

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2017

Thèse N° 022/17

APPORT DE L'ANALYSE TOXICOLOGIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES INTOXICATIONS

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/01/2017

PAR

Mme. BEN MAAMAR SOUMAYA

Née le 07 Juillet 1991 à Errachidia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Intoxication - Analyse toxicologique

JURY

M. ATMANI SAMIR..... Professeur de Pédiatrie	PRESIDENT
Mme. ACHOUR SANA..... Professeur agrégé de Toxicologie	RAPPORTEUR
Mme. ABOURAZZAK SANA..... Professeur agrégé de Pédiatrie	JUGES
Mme. EL FAKIR SAMIRA..... Professeur agrégé de L'Epidémiologie clinique	
M. BOUKATTA BRAHIM..... Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	

PLAN

INTRODUCTION	10
OBJECTIFS	15
MATERIELS ET METHODES	17
I. Type et lieu d'étude	18
II. Population d'étude.....	18
1. critères d'inclusion.....	18
2. critères d'exclusion	18
III. Recueil des données	19
IV. L'analyse toxicologique.....	21
V. L'analyse statistique.....	23
RESULTATS	24
I. Caractéristiques des demandes d'analyses toxicologiques	25
1. Fréquence globale	25
2. La provenance	25
3. Les services demandeurs	25
4. Le contexte de demande.....	26
II. Caractéristiques des cas d'addictologie	26
1. Distribution selon l'âge	26
2. Distribution selon le sexe	26
3. L'analyse toxicologique	27
a. Les milieux biologiques	27
b. Les résultats de l'analyse toxicologique	27
III. Caractéristiques des cas d'intoxications	28
1. Caractéristiques de l'intoxiqué	28
a. Distribution selon l'âge.....	28
b. Distribution selon le sexe	29

c. Distribution selon le milieu	29
2. Caractéristiques de l'intoxication.....	30
a. Type de l'intoxication	30
b. Circonstances de l'intoxication	31
c. Voie d'intoxication	31
d. Lieu d'intoxication.....	32
e. Délai d'admission.....	32
3. Caractéristiques du toxique.....	33
a. Nombre de toxique impliqués.....	33
b. Classe du toxique.....	33
4. Données cliniques	36
a. Symptomatologie clinique.....	36
b. Score de gravité.....	38
5. Données paracliniques	38
a. Biologie	38
b. Radiologie	39
6. Données thérapeutiques.....	39
a. Traitement symptomatique	39
b. Traitement décontaminateur.....	39
c. Traitement épurateur.....	39
d. Traitement spécifiques	39
7. Evolution.....	40
a. Favorable	40
b. Décès.....	41
IV. Effet des différents paramètres étudiés sur la gravité des intoxications	42
V. L'analyse toxicologique.....	44

1. Les milieux biologiques.....	44
2. Nombre d'analyses.....	44
3. Intérêt de l'analyse toxicologique	44
VI. Evaluation de la concordance	46
1. Concordance entre la classe du toxique suspecté et le résultat de l'analyse toxicologique	46
2. Concordance entre la sous classe de l'analyse toxicologique et le résultat de l'analyse toxicologique.....	47
DISCUSSION	48
I. Fréquence des demandes d'analyses toxicologiques.....	49
II. Caractéristiques des cas d'addictologie	50
III. Caractéristiques des cas d'intoxication.....	51
1. Caractéristiques des intoxiqués	51
2. Caractéristiques de l'intoxication.....	52
3. Caractéristiques du toxique.....	52
a. Les pesticides.....	52
b. Les médicaments.....	53
c. Les drogues.....	54
d. Les produits gazeux : CO.....	54
e. Les plantes	55
4. Manifestations cliniques des intoxications	56
5. La gravité des intoxications	56
6. La prise en charge thérapeutique des intoxications	57
a. Traitement symptomatique	57
b. Traitement décontaminateur	57
c. Traitement épurateur.....	59

d. Traitement spécifique	59
7. Evolution	60
IV. L'analyse toxicologique	61
1. Les indications de prescription d'une analyse toxicologique	61
2. Les milieux biologiques	63
a. Le sang	63
b. L'urine.....	63
c. Le liquide gastrique	63
3. Fréquence des analyses réalisées.....	64
4. Intérêt de l'analyse toxicologique dans la prise en charge des intoxiqués.....	64
a. Confirmation du diagnostic de l'intoxication	64
b. Exclusion de l'hypothèse toxique.....	65
c. Evaluation de la gravité.....	66
d. Indication thérapeutique.....	67
5. Détermination du pronostic.....	70
V. Evaluation de la concordance	71
VI. Importance du dialogue clinico biologique.....	72
CONCLUSION.....	73
RESUMES	75
ANNEXES.....	81
BIBLIOGRAPHIE	87

Liste des abréviations

BZD	: Benzodiazépines
CA	: charbon activé
CAP	: centre antipoison
CAPM	: centre antipoison et de pharmacovigilance du Maroc
CAPM LAB	: laboratoire du centre antipoison et de pharmacovigilance du Maroc
CCM	: Chromatographie sur couche mince
CHU	: centre hospitalier universitaire
DSI	: dose supposée ingérée
ECG	: Electrocardiogramme
EEG	: Electroencéphalogramme
IPCS	: Programme international sur la sécurité chimique
OMS	: organisation mondiale de la santé
OP	: Organophosphorés
PSS	: poisoning severity score
SN	: système nerveux
SRLF	: Société de Réanimation de Langue Française
TDM	: Tomodensitométrie

Liste des tableaux

Tableau I : Score de gravité des intoxications (Poisoning Severity Score (PSS)).

Tableau II : Interprétation des valeurs du test Kappa.

Tableau III: Répartition des demandes d'analyses selon les services demandeurs.

Tableau IV: Contexte de demande des analyses toxicologiques.

Tableau V : Les résultats positifs des tests toxicologiques chez les cas d'addictologie.

Tableau VI: classification des cas d'intoxication selon les tranches d'âge (définies par l'OMS).

Tableau VII : Description des cas d'intoxication collective.

Tableau VIII : Distribution des cas en fonction des circonstances d'intoxication.

Tableau IX : Distribution des cas d'intoxication en fonction de différentes voies d'intoxication.

Tableau X : Répartition des cas d'intoxication en fonction du nombre des produits toxiques impliqués.

Tableau XI : Classification des cas d'intoxication selon le type du produit suspecté.

Tableau XII: Répartition des cas d'intoxication médicamenteuse selon les principales classes des médicaments.

Tableau XIII : Répartition des cas d'intoxication aux plantes selon le type de plante.

Tableau XIV: Répartition des cas d'intoxication en fonction des différents signes cliniques.

Tableau XV : Distribution des cas d'intoxication selon le score de gravité (PSS).

Tableau XVI : Répartition des cas d'intoxication selon le type d'antidote reçu.

Tableau XVII : Description des cas de décès colligés dans notre étude.

Tableau XVIII: Effet des différents paramètres sur la gravité des intoxications.

Tableau XIX : Différents intérêts de l'analyse toxicologique dans la prise en charge des intoxications.

Tableau XX : la concordance entre la classe du toxique suspecté et le résultat de l'analyse toxicologique.

Tableau XXI: concordance entre les sous classe des toxiques et le résultat de l'analyse toxicologique.

Tableau XXII: Fréquence des demandes d'analyses toxicologiques reçus au niveau des différents laboratoires de toxicologie

Tableau XXIII: Dosages analytiques ayant une incidence thérapeutique .

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des cas d'addictologie selon le sexe.

Figure 2 : Répartition des cas d'intoxication selon le sexe.

Figure 3 : Répartition des cas d'intoxication selon le milieu.

Figure 4 : Répartition des cas selon le lieu d'intoxication.

Figure 5 : Distribution des cas d'intoxications selon l'évolution.

Figure 6 : Schéma décisionnel aux urgences devant une suspicion d'intoxication.

INTRODUCTION

Les intoxications sont le reflet du fonctionnement d'un pays. Elles traduisent les insuffisances réglementaires et économiques et le niveau éducatif de la population.

Le profil des intoxications renseigne sur les réseaux de vente et de distribution des produits potentiellement toxiques comme les pesticides, sur les habitudes de vie à l'intérieur des maisons, tel le rangement des produits ménagers et médicamenteux, sur les populations vulnérables, par exemple les jeunes femmes suicidaires, sur les croyances sociales également, comme celles concernant les produits de la pharmacopée traditionnelle ainsi que sur la proximité des animaux et des plantes toxiques dans nos habitats. En fait, on peut déterminer le niveau de développement d'un pays et son histoire culturelle et sociologique à travers l'épidémiologie de ses intoxications au fil du temps.

L'intoxication est définie par une lésion cellulaire ou tissulaire, un trouble fonctionnel ou un décès causés par l'inhalation, l'ingestion, l'injection ou l'absorption d'une substance toxique ou « poison » [1].

Malgré les efforts effectués, L'intoxication continue d'être un important problème de santé publique dans les pays développés mais aussi dans les pays en voie de développement. En effet, au cours de l'année 2004, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a enregistré 345 814 cas de décès dus aux intoxications dans le monde, soit 5,35 décès pour 100000 habitants [1]. Aux États-Unis, les centres antipoison ont enregistré en 2014, 2165142 cas d'expositions humaines [2]. Au Canada, de 2008 à 2014, 317089 appels pour intoxication ont été recensés par le CAP du Québec [3]. En France, Les centres Anti-poisons français reçoivent globalement environ 200000 appels par ans pour intoxication [4], qui sont responsables de plus de 110000 hospitalisations par an. Au cours de l'année 2015, le nombre d'appels pour intoxications a augmenté de 3,6 % par rapport à l'année

Apport de l'analyse toxicologique dans la prise en charge des intoxications Thèse N° :022/17
2014 au niveau du CAP Belge. Ces appels ont concernés 44400 victimes humaines [5].

Le Maroc est l'un des pays concernés par cette problématique. Ainsi, depuis, la déclaration de tous les cas d'intoxication est devenue obligatoire, conformément à la circulaire ministérielle N°19 829 DR/BF/MM. Et depuis, le nombre total d'intoxications aiguës, recensé au niveau du CAPM, connaît régulièrement une croissance annuelle. Ainsi, ce nombre est passé d'une moyenne annuelle d'environ 6000 cas déclarés avant 2009 à plus de 15 000 cas en 2015 [6]. Entre 1992 et 2009, 1272 cas de décès par empoisonnement ont été rapportés, représentant un taux de létalité de 14,5 ‰ et un taux brut de mortalité annuelle de 2,4 par million d'habitants [7].

Le type de toxique en cause varie en fonction des pays. Dans les pays développés, le médicament est responsable de plus du tiers des intoxications déclarées aux CAP. Selon le rapport annuel 2014 de l'association des CAP Américains, les intoxications par les produits pharmaceutiques constituent 46,1% de l'ensemble des expositions humaines à tout type de toxique [2]. Les intoxications recensées par les CAP de France, en 2006, étaient surtout des suicides, pour les deux tiers avec des médicaments [4]. Les intoxications médicamenteuses, en 2015, représentaient 47,65% de l'ensemble des intoxications humaines en Belgique [6], et 50 % des expositions aux toxiques au Canada entre 2008 et 2014 [3].

Dans les pays en voie de développement, la nature des toxiques les plus incriminés dans les intoxications diffère selon le climat et le contexte socioéconomique du pays. En plus, les systèmes de collecte de données en rapport avec les intoxications sont insuffisants voire inexistants dans la plupart de ces pays.

Dans notre contexte, malgré leur faible taux de consommation, les médicaments restent le toxique le plus incriminé dans les cas d'intoxication déclarés au CAP. De 1980 à 2015, une augmentation constante des intoxications

médicamenteuses a été notée. Au cours de l'année 2015, le CAPM a recensé 4139 cas d'intoxication par les médicaments, ce qui les positionne en première place parmi les causes d'intoxications au Maroc soit 29,8% de l'ensemble des intoxications en dehors des piqures et envenimations scorpioniques [8]. Malgré cette prédominance des médicaments, les pesticides restent la première cause du décès par intoxication dans notre pays, en dehors des PES. Elles sont responsables de 20% des cas de décès par empoisonnement signalés par le CAPM [7].

Face à l'augmentation du nombre des cas d'intoxications, les cliniciens sont confrontés à des situations de plus en plus complexes, où le diagnostic clinique de certitude peut se révéler difficile surtout s'il s'agit d'un enfant ou d'un sujet comateux. D'où l'intérêt de l'analyse toxicologique.

L'intoxication peut toucher toutes les tranches d'âge [9]. L'enfant est particulièrement touché par cet incident souvent accidentel. Souvent le diagnostic est facilité par la présence d'un témoin mais il peut être difficile en son absence ou en cas d'intoxication dissimulée. C'est dans ces situations où le rôle de l'analyse toxicologique s'avère important.

Les manifestations cliniques des intoxications sont très variées, dépendent directement de la nature du toxique et peuvent concerner tous les organes et peuvent altérer toutes les fonctions : respiratoires, cardiovasculaires et cérébrales. Cependant, ces manifestations ne sont pas toujours spécifiques, et certaines sont souvent communes à plusieurs types d'intoxication, ce qui ne facilite pas à priori, le diagnostic clinique. D'autre part, ces symptômes peuvent être non concordant ni avec le toxique ni avec la dose supposée prise. C'est dans ces situations qu'un screening toxicologique orienté par la clinique peut être requis pour identifier et quantifier les substances responsables [10].

Les produits les plus incriminés dans les intoxications sont divers. La connaissance de la nature du toxique, sa cinétique ainsi que la dose ingérée aide le

clinicien dans l'évaluation de la gravité de l'intoxication et dans la prise en charge thérapeutique et pronostique. Parfois le toxique n'est pas connu, ou l'intoxication résulte de multiples toxiques, d'où l'intérêt d'un screening orienté par le tableau clinique (toxidrome) et adapté à la recherche des substances les plus souvent impliquées.

Au cours des dix dernières années, la toxicologie clinique a fortement évolué. Les progrès analytiques ont été considérables notamment avec le perfectionnement des techniques utilisées. A l'heure actuelle, pratiquement tous les toxiques peuvent être identifiés voire quantifiés dans les milieux biologiques [11]. En effet, le rôle de l'analyse toxicologique dans la PEC des intoxications devient plus pertinent.

L'analyse apporte une assistance utile au clinicien dans la confirmation du diagnostic de l'intoxication ainsi que dans l'établissement du diagnostic différentiel. Dans un nombre limité de situations, les résultats analytiques s'avèrent déterminants dans l'évaluation de la gravité ou les décisions thérapeutiques. Le rôle de l'analyse est en revanche essentiel lorsqu'il s'agit d'apprécier la toxicocinétique d'une substance et d'évaluer l'effet d'un traitement qui tente de la modifier [12].

L'identification du toxique par l'analyse toxicologique est certes, une composante fondamentale du raisonnement toxicologique, mais une démarche pragmatique incluant l'anamnèse, l'examen clinique complet, l'électrocardiogramme et les examens biologiques de routine constitue la clé de voûte du raisonnement. Certains auteurs plaident pour la réalisation systématique de l'analyse chez tous les patients suspects d'intoxications, d'autres suggèrent qu'elle n'a qu'un intérêt limité dans la plupart des cas et devrait être réservée aux patients pour lesquels elle est susceptible d'apporter une information pertinente pour guider la prise en charge [12]. C'est dans ce cadre que nous souhaitons à travers ce travail évaluer l'intérêt de l'analyse toxicologique dans la prise en charge des patients intoxiqués.

OBJECTIFS

Nous souhaitons à travers ce travail de thèse atteindre les objectifs suivants :

- **Objectif principal :**

Evaluer l'apport de l'analyse toxicologique dans la prise en charge des patients intoxiqués, ainsi que la concordance entre le toxique suspecté et les résultats de l'analyse toxicologique.

- **Objectifs secondaires :**

- ü Décrire les caractéristiques des demandes d'analyses toxicologiques et préciser leur contexte de demande.
- ü Décrire les caractéristiques des cas d'addictologie ayant fait l'objet d'une demande d'analyse toxicologique.
- ü Décrire les caractéristiques épidémiologiques, sociodémographiques, cliniques et évolutives des cas d'intoxications.
- ü Gradation des cas d'intoxication en fonction de poisoning severity score (PSS) et identifier les paramètres associés à la gravité des intoxications.

MATERIELS

ET METHODES

I. Type et lieu d'étude :

C'est une étude rétrospective menée entre janvier 2013 et décembre 2015. L'étude a été réalisée au sein du laboratoire de toxicologie de CHU Hassan II de Fès.

Le laboratoire de toxicologie et de pharmacologie a été mis en place en septembre 2009, au sein du laboratoire d'analyses médicales qui se trouve au bâtiment J du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès. Il s'agissait d'une première expérience dans un CHU marocain. Il répond à toutes les demandes d'analyses toxicologiques de la région Fès-Meknès et les régions avoisinantes. Le laboratoire a pour objectif de diminuer la morbidité et la mortalité secondaires aux intoxications en participant à la prise en charge des patients intoxiqués.

II. Population d'étude :

Notre population est constituée des patients ayant fait l'objet d'une analyse toxicologique au sein du laboratoire de toxicologie et de pharmacologie du CHU Hassan II de Fès.

1. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus les patients ayant fait l'objet d'une analyse toxicologique, quelque soit l'âge, le sexe, la provenance, le toxique suspecté. Les analyses ont été faites soit dans un contexte de suspicion d'une étiologie toxique ou dans le cadre du dépistage des drogues et des médicaments.

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu les patients ayant bénéficié d'une analyse toxicologique dans le cadre du suivi thérapeutique et pharmacologique.

III. Recueil des données :

Le recueil des données était fait en collaboration avec les différents services du CHU Hassan II de Fès et en utilisant un dossier des cas d'intoxications (annexe 1) portant sur :

ü **Informations sur la demande** : l'institution, le service, la ville, le contexte.

- **Informations sur l'identité et les caractéristiques socio- démographiques du patient** : l'âge, le sexe, la ville, le milieu.

Pour classer les tranches d'âge, nous avons utilisé une classification développée par l'OMS à travers son programme international sur la sécurité chimique (IPCS) [13].

§ Nouveau-né : 0 – 4 semaines

§ Nourrisson : 1 – 12 mois

§ Bébé marcheur : 1 – 4 ans

§ Enfant : 5 – 14 ans

§ Adolescent : 15-19 ans

§ Adulte : 19-74 ans

§ Personne âgée Plus ou égale à 75 ans

- **Les caractéristiques de l'intoxication** : le type, l'heure, le lieu, le délai de prise en charge, la voie, les circonstances d'intoxication.
- **Les caractéristiques du toxique** : le nom du produit, le nombre de toxiques, la composition, la dose ingérée, le type.
- **Les signes cliniques présentés par les patients**
- **Les examens complémentaires : biologiques et radiologiques**
- **L'analyse toxicologique**
- **La prise en charge thérapeutique et modalités du traitement**
- **L'intérêt de l'analyse toxicologique**

- ü confirmation de l'hypothèse toxique
 - ü Exclusion de l'hypothèse toxique
 - ü Évaluation de la gravité
 - ü Détermination du pronostic
 - ü Indication thérapeutique
- **La concordance des résultats toxicologiques avec le toxique suspecté**
 - **Gradation finale** : une classification de l'état clinique du patient a été faite en fonction du poisoning severity score (PSS) (TABLEAU I).

Tableau I : score de gravité des intoxications (Poisoning Severity Score (PSS)) [14].

Grade de sévérité	Signes cliniques
Grade 0 (Néant)	Absence de signe fonctionnel ou physique, symptômes non spécifiques, estimés non imputables à une intoxication
Grade 1 (Mineur)	Symptômes mineurs, transitoires et régressant spontanément
Grade 2 (Modéré)	Symptômes marqués ou persistants
Grade 3 (sévère)	Symptômes sévères ou engageant le pronostic vital
Grade 4 (Fatal)	Intoxication mortelle

- **L'évolution et la durée d'hospitalisation**

IV. L'analyse toxicologique :

L'analyse toxicologique se déroule en 3 phases :

La phase pré analytique :

Avant d'effectuer toute analyse, l'analyste doit s'assurer de la conformité du prélèvement (N° d'entrée, Nom du patient, le tube), compléter les renseignements en rapport avec le patient et vérifier le bon fonctionnement du matériel et de la technique et faire les calibrations nécessaires.

La phase analytique :

L'analyse toxicologique se fait sur différents milieux biologiques : l'urine, le sang, le liquide gastrique ou sur le produit suspect. L'échantillon peut être analysé directement ou nécessite une éventuelle préparation. Cette dernière consiste soit à une simple dilution, une précipitation des protéines ou une extraction soit liquide-liquide ou liquide-solide.

Après la préparation de l'échantillon, la démarche consiste à faire dans un premier temps un simple dépistage qui permet une recherche rapide des toxiques dans les milieux biologiques par des méthodes analytiques simples et rapides. Cette étape fait appel aux méthodes spectrophotométriques, colorimétriques et enzymatiques. Le choix de la méthode dépend du type du toxique.

Les méthodes colorimétriques consistent à induire un changement de couleur de l'échantillon, en général l'urine par l'addition d'un réactif. Elles sont soit qualitatives (recherche des phénothiaziniques par méthode de Forrest) ou spectrocolorimétriques quantitatives (dosage des salicylés par méthode de Trinder). Les méthodes spectrophotométriques sont basées sur le même principe des méthodes colorimétriques mais nécessitent un spectrophotomètre en UV. Elles sont soit qualitatives (recherche des benzodiazépines) ou quantitatives (dosage des barbituriques par la méthode de Bourdon). Le dosage des activités enzymatiques se

fait par des méthodes enzymatiques qui font appel à des spectrophotomètres à chambre thermostatée. C'est l'exemple du dosage de l'acétylcholinestérase plasmatique dans l'intoxication par les organophosphorés. Les méthodes immunochimiques quant à elles sont basées sur la reconnaissance de la molécule recherchée par un anticorps plus au moins spécifique.

Les résultats de dépistage, seront secondairement confirmés par des méthodes séparatives qui sont plus sophistiquées et plus spécifiques. Ces méthodes essentiellement chromatographiques, nécessitent le plus souvent un traitement de l'échantillon (extraction) avant l'analyse et permettent la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification. Elles font appel en général à la chromatographie sur couche mince, à la chromatographie liquide haute performance, et à la chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse.

La phase post analytique :

Dans cette étape, l'analyste doit s'assurer de la validité de la technique d'analyse utilisée, vérifier les résultats de l'analyse en décelant les pièges analytiques pour assurer un résultat fiable. Enfin, le toxicologue procédera à une validation biologique en confrontant les résultats trouvés aux données cliniques du patient et à la cinétique du toxique, puis il transmet les résultats au clinicien.

V. L'analyse statistique :

La saisie et l'analyse des données a été faite sur le logiciel Excel. L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel EPI info.

Une analyse descriptive de toutes les variables a été faite, les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne, en écart-type, en médiane et en étendu et les variables qualitatives en nombre et en pourcentage.

Afin de détecter une éventuelle association entre les différents paramètres étudiés et la gravité des intoxications, des tests statistiques ont été utilisés pour la comparaison des résultats notamment le test de Student pour comparer les moyennes et le test de Khi2 pour comparer les pourcentages. Le test est considéré comme significatif si $p \leq 0,05$.

Pour évaluer la concordance, le toxique doit être précis et le résultat de l'analyse toxicologique doit être positif. Cette concordance a été estimée par le coefficient Kappa. On a utilisé le « barème » suivant pour interpréter la valeur κ obtenue :

Tableau II : Interprétation des valeurs du test Kappa [15].

< 0	Grand désaccord
0.00 – 0.20	Accord très faible
0.21 – 0.40	Accord faible
0.41 – 0.60	Accord moyen
0.61 – 0.80	Accord satisfaisant
0.81 – 1.00	Accord excellent

RESULTATS

I. Caractéristiques des demandes d'analyses toxicologiques :

1. Fréquence globale :

Durant la période écoulée du 1^{er} janvier 2013 au décembre 2015, 1114 demandes d'analyses toxicologiques ont été recensés au laboratoire de toxicologie et de pharmacologie du centre hospitalier Hassan II de Fès, avec une moyenne de 370 demandes par an.

2. La provenance :

Dans notre étude, 959 demandes d'analyse soit 86,1% étaient issues du CHU Hassan II de Fès et 26 cas, soit 2,3% des hôpitaux régionaux ou des cliniques privées, essentiellement l'hôpital Mohamed V (19 demandes soit 1,7%).

3. les services demandeurs :

Dans notre étude, 40 % (446 cas) des demandes sont venues du service de psychiatrie suivie par les services des urgences dans 26,3% (293 cas) et les services de réanimation dans 14,8% (164 cas) (Tableau III).

Tableau III : Répartition des demandes d'analyses selon les services demandeurs.

	Effectifs	Pourcentages %
psychiatrie	446	40
urgence pédiatrique	163	14,6
urgence adulte	130	11,7
réanimation adulte	100	9
addictologie*	42	3,8
RME	34	3,1
néonatalogie	30	2,7
autres	37	3,3
externe	55	4,9
inconnu	77	6,9
Total	1114	100

* service fonctionnel depuis l'année 2015

4. le contexte de demande :

Le contexte de demande était dans 56,2 % (626/1114) des cas la suspicion d'une étiologie toxique, et dans 43,8 % (488/1114) des cas le dépistage des drogues et des médicaments (Tableau IV). Les demandes de dépistage sont venues des services de psychiatrie et d'addictologie.

Tableau IV: Contexte de demande des analyses toxicologiques

Contexte de demande	Effectifs	Pourcentages %
dépistage des drogues et médicaments	488	43,8
contexte d'intoxication	626	56,2
Total	1114	100

II. Caractéristiques des cas d'addictologie :

1. Distribution selon l'âge :

L'âge moyen était de $32,6 \pm 12,7$ avec des extrêmes allant de 17 à 73 ans. La tranche d'âge la plus touchée était les adultes entre 20 et 74 ans dans 95,2%.

2. Distribution selon le sexe :

Le sexe ratio H/F (450/37) était de 12,1, en faveur d'une forte prédominance masculine (Figure1).

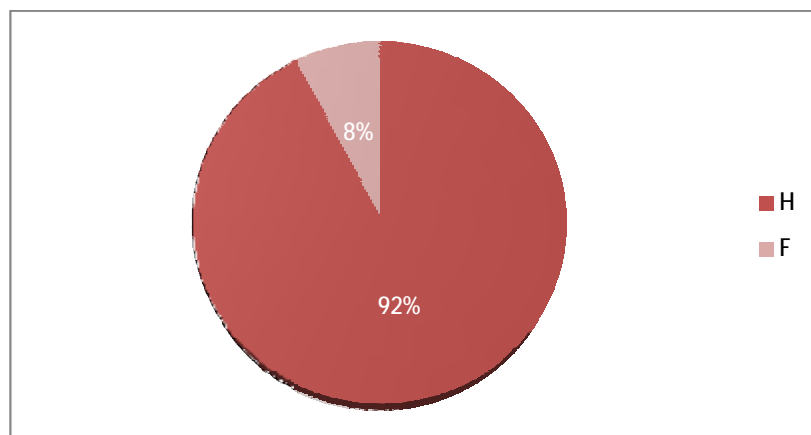


Figure 1: Répartition des cas d'addictologie selon le sexe.

3 .L'analyse toxicologique :

a. Les milieux biologiques :

L'analyse toxicologique a été réalisée sur les urines dans 431 cas soit 88,3%, sur le sang dans 43 cas soit 8,8 %. Les deux milieux ont été utilisés chez 14 cas soit 2,9 %.

b.les résultats toxicologiques :

Pour les cas d'addictologie, on a réalisé 4000 analyses pour 488 demandes. Le tableau suivant résume les résultats positifs des tests toxicologiques réalisés (Tableau V).

Tableau V : Les résultats positifs des tests toxicologiques chez les cas d'addictologie.

Molécules positives	Effectifs	pourcentages
phénothiazines	316	32,8
benzodiazépines	308	31 ,9
cannabis	167	17,3
antidépresseurs	159	16,5
cocaïne	9	0,9
amphétamines	3	0,3
éthanol	2	0,2
barbituriques	1	0,1
Total	965	100

NB : une seule analyse peut être positive à une ou plusieurs molécules avec un total de 965 résultats positifs.

III. caractéristiques des cas d'intoxication :

1. Caractéristiques de l'intoxiqué :

a. Distribution selon l'âge :

L'âge moyen était de $20,91 \pm 18,91$ avec des extrêmes allant de 1 jour jusqu'à 95 ans. La tranche d'âge la plus touchée était les adultes entre 20 et 74 ans dans 218 cas soit 43,3 %, suivis des enfants entre 5 et 14 ans dans 97 cas soit 19,2 %, et des adolescents entre 15 et 19 ans dans 66 cas soit 13,1%. (Tableau VI).

Tableau VI: classification des cas d'intoxication selon les tranches d'âge (définies par l'OMS).

Classe d'âges	Effectifs	Pourcentages
adulte jeune	218	43,3
enfant	97	19,2
adolescent	66	13,1
bébé marcheur	64	12,7
nourrisson	27	5,3
nouveau né	26	5,2
sujet âgé	6	1,2
Total	504	100

b. Distribution selon le sexe :

Dans notre étude, le sexe ratio H/F (303/293) était de 1,03 avec une légère prédominance masculine (Figure 2).

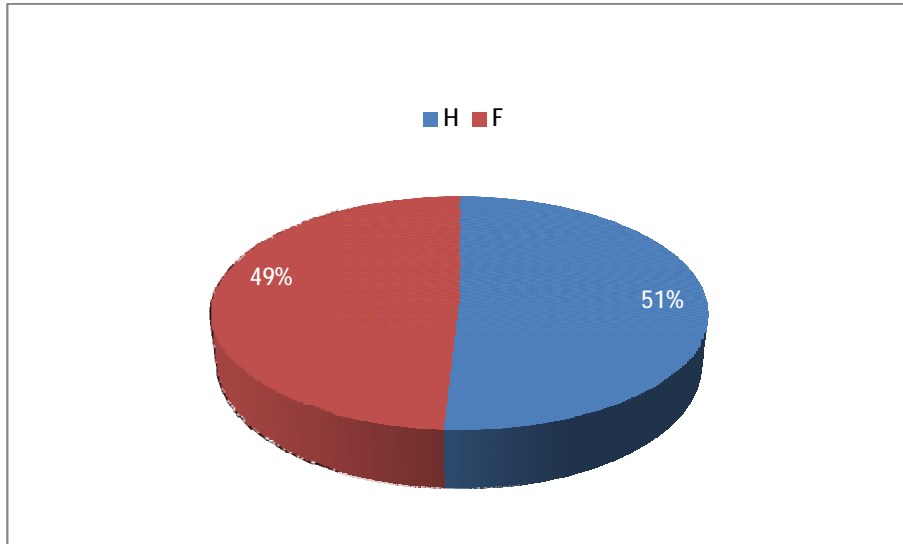


Figure 2 : Répartition des cas d'intoxication selon le sexe.

c. Distribution selon le milieu :

Dans notre étude, le milieu était précis chez 108 cas, dont 60 % provenaient du milieu urbain et 40% étaient issus du milieu rural (Figure 3).

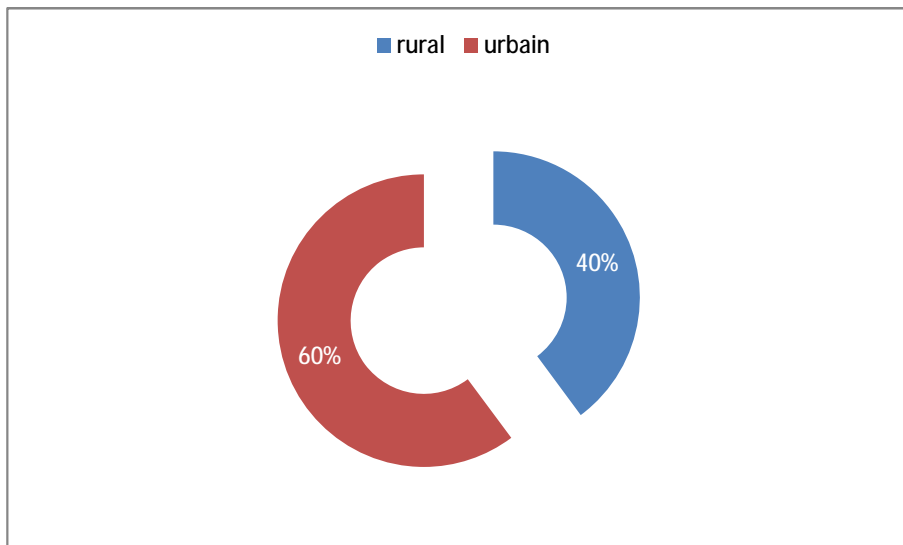


Figure 3 : Répartition des cas d'intoxication selon le milieu.

2. caractéristiques de l'intoxication :

a. Type de l'intoxication :

Les intoxications étaient isolées chez cas soit (94,9%). Dans 3% des cas l'intoxication a été collective. La description des cas d'intoxication collective figure dans le tableau ci-dessous.

Tableau VII : Description des cas d'intoxication collective.

	L'âge	Le sexe	Le toxique	Le délai d'admission	Le milieu biologique	Le résultat de l'analyse toxicologique	L'évolution
Cas 1	12	F	Chardon à glu	48H	LG	positif	décès
Cas 2	11	M	Chardon à glu	–	LG	positif	décès
Cas 3	8	M	Chardon à glu	–	LG	positif	favorable
Cas 4	11	F	Chardon à glu	36H	LG	positif	favorable
Cas 5	11	F	Chardon à glu	36H	LG	positif	favorable
Cas 6	12	F	Chardon à glu	36H	LG	positif	favorable
Cas 7	9	M	Chardon à glu	36H	LG	positif	favorable
Cas 8	8	M	Chardon à glu	36H	LG	positif	favorable
Cas 9	11	M	Chardon à glu	24H	LG	positif	favorable
Cas 1	30	F	CO	–	sang	négatif	favorable
Cas 2	2	F	CO	–	sang	négatif	favorable
Cas 3	5	M	CO	–	sang	négatif	favorable
Cas 1		M	Aliment	–	Sang+urine	négatif	imprécise
Cas 2		M	Aliment	–	Sang+urine	Positive : traces d'alphachloralose	Imprécise
Cas 3		F	Aliment	–	Sang+urine	négatif	imprécise
Cas 1	4	M	insecticide	–	sang	négatif	imprécise
Cas 2	6	F	insecticide	–	sang	négatif	imprécise

b. Circonstances de l'intoxication

La circonstance de l'intoxication a été précisée chez 351 cas. Elle était volontaire chez 144 cas soit 35,5 %, et accidentelle chez 207 cas soit % (Tableau VIII).

Tableau VIII : Distribution des cas en fonction des circonstances d'intoxication.

Circonstances	Effectifs	Pourcentages
Volontaires	144	41
Suicide	94	26,8
toxicomanie	14	4
avortement	2	0,5
autres	34	9,7
Accidentelles	207	59
accident classique	115	32,7
accident thérapeutique	19	5,4
autres	73	20,9
Total	351	100

c. La voie d'intoxication

La voie d'intoxication a été précisée chez 258 cas. Elle était la voie orale chez 204 cas soit 79,06% (Tableau IX).

Tableau IX : Distribution des cas d'intoxication en fonction de différentes voies d'intoxication.

Voie d'intoxication	Effectifs	Pourcentages %
orale	204	79,06
inhalation	21	8,13
Cutanée	15	5,81
injectable	9	3,5
autres	9	3,5
Total	258	100

d. Lieu d'intoxication :

Le lieu d'intoxication a été précisé chez 235 cas. Dans 202 cas soit 86 % des cas, l'intoxication a eu lieu à domicile (Figure 4).

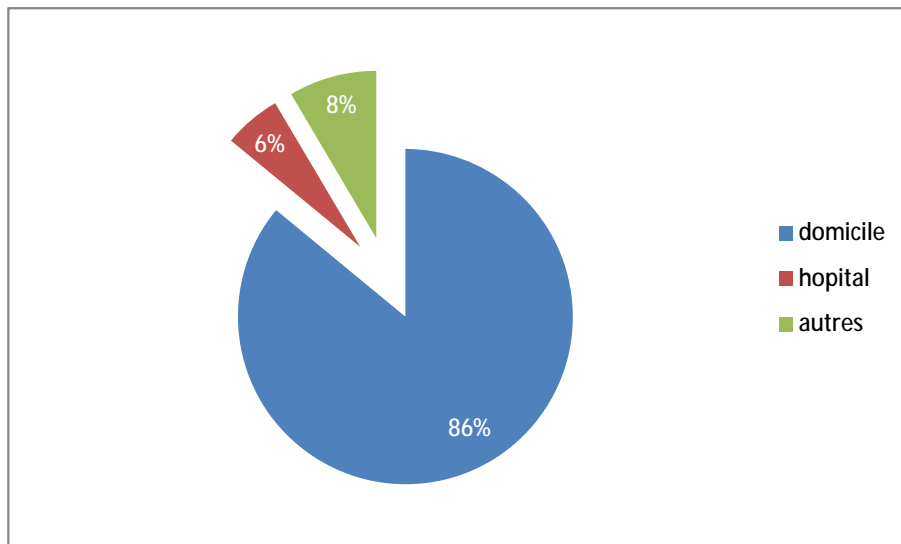


Figure 4 : Répartition des cas selon le lieu d'intoxication

e. Délai d'admission :

Dans notre étude on a pu préciser le délai de prise en charge d'intoxication dans seulement 42 cas. La médiane était de 8,5 heures avec des extrêmes allant d'une heure à 72 heures.

3. Caractéristiques du toxique :

a. Le nombre des toxiques impliqués

Un seul produit a été incriminé chez 259 cas soit 72,8%, alors que plus de 1 produit a été impliqué chez 33 cas soit 16,5 %. Le nombre n'a pas été précisé chez 64 cas soit 18 % (Tableau X).

Tableau X : Répartition des cas d'intoxication en fonction du nombre des produits toxiques impliqués.

Nombre de produit impliqué	Effectifs	%
1	259	72,8
2	17	4,8
3	13	3,7
plus de 3	3	8
non précisé	64	18
Total	356	100

b. La classe du toxique

Les pesticides occupaient la tête de la liste par rapport aux autres classes de toxiques, ils étaient trouvés chez 114 cas soit 18,3%, suivie par les médicaments chez 91 cas soit 14,5 % et les plantes chez 54 cas soit 8,7 % (Tableau XI).

Tableau XI : Classification des cas d'intoxication selon le type de produit suspecté.

Type de toxique	Effectifs	pourcentages
pesticides	114	18,3
médicaments	91	14,5
plantes	54	8,7
drogues	27	4,3
Gaz	13	2
autres	9	1,4
imprécis	318	50,8
Total	626	100

ü **Les pesticides et produits agricoles :**

Dans notre série, on note une prédominance des organophosphorés qui étaient impliqués chez 39 patients, soit 34% des cas suivi du phosphore d'aluminium chez 23 patients soit 20% et de l'alphachloralose chez 12 patients, soit 10 % des cas.

ü **Les médicaments :**

La principale classe médicamenteuse retrouvée dans notre étude était représentée par les médicaments du système nerveux chez 49 patients soit 53,8 % (Tableau XII).

Tableau XII: Répartition des cas d'intoxication selon les principales classes des médicaments.

	Effectifs	pourcentage
système nerveux	49	53,8
Benzodiazépines	26	28,5
Antidépresseurs	9	9,9
Neuroleptiques	7	7,7
Phénobarbital	4	4,4
Acide valporeique	3	3,3
analgésiques	25	27,5
Paracétamol	22	24,2
AINS	3	3,3
système musculaire	3	3,3
Colchicine	3	3,3
Autres	14	15,4
Total	91	100

ü Les plantes

L'*Atractylis gummifera* (chardon à glu) était la plante la plus incriminée. Elle était responsable d'intoxication chez 12 cas soit 22,2%, suivi par les mixtures chez 9 cas (16,7%) et par Mkhinza chez 7 cas soit 13 % (Tableau XIII).

Tableau XIII : Répartition des cas d'intoxication aux plantes selon le type de plante.

Type de plante	Effectifs	Pourcentages
chardon à glu (<i>Atractylis gummifera</i>)	12	22,2
mixture	9	16,7
mkhinza (Ansérine)	7	13
huile de cade (<i>Juniperus oxycedrus</i>)	4	7,4
pavot	2	3,7
karwya	2	3,7
autres	10	18,5
Plante inconnue	6	11,1
Total	54	100

ü Les drogues :

Les drogues ont été représenté essentiellement par le cannabis dans 18 cas soit 67 %. D'autres drogues (Maajoun, tabac, opiacés) ont représentés 14 % (4 cas) et La nature de la drogue a été imprécise dans 5 cas.

ü Les produits gazeux

Le monoxyde de carbone était le seul gaz responsable d'intoxication dans notre étude avec 13 cas soit (2 %).

4. Données cliniques

a. Symptomatologie clinique :

Les symptômes cliniques étaient précisés chez 373 cas, dont 353 cas soit 94% étaient symptomatiques et 20 cas soit 5% étaient asymptomatiques.

Les signes d'appel neurologiques constituaient les symptômes les plus rencontrés. Elles constituent 41,93 % des cas. Elles étaient essentiellement des troubles de la conscience représentant 27,08 % des signes cliniques (Tableau X). Les signes digestifs occupent la 2ème place parmi les signes cliniques, par un pourcentage de 22,87 %, ils sont à type de nausées et vomissements (10,26%) et de douleurs abdominales (6,36%) (Tableau XIV).

Tableau XIV: Répartition des cas d'intoxications en fonction des différents signes cliniques

Signes cliniques	effectif	%
Signes neurologiques		
troubles de conscience	277	27,08
crises convulsives	51	4,99
état de mal épileptique	16	1,56
troubles de tonus	42	4,1
anomalies de reflexe	16	1,56
céphalées	9	0,88
vertiges	9	0,88
déficit moteur	9	0,88
Total	429	41,93
Signes hépato digestifs		
nausées+vomissements	105	10,26
douleur abdominale	65	6,36
diarrhée	29	2,84
ictère	23	2,25
ascite	6	0,58
HMG	6	0,58
Total	234	22,87
Signes généraux		
fièvre	65	6,35
AEG	22	2,15
déshydratation	13	1,27
hypersécrétion	12	1,17
autres	10	0,98
Total	122	11,92
Signes cardiovasculaires		
troubles de la FC	57	5,57
troubles de la TA	22	2,15
arrêt cardiaque	3	0,3
autres	9	0,88
Total	91	8,9
Signes respiratoires		
DR	52	5,08
toux+ encombrement	5	0,49
Total	57	5,57
Signes neurosensoriels		
myosis	32	3,12
mydriase	9	0,88
Total	41	4
Signes endocriniens		
hyperglycémie	12	1,17
hypoglycémie	10	0,98
Total	22	2,15
Signes psychiques		
Autres	4	0,41
Total	23	2,25
Total	1023	100

NB : Pour chaque patient, nous avons recensés un ou plusieurs signes cliniques avec un ensemble de 1023 symptômes.

b. Score de gravité

Les intoxiqués ont été classés en grade, selon poisoning score severity (PSS). 153 cas soit 41% étaient en grade 0, cependant, 119 cas soit 31,9 % étaient en grade 2 et 7,2% des cas étaient classés grade 4 (Tableau XV).

Tableau XV : Distribution des cas d'intoxication selon le score de gravité (PSS).

Grade de sévérité	Signes cliniques	effectifs	pourcentages
Grade 0 (Néant)	Absence de signe fonctionnel ou physique, symptômes non spécifiques, estimés non imputables à une intoxication	153	41
Grade 1 (Mineur)	Symptômes mineurs, transitoires et régressant spontanément	46	12,3
Grade 2 (Modéré)	Symptômes marqués ou persistants	119	31,9
Grade 3 (sévère)	Symptômes sévères ou engageant le pronostic vital	28	7,5
Grade 4 (Fatal)	Intoxication mortelle	27	7,2
Total		373	100

5. Données paracliniques

a. Biologie :

Dans notre série, 343 cas ont bénéficié d'un bilan biologique comportant une numération formule sanguine (NFS), un ionogramme sanguin, une fonction rénale, un bilan hépatique, un bilan d'hémostase et le dosage des enzymes cardiaques.

b. Radiologie :

La radiographie thoracique a été réalisée chez 49 patients et 31 patients ont bénéficié d'un ECG. L'indication de la réalisation d'un EEG a été indiquée chez 9 cas. La tomodensitométrie (TDM) cérébrale a été réalisée chez 104 patients devant la symptomatologie neurologique non expliquée et afin d'éliminer une étiologie non toxique.

6. Données thérapeutiques :

a. Traitement symptomatique

Dans notre étude, 284 cas ont bénéficié d'un traitement symptomatique. Tous ces patients ont bénéficié d'une hospitalisation. La durée médiane d'hospitalisation était de 4 jours avec des extrêmes allant de 1 jour à 4 mois.

Tous nos patients ont bénéficié d'une mise en condition faite d'une prise d'une VV périphérique et un monitoring standard. Le recours à l'intubation et la ventilation artificielle était nécessaire chez 47 patients soit 16,5%, et le recours aux drogues inotropes et /ou vasoactives était nécessaire chez 14 patients soit 4,9%. Le traitement anticonvulsivant a été prescrit chez 51 patients, soit 18 % des cas.

b. Traitement décontaminateur :

Le lavage gastrique a été réalisé chez 48 patients et 5 patients ont reçu le charbon activé.

c. Traitement épurateur :

Aucun patient n'a nécessité le recours à une épuration extra rénale.

d. Traitement spécifique :

Dans notre étude, Trente huit patients ont reçu un traitement antidote (Tableau XVI).

Tableau XVI : Répartition des cas d'intoxication selon le type d'antidote reçu.

Traitement antidote	Nombre de cas	Type d'intoxication
N acétyl cystéine	15	6 cas d'intoxications au paracétamol 9 cas d'intoxications au chardon à glu
Contrathion seul	4	Intoxication au OP
Atropine seul	5	Intoxication au OP
Atropine+contrathion	3	Intoxication au OP
Flumazénil (annexate)	2	Intoxication au BZD
oxygénothérapie	9	Intoxication au CO
total	38	

7. Evolution

L'évolution a été déterminée chez 373 patients.

a. Favorable :

L'évolution était favorable chez 346 cas soit (92,8 %) (Figure 5).

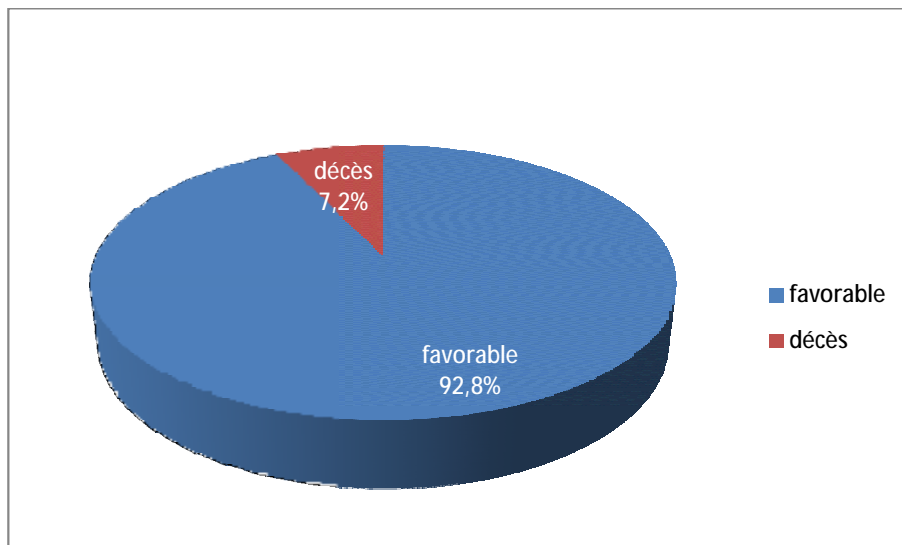


Figure 5 : Distribution des cas d'intoxication selon l'évolution.

b. Décès

Dans notre série, nous avons déploré vingt sept décès, soit 7,2 % de l'ensemble des intoxications, dont 16 étaient secondaires à l'intoxication aux pesticides, soit 59,2% de l'ensemble des décès (Tableau).

L'âge moyen des patients décédés était de 25, 38±19,19 avec des extrêmes allant de 1an à 70 ans.

La prédominance féminine chez les décédés était remarquable avec un taux de 59,2% de sexe féminin, et un sexe ratio F/H de 1,45.

Tableau XVII : Caractéristiques des cas de décès colligés dans notre étude

	Effectifs	%
Classe d'âge		
nourrisson	1	3,7
Bébé marcheur	3	11,2
enfant	5	18,5
adolescent	5	18,5
adulte jeune	13	48,1
Total	27	100
Sexe		
F	16	59,2
M	11	40,8
Total	27	100
Type du toxique		
Pesticides	16	59,2
Médicaments	6	22,2
Plantes (chardon à glu)	4	14,9
CO	1	3,7
Total	27	100

IV. Effet des paramètres étudiés sur la gravité des intoxications

Dans notre étude, on a cherché une éventuelle association entre les différents paramètres étudiés et la gravité des intoxications.

Après l'analyse des paramètres sociodémographiques, on a pu conclure que l'âge n'est pas lié à la gravité. Cependant, le sexe influence significativement la gravité ($p=0,029$) (Tableau XVIII).

La gravité de l'intoxication est influencée par le délai d'admission ($p=0,046$), la circonstance d'intoxication quelle soit accidentelle ou volontaire ($p= 0,001$), la voie d'intoxication ($p=0,001$) ainsi que le type du toxique ($p=0,001$) (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Effet des différents paramètres sur la gravité des intoxications.

Paramètres	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	P
	Moyenne ±		écart type			
Age	13,5[0,95]	19,2±14,75	17,19±16,24	26,96±19,8	24,41±20,07	0,088
Délai d'admission	36±16,97	15,2±14,41	4,5[1,72]	1±0	41±24	0,046
Sexe						0,029
féminin	68	30	64	7	16	
masculin	85	16	54	21	11	
circonstances						
volontaires	13	28	50	11	8	0,001
accidentelles	61	18	54	10	12	0,001
Voie d'intoxication						0,001
orale	18	33	77	14	13	
inhalation	1	2	9	2	2	
injectable	1	0	3	0	2	
cutanée	5	1	4	0	0	
autres	1	4	2	1	0	
Type du toxique						0,001
médicament	12	5	30	5	6	
pesticide	7	28	43	10	5	
plante	5	2	22	4	5	
drogue	3	5	0	0	0	
aliment	0	2	0	0	0	
gaz	0	1	2	2	1	
imprécis	124	3	6	6	8	

V. l'analyse toxicologique :

L'analyse toxicologique a été réalisée chez 618 cas soit 98,7 %. Elle n'a pas été réalisée chez 8 cas soit 1,3 % pour la non-conformité, soit par défaut de moyens.

1. Les milieux biologiques :

L'urine seule était utilisée dans 22,5% des cas, le sang seul dans 16,1% des cas et le LG dans 2,1 % des cas. L'analyse toxicologique était réalisée sur le produit suspect chez seulement 7 cas (1,1%). Dans 57,3 % des cas (359 cas) l'analyse était faite sur plusieurs milieux biologiques.

2. Nombre d'analyses réalisées :

Les échantillons reçus au laboratoire ont fait l'objet de 6269 analyses toxicologiques avec une moyenne de $10 \pm 5,84$ tests par demande et des extrêmes allant d'une seule analyse à 23 analyses.

3. Intérêt de l'analyse toxicologique :

Dans notre étude, l'intérêt de l'analyse toxicologique a été évalué chez 494 cas soit 78,9%.

L'analyse toxicologique a permis de confirmer l'hypothèse toxique dans 278 cas soit 56,3 %, et d'exclure cette hypothèse dans 211 cas soit 42,8 %.

L'analyse toxicologique a pu évaluer la gravité des intoxications dans 12,3 % des cas (61 cas), dont 53 cas sont des intoxications aux OP, 7 cas d'intoxications au paracétamol et 1 cas d'intoxication au CO.

L'analyse a influencé la prise en charge thérapeutique dans 5,1 % des cas (25 cas), dont 20 cas sont des intoxications aux OP, et 5 cas d'intoxication au paracétamol. Elle était performante en matière de détermination du pronostic dans 5 cas d'intoxication au paracétamol soit 1 % (Tableau XIX).

Tableau XIX : Différents intérêts de l'analyse toxicologique dans la prise en charge des intoxications.

Intérêt de l'analyse	Effectifs	Pourcentages %
confirmation de l'intoxication	278	56,3
exclusion de l'intoxication	211	42,8
évaluation de la gravité	61	12,3
indication thérapeutique	25	5,1
indication pronostique	5	1

VI. Evaluation de la concordance :

Pour pouvoir évaluer la concordance, le toxique suspecté doit être précis et le résultat toxicologique doit être positif. En effet, La concordance était évaluée chez 179 cas.

1. Concordance entre la classe du toxique suspecté et le résultat toxicologique :

La concordance entre la classe du toxique et le résultat de l'analyse toxicologique était satisfaisante ($K= 0,69$) (tableau XX).

Tableau XX : la concordance entre la classe du toxique suspecté et le résultat de l'analyse toxicologique.

Classe du toxique suspecté	Résultat toxicologique			
	médicament	pesticide	plante	drogue
Médicament (N=65)	61	2	0	2
Pesticide (N=66)	14	46	0	6
Plante (N=30)	12	2	16	0
Drogue (N=18)	0	0	0	18
Total (N=179)	87	50	16	26
Kappa=0,69				

2. Concordance entre la sous classe du toxique suspecté et le résultat toxicologique :

Une bonne concordance était trouvée entre le résultat de l'analyse toxicologique et la sous classe des pesticides ($K=0,66$), ainsi qu'entre ce résultat et la sous classe des drogues ($K=0,76$).

La concordance était moyenne entre la sous classe des plantes et le résultat de l'analyse toxicologique ($K=0,43$), ainsi qu'entre la sous classe des médicaments et les résultats de l'analyse ($K=0,45$).

Tableau XXI: concordance entre les sous classe des toxiques et le résultat de l'analyse toxicologique.

Concordance entre le résultat toxicologique et La sous classe de	Le test Kappa	Interprétation
pesticide	0,66	satisfaisant
plante	0,43	moyen
médicament	0,45	moyen
drogue	0,76	satisfaisant

DISCUSSION

I. Fréquence des demandes d'analyses toxicologiques :

La comparaison de la fréquence des demandes dans notre étude a été effectuée avec les données des laboratoires qui font la toxicologie en dehors des centres hospitaliers universitaires (CHU), vu le manque des publications des rapports d'activité de ces derniers.

Dans notre étude, le laboratoire de toxicologie du CHU Hasan II de Fès a reçu 1114 demandes d'analyses toxicologiques, durant les 3 années d'étude avec une moyenne de 370 demandes par an, à l'exception de l'année 2015 où le nombre des demandes était moindre à cause des problèmes techniques au niveau du laboratoire. Par ailleurs, le laboratoire du CAPM a reçu 1172 demandes d'analyses durant 2ans, avec une moyenne de 580 demandes par an [16]. Contrairement aux données nationales, les laboratoires internationaux reçoivent un plus grand nombre de demandes d'analyses. Aux états unis, le département de toxicologie de la faculté d'Indiana a reçu 10 445 demandes d'analyse en 2013 et 9744 demandes en 2012 avec une moyenne de 10000 demandes par an [17,18]. Le laboratoire national de santé de Luxembourg a reçu 5750 demandes durant l'année 2013 et 6246 demandes durant l'année 2012, avec une moyenne de 6000 demandes par an [19]. Au niveau international, le rôle du laboratoire de toxicologie est bien établi et les professionnels de la santé sont sensibilisés à l'intérêt des analyses toxicologiques dans la prise en charge des intoxications, ce qui explique le grand nombre des demandes reçues au niveau des laboratoires internationaux de toxicologie.

Tableau XXII: Fréquence des demandes d'analyses toxicologiques reçus au niveau des différents laboratoires de toxicologie

	Laboratoire de toxicologie du CHU Hassan II	Laboratoire du CAPM	Laboratoire de toxicologie de la Faculté d'Indiana	Laboratoire national de santé du luxembourg
2012	363	-	9744	6246
2013	475	-	10455	5750
2014	402	556	-	-
2015	237	616	-	-

II. Caractéristiques des cas d'addictologie :

Dans notre étude, les demandes de dépistages des drogues et médicaments ont représenté 43,8% de l'ensemble des demandes. Cela peut être expliqué par la sensibilisation de l'équipe du service de psychiatrie à l'intérêt des analyses toxicologiques dans la prise en charge des toxicomanes.

Les demandes d'analyses de dépistage des drogues ont concerné surtout les hommes dans 92% des cas et essentiellement les adultes jeunes entre 20 et 74 ans dans 95% des cas. Les données retrouvées dans la littérature concernant l'usage des drogues en fonction de l'âge et du sexe, sont assez proches de notre étude. En France en 2010, l'usage des substances psychoactives parmi les français de 18 à 64 ans est beaucoup plus important chez l'homme que chez la femme [20]. En 2011, parmi les nouveaux patients pris en charge en centre ambulatoire CSAPA (Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie), près de quatre sur cinq (80%) étaient des adultes jeunes de sexe masculin [20].

III. Caractéristiques des cas d'intoxications :

1. Caractéristiques des intoxiqués :

L'âge moyen de nos patients était de $20,91 \pm 18,91$. La tranche d'âge où on a enregistré le plus d'intoxication, était celle des adultes entre 20 et 47 ans (n= 218 cas soit 43,3 %). Nos résultats rejoignent ceux des autres études nationales [21, 22, 23], et internationales [2, 24, 25]. Cette forte prévalence des adultes jeunes peut être expliquée par l'incapacité des sujets jeunes à confronter les difficultés socioéconomiques.

Les enfants quelque soit leur âge, sont aussi touchés par les intoxications. Les bébés marcheurs ont représenté 12,7 % des intoxiqués, à cet âge l'enfant acquiert une autonomie motrice qui lui permet de satisfaire son degré de curiosité en explorant le monde autour de lui et en portant à sa bouche tout produit. Cependant la fréquence des intoxications chez le nourrisson (5,3 %) est le résultat le plus souvent d'une erreur thérapeutique ou d'une administration de certains produits de la pharmacopée traditionnelle marocaine. L'intoxication du nouveau né quant à elle, a représenté 5,2 % des cas. C'est souvent la conséquence du passage sanguin des médicaments ou des drogues pris par la mère au cours de la grossesse.

Concernant le sexe, on note une légère prédominance des hommes avec un sexe ratio H/F de 1,03. Par ailleurs, la majorité des études faites sur les intoxications ont montré la prédominance du sexe féminin [4,23, 24, 27]. Cette prédominance peut être expliquée par la fragilité psychologique des femmes d'une part, et d'autre part, par le fait que les femmes lors de tentative d'autolyse optent pour des méthodes «plus douces», alors que les hommes choisissent des méthodes plus radicales pour s'autodétruire particulièrement la pendaison et l'usage d'objets tranchant.

2. Caractéristiques de l'intoxication

Dans notre étude, la voie d'intoxication était principalement la voie orale (79%). Ce qui concorde avec les données des différentes études nationales [21, 28]. Au niveau international, on constate que la majorité des appels reçus au CAP du Québec ont concerné des intoxications par voie orale (74 %) [29]. Cette voie était la plus rencontrée chez 83,7% des cas aux états unis [2], et 98% des cas maliens [24].

La majorité des intoxications sont survenues à domicile (86%). Ces données sont concordantes avec celles des autres études nationales [21,22, 28] et internationales. En effet, l'intoxication a eu lieu à domicile dans 88,9 % des cas britanniques [30], chez 85,5 % des belges [25] et chez 93,5% des cas américains [26].

En analysant les circonstances d'intoxication, on a obtenu que les intoxications accidentelles étaient les plus fréquentes avec 59 %. L'intoxication a été volontaire dans 41% des cas avec une nette prédominance de la circonstance suicidaire dans 26 % des cas. Ce qui concorde avec les résultats des différentes études réalisées sur le sujet [4, 21, 22,23, 29].

3. Caractéristiques du toxique

a. Les pesticides

Dans notre étude, les pesticides étaient responsables de 18,3 % des cas d'intoxications. Ce qui concorde avec les données nationales [21, 28]. Au niveau international, on constate que la part des pesticides dans les intoxications aiguës Aux états unis [26], ainsi qu'en France [31] est moindre avec respectivement 3,27% et 1,9%. Par ailleurs, en Turquie, un pays à vocation agricole, les intoxications par pesticides étaient incriminées dans 18,9% [32].

La classe chimique des pesticides impliquée dans les intoxications varie d'un pays à l'autre, celle des organophosphorés prédomine dans la majorité des études publiées [33, 34, 35, 36, 37]. Dans notre série, comme dans la littérature, les organophosphorés constituent le chef de file des produits en cause dans les intoxications aiguës aux pesticides (34%). Ceci peut être expliqué par la disponibilité et l'accès facile des produits agricoles, surtout dans les zones rurales.

b. Les médicaments

Les intoxications médicamenteuses constituent un problème de santé à travers le monde. Au Maroc, selon les données du CAPM [38], l'intoxication médicamenteuse représente 21,9 % de l'ensemble des intoxications. Dans notre étude cette intoxication représentait 14, 5%. Nos données sont inférieures à celles retrouvées dans les études réalisées dans les pays développés [4, 25, 29], où l'intoxication médicamenteuse occupe la première place parmi toutes les intoxications aiguës.

Les familles médicamenteuses les plus incriminées, dans notre étude, sont celles du système nerveux représentant 53,8 %. Ce qui a été observé dans différents études [4, 25, 38, 39]. Cette prédominance des médicaments du système nerveux peut être expliquée par le fait que les tentatives d'autolyse sont plus fréquentes chez les patients suivis pour une pathologie psychiatrique et sous traitement et qui utilisent leur traitement pour se suicider, d'où la nécessité d'un meilleur suivi des malades de psychiatrie.

c. Les drogues

Dans notre série, cette intoxication représentait 2,7% des cas. Sur le plan international, cette intoxication occupait 2,25% aux états unis [26], 5,8% en suisse [40], 0,1% en France [4] et 2% au Mali [24]. Au Maroc, selon le CAPM les intoxications aux drogues représentent 4,3 % de tous les cas d'intoxications [41].

Le cannabis était le produit le plus incriminé dans notre série avec un pourcentage de 67%. En France, La substance psychoactive la plus incriminée dans les intoxications aux drogues est le cannabis (52% des cas) [38]. Par ailleurs, Selon les données du CAPM [41], La mixture appelée Maajoune était la plus incriminée (62,6%) et le cannabis vient en 2^{ème} position (23,5 %). Le « Maâjoune » est une préparation traditionnelle très utilisée au Maroc à but toxicomanogène et aphrodisiaque. Les composants utilisés en général pour sa préparation sont : le cannabis datura, belladone, jusquiame, mandragore, cantharide, noix de muscade, cardamome, maniguette, et inconstamment des graines de pavot et des médicaments psychotropes [42].

d. Les produits gazeux : CO

L'intoxication au CO est la première cause de décès par intoxication accidentelle dans le monde [43]. Elle constitue un problème de santé publique dans plusieurs pays du monde.

Dans notre étude, elle représente seulement 2 % de l'ensemble des intoxications. Ce chiffre diffère des données des différentes études nationales. Cette intoxication représente 20,35% de l'ensemble des intoxications déclarées au CAPM durant l'année 2015 [44], 29,6% dans l'étude de L.Toilabiya [22], et 27% dans une étude faite à l'hôpital Avicenne de Marrakech [27]. Cette différence de fréquence, peut être expliquée par :

L'existence de cas qui décèdent à domicile ou en cours de route avant même que la victime ait pu être hospitalisée, la présence de cas asymptomatiques n'ayant pas recours à la consultation ou bien des manifestations mineures ou absence des signes avertisseurs ayant pour conséquence une sous estimation de l'exposition, une non hospitalisation et par conséquent non déclaration [44].

e. Les plantes :

Les intoxications aux plantes constituent un accident fréquent dans la plupart des régions du monde. Dans notre étude, elles constituent 8,7% des cas de l'ensemble des intoxications. Dans le monde, leur fréquence était estimée à 5 % en Belgique, 6,5 % en Italie, 7,2 % en Suisse et 6% en Turquie, selon des études rétrospectives de ces vingt dernières années [45]. Au Maroc, elle représente 1,6% parmi toutes les intoxications déclarées au CAPM [46].

Le chardon à glu était la plante la plus incriminée dans notre étude (22,2%). Cette plante est aussi la plus rencontrée dans les intoxications aux plantes en Tunisie [47], et en Algérie [48], avec respectivement 25,9% et 12%.

Le chardon à glu ou l'*Atractylis gummifera* L connu chez nous sous le nom « Addad » est une des plantes toxiques de la flore marocaine. Elle est responsable d'intoxications généralement accidentelles, se produisant souvent en milieu rurale. Il s'agit dans la majorité des cas d'enfants qui prennent la substance blanchâtre sécrétée par la plante pour un chewing-gum ou lorsqu'il existe une confusion entre le chardon à glu et l'artichaut sauvage. Sur le plan clinique, l'intoxication se manifeste par des signes digestifs, neurologiques, hématologiques, cardiovasculaires et respiratoires, et surtout une hépatite fulminante et une rhabdomyolyse prononcée. L'évolution est mortelle en absence d'une prise en charge précoce.

4. Manifestations cliniques des intoxications

A la suite de l'admission au service des urgences, 94 % des patients se sont avérés symptomatiques des suites de leur intoxication. Le tableau clinique est très polymorphe selon le toxique en cause, la quantité ingérée et le délai écoulé avant la prise en charge. Les signes cliniques majoritairement observés étaient neurologiques (41%) représentés essentiellement par les troubles de la conscience (27%). Cette fréquence est due à la prédominance des médicaments du système nerveux dans les intoxications dans notre étude. Les signes digestifs sont aussi fréquents (22%), mais souvent bénins, ils sont à type de nausées et vomissements (10%), et douleurs abdominales (6%), du fait de la plus grande fréquence des empoisonnements par voie orale. La symptomatologie digestive peut traduire la réaction de rejet du tube digestif à l'égard d'un toxique ingéré comme elle peut témoigner de l'effet systémique d'un toxique sur le système nerveux végétatif.

5. La gravité des intoxications

L'évaluation de la gravité de l'intoxication a été effectuée selon le « poisoning severity score ». La gravité dans notre étude était essentiellement modérée dans 31,9% des cas. Ces données rejoignent celle des différentes études au niveau de notre pays [21, 22, 23, 28], avec des taux allant de 36% à 80%.

L'indice de gravité «PSS» ne tient compte que des signes cliniques fonctionnels ou physiques et exclut l'estimation du risque fondé sur la quantité ingérée ou les concentrations mesurée [49]. L'analyse statistique réalisée dans notre étude a mis en évidence, que le délai d'admission, le type de toxique, la voie d'intoxication ainsi que la symptomatologie clinique influencent la gravité des intoxications.

6. Prise en charge thérapeutique des intoxications

L'intoxication aiguë nécessite la mise en place de plusieurs types de traitements : le traitement symptomatique qui a pour but de corriger une défaillance vitale, le traitement spécifique qui fait appel aux antidotes et un traitement évacuateur qui diminue l'absorption du toxique et augmente son élimination.

a. Traitement symptomatique :

Le traitement symptomatique est toujours prioritaire, selon la citation de Goldfrank « Traiter le patient avant de traiter le toxique » [50]. Il a été effectué chez 284 cas soit 25 % dans notre étude. Il comporte : l'hospitalisation, la mise en condition, le traitement de défaillances vitales, respiratoires et circulatoires en particulier d'une convulsion, d'une hyperthermie sévère etc...

b. Traitement décontaminateur :

La décontamination a pour objectif de diminuer ou d'empêcher l'absorption du toxique et sa pénétration dans le sang ou les tissus. L'élimination a pour but d'augmenter ou d'accélérer l'élimination du toxique soit par les voies d'élimination naturelle ou par des techniques artificielles.

- **décontamination oculaire et cutanée**

Une décontamination cutanée doit être réalisée en urgence, si possible sur le lieu de l'exposition ou dès l'admission à l'hôpital, en cas d'exposition cutanée (aspersion, projection, badigeonnage) à des produits susceptibles d'induire des lésions cutanées ou d'être absorbés et ainsi entraîner des intoxications systémiques. La décontamination oculaire répond aux mêmes indications. Elle est aussi indiquée en cas d'administration erronée chez l'enfant d'un collyre contenant un médicament susceptible de provoquer une intoxication systémique (atropine, bêtabloquant).

- **Décontamination digestive**

L'intérêt de la décontamination digestive, en particulier (les vomissements provoqués, le lavage gastrique et le charbon activé en dose unique ou multiple) a fortement été remis en cause par la Xème Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence organisée par la société de réanimation de langue française en 1992, et par les « Position Statements de l'American Academy of Clinical Toxicology » et de « European association of Poison Centres and Clinical Toxicologists » parus en 1997 et 1999 et révisés en 2004 [51,52].

- **Le Lavage gastrique**

Les indications du lavage gastrique se sont limitées aux intoxications potentiellement graves susceptibles d'engager le pronostic vital, se produisant dans un délai de moins d'une heure [49]. Au cours de ces dernières années, l'indication du lavage gastrique est de plus en plus rétrécie. Aux états unis, en 2014, 0,09 % des cas intoxiqués ont bénéficié d'un lavage gastrique. Au Maroc, Cette indication est passée de 12,5 % en 1997 à 4,8 % en 2003 selon les données du CAPM [53,54]. En concordance avec ces données, 48 patients soit 4% seulement ont bénéficié d'un lavage gastrique dans notre étude.

- **Le Charbon activé**

En toxicologie clinique, le charbon activé (CA) peut remplacer le lavage gastrique dans de nombreuses situations d'intoxications par produits adsorbables. Selon les consensus [51,52], l'administration du CA est intéressante dans l'heure qui suit l'ingestion du produit toxique. Aux états unis il a été utilisé chez 2 % des cas durant l'année 2014 [2]. Au Maroc, en 2008 et 2009, le CAPM a doté certains hôpitaux en charbon activé mais aucune évaluation rationnelle de son utilisation n'a été réalisée. Dans notre étude seule 5 patients ont reçu le CA [55].

c. Traitement épurateur :

Depuis la première observation d'une intoxication traitée par hémodialyse rapportée par Schreiner et al. en 1955 [56], de nombreuses techniques visant à augmenter l'élimination des toxiques ont été utilisées soit en modifiant l'élimination par les voies normales (diurèse forcée, diurèse alcaline, charbon de bois à doses répétées), ou en utilisant des techniques d'épuration artificielles (hémodialyse, hémofiltration, hémoperfusion, échanges plasmatiques, exsanguinotransfusion et plus récemment le MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) [53].

Aucun patient dans notre série n'a bénéficié d'un traitement épurateur.

d. Traitement spécifique : antidotes

F. Baud [57] définit l'antidote comme étant "un médicament dont l'action spécifique est capable soit de modifier la cinétique du toxique, soit d'en diminuer les effets au niveau des récepteurs ou des cibles spécifiques, et dont l'utilisation améliore le pronostic vital ou fonctionnel de l'intoxication ou en facilite la prise en charge". Selon les dernières recommandations de la SRLF et EAPCCT, dans le cas des toxiques lésionnels l'antidote doit être employée avant l'atteinte organique autrement il ne pourra entraîner aucun effet bénéfique. Pour les toxiques fonctionnels, l'effet de l'antidote doit être constaté sur une amélioration des signes cliniques ou biologiques.

Dans notre étude, Le traitement antidotique n'a été conseillé que dans 3,4% des cas, soit 38 cas, représenté essentiellement par l'oxygène en cas de monoxyde de carbone, et d'atropine en cas de syndrome cholinergique et la N-acétylcystéine en cas d'intoxications au paracétamol ou au chardon à glu.

Actuellement avec la création de la centrale antidote par le CAPM, nous espérons une disponibilité et une utilisation plus rationnelle des antidotes participant ainsi à une amélioration de la prise en charge des patients intoxiqués et par conséquent du leur pronostic.

7. Evolution

Dans notre étude, l'évolution était favorable dans la majorité des cas 92,8 %, et le décès a été enregistré dans 7,2 %. Ce chiffre reste inférieur par rapport à des études réalisées au niveau des centres hospitaliers marocains [58, 59]. Cependant, nos résultats sont supérieurs à ceux des études internationales. En Angleterre, la mortalité hospitalière est inférieure à 0,5% [60]. En France et en Turquie, le taux de mortalité est de 1,2% [61,62]. En 2015, le Centre Antipoison Belge a eu connaissance de 5 cas d'intoxication avec issue fatale, trois chez l'adulte et deux chez l'enfant Parmi 44.400 cas [5].

La majorité des cas qui sont pris en charge au sein de notre formation sont des cas graves ce qui explique le grand taux de mortalité observé dans notre étude.

IV. l'analyse toxicologique :

1. Les indications de prescription d'une analyse toxicologique :

Face à une intoxication, le clinicien est confronté à des situations où la prescription d'une analyse toxicologique s'impose. Pratiquement, ce sont quatre situations majeures (schéma) :

Dans la première situation, l'intoxication est certaine, le toxique est connu d'après les données anamnestiques et la symptomatologie est concordante avec le toxique incriminé et la dose : dans ce cas l'analyse toxicologique peut accroître la précision diagnostique mais a plutôt des implications thérapeutiques ou pronostiques.

Dans la deuxième situation, l'intoxication est certaine, le toxique est connu mais la symptomatologie ne concorde pas avec le toxique ou la dose : dans ce cas, l'analyse toxicologique permet soit de déceler d'autres toxiques associés, soit de pousser le clinicien à rechercher, à côté du produit incriminé, une cause non toxique à l'origine de cette symptomatologie.

Dans la troisième situation, l'intoxication est certaine d'après le contexte, mais le toxique n'est pas connu : dans ce cas, un screening général s'impose, il comprend une recherche globale des substances les plus souvent impliquées dans l'épidémiologie locale.

Dans la dernière situation, la symptomatologie (coma, syndromes toxiques) évoque une possible étiologie toxique malgré l'absence de contexte évocateur : dans ce cas, seule l'analyse toxicologique est susceptible de confirmer ou d'infirmier l'éventuelle intoxication.

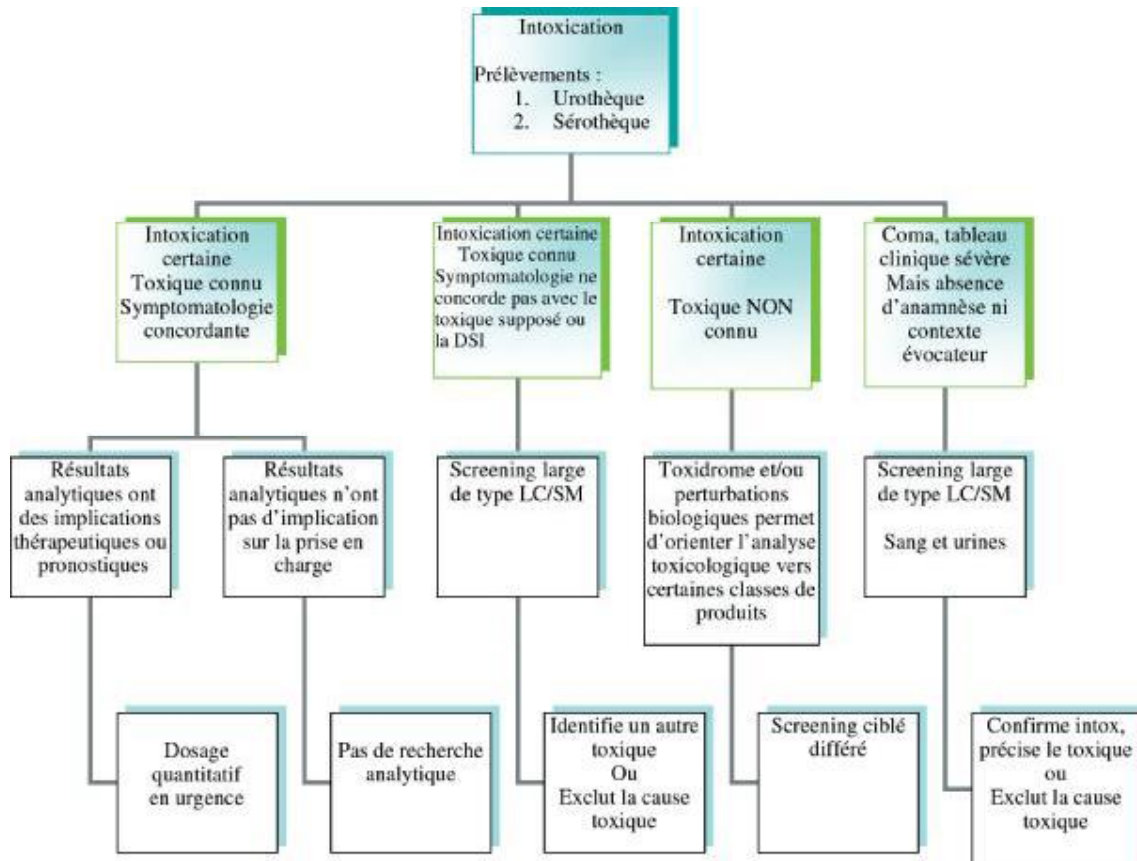


Figure 6 : Schéma décisionnel aux urgences devant une suspicion d'intoxication

Les dernières recommandations de 2012 intitulées recommandations pour la prescription et la réalisation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves sont intéressés à l'apport récent des techniques de criblage toxicologique. Selon ces recommandations [63], le criblage toxicologique doit être réalisé lorsque l'évolution clinique et les examens complémentaires ne sont pas compatibles avec l'anamnèse et le toxidrome initial. Il est également recommandé en cas de défaillance hémodynamique, du coma inexpliqué surtout lorsqu'il existe des convulsions. Ainsi, notre laboratoire dispose d'une technique de screening toxicologique par chromatographie liquide à haute performance HPLC DAD qui permet l'identification de plus de 800 molécules toxiques dans le même échantillon. Cette technique est utilisée dans les situations où le toxique n'est pas précisé par le clinicien ou quand le résultat analytique n'explique pas l'état clinique du patient.

2. Les milieux biologiques :

a. le sang :

Le sang est le milieu biologique dans lequel la présence et la concentration d'un toxique sont les mieux corrélés à la toxicité (facteur de gravité, facteur pronostic) [64]. Le sang constitue de ce fait le milieu de choix à analyser dans le cadre de la prise en charge d'une intoxication. L'exploitation du sang est très avantageuse dans les premières heures de l'intoxication où les concentrations sont suffisamment élevée et lorsque les urines ne peuvent être collectées (rétention urinaire, difficulté de sondage). Néanmoins, ce milieu requiert un prélèvement invasif qui peut être difficile à réaliser et les quantités obtenues sont parfois insuffisantes. Dans notre étude, il était utilisé seul dans 16 % des cas.

b. l'urine :

Les urines constituent un milieu intéressant, en complément du sang [64]. ce milieu est fréquemment utilisé par les laboratoires car souvent disponible (prélèvement direct et non invasif). De plus, étant le principal milieu d'élimination de plusieurs toxiques et leurs métabolites, la concentration de ceux-ci y est relativement plus élevée que dans le sang et leur détection reste possible plusieurs jours après l'intoxication ce qui est très avantageux surtout dans le cas d'une hospitalisation tardive et en cas d'absence de symptomatologie initiale. Néanmoins, son exploitation n'a aucun intérêt en cas de prélèvement immédiat après l'intoxication voir même 1 à 2 heures plus tard si le toxique a une demi vie d'élimination longue. Il était utilisé seul chez 22% des cas dans notre étude.

c. Le liquide gastrique :

C'est le milieu le moins utilisé dans notre série (2% des cas). Il est utile en cas d'ingestion récente du toxique, dans cette situation, il peut renfermer une grande quantité de toxique non encore métabolisée.

3. Fréquence des analyses réalisées :

Durant la période d'étude, le laboratoire de toxicologie du CHU Hassan II de Fès a réalisé 6269 analyses dans un contexte d'intoxication avec une moyenne de 2100 analyses par an. Ce chiffre est similaire à la moyenne d'analyses réalisées au niveau du laboratoire du CAPM (2 300 analyses par an) [16,65], en tenant compte que c'est un laboratoire national, alors que notre laboratoire traite les demandes d'analyses provenant du CHU Hassan II et les hôpitaux régionaux. Ces données montrent la grande activité de notre laboratoire par rapport au laboratoire du CAPM, et cela grâce au développement continu des techniques d'analyses.

4. Intérêt de l'analyse toxicologique dans la PEC des intoxiqués.

Les principales préoccupations du clinicien, pour une meilleure prise en charge de l'urgence toxicologique, sont bien de : Poser le diagnostic, apprécier le pronostic, instaurer une thérapeutique particulière à côté du traitement symptomatique. Ces préoccupations constituent les intérêts de l'analyse toxicologique.

a. Confirmation du diagnostic de l'intoxication :

Le laboratoire de toxicologie aide à déterminer la nature exacte des substances impliquées dans les intoxications. Le diagnostic présomptif est basé sur l'histoire clinique, les symptômes présentés par le patient et les investigations complémentaires. Cependant, la certitude ne peut être atteinte que par la démonstration du toxique ou de ses métabolites dans les liquides biologiques ou les tissus du patient [12].

Dans notre étude, l'analyse toxicologique a pu confirmer l'intoxication dans 56% des cas. Ce résultat concorde avec les données de la littérature. Ainsi, Dans

une étude prospective sur 208 patients en coma présumée toxique, une intoxication a été démontrée dans 52% des cas [66].

Par contre, autres études, ont montré un taux de confirmation plus élevé que celui de notre série. Dans une étude prospective scandinave, réalisée sur une série de 265 intoxications volontaires, a montré que les dosages toxicologiques permettaient d'identifier les drogues impliquées dans 86% des cas [67]. Dix ans plus tard, le même groupe a réalisé un travail similaire sur 400 patients. Le taux de reconnaissance clinique du toxique principal atteignait 96%. Le screening toxicologique accroît la certitude diagnostique. En effet, en France, une étude faite au niveau du CHU de Grenoble, a montré que 74% des demandes de screening toxicologiques ont pu confirmer le diagnostic d'intoxication [68]. Avec le développement continu des techniques d'analyses dans notre laboratoire, on peut atteindre des taux de confirmation plus importants et comparables à ceux trouvés dans ces dernières études.

b. Exclusion de l'hypothèse toxique :

Les recherches toxicologiques sont un instrument diagnostique utile dans l'évaluation des patients présentant une altération inexplicée de la conscience ou d'autres tableaux cliniques dont l'étiologie est peu claire (arythmie ou AVC du sujet jeune, convulsions de l'enfant...). Dans ces circonstances, c'est souvent le résultat négatif qui a le plus d'impact [12].

Dans notre étude, l'analyse a permis d'exclure une étiologie toxique chez 42% des cas. Ce chiffre est concordant avec les données de la littérature.

Dans la série de Kallerman et Coll, le screening permettait d'exclure le diagnostic d'intoxication dans 41% des cas [69]. Dans une autre étude prospective sur 208 cas, l'absence du toxique a conduit à rechercher une autre étiologie dans 43,2% [66]. Une autre étude réalisé, pour montrer l'utilité du screening dans les

services de réanimation, a objectivé que 4 % des demandes ont pu exclure l'intoxication alors qu'elle a été suspectée et 72 % des demandes réalisées dans un contexte d'absence d'orientation diagnostique ont exclu le diagnostic d'intoxication [68].

c. Evaluation de la gravité :

Comme l'évaluation de la gravité d'une intoxication doit être précoce, elle se base avant tout sur des critères cliniques, aisés à obtenir. Si la substance en cause est connue et si les signes toxiques sont évidents, le dosage sanguin apporte généralement peu d'informations complémentaires. Si le toxique est fonctionnel, il existe une assez bonne corrélation entre les concentrations plasmatiques et la sévérité des symptômes. Le dosage du toxique ou de ses métabolites est par contre utile s'il n'existe pas de bons marqueurs cliniques ou paracliniques de gravité [12]. Dans notre série l'analyse toxicologique a participé à l'évaluation de la gravité de l'intoxication dans 12% des cas (61 cas). Elles sont essentiellement des 53 cas d'intoxication aux OP, 7 intoxications au paracétamol, et un seul cas d'intoxication au CO.

ü l'intoxication aux OP

Dans les intoxications aux OP, la détermination de l'activité cholinérasique en plus de son rôle diagnostique, permet d'établir un diagnostic de sévérité. Une activité cholinérasique de 25 à 50 % témoigne d'une intoxication grave, et entre 0 à 25 % est un signe d'intoxication sévère engageant le pronostic vital.

ü l'intoxication au paracétamol

En cas d'intoxication aiguë, le dosage du paracétamol peut prédire le risque de toxicité hépatique.

- Un risque d'hépatite mortelle si la paracétamolémie est supérieure ou égale à 300 mg/l (2 000 µmol/l) à la 4eme heure et 45 mg/l (300 µmol/l) à la 15^{eme} heure.
- Un risque d'hépatite grave si la paracétamolémie est supérieure ou égale à 200 mg/l (1 333 µmol/l) à la 4eme heure et 30 mg/l (200 µmol/l) à la 15^{eme} heure.
- Une absence de risque si la paracétamolémie à la 4eme heure est inférieure à 150 mg/l (1 000 µmol/l) et inférieure à 25 mg/l (167 µmol/l) à la 15eme heure.

ü L'intoxication au CO

Dans l'intoxication au Co, le dosage du taux de carboxyhémoglobine est corrélé à la sévérité des symptômes présentés par le patient.

10-20 %	Céphalées, asthénie
20-25 %	Augmentation du taux sanguin des lactates
25-30 %	Nausées, vomissements, céphalées, vertiges, syncope
30-40 %	Confusion mentale, tachycardie, hyperpnée
40-50 %	Coma, convulsions, respiration de Cheynes-Stokes
> 60 %	Décès

d. L'indication thérapeutique :

L'indication thérapeutique de l'analyse toxicologique comprend :

- La mise en œuvre des moyens thérapeutiques spécifiques (épuration extra rénale, antidote spécifiques), dont l'objectif est l'épuration du toxique mis en évidence grâce à l'analyse toxicologique, ou au contraire, évite la mise en œuvre d'un traitement lourd, hasardeux ou couteux, alors qu'il n'est pas nécessaire.

- La suspension d'un traitement déjà instauré : arrêt de la Nacétyl cystéine après normalisation de la paracétamolémie.
- Le suivi de l'efficacité du traitement : efficacité de l'atropine et du contrathion en parallèle avec l'augmentation de l'activité cholinéserasique.

Les données de la littérature mettent en doute l'utilité de ces analyses dans la prise en charge initiale des patients intoxiqués. Dans notre étude les résultats obtenus quant à la modification de l'attitude thérapeutique dans 25 cas soit 5%. Ce résultat rejoint les données de la littérature.

Dans la série de Kellerman et Coll, les analyses ont influençaient le traitement dans 5% des cas [69]. Dans une étude prospective sur 208 cas, le traitement ne fut altéré par les résultats de l'analyse que chez 8 patients soit 3,9 % des cas [66].

Par ailleurs, d'autres études ont montré un taux inférieur à celui trouvé dans notre série. Dans une étude faite sur 209 cas d'intoxications médicamenteuses volontaires, BRETT a montré que les résultats de l'analyse toxicologique n'ont modifié le traitement que dans 3 cas soit 1, 5% [70]. Dans une autre série de 176 patients, deux patients seulement virent leur traitement modifié soit 1% des cas [71].

Le tableau suivant montre des exemples des dosages toxicologiques ayant un intérêt thérapeutique.

Tableau XXIII: Dosages analytiques ayant une incidence thérapeutique [12].

produit	utilité
paracétamol	Nomogramme de Rumack et Prescott, calcul de la $\frac{1}{2}$ vie : indication de traitement par N acétylcystéine
digitaliques	Calcul de la quantité de fragments Fab à administrer
salicylés	Nomogramme de Done : indication de la diurèse alcaline ou épuration extra rénale
théophylline	Indication épuration extra rénale
lithium	Indication épuration extra rénale
Acide valproïque	Risque de coma et d'acidose majeur : indication de la L carnitine
Métaux : plomb	Chélateurs DMSA ou DMSA-EDTA
Fer	Chélateurs (deferroxamine)
Méthanol-éthylène glycol	Indication antidotes 4 -méthyl- pyrazol
phénobarbital	Doses répétées de charbon activé

Dans notre étude, l'analyse toxicologique a permis de poser l'indication de la N acétylcystéine et de suivre la toxicocinétique du paracétamol dans 5 cas d'intoxication au paracétamol.

La mise en œuvre du pralidoxime (contrathion) ou d'atropine ainsi que la surveillance de l'efficacité du traitement était basée sur les résultats de l'analyse toxicologique dans 20 cas d'intoxication au OP.

5. Détermination du pronostic :

Dans des rares situations, le taux du toxique aide à établir un pronostic. Seule 1% des analyses toxicologiques réalisées durant la période d'étude ont pu déterminer le pronostic des cas intoxiqués. Ces analyses ont concerné des intoxications au paracétamol.

Dans la littérature, dans les intoxications à la chloroquine, il existe une corrélation entre le taux de chloroquinémie et le taux de mortalité.

Dans les intoxications au paraquat, le dosage sanguin a une valeur pronostique sur les chances de survie du patient.

Ces intoxications ne présentent pas un problème dans notre contexte.

V. Evaluation de la concordance

Le taux de concordance entre les suspicions cliniques et les découvertes analytiques a été évalué dans plusieurs travaux, et il est extrêmement variable. Dans des articles publiés sur le sujet, il ressort que les drogues suspectées cliniquement ne sont confirmés que dans 22 à 53% des cas [12]. Dans notre étude, la concordance entre les toxiques suspectés par le clinicien et le résultat de l'analyse toxicologique était bonne $K=0,69$.

- **Les pesticides**

Dans les intoxications aux pesticides, la concordance entre la sous classe suspectée et le résultat toxicologique était satisfaisante $k=0,66$. Les discordances trouvées sont expliquées par que le clinicien suspecte souvent un organophosphoré vu la fréquence de cette intoxication dans notre contexte ainsi que c'est la seule intoxication enseignée dans nos programmes d'études médicales. Par ailleurs, les pesticides se répartissent en près de 150 familles chimiques [72].

- **Les plantes**

Concernant les plantes, la concordance entre le type de plante et le résultat de l'analyse était moyenne $k=0,43$. Cela est expliqué par la difficulté de reconnaissance de la plante en cause vu la diversité et la richesse de la flore marocaine. Le clinicien se base souvent sur les informations fournies par l'intoxiqué ou sa famille surtout en absence du matériel végétal. Le résultat positif confirme le diagnostic de l'intoxication, mais le résultat négatif n'exclut pas l'intoxication vu la non disponibilité du matériel et des techniques performantes en matière de plante dans notre laboratoire. Cependant ce résultat peut exclure la possibilité d'association avec d'autres toxiques.

- **Les médicaments**

La concordance entre le type du médicament et le résultat toxicologique était moyenne $k=0,45$. On peut expliquer les discordances observées par la difficulté de préciser le type du médicament responsable par le clinicien, vu la prédominance des médicaments du système nerveux qui sont responsables tous d'une symptomatologie neurologique représentée essentiellement par les troubles de conscience. Dans notre étude le toxique suspecté était généralement des benzodiazépines, alors que l'analyse a mis en évidence soit un autre type de médicament (antidépresseur, phénobarbital, un neuroleptique) soit une association entre les deux.

VIII. Importance du dialogue clinico biologique :

Afin d'éviter les discordances, le dialogue entre le clinicien et l'analyste est indispensable. Ce dialogue se situe à différents niveaux :

Les renseignements : toute demande d'analyse formulée par le clinicien doit contenir le maximum de renseignements pouvant aider à l'identification du toxique. D'où l'intérêt de fournir, avec l'échantillon biologique, une fiche de suivi donnant des informations sur le patient (sexe, âge, antécédents, symptômes), l'heure de prise et celle du prélèvement, les éventuelles interférences en particulier médicamenteuses.

Les prélèvements : le clinicien doit être informé par l'analyste des modalités des prélèvements nécessaires pour mener à bien l'investigation toxicologique.

La discussion et l'interprétation des résultats : afin d'arrêter les investigations, d'élargir la gamme de l'exploration ou de passer à un dosage permettant d'évaluer l'imprégnation toxique ou d'établir un suivi thérapeutique.

CONCLUSION

Les intoxications constituent un réel problème de santé publique. Le nombre total d'intoxications, recensés au niveau des centres antipoison, et au niveau des services des urgences et de réanimation connaît régulièrement une croissance annuelle. Le diagnostic n'est pas toujours évident, d'où l'intérêt de la réalisation de l'analyse toxicologique.

Devant cette situation inquiétante, l'analyste toxicologue se trouve confronté aux besoins des cliniciens qui doivent gérer avec efficacité le grand nombre d'intoxications. L'analyse toxicologique est un outil précieux, qui aide le clinicien dans la prise en charge des intoxications, par la confirmation ou l'exclusion de l'hypothèse toxique et ainsi en participant à la prise en charge thérapeutique et pronostique. Cependant une analyse toxicologique utile et performante nécessite une bonne coopération entre les cliniciens et les toxicologues analystes afin d'éviter les discordances possibles entre les résultats analytiques et les suspicions cliniques.

Finalement, il est également impératif de souligner le rôle primordial de la prévention qui a prouvé son efficacité à grande échelle ainsi que l'importance de la sensibilisation et l'éducation de la population.

RESUMES

RESUME

Introduction : Les intoxications aiguës constituent un motif fréquent d'admission aux urgences et aux services de réanimation. Le diagnostic n'est pas toujours évident, surtout s'il s'agit d'un enfant, un sujet comateux ou lors de l'association de plusieurs toxiques. D'où l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire et rigoureuse. L'analyse toxicologique permet d'identifier les produits responsables d'intoxication et dans certains cas de les doser. Elle permet ainsi d'aider le clinicien dans sa démarche diagnostique, pronostique et thérapeutique.

Objectif : Evaluer l'apport de l'analyse toxicologique dans la prise en charge des patients intoxiqués ainsi que la concordance entre le toxique suspecté et les résultats de l'analyse toxicologique.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude de type rétrospective menée entre janvier 2013 et décembre 2015. Nous avons inclus tous les patients ayant bénéficié d'une analyse toxicologique au sein du laboratoire de toxicologie et de pharmacologie du CHU Hassan II de Fès, quelque soit l'âge, le sexe, la provenance, le toxique suspecté et le contexte de demande.

Résultats : Durant les 3 années d'étude, le laboratoire de toxicologie du CHU Hassan II de Fès a reçu 1114 demandes d'analyses toxicologiques, 86 % des demandes sont émanés du CHU Hassan II de Fès des différents services avec prédominance du service de psychiatrie dans 40% des cas, suivi par les services des urgences dans 26% des cas et les services de réanimation dans 14 % des cas. Le contexte de demande a été la suspicion d'une étiologie toxique dans 56,2% des cas et le dépistage des drogues et médicaments dans 43,8 % des cas. L'âge moyen des patients intoxiqués était de $20.91 \pm 18,91$ ans avec des extrêmes allant de 1 jour à

95 ans. Le sexe ratio (H /F) était de 1,03. Les pesticides étaient responsables de 18 % des cas d'intoxications, représentés essentiellement par les organophosphorés dans 34 % des cas. Les circonstances étaient accidentelles dans 59 % des cas. La symptomatologie neurologique était retrouvée chez 41 % des cas et les signes digestifs chez 22 % des cas. La prise en charge des sujets était assurée par un traitement symptomatique, évacuateur et antidotique. L'évolution était favorable dans 85% des cas et le décès a été enregistré chez 7,2 % des cas. L'intérêt de l'analyse toxicologique était dans 56 % des cas la confirmation de l'hypothèse toxique et dans 42 % des cas l'exclusion de cette hypothèse. Le dosage de la concentration du toxique a pu évaluer la gravité de l'intoxication dans 12 % des cas. L'analyse toxicologique a pu influencer la prise en charge thérapeutique dans 5 % des cas et l'indication pronostic de l'analyse a été trouvée chez 1 % des cas. La concordance entre la classe du toxique et le résultat de l'analyse toxicologique était satisfaisante (K= 0,69).

Conclusion : La recherche des principaux toxiques dans les liquides biologiques est nécessaire pour la prise en charge des patients intoxiqués, car elle permet de redresser le diagnostic, d'évaluer la gravité de l'intoxication, ainsi qu'elle joue un rôle important dans l'optimisation du traitement.

ABSTRACT

Introduction: Acute poisoning is a common reason to admit several patients to emergency and resuscitation departments. The clinical diagnosis is not always clear especially when the patient is a small kid, a person in a comatose state or someone who has combined several toxic products. For these reasons, it's of paramount importance to ensure a multidisciplinary and rigorous patient's care. The toxicological analysis helps to identify the intoxicating substances products, and in some cases, to dose them. Hence, it makes it easier for the treating clinician to conduct his diagnostic, prognostic and therapeutic process.

Goal: To assess the contribution of toxicological analysis in the management of patients subject to acute poisoning, as well as the correlation between the potential toxicant and the output of the toxicological analysis.

Patients and methods: This is a retrospective study conducted between January 2013 and December 2015, in which we have included all patients who had undergone toxicological analysis in the laboratory of toxicology and pharmacology at the University Hospital Center Hassan II, Fez, regardless of their age, sex, place of origin, potential toxicant and the context of the request.

Results: During the 3 years of study, the Toxicology Laboratory of the CHU Hassan II of Fez received 1114 requests for toxicological analysis; 86% of the requests came from the different departments of UHC Hassan II of Fez with predominance of the psychiatry department with 40 % of the total cases, followed by emergency departments with 26% and 14% from resuscitation department. The context of the request was the suspicion of a toxic etiology in 56.2% of the cases and a drug screen in 43.8% of the cases. The average age of the patients with acute

poisoning was 20.91 ± 18.91 years ranging from 1 day to 95 years. The sex ratio (M / F) was 1,03. Pesticides lie behind 18% of acute poisoning cases, mainly due to organophosphates in 34% of those cases. The circumstances of 59% of it were mainly by accident. The neurological symptomatology was found in 41% of these cases and the digestive signs in 22%. The patients handling was conducted following symptomatic, evacuating and antidotal treatment. A favorable progress was observed in 85% of the cases and only 7.2% of the cases died. The aim behind the toxicological analysis was the confirmation of the toxic hypothesis in 56% of the cases, and the exclusion of it in 42% of the cases. The toxicity concentration was able to assess the severity of the poisoning in 12% of the cases. The toxicological analysis was able to influence therapeutic management in 5% of cases and the prognostic indication of the analysis was found in 1% of the cases. The agreement between the class of toxicant and the result of toxicological analysis was satisfactory (K= 0,69).

Conclusion: The search for the main toxicants in biological fluids is necessary for the management of patients with acute poisoning, as it enables us to adjust the diagnosis, to assess the severity of intoxication, as well as to play a key role to enhance patients' treatment.

ANNEXES

ANNEXE 1 : DOSSIER DES INTOXICATIONS

ROYAUME DU MAROC

MINISTERE DE LA SANTE

CENTRE HOSPITALIER HASSAN II

FES



DOSSIER DES INTOXICATIONS

IP : N° de dossier:

Demande: Contexte : contexte d'intoxication dépistage des drogues et médicaments

Institution : Ville :Service:

Patient :

Nom:....., **Age:**..... **Sexe:** F M

Ville:

Milieu : Rural Urbain

Type d'intoxication: Isolée Collective:

Si collective : nombre de cas.....

Heure d'intoxication : **Délai d'intoxication (TPI):**.....

Nom des produits	Composition	Doses supposées Ingérées	Doses Toxiques	Références

Nombre des toxiques impliqués :

Classification du toxique par usage:

- | | | | |
|-----------------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------|
| <input type="radio"/> Médicament | <input type="checkbox"/> Aliment | <input type="radio"/> Pesticides et Pr. agricole | <input type="radio"/> Drogue |
| <input type="radio"/> Pr. Ménager | <input type="checkbox"/> Plantes | <input type="radio"/> Animaux venimeux | <input type="radio"/> Autre |
| <input type="radio"/> Cosmétique | <input type="checkbox"/> Gaz | <input type="radio"/> Pr. Industriel | <input type="radio"/> Inconnu |

<p><u>Voie d'intoxication</u></p> <p><input type="checkbox"/> Orale <input type="checkbox"/> Cutanée <input type="checkbox"/> Inhalation <input type="checkbox"/> Oculaire <input type="checkbox"/> Injectable <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> Rectale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> inconnue</p>	<p><u>Lieu d'intoxication</u></p> <p><input type="checkbox"/> Domicile <input type="checkbox"/> Gargotier <input type="checkbox"/> Lieu public <input type="checkbox"/> M. professionnel <input type="checkbox"/> Restaurant <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Ecole <input type="checkbox"/> Inconnu</p>
--	---

Circonstance d'intoxication

<p><u>Accidentelle</u></p> <p><input type="checkbox"/> Accidentelle <input type="checkbox"/> Effet indésirable <input type="checkbox"/> Erreur thérapeutique <input type="checkbox"/> Alimentaire <input type="checkbox"/> Professionnelle <input type="checkbox"/> Pollution environnementale <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Inconnue</p>	<p><u>Volontaire</u></p> <p><input type="checkbox"/> Circonstance suicidaire ; ATCD psychique : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Criminelle <input type="checkbox"/> Toxicomanie <input type="checkbox"/> Avortement <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Inconnue</p>
---	--

Signes cliniques :

<input type="checkbox"/> Absence
<input type="checkbox"/> S. généraux
<input type="checkbox"/> S. hépatodigestifs
<input type="checkbox"/> S. neurologiques/ nmusculaires
<input type="checkbox"/> S. respiratoires
<input type="checkbox"/> S. cutanés
<input type="checkbox"/> S. cardio-vasculaires
<input type="checkbox"/> S. génitourinaires
<input type="checkbox"/> S. neurosensoriels
<input type="checkbox"/> S. psychiques
<input type="checkbox"/> S. endocriniens
<input type="checkbox"/> Autres

Traitement, détails et/ou commentaires :

Arrêt de traitement ou de la source d'intoxication
Vomissements provoqués
Décontamination externe
Lavage gastrique
Epuration
Charbon activé

Antidotes et chélateurs (préciser)
Oxygène normobare
Oxygène Hyperbare
Traitement symptomatique
Surveillance médicale (citer les éléments de surveillance)
Orientation / premiers gestes à la maison
Abstention thérapeutique
Examens complémentaires
Bilan Toxicologique : <input type="radio"/> non <input type="radio"/> oui
Résultats : nombred'analyses :

Intérêt de l'analyse toxicologique

Confirmation du diagnostic d'une intoxication Exclusion de l'hypothèse toxique

Evaluation de la gravité Détermination du pronostic Indication thérapeutique

Concordance des résultats toxicologiques avec :

Toxique suspecté par le clinicien : Oui Non

Explication si pas de concordance :

Evaluation impossible de la concordance

Gradation finale :

- Grade 0 : Aucun signe ou signes non en rapport avec l'intoxication
- Grade1 : Signes spontanément régressifs
- Grade2 : Signes prononcés
- Grade3 : Intoxication sévère avec risque vital
- Grade4 : Décès

Evolution:

- Favorable
- Décès
- Inconnue

Durée du séjour à l'hôpital (Si hospitalisation):

BIBLIOGRAPHIE

1. **Peden M, Oyegbite K, Ozane-Smith J, et al.** Rapport mondial sur la prévention des traumatismes chez l'enfant. Editions de l'OMS. Genève. 2008.
2. Annual Report of the American Association of Poison Control Centers'. National Poison Data System (NPDS). Clinical Toxicology. 2014.
3. **Germain Lebel, M. A., M. Sc. Marjolaine Dubé, B. Sc.** Analyse descriptive des appels au Centre antipoison du Québec de 2008 à 2014. Bulletin d'information en santé environnementale.
4. **Antoine Villa, Amandine Cochet, Gaëtan Guyodo.** Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006.
5. centres antipoison belges, Rapport d'activité annuel des centres antipoison belges 2015.
6. **Hmimou Rachid, Rhalem Naima, Chaoui Hanane, Semlali Ilham, Aghandous Rachida, Benlarabi Sanae, Badri Mohamed, Soulaymani-Bencheikh Rachida.** Rapport 2015 de toxicovigilance. Revue de toxicologie Maroc N 27 2015.
8. **Meftah Ahlam.** Intoxications par les médicaments, revue de toxicologie Maroc N° 27 - 4ème trimestre 2015
7. **A.Khattabi, N.Rhalem, I.Semlali, REI Oufir, L.Ouammi, A.Soulaymani, R.Soulaymani Bencheikh** . Epidémiologie des décès par empoisonnement au Maroc : Données du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (1992-2009). Revue Toxicologie Maroc - N° 13 - 2ème trimestre 2012 - 5.
9. **Tagan, D, Schaller, M.** Les intoxications aiguës. Le fait Médical, N°31, 1996
10. **Chefirat B, Abourijel N, Mehtougui K, Saadi F.Z, Sehaba H, Rezk-kallah H.** « Place de l'analyse toxicologique en urgence hospitalière », Extrait de la communication orale : Présentée lors de la deuxième rencontre scientifique du département de Pharmacie d'Oran portant sur : « Urgences Toxicologiques et Suivi Thérapeutique » les 10 et 11 Mars 2007.

11. Goullé JP, Saussereau E, Lacroix C. Analyse toxicologique en urgence. In : Danel V et Mégarbane B. Éd. Urgences toxicologiques de l'adulte. Rueil-Malmaison. Arnette 2009 : 32-37.
12. P.L HEUREUX, R. ASKENASI, V .MAES. Du bon usage du laboratoire de toxicologie 2eme partie : utilité clinique et interprétation des résultats. Réann. URG, 1996, 341-352.
13. [En ligne]. Mars 2000 [Consulté le 03/02/12]. Consultable à l'URL : http://www.who.int/ipcs/poisons/en/definitions_fr.pdf
14. Person HE, Sjoberg GK, Hains JA et a. Poisoning Severity Score. Grading of Acute Poisoning. Clin Toxicol. 1998; 36, 3: 205-213.
15. J.R. Landis and G.G. Koch. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, (33) :159-174, 1977.
16. N.*Badrane, M.Bentafrit, N.Aitdaoud, M.Ghandi, A.Abkari, O.El Bouazzi, H.El Mamouni, N.Hicham, F.Zalagh, A.Soulaymani, R.Soulaymani Bencheikh.*
Rapport annuel des analyses toxicologiques de l'année 2015.
17. Indiana State Department of Toxicology 2012 Annual Report.
18. Indiana State Department of Toxicology 2013 Annual Report.
19. laboratoire de la santé de Luxembourg, rapport d'activité 2013.
20. GAILLARDON Vincent. Intoxications aux drogues: enquête aux urgences du centre hospitalier universitaire de Poitiers, thèse de pharmacie, 2014.
21. Hmimou Rachid, Rhalem Naima, Chaoui Hanane, Semlali Ilham, Aghandous Rachida, Benlarabi Sanae, Badri Mohamed, Soulaymani-Bencheikh Rachida.
Rapport 2015 de toxicovigilance, revue de toxicologie Maroc N 27 2015.
22. L. Toilabiya¹, A. Soulaymani, D. Benali, H. Hami, L. Ouammi, A. Mokhtari, N. Rhalem, R. Soulaymani. Profil épidémiologique des intoxications dans la région de Tanger-Tétouan au Maroc.

23. **H. Rebgui, H.Hami, L.Ouammi , R. Soulaymani–Bencheikh, F. Hadrya A. Soulaymani, A. Mokhtari.** Caractéristiques socio-épidémiologiques et évolutives des intoxications aiguës au Maroc : cas de la région de l'oriental. European Scientific Journal August 2013 edition vol.9, No.23 ISSN: 1857 – 7881 (Print) e - ISSN 1857- 7431.
24. **T. Diallo, H. Hami, A. Maïga, A. Mokhtari, A. Soulaymani²** .Etude de la prise en charge thérapeutique des intoxications aiguës dans la ville de Bamako au Mali de 2000 à 2010.
25. Centres antipoison belges, Rapport d'activité annuel des centres antipoison belges 2015.
26. Annual Report of the American Association of Poison Control Centers'. National Poison Data System (NPDS). Clinical Toxicology. 2013;
27. **M. ZIOUI, M. ZOUBIR.** Etude épidémiologique et pronostique des intoxications aiguës au sein du service des urgences de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech : durée de l'étude 10 ans : 2000 – 2009.
28. **Chaoui Hanane, Rhalem Naima, Badri Mohamed, Ouammi Lahcen, Soulaymani–Bencheikh Rachida.** Rapport Général 2014 de Toxicovigilance, revue Toxicologie Maroc - N° 23 - 4ème trimestre 2014
29. **Germain Lebel, M. A., M. Sc. Marjolaine Dubé, B. Sc.** Analyse descriptive des appels au Centre antipoison du Québec de 2008 à 2014, bulletin d'information en santé environnementale, juin 2015.
30. National Poisons Information Service. Annual report 2006/2007. Chilton: Health Protection Agency - National Poisons Information Service, 2007.
31. **M. L. Efthymiou.** "Principales intoxications domestiques vues en médecine générale - Encyclopédie Médicale Chirurgicale," *Encyclopédie pratique de médecine*, 7-1055, 1998.

32. Akbaba M, Nazlican E, Demirhindi H, Sütoluk Z, Gökel Y. Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Adana, Turkey. *Hum Exp Toxicol*. 2007; 26(5): 401-406
33. windy maria . Intoxications par les pesticides, revue de toxicologie Maroc N 27 2015
34. Safae El khaddam, Moncef Idrissi, Sanae Achour, Abd Errazak Khadmaoui, Fatine Hadrya, Abdelmajid Soulaymani, and Rachida Soulaymani–Bencheikh. Les intoxications aiguës aux pesticides dans la région de Tadla–Azilal (Maroc): Evolution et facteurs de risque. *International Journal of Innovation and Applied Studies*. ISSN 2028-9324 Vol. 3 No. 2 June 2013.
35. Tidiane Diallo *et al.* « Épidémiologie et facteurs de risque des intoxications volontaires au Mali», *Santé Publique* 2013/3 (Vol. 25), p. 359-366.
36. Intoxications aiguës en réanimation à Zaghouan, tunisie : étude de 125 cas H. Ben Ghezala, M. Dlala, M. Kaddour, K. Ben Taher, K. Bousselmi
37. Celie M, David JG, van der Hoek W, Dawson A, Wijeratne IK, Konradsen F. Self-poisoning in rural Sri Lanka: small-area variations in incidence. *BMC Public Health*. 2008; 8: 26.
38. Badrane Narjis, Abadi Fatima, Ouammi Lahcen, Soulaymani–Bencheikh Rachida, *intoxications médicamenteuses au Maroc*, Données du Centre Anti Poison du Maroc (1980-2008) *Toxicologie Maroc - N° 7 - 4ème trimestre 2010*
39. Mathieu Glaizal *, Corinne Schmitt, Lucia Tichadou, Maryvonne Hayek–Lanthois, Luc de Haro. Réponse à l'urgence et toxicovigilance : bilan de 11 ans de consultations du centre antipoison de Marseille (2002—2012) *Toxicologie Analytique & Clinique* (2014) 26, 87—98.

40. **Barbara Weidmann, Christine Rauber-Lüthy, Hugo Kupferschmidt** . Intoxications en Suisse Bulletin des médecins suisses. 2006;87: 2
41. **Chaoui Hanane, Rhalem Naima, Ouammi Lahcen, Badrane Narjis, Semlali Ilham, Soulaymani Abdelmjid, Soulaymani-Bencheikh Rachida**. Intoxications par les drogues au Maroc. Données du Centre Anti Poison du Maroc (1980-2008). Toxicologie Maroc - N° 8 - 1er trimestre 2011 - 7.
42. **Chaoui Hanane, Rhalem Naima, Ouammi Lahcen, Badrane Narjis, Semlali Ilham, Soulaymani-Bencheikh Rachida**. LES Drogues : Définition, classification. Toxicologie Maroc - N° 8 - 1er trimestre 2011.
43. **Donati S.-Y, Gainnier M, Chibane-Donati O**. Intoxication au monoxyde de carbone. EMC-Anesthésie Réanimation 2 (2005) 46-67.
44. **Aghandous R, Rhalem N, Semlali I, Benlarabi S, Badri M, Soulaymani A, Ouammi L, Soulaymani-Bencheikh R**. Profil épidémiologique des intoxications par le monoxyde de carbone au Maroc (1991-2007). Revue de Toxicologie Maroc - N° 3 - Octobre 2009.
45. **Oztekin-Mat A**. les intoxications d'origine végétale en Turquie, Ann Pharm Françaises 1994;52: 260-5.
46. **Chebat Abderrahim**. *Les intoxications par les plantes et produits de pharmacopée traditionnelle* Toxicologie Maroc - N° 27 - 4ème trimestre 2015.
47. **Chokri Hamouda, Hayet Ghorbal, Nabil Ben Salah, Abderrazek Hedhili, Mouldi Amamou**. Plant poisonings admitted to the Poison Control Center of Tunis, MED EMERGENCY - 2010 No6.

48. **ARAB F.Z, CHEFIRAT.B, ABDELMALEK.O, AOUAM.S , REZK-KALLAH.H.**
Intoxications aux plantes : à propos des cas reçus au service pharmacologie toxicologie du CHU d'Oran 5ème Congrès International de Toxicologie et 2ème Symposium des Envenimations Agadir, 23 au 25 octobre 2014.
49. **B. Mégarbanea,* , M. Alaziab, F. Bauda.** Intoxication grave de l'adulte : épidémiologie, définition, critères d'admission en réanimation Réanimation 15 (2006) 354-363.
50. **Lewis R. Goldfrank.** Goldfrank's toxicologic emergencies. McGraw-Hill Professional, 2006.
51. Position statements. American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists Clinical Toxicology, 1997. (35), 695-697.
52. **P.Hantsona, A. Jaegerb.** Décontamination et élimination des toxiques médicamenteux Réanimation 2006. (15). 374-382.
53. **Rhalem N. Soulaymani R.** Rapport d'activité de l'information toxicologique, CAPM. 1997.
54. **Rhalem N. Soulaymani R.** Rapport d'activité de l'information toxicologique, CAPM. 2003
55. **Chafiq Fouad, place du carbon activé dans le traitement des intoxications aiguës.** Toxicologie Maroc - N° 16 - 1er trimestre 2013 du charbon activé dans le traitement.
56. **Schreiner GE, Berman LB, Griffin J, Feys J.** Specific therapy for salicylism. N Engl J Med 1955;253:213-7.
57. **Baud F, Barriot P, Riou B.** *Les antidotes. Paris :Masson, 1992.*

58. **Houssam Bkiyar, Imane Alouani, Kamal Ahsayan, Hicham Hachlaf, Brahim El Ahmadi, Safa Arib, Hayat Berekhli, Hamid Madani, Brahim Housni.** Profil épidémiologique des intoxications aiguës en service de réanimation du centre hospitalier régional Al Farabi : à propos de 121 cas- 07/09/15.
- 59 **Boubaker Charra, Abdelhamid Hachimi, Abdellatif Benslama, Said Motaouakkil.** Intoxications aiguës graves chez l'adulte en réanimation médicale. *Ann Toxicol Anal.* 2013; 25(1): 7-11.
60. **GREENE L, DARGAN P.I, JONES A.L.** Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell. *Postgraduate Medical Journal* 2005 ; 81 : 204-21.6.
61. **C Mayence, G Egmann.** Les intoxications aiguës en Guyane française. Enquête rétrospective descriptive sur l'année 2005 au SAMU de Guyane. *Journal européen des urgences.* Guyane, France. 2008. Page A83.
62. **GULOGLU C, KARA IH.** Acute poisoning cases admitted to a university hospital emergency departement in Diyarbakir, Turkey. *Hum. Exp. Toxicol,* 2005; 24 (2) : 49-54.
63. **Mireille Bartoli, Claudette Berny, Vincent Danel, Arnaud Delahaye, Gérard Desch, Jérôme Guitton et all.** Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves *Ann Biol Clin* 2012 ; 70 (4) : 431-50.
64. **V. Danelb, J.-P. Goulléc, P. Compagnona.** Place des analyses toxicologiques Role of toxicological analysis in intensive care unit after drug or drug of abuse poisoning *Réanimation* 15 (2006) 370-373.

65. **Badrane Narjis, Bentafrif Mouna, Aitdaoud Naima, Ghandi Mohamed, Taoufik Latifa, El Bouazzi Omaima, El Mamouni Hasnaa, Hicham Naima, Zalagh Fatima, Soulaymani Bencheikh Rachida.** Rapport annuel des analyses toxicologiques de l'année 2014. Toxicologie Maroc - N° 23 - 4ème trimestre 2014.
66. **HLLIWELL M, HAMPEL G, SINCLAIR E, HUGGET A, SINCLAIR E, HUGGET A., F LANAGAN RJ** .Value of emergency toxicological, investigations in differential diagnosis of coma.
67. **RYGNESTAD T, BERG K.J.** Evaluation of drug analysis in the routine clinical management of acute self-poisoning.
68. **M Bartoli, H Eysseric, G Szymanski, Ze Kherraf, L Potton, M Maignan, F Stanke-Labesque.** Évaluation de l'intérêt du criblage toxicologique demandé par les services de réanimation et d'urgences au CHU de Grenoble, Annales de Toxicologie Analytique 2013; 25(3): 129-164.
69. **KELLERMAN AL, FIHN S.D, LOGERFO J.P, COPASS M.K.** Impact of drug screening in suspected overdose.
70. **BRETT A.S.** Implications of discordances between clinical impression and toxicology analysis in drug overdose.
71. **MAHONY J.D, GROSS P.L, STERN T.A, BROWN B.J, POLLACK M.H, REDER V, MULLEY A.** Quantitative serum toxic screening in the management of suspected drug overdose.
72. **M. Idrissi, N. Aït Daoud, R. Soulaymani Bencheikh.** Pesticides : Définition et classification. Revue de toxicologie Maroc - N° 4 - 1er trimestre 2010.