

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DE SANTE  
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE 2023 TOU3 2075

# THESE D'EXERCICE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

*PHASE D'APPROFONDISSEMENT*

Interne en PHARMACIE HOSPITALIERE

Présentée et soutenue publiquement par

**Mathilde GERUSSI**

Née le 19 Avril 1996

**Utilisation des antidotes en France :  
Étude rétrospective nationale à partir des données des Centres antipoison de  
Janvier 2015 à Décembre 2021**

Le 3 Octobre 2023

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Nicolas DELCOURT  
Co-directeur de thèse : Madame le Docteur Alix Marie POUGET

## JURY

Président : Monsieur le Professeur Philippe CESTAC  
1<sup>er</sup> assesseur : Monsieur le Docteur Nicolas DELCOURT  
2<sup>ème</sup> assesseur : Monsieur le Docteur Dominique VODOVAR  
3<sup>ème</sup> assesseur : Madame le Docteur Fanny PELISSIER  
4<sup>ème</sup> assesseur : Madame le Docteur Alix Marie POUGET

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques**  
**de la Faculté de santé**  
**au 08 mars 2023**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATT OUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N. (*)	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

FACULTE DE SANTE	1
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES	1
JURY	1
Liste des abréviations	6
Table des figures	7
Table des tableaux	8
<i>Remerciements</i>	10
<b>I. Introduction</b>	<b>14</b>
<i>A. La prise en charge des intoxications par les centres antipoison (CAP)</i>	14
1. Histoire	14
2. Organisation	15
3. Réglementation et missions	16
a. Missions communes	16
b. Missions spécifiques locales	17
4. Financement	17
5. Les outils	18
a. Le SICAP	18
b. Conservation des données	20
c. Documentation toxicologique et logiciel de gestion des antidotes	21
6. Panorama des intoxications en France	22
<i>B. Les antidotes</i>	23
1. Mécanisme d'action	23
2. Indications et mécanismes d'action spécifiques	25
3. Prescription	31
4. Les enjeux : disponibilité, coût et ruptures d'approvisionnement	32
a. Un stockage insuffisant	32
b. Audits et recommandations	33
c. Un coût élevé	34
d. Faire face au risque de rupture d'approvisionnement	36
<b>II. Objectif de la thèse</b>	<b>37</b>
<b>III. Matériels et méthodes</b>	<b>38</b>
<i>A. Sources de données des agents et des cas</i>	38
<i>B. Sélection des cas d'intoxication liés à l'utilisation d'un antidote</i>	38
<i>C. Méthodes d'évaluation de la gravité et de l'imputabilité</i>	39
<i>D. Définitions des items relatifs aux circonstances d'expositions</i>	39
<i>E. Analyse statistique</i>	40
<b>IV. Résultats</b>	<b>41</b>
<i>A. Evolution des antidotes</i>	41
<i>B. Population de l'étude</i>	43
<i>C. Analyse des antidotes</i>	44

1.	Alcool éthylique (Curethyl®)	44
2.	Fomépipizole (4-méthyl-pyrazole)	46
3.	Hydroxocobalamine (CYANOKIT®)	48
4.	Gel de gluconate de calcium	50
5.	Silymarine (Légalon Sil®)	51
6.	Pralidoxime (Contrathion®)	53
7.	Sérothérapie antivenimeuse	55
8.	Vitamine B6 (Pyridoxine®)	58
9.	Acide folinique	59
10.	Anticorps antidigitaliques (DigiFab®)	61
11.	Anticorps anti nouveaux anticoagulants oraux (NACO)	63
12.	Bleu de Méthylène	64
13.	L-Carnitine (Lévocarnil®)	66
14.	Dantrolène (Dantrium®)	67
15.	Déféroxamine	69
16.	Flumazénil	71
17.	Glucagon	72
18.	Insulinothérapie euglycémique	74
19.	N-Acétyl-cystéine	76
20.	Naloxone	78
21.	Octréotide	80
22.	Physostigmine (Anticholium®)	81
23.	Protamine	83
24.	Sels de calcium	84
25.	Vitamine K1	86
<b>V.</b>	<b>Discussion</b>	<b>88</b>
	<i>A. Caractéristiques de la population</i>	<i>88</i>
	<i>B. Une tendance à la baisse de l'utilisation des antidotes en France</i>	<i>88</i>
	<i>C. Les antidotes</i>	<i>89</i>
	<i>D. Limites et perspectives</i>	<i>98</i>
<b>VI.</b>	<b>Conclusion</b>	<b>99</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>100</b>

## Liste des abréviations

**CAP** : Centre antipoison

**CSP** : Code de la Santé publique

**RTU** : Réponse téléphonique à l'urgence toxicologique

**ANSES** : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**ARS** : Agence régionale de santé

**MIGAC** : Mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation

**SICAP** : Système d'information des centres antipoison et de toxicovigilance

**ANS** : Agence numérique en Santé

**SCM** : Service des cas médicaux

**SAC** : Service des agents et composition

**SID** : Service d'Information décisionnel

**BNPC** : Base nationale des produits et composition

**BNCI** : Base nationale des cas d'intoxications

**DPAC** : Demande de produits à créer

**SLOGAN** : Site de localisation et de gestion des antidotes

**OSCOUR** : Organisation de la surveillance coordonnée des urgences

**ISMP** : Institut pour la sécurité des médicaments aux patients

**OFDT** : Observatoire Français des drogues et des tendances addictives

## Table des figures

Figure 1 : Cartographie des huit centres antipoison français .....	15
Figure 2 : Organisation territoriale des vigilances sanitaires.....	18
Figure 3 : SLOGAN : visualisation des stocks des établissements de santé.....	21
Figure 4 : Évolution de l'utilisation globale des antidotes à partir des données des Centres Antipoison français entre 2015 et 2021. ....	41
Figure 5 : Évolution de l'utilisation globale des antidotes à partir des données des Centres Antipoison français entre 2015 et 2021. ....	42
Figure 6 : Focus NAC .....	43
Figure 7 : Évolution de l'utilisation annuelle de l'alcool éthylique comme antidote en France de 2015 à 2021 .....	46
Figure 8 : Évolution de l'utilisation annuelle du fomépizole (4-méthyl-pyrazole) en France de 2015 à 2021 .....	48
Figure 9 : Évolution de l'utilisation annuelle de l'hydroxocobalamine / B12 en France de 2015 à 2021 .....	49
Figure 10 : Évolution de l'utilisation annuelle du gel de gluconate de calcium en France de 2015 à 2021 .....	51
Figure 11 : Évolution de l'utilisation annuelle du Légalon Sil® en France de 2015 à 2021 .....	53
Figure 12 : Évolution de l'utilisation annuelle du Pralidoxime en France de 2015 à 2021 .....	55
Figure 13 : Évolution de l'utilisation annuelle de la sérothérapie antivenimeuse en France de 2015 à 2021 .....	57
Figure 14 : Évolution de l'utilisation annuelle de la vitamine B6 en France de 2015 à 2021 .....	59
Figure 15 : Évolution de l'utilisation annuelle de l'acide folique en France de 2015 à 2021 .....	61
Figure 16 : Évolution de l'utilisation annuelle du DigiFab® en France de 2015 à 2021 .....	63
Figure 17 : Évolution de l'utilisation annuelle des anticorps anti NACO en France de 2015 à 2021 ..	64
Figure 18 : Évolution de l'utilisation annuelle du bleu de méthylène en France de 2015 à 2021 .....	66
Figure 19 : Évolution de l'utilisation annuelle de la carnitine en France de 2015 à 2021 .....	67
Figure 20 : Évolution de l'utilisation annuelle du dantrolène en France de 2015 à 2021 .....	69
Figure 21 : Évolution de l'utilisation annuelle de la déféroxamine en France de 2015 à 2021.....	70
Figure 22 : Évolution de l'utilisation annuelle du flumazénil en France de 2015 à 2021 .....	72
Figure 23 : Évolution de l'utilisation annuelle du glucagon en France de 2015 à 2021.....	74
Figure 24 : Évolution de l'utilisation annuelle de l'insulinothérapie euglycémique en France de 2015 à 2021 .....	75
Figure 25 : Évolution de l'utilisation annuelle de la NAC en France de 2015 à 2021 .....	77
Figure 26 : Évolution de l'utilisation annuelle de la Naloxone en France de 2015 à 2021 .....	80
Figure 27 : Évolution de l'utilisation annuelle de l'octréotide en France de 2015 à 2021 .....	81
Figure 28 : Évolution de l'utilisation annuelle de la physostigmine en France de 2015 à 2021 .....	83
Figure 29 : Évolution de l'utilisation annuelle de la protamine en France de 2015 à 2021 .....	84
Figure 30 : Évolution de l'utilisation annuelle des sels de calcium en France de 2015 à 2021 .....	86
Figure 31 : Évolution de l'utilisation annuelle de la vitamine K1 en France de 2015 à 2021.....	87

## Table des tableaux

Tableau 1 : tableau récapitulatif des antidotes .....	25
Tableau 2 : Coût du stock d'antidotes présents au CAP de Toulouse .....	34
Tableau 3 : Résultats globaux de la population de l'étude (2015-2021) .....	43
Tableau 4 : Utilisation de l'alcool éthylique en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=272) .....	44
Tableau 5 : Utilisation du Fomépipazole (4-méthyl-pyrazole) en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=638) .....	46
Tableau 6 : Utilisation de l'hydroxocobalamine (CYANOKIT®) / vitamine B12 en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=297) .....	48
Tableau 7 : Utilisation du gel de gluconate de calcium en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=93) .....	50
Tableau 8 : Utilisation de la silymarine (Légalon Sil®) en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=327) .....	52
Tableau 9 : Utilisation de la pralidoxime (Contrathion®) en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=74) .....	54
Tableau 10 : Utilisation de sérothérapies antivenimeuses en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=1131) .....	56
Tableau 11 : Utilisation de la vitamine B6 comme antidote en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=673) .....	58
Tableau 12 : Utilisation de l'Acide folique en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=222) .....	60
Tableau 13 : Utilisation des anticorps antidigitaliques (DigiFab®) en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=454) .....	62
Tableau 14 : Utilisation des anticorps anti nouveaux anticoagulants oraux (NACO) en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=28) .....	63
Tableau 15 : Utilisation du bleu de Méthylène en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=246) .....	65
Tableau 16 : Utilisation de la L-Carnitine (Levocarnil®) en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=223) .....	66
Tableau 17 : Utilisation du Dantrolène en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=157) .....	68
Tableau 18 : Utilisation de la déféroxamine en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=50) .....	69
Tableau 19 : Utilisation du flumazénil en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=3012) .....	71
Tableau 20 : Utilisation du Glucagon en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=709) .....	73
Tableau 21 : Utilisation de l'insulinothérapie euglycémique en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=287) .....	74
Tableau 22 : Utilisation de la N-Acétyl-cystéine (NAC) en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=13 555) .....	76
Tableau 23 : Utilisation de la Naloxone en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=1740) .....	78
Tableau 24 : Utilisation de l'octréotide en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=62) .....	80
Tableau 25: Utilisation de la physostigmine en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=51) .....	82
Tableau 26 : Utilisation de la protamine en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=33) .....	83



Tableau 27 : Utilisation des sels de calcium en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=85).....	85
Tableau 28 : Utilisation de la vitamine K1 en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=871).....	86

## **Remerciements**

### **A Monsieur le Professeur Philippe Cestac,**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

### **A Monsieur le Docteur Dominique Vodovar,**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de siéger dans mon jury et d'avoir accepté de juger ce travail avec toute votre expertise et votre expérience.

### **A Madame le Docteur Fanny Pélissier,**

C'est un grand honneur et un plaisir de t'avoir dans mon jury. Je te remercie pour ton expertise et ton soutien précieux qui m'ont été d'une grande aide dans l'élaboration de ce travail.

### **A Madame le Docteur Alix-Marie Pouget,**

C'est un honneur de t'avoir dans mon jury et d'avoir pu travailler sur ce projet avec toi. Je te remercie de m'avoir soutenue et suivie depuis le début. Merci aussi pour toutes nos discussions enrichissantes, ton aide et ta disponibilité. Malgré ton emploi du temps très chargé, tu fais souvent passer l'intérêt des autres avant le tien. Je te remercie.

### **A Monsieur le Docteur Nicolas Delcourt,**

Je te remercie de m'avoir confié ce travail et de m'avoir soutenue tout le long de ce projet. Merci pour ta disponibilité et tes précieux conseils.

### **A Madame le Docteur Blanc-Brisset Ingrid,**

Je vous remercie pour votre aide précieuse sur la base de données.

## **A ma famille,**

### **Papa, maman et Clément,** mes piliers.

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi durant toutes ces années, si je suis arrivée jusque-là c'est grâce à vous.

**Papa**, mon « superman » tu as et est toujours là quand j'ai besoin de toi. Fort, bienveillant, sportif, cuisinier hors pair, chanteur et j'en passe, je me demande comment tu fais pour avoir une telle énergie au quotidien. Je pense que c'est de toi que je dois tenir cette âme fonceuse. D'ailleurs je compte toujours bien te battre un jour. Je suis fière de t'avoir comme papa. Merci pour tout.

**Maman**, ma « mamimouche », avec papa vous formez LE duo de choc. Si douce, gentille, et attentionnée, tu es un exemple pour moi. Avec papa, tu as toujours cru en moi et tu m'as toujours soutenue. Merci pour tout ce que tu m'as apporté.

**Clément**, je suis fière d'être ta grande sœur. Même avec nos années d'écarts et la distance qui nous sépare à présent, notre relation reste inchangée : fusionnelle depuis le début. Je suis fière d'avoir grandi à tes côtés et de te voir t'épanouir avec Gwen à présent.

### **A mon chérito Elie,**

Fraîchement arrivée depuis Lille, tu m'as fait découvrir ta belle ville rose et le zaatar et hop c'était joué ou presque... Depuis, on ne s'est plus jamais quittés et nous avons même acheté notre petit chez nous et appris à devenir des pros (ou pas) de la rénovation.

Je te remercie pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. Même pendant ces six derniers mois à distance, tu as toujours su rester fort et bienveillant pour nous deux.

Merci pour ton aide, ta patience et tes relectures durant ces 3 ans d'internat. Si je suis arrivée jusqu'ici c'est en partie grâce à toi. Tu es une personne formidable. J'ai hâte de vivre la suite de cette aventure avec toi.

Je t'aime albe.

### **Mes grands-parents,**

Mamie Madeleine, Mamie « bottes », Papy Alain pour tout l'amour et le soutien que vous m'avez donné. Et à Walter, que j'aurai aimé rencontrer.

Mamie Madeleine, une mamie en or, merci pour tout ce que tu m'as apporté et pour ta bienveillance au quotidien. Merci à Jean-Paul qui t'accompagne désormais.

Mamie « bottes », merci pour tout ce que tu m'as appris, je n'oublierais pas nos parties de scrabble à n'en plus finir et ton fameux chocolat chaud.

Merci papy et Marie pour votre gentillesse et votre soutien.

**Ma marraine**, Bérangère, merci pour tout ce que tu m'as fait découvrir, notamment notre passion commune pour les chevaux. Je garderai toujours des superbes souvenirs de nos randonnées, nos vacances en passant même par le confinement en arrivant dans la belle ville rose. Merci à toi aussi Gilles, pour ta gentillesse.

**Parrain**, Franck et **tonton**, Arnaud, merci pour votre gentillesse et votre soutien.

A ma belle-famille, **Nawal**, **Joy** et **Mounir**. Merci pour votre accueil dans votre famille. **Nawal**, merci pour votre gentillesse et votre soutien sans faille. Vous êtes une personne formidable.

Joy, rencontrée avant Elie ! Merci pour ta gentillesse et ton soutien, tu es une fille incroyable. A nos futures aventures ensemble.

### **A mes amies de toujours,**

**Sixtine**, my « sister from another mother ». Fraîchement arrivée au collège après 4 ans passés dans le Michigan, je t'ai prêté mes cahiers et depuis on ne s'est plus jamais quittées. Je pense qu'on a vécu les moments les plus importants ensemble. Rayonnante, attentionnée, tu m'as toujours soutenue et tu me soutiens encore aujourd'hui en venant depuis Munich. Je suis fière de la jeune femme que tu es devenue, merci pour tout.

**Mes Chaloupes**, Marie, Camille et Emilie. A 4, on a tout fait (ou presque)

**Marie**, tu es une amie en or, merci d'avoir toujours été là dans les moments heureux et ceux qui l'étaient moins. Je suis fière de ce qu'on est devenues ensemble et de la femme que tu deviens désormais avec Raph.

**Camille**, mon fu, une amie hors pair et une brillante future docteure sur qui je peux toujours compter, surtout pour des avis en tout genre... À tous ces moments passés ensemble et ceux à venir.

**Emi**, merci pour ta gentillesse et ton soutien, à toutes nos aventures ensemble et celles à venir.

### **A la team Pharma lilloise,**

**Jérem**, binôme de choc de la PACES et maintenant ami hors pair, à toutes nos aventures et nos fous rires. Merci pour ton soutien. Et encore félicitations Dr ! Je suis si fière de ton parcours exemplaire.

**Cécile et Célie**, merci pour votre gentillesse et votre soutien durant toutes ces années de fac, ça n'aurait pas été pareil sans vous... love les moches !

**Solène**, toute première co-interne officielle en Guadeloupe... quelle aventure avec toi ! Merci pour tous et à ta future vie corse.

Merci à tous ceux que j'ai pu rencontrer à l'athlétisme.

Merci à **Cyril** de l'USVA, et maintenant à **Jérémy** du SATUC, des coachs hors pair.

La team SATUC, merci pour votre accueil, votre bienveillance et votre soutien, s'entraîner avec vous est une vraie bouffée d'oxygène.

**Laura**, ma petite gazelle, merci pour ton soutien et ta bonne humeur que ce soit aux entraînements ou en dehors. A nos futurs apéros et trails à venir.

### **A mes co-internes,**

#### **A la team Gwada,**

A tous mes collègues de la pharmacie du CHBT, avec qui tout a commencé à Basse-Terre. Merci pour votre accueil et tout ce que vous m'avez appris, ces 8 mois passés à vos côtés resteront inoubliables.

Merci particulièrement au Dr Mattera de m'avoir fait confiance.

Merci à Mme Gustarimac, merci pour votre accueil, votre bonne humeur et votre gentillesse.

#### **A la team Logi,**

Là où tout a commencé à Toulouse avec Bérénice (#Béré), Marianne (#mamazire) et Léa (#lélé).

**Béré**, ma petite béré, pilier de ces bientôt 4 ans d'internat. Je suis fier du chemin parcouru ensemble. Merci pour tes précieux conseils et ton soutien durant toutes ces années. Maintenant c'est notre moment !

**Mamazire et Lélé**, à tous ces afterworks et nos discussions à 4 avec béré.

**A la team Ranguel**, ce semestre d'été sans vous aurait été moins fun !

**A la best team Cardio**, mes chefs, Pauline et **Khevin**, merci pour votre aide, ce que vous m'avez appris, votre soutien et votre gentillesse au quotidien. Vous avez été des assistants en or pendant ce semestre de thèse.

A mon co-interne (et ami ?) **PJ**, triathlète hors pair mais pas que. Malgré les 2 ans d'internat qui nous séparent, on forme un duo plutôt gagnant. Merci pour ta bonne humeur et ton soutien au quotidien qui vont me manquer.

A mes co-internes,  
Vous êtes des belles rencontres de cet internat.

**Elise**, grande supportrice de l'athlé, merci pour ta douceur et ta gentillesse.

**Maelys et Max**, pour votre bonne humeur et nos fous rires dans le « mini bureau ».

**Thomas**, un futur marathonien j'en suis sûre. Pourtant dans la même promo mais rencontré que depuis ce semestre, merci pour ta gentillesse et ton soutien pendant ce semestre.

Le duo de choc **JB et Gaël**, merci pour votre gentillesse et votre bonne humeur tous les jours.

Aux assistants **Rémy et Flo**, merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse.

A la **promo Internat 2020**,

**Paupau**, la plus gwada des bordelaises, merci pour ta bonne humeur et ton enthousiasme au quotidien, t'es un vrai rayon de soleil ! Hâte que tu reviennes sur Toulouse ! Merci aussi à **Linlin** !

**Marie et Sarah**, merci pour votre soutien et ces moments passés ensemble.  
Merci à **Béré, Jb, Mehdi, Chloé, Florence et Thomas**.

Merci à tous les internes que j'ai pu rencontrer durant cet internat à Toulouse et à tous ces moments passés ensemble, big up à Sam et Souf de m'avoir si bien intégré à Toulouse !

Merci à tous les pharmaciens et assistants avec qui j'ai eu la chance de travailler lors de mes différents stages.

Merci à **Marion C** c'est à tes côtés en matériovigilance que mon internat à Toulouse a commencé. Ce 1er semestre a été très enrichissant grâce à toi, je te remercie pour ton savoir-faire et ta gentillesse au quotidien.

Merci à **Frédéric E**, je pense que ce second semestre à Purpan restera l'un de mes préférés sur tous les points. Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et tout ce que tu m'as appris.

Merci également à tous les préparateurs que j'ai pu rencontrer pendant ces années d'internat

## **I. Introduction**

---

Le terme « antidote » vient du mot grec *antídoton*, dérivé de *antí* « contre » et *dídōmi*, « je donne ». Il est défini comme une substance capable d'empêcher un corps d'exercer ses effets toxiques. Ce sont des médicaments qui ont des propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques sur les toxiques. Leur utilisation a pour but d'améliorer le pronostic fonctionnel ou vital des patients intoxiqués suite à une intoxication volontaire ou accidentelle (1).

Selon un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2004, les intoxications aiguës entraîneraient 300 000 décès par an dans le monde (2). A l'échelle nationale, elles ont provoqué 758 décès en 1999 en France (3). Le traitement des intoxications est le plus souvent non spécifique et symptomatique (décontamination, épuration extra-rénale...). Cependant, le recours à un traitement antidotique est indiqué dans certains cas. Les antidotes sont des produits rares, coûteux et spécifiques de certaines intoxications. Ils sont le plus souvent réservés à l'usage hospitalier et stockés dans les pharmacies à usage intérieur (PUI) ou dans les centres antipoison (CAP).

Des rapports d'incidents médicamenteux de l'Institut pour la Sécurité des Médicaments aux Patients du Canada (ISMP) font état des difficultés rencontrées concernant à la fois les recommandations d'utilisation, la disponibilité et l'administration des antidotes (4).

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail est de proposer un état des lieux de l'utilisation des antidotes en France de 2015 à 2021.

La première partie de ce travail sera consacrée à la présentation des centres antipoison et des antidotes. La seconde partie sera dédiée à l'étude rétrospective de l'utilisation des antidotes dans les huit centres antipoison français entre 2015 et 2021.

### **A. La prise en charge des intoxications par les centres antipoison (CAP)**

#### 1. Histoire

Après la Seconde Guerre mondiale, l'essor des industries chimique et pharmaceutique a permis le développement d'un grand nombre de produits phytosanitaires et médicamenteux. Cela a été responsable d'une augmentation des intoxications alors que les connaissances en toxicologie clinique étaient encore pauvres (5).

Dans les années 1950 aux Etats-Unis, près de la moitié des intoxications chez les enfants étaient dus à des empoisonnements accidentels (6). Des médicaments comme l'aspirine et les barbituriques, des produits chimiques comme le kérosène et la soude, ainsi que des métaux lourds comme le plomb et l'arsenic, étaient responsables de deux tiers des décès chez les moins de 5 ans (7). Face à ces intoxications, les parents étaient alors fréquemment amenés à interroger les pédiatres hospitaliers pour connaître la conduite à tenir (6).

C'est dans ce contexte que fut créé, en 1953, le tout premier centre d'information toxicologique à Chicago dans l'Illinois (6)(8). Les informations étaient fournies par téléphone et uniquement aux médecins.

L'accès à l'information s'est ensuite étendu au public avec la création du *Master Poison Control Center* en 1962 (6). L'intérêt d'un tel centre était double : identifier les cas d'intoxications bénignes en y apportant une conduite à tenir par téléphone, évitant ainsi un engorgement des urgences. Les intoxications graves étaient orientées vers des services dédiés. Aujourd'hui, la mission est la même (9).

C'est au cours des années 70 que la communauté médicale a reconnu ces centres spécialisés comme indispensables pour la prise en charge des patients victimes d'intoxications. Dans une même dynamique, le développement de la médecine d'urgence et la demande croissante de connaissances sur les toxiques ont contribué à l'expansion des centres dans les grandes villes

américaines : 265 en 1958 à 661 en 1978 (6). De nos jours, ils sont regroupés en 55 centres couvrant l'ensemble du territoire américain (10).

En France, les premiers Centres Antipoison (CAP) ont été créés dans les années 1960 au sein des Services d'Accueil des Urgences (SAU), des Services d'Aide Médicale à l'Urgence (SAMU), ainsi que des services de réanimation. Ils bénéficiaient alors des ressources humaines (médicales, paramédicales et administratives) ainsi que des moyens logistiques alloués à ces services (11). Depuis leur création jusqu'au début des années 1990, l'organisation et les disparités de fonctionnement expliquent le nombre fluctuant de centres qui ont assuré une Réponse Téléphonique à l'Urgence (RTU).

Dans les années 80, il existait 18 CAP français contre 8 aujourd'hui (Figure 1). Ils sont situés dans des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) : Paris, Bordeaux, Lyon, Lille, Marseille, Angers, Toulouse et Nancy.

Pour les Antilles (Guadeloupe et Martinique) et la Guyane, la RTU est assurée par le CAP de Paris alors que pour la Réunion et Mayotte, elle est assurée par le CAP de Marseille (12).

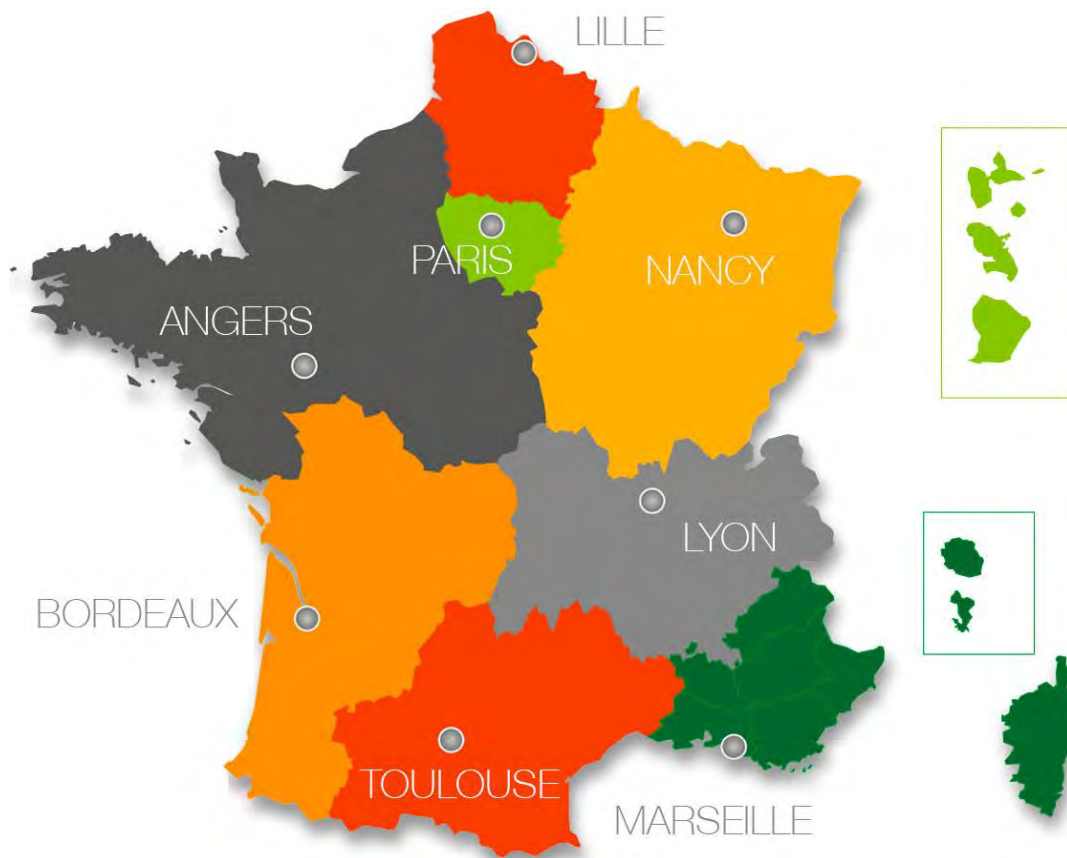


Figure 1 : Cartographie des huit centres antipoison français

## 2. Organisation

Les CAP sont des services hospitaliers spécialisés en toxicologie médicale assurant une permanence téléphonique gratuite 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7. Celle-ci est assurée grâce à la collaboration de toxicologues cliniciens médecins ou pharmaciens, d'internes, d'étudiants hospitaliers et parfois d'infirmiers spécialisés en réponse toxicologique travaillant sous la responsabilité d'un toxicologue sénior.

D'après l'article D.6141-43 du Code de la Santé Publique (CSP), chaque CAP est composé au minimum, d'une unité de Réponse Téléphonique à l'Urgence toxicologique (RTU) et d'une unité de toxicovigilance (TV).

### 3. Réglementation et missions

#### a. Missions communes

La mission principale des centres est de répondre à la fois aux appels du public et des professionnels de santé (médecins, urgentistes, réanimateurs, généralistes, pharmaciens...) : c'est la **réponse téléphonique à l'urgence toxicologique (13)**. 70% des appels reçus par les CAP proviennent du public (14).

Les informations recueillies sont enregistrées dans un dossier informatisé via le Système d'Information des Centres AntiPoison (SICAP) commun aux 8 centres.

D'après le décret n° 96-833 du 17 septembre 1996 du CSP, chaque CAP est "chargé de répondre, notamment en cas d'urgence, à toute demande d'évaluation des risques et à toute demande d'avis ou de conseil concernant le diagnostic, le pronostic et le traitement des intoxications humaines, accidentelles ou volontaires, individuelles ou collectives, aiguës ou non, provoquées par tout produit ou substance d'origine naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement" (15).

Leur seconde mission est la **toxicovigilance** qui comme définie dans l'article L1340-2 du CSP « a pour objet la surveillance et l'évaluation des effets toxiques pour l'homme, aigus ou chroniques, de l'exposition à un article, à un mélange ou à une substance, naturelle ou de synthèse, disponibles sur le marché ou présents dans l'environnement, aux fins de mener des actions d'alerte et de prévention » (16).

- Tous les appels font l'objet d'un dossier dans lequel sont renseignés la gravité du cas et l'imputabilité du produit. A partir de ce dossier, les CAP effectuent un suivi de l'évolution des expositions pour lesquelles ils ont été consultés. Depuis peu, un nouveau système de suivi SMS a été mis en place pour les patients dont le risque a été considéré comme « faible ».
- Ils recueillent les informations sur les autres cas d'intoxications qui se sont produits dans leur zone d'intervention.
- Ils ont une mission d'alerte en cas de menace pour la santé publique auprès des agences sanitaires nationales telles que l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) ou les Agences Régionales de Santé (ARS).

#### **Les praticiens des CAPTV ont une mission d'enseignement et recherche en toxicologie clinique par :**

- La mise en place d'actions de prévention des intoxications et la participation à l'éducation sanitaire de la population.
- La formation des professionnels de santé et des correspondants départementaux et l'actualisation de leurs connaissances (par exemple : l'organisation du DIU de toxicologie médicale).



- La publication de recherches dans des revues, lors de congrès (à partir des bases de données générées et/ou portant sur l'évolution et le suivi de certaines intoxications de par leur intérêt ou leur saisonnalité...).

**Ils sont garants de la coordination et du bon usage des antidotes** : lorsqu'une intoxication requiert l'utilisation d'un antidote, le CAP peut guider les professionnels de santé sur l'indication, la posologie, la reconstitution et l'administration du médicament.

Outre ces missions communes, certains CAP présentent des spécificités locales détaillées dans le paragraphe suivant.

#### b. Missions spécifiques locales

A **Toulouse**, le CAP assure la responsabilité du stockage et de la délivrance des antidotes pour l'ensemble du CHU mais est aussi en contact avec les centres hospitaliers périphériques d'Occitanie si un prêt d'antidote est nécessaire. Les praticiens du service s'occupent d'élaborer et de mettre à jour les protocoles d'administrations qui leur sont associés.

A **Paris**, en collaboration avec le service de médecine du travail et des pathologies professionnelles, des consultations de médecine environnementale ont été mises en place afin d'apporter une expertise toxicologique sur des cas suspects ou avérés d'expositions et/ou d'intoxications à toute substance chimique toxique présente dans les aliments, l'environnement, ou liées à une activité professionnelle. Certains patients exposés peuvent alors bénéficier d'une consultation avec un médecin toxicologue. Cette offre de soins est également proposée depuis 2022 au CHU de Toulouse grâce à une collaboration associant le CAPTV, le CRPPE et le laboratoire de toxicologie analytique.

A **Angers**, le CAP assure la gestion de la Banque des Sérums Antivenimeux (BSA) (17). L'objectif principal est la prise en charge optimale des envenimations par serpents exotiques dans les centres ou laboratoires de recherche publics ou privés, dans les parcs zoologiques et chez les éleveurs privés. Cela passe par la constitution d'un stock en quantité suffisante d'antivenins divers et d'une optimisation de leur acheminement. La BSA dispose alors de 4 stocks répartis sur le territoire national (Angers, Marseille, Lyon et Paris).

A **Nancy**, le CAP s'occupe de la gestion de la **Base Nationale Produits et Compositions (BNPC)** qui collige, formate et met à disposition des CAP et des agences sanitaires les informations « produits » nécessaires à leurs missions. Ces informations intègrent notamment les compositions confidentielles de produits manufacturés disponibles sur le marché. Cette base de données est sécurisée, confidentielle et est alimentée par les compositions obtenues par les CAP lors de la RTU et par les déclarations de composition des industriels.

#### 4. Financement

La **mission de réponse téléphonique à l'urgence toxicologique (RTU)** est financée par une Mission d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation (MIGAC). Chaque année la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) verse plusieurs dotations pour des missions d'intérêt général aux différentes ARS qui attribuent par la suite les financements aux CAP. La Figure 2 représente la hiérarchisation des instances qui sont gérées par le Ministère chargé de la santé : au niveau national (notamment l'ANSES pour les CAP) et régional (ARS).

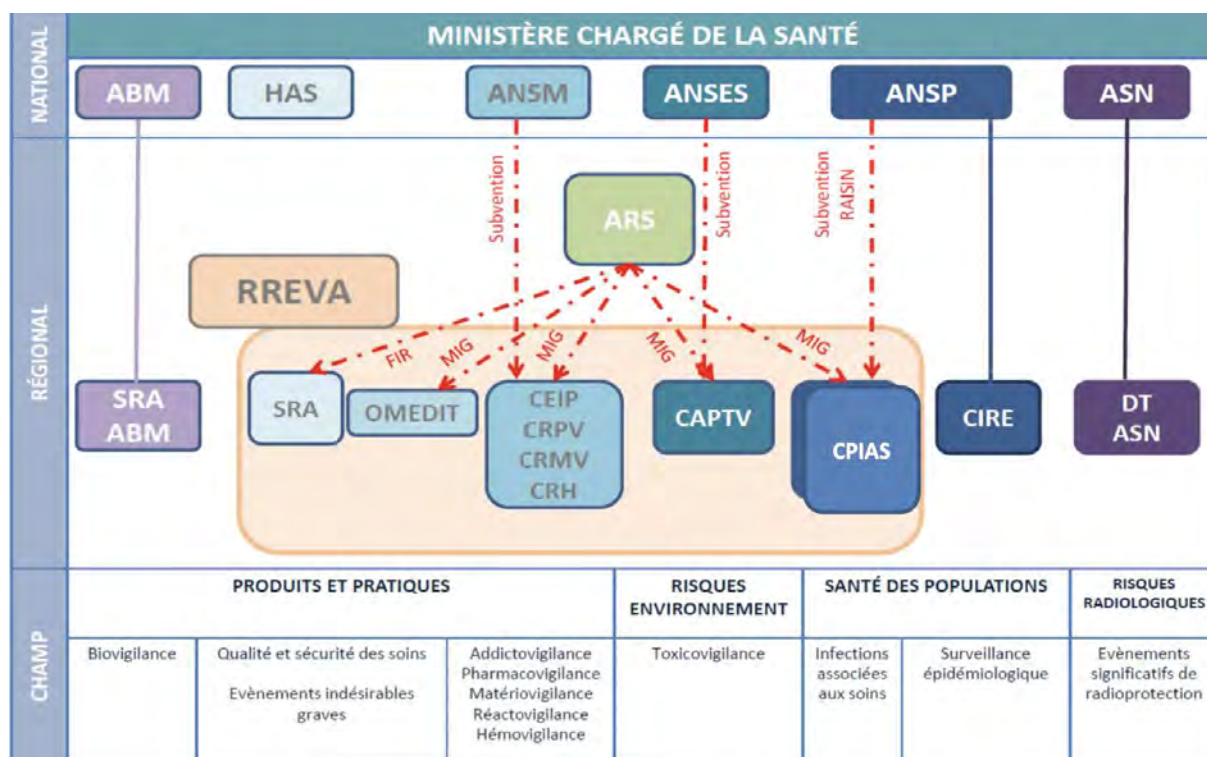


Figure 2 : Organisation territoriale des vigilances sanitaires

La **mission de toxicovigilance** est financée par une subvention annuelle attribuée par l'Anses. Cette agence est sous la tutelle des ministères de la santé, de l'environnement, de l'agriculture, du travail et de la consommation. Elle exerce une activité d'expertise, de recherche, de surveillance, d'alerte et d'évaluation des risques sanitaires.

Ses domaines d'expertises sont : l'alimentation, la santé et le bien-être animal, la santé au travail, la santé des végétaux et la santé environnementale (19).

## 5. Les outils

### a. Le SICAP

Le SICAP est un logiciel de travail commun aux huit CAP français. Il est défini à l'article R. 1340-6 du code de la santé publique comme : " système qui intègre toutes les données relatives aux cas d'intoxication et celles relatives aux substances et aux mélanges. " (20).

A la suite de chaque appel est constitué un dossier médical relatif à l'exposition des patients. Quatre acteurs principaux sont responsables du traitement des données à caractère personnel et confidentiel qui sont enregistrées sur le SICAP (20) (21) :

- Les établissements de santé (sièges des CAP)
- Le Ministère chargé de la santé
- L'Anses
- L'Agence du Numérique en Santé (ANS).

Chaque professionnel de santé utilisant le logiciel peut consulter en temps réel les nouveaux cas enregistrés et ainsi toutes les prises en charge des patients effectuées.

Il permet :

- Le recueil et le traitement des données de la RTU et de la toxicovigilance,
- Un transfert d'information vers les ARS compétentes et l'ANSES qui travaillent sur des missions de surveillance, de prévention et d'alerte en lien avec la toxicovigilance.

Le SICAP comprend :

❖ **Le SCM : le service des cas médicaux**

Il contient toutes les données à caractère personnel recueillies par les CAP dans le cadre de leur activité. Ces données sont variées et comprennent :

- **L'identité de l'appelant** (exposé/intoxiqué ou déclarant) : nom, prénom, numéro de téléphone, adresse postale, adresse électronique et si possible le service et la raison sociale de la structure de rattachement. Toute personne appelant un CAP peut refuser de dévoiler son identité, le cas est alors classé comme "anonyme".
- **les données sur la personne exposée et/ou intoxiquée** : nom, prénom, adresse postale, numéro de téléphone, numéro de télécopie, adresse électronique, numéro de dossier hospitalier s'il est connu, sexe, date de naissance ou âge si la date de naissance n'est pas connue, traitement médical habituel, antécédents médicaux, poids, taille, symptômes, grossesse, nombre d'enfants liés à la grossesse en cours, code postal et commune du lieu d'exposition, coordonnées des personnes concourant à la prise en charge et des personnes contact du cas d'intoxication
- **Les données sur la prise en charge** : traitement et/ou examen biologique et clinique préconisé et/ou réalisé, résultat de ces examens ainsi que la date et le lieu de prise en charge du cas : secteur d'hospitalisation ou consultation.
- **Des données sur l'évaluation immédiate, au suivi et à terme** : risque, gravité, évolution du cas (guérison, décès, séquelles) et imputabilité.

❖ **La base nationale des cas d'intoxications (BNCI)**

Les données issues des bases locales des huit CAP y sont anonymisées et rassemblées. Elle est hébergée et gérée par le SCM.

❖ **Le Service des Agents et Composition (SAC) et la base nationale des produits et compositions (BNPC)**

Le SAC regroupe l'ensemble des données relatives aux substances et aux mélanges ainsi que leur étiquetage. Dans le SAC, un utilisateur peut créer une Demande de Produits d'Agent à Créer (DPAC).

Chaque DPAC est ensuite validée par l'équipe BNPC du CHRU de Nancy avant d'être enregistrées.

La BNPC référence l'ensemble des produits naturels (plantes, champignons...) et de synthèse (médicaments, produits ménagers, cosmétiques, industriels...). Elle est sécurisée, et met à disposition des CAP la composition confidentielle des produits disponibles sur le marché.

## ❖ Le Service d'information décisionnel (SID)

Son intérêt est de recueillir les données à caractère personnel de manière anonyme. Il permet d'accéder à l'ensemble des données des centres antipoison et de réaliser des extractions.

Comme défini à l'article 7 du 21 février 2022 (21) relatif au fonctionnement du SICAP, il comprend :

- Les données du SCM à l'exclusion de celles identifiantes (nom, prénom, numéro de téléphone, de l'adresse postale, etc.) de la personne requérante, ainsi que de la personne exposée ou intoxiquée ou du déclarant du cas d'intoxication.
- Les données du SAC à l'exclusion des nom, prénom, numéro de téléphone, adresse postale et adresse électronique du responsable de la déclaration de la substance ou du mélange.

Conformément aux articles R. 1340-7 et R. 1341-7 du CSP (22) (23) :

“ Seules les personnes nominativement désignées par le responsable du centre antipoison et de toxicovigilance accèdent aux données du service des cas médicaux, du service des agents et compositions et du service d'information décisionnel du système d'information des centres antipoison et de toxicovigilance pour l'exercice de leurs missions et dans le respect des règles garantissant la confidentialité des informations couvertes par le secret médical ou le secret des affaires.”

Conformément à l'article L. 1110-4 du code de la santé publique (24) et afin de garantir le secret médical, “seules les données d'identification strictement nécessaires au traitement de la demande et à la prise en charge médicale du patient et de son suivi seront accessibles aux seuls personnels participants à la réponse téléphonique à l'urgence.”

### b. Conservation des données

Conformément à l'**Article 7** de l'arrêté du 21 février 2022 relatif au SICAP (21) :

“Les données à caractère personnel collectées dans le SICAP sont conservées pendant une durée de vingt ans à compter de la date du dernier séjour de son titulaire dans l'établissement ou de la dernière consultation externe en son sein (article R. 1112-7 du code de la santé publique (25) pour la conservation du dossier médical mentionné à l'article R. 1112-2 du code de la santé publique (26)).

Les données relatives à la déclaration des produits et compositions conformément aux articles R. 1341-2 et suivants du code de la santé publique sont conservées sans limitation de durée.

Les données à caractère personnel concernant les personnes physiques collectées dans le service des agents et compositions sont conservées pendant la durée de leur activité en tant que contact de déclaration et au maximum vingt ans après la dernière mise à jour de leur fiche personnelle rattachée à la société responsable de la déclaration.

Les données contenues dans le service d'information décisionnel sont conservées pendant trente ans.

Conformément aux recommandations de la Commission nationale de l'informatique et des libertés, les traces techniques et fonctionnelles, liées aux données de connexion et de navigation, sont conservées pendant six mois.”

### c. Documentation toxicologique et logiciel de gestion des antidotes

L'activité de régulation nécessite l'accès à une documentation spécialisée. Certaines bases de données sont accessibles uniquement via un identifiant personnel et sont souvent payantes. Par exemple, le système POISINDEX (produit par IBM Micromedex) est celui utilisé par la majorité des CAP, il fournit de très vastes informations sur des produits chimiques, médicaments, plantes et animaux venimeux : au total plus de 350 000 produits sur 1500 sujets différents.

Un autre outil créé et administré par le CAPTV de Toulouse est le Site de Localisation et de Gestion des Antidotes (SLOGAN) (27). C'est un logiciel gratuit de géolocalisation en temps réel via une carte interactive des stocks et des dates de péremption des antidotes des établissements de santé qui l'utilisent (Figure 3).

Il est alimenté (mise à jour des quantités, des dates de péremption, de l'utilisation, d'un prêt...) par les gestionnaires locaux : les pharmaciens hospitaliers. Ils reçoivent alors des alertes de péremption des antidotes dont ils disposent par mails leur permettant une meilleure gestion du stock.

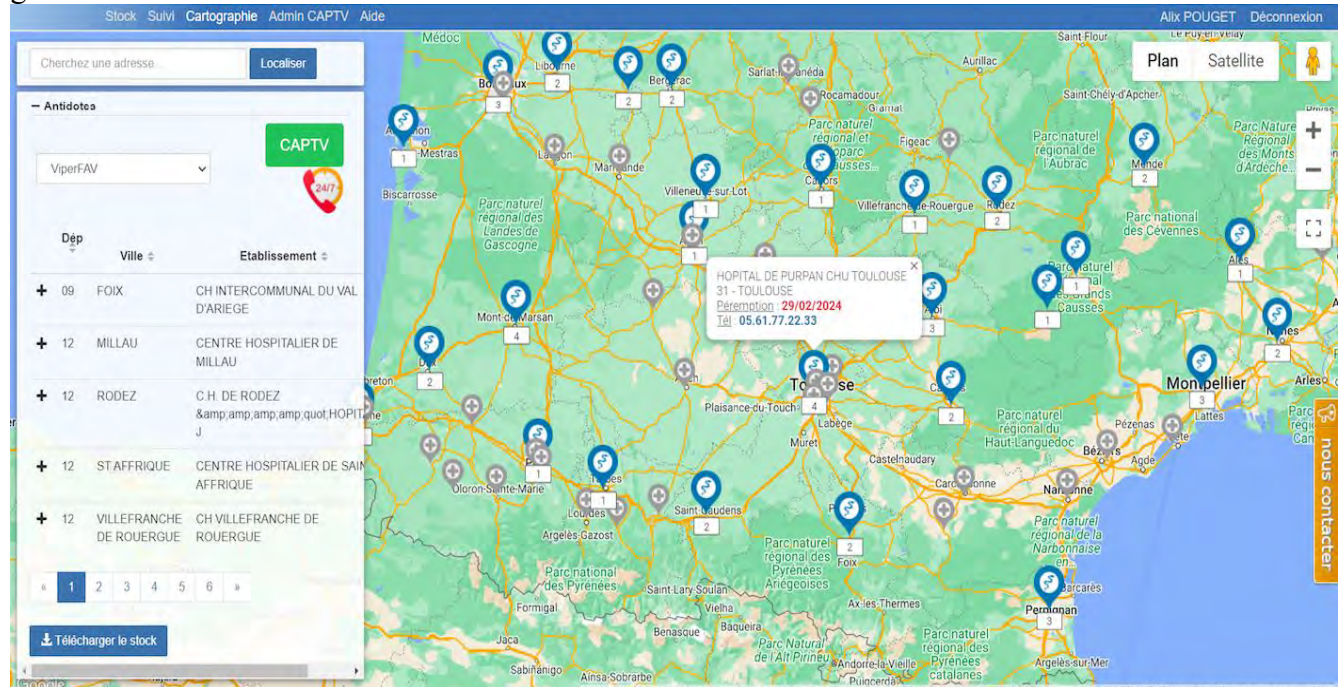


Figure 3 : SLOGAN : visualisation des stocks des établissements de santé

Il est aussi destiné aux toxicologues des CAPTV. S'ils ont besoin d'un antidote en urgence, le logiciel leur permet de savoir si un établissement proche en dispose.

Il permet aussi de se mettre en relation avec les pharmaciens des établissements pour organiser des prêts d'antidotes.

Des indicateurs d'activité et de qualité de la RTU sont suivis chaque année via un rapport d'activité annuel que doivent fournir tous les CAP. Le rapport est ensuite envoyé à la DGOS. Cela permet une analyse de l'activité des différents CAP et ainsi une traçabilité et un financement continu.

Chaque antidote peut modifier la cinétique d'un toxique ou en inverser les effets au niveau de récepteurs spécifiques dans le but d'améliorer le pronostic des intoxications. Celles-ci peuvent être de causes variées, nous allons en dresser le panorama en France dans la partie suivante.

## 6. Panorama des intoxications en France

Selon le Code de la Santé Publique, une intoxication est définie comme “la survenue de tout effet toxique pour l’homme faisant suite à une exposition unique ou répétée à un mélange ou une substance, naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l’environnement ” (28).

Il existe peu de données épidémiologiques récentes publiées sur les intoxications en France. Les données les plus récentes proviennent du site des CAPTV qui a recensé 201 119 cas d’intoxications par les CAPTV français et 471 128 appels en 2021 (29).

En 2021, le CAP de Toulouse a traité 17 941 cas d’expositions humaines avérées ou présumées. La classe d’âge la plus représentée était celle des adultes âgés de 25 à <65 ans. Le sexe était connu chez 99% des exposés : 52% étaient des femmes et 47% étaient des hommes. Les expositions étaient accidentelles dans 82 % des cas et volontaires dans 16% des cas, les 2% des cas restants étaient de circonstance inconnue. Les circonstances de ces expositions étaient diverses : les expositions accidentelles étaient majoritairement dues à des accidents liés à un défaut de perception du risque (32% des cas), à des accidents de la vie courante (16% des cas) et à des erreurs thérapeutiques (10% des cas). Quant aux expositions volontaires, elles sont dues à des suicides ou conduites suicidaires dans 65% des cas (30).

En 2006, une étude a été menée sur les intoxications signalées à sept CAP français grâce à une extraction de la BNCI. Le sexe était connu chez 94,8% des cas : 49,5% étaient de sexe féminin et 50,5% de sexe masculin. Dans cette étude, la classe d’âge des 1-4 ans était la plus représentée.

Parmi les expositions accidentelles (82,5% des cas), les spécialités pharmaceutiques étaient les agents les plus impliqués dans 28,0% des cas suivis des produits à usage domestique dans 19,2% des cas. Les circonstances d’expositions accidentelles étaient représentées par les accidents de la vie courante et le défaut de perception du risque dans 60,6% des cas.

Chez 65,8% des expositions/intoxications volontaires, une ou plusieurs spécialités pharmaceutiques étaient en cause. Chez les cas dont les circonstances étaient volontaires, 92,6% d’entre eux résultaient d’une conduite suicidaire. Enfin, parmi les 214 intoxications mortelles, les médicaments et les produits domestiques étaient les agents les plus représentés. Cependant, la classe d’agents pour lesquels la mortalité était la plus importante étaient les “polluants” (dans des circonstances d’incendies notamment), les “substances chimiques” et les “drogues” hors médicament (31).

Une analyse des données du SICAP entre 2007 et 2009 est parue dans le bulletin de veille sanitaire Antilles-Guyane. Elle a montré qu’en Martinique et en Guadeloupe, les spécialités pharmaceutiques occupent également la première place d’agents impliqués dans les expositions accidentelles (31,2% des cas) (32).

Le CAP de Marseille a également réalisé une étude rétrospective de 2002 à 2012 à partir de la base de données SICAP. Les femmes étaient majoritaires à 53% et 46% des exposés avaient moins de 10 ans.

Les médicaments occupent une fois de plus la première place des agents responsables d’intoxications accidentelles et volontaires dans 34% et 80% des cas respectivement. On retrouve ensuite les produits ménagers et les substances chimiques. Parmi les cas de décès, les substances les plus impliquées étaient une nouvelle fois la triade : substances pharmaceutiques, produits domestiques et substances chimiques.

Si on regarde les circonstances d'expositions, 83,2% étaient accidentelles et parmi elles 51,4% étaient dues à des accidents domestiques (dont accidents de la vie courante, défaut de perception du risque, siphonage, bricolage/ménage, jardinage et déconditionnement). Parmi celles qui étaient volontaires (15,8%), la majorité des cas était représentée par des tentatives de suicide (11,8%) (33).

La prise en charge d'un patient intoxiqué dépend de nombreux paramètres, parmi lesquels la nature de l'agent, sa quantité, le temps écoulé depuis l'exposition, et du tableau clinique et biologique. Les traitements sont essentiellement symptomatiques, c'est-à-dire qu'ils ne traitent que les conséquences (les symptômes) provoquées par l'exposition au toxique et non la cause. La place des antidotes dans la prise en charge d'une intoxication a ceci de particulier que ces médicaments peuvent agir sur le toxique lui-même ou sur sa cible, permettant d'améliorer de façon significative le pronostic.

Nous présenterons les mécanismes d'action et les indications des antidotes dans la partie suivante.

## B. Les antidotes

Les pharmaciens hospitaliers des pharmacies à usage intérieur (PUI) sont chargés de leur approvisionnement, de leur stockage et de leur délivrance. Aujourd'hui, la gestion et l'approvisionnement de ces antidotes constitue un défi majeur : en effet ils ont souvent un coût élevé et une durée de conservation courte.

En 2018, un bulletin de sécurité publié par l'Institut pour la Sécurité des Médicaments aux Patients (ISMP) du Canada alerte sur les facteurs pouvant influencer l'efficacité et la sécurité lors de l'utilisation des antidotes. Ces facteurs sont notamment le manque de connaissance en toxicologie clinique et l'inaccessibilité des antidotes. Des recommandations sont alors proposées pour éviter de compromettre l'efficacité et la sécurité de l'utilisation des antidotes. Les praticiens doivent avoir un accès facilité aux coordonnées du CAP référent et disposer de ressources en lignes pour les guider (bases de données comprenant les indications, dosages et paramètres de surveillance notamment). Un stock minimum d'antidotes basé sur des avis experts doit être proposé.

Le bulletin souligne notamment que les professionnels de santé doivent suivre ces recommandations : être en mesure de disposer d'un stock suffisant d'antidote, que leur administration et leur monitoring soient conformes (36).

### 1. Mécanisme d'action

Un antidote est un médicament qui peut agir selon **trois mécanismes principaux** :

- ❖ Une action **toxicocinétique** sur la substance active en modulant une des quatre grandes étapes de son devenir dans l'organisme :

#### - L'absorption

Par diminution de la biodisponibilité du médicament par adsorption. Le charbon activé en est l'exemple principal pour les substances carbo-adsorbables. Les alcools, les bases fortes, les acides forts, les cyanures, le chlorure de sodium, de potassium, le fer et les métaux lourds et le lithium ne le sont pas.

### - **La distribution**

En neutralisant le toxique dans le compartiment sanguin et en favorisant son élimination rénale ; par exemple : l'immunothérapie par anticorps antidigitaliques dans les intoxications à la digoxine ou à la digitaline. En se fixant sur la partie génine qui porte l'activité thérapeutique, il entraîne l'inactivation du digitalique, la dissociation de sa liaison aux protéines plasmatiques et ainsi l'élimination urinaire du complexe immun.

### - **Le métabolisme et l'élimination**

En favorisant une voie naturelle de détoxification. Exemple : N-acétylcystéine (NAC) qui est un précurseur de la synthèse de glutathion permettant d'augmenter la synthèse *de novo* et la formation de dérivés sulfoconjugués. Ce mécanisme permet de dévier la formation du métabolite toxique : la N-acétylparabenzoinone imine (NAPQI) dans les intoxications au paracétamol.

Par l'inhibition d'une voie métabolique conduisant à la formation d'un métabolite toxique ; par exemple : le fomépizole dans l'intoxication à l'éthylène glycol. En étant inhibiteur compétitif de l'alcool déshydrogénase il diminue la formation d'acide oxalique néphrotoxique.

### ❖ Une action **toxicodynamique**

- Par déplacement de la substance toxique de son récepteur **en agissant comme antagoniste spécifique tels que :**

- ✓ **le flumazénil** : par **inhibition compétitive** il bloque les effets des benzodiazépines sur leurs récepteurs
- ✓ **la naloxone** : antagoniste pur et spécifique des opiacés.

- Une action **spécifique** en aval du site d'action pour rétablir les désordres clinico-biologiques de l'intoxication. On peut retrouver le glucose pour les surdosages aux hypoglycémisants, le complexe prothrombique humain (PPSB) et la vitamine K dans le cadre d'un surdosage par les antivitamines K.

Nous allons détailler dans le Tableau 1 : tableau récapitulatif des antidotes (liste non exhaustive) suivant les antidotes que nous pouvons retrouver dans le SICAP, le mécanisme d'action et la ou les indication(s) de chacun. Nous avons utilisé le guide des antidotes et médicaments d'urgence spécifiques de Janvier 2018 pour appuyer nos propos (37).

Par la suite, nous aborderons les enjeux quant à la disponibilité des antidotes et les recommandations concernant leur stockage.



## 2. Indications et mécanismes d'action spécifiques

**Tableau 1 : tableau récapitulatif des antidotes (liste non exhaustive)**

Antidote et mécanisme d'action	Indication(s)
<p><b>4-Méthyl-Pyrazole (4MP), Fomépipzole</b></p> <p>Inhibition de manière compétitive l'alcool déshydrogénase (ADH) et blocage de la production de métabolites toxiques des alcools en cas d'intoxication (1) (37).</p>	<p>Intoxication par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ethylène glycol</li> <li>- Méthanol</li> <li>- di-éthylène glycol</li> </ul>
<p><b>Acide folinique / Acide folique</b></p> <p>Diminution de la toxicité des antagonistes de l'acide folique tels que le méthotrexate dans le cas d'une utilisation en thérapie cytotoxique et en cas de surdosage chez l'adulte et l'enfant. De par son effet réducteur des formiates, il peut être utilisé dans le cadre d'une intoxication au méthanol (1) (37).</p>	<p>Intoxication par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Méthotrexate</li> <li>- Méthanol (en association au Fomépipzole)</li> </ul>
<p><b>Alcool éthylique (antidote)</b> #Curethyl®</p>	<p>Uniquement en alternative thérapeutique au Fomépipzole : intoxication au méthanol et à l'éthylène glycol</p>
<p><b>Anticorps antidigitalique</b> #DigiFab®</p> <p>Les <b>anticorps antidigitaliques</b> se fixent sur la fraction génine du cardiotonique en formant des complexes immuns stables masquant les sites moléculaires du toxique.</p>	<p>Intoxications par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la Digoxine et ses dérivés</li> <li>- Intoxications par les plantes contenant des glycosides cardiotoniques (Digitale, Laurier rose...)</li> </ul> <p>En dehors de ces deux indications, ils ont été utilisés dans le cadre d'intoxication par des préparations à base de crapauds du genre <i>Bufo</i> (38).</p>

<p><b>Anticorps anti-NACO</b> <b>Idarucizumab, Praxbind®</b></p>	<p>Antidote spécifique pour les patients traités par dabigatran (Pradaxa®) et présentant des saignements menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel d'un organe (choc hémorragique, hémorragie intracrânienne...) ou lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant est requise (urgences chirurgicales ou procédures urgentes ne pouvant pas être différées de plus de 8h (neurochirurgie, chirurgie cardiaque...)).</p>
<p><b>Anticorps autre</b></p>	<p>Anticorps monoclonaux divers (Ex : Praxbind®)</p>
<p><b>Antidotes chélateurs autre</b></p>	<p>Chélateurs de métaux ou autres</p>
<p><b>Antitoxine botulique</b></p>	<p>Traitement du botulisme symptomatique suite à une exposition documentée ou suspectée aux sérotypes A, B, C, D, E, F ou G de la neurotoxine botulique chez les adultes et les patients pédiatriques. Elle nécessite une demande d'accès compassionnelle (AAC) (39).</p>

<p><b>Les chélateurs</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le <b>dimercaprol</b> (commercialisé sous le nom BAL® (British Anti-Lewisite) en France) est un chélateur de métaux lourds. Ses indications sont les intoxications par le plomb, le mercure, le cuivre ou l'arsenic (1) (37).</li> <li>- Le <b>déféroxamine (Desferal®)</b> est un chélateur de cations trivalents indiqué dans les intoxications aux sels ferreux ou sels ferriques et l'intoxication par l'aluminium chez l'hémodialysé (1) (37).</li> <li>- Le <b>succimer (DMSA) Succicaptal®</b> : intoxication par les métaux : mercure, plomb, arsenic</li> <li>- L'EDTA <b>calcique (calcium édétate de sodium)</b> est indiqué dans les intoxications au plomb (1) (37)</li> <li>- La <b>D-pénicillamine</b> est indiquée en 2e intention (après le BAL®) dans l'intoxication aiguë par les sels de cuivre (1) (37) (40).</li> </ul>
<p><b>Bleu de Méthylène, Proveblue®</b></p> <p>Agit comme cofacteur en réduisant la méthémoglobine en hémoglobine.</p>	<p>Il est indiqué dans les intoxications :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Par produits méthémoglobinisants : poppers, chlorate de sodium et de potassium, phénacétine, nitrobenzène, aniline, nitrites et nitrates et anesthésiques avec présence de signes cliniques de méthémoglobinémie (signes d'hypoxie) et/ou méthémoglobinémie supérieure ou égale à 30% (absence d'AMM) (1) (37).</li> </ul>
<p><b>L-Carnitine (Lévocarnil®)</b></p> <p>Facilite la pénétration des acides gras du cytosol vers les mitochondries.</p>	<p>Intoxication grave par le valproate de sodium ou le valpromide.</p>
<p><b>Cyproheptadine, periactine®</b></p> <p>Propriétés anticholinergiques</p>	<p>Toxicité sérotoninergique modérée à grave (43).</p>

<p><b>Dantrolène, Dantrium®</b></p> <p>Inhibition de la libération de calcium à partir du réticulum sarcoplasmique.</p>	<p>Prévention et traitement de l'hyperthermie maligne per-anesthésique. Hors AMM, il est utilisé comme traitement antidotique de l'hyperthermie maligne du syndrome malin des neuroleptiques (1) (37).</p>
<p><b>Desrazoxane, Savene®</b></p> <p>Chélation du fer notamment via son métabolite à cycle ouvert, ce qui réduit le stress oxydatif dépendant du fer responsable de la cardiotoxicité des anthracyclines (1) (36).</p>	<p>Traitement de l'extravasation des anthracyclines</p>
<p><b>Emulsion lipidique (Intralipides 20%®)</b></p> <p>Formation de complexes avec les médicaments liposolubles.</p>	<p>Traitement des accidents systémiques graves, cardiaques et neurologiques, qui peuvent survenir lors de l'utilisation d'anesthésiques locaux et pour la toxicité cardiovasculaire par toxines liposolubles (42).</p>
<p><b>Flumazénil, Anexate®</b></p> <p>Antagoniste spécifique des récepteurs aux benzodiazépines.</p>	<p>Diagnostic et/ou traitement des intoxications aux benzodiazépines et leurs apparentés (Zopiclone® et Zolpidem®) (1) (37).</p>
<p><b>Gel de gluconate de calcium</b></p>	<p>Intoxication par fluorure par projection cutanée (risque chimique): acide fluorhydrique, certains dérivés fluorés (bifluorure d'ammonium...) (1) (37).</p> <p>Intoxication par fluorure par ingestion (1) (37).</p>
<p><b>Glucagon, Glucagen®</b></p>	<p>Intoxication aux bêtabloquants Hypoglycémie due à l'insuline chez le diabétique (1) (37).</p>

<p><b>Hydroxocobalamine / B12</b> <b>Cyanokit®</b></p> <p>L'<b>hydroxocobalamine</b> est composé d'un atome de cobalt qui va former une liaison stable et irréversible avec les ions cyanures (cyanocobalamine) et a donc comme propriété la détoxification des cyanures.</p>	<p>Intoxications aiguës par les cyanures, les fumées d'incendies et le nitroprussiate de sodium (1) (37).</p>
<p><b>Hyposulfite de sodium</b></p>	<p>Traitement adjuvant lorsqu'il y a une réponse partielle à l'hydroxocobalamine</p>
<p><b>Insulinothérapie euglycémique</b></p>	<p>Traitement adjuvant des intoxications par les inhibiteurs calciques et les bêta-bloquants.</p>
<p><b>Antidotes contre les radioéléments</b></p>	<p><b>Iode</b> : radioactivité</p> <p><b>Iodure de potassium</b> : protection de la glande thyroïde lors d'accident nucléaire.</p> <p><b>Bleu de Prusse</b> (Ragiogardase®) est indiqué dans le traitement des contaminations internes, connues ou suspectées, au césium ou au thallium, radioactifs ou non (41).</p>
<p><b>Silymarine (Légalon Sil®)</b> Extraite des graines et des fruits séchés du Chardon-Marie (<i>Silybum marianum</i>). Elle agit en limitant le transport intra-hépatocytaire d'amatoxines.</p>	<p>Intoxication par les espèces productrices de toxine phalloïdienne : Amanite phalloïde, amanite vireuse, lépiote et galère marginée (1) (37).</p>
<p><b>N-Acétyl-Cystéine (NAC), Hidonac®)</b></p> <p><b>Agit</b> comme précurseur du glutathion. Celui-ci permet de fixer le métabolite toxique du Paracétamol qui est hyper produit lors d'un surdosage : le NAPQI (N-Acetyl-P-BenzoQuinone-Imine).</p>	<p>- Hépatites médicamenteuses - Intoxication par paracétamol ou autre toxique hépatique : toxine phalloïdienne en association avec le Légalon®, diméthylformamide, monochlorobenzène, tetrachlorure de carbone (1) (36) (45).</p>

<p><b>Naloxone, Narcan®</b> Antagoniste spécifique des récepteurs aux opiacés.</p>	<p>Elle est indiquée dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée (1) (37).</p>
<p><b>Octréotide, Sandostatine®</b> Analogue synthétique de la somatostatine qui inhibe la libération d'insuline par les cellules bêta pancréatiques.</p>	<p>Hypoglycémie suite à une intoxication aux sulfates hypoglycémisants (1) (37).</p>
<p><b>Physostigmine, Anticholium®</b> Inhibiteur réversible des cholinestérases franchissant la barrière hémato-encéphalique et pouvant agir sur les effets anticholinergiques centraux et périphériques.</p>	<p>Elle dispose d'une AAC dont les critères d'octroi sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'intoxication aux alcaloïdes atropiniques : hyoscyamine, atropine, scopolamine, datura, à l'amanite panthère/amanite tue-mouche</li> <li>- Le surdosage au baclofène administré par voie intrathécale</li> </ul>
<p><b>Polystyrène sulfonate de sodium (KAYEXALATE®)</b></p>	<p>Surdosage en potassium</p>
<p><b>Pralidoxime, Contrathion®</b> Agit comme réactivateur des cholinestérases</p>	<p>Intoxications par insecticides organophosphoré anticholinestérasiques et organophosphorés neurotoxiques (sarin, tabun, soman...) (1) (37).</p>
<p><b>Sulfate de protamine (Protamine®)</b></p>	<p>Surdosage héparine (HNF ou HBPM) avec présence d'une hémorragie sévère mettant en jeu le pronostic vital (1) (37).</p>
<p><b>Riboflavine</b></p>	<p>Hypovitaminose (vitamine B2)</p>
<p><b>Sels de calcium</b></p>	<p>Syndrome carenciel sévère et hypocalcémies sévères Intoxications aux inhibiteurs calciques</p>

<p><b>Sels de sodium molaires</b></p>	<p>Intoxications par tous les produits ayant un effet stabilisant de membrane (ex : antidépresseurs tricycliques, antiarythmiques, chloroquine...)</p>
<p><b>Les sérums antivenimeux contre les vipères</b> (Viperfav®, Viperatab®)</p> <p>Fragments F(ab')<sub>2</sub> d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes (1) (37).</p>	<p>Morsure de vipère avec envenimation de grade 2 minimum</p> <p>- <b>Viperfav®</b> : traitement des envenimations (grade II ou III) par les vipères européennes (Vipera aspis, Vipera berus, Vipera ammodytes)</p> <p>- <b>Viperatab®</b> : traitement des envenimations modérées à sévères par les vipères Vipera berus</p>
<p><b>Thiosulfate de sodium</b></p>	<p>Traitement adjuvant des intoxications au cyanure lorsqu'il y a une réponse partielle à l'hydroxocobalamine (44)</p>
<p><b>Triacétate d'uridine (Vistogard®) AAC</b></p>	<p>Intoxication au 5-Fluorouracile et à la Capécitabine (46).</p>
<p><b>Les vitamines</b></p>	<p><b>Vitamine B6 (pyridoxine)</b> : agit comme cofacteur intervenant dans de nombreuses réactions enzymatiques du métabolisme des acides aminés. Elle est indiquée dans les intoxications par les champignons du genre gyromitre, les hydrazines et l'isoniazide (1) (36).</p> <p><b>Vitamine K1</b> : est indiqué dans les hypoprothrombinémies induites par les antivitamines K (anticoagulants oraux ou rodenticides)</p>

### 3. Prescription

Tous les antidotes nécessitent une prescription médicale avant administration et sont pour la plupart des médicaments réservés à l'usage hospitalier (RH) : ils sont prescrits, dispensés et administrés **exclusivement** au cours d'une **hospitalisation**. Ils ne sont pas disponibles en ville sauf le Succinaptal®, soumis à prescription initiale hospitalière. Leur dispensation est réservée strictement aux PUI ou aux CAP.

Il existe des exceptions comme le glucagon par voie nasale (Baqsimi®) ou par voie sous-cutanée ou intramusculaire (GlucaGen® kit) indiquées dans le traitement des hypoglycémies sévères pouvant survenir chez les enfants et les adultes diabétiques insulinotraités. Ces spécialités sont également disponibles en pharmacie d'officine.

Certains antidotes nécessitent une autorisation spéciale nommée autorisation d'accès Compassionnelle (AAC) pour être délivrés. Par exemple la **glucarpidase** (Voraxaze®) dans l'intoxication au Méthotrexate ou la Silibinine (Légalon Sil®) dans l'intoxication par toxine phalloïdienne.

L'accès compassionnel est un dispositif qui permet à titre dérogatoire d'utiliser un **médicament non autorisé et non disponible en France par un prescripteur hospitalier pour un patient nommé désigné** sous réserve que l'ANSM soit en capacité de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable pour une maladie grave, rare ou invalidante. C'est donc l'ANSM qui octroie son accord notamment à condition que la mise en œuvre du traitement ne puisse être différée.

Dès que l'autorisation est octroyée, le médicament est pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie, le financement se fait en sus du groupement homogène de séjour (GHS) c'est à dire **en supplément** des tarifs "standards" d'hospitalisation pour certaines indications thérapeutiques au caractère innovant.

Ce dispositif fait que les antidotes ont parfois un délai d'approvisionnement plus long que d'autres médicaments.

#### 4. Les enjeux : disponibilité, coût et ruptures d'approvisionnement

##### a. Un stockage insuffisant

A notre connaissance il n'existe pas en France de législation ou de recommandation officielle encadrant le stockage des antidotes dans les services de soins d'urgence ou dans les pharmacies à usage intérieur même si certains travaux permettent d'orienter les structures hospitalières quant aux dotations à avoir (47).

Pourtant, un stockage insuffisant a largement été relaté dans des études. Celles-ci ont voulu évaluer le stockage et l'accessibilité à certains antidotes dans les structures de soins.

Dans certaines études qui vont suivre, les antidotes sont sélectionnés à partir de la liste des médicaments essentiels établie par l'OMS et des recommandations du centre d'information sur les médicaments et les poisons de Colombie britannique (48). De plus, grâce à des consensus d'experts, les quantités d'antidotes à stocker sont classées en 3 groupes :

- Disponibles immédiatement (par exemple ceux contre les empoisonnements au cyanure ou aux glycosides cardiaques qui doivent être administrés avant une lésion irréversible) et qualifiés « d'essentiels »
- Disponibles dans l'heure suivant l'arrivée du patient
- Recommandation de stockage mais ne devant pas être disponible dans l'heure

Une enquête écrite a été réalisée auprès des chefs des pharmacies hospitalières de 108 hôpitaux répartis dans le Colorado, le Montana et le Nevada. Ils devaient renseigner leur stock en temps réel sur les antidotes suivants : sérum antivenin, Cyanokit®, déféroxamine, anticorps antidigitaliques, éthanol, naloxone et pralidoxime. Seulement un hôpital (0,9%) stockait les antidotes requis et en quantité suffisante pour initier la première dose de



traitement d'un patient de 70 kg. Selon l'antidote considéré, le taux de stockage était variable (2% pour la Naloxone jusqu'à 98% pour le DigiFab) (49).

En Colombie britannique, une étude sur le stockage des antidotes réalisée en 2005 a montré que la taille de l'hôpital (<50 lits), l'isolement et la zone rurale étaient des facteurs influençant la disponibilité (50).

Au Liban, entre 2013 et 2014 une étude sur la disponibilité des antidotes considérés comme essentiels, c'est à dire disponibles immédiatement (sélectionnés à partir des recommandations du *Royal College of Emergency Medicine*) a été menée. Encore une fois, un stock inadéquat a été relevé : aucun des 85 hôpitaux libanais audités n'avait les 35 antidotes considérés "essentiels" dans l'étude. Une différence significative concernant le nombre d'antidotes stockés entre les hôpitaux universitaires et ceux non universitaires a aussi été relevée. Les principales raisons à ce défaut de stockage dans les hôpitaux non universitaires étaient la possibilité de transfert du patient dans un hôpital voisin de plus grande taille, l'utilisation d'un médicament alternatif ou encore les contraintes budgétaires. Un autre problème soulevé était le manque de kit de cyanure (seulement disponible dans 1,2% des hôpitaux) alors que cet antidote doit être administré le plus rapidement possible (51).

Sur le même modèle que l'étude précédente, au Koweït, un audit national a été mené sur l'année 2018 sur la disponibilité de 41 antidotes. Les résultats ont conclu à un stock insuffisant d'antidotes essentiels avec 52,1% dans les hôpitaux privés et 79,6% dans les hôpitaux publics (52).

De la même façon, une enquête nationale **malaisienne** montrait que la disponibilité de seize antidotes d'urgence variait de 0 (pour le fomépizole) à plus de 90 % (pour le sulfate d'atropine, le gluconate de calcium, la naloxone, le bicarbonate de sodium). Malheureusement, cinq antidotes (DigiFab®, du dimercaprol, de l'éthanol (100%), du bleu de méthylène et un kit de cyanure) étaient disponibles dans moins de 20% des hôpitaux. Enfin, comme au Liban, la dotation était supérieure dans les hôpitaux spécialisés (53).

Les antidotes sont donc non ou insuffisamment disponibles. Les causes rapportées sont multiples : ils sont peu prescrits, ont des délais de conservation parfois courts, un défaut de sensibilisation et il existe une méconnaissance des équipes médicales quant à leur administration ainsi qu'une limitation financière des établissements hospitaliers. Il est donc nécessaire de proposer des recommandations.

#### b. Audits et recommandations

Suite à ces constats, certains pays ont décidé d'élaborer leurs propres lignes directrices pour uniformiser le stockage de leurs antidotes. Les intérêts recherchés sont multiples : optimisation des prises en charge (en temps et en qualité), gain économique et savoir réagir en cas de rupture d'approvisionnement.

**En France**, aucun consensus n'existe à ce jour sur le stockage des antidotes.

En 2001 puis en 2009, l'accessibilité en urgence des antidotes a été évaluée par le biais d'une enquête interrogeant les 104 SAMU Français. L'étude a montré que la dotation des antidotes disponibles n'était pas consultable dans 33% des cas. Cependant, en 10 ans la disponibilité de certains antidotes s'était améliorée, l'hydroxocobalamine : antidote des cyanures inhalés dans les fumées d'incendies a été multipliée par 2 dans les SMUR. En effet, pour l'intoxication aux substances cyanogènes il n'existe pas d'autre alternative thérapeutique donc

l'antidote est indispensable et doit en conséquence être accessible rapidement. Parmi les motifs de non disponibilité, on retrouve le coût élevé ou encore la rareté de l'intoxication (54).

**En Espagne**, en 2016, un groupe de travail de la Société Catalane de Pharmacie Clinique (SCPC) a mis à jour des recommandations à partir de données de la littérature (2005-2014). 34 antidotes ont été inclus, pour lesquels dans une première partie, l'indication et la posologie recommandée a été donnée et dans une seconde partie, des recommandations qualitatives et quantitatives en fonction du niveau de soins de l'hôpital (55).

**En Angleterre**, conformément aux mises à jour des directives du *Royal College of Emergency Medicine* et du *National Poisons Information Service*, des audits sont régulièrement menés concernant le stockage des antidotes. Dans l'audit les antidotes sont répartis en trois catégories : immédiatement disponibles, disponibles en une heure et détenus au niveau suprarégional. Le dernier, datant de 2018, a montré que seulement 10,1% des hôpitaux étaient totalement conformes pour disposer des antidotes requis immédiatement ou dans l'heure (56).

En **Amérique du Nord**, successivement en 2009 puis en 2017 des lignes directrices ont été émises pour le stockage des antidotes. Si on s'intéresse aux dernières recommandations de 2017, un groupe d'experts de différentes spécialités a sélectionné 45 antidotes avec pour chacun la quantité et le délai d'administration recommandé. Les résultats ont montré que 44 d'entre eux devaient être stockés dont 23 disponibles immédiatement pour les services de soins (notamment ceux utilisés dans les intoxications par opioïde, glycoside cardiotonique ou cyanure). Quatorze antidotes devaient être disponibles dans l'heure suivant l'intoxication rendant le stockage possible dans la PUI de l'hôpital. Enfin, huit antidotes supplémentaires devaient être stockés mais pas nécessairement dans l'heure suivant la demande. La dose nécessaire pour traiter un patient de 100 kg pendant 8 ou 24 heures a aussi été précisée pour chacun des antidotes (57).

### c. Un coût élevé

Un autre facteur qui intervient dans la mise à disposition des antidotes est le prix de certains d'entre eux. Le Tableau 2 détaille le coût par unité commune de dispensation (UCD) pour chaque antidote disponible au CAP de Toulouse.

Il peut représenter un frein à leur stockage dans certains hôpitaux. Le coût moyen pour un CHU en stock d'antidotes d'urgence s'élève à 140 000€ (58).

Tableau 2 : Coût du stock d'antidotes présents au CAP de Toulouse

Antidote	Prix marché HT au 07/09/2022/ UCD	Nombre d'unités stockées
Anticholinium 2mg/5ml inj amp (AAC)	12,96€	20
B.A.L inj 200mg/2ml amp	57,50€	0
Calcium EDTA 500mg/10ml amp	28€	20

Contrathion® 200mg pdre/solv inj	8,50€	50
Cyanokit® inj, fl 5g	650€	4
Bleu de méthylène (Proveblue®) 50mg/10ml inj amp	100,43€	25
DigiFab® 40mg pdre inj fl	1 215,10€	16
Fomepizole 100mg/20ml inj amp AP-HP	208,18€	75
Glucagen kit 1mg/1ml inj pdre/solv	14,68€	60
Gel de gluconate de calcium tube de 40g	31,10€	4
Légalon Sil® 350mg inj fl (AAC)	160€	24
Succicaptal® 200mg gélule	6,00€	60
Viperfav® fl 4ml	2 700€	4
<b>Total</b>	<b>5 179,49€</b>	<b>57 415,25 €</b>

Aux Etats-Unis, une étude s'est intéressée aux variations du coût des antidotes entre l'année 2010 et l'année 2015. Parmi les 33 antidotes étudiés, quinze avaient un prix moyen ayant augmenté de 50% et huit autres ont vu leur prix de vente moyen augmenter de 1000 dollars (AWP = *average wholesale price*)<sup>1</sup>. Pour pallier cette inflation, des stratégies sont proposées incluant la standardisation des doses ou le l'échange régional entre les structures afin d'utiliser ceux ayant une péremption proche en priorité (59).

En France, en 2016, un travail de thèse a permis d'élaborer un protocole de mise à disposition des antidotes sur le territoire Sud-Aquitain. Le stock d'antidotes à se procurer pour un traiter un patient de 70 kg durant les 24 premières heures s'élevait à 20 000€ (60).

En Thaïlande, le constat d'une gestion inefficace et d'un accès restreint à certaines populations membres du régime de couverture sanitaire universelle a mené le Conseil national de sécurité sanitaire de Thaïlande à lancer un programme national d'antidotes en 2010. Parmi les points clés de la réussite du programme on retrouvait :

- un soutien financier gouvernemental permettant de couvrir l'ensemble du territoire en antidotes
- un approvisionnement centralisé ainsi que la mise en place de stocks nationaux permettant une diminution des pertes et une augmentation de la rapidité de mise à disposition des produits
- des formations continues aux professionnels de santé pour une meilleure utilisation des antidotes

Ce contrôle des achats, de la distribution et du stockage a permis de réduire les coûts en antivenin passant de 2,23 millions à 1,23 millions de dollars (61)

<sup>1</sup> Aux États-Unis, le prix de gros moyen (PGM) est un terme pharmaceutique qui décrit le prix moyen payé par un détaillant pour acheter un médicament au grossiste.

#### d. Faire face au risque de rupture d'approvisionnement

Enfin, de par leur rareté et leur difficulté de production, les pharmaciens hospitaliers doivent être régulièrement confrontés à des tensions d'approvisionnement de certains antidotes.

C'est le cas notamment avec le Viperfav® : sérum antivenimeux utilisé pour les morsures de vipères qui depuis Mars 2023 est de nouveau soumis à un contingentement géographique pour éviter une rupture de stock nationale (il s'agit du 2<sup>e</sup> contingentement en moins de 10 ans). La spécialité Viperfav® est donc réservée à certaines régions du Sud de la France. Pour les autres, la spécialité VIPERATAB®, destinée au marché du Royaume Uni est mise à disposition à titre exceptionnel (62). Les professionnels de santé doivent être très vigilants face au risque d'erreur médicamenteuse car les deux spécialités ne s'administrent pas à la même posologie. De plus, ce contingentement du Viperfav® survenu au moment de la pleine saison pose problème et le Viperatab® est moins efficace sur l'espèce *Vipera aspis*.

Depuis mai 2022, les établissements de santé font face à une rupture de stock de la spécialité B.A.L, solution injectable I.M. Des alternatives sont proposées : Succicaptal® gélule dans les intoxications par le plomb et le mercure et le calcium édétate de sodium Serb 50 mg / ml, solution injectable I.V dans les intoxications saturnines mais la remise à disposition n'est prévue qu'au 1<sup>er</sup> trimestre 2024 (63).

Très récemment (août 2023), le CHU de Toulouse a subi une tension d'approvisionnement la spécialité Contrathion® suite à un problème de fabrication sur un lot.

De même, en septembre le laboratoire Novartis a informé les professionnels de santé d'un contingentement la spécialité du Desferal® 500mg, poudre et solvant pour solution injectable. Cela fait suite à des difficultés de production. Le laboratoire mentionne que son approvisionnement sera limité strictement aux indications suivantes : traitement de l'hémochromatose primitive non curable par saignées, des intoxications martiales aiguës, et de l'intoxication aluminique chez l'insuffisant rénal dialysé jusqu'à un retour normal d'approvisionnement (64).

Ces problèmes d'approvisionnement sont des contraintes auxquels les établissements de santé doivent savoir faire face pour assurer une administration d'antidote dans un délai raisonnable et assurer la continuité des soins.

Les antidotes sont donc au cœur de l'actualité hospitalière. Nous avons voulu nous intéresser à leur utilisation en pratique dans les centres antipoison français.

Le travail ci-après s'intéresse à l'utilisation d'antidotes sélectionnés sur une période de sept ans. Les données des centres antipoison, bien que non exhaustives, nous ont permis d'avoir une vue d'ensemble de la diversité des intoxications survenant dans la population et ainsi des traitements spécifiques antidotiques.

## **II. Objectif de la thèse**

---

L'objectif de notre étude est de disposer d'un état des lieux de l'utilisation des antidotes à partir des données des Centres antipoison français sur 7 ans. Les caractéristiques des populations, la ou les indications pour la/lesquelle(s) l'antidote était administré ainsi que les circonstances des expositions, leur gravité et leur évolution ont été décrites.

A notre connaissance, nous n'avons pas trouvé d'études à l'échelle nationale à partir des données des centres antipoison qui exploitent ce type de données d'utilisation des antidotes.

### **III. Matériels et méthodes**

---

Il s'agit d'une étude descriptive nationale rétrospective des cas enregistrés dans le SICAP du 1er Janvier 2015 au 31 Décembre 2021 et ayant nécessité l'administration d'un antidote.

#### **A. Sources de données des agents et des cas**

##### **Extraction des données**

L'extraction des cas enregistrés dans le SICAP a été réalisée par l'intermédiaire de l'interface du Système d'Information Décisionnel (SID).

##### **- Base des cas**

Les cas sont issus de la base nationale des cas d'intoxication (BNCI) du SICAP, qui centralise les cas d'exposition collectés par les CAP au cours de leur mission de réponse téléphonique à l'urgence (RTU).

- **Dossier** : chaque téléconsultation est enregistrée dans le SICAP sous la forme d'un dossier médical correspondant à une exposition individuelle ou collective. Un dossier peut donc comprendre un ou plusieurs cas. Un dossier symptomatique comporte au moins un cas symptomatique.
- **Cas groupés** : Au moins deux cas liés à la même exposition rapportés dans un dossier.
- **Cas individuel** : Cas unique rapporté dans un dossier

#### **B. Sélection des cas d'intoxication liés à l'utilisation d'un antidote**

Les cas d'intérêt correspondaient aux cas d'intoxication ayant nécessité l'utilisation d'un antidote, quelle que soit la symptomatologie et d'imputabilité non nulle, enregistrés par les CAP dans le cadre de la RTU.

##### **Critères d'inclusion**

- Cas de RTU
- Cas survenus en France

##### **Critères d'exclusion**

- Cas exposés à l'étranger
- Cas hors RTU

L'analyse des résultats a porté sur les **25 antidotes** suivants :

- Alcool éthylique (Curethyl®)
- Hydroxocobalamine (CYANOKIT®)
- Fomépipazole (4-méthyl-pyrazole)
- Gluconate de calcium
- Silymarine (Légalon Sil®)
- Pralidoxime (Contrathion®)
- Sérothérapie antivenimeuse
- Vitamine B6

- Acide folique
- Anticorps antidigitalique (Digifab®)
- Anticorps anti-NACO
- Bleu de Méthylène
- L-Carnitine (Lévocarnil®)
- Dantrolène (Dantrium®)
- Déféroxamine
- Flumazénil
- Glucagon
- Insulinothérapie euglycémique
- N-Acétyl-Cystéine (NAC)
- Naloxone
- Octréotide
- Physostigmine (Anticholium®)
- Protamine
- Sels de calcium
- Vitamine K1

### **C. Méthodes d'évaluation de la gravité et de l'imputabilité**

La gravité a été évaluée selon la méthode d'évaluation du score de gravité en toxicovigilance (SGT), adaptée du « Poisoning Severity Score (PSS) » pour les intoxications aiguës (Persson et al. 1998). Elle comporte 5 niveaux :

- Gravité nulle PSS 0 : absence de symptôme,
- Gravité faible PSS 1 : symptômes bénins,
- Gravité moyenne PSS 2 : symptômes de gravité moyenne,
- Gravité forte PSS 3 : symptômes de gravité forte
- Décès PSS 4.

L'imputabilité est établie pour les cas symptomatiques selon la méthode d'imputabilité en toxicovigilance<sup>2</sup>. Elle indique la force du lien causal entre une exposition à un agent et la survenue d'un effet de santé (symptôme, syndrome ou maladie). Elle comporte 5 niveaux :

- imputabilité très probable [I4],
- imputabilité probable [I3],
- imputabilité possible [I2],
- imputabilité douteuse/non exclue [I1],
- imputabilité nulle [I0].

Le toxicologue qui prend en charge le cas évalue l'imputabilité et la code dans le dossier pour chaque agent identifié.

### **D. Définitions des items relatifs aux circonstances d'expositions**

Les expositions accidentelles peuvent être caractérisées par différentes circonstances dans le logiciel SICAP :

---

<sup>2</sup> [https://tv.antipoison.fr/v7.6/Calcul\\_imputabilite.html](https://tv.antipoison.fr/v7.6/Calcul_imputabilite.html)

- l'**accident thérapeutique** : qui regroupe les effets indésirables imprévisibles et inévitables, liés à l'utilisation d'un médicament dans le cadre des recommandations de l'AMM
- l'**erreur thérapeutique** regroupant les erreurs quel que soit leur type (prescription, délivrance, posologie, voie d'administration...) qui s'écartent de manière non intentionnelle des pratiques recommandées. Il peut s'agir d'une erreur sur un traitement prescrit lors d'un acte médical ou d'une automédication. L'erreur médicamenteuse est donc une partie des erreurs thérapeutiques.
- le **défaut de perception du risque** : "exposition accidentelle liée à l'incapacité du patient à analyser la dangerosité potentielle de la situation (enfant, dément, autiste ou patient ayant un autre trouble neuropsychiatrique)".
- le **déconditionnement** : accident faisant suite à une extraction d'une spécialité de son emballage d'origine (par exemple un liquide de refroidissement qui est transvasé dans une bouteille d'eau)
- le **bricolage/ménage** : accident lié à un acte de bricolage / ménage
- le **siphonnage** : vider un réservoir de son contenu à l'aide d'un réservoir (ex : accident lié à un siphonnage d'essence)
- l'**accident de la vie courante** : traumatisme non intentionnel qui n'est ni un accident de la circulation ni un accident du travail (par exemple les accidents domestiques, scolaires ou de sport)

De la même façon, plusieurs circonstances permettent de décrire les expositions volontaires :

- le **suicide/conduite suicidaire**
- les **actes de toxicomanie/addiction**
- les **actes criminels/de malveillance**
- la **soumission chimique** : administration à des fins criminelles ou délictuelles de substances psychoactives à l'insu de la victime ou sous la menace (ex : violence, vols)
- le **mésusage** ou **surdosage médicamenteux non suicidaire** qui se définit comme "Une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques."

### **E. Analyse statistique**

Une analyse descriptive des variables recueillies a été réalisée : moyennes et écarts-types pour les variables quantitatives, fréquences et pourcentages pour les variables qualitatives.



## IV. Résultats

### A. Evolution des antidotes

Entre 2015 et 2021, 25289 patients pour lesquels un appel à un CAP a été réalisé ont reçu un traitement antidotique. Malgré une utilisation stable durant les deux premières années de l'étude : 3940 en 2015 et 3863 en 2016, on remarque une augmentation du recours aux antidotes en 2017 avec 4279 cas. Puis, à partir de 2018 on note une baisse de plus en plus marquée jusqu'en 2020, année où la consommation a été la plus basse avec 2696 cas, soit une diminution de 31,6% par rapport à l'année 2015. En 2021, on remarque une légère hausse avec 3194 cas (Figure 5).

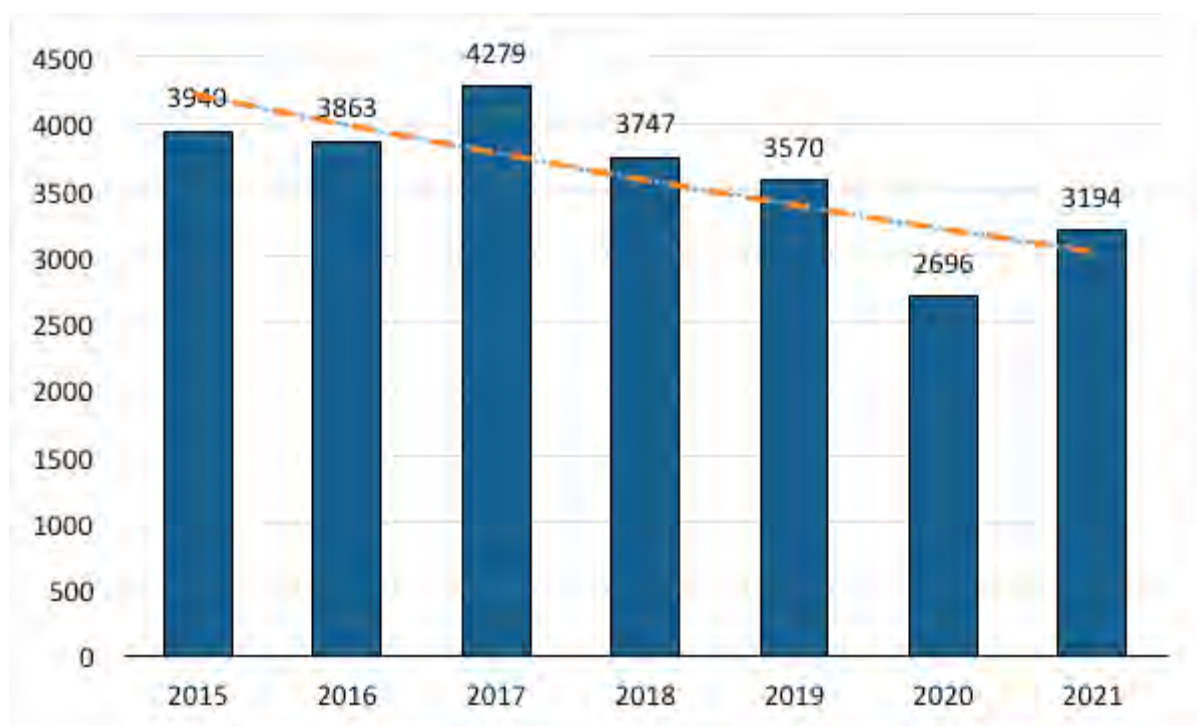


Figure 4 : Évolution de l'utilisation globale des antidotes à partir des données des Centres Antipoison français entre 2015 et 2021.

Si on regarde plus particulièrement l'évolution antidote par antidote sur la période d'étude, par ordre croissant le flumazénil, la naloxone et la NAC étaient les plus utilisés (Figure 6A). Le flumazénil a été fortement utilisé en 2015 puis on remarque une diminution de plus en plus marquée jusqu'en 2021. En revanche, la période d'utilisation la plus importante pour la naloxone et la NAC est l'année 2017 (Figure 5 et Figure 6).

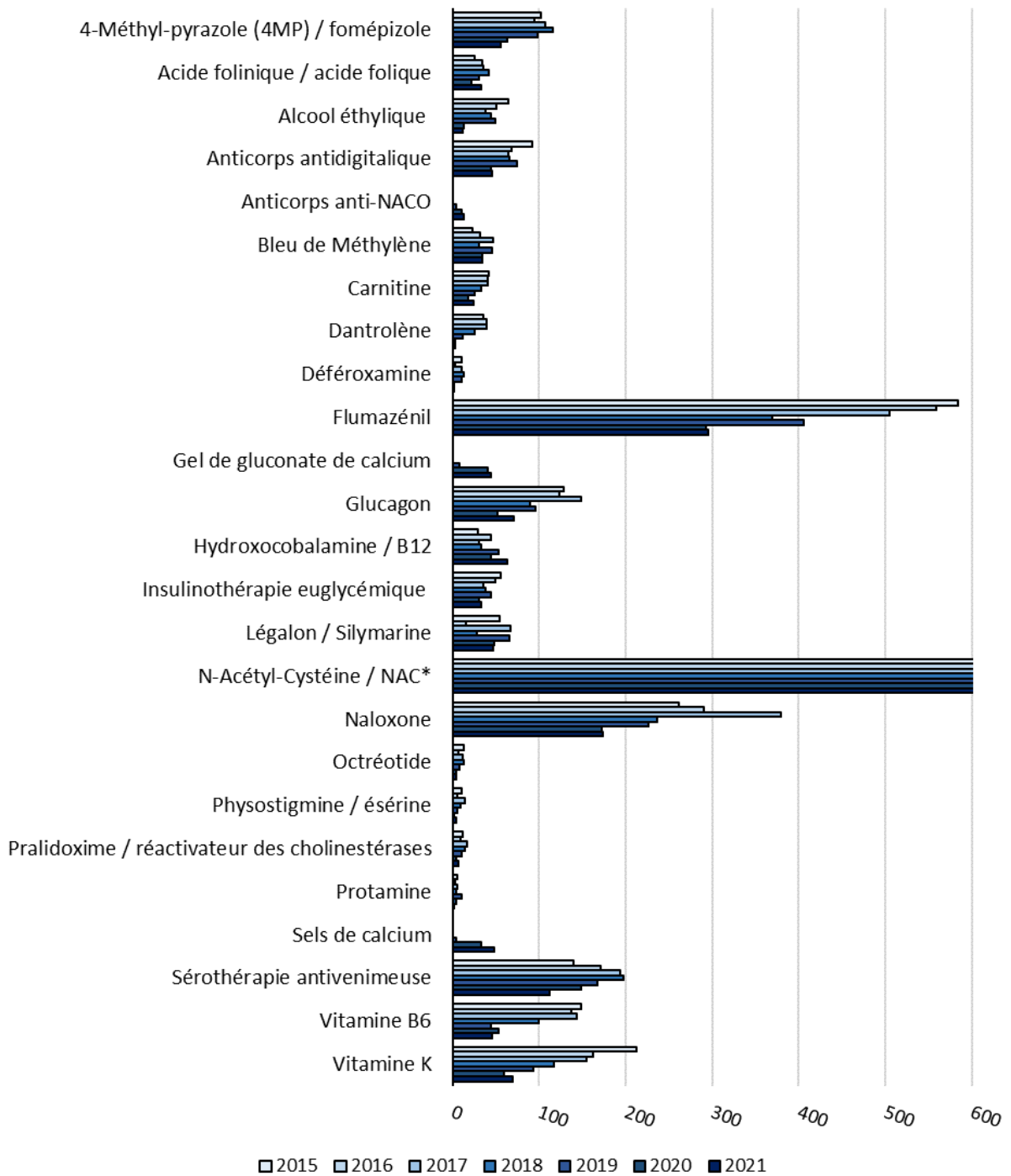


Figure 5 : Évolution de l'utilisation globale des antidotes à partir des données des Centres Antipoison français entre 2015 et 2021.

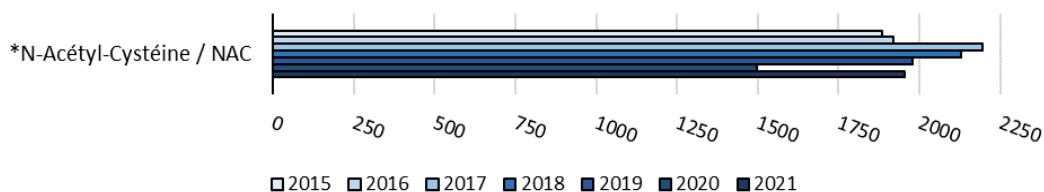


Figure 6 : Focus NAC

## B. Population de l'étude

Le Tableau 3 présente les caractéristiques de la population générale de notre étude. L'âge moyen ( $\pm$  écart type) était de 35 ans ( $\pm$  25,1). Parmi les 25289 cas inclus, le sexe était renseigné pour 25197 d'entre eux : 59,6% étaient de sexe féminin et 40,1% de sexe masculin. L'exposition était accidentelle dans 21,1% des cas et volontaire dans 77,5% des cas. Concernant la gravité des intoxications, elle était faible dans 35,1% des cas, moyenne dans 27,1% des cas et forte dans 19,6% des cas.

Dans 77,1% des cas, l'intoxication évoluait vers la guérison mais l'évolution restait inconnue dans 19,7% des cas. Enfin, sur la période étudiée, 441 décès ont été recensés (soit 1,7% des cas).

Tableau 3 : Résultats globaux de la population de l'étude (2015-2021)

<b>Caractéristiques de la population générale</b>		
Âge moyen $\pm$ écart-type en années	35,0 ans	$\pm$ 25,1
Genre	%	N
Femmes, %, N	59,6	15063
Hommes, %, N	40,1	10134
In utero, %, N	0,2	58
Inconnu, %, N	0,1	34
<b>Circonstances des intoxications</b>		
	%	N
Accidentelle	21,1	5341
Volontaire	77,5	19597
Indéterminée	1,4	351
<b>Gravité des intoxications</b>		
	%	N
Nulle	16,8	4248
Faible	35,1	8882
Moyenne	27,1	6843
Forte	19,6	4959
Indéterminable	0,8	213
Non renseignée	0,6	144
<b>Evolution des intoxications</b>		
	%	N
Guérison	77,1	19505
Séquelles	1,0	245
Décès	1,7	441
Inconnue	19,7	4982
Non renseignée	0,5	116

Pour chaque antidote, sont décrites les caractéristiques de la population, les indications, les circonstances de l'intoxication, la gravité ainsi que l'évolution. De plus, un graphique de la consommation globale de chaque antidote année par année est présenté.

## C. Analyse des antidotes

### 1. Alcool éthylique (Curethyl®)

Entre 2015 et 2021, 272 traitements par de l'alcool éthylique ont été réalisés. Dans 48,1% des cas, il s'agissait d'intoxication avec de l'éthylène glycol contre 6,6% pour le méthanol. Dans 24,3% des cas, l'indication était inconnue.

La moyenne d'âge ( $\pm$  écart type) des patients était de 38,4 ( $\pm$  17,1 ans) et la majorité des intoxications concernaient les hommes (57,4%). Les intoxications étaient autant accidentelles que volontaires (49,3% et 50,0% respectivement). Le déconditionnement était la cause la plus retrouvée parmi les intoxications accidentelles (47%). Parmi les intoxications volontaires, la tentative de suicide représentait près de 77% des causes.

La gravité des intoxications était nulle ou faible dans 78,0% des cas, moyenne dans 12,9% et forte dans 6,6% des cas. L'évolution était majoritairement favorable avec une guérison dans 80,1% des cas. Aucun décès n'était rapporté sur la période d'étude (Tableau 4).

**Tableau 4 : Utilisation de l'alcool éthylique en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=272)**

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen $\pm$ écart-type en années	38,4	$\pm$ 17,1
Femmes, %, N	42,3	115
Hommes, %, N	57,4	156
Inconnu, %, N	0,4	1
<b>Indications de l'alcool éthylique</b>		
	%	N
Méthanol	6,6	18
<i>Alcool à brûler</i>		38,9
<i>Alcool ménager</i>		44,4
<i>Produit phytosanitaire ou chimique contenant du méthanol</i>		5,6
<i>Méthanol sans précision</i>		11,1
Éthylène glycol	47,8	130
<i>Liquide de refroidissement</i>		73,1
<i>Antigel</i>		7,7
<i>Lave-glace</i>		13,1
<i>Liquide de frein</i>		0,8
<i>Produit phytosanitaire ou chimique contenant de l'éthylène glycol</i>		3,1
<i>Ethylène glycol sans précision</i>		2,3
Alcool sans précision	12,9	35
Produit suspecté de contenir un alcool toxique	8,1	22
Compresse d'alcool pour traitement d'un œdème	0,4	1
Inconnue	24,3	66

<b><i>Circonstances de l'intoxication</i></b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Accidentelle	49,3	134
<i>Déconditionnement</i>	47,0	63
<i>Accidentelle autre ou indéterminée</i>	26,1	35
<i>Siphonnage</i>	16,4	22
<i>Bricolage/ménage</i>	8,2	11
<i>Défaut de perception du risque</i>	1,5	2
<i>Accident de la vie courante</i>	0,7	1
Volontaire	50,0	136
<i>Suicide</i>	76,5	104
<i>Toxicomanie/addiction</i>	11,8	16
<i>Volontaire autre ou indéterminée</i>	9,6	13
<i>Criminel/Acte de malveillance</i>	2,2	3
Indéterminée	0,7	2
<b><i>Gravité de l'intoxication</i></b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Nulle	35,7	97
Faible	42,3	115
Moyenne	12,9	35
Forte	6,6	18
Indéterminable	1,8	5
Non renseignée	0,7	2
<b><i>Evolution de l'intoxication</i></b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Guérison	80,1	218
Séquelles	1,1	3
Décès	0	0
Inconnue	18,8	51
Non renseignée	0	0

L'utilisation annuelle de l'alcool éthylique décroît depuis 2015 avec un pic à 65 utilisations en 2015. La baisse de la fréquence d'utilisation la plus importante se situe entre 2019 et 2020 passant de 49 à 13 utilisations (-74%) (Figure 7).

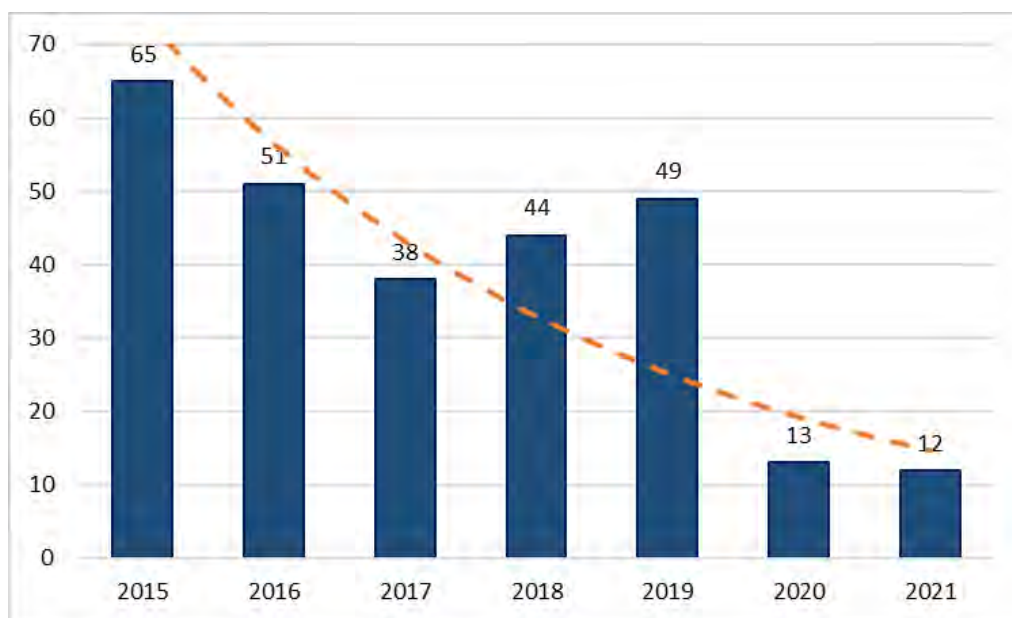


Figure 7 : Évolution de l'utilisation annuelle de l'alcool éthylique comme antidote en France de 2015 à 2021

## 2. Fomépizole (4-méthyl-pyrazole)

Entre 2015 et 2021, 638 traitements par fomépizole (4-méthyl-pyrazole) ont été réalisés. Dans 73,4% des cas, il s'agissait d'intoxication avec de l'éthylène glycol contre 12,1% pour le méthanol.

La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 38,7 ( $\pm$  20,9 ans). 67,6% des intoxications concernaient des hommes. Les intoxications étaient autant accidentelles que volontaires (47,1% et 48,4 % respectivement). Le déconditionnement était la cause la plus retrouvée parmi les intoxications accidentelles (47%). Parmi les intoxications volontaires, la tentative de suicide représentait près de 80% des causes.

La gravité des intoxications était forte dans 27,1% des cas, moyenne dans 14,9% et faible dans 32,6% des cas. L'évolution était majoritairement favorable avec une guérison dans 72,3% des cas et un taux de décès de 3,4% (Tableau 6).

Tableau 5 : Utilisation du Fomépizole (4-méthyl-pyrazole) en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=638)

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen $\pm$ écart-type en années	38,7	$\pm$ 20,9
Femmes, %, N	32,1%	205
Hommes, %, N	67,6%	431
In utero, %, N	0,2%	1
Inconnu, %, N	0,2%	1
<b>Indications du fomépizole</b>		
	%	N
Méthanol	12,1	77
<i>Alcool à brûler</i>	61,0	47
<i>Alcool modifié</i>	1,3	1
<i>Alcool frelaté</i>	5,2	4
<i>Produit phytosanitaire ou chimique contenant du méthanol</i>	11,7	9

<i>Méthanol sans précision</i>		20,8	16
Ethylène glycol	73,4	468	
<i>Liquide de refroidissement</i>		61,8	289
<i>Antigel</i>		9,6	45
<i>Lave-glace</i>		10,9	51
<i>Liquide de frein</i>		4,1	19
<i>Produit phytosanitaire ou chimique contenant de l'éthylène glycol</i>		2,1	10
<i>E-liquide</i>		0,4	2
<i>Ethylène glycol sans précision</i>		11,1	52
Association d'éthylène glycol et de méthanol	0,6	4	
Disulfirame associé à de l'alcool	1,6	10	
Alcool sans précision	1,7	11	
Autres glycols	0,8	5	
Inconnue	9,9	63	
<b><i>Circonstances de l'intoxication</i></b>	<b>%</b>	<b>N</b>	
Accidentelle	47,1	300	
<i>Déconditionnement</i>		47,0	141
<i>Défaut de perception du risque</i>		22,7	68
<i>Accidentelle autre ou indéterminée</i>		13,3	40
<i>Siphonnage</i>		13,0	39
<i>Bricolage/ménage</i>		2,7	8
<i>Alimentaire</i>		1,3	4
Volontaire	48,4	309	
<i>Suicide</i>		79,6	246
<i>Toxicomanie/addiction</i>		13,9	43
<i>Volontaire autre ou indéterminée</i>		4,9	15
<i>Criminel/Acte de malveillance</i>		1,6	5
Indéterminée	4,5	29	
<b><i>Gravité de l'intoxication</i></b>	<b>%</b>	<b>N</b>	
Nulle	23,7	151	
Faible	32,6	208	
Moyenne	14,9	95	
Forte	27,1	173	
Indéterminable	1,4	9	
Non renseignée	0,3	2	
<b><i>Evolution de l'intoxication</i></b>	<b>%</b>	<b>N</b>	
Guérison	72,3	461	
Séquelles	3,3	21	
Décès	3,4	22	
Inconnue	20,8	133	
Non renseignée	0,2	1	

L'utilisation annuelle du fomépizole décroît entre 2015 et 2021 avec un pic à 116 utilisations en 2018 et une baisse de 36,3% entre 2019 et 2020 passant de 99 à 63 utilisations (Figure 9).

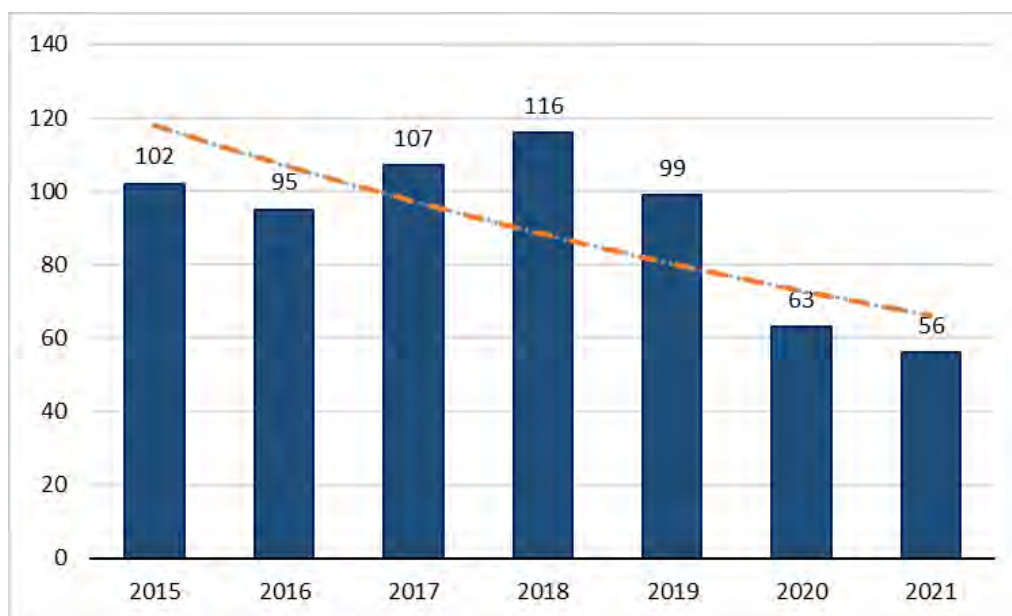


Figure 8 : Évolution de l'utilisation annuelle du fomépizole (4-méthyl-pyrazole) en France de 2015 à 2021

### 3. Hydroxocobalamine (CYANOKIT®)

Entre 2015 et 2021, 297 traitements par hydroxocobalamine ont été réalisés. Dans 71,4% des cas, il s'agissait d'intoxications par des fumées d'incendies.

La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 40,3 ( $\pm$  22,4) ans et 62% des intoxications concernaient des hommes. Les intoxications étaient accidentelles dans 67,3% des cas et parmi elles, 83% étaient dues à un incendie.

La gravité des intoxications était forte dans 40,1% des cas, moyenne dans 26,9% et faible dans 25,3% des cas. L'évolution était favorable avec une guérison dans 53,2%. Le taux de décès était élevé et concernait près de 18% des cas.

Tableau 6 : Utilisation de l'hydroxocobalamine (CYANOKIT®) / vitamine B12 en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=297)

<i>Caractéristiques de la population</i>		
Âge moyen $\pm$ écart-type en années	40,3	$\pm$ 22,4
Femmes, %, N	35,4	105
Hommes, %, N	62,0	184
Inconnu, %, N	2,6	8
<i>Indications de l'hydroxocobalamine / vitamine B12</i>		
	%	N
<i>Hydroxocobalamine</i>		
Fumées d'incendies	71,0	211
Produit chimique contenant des cyanures	4,0	12
Amande amère	2,7	8
Sulfure d'hydrogène	1,3	4
Plante	0,6	2
<i>Vitamine B12</i>		
Protoxyde d'Azote	15,2	45
Paresthésie autre	0,3	1
Indication inconnue	4,7	14



<b><i>Circonstances de l'intoxication</i></b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Accidentelle	67,3	200
<i>Incendie</i>		83,0
<i>Accidentelle autre ou indéterminée</i>		10,5
<i>Alimentaire</i>		3,0
<i>Défaut de perception du risque</i>		3,0
<i>Bricolage/Ménage</i>		0,5
Volontaire	32,0	95
<i>Suicide</i>		50,5
<i>Toxicomanie/addiction</i>		38,9
<i>Volontaire autre</i>		8,4
<i>Mésusage ou surdosage médicamenteux non suicidaire</i>		1,1
<i>Criminel/acte de malveillance</i>		1,1
Indéterminée/non renseignée	0,7	2
<b><i>Gravité de l'intoxication</i></b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Nulle	3,7	11
Faible	25,3	75
Moyenne	26,9	80
Forte	40,1	119
Indéterminable	1,0	3
Non renseignée	3,0	9
<b><i>Evolution de l'intoxication</i></b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Guérison	53,2	158
Séquelles	5,0	15
Décès	17,5	52
Inconnue	24,3	72

L'utilisation annuelle de l'hydroxocobalamine croît entre 2015 et 2021 avec un pic à 63 utilisations en 2021 (Figure 8).

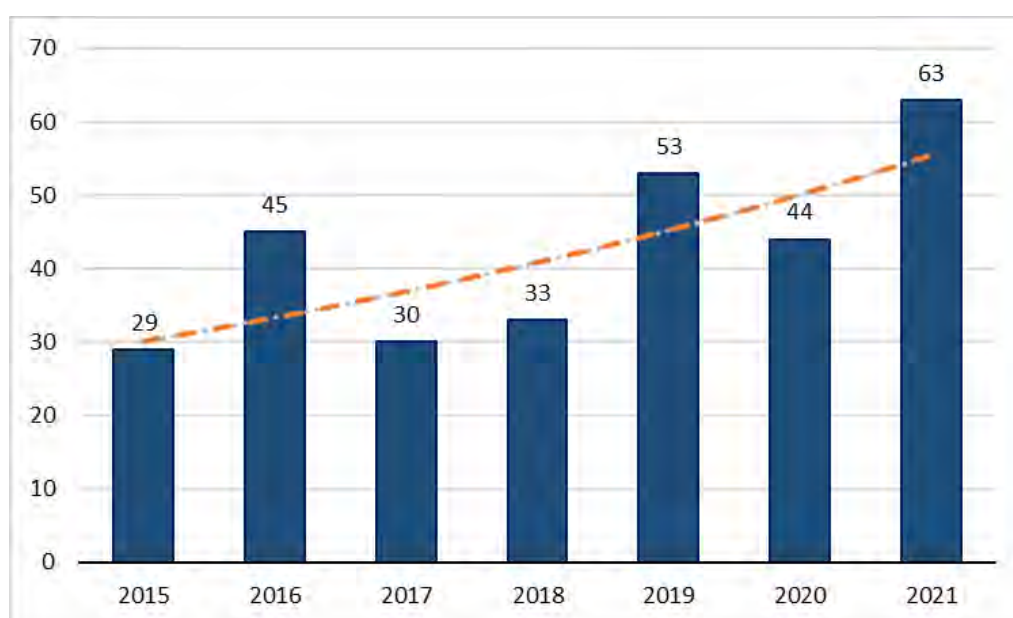


Figure 9 : Évolution de l'utilisation annuelle de l'hydroxocobalamine / B12 en France de 2015 à 2021

#### 4. Gel de gluconate de calcium

Pour 33 expositions (médicaments du système cardiovasculaire majoritairement), du gluconate de calcium en IV a dû être administré et non du gel de gluconate de calcium. Ces 33 cas ont été retirés de l'analyse et 93 cas d'utilisations de gel de gluconate de calcium sont inclus.

Entre 2015 et 2021, 93 traitements par gel de gluconate de calcium ont été réalisés. Dans 77,4% des cas, il s'agissait d'exposition à l'acide fluorhydrique. La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 38,4 ( $\pm$  13,3 ans). Près de 70% des expositions concernaient des hommes. Les expositions étaient accidentelles dans 100% des cas. La gravité des intoxications était forte dans 2,2% des cas, moyenne dans 24,7% et faible dans 59,1% des cas. L'évolution était majoritairement favorable avec une guérison dans 70,9%. Aucun décès n'était à déplorer sur la période d'étude (Tableau 7).

Tableau 7 : Utilisation du gel de gluconate de calcium en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=93)

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen $\pm$ écart-type en années	38,4	$\pm$ 13,3
Femmes, %, N	30,1	28
Hommes, %, N	69,9	65
<b>Indications du gel de gluconate de calcium</b>		
	%	N
Acide fluorhydrique	77,4	72
<i>Produit chimique contenant de l'acide fluorhydrique</i>	48,6	35
<i>Décapant pour métaux</i>	77,1	27
<i>Antirouille</i>	22,9	8
<i>Acide fluorhydrique pur</i>	51,4	37
Produit chimique contenant des fluorures	14,0	13
Acide non précisé	8,6	8
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		
	%	N
Accidentelle	100	93
<i>Accidentelle autre ou indéterminée</i>	45,2	42
<i>Bricolage/Ménage</i>	33,3	31
<i>Accident de la vie courante</i>	17,2	16
<i>Travaux pratiques</i>	3,2	3
<i>Défaut de perception du risque</i>	1,1	1
Volontaire	0	0
Indéterminée/non renseignée	0	0
<b>Gravité de l'intoxication</b>		
	%	N
Nulle	12,9	12
Faible	59,1	55
Moyenne	24,7	23
Forte	2,2	2
Indéterminable	1,1	1
Non renseignée	0	0

<i>Evolution de l'intoxication</i>	%	N
Guérison	70,9	66
Séquelles	2,2	2
Décès	0	0
Inconnue	25,8	24
Non renseignée	1,1	1

L'utilisation annuelle du gel de gluconate de calcium est stable entre 2020 et 2021 (années comparables). Avant septembre 2019, l'antidote n'était pas codé dans le SICAP (Figure 10).

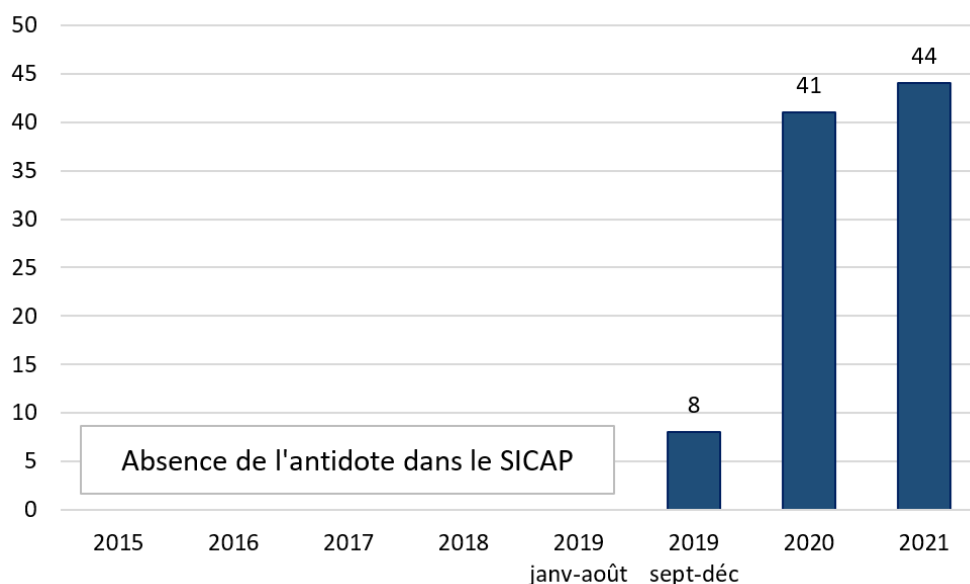


Figure 10 : Évolution de l'utilisation annuelle du gel de gluconate de calcium en France de 2015 à 2021

## 5. Silymarine (Légalon Sil®)

Entre 2015 et 2021, 327 traitements par Légalon Sil® ont été réalisés. Dans 52,6% des cas, il s'agissait d'intoxications par un champignon non identifié. 30% des cas impliquaient une amanite, parmi lesquels près de 83% impliquaient une amanite phalloïde.

La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 51,9 ( $\pm$  20,9 ans). 57,2% des intoxications concernaient des hommes. Les intoxications étaient accidentelles dans 96,3% des cas.

La gravité des intoxications était forte dans 41,9% des cas, moyenne dans 40,4% et faible dans 15% des cas. L'évolution était majoritairement favorable avec une guérison dans 73,7% des cas et un taux de décès de 4,9% (Tableau 8)

**Tableau 8 : Utilisation de la silymarine (Légalon Sil®) en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=327)**

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen ± écart-type en années	51,9	± 20,9
Femmes, %, N	42,8	140
Hommes, %, N	57,2	187
<b>Indications de la silymarine (Légalon Sil®)</b>		
	<b>%</b>	<b>N</b>
Amanites vénéneuses	30,0	98
<i>Amanite phalloïde</i>		82,7
<i>Amanite printanière</i>		5,1
<i>Amanite vireuse</i>		1,0
<i>Amanite sans précision</i>		11,2
Lépiote vénéneuse	13,5	44
<i>Lépiote brun incarnat</i>		31,8
<i>Lépiotes sans précision</i>		68,2
Galère marginée	0,3	1
Champignon non identifié	52,6	172
Autre champignon	2,4	8
Inconnue	1,2	4
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		
	<b>%</b>	<b>N</b>
Accidentelle	96,3	315
<i>Alimentaire</i>		95,2
<i>Défaut de perception du risque</i>		3,2
<i>Accidentelle autre ou indéterminée</i>		1,6
Volontaire	3,7	12
<i>Alimentaire</i>		50,0
<i>Suicide</i>		41,6
<i>Volontaire indéterminée</i>		8,4
<b>Gravité de l'intoxication</b>		
	<b>%</b>	<b>N</b>
Nulle	2,7	9
Faible	15,0	49
Moyenne	40,4	132
Forte	41,9	137
Indéterminable	0	0
Non renseignée	0	0
<b>Evolution de l'intoxication</b>		
	<b>%</b>	<b>N</b>
Guérison	73,7	241
Séquelles	4,3	14
Décès	4,9	16
Inconnue	17,1	56

L'utilisation annuelle du Légalon-Sil® présentait une tendance à la hausse entre 2015 et 2021 avec un pic à 67 utilisations en 2017 (Figure 11).

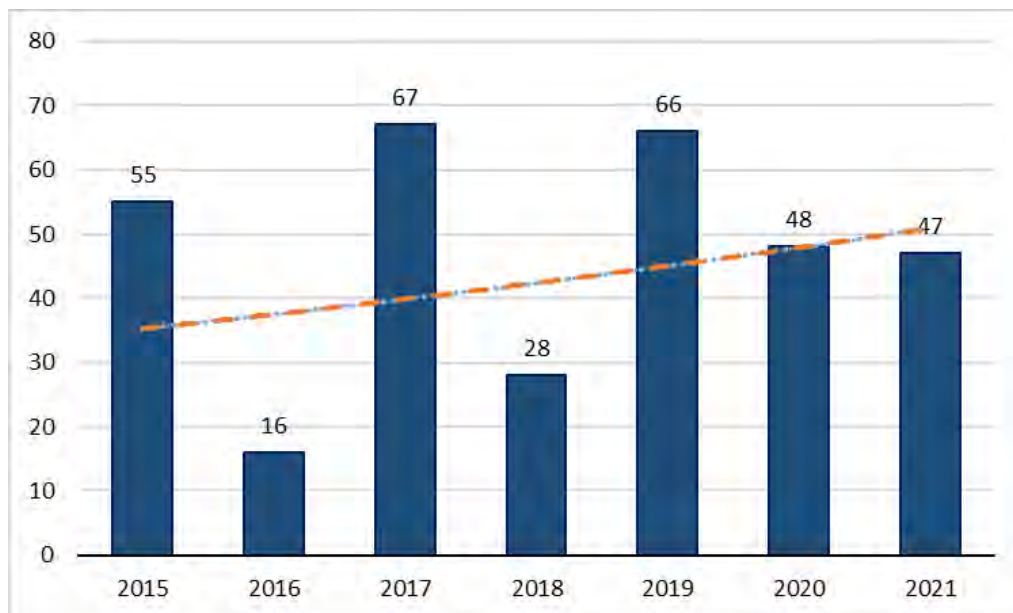


Figure 11 : Évolution de l'utilisation annuelle du Légalon Sil® en France de 2015 à 2021

## 6. Pralidoxime (Contrathion®)

Entre 2015 et 2021, 74 traitements par pralidoxime ont été réalisés. Dans 56,8% des cas, il s'agissait d'intoxication à un produit phytosanitaire contenant un organophosphoré. Dans 27% des cas, l'agent responsable appartenait à la famille des carbamates.

La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 48,7 ( $\pm$  26,1 ans). 78,4% des intoxications concernaient des hommes. Les intoxications étaient volontaires dans 77,0% des cas et parmi elles, 98,2% étaient des tentatives de suicides.

La gravité des intoxications était forte dans 71,6% des cas, moyenne dans 20,3% et faible dans 8,1% des cas. L'évolution était favorable avec une guérison dans 62,2% et le taux de décès était de 9,5%. Tous les décès étaient des cas de gravité forte (Tableau 9).

**Tableau 9 : Utilisation de la pralidoxime (Contrathion®) en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=74)**

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen ± écart-type en années	48,7	± 26,1
Femmes, %, N	21,6	16
Hommes, %, N	78,4	58
<b>Indications de la pralidoxime (Contrathion®)</b>		
	<b>%</b>	<b>N</b>
Organophosphoré	56,8	42
<i>Produit phytosanitaire ou chimique contenant du malathion/parathion</i>	11,9	5
<i>Produit phytosanitaire ou chimique contenant du dichlorvos</i>	19,0	8
<i>Produit phytosanitaire ou chimique contenant du mévinphos</i>	14,3	6
<i>Produit phytosanitaire ou chimique contenant du chlorpyrifos</i>	16,7	7
<i>Autre produit phytosanitaire contenant un organophosphoré</i>	26,2	11
<i>Organophosphoré sans précision</i>	11,9	5
Carbamate	27,0	20
<i>Produit phytosanitaire ou chimique contenant de l'aldicarbe</i>	7,0	14
Autre produit phytosanitaire	9,5	7
Médicament inhibiteur des cholinestérasés	4,1	3
Inconnue	2,7	2
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		
	<b>%</b>	<b>N</b>
Accidentelle	20,3	15
<i>Déconditionnement</i>	26,7	4
<i>Accidentelle indéterminée</i>	26,7	4
<i>Défaut de perception du risque</i>	40,0	6
<i>Erreur thérapeutique</i>	6,6	1
Volontaire	77,0	57
<i>Suicide</i>	98,2	56
<i>Volontaire autre</i>	1,8	1
Indéterminée	2,7	2
<b>Gravité de l'intoxication</b>		
	<b>%</b>	<b>N</b>
Nulle	0	0
Faible	8,1	6
Moyenne	20,3	15
Forte	71,6	53
Indéterminable	0	0
Non renseignée	0	0
<b>Evolution de l'intoxication</b>		
	<b>%</b>	<b>N</b>
Guérison	62,2	46
Séquelles	4,1	3
Décès	9,5	7
Inconnue	24,3	18
Non renseignée	0	0

L'utilisation annuelle du Contrathion® décroît entre 2015 et 2021 avec un pic à 17 utilisations en 2017. Entre 2019 et 2020, on constate une baisse de 63,6% (passant de 11 à 4 utilisations annuelles) (Figure 12).

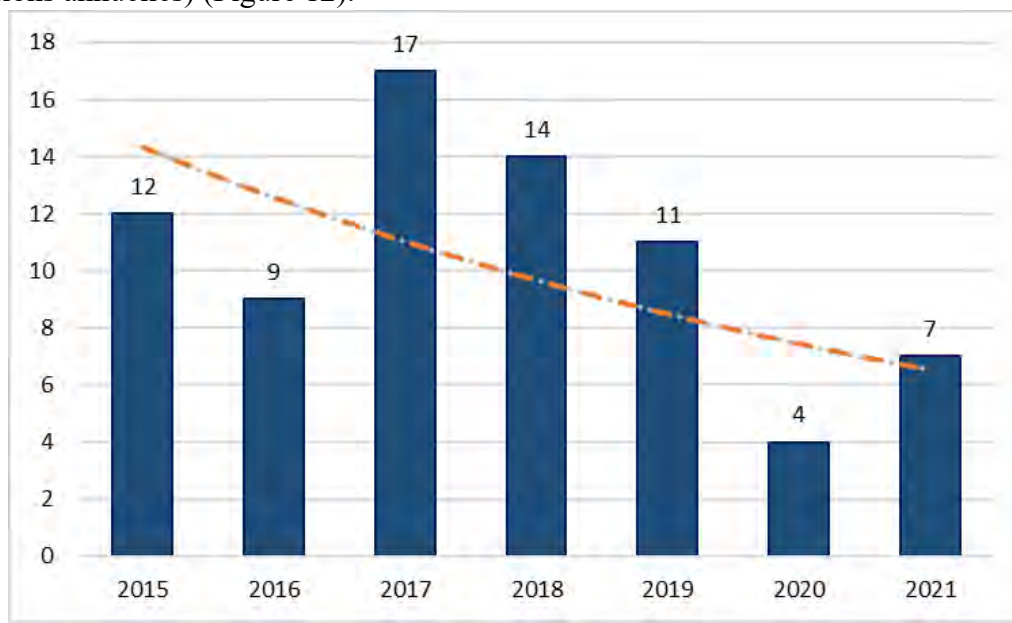


Figure 12 : Évolution de l'utilisation annuelle du Pralidoxime en France de 2015 à 2021

## 7. Sérothérapie antivenimeuse

Entre 2015 et 2021, 1131 traitements par sérothérapies antivenimeuses ont été réalisés. Dans 83,9% des cas, il s'agissait d'envenimations par morsures de vipères. La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 40,2 ( $\pm$  23,4 ans). 63,0% des intoxications concernaient des hommes. Les envenimations étaient accidentelles dans 98,5% des cas et parmi elles, 93,3% étaient codées comme accidents de la vie courante ou accidentelles autres ou indéterminées. Parmi les intoxications volontaires, qui ne représentaient que 0,9% des cas, 60,0% étaient des tentatives de suicide, mais l'indication de la sérothérapie n'était pas connue.

La gravité des intoxications était forte dans 15,4% des cas, moyenne dans 65,2% et faible dans 18,5% des cas. L'évolution était majoritairement favorable avec une guérison dans 75,6%. Seuls 2,5% des cas présentaient des séquelles et aucun décès n'était comptabilisé sur la période d'étude (Tableau 10).

**Tableau 10 : Utilisation de sérothérapies antivenimeuses en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=1131)**

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen ± écart-type en années	40,2	± 23,4
Femmes, %, N	36,7	415
Hommes, %, N	63,0	713
In utero, %, N	0,2	2
Inconnu	0,1	1
<b>Indications de la sérothérapie antivenimeuse</b>		
	%	N
Morsure de vipère	83,9	949
<i>Vipera aspis</i> (Vipère aspic)	12,3	117
<i>Vipera berus</i> (Vipère péliade)	1,3	12
<i>Vipera sp.</i> (Vipère sans précision)	79,3	753
<i>Crotalinae</i> (Crotales sans précision)	3,3	31
<i>Bothrops sp.</i>	3,4	32
<i>Vipère autre</i>	0,4	4
<i>Bitis arietans</i> (Vipère heurtante)		1
<i>Vipera seoanei</i> (Vipère de Séoane)		2
<i>Cerastes cerastes</i> (Vipère cornue)		1
Morsure de cobra ( <i>Naja sp.</i> )	0,3	3
Morsure de serpent non identifié	13,0	147
Morsure de couleuvre	0,2	2
Piqûre de scorpion	0,2	2
Morsure d'animal sans précision	1,3	15
Inconnu	1,1	13
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		
	%	N
Accidentelle	98,5	1114
<i>Accidentelle autre ou indéterminée</i>	49,1	547
<i>Accident de la vie courante</i>	44,2	492
<i>Bricolage/ménage/jardinage</i>	5,3	59
<i>Défaut de perception du risque</i>	1,3	15
<i>Accident thérapeutique (réaction au VIPERFAV®)</i>	0,1	1
Volontaire	0,9	10
<i>Suicide</i>	60,0	6
<i>Criminel/Acte de malveillance</i>	30,0	3
<i>Toxicomanie/addiction</i>	10,0	1
Indéterminée/non renseignée	0,6	7
<b>Gravité de l'intoxication</b>		
	%	N
Nulle	0,2	2
Faible	18,5	209
Moyenne	65,2	737
Forte	15,4	175
Indéterminable	0,5	6
Non renseignée	0,2	2
<b>Evolution de l'intoxication</b>		
	%	N



Guérison	75,6	855
Séquelles	2,5	28
Décès	0	0
Inconnue	21,6	244
Non renseignée	0,3	4

L'utilisation annuelle de sérothérapies antivenimeuses présente une tendance à la baisse entre 2015 et 2021 avec un pic à 198 utilisations en 2018. On observe une baisse de 43,4% entre 2018 et 2021 (Figure 13).

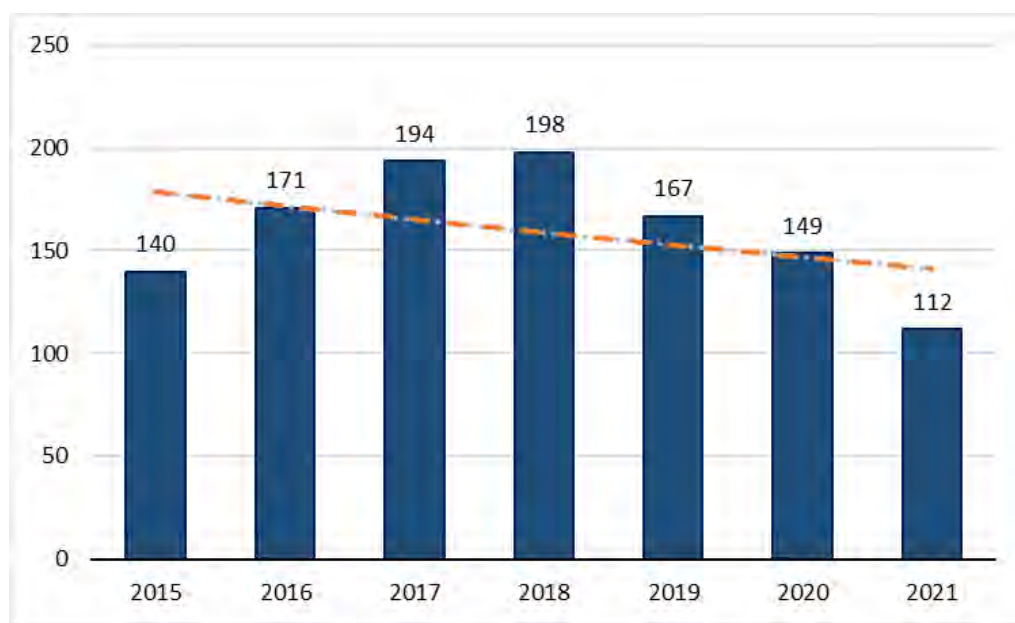


Figure 13 : Évolution de l'utilisation annuelle de la sérothérapie antivenimeuse en France de 2015 à 2021

## 8. Vitamine B6 (Pyridoxine®)

Entre 2015 et 2021, 673 traitements par vitamine B6 ont été réalisés. Dans 71,0% des cas, il s'agissait d'une intoxication dans un contexte d'alcoolisme chronique. La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 45,7 ( $\pm$  13,2 ans). 66,4% des intoxications concernaient des hommes. Les intoxications étaient volontaires dans 92,6% des cas et parmi elles, 64,1% étaient des tentatives de suicides.

La gravité des intoxications était nulle à faible dans 48,5% dans des cas, moyenne dans 28,1% et forte dans 22,6% des cas. L'évolution était majoritairement favorable avec une guérison dans 89,6% des cas et un taux de décès de 0,6%. Tous les décès étaient des cas de gravité forte (Tableau 11).

**Tableau 11 : Utilisation de la vitamine B6 comme antidote en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=673)**

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen $\pm$ écart-type en années	45,7	$\pm$ 13,2
Femmes, %, N	33,6	226
Hommes, %, N	66,4	447
<b>Indications de la vitamine B6</b>		
	%	N
Antécédent d'alcoolisme	71,0	478
Alcoolisation aiguë sans précision	17,2	116
Isoniazide	1,0	7
Monoxyde de carbone (syndrome post-intervallaire)	0,9	6
Champignon	0,4	3
<i>Gyromitre</i>		33
Inconnue	9,4	63
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		
	%	N
Accidentelle	5,2	35
<i>Accident thérapeutique</i>		20,0
<i>Alimentaire</i>		20,0
<i>Déconditionnement</i>		20,0
<i>Incendie</i>		20,0
<i>Erreur thérapeutique</i>		11,4
<i>Pollution de l'air intérieur</i>		8,6
Volontaire	92,6	623
<i>Suicide</i>		64,1
<i>Toxicomanie/addiction</i>		18,1
<i>Volontaire autre ou indéterminée</i>		14,9
<i>Mésusage ou surdosage non suicidaire</i>		2,9
Indéterminée/non renseignée	2,2	15
<b>Gravité de l'intoxication</b>		
	%	N
Nulle	4,8	32
Faible	43,7	294
Moyenne	28,1	189
Forte	22,6	152

Indéterminable	0,4	3
Non renseignée	0,4	3
<b>Evolution de l'intoxication</b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Guérison	89,6	603
Séquelles	1,5	10
Décès	0,6	4
Inconnue	8,3	56
Non renseignée	0	0

L'utilisation annuelle de la vitamine B6 décroît entre 2015 et 2021 avec un pic à 149 utilisations en 2015. L'utilisation était stable entre 2015 et 2018 ; la baisse est constante depuis avec une diminution majeure (-56%) entre 2018 et 2019 (Figure 14).

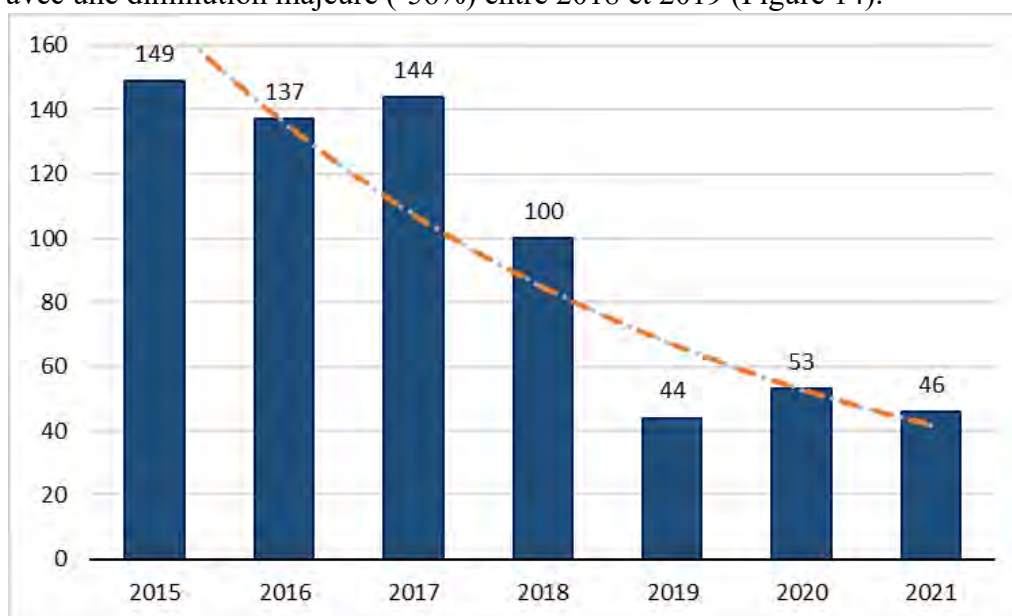


Figure 14 : Évolution de l'utilisation annuelle de la vitamine B6 en France de 2015 à 2021

## 9. Acide folinique

Entre 2015 et 2021, 222 traitements par acide folinique ont été réalisés. Dans 77% des cas, il s'agissait d'une intoxication par le Méthotrexate. La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 44,2 ( $\pm$  28,9 ans). 59% des intoxications concernaient des femmes. Les intoxications étaient accidentelles dans 67,6% des cas et parmi elles, 56,7% étaient des erreurs thérapeutiques. La gravité des intoxications était forte dans 14% des cas, moyenne et faible dans 17,6% des cas. L'évolution était majoritairement favorable avec une guérison dans 58,6% des cas mais inconnue dans 35,1% des cas. Le taux de décès était de 4,5% (Tableau 12).

**Tableau 12 : Utilisation de l'Acide folique en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=222)**

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen ± écart-type en années	44,2 ans	± 28,9 ans
Femmes, %, N	59,0	131
Hommes, %, N	39,2	87
In utero, %, N	1,8	4
<b>Indications de l'Acide folique</b>		
	%	N
Méthotrexate	77,0	171
Alcool	5,9	13
Gaz	5,4	12
<i>Protoxyde d'azote</i>	75,0	9
<i>Oxyde de diazote</i>	16,7	2
<i>Hélium</i>	8,3	1
Produit chimique	1,8	4
<i>Diluant pour peinture</i>	25,0	1
<i>Caloporteur</i>	25,0	1
<i>Produit d'entretien ménager</i>	25,0	1
<i>Peinture</i>	25,0	1
Produit phytosanitaire	0,6	1
Inconnue	9,5	21
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		
	%	N
Accidentelle	67,6	150
<i>Défaut de perception du risque</i>	23,3	35
<i>Erreur thérapeutique</i>	56,7	85
<i>Accident thérapeutique</i>	12,7	19
<i>Accident autre</i>	7,3	11
Volontaire	31,1	69
<i>Suicide</i>	73,9	51
<i>Mésusage ou surdosage</i>	4,3	3
<i>Toxicomanie</i>	21,7	15
Indéterminée	1,4	3
<b>Gravité de l'intoxication</b>		
	%	N
Nulle	45,9	102
Faible	17,6	39
Moyenne	17,6	39
Forte	14,0	31
Indéterminable	3,2	7
Non renseignée	1,8	4
<b>Evolution de l'intoxication</b>		
	%	N
Guérison	58,6	130
Séquelles	1,8	4
Décès	4,5	10
Inconnue	35,1	78

L'utilisation annuelle de l'acide folique est stable entre 2015 et 2021 : elle variait de 26 utilisations en 2015 à 33 en 2021, avec un pic annuel à 42 utilisations pendant cette période (Figure 15).

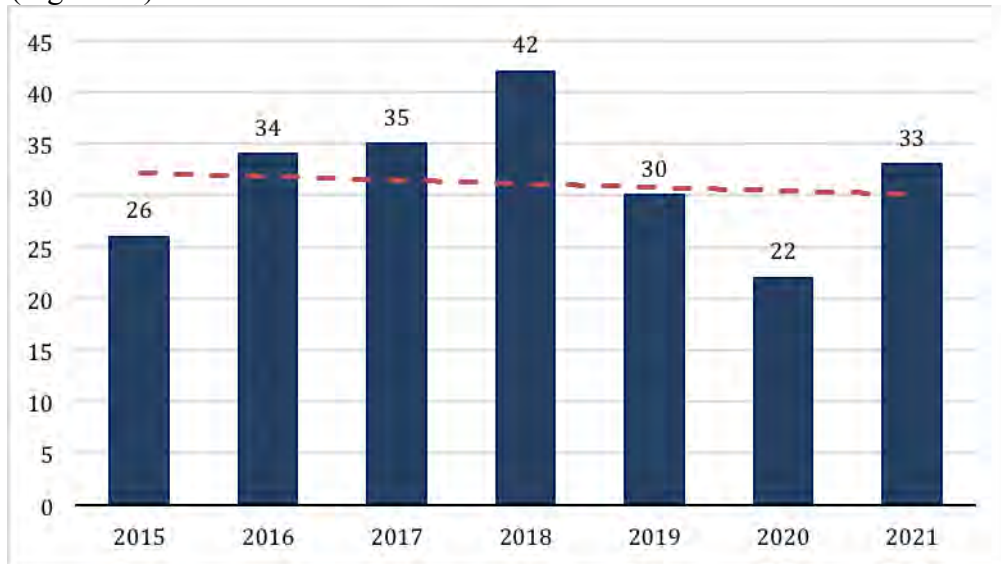


Figure 15 : Évolution de l'utilisation annuelle de l'acide folique en France de 2015 à 2021

### 10. Anticorps antidigitaliques (DigiFab®)

Entre 2015 et 2021, 454 traitements par DigiFab® ont été réalisés. Dans 85,2% des cas, il s'agissait d'intoxication à la digoxine ou ses dérivés et dans 14,5% des cas des plantes contenant des hétérosides cardiotoniques, parmi lesquels 68,2% étaient des intoxications au laurier rose. La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 73,6 ( $\pm$  19,0 ans). 60,8% des intoxications concernaient des femmes. Les intoxications étaient accidentelles dans 72,2% des cas et parmi elles, 77,4% étaient des accidents thérapeutiques. Même si la gravité des intoxications était forte dans 54,0% des cas, l'évolution était majoritairement favorable avec une guérison dans 68,9% des cas et un taux de décès de 7,3% (Tableau 13).

**Tableau 13 : Utilisation des anticorps antidigitaliques (DigiFab®) en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=454)**

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen ± écart-type en années	73,6 ans	± 19,0 ans
Femmes, %, N	60,8	276
Hommes, %, N	39,2	178
<b>Indications du DigiFab®</b>		
	<b>%</b>	<b>N</b>
Médicaments	85,3	387
<i>Digoxine</i>	73,4	284
<i>Hémigoxine</i>	26,4	102
<i>Digoxine et hémidigoxine</i>	0,2	1
Plante contenant des glycosides cardiotoniques	14,5	66
<i>Laurier rose</i>	68,2	45
<i>Digitale</i>	27,3	18
<i>Muguet</i>	1,5	1
<i>Thevetia du Pérou (Laurier jaune)</i>	1,5	1
<i>If</i>	1,5	1
Inconnu	0,2	1
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		
	<b>%</b>	<b>N</b>
Accidentelle	72,3	328
<i>Accident thérapeutique</i>	77,4	254
<i>Erreur thérapeutique</i>	10,7	35
<i>Défaut de perception du risque</i>	0,9	3
<i>Accident autre</i>	11,0	36
Volontaire	26,4	120
<i>Suicide</i>	71,7	86
<i>Mésusage ou surdosage</i>	27,5	33
<i>Indéterminé</i>	0,8	1
Indéterminée	1,3	6
<b>Gravité de l'intoxication</b>		
	<b>%</b>	<b>N</b>
Nulle	2,2	10
Faible	8,1	37
Moyenne	35,2	160
Forte	54,1	245
Indéterminable	0,2	1
Non renseignée	0,2	1
<b>Evolution de l'intoxication</b>		
	<b>%</b>	<b>N</b>
Guérison	68,9	313
Séquelles	2,0	9
Décès	7,3	33
Inconnue	21,6	98
Non renseignée	0,2	1

L'utilisation annuelle du DigiFab® décroît entre 2015 et 2017 avec un pic à 92 utilisations en 2015. Ensuite, une augmentation de l'utilisation est observée entre 2017 et 2019 où un autre pic à 74 utilisations est rencontré. A partir de 2020, les utilisations diminuent (-68,2%) entre 2019 et 2020 (Figure 16).

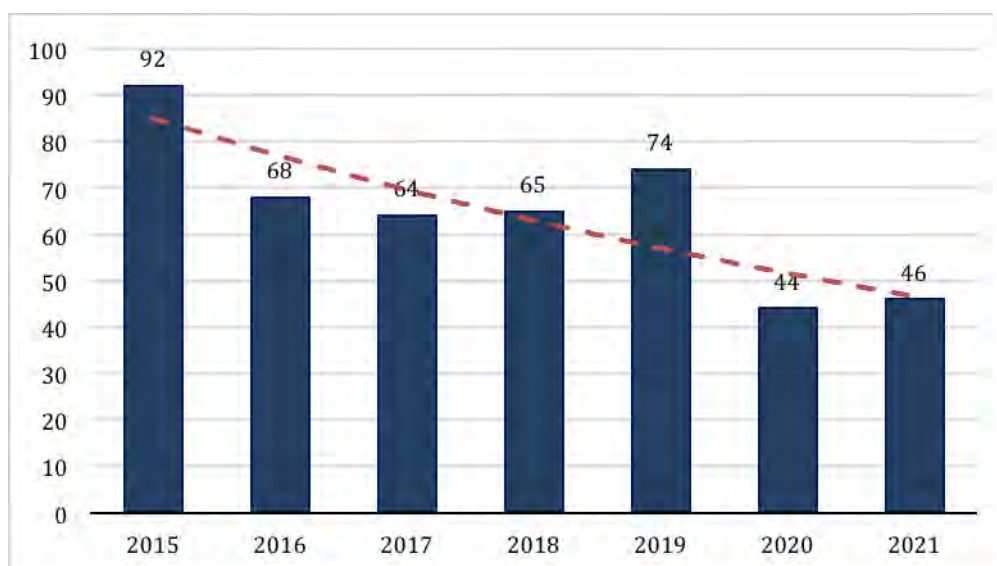


Figure 16 : Évolution de l'utilisation annuelle du DigiFab® en France de 2015 à 2021

## 11. Anticorps anti nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

Entre 2015 et 2021, 28 traitements par anticorps anti NACO ont été réalisés. Dans 96,4% des cas, il s'agissait d'une intoxication au Dabigatran, les 3,6% cas restant concernait l'Eliquis. La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 73,7 ( $\pm$  18,0 ans). 78,6% des intoxications concernaient des hommes. Les intoxications étaient surtout accidentelles dans 89,3% des cas et parmi elles, 52,0% étaient des accidents thérapeutiques. La gravité des intoxications était forte dans 35,7% des cas, moyenne dans 39,3% et faible dans 10,7% des cas. La moitié des cas évoluait vers une guérison (50,0%) mais 32,1% des cas était d'évolution inconnue. Le taux de décès était de 14,3% (Tableau 14).

Tableau 14 : Utilisation des anticorps anti nouveaux anticoagulants oraux (NACO) en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=28)

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen $\pm$ écart-type en années	73,7 ans	$\pm$ 18,0 ans
Femmes, %, N	21,4	6
Hommes, %, N	78,6	22
<b>Indications des anticorps anti-NACO</b>		
	%	N
Dabigatran (Pradaxa®)	96,4	27
Apixaban (Eliquis®)	3,6	1
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		
	%	N
Accidentelle	89,3	25
<i>Accident thérapeutique</i>		52,0      13
<i>Accident autre</i>		44,0      11
<i>Erreur thérapeutique</i>		4,0      1
Volontaire	7,1	2

<i>Suicide</i>		100	2
Indéterminée	3,6	1	
<b>Gravité de l'intoxication</b>		<b>%</b>	<b>N</b>
Nulle	10,7	3	
Faible	10,7	3	
Moyenne	39,3	11	
Forte	35,7	10	
Indéterminable	3,6	1	
<b>Evolution de l'intoxication</b>		<b>%</b>	<b>N</b>
Guérison	50,0	14	
Décès	14,3	4	
Inconnue	32,1	9	
Non renseignée	3,6	1	

L'utilisation annuelle des anticorps anti NACO augmente progressivement à partir de 2019 jusqu'en 2021 avec un pic à 13 utilisations sur cette dernière année de l'étude (Figure 17).

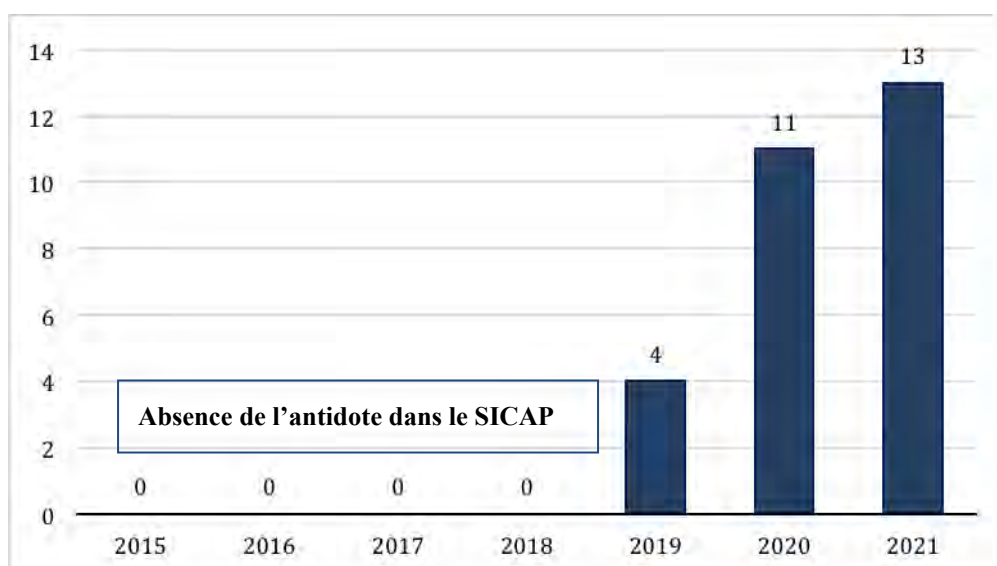


Figure 17 : Évolution de l'utilisation annuelle des anticorps anti NACO en France de 2015 à 2021

## 12. Bleu de Méthylène

Entre 2015 et 2021, 246 traitements par bleu de méthylène ont été réalisés. Dans 69,9% des cas, il s'agissait d'intoxications impliquant l'utilisation de poppers. La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 39,0 ( $\pm$  18,7 ans) et 76,0% des intoxications concernaient des hommes.

Les intoxications étaient volontaires dans 77,2% des cas et parmi elles, 58,9% résultaient de toxicomanies et 22,1% de conduite suicidaire.

La gravité des intoxications était forte dans 35,4% des cas, moyenne dans 52,4% et faible dans 10,6% des cas. L'évolution était majoritairement favorable avec une guérison dans 78,5%. Le taux de décès était de 6,5% (Tableau 15).



**Tableau 15 : Utilisation du bleu de Méthylène en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=246)**

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen ± écart-type en années	39,0 ans	± 18,7 ans
Femmes, %, N	23,6	58
Hommes, %, N	76,0	187
Inconnu, %, N	0,4	1
<b>Indications du bleu de méthylène</b>		
	%	N
Produits méthémoglobinisants	87,0	214
Poppers	80,3	172
Médicaments	11,2	24
<i>Ifosfamide</i>	54,2	13
<i>Dapsone</i>	37,5	9
<i>Lidocaïne / Prilocaine</i>	8,3	2
Agent méthémoglobinisant non précisé	4,7	10
Agents oxydants (chlorate, nitrate et nitrite)	3,3	7
Nitrobenzène	0,5	1
Inconnue	13,0	32
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		
	%	N
Accidentelle	18,3	45
<i>Accident thérapeutique</i>	37,8	17
<i>Accident autre ou indéterminée</i>	31,1	14
<i>Défaut de perception du risque</i>	15,6	7
<i>Erreur thérapeutique</i>	8,9	4
<i>Déconditionnement</i>	6,7	3
Volontaire	77,2	190
<i>Toxicomanie</i>	58,9	112
<i>Suicide</i>	22,1	42
<i>Volontaire autre ou indéterminée</i>	17,9	34
<i>Mésusage ou surdosage médicamenteux non suicidaire</i>	0,5	1
<i>Criminel / Acte de malveillance</i>	0,5	1
Indéterminée	4,5	11
<b>Gravité de l'intoxication</b>		
	%	N
Faible	10,6	26
Moyenne	52,4	129
Forte	35,4	87
Indéterminable	1,2	3
Non renseignée	0,4	1
<b>Evolution de l'intoxication</b>		
	%	N
Guérison	78,5	193
Séquelles	0,8	2
Décès	6,5	16
Inconnue	14,2	35

L'utilisation annuelle du bleu de méthylène variait de 23 utilisations en 2015 à 34 en 2021 avec un pic annuel à 47 utilisations pendant cette période. Une augmentation des utilisations est observée à partir de 2016 (32 en 2016 et 47 en 2017), puis elles diminuent (30 en 2018). En 2019, un deuxième pic est retrouvé avec 46 utilisations puis elles se stabilisent sur les deux dernières années de l'étude avec 34 utilisations (Figure 18).



Figure 18 : Évolution de l'utilisation annuelle du bleu de méthylène en France de 2015 à 2021

### 13. L-Carnitine (Lévocarnil®)

Entre 2015 et 2021, 223 traitements par carnitine ont été réalisés. Dans 94,6%, il s'agissait d'intoxications impliquant le valproate de sodium. La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 40,6 ( $\pm$  17,1 ans). 54,7% des intoxications concernaient des hommes. Les intoxications étaient surtout volontaires avec 89,7% des cas et parmi elles, 96,0% étaient des tentatives de suicides. La gravité des intoxications était forte dans 49,3% des cas, moyenne et faible dans 22,9% des cas. L'évolution était majoritairement favorable avec une guérison dans 85,2% et un taux de décès de 1,3% (Tableau 16).

Tableau 16 : Utilisation de la L-Carnitine (Lévocarnil®) en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=223)

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen $\pm$ écart-type en années	40,6 ans	$\pm$ 17,1 ans
Femmes, %, N	45,3	101
Hommes, %, N	54,7	122
<b>Indications de la Carnitine</b>		
	%	N
Valproate de sodium	94,6	211
Inconnue	5,4	12
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		
	%	N
Accidentelle	6,7	15
<i>Défaut de perception du risque</i>	20,0	3
<i>Erreur thérapeutique</i>	40,0	6
<i>Accident thérapeutique</i>	26,7	4

<i>Accident autre</i>		13,3	2
Volontaire	89,7	200	
<i>Suicide</i>		96,0	192
<i>Volontaire autre ou indéterminée</i>		2,5	5
<i>Mésusage ou surdosage</i>		0,5	1
<i>Toxicomanie</i>		1,0	2
Indéterminée	3,1	7	
Non renseigné	0,4	1	
<b>Gravité de l'intoxication</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	
Nulle	4,0	9	
Faible	22,9	51	
Moyenne	22,9	51	
Forte	49,3	110	
Indéterminable	0,9	2	
<b>Evolution de l'intoxication</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	
Guérison	85,2	190	
Séquelles	0,9	2	
Décès	1,3	3	
Inconnue	12,1	27	
Non renseignée	0,4	1	

L'utilisation annuelle de la carnitine décroît entre 2015 et 2021 (-42,9%). L'utilisation la plus importante était durant la première année de l'étude (42 utilisations) (Figure 19).



Figure 19 : Évolution de l'utilisation annuelle de la carnitine en France de 2015 à 2021

#### 14. Dantrolène (Dantrium®)

Entre 2015 et 2021, 157 traitements par dantrolène ont été réalisés. Dans 26,1% des cas, un ou plusieurs neuroleptiques étaient impliqués, les 73,9% des cas restant étaient inconnus.

La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 18,0 ( $\pm$  22,2 ans) et 61,1% des intoxications concernaient des hommes.

Les intoxications étaient accidentelles dans 84,7% des cas et parmi elles, 65,4% étaient des défauts de perception du risque.

La gravité des intoxications était majoritairement nulle dans 38,9% des cas et faible dans 29,3% des cas. L'évolution était souvent inconnue dans 63,7% des cas et favorable avec une guérison dans 30,6% des cas. Le taux de décès était de 5,1% (Tableau 17).

**Tableau 17 : Utilisation du Dantrolène en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=157)**

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen ± écart-type en années	18,0 ans	± 22,2 ans
Femmes, %, N	38,9	61
Hommes, %, N	61,1	96
<b>Indications du dantrolène</b>		
	%	N
Neuroleptique	26,1	41
Inconnue	73,9	116
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		
	%	N
Accidentelle	84,7	133
<i>Défaut de perception du risque</i>		65,5      87
<i>Erreur thérapeutique</i>		3,0          4
<i>Accident thérapeutique</i>		16,5        22
<i>Accident autre</i>		13,5        18
<i>Déconditionnement</i>		1,5          2
Volontaire	12,7	20
<i>Suicide</i>		85,0        17
<i>Volontaire autre ou indéterminée</i>		5,0          1
<i>Criminel / acte de malveillance</i>		5,0          1
<i>Toxicomanie</i>		5,0          1
Indéterminée	2,6	4
<b>Gravité de l'intoxication</b>		
	%	N
Nulle	38,9	61
Faible	29,3	46
Moyenne	11,5	18
Forte	17,2	27
Non renseignée	3,2	5
<b>Evolution de l'intoxication</b>		
	%	N
Guérison	30,6	48
Séquelles	0,6	1
Décès	5,1	8
Inconnue	63,7	100

L'utilisation annuelle du dantrolène variait de 35 utilisations en 2015 à 3 en 2021 avec un pic annuel à 39 utilisations en 2017 (Figure 20).

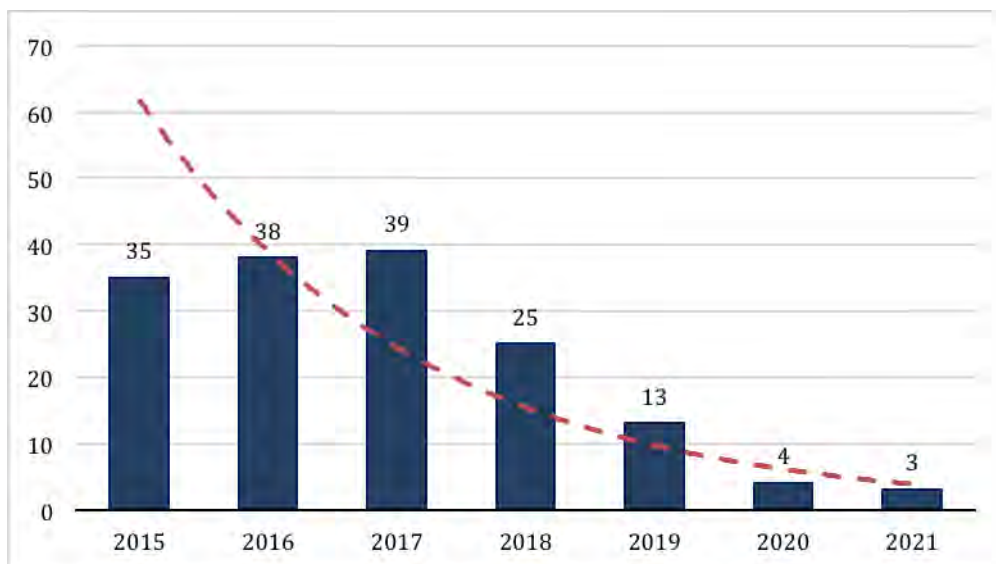


Figure 20 : Évolution de l'utilisation annuelle du dantrolène en France de 2015 à 2021

## 15. Déféroxamine

Entre 2015 et 2021, 50 traitements par déféroxamine ont été réalisés. Dans 60,0% des cas, il s'agissait d'intoxication par une spécialité médicamenteuse à base de fer. La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 21,6 ( $\pm$  22,6 ans) et 64,0% des intoxications concernaient des femmes. Les intoxications étaient surtout accidentelles avec 64,0% des cas et parmi elles, 37,5% étaient dues à un défaut de perception du risque ou à une erreur thérapeutique.

La gravité des intoxications était forte dans 8,0% des cas, moyenne dans 28,0% et faible dans 36,0% des cas. L'évolution était majoritairement favorable avec une guérison dans 62,0% mais restait inconnue dans 32,0% des cas. Le taux de décès était de 4,0% (Tableau 18).

Tableau 18 : Utilisation de la déféroxamine en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=50)

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen $\pm$ écart-type en années	21,6 ans	$\pm$ 22,6 ans
Femmes, %, N	64,0	32
Hommes, %, N	34,0	17
In utero, %, N	2,0	1
<b>Indications de la déféroxamine</b>		
	%	N
Médicaments	60,0	30
Tardyferon	30,0	9
Venofer injectable	26,7	8
Ferrostrane 0,68% sirop	10,0	3
Ferograd 105mg / Vitamine C 500mg	10,0	3
Ferinject	10,0	3
Inofer	6,7	2
Fumafer	3,3	1
Timoferol	3,3	1
Sulfate de fer	2,0	1
Inconnue	38,0	19

<b>Circonstances de l'intoxication</b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Accidentelle	64,0	32
<i>Défaut de perception du risque</i>	37,5	12
<i>Erreur thérapeutique</i>	37,5	12
<i>Accident autre</i>	18,8	6
<i>Accident thérapeutique</i>	3,1	1
<i>Déconditionnement</i>	3,1	1
Volontaire	32,0	16
<i>Suicide</i>	100	16
Indéterminée	4,0	2
<b>Gravité de l'intoxication</b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Nulle	24,0	12
Faible	36,0	18
Moyenne	28,0	14
Forte	8,0	4
Indéterminable	4,0	2
<b>Evolution de l'intoxication</b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Guérison	62,0	31
Séquelles	2,0	1
Décès	4,0	2
Inconnue	32,0	16

L'utilisation annuelle de la déféroxamine variait de 11 utilisations en 2015 à seulement une en 2021 avec un pic annuel à 13 utilisations en 2018 (Figure 21).

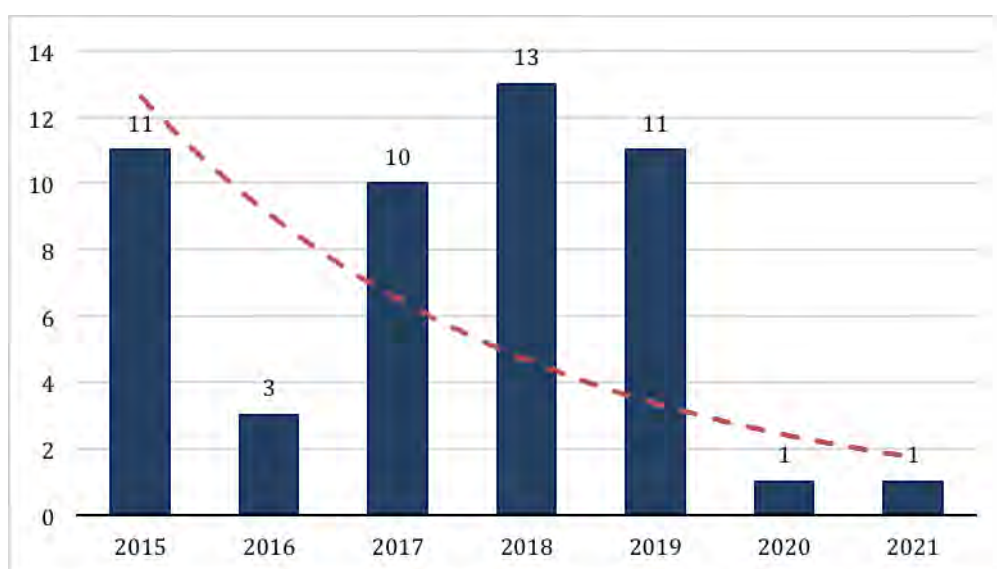


Figure 21 : Évolution de l'utilisation annuelle de la déféroxamine en France de 2015 à 2021

## 16. Flumazénil

Entre 2015 et 2021, 3012 traitements par flumazénil ont été réalisés. Dans 88,8% des cas, il s'agissait d'intoxication impliquant une/des benzodiazépine(s) et/ou apparentés. La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 43,7 ( $\pm$  23,1 ans). 57,8% des intoxications concernaient des femmes. Les intoxications étaient surtout volontaires dans 90,5% des cas et parmi elles, 91,9% étaient des tentatives de suicides. La gravité des intoxications était forte dans 30,7% des cas, moyenne dans 39,9% et faible dans 26,6% des cas. L'évolution était majoritairement favorable avec une guérison dans 82,6% et un taux de décès de 1,2% (Tableau 19).

**Tableau 19 : Utilisation du flumazénil en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=3012)**

<b>Caractéristiques de la population</b>			
Âge moyen $\pm$ écart-type en années	43,7 ans	$\pm$ 23,1 ans	
Femmes, %, N	57,8	1742	
Hommes, %, N	42,0	1265	
In utero, %, N	0,1	3	
Inconnu, %, N	0,1	2	
<b>Indications du flumazénil</b>		<b>%</b>	<b>N</b>
Benzodiazépine et/ou apparenté	88,8	2675	
Benzodiazépine non précisée	83,0	2220	
Association benzodiazépine et apparentés	9,2	244	
Imovane (zopiclone®)	4,6	124	
Stilnox (Zolpidem®)	3,2	86	
Imovane et Stilnox	<0,1	1	
Drogue	0,7	20	
Dont GHB (gamma hydroxybutyrate)/GBL (gamma butyrolactone)	45,0	9	
Inconnue	10,5	317	
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		<b>%</b>	<b>N</b>
Accidentelle	7,6	230	
<i>Défaut de perception du risque</i>	57,4	132	
<i>Erreur thérapeutique</i>	15,2	35	
<i>Accident thérapeutique</i>	14,8	34	
<i>Accident autre</i>	12,2	28	
<i>Déconditionnement</i>	0,4	1	
Volontaire	90,5	2725	
<i>Suicide</i>	91,9	2503	
<i>Toxicomanie</i>	3,2	85	
<i>Volontaire autre ou indéterminée</i>	3,0	82	
<i>Mésusage ou surdosage</i>	1,8	49	
<i>Criminel / Acte de malveillance</i>	0,1	4	
<i>Soumission chimique</i>	0,1	2	
Indéterminée	1,7	52	
Non renseignée	0,2	5	
<b>Gravité de l'intoxication</b>		<b>%</b>	<b>N</b>
Nulle	1,8	55	

Faible	26,6	801
Moyenne	39,9	1203
Forte	30,7	924
Indéterminable	0,4	12
Non renseignée	0,6	17
<b>Evolution de l'intoxication</b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Guérison	82,6	2489
Séquelles	0,3	8
Décès	1,2	37
Inconnue	15,5	466
Non renseignée	0,4	12

L'utilisation annuelle du flumazénil décroît entre 2015 et 2021 (-49,5%) avec un pic à 584 utilisations en 2015 (Figure 22).

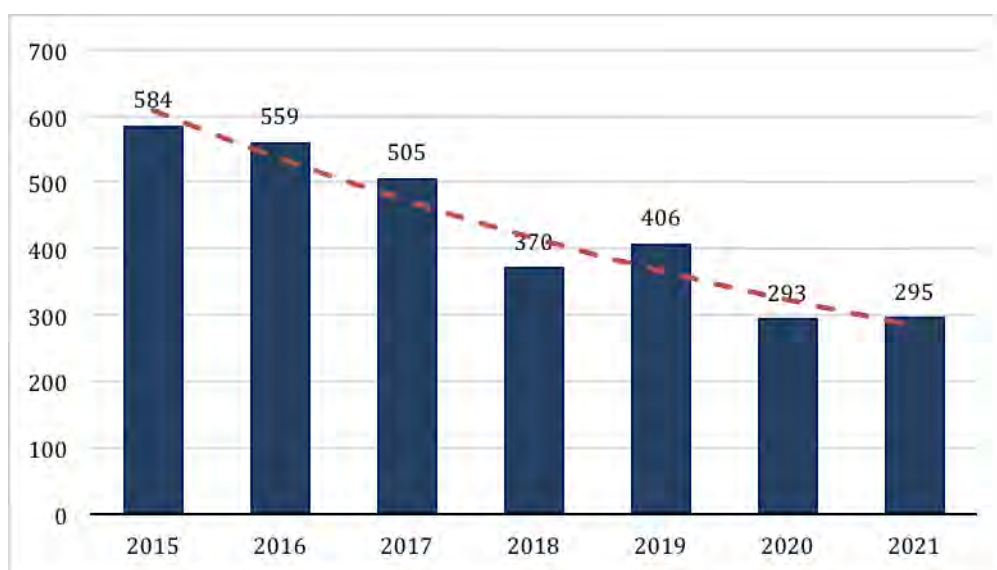


Figure 22 : Évolution de l'utilisation annuelle du flumazénil en France de 2015 à 2021

## 17. Glucagon

Entre 2015 et 2021, 709 traitements par glucagon ont été réalisés. Dans 71,2% des cas, il s'agissait d'intoxication avec au moins un médicament de la famille des bêtabloquants. La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 49,7 ( $\pm$  21,0 ans). 58,5% des intoxications concernaient des femmes. Les intoxications étaient volontaires dans 90,7% des cas et parmi elles, 96,7% étaient des tentatives de suicides. La gravité des intoxications était forte dans 51,5% des cas, moyenne dans 28,2% et faible dans 13,8% des cas. L'évolution était majoritairement favorable avec une guérison dans 81,5%. Le taux de décès était de 4,8% (Tableau 20).



**Tableau 20 : Utilisation du Glucagon en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=709)**

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen ± écart-type en années	49,7 ans	± 21,0 ans
Femmes, %, N	58,5	415
Hommes, %, N	41,3	293
In utero, %, N	0,1	1
<b>Indications du glucagon</b>		
	%	N
Bêtabloquant	65,4	464
Bêtabloquant en association avec un inhibiteur calcique	5,5	39
Bêtabloquant en association avec un antidiabétique oral	0,3	2
Inhibiteur calcique	15,1	107
Insuline	8,5	60
Insuline en association avec un inhibiteur calcique	0,1	1
Antidiabétique oral	1,3	9
Autre	0,3	2
Inconnue	3,5	25
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		
	%	N
Accidentelle	7,8	55
<i>Défaut de perception du risque</i>	34,5	19
<i>Erreur thérapeutique</i>	34,5	19
<i>Accident thérapeutique</i>	25,5	14
<i>Accident autre</i>	3,6	2
<i>Déconditionnement</i>	1,8	1
Volontaire	90,7	643
<i>Suicide</i>	96,7	622
<i>Volontaire autre ou indéterminée</i>	2,0	13
<i>Mésusage ou surdosage</i>	0,9	6
<i>Toxicomanie</i>	0,2	1
<i>Soumission chimique</i>	0,2	1
Indéterminée	1,6	11
<b>Gravité de l'intoxication</b>		
	%	N
Nulle	5,6	40
Faible	13,8	98
Moyenne	28,2	200
Forte	51,5	365
Indéterminable	0,6	4
Non renseignée	0,3	2
<b>Evolution de l'intoxication</b>		
	%	N
Guérison	81,5	578
Séquelles	1,7	12
Décès	4,8	34
Inconnue	11,4	81
Non renseignée	0,6	4

L'utilisation annuelle du glucagon décroît entre 2015 et 2021 (-45,0%) avec un pic à 148 utilisations en 2017 (Figure 23).

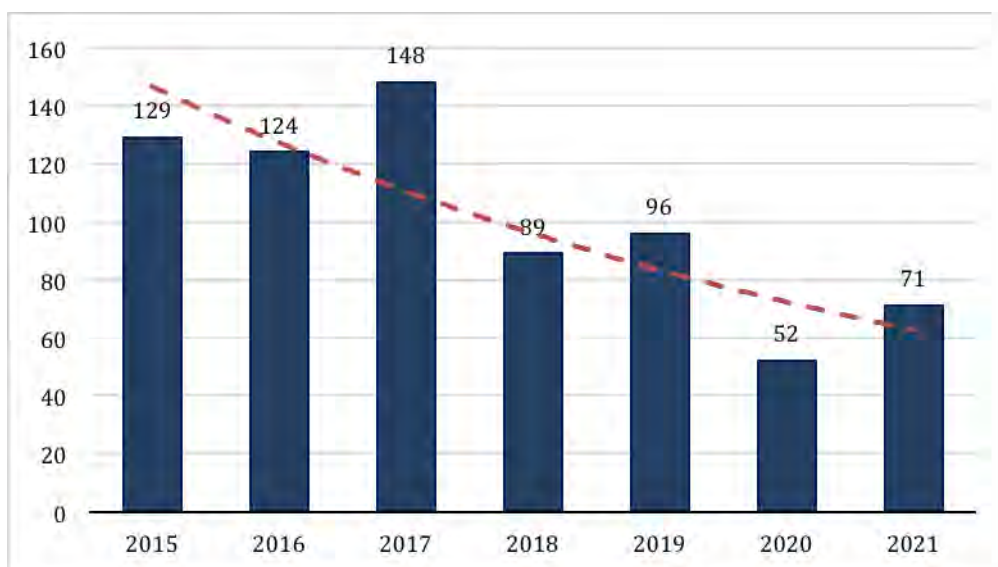


Figure 23 : Évolution de l'utilisation annuelle du glucagon en France de 2015 à 2021

## 18. Insulinothérapie euglycémique

Entre 2015 et 2021, 287 traitements par insulinothérapie euglycémique ont été réalisés. Dans 60,6% des cas, il s'agissait d'intoxication avec au moins un médicament de la famille des inhibiteurs calciques et dans 18,5% des cas de la famille des bêtabloquants.

La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 53,9 ( $\pm$  20,4 ans) et 54,4% des intoxications concernaient des femmes.

Les intoxications étaient volontaires dans 90,2% des cas et parmi elles, 96,9% étaient des tentatives de suicides. La gravité des intoxications était forte dans 62,7% des cas, moyenne dans 22,6% et faible dans 9,4% des cas. L'évolution était majoritairement favorable avec une guérison dans 78,4% des cas. Le taux de décès était de 7,7% (Tableau 21).

Tableau 21 : Utilisation de l'insulinothérapie euglycémique en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=287)

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen $\pm$ écart-type en années	53,9 ans	$\pm$ 20,4 ans
Femmes, %, N	54,4	156
Hommes, %, N	45,3	130
In utero, %, N	0,3	1
<b>Indications de l'insulinothérapie euglycémique</b>		
	%	N
Inhibiteur calcique	60,6	174
Bêtabloquant	18,5	53
Bêtabloquant en association avec un Inhibiteur calcique	8,0	23
Inconnue	12,9	37
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		
	%	N
Accidentelle	8,4	24
Défaut de perception du risque	20,8	5

<i>Erreur thérapeutique</i>	20,8	5
<i>Accident thérapeutique</i>	54,2	13
<i>Accident autre</i>	4,2	1
Volontaire	90,2	259
<i>Suicide</i>	96,9	251
<i>Volontaire autre ou indéterminée</i>	1,5	4
<i>Mésusage ou surdosage</i>	1,2	3
<i>Toxicomanie</i>	0,4	1
Indéterminée	1,4	4
<b>Gravité de l'intoxication</b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Nulle	4,5	13
Faible	9,4	27
Moyenne	22,6	65
Forte	62,8	180
Indéterminable	0,7	2
<b>Evolution de l'intoxication</b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Guérison	78,4	225
Séquelles	2,8	8
Décès	7,7	22
Inconnue	10,8	31
Non renseignée	0,3	1

L'utilisation annuelle de l'insuline décroît entre 2015 et 2021 : elle varie de 56 utilisations en 2015 à 33 en 2021 soit une baisse de 41,2% (Figure 24).

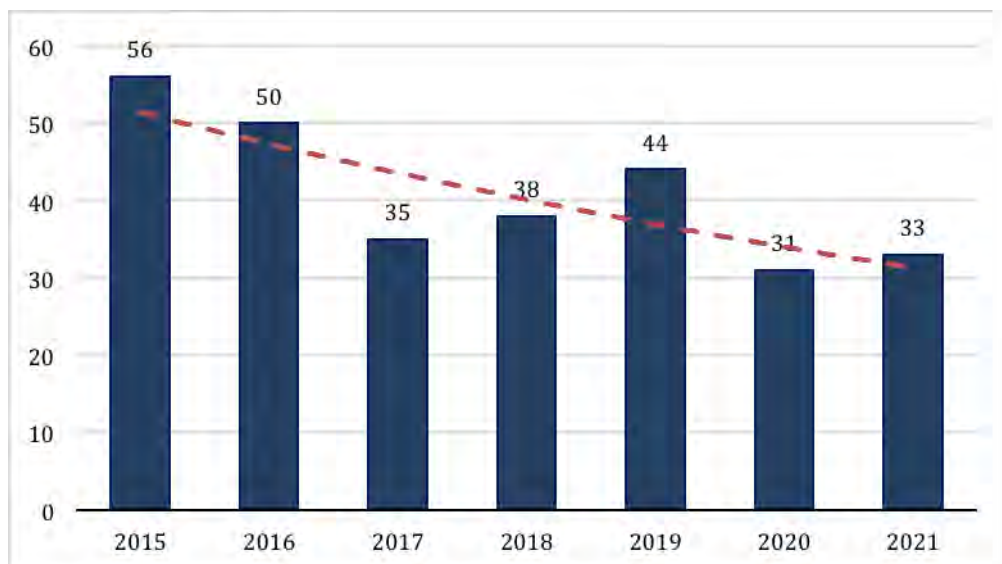


Figure 24 : Évolution de l'utilisation annuelle de l'insulinothérapie euglycémique en France de 2015 à 2021

## 19. N-Acétyl-cystéine

Entre 2015 et 2021, 13 555 traitements par NAC ont été réalisés. Dans 92,0% des cas, il s'agissait d'intoxication par du Paracétamol. La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 27,2 ( $\pm$  24,0 ans). 69,7% des intoxications concernaient des femmes. Les intoxications étaient volontaires dans 88,3% des cas et parmi elles, 89,6% étaient des tentatives de suicides. La gravité des intoxications était forte dans 9,2% des cas, moyenne dans 20,0% et faible dans 45,1% des cas. L'évolution était majoritairement favorable avec une guérison dans 76,6% et un taux de décès de 0,8% (Tableau 22).

**Tableau 22 : Utilisation de la N-Acétyl-cystéine (NAC) en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=13 555)**

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen $\pm$ écart-type en années	27,2 ans	$\pm$ 24,0 ans
Femmes, %, N	69,7	9448
Hommes, %, N	29,9	4056
In utero, %, N	0,3	44
Inconnu, %, N	0,1	7
<b>Indications de la NAC</b>		
	%	N
Paracétamol	92,0	12474
Champignon	3,0	406
Responsables de syndrome phalloïdien	29,6	120
<i>Amanite phalloïde</i>	80,0	96
<i>Amanite vireuse</i>	0,8	1
<i>Lépiote de josserand</i>	4,2	5
<i>Lépiote brun incarnat</i>	15,0	18
Champignon autre	70,4	286
Drogue	0,2	31
<i>Cocaïne</i>	22,6	7
<i>Drogues en association</i>	16,1	5
<i>Cannabis</i>	12,9	4
<i>Drogue non précisé</i>	12,9	4
<i>3-méthylcathinone</i>	9,7	3
<i>Amphétamine</i>	6,5	2
<i>Crack</i>	6,5	2
<i>MDMA</i>	6,5	2
<i>GHB</i>	3,2	1
<i>Héroïne</i>	3,2	1
Produit phytosanitaire	0,2	24
<i>Paraquat</i>	91,7	22
<i>Rodenticide non précisé</i>	8,3	2
Tétrachlorure de carbone	0,02	2
Inconnue	4,6	618
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		
	%	N
Accidentelle	11,1	1503
<i>Défaut de perception du risque</i>	34,2	514
<i>Erreur thérapeutique</i>	27,9	420

<i>Accident thérapeutique</i>	4,9	73
<i>Accident autre</i>	32,2	484
<i>Déconditionnement</i>	0,8	12
Volontaire	88,3	11968
<i>Suicide</i>	89,6	10721
<i>Mésusage ou surdosage</i>	7,0	841
<i>Volontaire autre ou indéterminée</i>	2,6	315
<i>Toxicomanie</i>	0,6	67
<i>Soumission chimique</i>	0,2	18
<i>Terrorisme</i>	0,03	3
<i>Criminel / Acte de malveillance</i>	0,03	3
Indéterminée	0,5	72
Non renseignée	0,1	12
<b>Gravité de l'intoxication</b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Nulle	24,1	3268
Faible	45,1	6120
Moyenne	20,0	2713
Forte	9,2	1246
Indéterminable	0,9	121
Non renseignée	0,6	87
<b>Evolution de l'intoxication</b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Guérison	76,6	10385
Séquelles	0,6	75
Décès	0,8	111
Inconnue	21,4	2904
Non renseignée	0,6	80

L'utilisation annuelle de la NAC variait de 1885 utilisations en 2015 à 1953 en 2021 avec un pic à 2194 utilisations en 2017 (Figure 25).

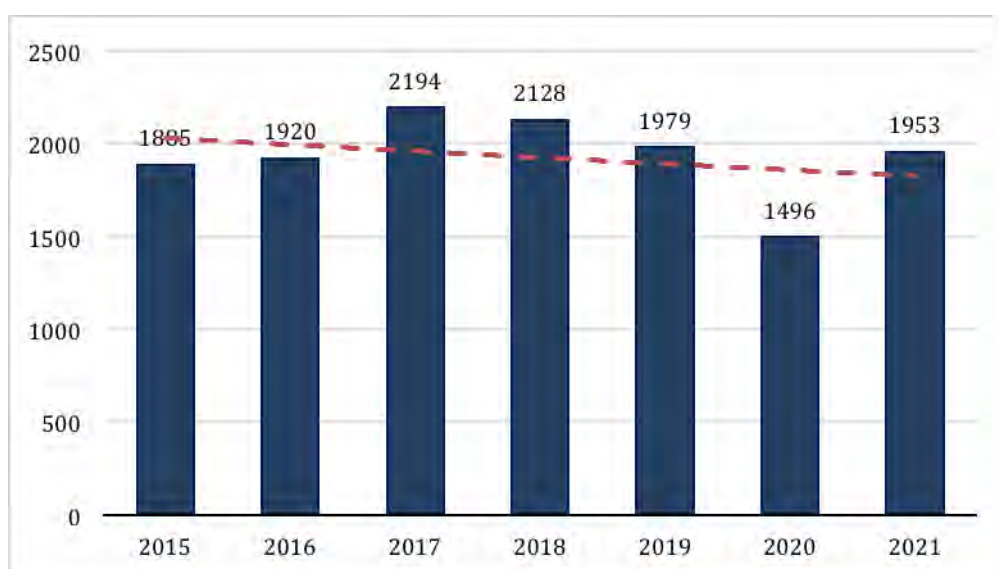


Figure 25 : Évolution de l'utilisation annuelle de la NAC en France de 2015 à 2021

## 20. Naloxone

Entre 2015 et 2021, 1740 traitements par naloxone ont été réalisés. Dans 77,0% des cas, il s'agissait d'intoxication avec au moins un médicament de la famille des opiacés et 3,8% concernaient des drogues dont 47,7% des cas étaient représentés par l'héroïne. La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 37,0 ( $\pm$  21,9 ans). 51,5% des intoxications concernaient des hommes. Les intoxications étaient volontaires dans 82,1% des cas et parmi elles, 66,7% étaient des tentatives de suicides et 21,2% résultaient d'une toxicomanie. La gravité des intoxications était forte dans 37,2% des cas, moyenne dans 37,7% et faible dans 21,3% des cas. L'évolution était majoritairement favorable avec une guérison dans 84,0% et un taux de décès de 1,6% (Tableau 23).

**Tableau 23 : Utilisation de la Naloxone en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=1740)**

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen $\pm$ écart-type en années	37,0 ans	$\pm$ 21,9 ans
Femmes, %, N	48,2	839
Hommes, %, N	51,5	896
In utero, %, N	0,2	3
Inconnu, %, N	0,1	2
<b>Indications de la Naloxone</b>		
	<b>%</b>	<b>N</b>
Opiacés	77,0	1339
<i>Morphine</i>	22,8	305
<i>Tramadol</i>	20,8	279
<i>Méthadone</i>	20,3	272
<i>Oxycodone</i>	8,4	112
<i>Codéine</i>	5,8	77
<i>Buprénorphine</i>	5,6	75
<i>Opiacés en association</i>	4,4	59
<i>Opiacés non précisé</i>	3,5	47
<i>Fentanyl</i>	2,4	32
<i>Paracétamol associé à la codéine</i>	1,6	21
<i>Poudre d'opium</i>	1,5	20
<i>Paracétamol / opium / tramadol</i>	0,9	12
<i>Paracétamol associé au tramadol</i>	0,9	12
<i>Nalbuphine</i>	0,8	11
<i>Sufentanil</i>	0,3	4
<i>Pholcodine</i>	0,07	1
Drogue	3,8	66
<i>Héroïne</i>	48,5	32
Autres drogues	51,5	34
<i>GHB</i>	23,5	8
<i>Cannabis</i>	20,6	7
<i>Drogues associées</i>	17,6	6
<i>Cocaïne</i>	8,8	3
<i>Crack</i>	5,8	2
<i>GBL</i>	5,8	2
<i>MDMA</i>	5,8	2

<i>Drogue non précisée</i>	5,8	2
<i>Amphétamine</i>	2,9	1
<i>3-méthylcathinone</i>	2,9	1
Inconnue	19,3	335
<b><i>Circonstances de l'intoxication</i></b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Accidentelle	14,2	247
<i>Défaut de perception du risque</i>	34,8	86
<i>Erreur thérapeutique</i>	32,8	81
<i>Accident thérapeutique</i>	23,1	57
<i>Accident autre ou indéterminé</i>	8,1	20
<i>Déconditionnement</i>	1,2	3
Volontaire	82,1	1428
<i>Suicide</i>	66,7	952
<i>Toxicomanie</i>	21,2	301
<i>Mésusage ou surdosage</i>	6,8	97
<i>Volontaire autre ou indéterminée</i>	5,0	72
<i>Criminel / Acte de malveillance</i>	0,4	5
<i>Soumission chimique</i>	0,1	1
Indéterminée	3,4	59
Non renseignée	0,3	6
<b><i>Gravité de l'intoxication</i></b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Nulle	2,9	51
Faible	21,3	370
Moyenne	37,7	656
Forte	37,2	647
Indéterminable	0,4	7
Non renseignée	0,5	9
<b><i>Evolution de l'intoxication</i></b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Guérison	84,0	1462
Séquelles	0,6	11
Décès	1,6	27
Inconnue	13,4	233
Non renseignée	0,4	7

L'utilisation annuelle de la Naloxone décroît entre 2015 et 2021. Elle connaît une forte croissance entre 2015 et 2017 (+45,2%) puis se stabilise en 2018 et 2019 (respectivement 236 puis 227 utilisations) puis décroît en 2020 où l'utilisation a été la plus basse avec 173 utilisations (Figure 26).

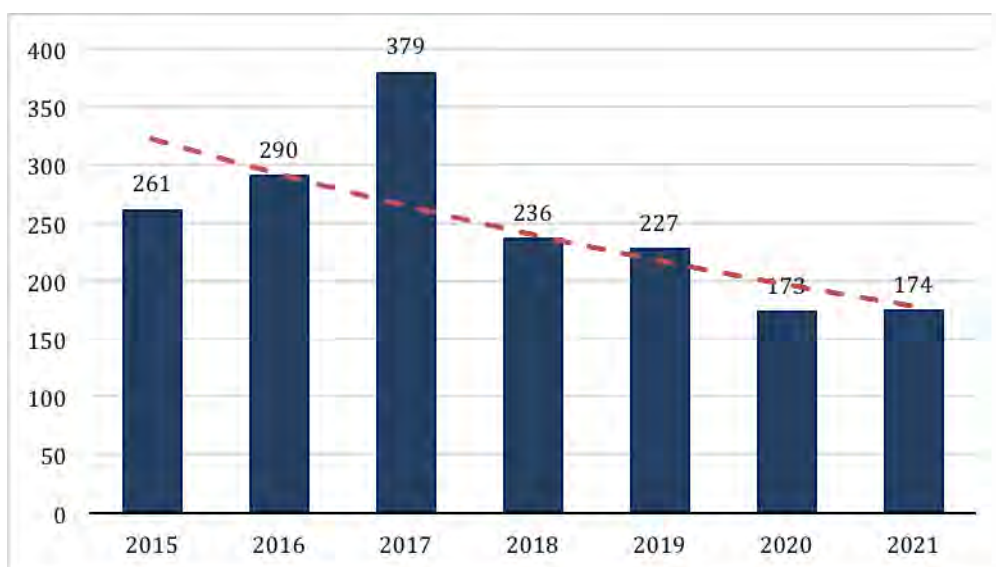


Figure 26 : Évolution de l'utilisation annuelle de la Naloxone en France de 2015 à 2021

## 21. Octréotide

Entre 2015 et 2021, 61 traitements par octréotide ont été réalisés. Dans 58,1% des cas, il s'agissait d'intoxication avec au moins un médicament de la famille des sulfamides hypoglycémiant. 34,4% des cas étaient représentés par d'autres classes médicamenteuses.

La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 40,3 ( $\pm$  26,2 ans). 52,5% des intoxications concernaient des femmes. Les intoxications étaient volontaires dans 67,2% des cas et parmi elles, 92,7% étaient des tentatives de suicides.

La gravité des intoxications était forte dans 34,4% des cas, moyenne dans 32,8% et faible dans 19,7% des cas. L'évolution était inconnue dans 18,0% des cas et on trouvait une guérison dans 75,4% des cas. Le taux de décès était de 3,3% (Tableau 24).

Tableau 24 : Utilisation de l'octréotide en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=61)

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen $\pm$ écart-type en années	40,3 ans	$\pm$ 26,2 ans
Femmes, %, N	52,5	32
Hommes, %, N	47,5	29
<b>Indications de l'octréotide</b>		
	%	N
Sulfamide hypoglycémiant	59,0	36
<i>Gliclazide (Diamicron®)</i>	52,8	19
<i>Glimépiride (Amarel®)</i>	30,6	11
<i>Glibenclamide (Daonil®)</i>	16,7	6
Autre(s) médicament(s) seul ou en association	34,4	21
Produit chimique	1,6	1
Inconnue	4,9	3
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		
	%	N
Accidentelle	23,0	14
<i>Défaut de perception du risque</i>	71,4	10



<i>Accident thérapeutique</i>	21,4	3
<i>Erreur thérapeutique</i>	7,1	1
Volontaire	67,2	41
<i>Suicide</i>	92,7	38
<i>Volontaire autre ou indéterminée</i>	4,9	2
<i>Mésusage ou surdosage</i>	2,4	1
Indéterminée	9,8	6
<b>Gravité de l'intoxication</b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Nulle	13,1	8
Faible	19,7	12
Moyenne	32,8	20
Forte	34,4	21
<b>Evolution de l'intoxication</b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Guérison	75,4	46
Séquelles	3,3	2
Décès	3,3	2
Inconnue	18,0	11

L'utilisation annuelle de l'octréotide décroît entre 2015 et 2021 (-69,2%) avec deux pics annuels à 13 utilisations en 2015 puis en 2017 (Figure 27).

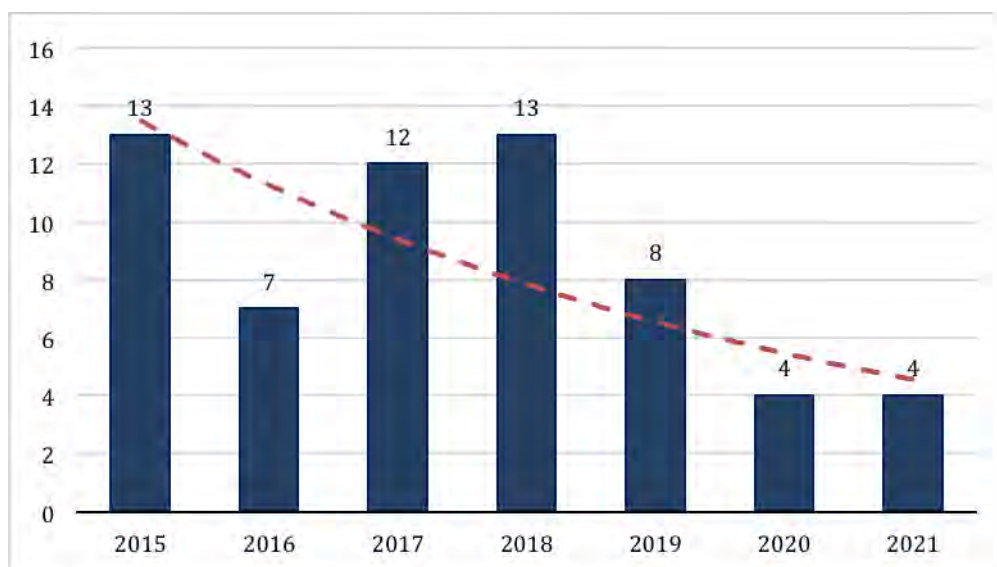


Figure 27 : Évolution de l'utilisation annuelle de l'octréotide en France de 2015 à 2021

## 22. Physostigmine (Anticholium®)

Entre 2015 et 2021, 51 traitements par physostigmine ont été réalisés. Dans 74,5% des cas, il s'agissait d'intoxication avec au moins un médicament ayant des propriétés anticholinergiques : la famille des antiparkinsoniens anticholinergiques était la plus représentée avec 65,8% des cas. La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 36,2 ( $\pm$  23,8 ans). 54,9% des intoxications concernaient des femmes. Les intoxications étaient volontaires dans 60,8% des cas et parmi elles, 74,2% étaient des tentatives de suicides. La gravité des intoxications était forte dans 11,8% des cas, moyenne dans 76,5% et faible dans

7,8% des cas. L'évolution était majoritairement favorable avec une guérison dans 92,2%. Aucun décès n'a été recensé sur la période (Tableau 25).

**Tableau 25: Utilisation de la physostigmine en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=51)**

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen ± écart-type en années	36,2 ans	± 23,8 ans
Femmes, %, N	54,9	28
Hommes, %, N	45,1	23
<b>Indications de la physostigmine</b>		
	<b>%</b>	<b>N</b>
Médicament avec propriétés anticholinergiques	74,5	38
<i>Antiparkinsonien anticholinergique</i>	65,8	25
<i>Antihistaminique anticholinergique</i>	5,3	2
<i>Antispasmodique anticholinergique</i>	10,4	4
<i>Scopolamine</i>	13,2	5
<i>Atropine</i>	5,3	2
Plantes avec propriétés anticholinergiques	17,5	9
<i>Datura</i>	88,9	8
<i>Belladone</i>	11,1	1
Champignon non identifié	2,0	1
Drogue	2,0	1
Autre	2,0	1
Inconnue	2,0	1
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		
	<b>%</b>	<b>N</b>
Accidentelle	33,3	17
<i>Accident autre</i>	41,2	7
<i>Accident thérapeutique</i>	23,5	4
<i>Défaut de perception du risque</i>	17,6	3
<i>Erreur thérapeutique</i>	17,6	3
Volontaire	60,8	31
<i>Suicide</i>	74,2	23
<i>Toxicomanie</i>	12,9	4
<i>Volontaire autre ou indéterminée</i>	9,7	3
<i>Mésusage ou surdosage</i>	3,2	1
Indéterminée	5,9	3
<b>Gravité de l'intoxication</b>		
	<b>%</b>	<b>N</b>
Nulle	2,0	1
Faible	7,8	4
Moyenne	76,5	39
Forte	11,8	6
Non renseignée	2,0	1
<b>Evolution de l'intoxication</b>		
	<b>%</b>	<b>N</b>
Guérison	92,2	47
Inconnue	7,8	4

L'utilisation annuelle de la physostigmine décroît entre 2015 et 2021 (-63,6%) avec un pic à 14 utilisations en 2017 (Figure 28).

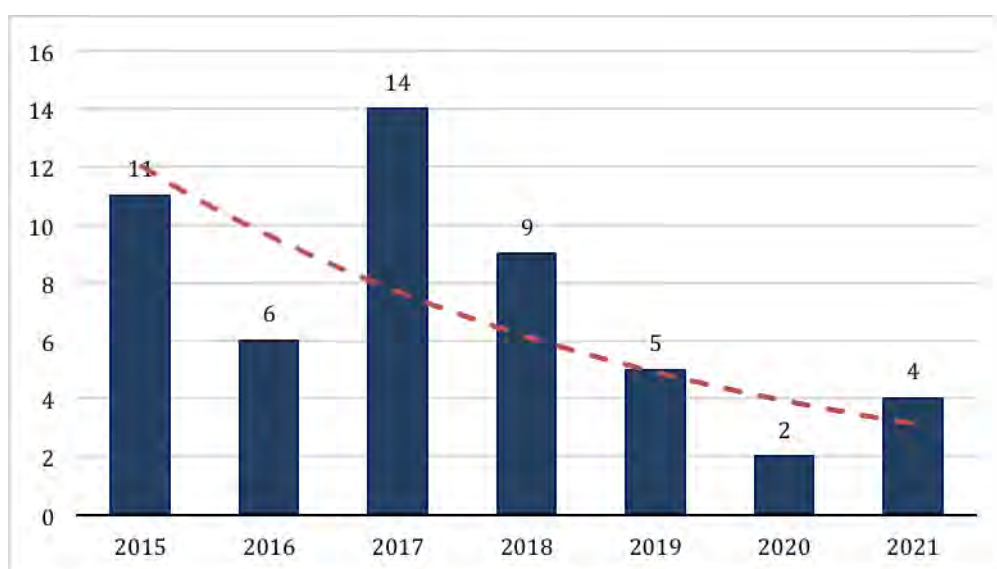


Figure 28 : Évolution de l'utilisation annuelle de la physostigmine en France de 2015 à 2021

### 23. Protamine

Entre 2015 et 2021, 33 traitements par protamine ont été réalisés. Dans la totalité des cas, il s'agissait d'intoxication impliquant de l'héparine (HNF, HBPM ou héparinoïde). La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 46,3 ( $\pm$  34,2 ans). 57,6% des intoxications concernaient des femmes. Les intoxications étaient accidentelles dans 78,8% des cas et parmi elles, 57,7% étaient des erreurs thérapeutiques. La gravité des intoxications était forte dans 27,3% des cas, moyenne dans 12,1% et faible dans 21,2% des cas. L'évolution était inconnue dans 12,1% des cas et une guérison était retrouvée dans 69,7% des cas. Le taux de décès était de 15,2% (Tableau 26).

Tableau 26 : Utilisation de la protamine en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=33)

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen $\pm$ écart-type en années	46,3 ans	$\pm$ 34,2 ans
Femmes, %, N	57,6	19
Hommes, %, N	42,4	14
<b>Indications de la protamine</b>		
	%	N
Héparine	100,0	33
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		
	%	N
Accidentelle	78,8	26
<i>Défaut de perception du risque, % (N)</i>	<i>11,5</i>	<i>3</i>
<i>Erreur thérapeutique</i>	<i>57,7</i>	<i>15</i>
<i>Accident thérapeutique</i>	<i>26,9</i>	<i>7</i>
<i>Accident autre</i>	<i>3,8</i>	<i>1</i>
Volontaire, % (N)	18,2	6
<i>Suicide</i>	<i>100,0</i>	<i>6</i>
Indéterminée, % (N)	3,0	1

<i>Gravité de l'intoxication</i>	%	N
Nulle	33,3	11
Faible	21,2	7
Moyenne	12,1	4
Forte	27,3	9
Indéterminable	3,0	1
Non renseignée	3,0	1
<i>Evolution de l'intoxication</i>	%	N
Guérison	69,7	23
Séquelles	3,0	1
Décès	15,2	5
Inconnue	12,1	4

L'utilisation annuelle de la protamine variait de 6 cas en 2015 à 1 cas en 2021, avec un pic annuel à 10 utilisations en 2019 (Figure 29).

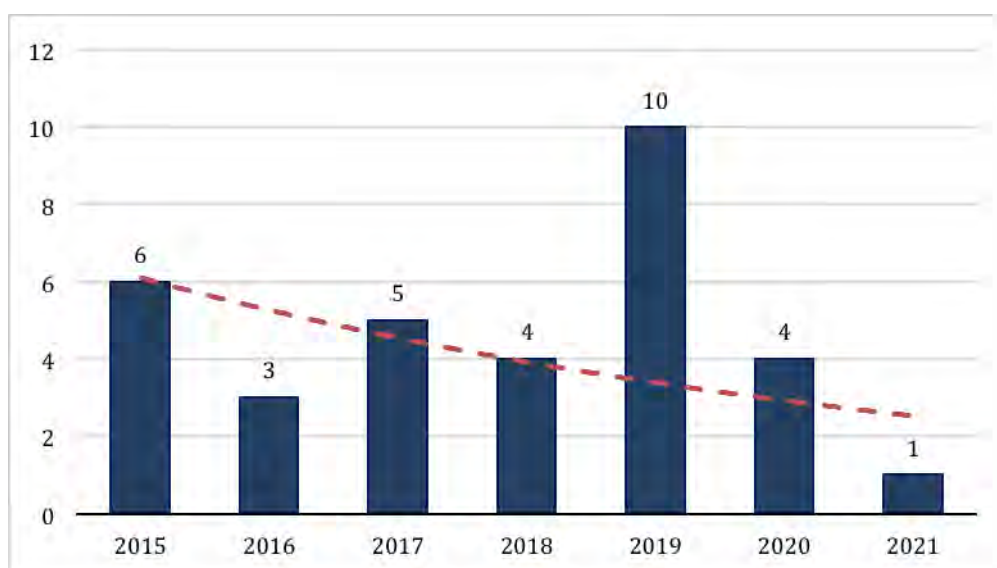


Figure 29 : Évolution de l'utilisation annuelle de la protamine en France de 2015 à 2021

## 24. Sels de calcium

Entre 2015 et 2021, 85 traitements par sels de calcium ont été réalisés. Dans 61,2% des cas, il s'agissait d'intoxication par au moins médicament de la classe des inhibiteurs calciques. La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 51,7 ( $\pm$  21,5 ans) et 51,8% des intoxications concernaient des femmes. Les intoxications étaient volontaires dans 80,0% des cas et parmi elles, 91,2% étaient des tentatives de suicides.

La gravité des intoxications était forte dans 75,3% des cas, moyenne dans 14,1% et faible dans 9,4% des cas. L'évolution était majoritairement favorable avec une guérison dans 82,4%. Le taux de décès était de 10,6% (Tableau 27).

**Tableau 27 : Utilisation des sels de calcium en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=85)**

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen ± écart-type en années	51,7 ans	± 21,5 ans
Femmes, %, N	51,8	44
Hommes, %, N	48,2	41
<b>Indications des sels de calcium</b>		
	%	N
Inhibiteur calcique	61,2	52
<i>Dihydropyridines</i>	65,4	34
<i>Vérapamil et/ou diltiazem</i>	34,6	18
Médicament autre seul ou en association	24,7	21
Acide oxalique	3,5	3
Produit chimique	3,5	3
Animal	2,4	2
Drogue	2,4	2
Botulisme	1,2	1
Produit phytosanitaire	1,2	1
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		
	%	N
Accidentelle	17,6	15
<i>Erreur thérapeutique</i>	13,3	2
<i>Accident thérapeutique</i>	33,3	5
<i>Accident autre</i>	46,7	7
<i>Déconditionnement</i>	6,7	1
Volontaire	80,0	68
<i>Suicide</i>	91,2	62
<i>Volontaire autre ou indéterminée</i>	4,4	3
<i>Mésusage ou surdosage</i>	1,5	6
<i>Toxicomanie</i>	2,9	2
Indéterminée	2,4	2
<b>Gravité de l'intoxication</b>		
	%	N
Null	1,2	1
Faible	9,4	8
Moyenne	14,1	12
Forte	75,3	64
<b>Evolution de l'intoxication</b>		
	%	N
Guérison	82,4	70
Séquelles	1,2	1
Décès	10,6	9
Inconnue	5,9	5

Pendant la période de l'étude, l'utilisation des sels de calcium a été croissante entre 2019 et 2021 en passant de 4 à 48 utilisations (Figure 30)

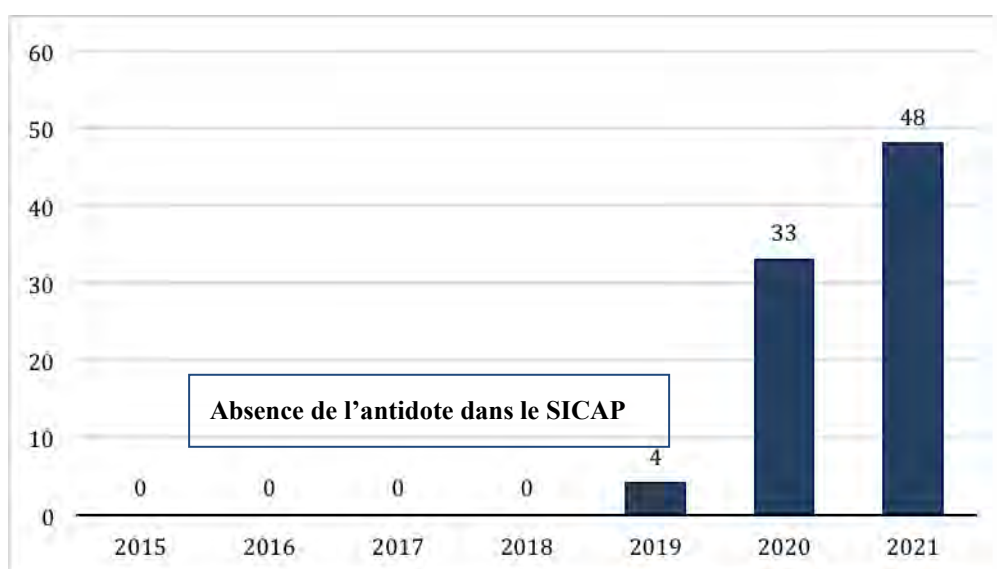


Figure 30 : Évolution de l'utilisation annuelle des sels de calcium en France de 2015 à 2021

## 25. Vitamine K1

Entre 2015 et 2021, 871 traitements par vitamine K1 ont été réalisés. Dans 38,7% des cas, il s'agissait d'intoxication par un rodenticide et dans 35,7% des cas un AVK était impliqué. La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de 42,7 ( $\pm$  29,8 ans). 50,2% des intoxications concernaient des hommes. Les intoxications étaient volontaires dans 65,3% des cas et parmi elles, 90,9% étaient des tentatives de suicides. La gravité des intoxications était forte dans 17,7% des cas, moyenne dans 23,3% et faible dans 23,4% des cas. L'évolution était inconnue dans 26,9% des cas et 70,4% des cas évoluaient vers une guérison. Le taux de décès était de 1,4% (Tableau 28)

Tableau 28 : Utilisation de la vitamine K1 en France à partir des données des Centres Antipoison entre 2015 et 2021 (N=871)

<b>Caractéristiques de la population</b>		
Âge moyen $\pm$ écart-type en années	42,7 ans	$\pm$ 29,8 ans
Femmes, %, N	48,8	425
Hommes, %, N	50,2	437
Inconnu, %, N	0,9	8
In utero, %, N	0,1	1
<b>Indications de la Vitamine K1</b>		
	%	N
Rodenticide	38,7	337
Anti vitamine K (AVK)	35,2	307
Anticoagulants oraux directs (AOD)	0,8	7
Héparine	0,2	2
Inconnue	25,0	218
<b>Circonstances de l'intoxication</b>		
	%	N
Accidentelle	31,7	276
<i>Défaut de perception du risque</i>		54,3
		150

<i>Erreur thérapeutique</i>	11,6	32
<i>Accident thérapeutique</i>	18,8	52
<i>Accident autre ou indéterminée</i>	13,4	37
<i>Déconditionnement</i>	1,8	5
Volontaire	65,3	569
<i>Suicide</i>	90,9	517
<i>Volontaire autre ou indéterminée</i>	2,6	15
<i>Mésusage ou surdosage</i>	3,7	21
<i>Criminel / Acte de malveillance</i>	1,6	9
<i>Toxicomanie</i>	1,1	6
<i>Soumission chimique</i>	0,2	1
Indéterminée	2,9	25
Non renseigné	0,1	1
<b>Gravité de l'intoxication</b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Nulle	33,2	289
Faible	23,4	204
Moyenne	23,3	203
Forte	17,7	154
Indéterminable	2,1	18
Non renseignée	0,3	3
<b>Evolution de l'intoxication</b>	<b>%</b>	<b>N</b>
Guérison	70,4	613
Séquelles	0,9	8
Décès	1,4	12
Inconnue	26,9	234
Non renseignée	0,5	4

L'utilisation annuelle de la vitamine K1 décroît entre 2015 et 2021 (-67,1%) (Figure 31).

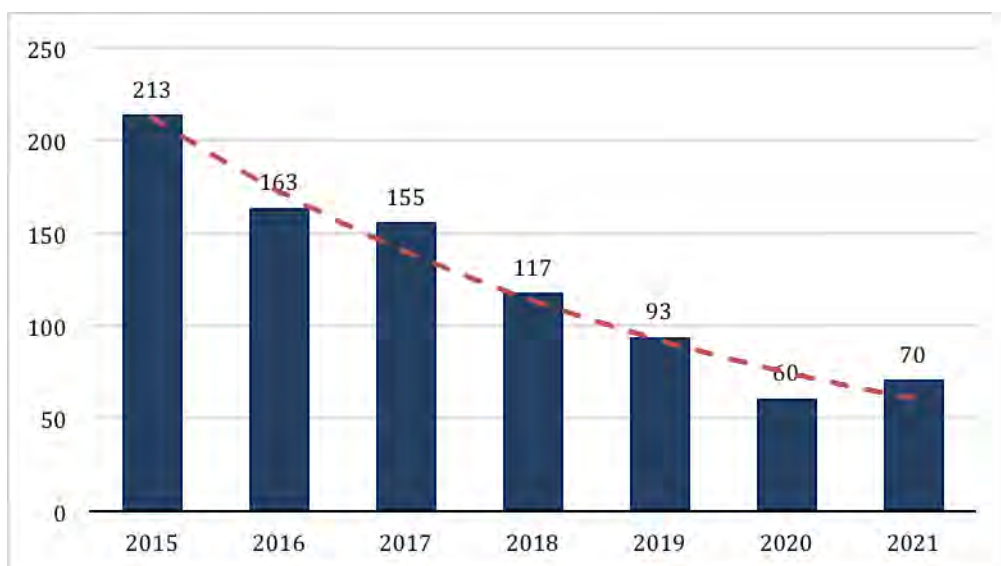


Figure 31 : Évolution de l'utilisation annuelle de la vitamine K1 en France de 2015 à 2021

## V. Discussion

---

Notre travail, basé sur une étude rétrospective (2015-2021) des cas d'intoxications ayant nécessité l'administration d'un antidote enregistrés par les CAP français, permet de dresser le panorama global de l'utilisation de ces antidotes.

### A. Caractéristiques de la population

Dans notre étude, les intoxications touchaient en majorité les femmes (59,6%). Une prédominance féminine a également retrouvé dans les rapports d'activité des CAP belges où elles représentaient 52,5% des exposés en 2021 et Suisse (59,8% en 2020) (65) (66).

En ce qui concerne la moyenne d'âge, nos résultats diffèrent avec ceux retrouvés dans la littérature où les enfants étaient les plus touchés : la classe des 0-4 ans représentait 43,7% des cas dans une étude épidémiologique analysant les intoxications aiguës (67). Par ailleurs, dans des études à partir des données des CAP français, la classe des 1-4 ans représentait 36% des exposés (33) et 46,3% des cas (31).

En ce qui concerne les circonstances d'intoxications, notre étude montre une nette prédominance des intoxications volontaires (77,5%) contrairement à celles signalées par le CAP de Paris entre 2010 et 2011 où les intoxications accidentelles sont les plus représentées avec 86,4% (68).

Ceci peut s'expliquer le fait que nous avons analysé uniquement les intoxications pour lesquelles un antidote a été administré.

Concernant la gravité des intoxications, notre étude montre des intoxications de gravité faible (35,1%), moyenne (27,1%) à forte (19,6%) ce qui diffère du rapport d'activité des centres antipoison suisses de 2020 (66) où la gravité était différente à notre étude : faible dans 55,7% des cas, moyenne dans 21,2% des cas et grave dans 7,2% des cas.

Pour les intoxications de gravité sévère, aux États-Unis, le rapport annuel de 2021 des centres antipoison montre que les expositions ayant des conséquences graves (modérées, sévères ou mortelles) ont augmenté de 4,6% depuis 2000. D'autre part, les intoxications volontaires, qui sont majoritaires dans notre étude, ont pu augmenter la part de gravité globale comme le suggère le rapport des CAP américains (7,8% des expositions volontaires était de gravité majeure contre seulement 0,28% des expositions accidentelles) (10).

1 patient sur 5 a donc présenté une intoxication de gravité forte dans notre étude ce qui est cohérent avec le fait que nous n'avons analysé que les cas pour lesquels un antidote avait été donné. Malgré cette gravité forte, le taux de décès était faible (1,7%). L'hypothèse avancée pour expliquer cette tendance est une efficacité des antidotes.

Dans notre étude, 77,1% des cas ont évolué vers une guérison ce qui montre qu'un traitement spécifique antidotique permet une amélioration du pronostic vital comme le rapporte également une étude sur les antidotes (69).

### B. Une tendance à la baisse de l'utilisation des antidotes en France

Dans notre étude, on remarque une baisse globale de l'utilisation des antidotes au fil des années (Figure 5). Cette diminution est sans doute liée aux recommandations qui évoluent.



L'utilisation de la vitamine K1 par exemple, utilisée dans les surdosages en AVK, connaît une baisse importante avec -67% d'utilisations entre 2015 et 2021. En effet, les AOD sont depuis 2018 prescrits au même rang que les AVK ; ces derniers sont donc moins utilisés dans certaines indications (70). De même, l'initiation de traitement par Préviscan® est désormais interdite (71), on suppose qu'il y a donc moins de prescription des AVK donc moins d'intoxications et moins d'utilisation de vitamine K.

On remarque que l'année 2020 se distingue des autres. La consommation en antidotes a été moins importante que sur l'ensemble des autres années de notre étude. Ceci peut s'expliquer par l'instauration d'un confinement national en France à partir de Mars 2020 et ainsi d'une baisse d'accès aux structures de soins. Celle-ci a sûrement impacté le nombre d'intoxications et ainsi l'utilisation des antidotes.

Les expositions signalées aux centres antipoison français en 2020 ont été comparées à celles des années 2018 et 2019, le nombre d'expositions a augmenté de 5,6% (72). Cependant, leur profil était différent en 2020 avec des expositions plutôt asymptomatiques et de sévérité moindre parmi celles qui étaient symptomatiques.

Ces expositions avec des profils de gravité moindre laissent à penser que la prise en charge reposait sur des traitements symptomatiques sans avoir recours à l'administration d'un antidote.

Une seconde étude menée entre Janvier 2018 et Mai 2022 s'est intéressée aux appels reçus pour tentative de suicide dans les centres antipoison français (73). Elle fait ressortir une diminution significative du nombre d'appels pour tentative de suicide entre janvier 2018 et novembre 2020. Cette même période, particulièrement l'année 2020 est celle où nous avons constaté une diminution de l'utilisation des antidotes par les CAP. Nous ne pouvons pas conclure quant à un lien entre la baisse des IMV et celle de l'utilisation des antidotes mais cela reste une hypothèse. En effet, l'usage de médicaments dans les tentatives de suicide est fréquent, ces suicides étant moins nombreux dans l'étude, le taux d'IMV l'était probablement aussi. Les antidotes ciblant dans la grande majorité des médicaments, ont pu être moins utilisés sur la période étudiée.

Les recommandations qui évoluent et la pandémie COVID-19 peuvent être des hypothèses quant à la baisse observée de l'utilisation des antidotes.

Avant de s'intéresser à l'utilisation des antidotes dans notre étude, il est important de rappeler que les cas collectés par les CAP correspondent à des appels reçus dans le cadre de leur mission de soins et de « Réponse téléphonique à l'urgence », pour un conseil médical et/ou une expertise toxicologique. D'autres personnes ont pu recevoir un antidote sans qu'un CAP ne soit sollicité.

Les cas collectés dans notre étude ne sont donc pas représentatifs des intoxications et ne sont pas exhaustifs pour celles nécessitant l'administration d'un antidote.

### **C. Les antidotes**

Si on s'intéresse à l'évolution de l'utilisation des antidotes, trois antidotes se démarquent en terme d'utilisation : la NAC (13 555), le flumazénil (3012) et la naloxone (1740).

Ces trois antidotes sont utilisés dans le cadre de prise en charge d'intoxications très courantes : le paracétamol pour la NAC, les benzodiazépines pour le flumazénil et les opiacés pour la naloxone. En effet, le paracétamol et les benzodiazépines sont accessibles facilement car très prescrits. Pour la naloxone, il n'y a pas que les médicaments mais aussi les drogues. Aussi, le flumazénil et la naloxone sont utilisés à la fois pour les comas calmes avec baisse de

la fréquence respiratoire et comme tests diagnostics sans forcément connaître la cause du coma.

Cela implique que les CAP ne sont pas systématiquement appelés par les services d'urgences ou de réanimation par exemple qui connaissent les prises en charge, ainsi le nombre est largement sous-estimé

Le recours à ces trois antidotes, utilisés pour traiter notamment des intoxications médicamenteuses, est en accord avec la littérature qui a montré que les spécialités pharmaceutiques sont les plus fréquemment impliquées toutes circonstances confondues (31) (32) (33). Dans une étude portant sur 12 services de réanimation parisiens entre 1997 et 2008, 70% résultaient d'une intoxication médicamenteuse (74).

Dans le rapport des CAP américains de 2021, la NAC et la naloxone ont été utilisées presque à part égale (respectivement 31286 (intraveineuse et per os) et 28050). Quant au flumazénil, il a été rapporté 971 utilisations (10). Cette utilisation importante de naloxone faite suite à la « crise des opioïdes » que vivent les États-Unis depuis les années 2000, ce fléau est observé aussi en France comme le montre une étude menée par le CAP de Paris mais dans une moindre mesure (75).

### **N-acétylcystéine**

De manière non exhaustive, on remarque que l'utilisation de la N-Acétyl-Cystéine qui restait stable jusque 2019, connaît une diminution entre 2019 et 2020 (-24%).

Cela peut s'expliquer par une diminution des intoxications au paracétamol sur cette période. Le paracétamol était jusque fin 2019 une molécule facile d'accès dans les pharmacies d'officine. En effet, son prix bas incite la population à s'auto-médiquer plutôt qu'à payer une consultation chez un médecin généraliste (76). Pour limiter cette consommation non contrôlée, l'ANSM a publié un arrêté le 17 Décembre 2019 afin que le Paracétamol soit rangé derrière le comptoir. Ainsi, depuis le 15 Janvier 2020, les spécialités à base de Paracétamol, Ibuprofène et Aspirine ne peuvent plus être disponibles en accès libre dans les pharmacies. Par ailleurs, depuis Juillet 2019, l'ANSM a demandé aux laboratoires d'inscrire des messages d'alerte sur les boîtes de médicament contenant du Paracétamol dans le but de sensibiliser les patients au risque de toxicité hépatique en cas de surdosage (77).

Notre étude montre une utilisation majoritaire de la NAC dans les intoxications au Paracétamol (92%), dans un contexte d'exposition volontaire (88,3%) dont 89,6% sont des tentatives de suicide. Ce résultat est en accord l'étude réalisée par les CAP français de 2006 qui retrouvait le paracétamol comme molécule la plus fréquemment impliquée dans les intoxications volontaires (31).

Le paracétamol étant un toxique lésionnel, la NAC doit être administrée le plus rapidement possible avant l'atteinte organique (78).

Par ailleurs, la NAC a été utilisée dans 3% des cas lors d'une intoxication impliquant un champignon dont 80% pour une amanite phalloïde. La NAC est le traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans l'intoxication par amanite phalloïde en association avec le Légalon-Sil® (79).

Son utilisation dans le cadre d'intoxication au paraquat, herbicide pourtant interdit depuis 2007 en France, et dans le cadre de toxicomanies, pouvant entraîner des hépatites toxiques sont en accord avec des études qui ont montré son rôle majeur dans l'inversion du processus de stress oxydatif (80).

Enfin, la majorité des intoxications retrouvées étaient de gravité faible (45,1%) et l'évolution très favorable puisque le taux de guérison était de 76,6% et le taux de décès de 0,8%. Ces

résultats sont en accord avec une revue systématique qui a montré que la NAC est un antidote sûr, améliorant la survie, prévenant l'hépatotoxicité et notamment réduit le risque de transplantation des patients intoxiqués (81).

### **Flumazénil**

Son utilisation depuis 2015 a presque diminué de moitié (-49%). Ce résultat est en accord avec l'étude du CAP de Marseille (33) où le nombre d'exposés aux anxiolytiques et hypnotiques baisse de 40% entre 2002 et 2012 ainsi que le travail de Laure Pouget qui a montré une nette diminution du taux d'admission aux urgences pour des intoxications aux benzodiazépines entre 2013 et 2018 au CHU de Nice (82).

Dans notre étude, il est utilisé dans la grande majorité des cas (88,8%) pour une intoxication aux benzodiazépine et/ou apparenté et ce, dans le cadre d'une conduite suicidaire dans 91,9% des cas. L'étude des intoxications signalées aux CAP français en 2006 (31) a également rapporté que sur les 15 médicaments les plus fréquemment impliqués dans les intoxications volontaires, 8 étaient des benzodiazépines ou apparenté.

La gravité des intoxications était majoritairement moyenne à forte (respectivement dans 39,9% et 30,7% des cas). Cela est en accord avec une étude menée au CHU de Nice qui s'est également intéressée aux admissions en réanimation où les benzodiazépines ne représentaient que 2,4% des cas (82). Par ailleurs, 82,6% des cas de notre étude évoluent vers la guérison, sans doute grâce à la généralisation de l'utilisation du flumazénil ; cet antidote agit de manière efficace contre les troubles de la conscience induits par les benzodiazépines sans entraîner d'effets secondaires majeurs (83).

### **Naloxone**

Malgré une hausse de son utilisation rapportée entre 2015 et 2017 (+45%), elle baisse depuis 2017 (-54% entre 2017 et 2021). D'ailleurs, il faut noter que la consommation d'opioïdes est stable depuis plusieurs années (84), bien que non représentative de ces intoxications. De plus, une étude de l'Organisation de la Surveillance COordonnée des URgences (réseau OSCOUR) a montré une diminution de la proportion des hospitalisations dans les services d'urgences français liés à l'usage d'opioïdes entre 2010 et 2018 (85).

Le « toxidrome opioïde » associant un myosis, un trouble de la vigilance (pouvant aller jusqu'au coma) et une dépression respiratoire sont des symptômes graves causés par la consommation d'opioïdes (84). Concernant la gravité des intoxications prises en charge par naloxone dans notre étude, elle était moyenne ou forte dans 74,9% des cas. En revanche, elles évoluaient vers une guérison dans 84% des cas. En effet, l'efficacité de la naloxone dans les surdosages en opioïdes a été démontrée par des études qui suggèrent qu'elle doit être utilisée chez un patient dans le coma avec un surdosage d'opioïdes suspecté afin d'éviter l'intubation/la ventilation mécanique (78) ; de plus, son utilisation notamment en ambulatoire est associée à une amélioration du pronostic vital (86).

En effet, depuis la pandémie COVID-19 et le contexte de stress, du confinement... la DGS a appelé à renforcer l'accès à la naloxone pour les usagers à risque de surdosages d'opioïdes. Ainsi « toute personne identifiée à risque doit se voir prescrire et/ou délivrer un kit de naloxone » (87).

## **Glucagon et insulinothérapie**

Ces deux antidotes ont été majoritairement utilisés pour des intoxications aux bêtabloquants et/ou aux inhibiteurs calciques. En effet, dans les surdosages en bêtabloquant, l'administration d'insuline à haute dose (bolus intraveineux de 1,0 unité/kg suivi d'une perfusion de 0,5 à 2,0 unités/kg/h) est associée à une stabilité hémodynamique et a montré un bénéfice sur la mortalité (88). Le glucagon peut lui, être proposé comme traitement de dernière intention pour contrecarrer la bradycardie (88).

Lors d'ingestion massive d'inhibiteurs calciques, l'insuline haute dose améliore les fonctions hémodynamiques et la survie (89).

On remarque qu'ils sont associés à des intoxications de gravité forte dans la majorité des cas (51,5% pour le glucagon et 62,7% pour l'insulinothérapie). D'une part, ces résultats sont en accord avec une étude réalisée au CHU de Nice (82) dans laquelle les cardiotropes sont associés au taux le plus élevé d'admission en réanimation. D'autre part, les intoxications aux cardiotropes, même si elles ne représentent pas la majorité des intoxications médicamenteuses, font parti de celles dont la mortalité est la plus importante (90), notamment en réanimation où elle est de l'ordre de 10% (91).

## **Physostigmine (Anticholium®)**

Notre étude montre que, bien qu'utilisée majoritairement pour inverser les effets anticholinergiques de certaines intoxications médicamenteuses (74,5% des cas), les plantes représentent une part non négligeable des intoxications à hauteur de 17,6% des cas. Les études et rapports de cas sur l'empoisonnement aux alcaloïdes de la belladone sont rares mais suggèrent un syndrome anticholinergique pouvant aller jusqu'au coma et dans lequel la physostigmine est alors indiquée (92).

Les intoxications étaient accidentelles dans 33,3% des cas, probablement par confusion avec une autre plante. La gravité moyenne dans la majorité des cas (76,5%). Pour illustrer nos résultats, en Juillet 2020, une famille a consommé un plat cuisiné à base de feuilles de *Datura stramonium*, qui avaient été confondues avec des feuilles de tétragone cornue. Les quatre membres de la famille ont été admis en réanimation au vu de la gravité de l'intoxication, aucune n'est décédée mais l'une d'entre elles a nécessité un suivi médical *a posteriori* (93).

Dans notre étude, la physostigmine a été administrée une seule fois dans une intoxication par un champignon, probablement responsable d'un syndrome anticholinergique ; en effet l'un des critères d'octroi de l'ACC de la spécialité Anticholium® peut être l'intoxication par l'amanite panthère et l'amanite tue-mouche (94).

Les critères d'accès et le faible nombre de cas retrouvés (51 cas) font probablement état d'une méfiance et d'une méconnaissance quant à l'utilisation de cet antidote qui doit être administré avec précaution car pourvoyeur d'effets indésirables tels qu'arythmie cardiaque, bronchospasme ou convulsions.

## **Pralidoxime (Contrathion®)**

Concernant les intoxications traitées par pralidoxime, elles étaient majoritairement volontaires (77% des cas) dont la quasi-totalité étaient des tentatives de suicide (98,2%), on suppose que les patients ont donc agi en connaissance de cause. Une revue systématique sur les empoisonnements aux pesticides rapporte que ces intoxications volontaires représentent au

moins un suicide sur sept dans le monde et que leur proportion varie d'une région à l'autre (95).

On constate que la gravité de ces intoxications par pesticides était majoritairement forte dans 71,6% des cas. 9,5% de décès ont été enregistrés dans notre étude ainsi qu'un taux de guérison de 62,2%. Ces résultats sont en accord avec une étude américaine, malgré un traitement antidotique adapté le taux de mortalité reste élevé et des neuropathies retardées peuvent survenir (4,1% des cas dans notre étude présentaient des séquelles pouvant possiblement être en lien avec ce syndrome retardé) (96).

Même s'il semble que ces empoisonnements soient en baisse ces dernières années (-42% dans notre étude) grâce notamment à la mise en place de mesures pour étendre leur interdiction, ils restent un problème de santé publique.

Enfin, le pralidoxime était utilisé dans 27% des cas pour une intoxication par carbamates bien que son indication soit controversée dans les cas d'intoxications pures aux carbamates (1). Dans une autre étude sur la gestion de l'empoisonnement par pesticides, le pralidoxime est recommandé chez tous les patients symptomatiques (97).

### **Silymarine (Légalon Sil®)**

Il faut rappeler que les critères d'octroi de l'AAC pour le Légalon Sil® sont l'intoxication avérée ou suspectée à l'amanite phalloïde ou à la lépiote brune. Il peut également être utilisé dans le cadre d'intoxication à d'autres espèces produisant des amatoxines responsables du syndrome phalloïdien comme l'amanite printanière, vireuse ou la galère marginée (98) (99). Conformément à ces recommandations, notre étude retrouve dans la majorité des cas d'amanites vénéneuses, une intoxication par amanite phalloïde (82,7%). L'amanite phalloïde est responsable de plus de 90% des intoxications mortelles dues à des champignons (100), dans notre étude la gravité était forte dans 41,9% des cas mais contrebalancée par un taux de guérison élevé à 73,7%. L'utilisation du Légalon Sil® améliore nettement le taux de survie des patients intoxiqués avec un rapport bénéfice/risque est positif (98).

Par ailleurs, plus de la moitié des cas de notre étude (52,6%), l'espèce de champignon était non identifiée. D'une part, l'identification formelle de l'espèce rapportée par le patient n'est pas toujours possible rapidement. Parfois, aucune photographie du spécimen n'est disponible pour une identification formelle. D'autre part, les études s'accordent à dire que son utilisation est sans danger avec des effets indésirables minimes ce qui amène les médecins à l'administrer sur la seule connaissance de la clinique du patient.

### **Bleu de méthylène**

Son utilisation a presque doublé sur la période étudiée (+48%).

Concernant l'indication, dans presque 70% des cas, le bleu de méthylène a été administré suite à une consommation massive de poppers. La plupart étaient volontaires (77,2%) dans un cadre de toxicomanies. En effet, comme le rapporte l'observatoire français des drogues et des tendances addictives (OFDT), ces petites fioles liquides volatiles sont utilisées dans un cadre festif et représentent la 2<sup>e</sup> substance illicite la plus expérimentée (derrière le cannabis) chez les 18-64 ans (101). Parallèlement à ces usages massifs de poppers qui sont en augmentation

ces dernières années et qui sont prises en charge par les CAP, l'utilisation du bleu de méthylène évolue.

Dans notre étude, 52,4% étaient de gravité moyenne et 35,4% de gravité forte contre seulement 10,6% de gravité faible. La gravité de l'intoxication est corrélée au taux de méthémoglobine (MetHb) présent dans le sang où un taux >70% est potentiellement mortel (102).

Même si la gravité était importante, la guérison était majoritaire chez 78,5% des patients : le bleu de méthylène paraît donc sûr dans le traitement des méthémoglobinémies. Comme le montre une étude sur le traitement des méthémoglobinémies sévères, des patients ayant des taux de MetHb allant de 59,9% à 63,3%, s'était rapidement amélioré après l'administration du bleu de méthylène (103).

Une étude de cas réalisée à partir de la base de données des CAP français met en avant la dangerosité des intoxications par nitrite de sodium et rapporte que le bleu de méthylène est un antidote qui doit être disponible rapidement afin de palier l'altération hémodynamique induite par l'ingestion massive de nitrite (104).

### **Cyanokit®**

Son utilisation a largement augmenté (+117%) entre 2015 et 2021. Ces chiffres ne sont pas exhaustifs, à Toulouse par exemple, les véhicules d'interventions SMUR sont dotés de Cyanokit® et peuvent donc administrer l'antidote directement sur les lieux de l'exposition sans contacter le CAP.

Concernant les indications, dans 71,4% des cas il s'agissait d'intoxications par les fumées d'incendies. Les changements climatiques et l'augmentation des catastrophes naturelles peuvent être un argument : les experts prévoient une augmentation mondiale des incendies extrêmes pouvant atteindre 14 % à l'horizon 2030, 30 % d'ici à 2050 et 50 % d'ici à la fin du siècle (105).

Dans 15,1% des cas, l'antidote a été utilisé suite à une consommation de protoxyde d'azote. Cette consommation peut entraîner des symptômes neurologiques graves (neuropathies périphériques) à court terme mais aussi de manière persistante chez certains consommateurs chroniques.

Dans notre étude, la majorité des intoxications était de gravité forte (40,1%). Dans le rapport des CAP français de 2020, les données montrent la survenue de troubles neurologiques graves chez les consommateurs réguliers et dans plus de 20% des cas, cette consommation était associée à la prise de substances psychoactives.

Enfin, ici le nombre de décès est important puisqu'il concerne 17,5% des cas. Cependant, 53,2% des cas ont évolué vers la guérison, résultat qui nous accorde à dire que l'antidote paraît efficace même dans des intoxications gravissimes. Même si l'empoisonnement au cyanure nécessite avant tout un traitement de soutien (oxygénothérapie, réanimation cardio-pulmonaire...), la charge corporelle de cyanure doit être prise en compte et est permise par l'administration d'antidote spécifique. De plus, l'administration d'hydroxocobalamine est recommandée comme antidote de première intention, en raison de sa sécurité et de son efficacité (106) (107).

## **Alcool éthylique et fomépizole : intoxication aux alcools toxiques**

L'alcool éthylique était utilisé dans la majorité des cas pour des intoxications à l'éthylène glycol (48,1%) tout comme le fomépizole (73,4% des cas).

Les intoxications pour lesquelles le fomépizole a été utilisé étaient plus graves (forte dans 27,1% des cas) et des décès ont été recensés (3,4%) alors qu'aucun patient ayant reçu de l'alcool éthylique n'est décédé.

Plusieurs hypothèses sont possibles, tout d'abord, notre étude montre que les intoxications pour lesquelles l'alcool éthylique était utilisé étaient majoritairement de gravité faible (42,3%). Ensuite, le fomépizole était plus représenté dans notre étude pour traiter les intoxications par alcools toxiques (638 cas) contre seulement 272 traitements par alcool éthylique reçus. Même si 27,1% des cas étaient de gravité forte dans notre étude, les patients traités par fomépizole ont évolué vers une guérison dans 72,3% des cas.

Ces résultats sont cohérents avec la littérature où le fomépizole est recommandé comme antidote de 1<sup>ère</sup> intention en cas d'ingestion suspectée ou avérée d'alcool toxique (108). Une alcoolémie efficace doit être maintenue entre 1 et 2 g/L lors de l'administration d'alcool éthylique entraînant des effets indésirables (hypoglycémie, convulsions...) ce qui tend à moins l'utiliser.

### **Digifab®**

Dans notre étude, les patients avaient un âge moyen avancé (73,6 ans) et les femmes étaient fortement représentées (60,8% des cas). Ces résultats sont en accord avec la littérature qui suggère que les femmes ont un risque d'intoxication 1,4 fois plus élevé que les hommes (109). De même, dans une étude menée au CHU de Limoges, une population féminine âgée était majoritaire dans les intoxications digitaliques (110). Ces études suggèrent également que les femmes qui ont un poids corporel inférieur à celui des hommes reçoivent plus fréquemment une dose de digoxine trop élevée. Par ailleurs, cette population âgée, traitée pour diverses pathologies cardiaques et porteuse de comorbidités, est donc d'autant plus exposée.

La circonstance d'intoxication la plus représentée était l'accident thérapeutique dans 77,4% des cas ce qui suggère plutôt un surdosage au cours d'un traitement chronique ; l'intoxication chronique étant la cause la plus fréquente dans les intoxications digitaliques (111). Cela est favorisé par la marge thérapeutique étroite de la digoxine à laquelle s'ajoute des facteurs augmentant le risque de surdosage tels que des interactions médicamenteuses, les modifications pharmacocinétiques liées à l'âge pouvant entraîner une altération de la fonction rénale et une déshydratation.

Même si l'administration du DigiFab®, traitement de référence aujourd'hui (35) semble être associée à une guérison (68,9%), les décès, de l'ordre de 7,3% montre la gravité de cette intoxication ; en effet les études rapportent une mortalité de l'ordre de 20% (109) (110).

Enfin, malgré l'efficacité et le bénéfice sur la mortalité qu'apporte les anticorps antidigitaliques lors d'une intoxication (111), des études suggèrent qu'ils sont encore sous utilisés en France (112).

## **Vitamine K1**

Les intoxications par rodenticides sont les plus représentées (38,7% des cas).

Bien que l'utilisation de la vitamine K a diminuée de plus de moitié (-67%) depuis 2015, les intoxications volontaires sont encore largement majoritaires (65,3% des cas dont 90,9% étaient des tentatives de suicide) et laissent à penser que les empoisonnements par rodenticides sont toujours un fléau. De plus, parmi les expositions qui étaient accidentelles, 54,3% étaient dues à un défaut de perception du risque. Le CAP belge rapporte en effet que les expositions aux raticides anticoagulants concernent autant les adultes que les enfants (113).

La gravité de l'intoxication était majoritairement nulle et peu de décès étaient rapportés, en effet, les doses utilisées pour tuer un rongeur sont faibles donc lors d'une prise unique et accidentelle de rodenticides, le risque de survenue d'effet indésirable chez l'Homme est souvent minime.

## **Sérothérapie anti-venimeuse**

Cet antidote est fortement représenté dans notre étude avec 1131 traitements reçus entre 2015 et 2021. La sérothérapie a été utilisée majoritairement dans le cadre d'une morsure de vipère mais pour la plupart des cas, l'espèce n'était pas identifiée. L'espèce la plus représentée était *Vipera aspis* (12,3% des cas). En effet, elle fait partie des 4 espèces présentes sur le territoire français et pouvant causer, avec *Vipera berus* des envenimations mortelles (114).

Bien que les intoxications étaient de gravité moyenne dans 65,2% des cas et forte dans 15,4%, aucun décès n'a été recensé. Dans une revue systématique réalisée entre 1997 et 2010 (115), parmi un nombre annuel de morsures estimé à 7992 en Europe, 15% étaient classées comme graves (grade 3) et le nombre moyen de décès par an était de 4. De plus, la sérothérapie était très bien tolérée et permettait de réduire la mortalité.

Une étude menée par les CAP français entre 2017 et 2018 comparait les sérums Viperfav® et Viperatab®, elle affirmait que les sérums devaient être utilisés dès que possible et que le Viperfav® était le traitement de 1<sup>ère</sup> intention pour la prise en charge des morsures de serpent en France (116).

De nos jours, le traitement est encadré et protocolisé (114) et la disponibilité des sérums est au cœur de la mission des CAP, d'autant plus suite à la recrudescence de la détention de serpents exotiques comme animaux de compagnie (116) (117). Le traitement de ces envenimations exotiques est aujourd'hui possible grâce à une meilleure disponibilité des sérums. Cela fait suite à la création d'une banque des sérums dont le siège est au CHU d'Angers mais qui dispose aussi d'un siège à Marseille afin de mieux couvrir le territoire français.

## **Anticorps anti-NACO et protamine**

La protamine était utilisée majoritairement administrée suite à une erreur thérapeutique impliquant une héparine (57,7% des cas) avec un taux de décès non négligeable (15,2%). Les patients traités par héparine sont à risque de faire des thrombopénies induites par l'héparine (TIH), leur mortalité est de l'ordre de 5-10% ce qui montre la gravité de ces surdosages (118).

Selon le rapport HAS du 19/11/2020 sur les effets indésirables graves médicamenteux, les héparines font parties des classes les plus concernées (119).



De même, les anticorps anti-NACO étaient administrés majoritairement lors d'expositions accidentelles aux AOD (89,3%) des cas, dont 52% étaient des accidents thérapeutiques. Les AOD sont des médicaments à risque, cependant la mise sur le marché du Praxbind®, antidote spécifique du dabigatran (Pradaxa®), permet désormais une prise en charge efficace sûre et efficace des hémorragies sous dabigatran (120) (121).

### **L-Carnitine**

Elle était administrée majoritairement pour une intoxication au valproate de sodium (94,6%) dans le cadre d'une conduite suicidaire (96%). L'incidence des intoxications par acide valproïque a augmenté de plus de 129% depuis 1995 (122).

Bien qu'utilisée dans cette indication hors AMM, les études s'accordent à dire que la L-carnitine, associée à un traitement symptomatique, permet de contrer la toxicité hépatique et l'hyperammoniémie induites par le valproate de sodium (123).

### **Acide folique**

Il était majoritairement administré pour contrer la toxicité du méthotrexate (77%) suite à une erreur thérapeutique (56,7%). En effet comme le rapporte l'OMEDIT, l'erreur de rythme d'administration du méthotrexate par voie orale fait parti des Never Events qui ne devrait jamais se produire

De plus, une étude des données des CAP et centres de pharmacovigilance français rapporte que la mauvaise observance du schéma d'administration hebdomadaire du méthotrexate par les patients représentait 56,2% des causes d'erreurs et que 14,8% (parmi 70 patients ayant pris une dose quotidienne) sont décédés (124).

### **Vitamine B6**

Dans notre étude, la vitamine B6 était majoritairement indiquée pour une intoxication éthylique chronique plutôt qu'aigüe (respectivement 71% et 17,2%). L'OFDT montre que les séjours pour dépendance et sevrage sont plus importants que ceux pour une intoxication aigüe (125).

Ici, les intoxications étaient surtout de gravité faible et la vitamine B6 paraît efficace au vu du taux de décès qui était presque nul. En effet, la vitamine B6 dans le traitement du sevrage alcoolique permet de contrer les carences vitaminiques qui favorisent les crises convulsives et les neuropathies périphériques (126).

Par ailleurs, on remarque que l'utilisation de la vitamine B6 diminue nettement (-69%). Cette tendance est cohérente avec les chiffres rapportés par l'OFDT, entre 2000 et 2020 où les quantités d'alcool mis en vente en France ont diminué de 23% (125).

Il est important de rester prudents quant à l'interprétation de nos résultats et ne pas en faire une généralité. En effet, malgré une analyse réalisée antidote par antidote et ce à partir de l'ensemble des données des CAP français, nos données ne sont pas exhaustives, les chiffres rapportés ici sous-estiment le nombre réel de cas rapportés aux centres antipoison car certaines intoxications ont pu ne pas faire l'objet d'un appel au CAPTV. Cela concerne

notamment les intoxications prises en charge par NAC, flumazénil, naloxone, glucagon, vitamine K1... auxquelles les services de soins sont plus susceptibles d'être confrontés.

En revanche, pour certains antidotes spécifiques, comme le Viperfav®, le Contrathion®, le Légalon Sil® ou le DigiFab®, les demandes d'avis aux CAP toxicologiques sont probablement faites de manière plus systématique. En effet, ces antidotes moins couramment utilisés de par les intoxications qu'ils traitent, sont moins connus des praticiens. On peut donc supposer que nos données étaient plus exhaustives pour ce type d'antidotes.

Le Viperfav® est utilisé pour les envenimations modérées à sévères après une morsure de l'espèce *Vipera Aspis* dont la période d'activité s'étend surtout de Avril à Octobre. Les CAP sont fréquemment contactés par les médecins durant cette période pour la conduite à tenir face à ces envenimations que ce soit en termes de traitement ou de surveillance biologique.

L'utilisation du Légalon Sil® semble également représentative des appels reçus aux CAP. Les prescripteurs doivent faire une demande d'AAC via une plateforme dédiée de l'ANSM puis cette demande doit être validée par un pharmacien. De plus, les intoxications graves par ingestion de champignons sont souvent gérées par les CAP, qui par leur expérience et la possibilité d'identifier les espèces grâce à des groupes d'experts, sont des référents.

De même, l'existence d'une « phytaliste » permet l'identification des plantes pour aider le public mais aussi les médecins dans la gestion des empoisonnements par plantes. Si on prend le cas du DigiFab®, cet antidote traite des intoxications par hétérosides cardiotoniques pour lesquelles le tableau clinique peut être gravissime et son administration requiert le suivi d'un protocole qui peut s'avérer complexe, le CAP est alors fréquemment contacté pour guider le clinicien quant au nombre de flacons à administrer et la surveillance à effectuer.

Enfin, les intoxications par organophosphorés qui requièrent du Contrathion® sont largement prises en charge par les CAP qui oriente les cliniciens pour les bonnes pratiques d'administration : une dose de charge puis une dose d'entretien sont nécessaires et le traitement peut même être continué pendant plusieurs semaines.

#### **D. Limites et perspectives**

Notre étude n'est donc pas une analyse exhaustive des intoxications survenues en France pour lesquelles un antidote aurait pu être administré. D'ailleurs notre étude comporte beaucoup de cas pour lesquels les caractéristiques de l'intoxication, la gravité et l'évolution étaient inconnues. Cela montre qu'un codage précis des dossiers lors de la RTU est primordial.

Cependant, la base de données SICAP reste un atout considérable pour l'exploitation des données du réseau des centres antipoison.

Au vu du nombre important de cas extraits, nous n'avons pas regardé les dossiers dans leur intégralité mais suite à ce premier travail, nous disposons d'une base de données considérable sur l'utilisation des antidotes en France.

En perspective, chaque antidote pourrait faire l'objet d'une analyse spécifique, permettant une relecture de l'ensemble des dossiers correspondants et ainsi affiner nos résultats. Ces analyses seraient particulièrement pertinentes pour les antidotes dont nous pensons pouvoir présenter des résultats exhaustifs. Dans cette dynamique, nous pourrions aussi nous intéresser aux utilisations saisonnières des antidotes qui pourraient être le reflet d'une saisonnalité dans les intoxications. Ces différentes analyses pourraient éventuellement nous permettre d'établir des recommandations de stockage adaptées en fonction des besoins ou d'établir des modèles de prédictions des intoxications.

## **VI. Conclusion**

---

Notre étude est la première étude en France à s'intéresser au contexte d'utilisation des antidotes à partir des données des centres antipoison français.

L'utilisation globale des antidotes en France a diminué, et semble être le reflet de la baisse des intoxications sur la période étudiée.

La majorité des intoxications étaient de gravité faible à moyenne avec un taux de guérison important. En ce qui concerne les intoxications de gravité forte, l'utilisation de ces antidotes s'est également avérée être efficace puisqu'un taux de décès faible était retrouvé. Ces antidotes semblent être aujourd'hui des thérapeutiques indispensables dans la lutte contre les intoxications.

Nos résultats montrent une administration des antidotes de manière conforme aux recommandations en vigueur avec un respect des indications préconisées par les sociétés savantes. Cela met en avant le rôle fondamental que jouent les centres antipoison dans la gestion des intoxications. Ils sont généralement les interlocuteurs privilégiés des cliniciens lors de la prise en charge des intoxications.

Ces médicaments, coûteux, à statut particulier et victimes de contingentements nombreux ces derniers temps, représentent un défi de gestion pour les professionnels de santé. Le pharmacien hospitalier en collaboration avec le centre antipoison dont il dépend se doit d'assurer un approvisionnement et une distribution adéquate.

## Bibliographie

---

1. Tox'in - Produits toxiques [Internet]. VIDAL. [Cité 11 janv 2023]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/toxin/>
2. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. 2008 ;146.
3. SPF. Mortalité par accidents de la vie courante : près de 20 000 décès chaque année en France métropolitaine. Numéro thématique. Les accidents de la vie courante [Internet]. [Cité 17 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/mortalite-par-accidents-de-la-vie-courante-pres-de-20-000-deces-chaque-annee-en-france-metropolitaine.-numero-thematique.-les-accidents-de-la-vie>
4. Home [Internet]. ISMP Canada. [Cité 8 févr 2023]. Disponible sur : <https://ismpcanada.ca/fr/>
5. Lignes directrices pour la création d'un centre antipoison [Internet]. [Cité 15 févr 2023]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240009523>
6. Control I of M (US) C on PP and. Historical Context of Poison Control [Internet]. Forging a Poison Prevention and Control System. National Academies Press (US); 2004 [cité 6 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK215785/>
7. Bain K. Death due to accidental poisoning in young children. The Journal of Pediatrics. 1 juin 1954;44(6):616-23.
8. Scherz RG, Robertson WO. The history of poison control centers in the United States. Clin Toxicol. 1978;12(3):291-6.
9. Jupin L. Impact économique du centre antipoison de Marseille pour les patients ne nécessitant pas de consultation médicale. Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie, Université d'Aix-Marseille. 2019 [cité 6 mai 2023]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02118381>
10. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Rivers LJ, Feldman R, et al. 2021 Annual Report of the National Poison Data System © (NPDS) from America's Poison Centers: 39th Annual Report. Clinical Toxicology. 2 déc 2022;60(12):1381-643.
11. Lignes directrices pour la création d'un centre antipoison [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240009523>
12. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cité 16 juill 2023]. Le dispositif national de toxicovigilance. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-dispositif-national-de-toxicovigilance>
13. SPF. Rapport de la mission InVS/Afsse sur les Centres antipoison et les Centres de toxicovigilance. Propositions sur l'organisation de la toxicovigilance. Septembre 2003 [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/saturnisme-de-l-enfant/rapport-de-la-mission-invs-afsse-sur-les-centres-antipoison-et-les-centres-de-toxicovigilance.-propositions-sur-l-organisation-de-la-toxicovigilance>
14. Décret n°96-833 du 17 septembre 1996 relatif aux missions et moyens des centres antipoison et modifiant le code de la santé publique (troisième partie : Décrets). 96-833 sept 17, 1996.
15. Sous-section 4 : Centres antipoison. (Articles D6141-37 à R6141-52) - Légifrance [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur:

- [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006196722/#LEGISCTA000006196722](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006196722/#LEGISCTA000006196722)
16. Article L1340-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur:  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000031923369](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031923369)
  17. Banque des Sérums Antivenimeux [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur:  
<https://www.banque-antivenins.fr/>
  18. INSTRUCTION DGS/VSS1/PP1/PP4/EA1/SG/DGOS/PF2/78 du 3 mars 2017 relative à l'organisation régionale des vigilances et de l'appui sanitaires - Légifrance [Internet]. [cité 23 févr 2023]. Disponible sur:  
<https://www.legifrance.gouv.fr/circulaire/id/41994>
  19. Accueil [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur:  
<https://www.anses.fr/fr/content/accueil>
  20. Article R1340-6 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 1 mars 2023]. Disponible sur:  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000033627013](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033627013)
  21. Arrêté du 21 février 2022 relatif au fonctionnement du système d'information des centres antipoison et de toxicovigilance (SICAP).
  22. Article R1340-7 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur:  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043335031](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043335031)
  23. Article R1341-7 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur:  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000033642596](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033642596)
  24. Article L1110-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur:  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043895798](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043895798)
  25. Article R1112-7 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur:  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000036658351](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000036658351)
  26. Article R1112-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur:  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000032926037](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032926037)
  27. SLOGAN, le Site de Localisation et de Gestion des Antidotes [Internet]. 2022 [cité 6 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/slogan-le-site-de-localisation-et-de-gestion-des-antidotes>
  28. Section 2 : Déclaration des cas d'intoxication aux organismes chargés de la toxicovigilance (Articles R1340-9 à R1340-13) - Légifrance [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur:  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000033626470/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000033626470/)
  29. Association des centres antipoison et de toxicovigilance [Internet]. [cité 16 juill 2023]. Centres Antipoison. Disponible sur: <https://centres-antipoison.net/>
  30. Rapport d'activité du Centre antipoison de Toulouse, année 2021.
  31. VILLA A, COCHET A, GUYODO G. Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006. Rev prat (Paris). 2008;58(8):825-31.
  32. BVS. Bulletin de veille sanitaire Antilles-Guyane n°3 Mars 2010 [cité 11 juin 2023]. Disponible sur:  
<https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=Bulletin%20de%20veille%20>

sanitaire%20Antilles-Guyane.%20Index%20par%20sujet%20-%20Novembre%202003%20%C3%A0%20d%C3%A9cembre%202015

33. Glaizal M, Schmitt C, Tichadou L, Hayek-Lanthois M, de Haro L. Réponse à l'urgence et toxicovigilance : bilan de 11 ans de consultations du centre antipoison de Marseille (2002–2012). *Toxicologie Analytique et Clinique*. 1 juin 2014;26(2):87-98.
34. Mégarbane B, Oberlin M, Alvarez JC, Balen F, Beaune S, Bédry R, et al. Management of pharmaceutical and recreational drug poisoning. *Annals of Intensive Care*. 23 nov 2020;10(1):157.
35. Hantson P, Bédry R. Les antidotes. *Réanimation*. 2006 ; 15 : 383–389. doi : 10.1016/j.reaurg.2006.06.016.
36. ISMP Canada [Internet]. [cité 1 sept 2023]. Antidotes and Related Agents: Recognition of Need, Availability, and Effective Use. Disponible sur: <https://ismpcanada.ca/bulletin/antidotes-and-related-agents-recognition-of-need-availability-and-effective-use/>
37. Guide des antidotes et médicaments d'urgence spécifiques OMEDIT [Internet]. [cité 23 Août 2023]. Disponible sur: [guide-des-antidotes-janvier-2018.pdf\(omedit-normandie.fr\)](guide-des-antidotes-janvier-2018.pdf(omedit-normandie.fr))
38. Gambassi F, Lanzi C, Ricci Z, Duchini P, L'Erario M, Mannaioni G, et al. Life-threatening pediatric poisoning due to ingestion of Bufo toad eggs: A case report. *Toxicol*. 15 oct 2022;217:13-6.
39. Research C for BE and. BAT (Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) - (Equine). FDA [Internet]. 20 déc 2019 [cité 23 août 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/bat-botulism-antitoxin-heptavalent-b-c-d-e-f-g-equine>
40. Carvalho JA, Boavida L, Ferreira R, Favas C, Delgado Alves J. Copper-induced Haemolytic Anaemia. *Eur J Case Rep Intern Med*. 7 sept 2021;8(9):002785.
41. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 23 août 2023]. RADIOGARDASE (bleu de Prusse), antidote au césium et au thallium. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2798546/fr/radiogardase-bleu-de-prusse-antidote-au-cesium-et-au-thallium](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2798546/fr/radiogardase-bleu-de-prusse-antidote-au-cesium-et-au-thallium)
42. Toxicité aux AL - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. [cité 23 août 2023]. Disponible sur: <https://sfar.org/espace-professionnel-anesthesiste-reanimateur/outils-professionnels/boite-a-outils/toxicite-aux-al/>
43. Nguyen H, Pan A, Smollin C, Cantrell LF, Kearney T. An 11-year retrospective review of cyproheptadine use in serotonin syndrome cases reported to the California Poison Control System. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2019;44(2):327-34.
44. Masson E. EM-Consulte. [cité 23 août 2023]. Thiosulfate de sodium et intoxication cyanhydrique aiguë : étude chez le rat. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/87886/thiosulfate-de-sodium-et-intoxication-cyanhydrique>
45. Tan JL, Stam J, van den Berg AP, van Rheenen PF, Dekkers BGJ, Touw DJ. Amanitin intoxication: effects of therapies on clinical outcomes - a review of 40 years of reported cases. *Clin Toxicol (Phila)*. nov 2022;60(11):1251-65.
46. ANSM [Internet]. [cité 23 août 2023]. ATU/RTU - Vistogard. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/vistogard>
47. Omedit, Guide des antidotes d'urgence, édition 2017. [Internet]. [cité 11 juin 2023] Disponible sur : [http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/7270.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/7270.pdf)
48. Antidotes stocking guidelines, updated June 2018. [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur: [AntidoteStockingGuidelines\\_Updated\\_June2018.pdf\(dpcc.org\)](AntidoteStockingGuidelines_Updated_June2018.pdf(dpcc.org))

49. Dart RC, Stark Y, Fulton B, Koziol-McLain J, Lowenstein SR. Insufficient Stocking of Poisoning Antidotes in Hospital Pharmacies. *JAMA*. 13 nov 1996;276(18):1508-10.
50. Wiens MO, Zed PJ, Lepik KJ, Abu-Laban RB, Brubacher JR, Gorman SK, et al. Adequacy of antidote stocking in British Columbia hospitals: the 2005 Antidote Stocking Study. *CJEM*. nov 2006;8(6):409-16.
51. Mansour A, Al-Bizri L, El-Maamary J, Al-Helou A, Hamade R, Saliba E, et al. National study on the adequacy of antidotes stocking in Lebanese hospitals providing emergency care. *BMC Pharmacol Toxicol*. 7 nov 2016;17(1):51.
52. Al-Taweel D, Al-Haqan A, Qabazard B, Abuzainah D, Koshy S, Alqenae F, et al. Availability of Antidotes in Kuwait: A National Audit. *J Emerg Med*. févr 2020;58(2):305-12.
53. Al-Sohaim SI, Awang R, Zyoud SH, Rashid SM, Hashim S. Evaluate the impact of hospital types on the availability of antidotes for the management of acute toxic exposures and poisonings in Malaysia. *Hum Exp Toxicol*. 1 mars 2012;31(3):274-81.
54. Lapostolle F, Alayrac L, Adnet F, Maistre JP, Leseur A, Lapandry C. [Availability of antidotes in French emergency medical aid units]. *Presse Med*. 3 févr 2001;30(4):159-62.
55. Aguilar-Salmerón R, Martínez-Sánchez L, Broto-Sumalla A, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Pelaéz M, Nogué-Xarau S. [Recommendations for stocking and using antidotes in hospitals of varying levels of complexity]. *Emergencias*. févr 2016;28(1):45-54
56. Harnett JT, Vithlani S, Sobhdam S, Kent J, McClure L, Thomas SH, et al. National audit of antidote stocking in UK emergency departments. *Eur J Hosp Pharm*. juill 2021;28(4):217-22.
57. Dart RC, Goldfrank LR, Erstad BL, Huang DT, Todd KH, Weitz J, et al. Expert Consensus Guidelines for Stocking of Antidotes in Hospitals That Provide Emergency Care. *Annals of Emergency Medicine*. 1 mars 2018;71(3):314-325.e1.
58. RETEX Antidotes SLOGAN. Vendredi 18 Janvier 2019. [Internet]. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur : <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/media/35005/download?inline>
59. Heindel GA, Trella JD, Osterhoudt KC. Rising cost of antidotes in the U.S.: cost comparison from 2010 to 2015. *Clin Toxicol (Phila)*. juin 2017;55(5):360-3.
60. Bramey Q. Protocole de mise à disposition des antidotes de l'urgence sur le territoire sud aquitain. Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Médecine. Bordeaux. 2016 [cité 6 mai 2023]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01501885>
61. Suchonwanich N, Wananukul W. Improving access to antidotes and antivenoms, Thailand. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*. 2018
62. Disponibilité des produits de santé - ViperFav, solution à diluer pour perfusion|– [fragments F(ab')<sub>2</sub> d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipère européenne] [Internet]. ANSM. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/viperfav-solution-a-diluer-pour-perfusion-fragments-f-ab-2-dimmunoglobuline-equine-antivenimeuse-de-vipere-europeenne>
63. ANSM [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponibilité des produits de santé - B.A.L., solution injectable I.M.|– [butacaïne - dimercaprol]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/b-a-l-solution-injectable-i-m-butacaine-dimercaprol>

64. Desferal, NOVARTIS [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://actus-sante.fr/newsletters/novartis/2023/desferal/desferal-dhpc-novartis.html>
65. Rapport d'activité 2021 [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur : [Rapport d'activité 2021.pdf \(centreatipoisons.be\)](#)
66. Rapport annuel 2020. [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur : [9211581\\_Tox\\_JB-2020\\_FR\\_Web.pdf \(toxinfo.ch\)](#)
67. Masson E. EM-Consulte. [cité 13 sept 2023]. Épidémiologie des intoxications aiguës. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1407583/epidemiologie-des-intoxications-aigues>
68. Legout C. Observatoire multisources des intoxications aiguës en Île-de-France : une étude exploratoire.
69. Wang RY, Kazzi ZN. Antidotes and Rescue Therapies. *Curr Pharm Biotechnol*. Août 2012;13(10):1914-6.
70. VIDAL [Internet]. [Cité 19 sept 2023]. FANV : les AOD en 1re intention, comme les AVK, selon la nouvelle fiche de bon usage de la HAS. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22732-fanv-les-aod-en-1re-intention-comme-les-avk-selon-la-nouvelle-fiche-de-bon-usage-de-la-has.html>
71. <https://www.vidal.fr/actualites/22732-fanv-les-aod-en-1re-intention-comme-les-avk-selon-la-nouvelle-fiche-de-bon-usage-de-la-has.html>
72. ANSM [Internet]. [Cité 6 sept 2023]. Information de sécurité - Traitement par antivitaminés K (AVK). Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/traitement-par-antivitaminés-k-avk-nouvelles-informations>
73. Le Roux G, Sinno-Tellier S, Puskarczyk E, Labadie M, von Fabeck K, Pélissier F, et al. Poisoning during the COVID-19 outbreak and lockdown: retrospective analysis of exposures reported to French poison control centres. *Clin Toxicol (Phila)*. Sept 2021 ;59(9) :832-9.
74. Jollant F, Blanc-Brisset I, Cellier M, Ambar Akkaoui M, Tran VC, Hamel JF, et al. Temporal trends in calls for suicide attempts to poison control centers in France during the COVID-19 pandemic: a nationwide study. *Eur J Epidemiol*. 2022 ;37(9) :901-13.
75. Baud FJ, Martel P, Aegerter P, Guidet B. Évolution de 1997 à 2008 des intoxications admises en réanimation. Données franciliennes (CUBRÉa). In: Baud F, Hantson P, Thabet H, éditeurs. *Intoxications aiguës* [Internet]. Paris : Springer; 2013 [cité 6 mai 2023]. p. 13-24. (Références en réanimation. Collection de la SRLF). Disponible sur : [https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0301-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0301-2_2)
76. Vodovar D, Langrand J, Tournier N, Mégarbane B. La crise des overdoses américaines : une menace pour la France ? *La Revue de Médecine Interne*. 1 juin 2019;40(6):389-94.
77. Bergès B. La surconsommation et mésusage du paracétamol en France.
78. ANSM [Internet]. [cité 9 sept 2023]. Actualité - Paracétamol et risque pour le foie : un message d'alerte ajouté sur les boîtes de médicament - Communiqué. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-et-risque-pour-le-foie-un-message-dalerte-ajoute-sur-les-boites-de-medicament-communique>
79. Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation*. oct 2006;15(5):332-42.



80. Liu J, Chen Y, Gao Y, Walline JH, Lu X, Yu S, et al. N-acetylcysteine as a treatment for amatoxin poisoning: a systematic review. *Clinical Toxicology*. 1 nov 2020;58(11):1015-22.
81. Hoffer E, Baum Y, Tabak A, Taitelman U. N-acetylcysteine increases the glutathione content and protects rat alveolar type II cells against paraquat-induced cytotoxicity. *Toxicology Letters*. 1 janv 1996;84(1):7-12.
82. Licata A, Minissale MG, Stankevičiūtė S, Sanabria-Cabrera J, Lucena MI, Andrade RJ, et al. N-Acetylcysteine for Preventing Acetaminophen-Induced Liver Injury: A Comprehensive Review. *Front Pharmacol*. 10 août 2022;13:828565.
83. Pouget L. Épidémiologie des intoxications médicamenteuses au service d'accueil des urgences du CHU de Nice entre janvier 2013 et décembre 2018. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine, Nice. 2019 [cité 6 mai 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02385197>
84. Ngo ASY, Anthony CR, Samuel M, Wong E, Ponampalam R. Should a benzodiazepine antagonist be used in unconscious patients presenting to the emergency department? *Resuscitation*. juill 2007;74(1):27-37.
85. Vodovar D, Langrand J, Tournier N, Mégarbane B. La crise des overdoses américaines : une menace pour la France ? *La Revue de Médecine Interne*. 1 juin 2019;40(6):389-94.
86. Gallien Y, Martin A, Caserio-Schönemann C, Le Strat Y, Thiam MM. Epidemiological study of opioid use disorder in French emergency departments, 2010–2018 from OSCOUR database. *BMJ Open*. 30 oct 2020;10(10):e037425.
87. Sporer KA, Firestone J, Isaacs SM. Out-of-hospital treatment of opioid overdoses in an urban setting. *Acad Emerg Med*. juill 1996;3(7):660-7.
88. CNOP [Internet]. [cité 9 sept 2023]. Renforcement de l'accès à la naloxone pour les usagers à risque de surdose d'opioïdes et leur entourage. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/renforcement-de-l-acces-a-la-naloxone-pour-les-usagers-a-risque-de-surdose-d-opioides-et-leur-entourage>
89. Rotella JA, Greene SL, Koutsogiannis Z, Graudins A, Hung Leang Y, Kuan K, et al. Treatment for beta-blocker poisoning: a systematic review. *Clinical Toxicology*. 2 oct 2020;58(10):943-83
90. St-Onge M, Dubé PA, Gosselin S, Guimont C, Godwin J, Archambault PM, et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. nov 2014;52(9):926-44.
91. Adnet F, Atout S, Galinski M, Lapostolle F. Évolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France. *Réanimation*. déc 2005;14(8):721-6.
92. Mégarbane B, Alazia M, Baud F. Intoxication grave de l'adulte : épidémiologie, définition, critères d'admission en réanimation. *Réanimation*. oct 2006;15(5):354-63.
93. Krenzelok EP. Aspects of Datura poisoning and treatment. *Clin Toxicol (Phila)*. févr 2010;48(2):104-10.
94. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2020 [cité 9 sept 2023]. Intoxication grave dans un jardin potager suite à la consommation de feuilles de datura. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/intoxication-grave-dans-un-jardin-potager-suite-%C3%A0-la-consommation-de-feuilles-de-datura>
95. ANSM [Internet]. [cité 5 sept 2023]. ATU/RTU - Anticholium. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/anticholium>

96. Mew EJ, Padmanathan P, Konradsen F, Eddleston M, Chang SS, Phillips MR, et al. The global burden of fatal self-poisoning with pesticides 2006-15: Systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 1 sept 2017;219:93-104.
97. King AM, Aaron CK. Organophosphate and Carbamate Poisoning. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 1 févr 2015;33(1):133-51.
98. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*. 16 févr 2008;371(9612):597-607.
99. Mengs U, Pohl RT, Mitchell T. Légalon® SIL: the antidote of choice in patients with acute hepatotoxicity from amatoxin poisoning. *Curr Pharm Biotechnol*. août 2012;13(10):1964-70.
100. Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(6):715-57
101. Amatoxin Poisoning: Case Reports and Review of Current Therapies - *Journal of Emergency Medicine* [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679\(12\)00238-7/fulltext](https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679(12)00238-7/fulltext)
102. Poppers, colles et autres solvants - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/poppers-colles-et-autres-solvants/>
103. Modarai B, Kapadia YK, Kerins M, Terris J. Methylene blue: a treatment for severe methemoglobinemia secondary to misuse of amyl nitrite. *Emerg Med J*. mai 2002;19(3):270-1
104. Vodovar D, Tournoud C, Boltz P, Paradis C, Puskarczyk E. Severe intentional sodium nitrite poisoning is also being seen in France. *Clin Toxicol (Phila)*. févr 2022;60(2):272-4.
105. UN Environment [Internet]. 2022 [cité 10 sept 2023]. Le nombre d'incendies incontrôlés va augmenter de 50 % d'ici à 2100 et les gouvernements ne sont pas préparés, avertissent les experts. Disponible sur: <http://www.unep.org/fr/actualites-et-recits/communiqué-de-presse/le-nombre-dincendies-incontrôlés-va-augmenter-de-50-dici>
106. Mégarbane B, Delahaye A, Goldgran-Tolédano D, Baud FJ. Antidotal treatment of cyanide poisoning. *J Chin Med Assoc*. avr 2003;66(4):193-203.
107. Maurin O, Regloix SD, Burlaton G, Dubourdiou S, Constantin P, Domanski L, et al. Antidotes et exposition aux fumées d'incendie
108. Mégarbane B, Borron SW, Baud FJ. Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intensive Care Med*. févr 2005;31(2):189-95
109. Aarnoudse ALHJ, Dieleman JP, Stricker BHCh. Age- and Gender-Specific Incidence of Hospitalisation for Digoxin Intoxication. *Drug-Safety*. 1 mai 2007;30(5):431-6.
110. Bigrat V. Intoxications aux digitaliques : Evaluation de la morbi-mortalité chez les patients admis au CHU de Limoges de 2010 à 2014. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine, Limoges. 2015. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-45195?lightbox=true>
111. Lapostolle F, Delgado D, Belahcene L, Ruscev M. Le traitement antidotique précoce des surdosages digitaliques : un projet et un devoir républicain. 2010
112. Lapostolle F, Alayrac L, Adnet F, Maistre JP, Leseur A, Lapandry C. [Availability of antidotes in French emergency medical aid units]. *Presse Med*. 3 févr 2001;30(4):159-62.
113. intracto. Centre Antipoisons Belge. [cité 13 sept 2023]. Intoxication par raticide anticoagulant chez l'homme. Disponible sur:

<https://www.centreatipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/intoxication-par-raticide>

114. De Haro L. Management of snakebites in France. *Toxicon*. 15 sept 2012;60(4):712-8.
115. Chippaux JP. Epidemiology of snakebites in Europe: A systematic review of the literature. *Toxicon*. 1 janv 2012;59(1):86-99.
116. Boels D, Hamel JF, Le Roux G, Labadie M, Paret N, Delcourt N, et al. Snake bites by European vipers in Mainland France in 2017–2018: comparison of two antivenoms Viperfav® and Viperatab®. *Clinical Toxicology*. 1 nov 2020;58(11):1050-7.
117. Le Roux G, Grenet G, Schmitt C, Larréché S, Descatha A. Bites by Non-Native Reptiles in France: Species, Circumstances and Outcome. *Toxins (Basel)*. 20 août 2022;14(8):570
118. RESERVES IUTD. Orphanet: Thrombopénie induite par l'héparine [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=3325](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=3325)
119. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Rapport annuel d'activité 2020 sur les événements indésirables graves associés à des soins (EIGS). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3309996/fr/rapport-annuel-d-activite-2020-sur-les-evenements-indesirables-graves-associes-a-des-soins-eigs](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3309996/fr/rapport-annuel-d-activite-2020-sur-les-evenements-indesirables-graves-associes-a-des-soins-eigs)
120. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 3 août 2017;377(5):431-41.
121. Frol S, Sagris D, Šabovič M, Ntaios G, Oblak JP. Dabigatran Reversal With Idarucizumab and In-Hospital Mortality in Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review of Real-Life Data From Case Reports and Case Series. *Front Neurol*. 24 nov 2021;12:727403.
122. Bedry R, Parrot F. Intoxications graves par l'acide valproïque. *Réanimation*. Juill 2004;13(5):324-33.
123. Lheureux PER, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. Févr 2009 ;47(2) :101-11.
124. Vial T, Patat AM, Boels D, Castellan D, Villa A, Theophile H, et al. Risque des erreurs médicamenteuses liées au méthotrexate à faible dose : données des centres antipoison et de pharmacovigilance français. *Revue du Rhumatisme*. 1 oct 2019 ;86(5) :471-5.
125. Alcool : évolution des quantités consommées par habitant âgé de 15 ans et plus depuis 1961 (en litres équivalents d'alcool pur) - OFDT [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/alcool-evolution-des-quantites-consommees-par-habitant-age-de-15-ans-et-plus-depuis-1961-en-litres-equivalents-dalcool-pur/>
126. Larivière, Batel P. La prescription médicamenteuse dans le traitement de l'alcoolodépendance. *Le Carnet PSY*. 2001 ;61(1):25-8.

Mathilde GERUSSI

**Use of antidotes in France : national retrospective study based on data from Poison Control Centers from January 2015 to December 2021.**

Thesis supervisors : Dr Nicolas DELCOURT and Dr Alix-Marie POUGET

Defended on 03 October 2023 at the Toulouse Faculty of Pharmaceutical Sciences

---

Antidotes are specific treatments for certain types of intoxication, whether drug-induced or not. These molecules are generally rare and expensive, and their administration regularly requires specialist advice from a clinical toxicologist. In France, such advice is given by practitioners at poison control centers. In addition, the use of antidotes is poorly documented in the literature. The aim of this study is to provide the first overview of the use of antidotes in France, based on data from poison control centers. To achieve this, a retrospective study of all cases requiring the administration of an antidote from 01/01/2015 to 31/12/2021 was carried out. A total of 25,289 cases of exposure were identified, with the use of 25 different antidotes. 78% of exposures were voluntary, and nearly 20% were very serious. The majority of cases of exposure progressed to recovery, with death occurring in 1.7% of patients. The agents responsible for these exposures were also analysed. The use of the various antidotes and changes in the way they were administered over time were described, as were the characteristics of the population exposed, the circumstances, severity and changes in exposure. To our knowledge, this is the first study in Europe to report on the use of antidotes at national level over such an extended period and in a systematic way.

**KEYWORDS** : antidotes, poisoning, poison control centers

**ADMINISTRATIVE DISCIPLINE** : Hospital Pharmacy  
**Faculty of Pharmaceutical Sciences, 35 Chemin des maraichers - 31400 TOULOUSE**

Mathilde GERUSSI

**Utilisation des antidotes en France : étude rétrospective nationale à partir des données des Centres antipoison de Janvier 2015 à Décembre 2021**

DIRECTEURS DE THESE : Docteur Nicolas DELCOURT et Docteur Alix-Marie POUGET

Soutenue le 03 Octobre 2023 à la Faculté des Sciences pharmaceutiques de Toulouse

---

Les antidotes sont les thérapeutiques spécifiques de certaines intoxications, qu'elles soient médicamenteuses ou non. Ces molécules sont généralement rares et coûteuses, et leur administration nécessite régulièrement l'avis spécialisé d'un toxicologue clinicien. En France, ces avis sont délivrés par les praticiens des centres antipoison. Par ailleurs, l'utilisation des antidotes n'est que très peu documentée dans la littérature. L'objectif de ce travail est de disposer du premier état des lieux de l'utilisation des antidotes en France, à partir des données des centres antipoison. Pour ce faire, une étude rétrospective de l'ensemble des cas ayant nécessité l'administration d'un antidote du 01/01/2015 au 31/12/2021 a été réalisée. Au total, 25289 cas d'exposition ont été retrouvés, avec l'utilisation de 25 antidotes différents. 78% des expositions étaient volontaires et près de 20% des cas d'exposition relevaient d'une gravité forte. La majorité des cas d'exposition ont évolué vers une guérison, les décès ont concerné 1,7% des patients. Les agents responsables de ces expositions ont également été analysés. L'utilisation des différents antidotes, et l'évolution de leurs modalités d'administration au cours du temps ont été décrites, ainsi que les caractéristiques de la population exposée, les circonstances, la gravité et l'évolution des expositions. A notre connaissance, il s'agit de la première étude en Europe faisant état de l'utilisation des antidotes au niveau national sur une période aussi étendue et de façon systématique

**MOTS-CLES :** antidote, intoxication, centre antipoison

**DISCIPLINE administrative :** Pharmacie hospitalière

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 35 Chemin des maraichers - 31400 TOULOUSE**