était pas le cas des décès par intoxication dans notre cohorte. Par contre, elle survenait dans d'autres circonstances dans 2,4% des cas ; ce qui pourrait correspondre aux décès survenant en maison d'arrêt, dans un véhicule ou à l'hôtel que nous avons trouvé.

Le sex ratio est variable dans cette littérature : le sexe féminin est prédominant dans le rapport américain des CAP (22), dans l'étude de Yaylaci (23) et dans l'étude de Reydel (26) mais il est minoritaire dans l'étude italienne des CAP (21), dans l'étude de Baer (5) et dans notre étude.

La majorité des décès survenait dans le groupe de patients de 20 à 49 ans dans les deux études réalisées en centre anti-poison (22) (21) mais dans l'étude de Yaylaci (23), la tranche d'âge majoritaire était comprise entre 17 et 25 ans. Ces populations sont globalement plus jeunes que celle de notre étude, ce qui est d'autant plus vrai dans l'étude faite en réanimation. Les intoxications étaient involontaires (environnementale, occupationnelle, erreur thérapeutique, intoxication alimentaire, empoisonnement par un tiers, effet indésirable d'un traitement bien conduit) dans 87,8% des cas du rapport américain (22) versus 7,8% d'intention suicidaire. De même, dans l'étude italienne, les accidents étaient majoritaires : 73,5% des cas pour 18,7% de tentatives de suicide (21). Cette différence par rapport à notre cohorte, où les intoxications accidentelles et volontaires sont présentes dans les mêmes proportions, est facilement expliquée par le fait qu'il s'agisse d'un recrutement par des centres anti-poisons sur des appels volontaires des intoxiqués. Inversement, 94,1% des cas de l'étude réalisée en réanimation (23) étaient des tentatives de suicide.

Toujours dans le rapport américain (22), la prévalence des intoxications augmentait au printemps, se stabilisait pendant l'été et diminuait à l'automne pour être au plus bas pendant l'hiver. Notre cohorte incluant plus d'intoxications intentionnelles que cette étude, le fait que la majorité des décès survienne en hiver pourrait être expliqué par l'importance de suicide à cette période de l'année en lien avec l'importance des syndromes dépressifs.

La voie d'intoxication principale était l'ingestion (76,9% des cas), suivie de l'inhalation et des voies transdermique et oculaire (22). Ces données n'ont pas été recueillies pour nos patients car elles auraient été trop souvent manquantes. En effet, en l'absence de possibilité de témoignage du patient, il est difficile de déterminer la voie d'administration, en particulier chez les toxicomanes (en « *sniff* », en intraveineux, ingestion, inhalation ou mixte...), d'autant plus que les échantillons pouvant nous aider à déterminer la voie d'administration (écouvillons nasaux) sont peu réalisés.

Enfin, les facteurs de gravité trouvés par les deux dernières études étaient : l'isolement familial, les antécédents de chirurgie lourde, l'absence d'enfant pour la première étude (24) ; la détresse sociale, les antécédents psychiatriques sévères et de tentatives de suicides, l'intention suicidaire et le désir de mort, le sexe masculin et le célibat pour la deuxième étude (25). Les critères associés à la récurrence étaient l'éthylisme chronique ou l'alcoolisation au cours de l'IMV et les antécédents ou suivi psychiatriques (24). Hormis les antécédents psychiatriques, ces variables ne sont pas connues pour nos patients. Cependant, il semblerait que la présence ou non de ces facteurs de risque sociaux et environnementaux soit la principale différence entre les patients graves et non graves et, de même, il se pourrait qu'il s'agisse de la principale différence entre les suicides aboutis et les tentatives de suicide.

3.1.2. Patients décédés

Les sources d'information concernant les patients décédés sont soit celles des sous-populations décédées des études épidémiologiques des centres anti-poison et des réanimations (mais ces patients représentaient systématiquement une minorité de cas puisqu'il s'agit de patients pris en charge médicalement), soit celles des séries autoptiques. Nous avons retenu 5 études pertinentes pour comparer nos données à celles de la littérature. L'étude de Straka (17) a étudié une population de femmes décédées d'intoxication éthylique. L'étude de Delaveris (19) a observé les substances détectées au décours de décès non naturels (accidentels, intentionnels et criminels) dans une population de patients toxicomanes. Une étude allemande, rétrospective, observationnelle, de 1996 à 2003, s'est intéressée au recueil des cas d'intoxications létales par le centre anti-poison de Göttingen (30). L'étude de Shah analysait les décès par antidépresseurs au Royaume-Uni entre 1993 et 1997 (31). Enfin, l'étude de Bouliac était une étude prospective sur 8 ans et 200 patients hospitalisés en psychiatrie qui s'attachait à déterminer des facteurs de risque de suicide (32).

Dans l'étude de Straka (17), l'âge prédominant se trouvait entre 41 et 50 ans, soit plus jeune que dans notre sous-population de femmes décédées d'intoxication éthylique aigüe, et le lieu majoritaire était leur domicile, comme nous l'avons aussi mis en évidence, et comme c'est aussi le cas dans les études sur patients vivants.

Dans l'étude de Delaveris (19) chez des patients toxicomanes, il se trouvait une majorité de décès par suicide, dont une moitié était due à une intoxication et l'autre moitié était due à une autre cause, suivi des décès accidentels puis criminels ; tandis que dans notre cohorte, les décès accidentels semblaient majoritaires mais les décès intentionnels considérés étaient uniquement ceux causés par une intoxication. De plus, 2,9 à 4,6 substances par cas avait été détecté, moins que chez nos patients toxicomanes.

Dans l'étude allemande colligeant les décès observés par un CAP (30), les deux groupes à risque d'intoxications létales déterminés par cette étude étaient les personnes âgées désorientées qui ingéraient des produits détergents, des savons ou des shampoings ; et les immigrés russes qui ne reconnaissaient pas certaines amanites allemandes. Ceux-ci semblent très spécifique de leur population et peu applicable à d'autres populations.

Dans la sous-population de patients décédés recueillis par les CAP américains dans leur rapport de 2003 sus-cité (22), 53,5% des décès étaient des suicides pour 7,8% de la totalité des intoxications. L'intentionnalité augmente la gravité et la létalité. De même, il s'agissait d'une mono-intoxication dans 91,7% des cas mais d'une poly-intoxication dans 49% des cas mortels.

Dans l'étude de Shah (31), la mortalité des antidépresseurs était plus élevée chez les hommes de 30 à 44 ans et chez les femmes de 45 à 59 ans, ce qui semble comparable à notre étude.

Enfin, 90% des suicidants de l'étude de Bouliac (32) présentaient des « troubles mentaux ». Les facteurs de risque de suicide étaient les antécédents familiaux au premier degré de suicide ou d'hospitalisation psychiatrique et l'impulsivité.

L'ensemble des données épidémiologiques des études est colligé dans le Tableau Annexe IV.

3.2. Toxicologie

3.2.1. Patients vivants

L'étude que nous avons retenue, car elle s'intéressait également à l'analyse des toxiques impliqués dans les intoxications de patients vivants était le rapport américain des CAP déjà cité (22).

Dans ce rapport américain, les psychotropes (regroupant les benzodiazépines, les barbituriques, les neuroleptiques, les carbamates et le lithium, à l'exception des antidépresseurs polycycliques), représentaient 11% seulement des intoxications. Dans notre étude, bien que les groupes de toxiques choisis n'aient pas été exactement les mêmes, ce groupe représente environ 75 % des décès certains et probables. En 10 ans, l'implication de ces molécules dans les intoxications semble avoir augmenté. Encore une fois (5), des cas d'intoxications aux carbamates et au lithium ont été recensés.

Les cardiotropes (incluant les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, les antidépresseurs polycycliques, la chloroquine, les anti-arythmiques de classe I, la cocaïne, les digitaliques, la colchicine et la théophylline) représentaient 5% des cas d'intoxication. Ce groupe représente 7% des décès de notre étude mais il est difficile de comparer nos deux chiffres car notre groupe « cardiotropes » n'incluait pas les antidépresseurs tricycliques ou la cocaïne et aucun cas d'intoxication aux antipaludéens, digitaliques ou à la théophylline n'y a été recensé.

Aussi, les antalgiques (paracétamol et aspirine) sont impliqués dans 14% de leurs cas d'intoxication aiguë. Comme dans les études de Baer (5) et Reydel (26), ces molécules sont fréquemment impliquées dans les intoxications volontaires. Cependant, dans notre cohorte de patients décédés en pré-hospitalier, aucun de ces traitements n'a été considéré comme ayant pu participer à la survenue du décès. Cette différence réside dans le fait que l'intoxication à l'aspirine est rare et n'a peut-être pas pu être mise en évidence sur une population d'une centaine de patients. L'intoxication au paracétamol motive souvent une prise en charge hospitalière préalable à un éventuel décès.

3.2.2. Patients décédés

Là encore, les études retenues pour comparer notre étude à la littérature étaient le rapport américain des CAP du pays de 2003 (22), le rapport allemand du CAP de Göttingen (33), une étude anglaise des décès par prise d'antidépresseurs de 1987 à 1992 (20), suivi d'une autre étude anglaise des décès par prise d'antidépresseurs en 1993 à 1997 (31), une mise au point d'Adnet sur l'évolution des IMV en France (8) incluant les résultats d'une étude du SAMU 93 sur les interventions pour intoxication en particulier les intoxications aux opiacés (34) et l'étude de Delaveris, déjà citée, réalisée chez les toxicomanes (19).

Dans le rapport américain (22), 1106 décès ont été observés parmi la totalité des 2.395.582 consultations (0,05%). Les substances impliquées étaient, dans l'ordre de prévalence : les antalgiques, les sédatifs/hypnotiques/antipsychotiques, les antidépresseurs, les psychostimulants, les cardiotropes, les alcools, les anticonvulsivants, les antihistaminiques, les gaz et fumées, les myorelaxants, les produits chimiques, les hormones, les pesticides et les produits ménagers/d'entretien. Nous n'avons pas utilisé la même classification de toxiques mais il ressort, dans notre étude aussi, que les hypnotiques sont largement en cause dans les décès d'origine toxique, suivi des psychotropes et des antalgiques, au moins les opiacés.

Dans l'étude du CAP de Göttingen (30), il y a eu 142 décès, soit 0,08% de leurs consultations. 56% des cas étaient des intoxications à des médicaments, pour la plupart des antidépresseurs tricycliques et des cardiotropes. Pourtant, ces classes thérapeutiques sont minoritaires dans notre étude.

En Grande Bretagne, entre 1987 et 1992 (20), puis entre 1993 et 1997 (31), les décès par prise d'antidépresseurs étaient fréquents (20% des décès toxiques) et majoritairement secondaires à la prise d'antidépresseurs tricycliques : la clomipramine, la doxépine et la maprotiline en France, l'amitryptiline et la dothiépine en Royaume Uni dans la première étude (20), l'amitryptiline dans plus de 50% des cas dans la deuxième étude (31). Les décès secondaires à la prise d'Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) étaient principalement dus à la venlafaxine et le citalopram mais étaient minoritaires. En deux décennies, les décès secondaires aux antidépresseurs tricycliques ont effectivement diminués. Cependant, quand ils sont impliqués, il s'agit toujours principalement de l'amitryptiline.

En France, le nombre d'intoxications aux neuroleptiques est resté stable (8) et le neuroleptique le plus fréquemment trouvé étaient la cyamémazine. Les intoxications aux barbituriques de 1999 à 2003 ne représentaient plus que 2 % des cas. Les intoxications aux benzodiazépines représentaient 20 à 67% des cas et seraient en diminution depuis le début des années 2000, à 55% des cas, dans une étude de Staïkowsky de 2004 (14). Notre étude confirme cette tendance. Néanmoins, elles restent la classe médicamenteuse la plus fréquemment impliquée, y compris chez les patients pris en charge vivants. Enfin, les intoxications aux cardiotropes étaient stables depuis les années 1985 avec 2 à 8,4% des intoxications aiguës (8) ; ce qui est comparable à notre étude. Aussi, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion seraient les chefs de file de cette classe.

Les intoxications par injection intraveineuse d'héroïne (34) étaient passées de 105 interventions/an et une vingtaine de décès, au début des années 1990, à 20 interventions/an et 2 décès au début des années 2000. Parallèlement, les cas d'intoxications aux morphinomimétiques de synthèse étaient apparus. Dans l'étude de Delaveris (19), parmi les décès accidentels, la méthadone était 20 fois plus fréquemment trouvée que la buprénorphine. Celle-ci est effectivement majoritaire dans notre étude.

L'ensemble des données toxicologiques de ces études est colligé dans le Tableau Annexe V.

En résumé, en croisant la littérature concernant les patients décédés et les patients survivants à une intoxication, nous pouvons conclure à 4 grands ensembles de toxiques :

- Souvent impliqués, souvent létaux, tels les benzodiazépines, l'alcool et les psychotropes.
- Souvent impliqués, rarement létaux, tels les antalgiques non opiacés ou le lithium.
- Rarement impliqués, souvent létaux, tels les opiacés et fumées d'incendie.
- Rarement impliqués, rarement létaux, tels les cardiotropes, les barbituriques ou les AINS.

Selon notre point de vue, la prévention devrait principalement concerner les toxiques souvent létaux, en particulier lorsqu'ils ne sont pas fréquemment impliqués : les opiacés et les fumées d'incendie.

3.2. Spécificités pédiatriques et gériatriques

Les intoxications graves de l'enfant avaient une répartition bimodale avec 2 pics de fréquence : 36 mois correspondant à des ingestions accidentelles, et 14 ans correspondant à des prises volontaires (35). Elles avaient une prédominance de sexe : plutôt masculine en cas de prise accidentelle, plutôt féminine en cas de prise volontaire. L'intoxication était plus volontiers polymédicamenteuse en cas de prise intentionnelle. Notre cohorte de patients mineurs est trop petite pour tirer en des conclusions.

Dans une enquête épidémiologique de l'Inserm (36), contrairement à notre étude, aux deux études précédentes des CAP américains et italiens (22) (21) et aux deux études réalisées au CHU d'Angers (5) (26), la prévalence des suicides augmentait avec l'âge pour devenir majoritaire dans la tranche d'âge des personnes âgées, en particulier chez les hommes. Cette différence pourrait résider dans le fait que les personnes âgées se suicident fréquemment mais rarement par intoxications. Ils choisiraient plutôt des moyens plus violents : précipitation d'un lieu élevé, pendaison et armes à feu. Une autre explication serait une éventuelle sous-déclaration des obstacles médico-légaux sur les certificats de décès des personnes âgées, leur décès paraissant moins souvent brutal ou suspect compte-tenu de leur âge.

4. Puissance de l'étude et biais

Du fait de la sélection des patients à partir du contexte clinique et du tri par élimination des causes naturelles et traumatiques de décès, l'étude n'a pas été conçue pour mettre en évidence un rôle de trigger d'une intoxication dans un éventuel passage à l'acte suicidaire.

Le recueil rétrospectif des données représentait un biais. Un certain nombre de données voire de dossiers complets se sont révélés manquants. De même, l'étude est monocentrique car les dossiers ont tous été centralisés au CHU d'Angers lors de l'acte médico-légal. Cependant, elle regroupe des patients des 3 départements dépendants du CHU d'Angers (Maine-et-Loire, Mayenne et Sarthe). Malheureusement, les dossiers médicaux de ces patients inclus n'appartenant pas au CHU, nous n'avons pas été autorisés à les consulter. Et une certaine partie de ces patients ne possédait pas de dossiers médical au CHU, n'y ayant jamais consultés.

Le faible nombre de patients inclus ne permet peut-être pas de mettre en évidence des différences qui existeraient entre les groupes de patients (intoxications accidentelles versus intentionnelles, mono- ou poly-intoxications...) ou de révéler des intoxications rares mais à forte létalité (carbamates, lithium...).

Les intoxications aux benzodiazépines, aux opiacés et à l'alcool pourraient avoir été surestimées dans notre étude du fait de notre choix de considérer certains toxiques dosés à concentration thérapeutique comme étant impliqués dans le décès s'ils étaient en association à au moins un autre toxique déprimeur respiratoire de la même classe ou d'une autre classe, lui-même pouvant avoir été détecté à concentration thérapeutique.

Une des forces de l'étude est de s'affranchir du biais de recrutement des études réalisées par les centres anti-poison (population plus âgée, intoxications accidentelles) et par les réanimations (population plus jeune, intoxications volontaires) en incluant tout type d'intoxications d'une population de personnes décédées.

CONCLUSION

Il s'agissait de déterminer l'épidémiologie des décès par intoxication survenus en pré-hospitalier et de la comparer aux données de la littérature. Il semblerait qu'aucune sous-population ne prédomine parmi les patients décédés d'intoxication avant toute prise en charge médicale. Les toxiques pris sont semblables à ceux consommés par les patients pris en charge vivants, c'est-à-dire les benzodiazépines, les neuroleptiques et les opiacés, suivi de l'alcool et des fumées d'incendie. Toutefois, il existe deux types de toxiques fréquemment létaux par rapport à la fréquence de leur implication dans les intoxications de patients vivants : les opiacés et les fumées d'incendie. Les intoxications aux benzodiazépines sont apparues dans les années 70 pour représenter, à ce jour les principaux toxiques impliqués dans intoxications et les décès par intoxications, bien que leur incidence ait augmenté jusque dans les années 2000 et soit actuellement en légère décroissance. La différence entre les patients intoxiqués pris en charge vivants ou décédés ne réside donc pas dans leur caractéristiques démographiques ni toxicologique. La différence semble plutôt contextuelle : absence d'appel au secours, absence de famille proche, isolement social.

La littérature sur le sujet est hétérogène puisqu'elle regroupe des études sur patients vivants ou décédés, recrutés par des centres anti-poison, des services d'urgences ou de réanimation et des séries autoptiques. Chaque population étudiée présente ses spécificités et notre cohorte est à notre connaissance, la seule étude autoptique globale.

De plus, la fréquence des troubles psychiatriques est nettement supérieure à celle de la population générale, en particulier les troubles de l'humeur et les addictions. Il semble donc évident que le maintien d'un suivi psychiatrique est nécessaire pour ces patients à risque, en particulier ceux présentant un syndrome dépressif ou une addiction.

Enfin, la prévalence des décès pré-hospitaliers de cause toxique est supérieure à celle des décès hospitaliers, mettant ainsi en évidence l'importance des actions de prévention de ces décès.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mégarbane B, Alazia M, Baud F. Intoxication grave de l'adulte : épidémiologie, définition, critères d'admission en réanimation. *Réanimation*. oct 2006;15(5):354-63.
2. Brandenburg R, Brinkman S, de Keizer NF, Meulenbelt J, de Lange DW. In-hospital mortality and long-term survival of patients with acute intoxication admitted to the ICU. *Crit Care Med*. juin 2014;42(6):1471-9.
3. Bourgeois M, Verdoux V, Facy F, Rouillon F. Epidémiologie du suicide. Confrontation psychiatriques. *Spécia Rhône-Poulenc Rorer, Paris, FRANCE (1968)*. 1994;327-52.
4. Rosen DH. The serious suicide attempt. Five-year follow-up study of 886 patients. *JAMA*. mai 1976;2105-9.
5. Baer E, Barre C, Fleury C, de Montchenu C, Garre J-B, Lerolle N, et al. Mechanical ventilation as an indicator of somatic severity of self-poisoning: implications for psychiatric care and long-term outcomes. *Br J Psychiatry*. 1 mars 2016;208(3):280-5.
6. Gunnarsdottir OS, Rafnsson V. Risk of suicide and fatal drug poisoning after discharge from the emergency department: a nested case-control study. *Emerg Med J EMJ*. févr 2010;27(2):93-6.
7. Ministère chargé de la Santé, Ministère chargé des Solidarités. Plan psychiatrie et santé mentale 2011 - 2015. 2012.
8. Adnet F, Atout S, Galinski M, Lapostolle F. Évolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France. *Réanimation*. déc 2005;14(8):721-6.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Increase in poisoning deaths caused by non-illicit drugs--Utah, 1991-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 21 janv 2005;54(2):33-6.
10. Lambert H, Manel J, Bellou A, el Kouch S. [Morbidity and mortality from acute drug poisoning in France]. *Rev Prat*. 1 avr 1997;47(7):716-20.
11. Ministère de la Justice et des Libertés, Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, Ministère de l'Éducation nationale, de la Jeunesse et de la Vie associative. Programme national d'actions contre le suicide 2011 - 2014. 2015.
12. Boëlle PY, Flahault A. Suicide trends in France and UK. *Lancet Lond Engl*. 17 avr 1999;353(9161):1364.
13. Legrain M, Lecomte T, Hillemand B, Nordmann R, Auquier L, Blancher G, et al. La consommation des psychotropes en France et dans quelques pays européens. Discussion : Médicaments psychotropes et Société. *Bull Acad Natl Med*. 1997;181(6):1073-87.
14. Staikowsky F, Theil F, Mercadier P, Candella S, Benais JP. Change in profile of acute self drug-poisonings over a 10-year period. *Hum Exp Toxicol*. nov 2004;23(11):507-11.



15. Auvray L, Dumesnil S, Le Fur P. Santé, soins et protection sociale en 2000 - Enquête sur la santé et la protection sociale. CREDES; 2001.
16. Mahe M. Intoxications médicamenteuses volontaires par drogues psychotropes chez les sujets âgés de 60 ans et plus hospitalisés en réanimation toxicologique de l'hôpital Fernand Widal durant l'année 1991. [Paris VII]: Lariboisière Saint-Louis; 1992.
17. Straka L, Zubor P, Novomesky F, Stuller F, Krajcovic J, Kajo K, et al. Fatal alcohol intoxication in women: a forensic autopsy study from Slovakia. BMC Public Health. 2011;11:924.
18. Wingren CJ, Ottosson A. The association between obesity and lethal blood alcohol concentrations: a nationwide register-based study of medicolegal autopsy cases in Sweden. Forensic Sci Int. nov 2014;244:285-8.
19. Delaveris GJM, Teige B, Rogde S. Non-natural manners of death among users of illicit drugs: Substance findings. Forensic Sci Int. mai 2014;238:16-21.
20. Henry JA. Epidemiology and relative toxicity of antidepressant drugs in overdose. Drug Saf. juin 1997;16(6):374-90.
21. Mucci N, Alessi M, Binetti R, Magliocchi MG. [Profile of acute poisoning in Italy. Analysis of the data reported by Poison Centres]. Ann Dell'Istituto Super Sanità. 2006;42(3):268-76.
22. Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Youniss J, Reid N, et al. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med. sept 2004;22(5):335-404.
23. Yaylaci S, Genc AB, Demir MV, Cinemre H, Tamer A. Retrospective evaluation of patients at follow-up with acute poisoning in Intensive Care Unit. Niger J Clin Pract. avr 2016;19(2):223-6.
24. Vidal A, Cremades S, Ossart M, Loas G. Étude des caractéristiques des tentatives de suicide graves : comparaison avec les autres tentatives de suicide. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 1 mars 2001;159(2):128-30.
25. Douglas J, Cooper J, Amos T, Webb R, Guthrie E, Appleby L. « Near-fatal » deliberate self-harm: characteristics, prevention and implications for the prevention of suicide. J Affect Disord. avr 2004;79(1-3):263-8.
26. Reydel T, Callahan J-C, Verley L, Teiten C, Andreotti C, Claessens YE, et al. Routine biological tests in self-poisoning patients: results from an observational prospective multicenter study. Am J Emerg Med. août 2016;34(8):1383-8.
27. Léger M, Brunet M, Boels D, Lerolle N, d'Angers U. Intoxications volontaires au baclofène, 2017. Disponible sur: <http://dune.univ-angers.fr/fichiers/>
28. Krebs M. Schizophrénie, 2014, Disponible sur <https://www.inserm.fr/thematiques>
29. Cohidon C. Veille nationale en santé mentale au travail: Samotraces et dispositifs non spécifiques. Arch Mal Prof Environ. 2008;69(2):174-182.

30. Schaper A, Renneberg B, Desel H, Langer C. Intoxication-related fatalities in northern Germany. *Eur J Intern Med.* nov 2006;17(7):474-8.
31. Shah R, Uren Z, Baker A, Majeed A. Deaths from antidepressants in England and Wales 1993-1997: analysis of a new national database. *Psychol Med.* oct 2001;31(7):1203-10.
32. Bioulac S, Bourgeois M, Ekouevi DK, Bonnin J-M, Gonzales B, Castello M-F. Les facteurs prédictifs du suicide : étude prospective sur 8 ans de 200 patients hospitalisés en psychiatrie. *L' Encéphale*, Elsevier Masson; 2000, p. 1-7.
33. Schaper A, Renneberg B, Desel H, Langer C. Intoxication-related fatalities in northern Germany. *Eur J Intern Med.* nov 2006;17(7):474-8.
34. Gueye P, Megarbane B, Borron S, Adnet F, Galliot-Guille-y M, Ricordel I. Trends in opiate and opioid poisonings in addicts in north-cast Paris and Suburbs. *Addiction.* 2002;1295-304.
35. Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation.* oct 2006;15(5):332-42.
36. Rigaud A-S, Gallarda T, Mangin MZD-R, Guillaumot LPA-P, Facy LPF-F, Bonin-Guillaume S, et al. Prévention du suicide chez lse personnes âgées. 2013;1-74.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Diagramme de flux.....	22
---------------------------------	----

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I Caractéristiques de la population	23
Tableau II Antécédents psychiatriques de la population	25
Tableau III Caractéristiques des toxiques impliqués dans les intoxications certaines et probables.....	27

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	8
PLAN	9
INTRODUCTION	10
MATÉRIEL ET MÉTHODES	13
1. Inclusion, exclusion et non inclusion	13
2. Recueil de données	15
3. Origine toxique certaine, probable ou possible	16
4. Recensement et classification des toxiques impliqués	18
5. Données du Centre Anti-Poison angevin	21
6. Analyses statistiques	21
RÉSULTATS	22
1. Diagramme de flux	22
2. Etude des caractéristiques de la population	23
3. Etude des caractéristiques des toxiques impliqués	26
4. Populations particulières	29
5. Données du Centre Anti-Poison angevin	30
DISCUSSION	31
1. Synthèse	31
2. Epidémiologie locale	31
3. Comparaison à la littérature	33
3.1. Démographie, contexte et spécificités psychiatriques	33
3.2. Toxicologie.....	38
3.3. Spécificités pédiatriques et gériatriques	42
4. Puissance de l'étude et biais	43
CONCLUSION	44
BIBLIOGRAPHIE	46
LISTE DES FIGURES	49
LISTE DES TABLEAUX	49
TABLE DES MATIERES	50
ANNEXES	I

ANNEXES

Tableau Annexe I. Listing des toxiques impliqués

	non toxique	toxique	létal	unité	catégorie
acébutolol	< 2	NT	> 21,5	mg/L	cardiotropes
acide valproïque	< 150	> 150	NT	mg/L	autres
alimémazine	< 0,5	> 0,5	NT	mg/L	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
alprazolam	< 0,1	> 0,1	NT	mg/L	hypnotiques, BZD et apparentes
amisulpride	<1	1,0 - 10	> 10	mg/L	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
amitryptiline	< 0,5	0,5 - 1	> 1	mg/L	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
aripiprazole	< 0,4	> 0,4	NT	mg/L	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
baclofène	< 1	1,0 - 6.0	>6	mg/L	opiacés et TSO
benzoylegognine	< 500	> 500	NT	µg/L	drogues récréatives non opiacés
bisoprolol	NT	NT	NT		cardiotropes
bromazepam	< 0,25	>1	NT	mg/L	hypnotiques, BZD et apparentes
buprénorphine	< 10	NT	NT	µg/L	opiacés et TSO
chloralose	NT	NT	NT		produits managers/d'entretien
citalopram	< 0,3	0,3 - 5	> 5	mg/L	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
clobazam	< 0,5	NT	NT	mg/L	hypnotiques, BZD et apparentes
clomipramine	NT	NT	NT		antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques

clonazepam	< 0,07	> 0,07	NT	mg/L	hypnotiques, BZD et apparentes
clorazépate	NT	NT	NT		hypnotiques, BZD et apparentes
clozapine	< 1	NT	NT	mg/L	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
CO	< 15	15 - 50	> 50	%	CO, cyanures, fumées
codéine	< 500	500 - 1000	> 1000	µg/L	opiacés et TSO
cyamémazine	< 0,5	0,5 - 2	> 2	mg/L	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
cyanures	< 1	1 - 2,5	> 2,5	mg/L	CO, cyanures, fumées
diazépam	< 2	> 2	NT	mg/L	hypnotiques, BZD et apparentes
diltiazem	NT	NT	NT		cardiotropes
disopyramide	< 8	8,0 - 27,0	> 27	mg/L	cardiotropes
doxylamine	< 0,2	> 0,2	NT	mg/L	hypnotiques, BZD et apparentes
duloxétine	< 0,1	0,1 - 0,5	> 0,5	mg/L	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
estazolam	< 0,2	> 0,2	NT	mg/L	hypnotiques, BZD et apparentes
éthylène glycol	<0,3	0,3 - 2	> 2	g/L	produits managers/d'entretien
fludrocortisone	NT	NT	NT		autres
fluoxétine	< 1	1,0 - 4,0	> 4	mg/L	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
héroïne	NA	NA	NA	NA	opiacés et TSO
hydrocortisone	NT	NT	NT		autres
hydroxyzine	< 0,05	NT	NT	mg/L	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
ibuprofène	NT	NT	NT		autres
insuline	NT	NT	NT		autres
kétoprofène	NT	NT	NT		autres
lorazepam	< 0,25	> 0,25	NT	mg/L	hypnotiques, BZD et apparentes

lormetazépam	NT	NT	NT		hypnotiques, BZD et apparentes
loxapine	< 1	> 1	NT	mg/L	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
magnesium	NT	NT	NT		ions et métaux
MDMA	< 10	NT	NT	µg/L	drogues récréatives non opiaces
méphénisine	< 10	> 16	NT	mg/L	hypnotiques, BZD et apparentes
metformine	NT	NT	NT		autres
méthadone	< 0,5	0,5 - 1	> 1	mg/L	opiaces et TSO
miansérine	< 0,2	> 0,2	NT	mg/L	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
mirtazapine	< 1	> 1	NT	mg/L	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
morphine	< 100	100 - 500	> 500	µg/L	opiaces et TSO
naltrexone	< 0.01	NT	NT	µg/L	opiaces et TSO
nebivolol	NT	NT	NT		cardiotropes
nicardipine	NT	NT	NT		cardiotropes
OH	< 3	3,0 - 5,0	> 5	g/L	OH
olanzapine	< 0,2	> 0,2	NT	mg/L	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
opium	NA	NA	NA		opiaces et TSO
oxazépam	< 2	2 - 4,5	> 4,5	mg/L	hypnotiques, BZD et apparentes
oxycodone	< 50	50 - 400	> 400	µg/L	opiaces et TSO
paracétamol	<150 à H4 ou 50 à H12	>150 à H4 ou 50 à H12	NT	mg/L	autres
paroxétine	< 0,4	0,4 - 1	> 1	mg/L	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
périndopril	NT	NT	NT		cardiotropes

phénobarbital	< 30	> 30	NT	mg/L	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
pholcodine	< 70	70 - 500	> 500	µg/L	opiacés et TSO
prégabaline	NT	NT	NT		antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
propranolol	< 1	1,0 - 4,0	> 4 - 10	mg/L	cardiotropes
quétiapine	< 1	1,0 - 7,0	> 7,0	mg/L	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
rispéridone	< 0.1	>0.4	NT	mg/L	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
strychnine	< 0,1	0,1 - 1	> 1	mg/L	produits managers/d'entretien
tardylféron	NT	NT	NT		ions et métaux
THC	< 9	> 9	NT	µg/L	drogues récréatives non opiacés
tramadol	< 1	1,0 - 2,0	> 2	mg/L	opiacés et TSO
trimébutine	< 0,15	> 1	NT	mg/L	autres
tropatépine	~0,1	NT	NT	mg/L	autres
venlafaxine	< 0,5	0,5 - 5	> 5	mg/L	antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques
verapamil	< 0,5	> 0,5	NT	mg/L	cardiotropes
zolpidem	< 0,5	0,5 - 2	> 2	mg/L	hypnotiques, BZD et apparentes
zopiclone	< 0,1	0,1 - 1	> 1	mg/L	hypnotiques, BZD et apparentes

76

NT : données non trouvées ; NA : non applicable

Tableau Annexe II. Tableau intitulé « Somatic data retrospectively collected from medical charts to the self-poisoning episode in both groups de l'article (5)

Table 2 Somatic data retrospectively collected from medical charts relative to the self-poisoning episode in both groups			
	Ventilated group (n = 99)	Non-ventilated group (n = 97)	P
Simplified Acute Physiology Score II, median (IQR)	35 (28–43)	13 (6–13)	<0.001
Organ Dysfunction and Infection score, median (IQR)	2 (2–2)	0	<0.001
Glasgow coma scale, median (IQR)	6 ^a (5–8)	15 (12–15)	<0.001
Toxic agent ingested (suspected), n (%)			
Tricyclic antidepressant	4 (4)	0 (0)	0.12
Anxiolytic carbamates	11 (11)	0 (0)	0.03
Lithium	5 (5)	5 (5)	0.91
Opioids	5 (5)	1 (1)	0.24
Paracetamol	5 (5)	4 (4)	0.85
Non-cyclic antidepressant	26 (26)	19 (20)	0.47
Antipsychotic	21 (21)	17 (18)	0.72
Benzodiazepine	66 (67)	71 (73)	0.6
Alcohol	16 (16)	26 (27)	0.19
Non-steroidal anti-inflammatory drug	10 (10)	7 (7)	0.68
Intensive care unit admission after initial evaluation, n (%)	99 (100)	15 (15)	<0.001
Mechanical ventilation duration, days: median (IQR)	2 (1–3)	0 (0)	<0.001
Length of intensive care unit stay of admitted patients, days: median (IQR)	3 (2–4)	1 (1–1)	<0.001
Length of hospital stay, days: median (IQR)	6 (4–9)	1 (1–2)	<0.001
Hospital mortality, n (%)	2 (2)	0 (0)	0.5

IQR, interquartile range.
a. Before use of any sedation for endotracheal intubation.

Tableau Annexe III. Tableau intitulé « Diagnoses established in the psychiatric assessment after self-harm presentation in both groups » de l'article (5)

Table 3 Diagnoses established in the psychiatric assessment after self-harm presentation in both groups ^a			
	Ventilated group, n (%) (n = 99)	Non-ventilated group, n (%) (n = 97)	P
Schizophrenia	9 (9)	8 (8)	1
Adjustment disorders	17 (17)	30 (31)	0.03
Mood disorders	55 (56)	37 (38)	0.01
Personality disorders	8 (8)	4 (4)	0.4
Addictions	4 (4)	14 (14)	0.01
Missing data	6 (6)	4 (4)	0.5

a. P = 0.007 for overall comparison. Sum of percentages may exceed 100% because of rounding.

Figure Annexe 1. Prévalence des suicides (36)

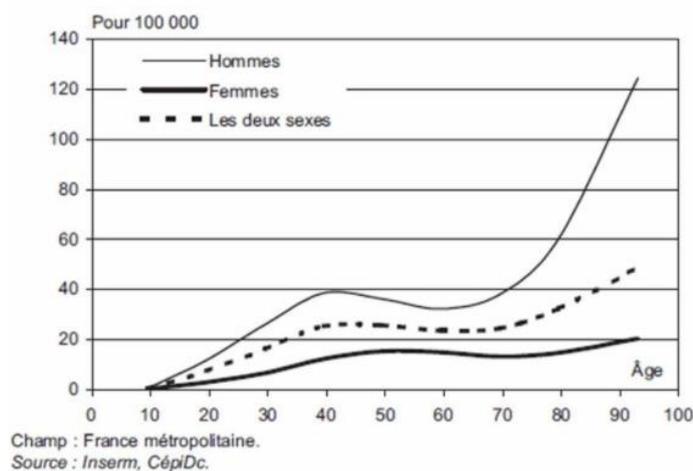


Figure Annexe 2. CRF

CRF			
Numéro d'inclusion :			
Première lettre prénom :		Première lettre nom :	
Date de naissance (mois/année) :			
Date de décès :			
Age au moment du décès :			
Acte :	<input type="checkbox"/> Autopsie	<input type="checkbox"/> Levée de corps	<input type="checkbox"/> Examen de corps
Type :	<input type="checkbox"/> Gendarmerie	<input type="checkbox"/> Police	<input type="checkbox"/> Parquet
Département :	<input type="checkbox"/> 49	<input type="checkbox"/> 53	<input type="checkbox"/> 72 <input type="checkbox"/> autre
Sexe :	<input type="checkbox"/> masculin	<input type="checkbox"/> féminin	
Poids (en kg) :			
Taille (en m) :			
IMC (en kg/m ²):			
Corpulence :	<input type="checkbox"/> maigre	<input type="checkbox"/> normale	<input type="checkbox"/> forte <input type="checkbox"/> très forte
Lieu de décès :	<input type="checkbox"/> travail	<input type="checkbox"/> domicile	<input type="checkbox"/> voie publique/milieu extérieur <input type="checkbox"/> autre lieu privé
	<input type="checkbox"/> location/hôtel	<input type="checkbox"/> maison d'arrêt	<input type="checkbox"/> véhicule
Témoin présent :	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non connu
Mode de décès :	<input type="checkbox"/> naturel	<input type="checkbox"/> criminel	<input type="checkbox"/> intentionnel <input type="checkbox"/> accidentel <input type="checkbox"/> non connu
Ecrit suicidaire :	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non connu
Toxidrome :			
-	Syndrome asphyxique :	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> non connu
-	Troubles respiratoires (râles/gasps/sécrétions mousseuses) :	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> non connu
-	Troubles de conscience :	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> non connu
-	Globe urinaire :	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> non connu

Antécédents :

- Diabète : oui non non connu
- Dysthyroïdie : oui non non connu
- BPCO ou tabagisme actif ou asthme : oui non non connu
- Cancer actif : oui non non connu
- Cardio-vasculaire : oui non non connu
- Insuffisance rénale : oui non non connu
- Insuffisance hépato-cellulaire : oui non non connu
- Psychiatrique : oui non non connu ; si oui :
 - Syndrome dépressif : oui non
 - Schizophrénie : oui non
 - Bipolarité : oui non
 - Autre psychose : oui non
 - Autre névrose : oui non
 - Mal étiqueté : oui non
 - Antécédent de tentative de suicide : oui non non connu
 - Si oui, antécédent de tentative de suicide par intoxication (poly)médicamenteuse volontaire et/ou éthylique : oui non non connu
 - Si oui, antécédent de ventilation mécanique en réanimation : oui non non connu
 - Si oui, durée de ventilation mécanique cumulée (en jours) :
- Antécédent d'addiction : oui non non connu ; si oui :
 - Alcool : oui non
 - Tabac : oui non
 - Polytoxicomanie : oui non
 - Amphétaminomimétiques : oui non
 - Opiacés : oui non
 - Cannabis : oui non
 - Autre (précisez) :
 - Sevrage en cours : oui non non connu

Traitement en cours : oui non non connu ; si oui :

- Traitement psychotrope : oui non
- Traitement cardio-vasculaire : oui non
- Traitement thyroïdien : oui non
- Traitement du diabète : oui non
- Traitement antalgiques : oui non
- Traitement respiratoire : oui non
- Traitement neurologique : oui non
- Traitement digestif : oui non

Toxiques :

- Toxique_1 :

Toxique 1	Sang cardiaque	Sang périphérique	urines	liquide gastrique	bile
Dose supposée ingérée (en mg)					
Concentration (en mg/L)					
Concentration toxique théorique					
Concentration létale théorique					

Autres infos :

- rapport sang/urines :
- phase d'élimination :

- Toxique_2 :

Toxique 2	Sang cardiaque	Sang périphérique	urines	liquide gastrique	bile
Dose supposée ingérée (en mg)					
Concentration (en mg/L)					
Concentration toxique théorique					
Concentration létale théorique					

Autres infos :

- rapport sang/urines :
- phase d'élimination :

- Toxique_3 :

Toxique «3	Sang cardiaque	Sang périphérique	urines	liquide gastrique	bile
Dose supposée ingérée (en mg)					
Concentration (en mg/L)					
Concentration toxique théorique					
Concentration létale théorique					

Autres infos :

- rapport sang/urines :
- phase d'élimination :

- Toxique_4 :

Toxique 4	Sang cardiaque	Sang périphérique	urines	liquide gastrique	bile
Dose supposée ingérée (en mg)					
Concentration (en mg/L)					
Concentration toxique théorique					
Concentration létale théorique					

Autres infos :

- rapport sang/urines :
- phase d'élimination :

- Toxique_5 :

Toxique 5	Sang cardiaque	Sang périphérique	urines	liquide gastrique	bile
Dose supposée ingérée (en mg)					
Concentration (en mg/L)					
Concentration toxique théorique					
Concentration létale théorique					

Autres infos :

- rapport sang/urines :
- phase d'élimination :

- Toxique_6 :

Toxique 6	Sang cardiaque	Sang périphérique	urines	liquide gastrique	bile
Dose supposée ingérée (en mg)					
Concentration (en mg/L)					
Concentration toxique théorique					
Concentration létale théorique					

Autres infos :

- rapport sang/urines :
- phase d'élimination :

Figure Annexe 3. Avis du comité d'éthique local



COMITE D'ETHIQUE

Pr Christophe Baufreton

Angers, le 20 mai 2016

Dr Aurore Armand
Département de Médecine d'Urgence
aumarmand@chu-angers.fr

A Mme Louise Maunoury

Chère Collègue,

Le Comité d'Ethique du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers a examiné dans sa séance du 11 mai votre étude « L'épidémiologie des intoxications en pré hospitalier » enregistrée sous le numéro **2016/56** .

Après examen des documents transmis, audition des rapports et discussion, votre projet ne soulève pas d'interrogation éthique.

Je vous prie de croire, Madame, en l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Professeur Christophe Baufreton

Etude	année	population	âge	sexe	mode de décès	association	lieu	psychiatrie
Notre cohorte	2013 2016	patients décédés, série autoptique	48 ± 10 ans	Femmes 42%, Hommes 58 %	Accident 40% Suicide 44%	Mono-intox 28%, Poly-intox 70%	Domicile 73% Autre domicile 10% Véhicule 7% Milieu extérieur 4% Maison d'arrêt 3% Hôtel 1%	Addictions 49 % Dépression 37 % Psychose 12% Névrose 9%
Baer et al.	2011	patients vivants, réa et urgence	De 39 ± 12 ans à 44 ± 10 ans	Femmes 43% Hommes 57%				Tbl humeur 38 à 56 % Tbl jugent 17 à 31% Addictions 4 à 14% Schizophr 8 à 9% Tbl personnal 4 à 8%
Reydel et al.	2012	patients vivants, réa et urgence	40,2 ± 14 ans	Femmes 61,5% Hommes 38,5%				
Léger et al.	2008 2015	Patients vivants, réa et urgence	De 39 ± 10 ans à 41 ± 8 ans	Femmes 44% à 49,5% Hommes 50,5% à 56%	TS 100%	Mono-intox 62 à 64%, Poly-intox 36 à 38%		Tbl psychiatriques 60 à 67%, Dont Tbl humeur 36 à 57%
Watson et al.	2003	patients vivants, CAP	20 à 49 ans (58%)	Femmes 51 % Hommes 48 % Parmi les décès : Femmes 44 % Hommes 55 %	accident 87,8% TS 7,8% Parmi les décès : Suicide 53,5 %	Mono-intox 91,7%, Parmi les décès : poly-intox 49 %	domicile 89,7% autre domicile 3% travail 2% école 1,5% milieu extérieur 1,2% autre 2,4%	
Mucci et al.	1991 1998	patients vivants, CAP	20 à 49 ans (25,8%) 1 à 4 ans (37%)	Hommes 50 % Femmes 46%	accident 73,5%, TS 18,5%		domicile 85%	

Yaylaci et al	2009 2011	patients vivants, réa	17 à 25 ans	Femmes 68% Hommes 32%	TS 94,1%			
Straka et al	1994 2005	femmes décédées, série autoptique	41 à 50 ans				domicile majoritaire	
Delaveris et al	2000 2009	toxicomanes décédés, série autoptique			Suicides > Accidents > Crimes			
Shah et al.	1993 1997	Patients décédés, antidépr	30 à 44 ans (hommes) 45 à 59 ans (femmes)					
Bouliac et al.	1991 1999	Patients vivants, psychiatrie						90% de troubles psychiatriques

Abréviations du Tableau Annexe IV :

Intox : intoxications

Réa : réanimation

Tbl humeur : troubles de l'humeur

Tbl jugemt : troubles du jugement

Schizophr : schizophrénie

Tbl personal : troubles de la personnalité

TS : Tentatives de suicide

Figure Annexe 4. Figure intitulé « Classes of toxic suspected ingested » de l'étude de Reydel et al (26)

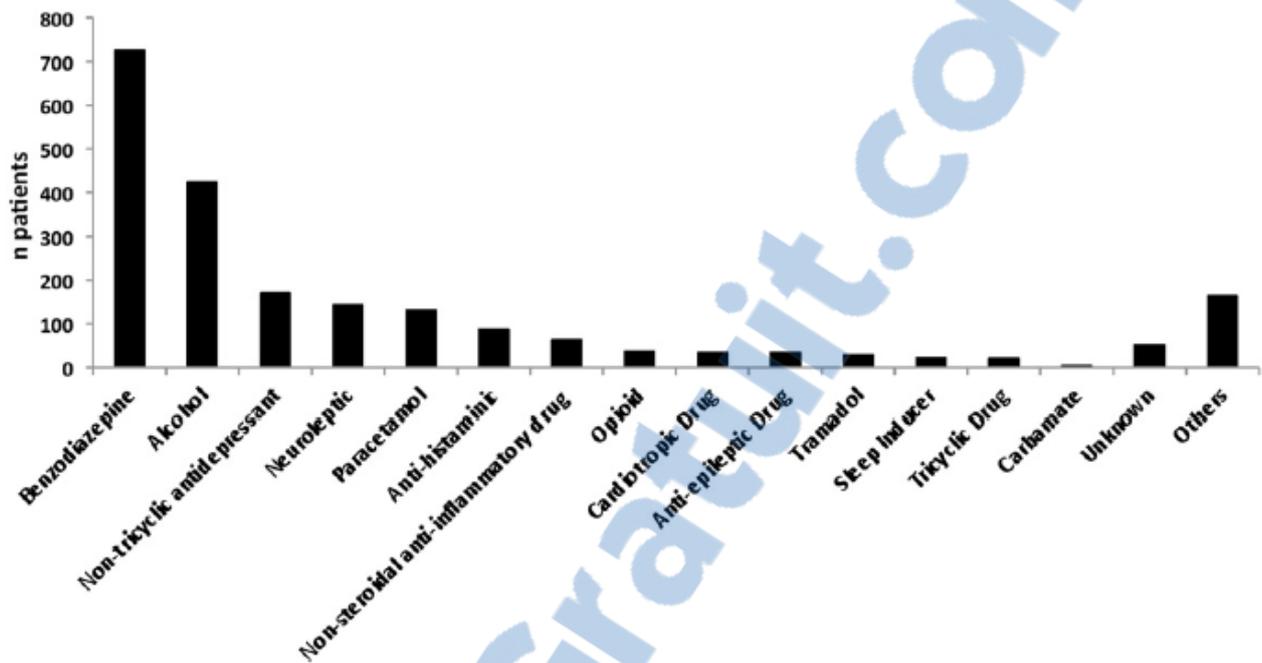


Tableau Annexe VI. Récapitulatif de la prévalence des troubles psychiatriques dans 3 études

	schizophrénie	tbl de l'humeur	addictions	névrose		
				tbl anxieux	tbl personnalité	tbl du jugement
Cohidon et al. (population générale)	1%	11 - 16%	2,5 - 11%	17 - 25%		
Baer et al.	8-9%	38 - 56%	4 - 14%		4 - 8%	17 - 31%
Léger et al.		36 - 57%				
Notre cohorte	2%	39%	49%	9%		

Epidémiologie des décès pré-hospitaliers par intoxication

RÉSUMÉ

Introduction : La mortalité des intoxications graves en réanimation est très faible, son épidémiologie est bien connue. Déterminer une population à risque de décès par intoxication est une préoccupation de santé publique. Les populations d'intoxiqués étudiées dans la littérature sont hétérogènes car elles portent sur des populations de patients décédés ou vivants, inclus par les centres anti-poisons ou les services de réanimation. Il s'agit de déterminer l'épidémiologie des décès par intoxication survenus en pré-hospitalier.

Matériel & méthode : Cette étude est une étude épidémiologique, descriptive, rétrospective, monocentrique, sur des patients décédés vus par un médecin légiste du CHU d'Angers de mai 2013 à avril 2016. Les patients décédés d'une cause traumatique, naturelle et/ou en milieu hospitalier étaient exclus. Un second tri était effectué à partir des résultats des analyses toxicologiques excluant les patients qui ne présentaient pas de cause toxique au décès. Pour chaque patient, des données démographiques, contextuelles, médicales et toxicologiques étaient recueillies. Les décès ont été considérés d'origine toxique certaine (66%), probable (22%) ou possible (12%) en fonction du contexte et de l'analyse toxicologique.

Résultats : Ainsi, 976 patients étaient éligibles, 876 patients ont été exclus après tris successifs, 100 patients ont été inclus dans l'étude. Il s'agissait principalement d'hommes (58%), de décès au domicile (73%), de suicides (44%), de poly-intoxications (70%). L'âge médian était de 48 ans [38 - 56], incluant peu d'enfants et de personnes âgées. Les troubles psychiatriques étaient plus fréquents que dans la population générale avec une majorité de troubles addictifs (49%) et de syndromes dépressifs (38%). Soixante-seize toxiques différents ont été recensés et classés dans 10 groupes. Les toxiques impliqués étaient les benzodiazépines (42%), les opiacés (42%), l'alcool (39%), les autres psychotropes (26%) et les fumées d'incendie (19%).

Conclusion : Les toxiques impliqués sont semblables à ceux décrits dans la littérature : principalement des benzodiazépines. La prévalence des troubles psychiatriques est élevée, en particulier les syndromes dépressifs et les addictions.

Mots-clés : Épidémiologie, décès, intoxication, domicile, addiction, syndrome dépressif, benzodiazépine

Epidemiology of at-home intoxication deaths

ABSTRACT

Context : Mortality of severe intoxications in Intensive Care Unit has been extensively described and is very low. However, describing the epidemiology of intoxicated patients admitted to the hospital does not allow to capture the deaths occurring at home. These deaths may represent a real concern and little data have been published.

Material and methods : This study is an epidemiologic, descriptive, retrospective, single center study. All deceased patients evaluated by a forensic physician of the Angers University Hospital between may 2013 and april 2016 were considered. Patients who died from a traumatic cause, natural cause and/or in hospital, and in whom toxicological testing were negative were excluded. All remaining patients were included for analyses. Demographic, contextual, medical and toxicological data was collected. Patients were sorted into three categories according to medical history and toxicological analyses : certain toxic cause (66%), probable toxic cause (22%) and possible toxic cause (12%).

Results : from the 976 patients initially considered, 100 patients were included in this study (men 58%). Death occurred in the place of residence in 73%, suicides were 44%, and intoxication involved multiple-drugs in 70%. Median age was 48 [38 - 56] years. Psychiatric disorders were more frequent than in the general population with a majority of addictive disorders (49%) and depression (38%). Seventy-six different poisons were found and classified in 10 groups. Involved poisons were benzodiazepines (42%), opiates (42%), alcohol (39%), others psychotropics (26%) and smokes of fire (19%).

Conclusion: Involved poisons are similar to those described in the literature : mainly benzodiazepines. Prevalence of the psychiatric disorders is high, in particular addictive disorders and depression.

Keywords : Epidemiology, death, intoxication, residence, addiction, depression, benzodiazépine