

Intoxications médicamenteuses et facteurs de risque influençant l'évolution des patients

Medicinal intoxications and risk factors influencing the evolution of patients

N. Attazagharti¹, A. Soulaymani², L. Ouami², A. Mokhtari¹, B. R. Soulaymani²

¹Laboratoire de Génétique et Biométrie, Faculté des sciences, Université Ibn Tofail, Kenitra, Maroc

²Centre Antipoison et de pharmacovigilance du Maroc. Rabat.

Correspondance: Attazagharti N. Laboratoire de Génétique et Biométrie, Faculté des sciences, Université Ibn Tofail, Kenitra, Maroc. E-mail : Nabila_at1975@hotmail.com

Mots clés : Accidentelle, Ingestion, Intoxication, Médicaments, Volontaire.

Key words: Accidental, Ingestion, Intoxication, drugs, voluntary.

Resume

Les intoxications médicamenteuses sont dues à l'ingestion accidentelle ou volontaire de médicaments. La voie orale demeure la voie d'absorption la plus utilisée, le risque ou les conséquences dépendent de la quantité ingérée et de la nature des produits.

Ce travail, fondé sur l'analyse statistique de 8501 cas d'intoxications médicamenteuses déclarés entre 1980 et 2005, à l'unité de toxicovigilance du centre antipoison et de pharmacovigilance du Maroc, a montré que l'âge moyen de la population intoxiquée est de $21,02 \pm 0,12$ ans, 68% des intoxiqués sont de sexe féminin, le sexe ratio est ainsi de 0.46, avec une différence hautement significative $P < 0,001$ en faveur du sexe féminin $\chi^2_{(5\%)} : 1156,88$. Les intoxications médicamenteuses ont lieu surtout en milieu urbain avec 88%, le $\chi^2_{(5\%)} : 4166,76$ est à une valeur hautement significative $P < 0,001$.

En ce qui concerne les signes cliniques, 43,16% des patients représentent des troubles digestifs associés ou non à des signes neurologiques 32,46%, cardiovasculaires 11,86%, respiratoires 7,94%, neurovégétatifs 2,82%, cutanés 1,04% ou rénaux 0,36%.

8,23% des patient se présentent en classe I, 61,22% en classe II, 30,47% en classe III et 0,08% en classe IV. Le taux de létalité pour la classe de gravité III et IV à l'admission est respectivement de 1,83 % et 100%.

Le taux de létalité générale est de 0,95% soit 53 décès sur l'ensemble des intoxiqués.

Abstract

Medicinal intoxications are due to the voluntary or accidental ingestion of medicines. The oral tract remains the most used way of absorption. The risk and consequences depend on the ingested quantity.

This work is based on the statistical analysis of 8501 cases of medicinal poisoning declared to the toxicovigilance unit of the Poison Control and Pharmacovigilance Center of Morocco between 1980 and 2005. The results showed that the mean age of poisoned population was 21.02 ± 1.12 years and that 68% were female cases. The sex-ratio of 0.46 was highly significant ($\chi^2_{(5\%)} : 1156.88; p < 0.001$). Moreover, the medicinal intoxications occur more often in urban zones with 88% ($\chi^2_{(5\%)} : 4166.76; p < 0.001$).

As far as the clinical signs are concerned, 43.16% of patients displayed digestive troubles associated or not with neurological (32.46%), cardiovascular (11.86%), respiratory (7.94%), neurovegetative (2.82%), cutaneous (1.04%) or renal signs (0.36%).

Furthermore, 8.23% of patients were admitted with class I, 61.22% with class II, 30.47% with class III and 0.08% with class IV. The lethality rates of the admission classes III and IV were 1.83% and 100% respectively.

The general lethality was 0.95%, 53 of poisoned patients died.

Introduction

Qu'elles soient accidentelles ou volontaires, les intoxications médicamenteuses sont un véritable fléau dans de nombreux pays du monde, ainsi une cause fréquente d'admission aux urgences et en réanimation.

Le Maroc est l'un des pays concerné par cette pathologie toxicologique. La déclaration de tous les cas d'intoxications est devenue obligatoire à partir de 1980, suite à une circulaire ministérielle; chaque province et préfecture médicale du royaume devraient fournir au centre anti-poison et de pharmacovigilance du Maroc le relevé de tous les cas d'intoxications.

Au Maroc l'intoxication d'origine médicamenteuse occupe la deuxième place après les intoxications par piqûres de scorpions représentant ainsi 23% du total des intoxications. En 2002 la première cause d'appel au CAP de Lille pour des enfants de moins de 15 ans était les intoxications médicamenteuses 19% (Mathieu-Nolf, 2004).

La présente étude vise à déterminer les facteurs qui peuvent influencer l'évolution de des intoxications médicamenteuses au Maroc. Et de connaître les facteurs épidémiologiques et cliniques affectant la sévérité de cette pathologie afin d'améliorer la gestion de cette dernière et réduire la morbidité et la mortalité provoquées par les intoxications médicamenteuses.

Dans les pays occidentaux, la prédominance des intoxications médicamenteuses rend compte du pourcentage faible 3% des intoxications admises en réanimation (Watson *et al.*, 2004).

Parmi les intoxications aiguës en France, les médicaments occupent toujours la première place (Bismuth, 1997). En France, l'incidence annuelle actuelle des intoxications médicamenteuses volontaires est estimée à environ 4 pour 1000 habitants (Lambert *et al.*, 1997).

De 1993 à 2002, en Angleterre et Pays de Galles, le taux de mortalité standardisé par intoxication médicamenteuse est passé de 9 à 7 par million d'habitants (Morgan *et al.*, 2004).

Matériels et méthodes

Les fiches de déclaration des cas d'intoxication (fiches de Toxicovigilance, FTV) recueillies par le centre anti poison du Maroc entre 1980 et 2005.

Notre étude regroupe toutes les FTV où le diagnostic d'intoxication médicamenteuse a été retenu lors de leur premier passage dans une structure sanitaire. La FTV comporte beaucoup de renseignement sur le patient et elle est remplie par le personnel médical ou paramédical de ces structures sanitaires.

La méthodologie consiste en la saisie de toutes les données et puis en l'analyse statistique de ces derniers. Les analyses statistiques consistent au calcul de la létalité spécifique d'un facteur donné qui se réalise par le calcul du nombre de décès causé par l'intoxication médicamenteuse et le nombre des intoxiqués.

Le test de χ^2 , qui permet de savoir si une différence est significative.

L'estimation du risque relatif (RR) qui mesure l'association de présence ou d'absence d'un facteur et l'occurrence d'un événement. Il y a une différence significative dans l'occurrence d'un certain événement si l'intervalle de confiance de 95% pour le rapport relatif de risque n'inclut pas 1.

Resultats et interpretations

Les intoxications par médicaments touchent toutes les tranches d'âge avec une prédominance chez les patients dont la tranche d'âge est comprise entre 20-30 ans. La moyenne d'âge des patients est de $21,02 \pm 0,12$ ans.

Le sexe ratio (homme /femme) est de 0,46, le milieu urbain 88% est plus touché que le milieu rural 12%.

8,23% des patient se présentent en classe I, 61,22% en classe II, 30,47% en classe III et 0,08% en classe IV. Les signes cliniques les plus réponsus sont les signes digestives et neurologiques représentant respectivement 43,16% et 32,46% du total des signes. L'évolution est favorable dans 99% des cas, 1% des patients décèdent.

Afin de déceler la distribution des enfants de celle des adultes, nous avons repartiés les patients selon la tranche d'âge inférieur à 15 ans ou supérieur ou égale à 15 ans. Le nombre maximal d'intoxication et de décès est observé chez les femmes dont l'âge est supérieur ou égale à 15 ans avec 26 cas de décès pour les femmes et 19 cas pour les hommes. La létalité spécifique est élevée chez le sexe masculin 17,45% appartenant à la tranche d'âge supérieur ou égale à 15 ans, elle de 8,42% chez le sexe féminin de la même classe d'âge. Pour les patients de la tranche d'âge inférieur à 15 ans, cette létalité est de 5% pour le sexe féminin et 7,25% pour le sexe masculin. Le sexe ratio m/f des décès est légèrement en faveur du sexe masculin avec une valeur de 1,41.

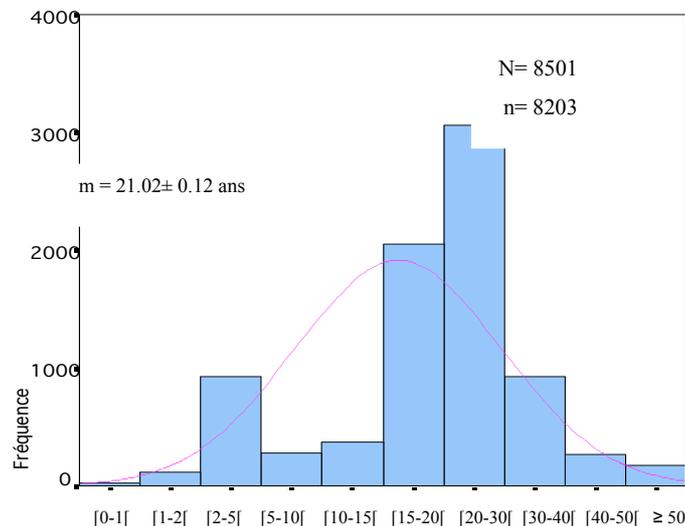


Figure 1. Répartition de l'intoxication selon l'âge
Figure 1. Repartition of cases according to the age

Sexe	Féminin	Masculin				Total
	68%	32%				8382
Milieu	Urbain	Rural				
	88%	12%				7215
Classe à l'admission	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV		
	8,23%	61,22%	30,47	0,08%		2867
Signes cliniques	Digestifs	Neurologiques	Cardiovasculaires	Respiratoires	Neurovégétatifs	
	43,16%	32,46%	11,86%	7,94%	2,82%	7792
Evolution	Guérison	Décès				
	99%	1%				5509

Tableau 1. Caractéristiques des intoxiqués.
Table 1. Characteristics of intoxicated patients.

L'âge des intoxiqués	<15 ans				≥15 ans			
	21%				97%			
Sexe des intoxiqué	Féminin		Masculin		Féminin		Masculin	
	51,89%		48,11%		73,18%		26,82%	
Evolution selon le sexe et l'âge	Décès n= 3	Favorable n=598	Décès n=4	Favorable n=548	Décès n=26	Favorable n=3057	Décès n=19	Favorable n=1069
Létalité spécifique	5%		7,25%		8,42%		17,45%	

Tableau 2. Létalité spécifique selon l'âge et le sexe.
Table 2. Specific lethality according to age and sex.

		Fréquence	Décès	RR	IC _{95%}	$\chi^2_{(5\%)}$	P
sexe	Masculin	2634	30	0,58	0,30-0,32	1156,88	< 0,001
	Féminin	5748	23				
milieu	Urbain	6328	33	0,41	0,12-0,13	4103,18	< 0,001
	Rural	887	11				
Classe d'admission	III	873	16	3,637	0,68-0,71	435,19	< 0,001
	IV	2	2				
âge	<15 ans	1720	7	0,25	4,01 E-02	6803,99	< 0,001
	≥15 ans	6483	45				

Tableau 3. Facteur de sévérité en relation avec l'évolution des patients.
Table 3. Severity factor in relation with the evolution of patients.

Type de médicaments	Circonstance		Evolution		Létalité spécifique ‰	
	Volontaire Suicidaire	Accidentelle	Favorable	Décès		
Anxiolytique	858	97,20%	271	1038	4	3,8 ‰
Anticonvulsivant	264	99,24%	79	314	8	24,8 ‰
Neuroleptique	140	95,71%	42	156	2	12,6 ‰
Antalgique antipétyitique	146	95,90%	40	196	-	-
Antihistaminique	118	99,15%	40	127	1	7,80 ‰
Antibiotique	99	95,95%	38	120	-	-
Contraceptifs oraux	72	93,05%	42	110	-	-
Antidépresseur	82	98,78%	19	76	2	25,6 ‰
Antiparkinsonien	21	90,47%	9	22	1	43,4 ‰
Antiasthmatique	31	100%	10	37	1	26,31 ‰
Médicament non précisé	2469	98,78%	797	2818	34	12,06 ‰

Tableau 4. Létalité spécifique au type de médicament administré.
Table 4. Specific lethality according to the type of ingested drugs.

Région	Fréquence	Nombre de décès	Létalité spécifique ‰
Grand Casablanca	1179	2	5,06
Doukala -Abda	598	5	8,30
Mekhnès-Tafillelt	518	1	1,92
Tanger- Tetouan	481	3	6,2
Tadla Azilal	454	10	21,55
Souss- massa -Daraa	400	11	26,76
Marrakech -Tensift al Haouz	372	4	10,63
Oriental	294	2	6,75
Taza- Al Houceima	286	1	3,48
Fès-Boulmane	663	3	11,36
Chaouia Ourdigha	216	3	13,69
Gharb chrarda beni hssen	123	2	16
Rabat-salé- Zemour-Zaer	102	1	9,71
Laayoun Boujdour	50	-	-
Guelmim-Es-Semara	36	-	-
Oued Dahab Lagouira	-	-	-

Tableau 5. Létalités spécifiques aux régions.
Table 5. Specific lethality according to the regions.

Le tableau 3 représente le calcul du risque relatif (RR) des facteurs d'aggravation influençant sur le pronostic vital des patients intoxiqués. On constate à partir de ces résultats que la classe d'admission est le seul facteur qui présente une association significative avec les décès. Le RR est de 3,63 (IC_{95%} : 0,68%-0,71%). On peut dire donc la classe III ou IV est un facteur de risque qui influence sur le pronostic vital des intoxiqués.

La répartition des cas selon les classes de médicaments incriminés montre que les anxiolytiques viennent au premier rang avec un pourcentage de 46,43% suivis par la classe des anticonvulsifs 13,8% puis par la classe des neuroleptiques 8%.

La plus part des intoxications volontaires sont d'origine suicidaire puisque qu'il représentent une valeur supérieure à 90% chez toutes les familles de médicaments représentées sur le tableau. Le taux de létalité spécifique le plus élevé est observé dans la famille des médicaments des parkinsoniens avec un taux de 43,4‰. Je signale que je n'est traiter dans mes le tableau 5 que les familles de médicament dont on a retrouvés des cas de décès.

Le tableau 5 montre que les fréquences les plus élevées ont été enregistrées dans la région de la grande Casablanca avec 21,9% des cas de l'ensemble des régions du Maroc, la province de Casablanca représente 1381 cas de l'ensemble des intoxications dans cette région. Le nombre le plus élevé de décès est observé dans la région de Souss-Massa- Daraa avec 11 cas de décès et avec un taux de létalité spécifique 26,76 ‰.

Discussion

L'analyse des données des fiches de recueillis auprès du centre antipoison et de pharmacovigilance du Maroc à l'unité de toxicovigilance, conduit aux constatations et résultats suivants :

La moyenne d'âge des intoxiqués est de 21,02± 0,12 ans, avec une prédominance chez la tranche d'âge comprise entre [20-30] ans, en 2002 les intoxications médicamenteuses représentaient 45% des appels aux CAP américains avant l'âge de 19 ans (Watson *et al.*, 2003).

Le sexe féminin est plus touché par cette pathologie et représente 68,57%, le sexe ratio est ainsi de 0,46. Le nombre maximal d'intoxication et de décès est observé chez les femmes dont l'âge est supérieur ou égale à 15 ans avec respectivement. La létalité spécifique est élevée chez le sexe masculin 17,45% ayant un âge supérieur ou égale à 15 ans en comparaison avec le sexe féminin de la même classe d'âge 8,42% et ceux de la tranche d'âge inférieur à 15 ans qu'ils soit de sexe masculin ou féminin. Le sexe ratio m/f des décès est largement en faveur du sexe masculin.

Concernant le lieu de résidence des intoxiqués, nos résultats montrent que les intoxications médicamenteuses ont lieu en milieu urbain dans 88% des cas ceci s'explique par le fait de l'éloignements géographique des structures sanitaires du milieu rural, et l'absence des médecins

spécialistes sont autant des facteurs qui ne favorisent pas la consommation des médicaments mais par contre de l'automédication traditionnelle qui s'exerce par la majorité de la population du milieu rural se basant ainsi sur d'autres préparations à base d'autres produits ainsi les médicaments restent un produit moins consommable dans le milieu rural 12% contrairement au milieu urbain où la consommation augmente d'une année à l'autre.

En ce qui concerne les signes cliniques, la majorité des patients s'est présentée avec des troubles digestifs (43,16%) associés ou non à des signes neurologiques (32,46%), des signes cardiovasculaires (11,865%), des signes respiratoires (7,94%), des signes neurovégétatifs (2,82%), des signes cutanés (1,40%) ou encore des signes rénaux (0,36%). Les symptômes varient selon le type et la quantité de médicaments consommés. Les manifestations neurologiques les plus fréquentes regroupent tous les degrés d'altération de la conscience jusqu'au coma. En France, les intoxications aux neuroleptiques semblent rester stables, le pourcentage variant cependant entre 4,7% et 8,4%. (Billy *et al.*, 1998). Les complications respiratoires dues à l'altération de la conscience (dépression respiratoire centrale, obstruction mécanique des voies aériennes supérieures, pneumopathie, d'inhalation) sont fréquentes au cours des intoxications médicamenteuses et peuvent altérer le pronostic d'intoxications a priori bénignes ou prolonger le séjour en réanimation (Bradberry *et al.*, 1999; Isbister *et al.*, 2004).

Le taux de létalité spécifique à l'âge et au sexe a permis de distinguer différents groupes, un premier groupe dont la létalité reste élevée et qui est constitué par les enfants dont l'âge est <15, cela peut être expliqué par le fait que les parents laissent en effet traîner des médicaments qu'ils jugent inoffensifs et aussi par le fait qu'à l'allaitement puisque la plupart des médicaments passent dans le lait maternel. La banalisation de cet acte ne fait qu'aggraver la situation.

Un deuxième groupe dont la létalité est plus élevée, composé de personnes adultes dont l'âge est supérieur ou égale à 15 ans, cette intoxication est généralement volontaire (tentative de suicide) chez les adultes contrairement à celle du premier groupe qui est due à un acte accidentel. Les suicides de jeunes enfants sont rares, mais ne doivent pas être ignorés: ils doivent être systématiquement évoqués en cas d'ingestion de médicament après l'âge de six ans, au-delà duquel l'intoxication accidentelle devient moins plausible (Cremer *et al.*, 2004).

La répartition des cas selon les classes de médicaments incriminés montre que les anxiolytiques viennent au premier rang avec un pourcentage de 46,43% suivis par la classe des anticonvulsifs 13,8% puis par la classe des neuroleptiques 8%. Les médicaments les plus fréquemment en cause avant six ans étaient les antalgiques (16,6% des médicaments), les topiques cutanés (15,8%) ; les antitussifs et apparentés (11,4%), les médicaments gastro-intestinaux (7,1%), et les antibiotiques et les antiparasitaires (6,2%) (Watson *et al.*, 2003). L'intoxication volontaire aux médicaments psychotropes reste l'étiologie la plus fréquente en Europe (Isacsson *et al.*, 1995).

Les intoxications accidentelles représentent 24,43% tant dis que, les suicidaires représentent une valeur très élevée 75,56%. Les médicaments restent très largement les principaux responsables des intoxications accidentelles domestiques (Baudet *et al.*, 2004).

La plupart des intoxications volontaires sont d'origine suicidaire puisque qu'elles représentent une valeur supérieure à 90% chez la totalité des familles de médicaments étudiés. À l'adolescence, la majorité des intoxications est volontaire. L'absorption de médicaments en est la plus fréquente à cet âge: 65 à 86% des cas selon (CDC, 1995; Choquet *et al.*, 2003; Le Heuzey *et al.*, 1995).

Les intoxications volontaires sont plus graves chez les garçons que chez les filles, et les médicaments ingérés sont plus toxiques (CDC, 1995 ; Choquet *et al.*, 2003).

On constate à partir de ces résultats que la classe d'admission est le seul facteur qui présente une association significative avec les décès. Le RR est de 3,63 (IC_{95%} : 0,68%-0,71%). On peut dire donc la classe III ou IV est un facteur de risque qui influence sur le pronostic vital des intoxiqués.

Le taux de létalité est de 0,95% soit 53 décès sur l'ensemble des intoxications médicamenteuses. Il y aurait plus de 2000 décès par intoxication médicamenteuse chaque année en France (Saviuc *et al.*, 1999). Aux États-Unis, dans l'état de l'Utah, il était relevé une augmentation d'un facteur 5 du nombre de morts toxiques passant de 79 en 1999 à 391 en 2003 (CDC, 2005).

Conclusion

Au terme de cette étude, nous concluons que les intoxications par médicaments constituent un réel problème de santé publique.

Les intoxications médicamenteuses très fréquentes au Maroc, ont des conséquences économiques pour les individus, les familles, les communautés, les entreprises et l'état. Elles font également peser un lourd fardeau sur les systèmes de soins de santé.

Pour maîtriser les facteurs de risque, des campagnes de sensibilisation et d'information du grand public doivent être organisées avec la participation de professionnels du système public.

Ces diverses actions de prévention doivent être programmées dans tous les établissements public et privés afin d'améliorer le comportement des utilisateurs et de les responsabiliser sur les règles d'utilisation des médicaments en toute sécurité.

Références

- Baudet, M., Amouroux, N., Houin, G., 2004, Intoxications accidentelles domestiques. *EMC-Toxicologie-Pathologie*, 1, 29-34.
- Billy, F., Montaz, L., Perault, M.C., Vandell, B., 1998, Étude des intoxications médicamenteuses volontaires reçues dans une unité d'accueil des urgences, *Thérapie* 53, 553-558.
- Bismuth, C. 1997, Les intoxications médicamenteuses aiguës, *Rev. Prat.* 47, 714-715
- Bradberry, S.M., Vale, J.A., 1999, Intoxications par les antidépresseurs. In : A. Jaeger and J.A. Val, Editors, *Intoxications aiguës*, Elsevier, Paris, pp. 232-248.
- CDC, 1995, Fatal and nonfatal suicide attempts among adolescents—Oregon, 1988-1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 44, 312-315.
- CDC, 2005, Increase in poisoning deaths caused by non-illicit drugs, Utah, 1991-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 54, 33-36.
- Choquet, M., Granboulane, V., 2003, Jeunes suicidants à l'hôpital. *Le Carnet Psy* 85, 14-19.
- Cremer, R., Mathieu-Nolf, M., 2004, Épidémiologie des intoxications de l'enfant. *Archive de Pédiatrie*, 11, 677-679
- Isbister, G.K., Downes, F., Sibbritt, D., Dawson, A.H., Whyte, I.M., 2004, Aspiration pneumonitis in an overdose population: frequency, predictors and outcomes. *Crit. Care Med.* 32, 88-93.
- Isacsson, G., Wasserman, D., Bergman, U., 1995, Self-poisonings with antidepressants and other psychotropics in an urban area of Sweden. *Ann. Clin. Psychiatry.* 7, 113-118
- Lambert, H., Manel, J., Bellou, A., el Kouch, S., 1997, Morbidité et mortalité par intoxications médicamenteuses aiguës en France. *Rev. Prat.* 47: 716-720.
- Le Heuzey, M.F., Isnard, P., Badoual, A.M., Dugas, M., 1995, Enfants et adolescent suicidants. *Arch Pédiatr* 2, 130-135.
- Mathieu-Nolf, M., 2004, Rapport d'activité 2002 du centre antipoison des régions Nord, Pas-de-Calais, et Picardie. Centre Antipoisons de Lille.
- Morgan, O., Griffiths, C., Baker, A., Majeed, A., 2004, Fatal toxicity of antidepressants in England and Wales 1993-2003. *Health Stat. Q.* 23, 18-24.
- Saviuc, P., Hanna, J., Dnel, V., 1999, Épidémiologie des intoxications: plus de 2000 par an. *Rev. Prat.* 481, 2054-2057.
- Watson, W.A., Litovitz, T.L., Klein-Schwartz, W., Rodgers, G.C., Youniss, J., Reid, N., Rouse, W.G., Rembert, R.S., Borys, D., 2004, 2003 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.* 22, 335-404.
- Watson, W.A., Litovitz, T.L., Rodgers, G.C., Klein-Schwartz, W., Youniss, J., Rose, S.R., 2003, 2002 Annual Report of the American Association of Poison Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.* 21, 353-421.