

## COCAINE FORTEMENT DOSÉE

### Édito

Heureux de vous retrouver dans le CRIQUET'S numéro 3 !

Vous trouverez dans ces pages des informations importantes, des histoires vécues, des règles de bonnes pratiques...dans différents domaines :

Addictovigilance, chirurgie, prise en charge médicamenteuse, pharmacovigilance, toxicologie, suicides / tentatives de suicide.

Même si plusieurs articles concernent les personnes âgées ou sont illustrés par des cas gériatriques (acidose lactique, compresse oubliée ou tentative de suicide) être jeune ne met pas à l'abri d'effets indésirables graves ou mortels liés par exemple au surdosage en cocaïne, qui débute ce numéro. Un article et un sujet au cœur de l'actualité avec un article de presse publié le 9 novembre dans l'Est républicain qui est un véritable cri d'alerte du Procureur face aux overdoses croissantes dans la région. Ces trois cas ont été documentés par le CEIPA.

Nous espérons que ces articles vous intéresseront et vous seront utiles dans votre pratique quotidienne.

Le comité éditorial vous souhaite de très bonnes fêtes de fin d'année et vous donne rendez-vous au prochain numéro à paraître au printemps !

Les données nationales du réseau des CEIP-Addictovigilance ont récemment montré une augmentation des signalements des intoxications liées à la consommation de cocaïne et de crack et de leur gravité : 6 fois plus de signalements en 2016 qu'en 2010 et 8 fois plus de cas graves en 2016 qu'en 2010.

L'augmentation des signalements est majeure entre 2015 et 2016 et semble se maintenir en 2017 (dernières données disponibles).

La forme 'crack' qui possède un potentiel addictif plus important que la poudre de cocaïne et dont le mode de consommation par inhalation expose à un risque de complications plus graves, a vu sa part de consommation augmentée par rapport à la cocaïne poudre (33% en 2017 contre 20 à 25% entre 2013 et 2016). En outre, une analyse de la base nationale du PMSI de 2008 à 2014 a montré un doublement du nombre d'hospitalisations en relation avec l'usage de cocaïne. Les complications les plus fréquentes sont des complications psychiatriques, cardio-vasculaires et neurologiques. Les principaux résultats du réseau d'addictovigilance sont consultables à l'adresse suivante :

[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3692ea526b5b9492489d0813f8571aef.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3692ea526b5b9492489d0813f8571aef.pdf)

L'augmentation du nombre d'intoxications pourrait être liée à l'augmentation de la concentration du produit vendu et à sa plus grande disponibilité. Ainsi les données du dispositif SINTES (Système d'Identification National des Toxiques Et Substances) de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies mettent en évidence des teneurs en cocaïne très élevées ces dernières années. Par ailleurs la publication de Zhu et al. de 2014 [1] a démontré une forte corrélation entre la teneur de cocaïne et l'hospitalisation aux urgences.

Fin mars 2018, l'ARS de Bourgogne Franche Comté et le CEIP-Addictovigilance de Nancy ont été informés de la circulation d'une poudre de cocaïne dosée à plus de 90% sur le territoire de Belfort. La vigilance est de mise, merci de déclarer toute situation clinique grave liée à la consommation de cocaïne ou crack au CEIP-Addictovigilance de Nancy : [ceip@chru-nancy.fr](mailto:ceip@chru-nancy.fr) ou 03 83 15 79 77.

[1] Zhu H, Wilson FA, Stimpson JP, Pagán JA. Correlation between cocaine prices and purity with trends in emergency department visits in a major metropolitan area. J Urban Health. 2014 Oct;91(5):1009-18. doi: 10.1007/s11524-014-

## Compresse de la discorde

### UNE CHECKLIST COMPLÉTÉE N'EMPÊCHE PAS UN RATÉ !

Devenue obligatoire depuis 2010, la check-list « sécurité du patient au bloc opératoire » a démontré son efficacité pour diminuer de manière significative la morbi-mortalité postopératoire. Et pourtant des incidents surviennent encore lors des interventions chirurgicales, car même avec les meilleurs outils, on n'évite pas les accidents dûs à un défaut de communication entre professionnels lors d'activités à risques. L'ARS a reçu 5 déclarations depuis 2016 concernant des oublis de compresses, champs opératoires ou pinces dans l'abdomen du patient au décours d'une intervention chirurgicale. Ce n'est pas l'histoire de cette « compresse de la discorde » qui vous dira le contraire...

#### INCIDENT

Mme X, 81 ans, vit à domicile avec le soutien de ses enfants. Elle est autonome, mais présente une certaine fragilité suite à une pathologie néoplasique en voie de rémission. Le 3 octobre en fin de matinée, elle fait une chute chez elle. Après son transfert aux Urgences, les examens radiologiques permettent de diagnostiquer une fracture du col fémoral. Un avis chirurgical est demandé, et la décision est prise de poser chez Mme X une prothèse intermédiaire de hanche le jour-même.

L'intervention débute à 17h. L'équipe est composée d'un chirurgien et de trois IBODE : un instrumentiste, un circulant, et un aide opératoire. Un infirmier anesthésiste est également présent en salle, et le médecin anesthésiste est joignable pour intervenir rapidement si besoin.

Vers 17h40, l'infirmier circulant compte 29 compresses alors que 30 ont été sorties en début d'intervention. Il énonce le compte, et la compresse manquante est recherchée par les différents professionnels dans les poubelles, les champs opératoires... Le chirurgien cherche également au niveau de la voie d'abord, mais ne trouve rien. Au vu de la corpulence de la patiente (poids de 45 kilogrammes), le chirurgien doute que la compresse puisse être encore au niveau du site opératoire. La compresse étant marquée par un fil radio-visible, une radioscopie sous amplificateur de brillance est proposée par un IBODE, mais le chirurgien estime que la scopie prendra trop de temps chez cette patiente fragilisée. Après 10 minutes de vaines recherches, vers 17h50, le chirurgien prend donc la décision de fermeture, pensant que la compresse doit être cachée dans les champs opératoires.

Après la fermeture, les différents professionnels continuent à chercher la compresse manquante, mais sans succès. L'information est tracée sur la check-list du bloc opératoire et sur la fiche de suivi d'intervention à destination du service de chirurgie. Le chirurgien prescrit un contrôle radiologique le lendemain matin.

Celui-ci est effectué le 4 octobre, et il met en évidence la présence de la compresse. Une réintervention est programmée le 6 octobre. La compresse, qui se trouvait au-dessus du cotyle, est enlevée lors de l'intervention qui dure une quinzaine de minutes.

#### Évènement(s) indésirable(s) associé(s) aux soins et conséquence

- ◆ Oubli de compresse au cours d'une intervention chirurgicale (textilome ou gossypiboma), ayant entraîné une ré-intervention.

#### Cause immédiate

Fermeture du site opératoire sans le compte exact de compresses et sans recours à la scopie de contrôle

.../...

## DYSFONCTIONNEMENTS ET CAUSES RACINES REPÉRÉS LORS DE L'ANALYSE

### Défaillances liées à l'équipe :

- Travail en équipe peu développé, d'où des échanges limités entre les professionnels médicaux et paramédicaux
- Absence d'annonce par le chirurgien de la mise en place de compresses dans le site opératoire
- Pas d'échange entre chirurgien et anesthésiste sur l'état de la patiente et la balance bénéfices-risques (prolongation de l'intervention versus ré-intervention)

### Défaillances liées aux tâches à accomplir :

- Pas de protocole formalisé concernant le comptage des compresses
- Pas de conduite à tenir partagée face à un mauvais comptage de compresses

### Défaillances individuelles :

- Décision de fermeture du site opératoire malgré le compte inexact des compresses

### Défaillances liées à l'organisation :

- Pas de contrôle de scopie per-opératoire
- Changement récent d'organisation au sein du bloc, induisant des conflits latents

### **Barrière(s) existante(s)**

- ◆ Réalisation de la check-list (avec notamment le comptage des compresses)

## ACTIONS CORRECTIVES PROPOSEES

- Élaboration pluri-professionnelle d'une procédure pour minimiser le risque de laisser un objet étranger (compresses, aiguilles...) dans le site opératoire. Cette procédure pourra notamment aborder (en précisant le rôle de chacun) :
  - ◇ la limitation de l'ouverture de paquets (initialement et en cours d'intervention)
  - ◇ les comptages initial, intermédiaire (éventuellement) et final
  - ◇ les moyens de limiter l'oubli de compresses au sein du site opératoire (annonce par le chirurgien de la mise en place d'une compresse, marquage par pince...)
  - ◇ la conduite préconisée en cas de compte inexact (scopie per-interventionnelle, radiologie de contrôle, information du patient et/ou de l'entourage...)
- Modification de la fiche de suivi interventionnelle pour détailler les comptages (initial, intermédiaire et final, et la distinction éventuelle entre compresses rendues et restantes)
- Standardiser l'utilisation de la check list au bloc opératoire
- Réflexion sur la mise en place :
  - ◇ d'outils (balises) permettant de prévenir que le comptage est en cours et d'éviter ainsi les interruptions de tâches et donc les distractions

### Références

- ◇ Gawande AA, Studdert DM, Orav EJ, Brennan TA, Zinner MJ. Risk factors for retained instruments and sponges after surgery. N Engl J Med 2003;348:229-35.
- ◇ Putnam K. Guideline for prevention of retained surgical items. AORN J;102:P11-3.
- ◇ Lelarge M. Gestion des risques. Protocole de comptage des textiles et lacs. Interbloc 2006;25:34-7.

## Metformine : attention au risque d'acidose lactique parfois fatale en cas d'insuffisance rénale !

### INCIDENT

Une patiente âgée de 77 ans est hospitalisée pour une altération de l'état général avec diarrhées et vomissements. Elle présente des antécédents médicaux de diabète de type 2 et d'hypertension artérielle. Son traitement habituel comporte de nombreux médicaments : irbésartan/hydrochlorothiazide, furosémide, rosuvastatine, miansérine, fébuxostat, vildagliptine, glibenclamide et metformine à la posologie de 1000 mg 2 fois par jour adaptée à la fonction rénale. Il existe un contexte de bronchite depuis quelques jours traitée par clarithromycine puis amoxicilline-acide clavulanique. Aux Urgences, la patiente présente des signes de choc septique avec une hypotension, des marbrures et une anurie. Le bilan biologique révèle une insuffisance rénale aiguë avec une clairance à 6 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup> et une acidose lactique profonde (lactates à 16 mmol/l, PH à 6,9). En raison d'une instabilité hémodynamique, un traitement par noradrénaline est débuté ainsi qu'une ventilation mécanique au vu d'une dégradation de l'état neurologique. En raison d'une suspicion de surdosage en metformine, une épuration extra-rénale est débutée en urgence. La patiente décède dans un contexte de défaillance multiviscérale. Les prélèvements bactériologiques sont stériles et le dosage plasmatique de metformine révèle un surdosage à 42,4 mg/l (0,1-2,3).

### REPÈRES POUR VOTRE PRATIQUE

La metformine, biguanide antidiabétique, est le traitement médicamenteux de référence du diabète de type 2. Elle diminue la production hépatique et rénale du glucose à partir du lactate et augmente la production intestinale de lactate. La metformine est éliminée par voie rénale.

Son utilisation est associée à un **risque connu d'acidose lactique** qui est une complication rare mais grave, avec une issue parfois fatale. En France, plus d'une centaine de cas d'acidose lactique sous metformine ont été notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance en 2018. Elle survient **le plus souvent dans un contexte de surdosage**. Le cas clinique présenté nous rappelle que **l'une des principales causes du surdosage en metformine est l'insuffisance rénale**. Ainsi, pour éviter la survenue d'une acidose lactique, il convient :

- **d'adapter la posologie à la fonction rénale du patient**
- **de surveiller la fonction rénale** : chez tous les patients, au moins une fois par an. Tous les 3 à 6 mois chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés
- **de respecter les contre-indications**
- **d'interrompre la metformine** : lors de l'administration d'un produit de contraste iodé ou lors d'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale
- **de sensibiliser les patients** : au respect des posologies prescrites, aux premiers signes de surdosage et d'acidose lactique (vomissements, crampes musculaires, douleurs abdominales, difficultés à respirer, sensation générale de malaise avec asthénie, hypothermie et diminution du rythme cardiaque...), à l'importance de consulter immédiatement en cas de survenue de ces signes et aux facteurs de risque de développer une acidose lactique (diabète mal contrôlé, infections graves, déshydratation...)

**En période estivale, attention au risque de déshydratation et donc de surdosage en metformine !**

**La prudence est recommandée en cas d'association à des médicaments pouvant altérer la fonction rénale**, notamment les AINS, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques.

CRPV

## Les risques et effets des produits de vapotage : restons vigilants

C. Tournoud, E. Puskarczyk, Centre antipoison Est, CHRU de Nancy. Toxicovigilance des régions Grand-Est et Bourgogne Franche Comté. *Réseau national de toxicovigilance.*

J. Tournebize, V. Gibaja, P. Gillet CEIP-Addictovigilance des Régions Est, CHRU de Nancy, *French Addictovigilance Network*

**L**a cigarette électronique (« e-cig », « vape »...) permet de délivrer une « fumée artificielle » à l'arbre respiratoire, en réalité un aérosol ultrafin généré par le chauffage à haute température (de l'ordre de 200 °C) d'un liquide (« e-liquide ») destiné à cet usage. Ce dispositif développé comme alternative à la consommation de tabac fumé est devenu rapidement très prisé, notamment chez les jeunes.

**B**asé sur un solvant (glycérine ou propylène glycol) adjuvé ou non de nicotine de synthèse, le e-liquide se trouve généralement aromatisé, le plus souvent par des arômes développés et évalués pour l'industrie alimentaire. Au-delà de 20 mg/mL de nicotine, les e-liquides ne relèvent plus de la réglementation européenne des produits du tabac, mais du médicament. Ce seuil limite, de fait, les concentrations commercialisées par les metteurs sur le marché avec pignon sur rue, peu enclins à soutenir un dossier d'AMM. Ce garde-fou ne s'applique pas au commerce international en ligne qui permet l'achat d'ingrédients concentrés pour la réalisation de e-liquides « à faire soi-même ».

**L**es accidents de projection dans l'œil ou d'écoulement en bouche, l'ingestion accidentelle par les enfants voire d'ingestion volontaire par les adultes constituent les expositions classiques les plus fréquentes connues des centres antipoison. Le risque aigu découle avant tout de la dose de nicotine ingérée, mais heureusement, le caractère irritant limite la quantité en cause, notamment chez l'enfant. Ces intoxications sont le plus souvent bénignes alors même que l'ingestion de quelques millilitres d'un liquide très concentré en nicotine met théoriquement en jeu le pronostic vital d'un enfant. Les cas graves sont rares, les décès exceptionnels.

**L**e cocktail de molécules vapoté s'avère contenir bien moins de substances que celui issu de la combustion du tabac fumé, mais reste pour autant mal connu, tout comme leurs conséquences possibles sur l'organisme à long terme. Par exemple, la connaissance de la composition chimique détaillée des arômes reste souvent imprécise, malgré l'obligation de déclaration imposée aux industriels.

**P**lus récemment, le vapotage est devenu le mode d'administration de substances psychoactives autres que la nicotine. De fait, les multiples avantages du vecteur « vapotage » ouvre la porte à la consommation large de substances : la technique est au point et l'utilisation de la e-cigarette socialement admise. Une centaine de cas concernant majoritairement des adolescents et des jeunes adultes ont ainsi été notifiés au CEIP-Addictovigilance dans la région Grand-Est. Leur analyse montre que la consommation de e-liquides, présentés comme contenant du cannabidiol (CBD), a entraîné des effets non recherchés essentiellement neurologiques (maaises, vertiges, troubles du sommeil, de la vision, céphalées, somnolence), psychiatriques (anxiété, angoisse, hallucinations, troubles du comportement), troubles digestifs (vomissements, nausées), cardiaques (tachycardie, douleur thoracique).

**L**e criblage analytique de certains échantillons de e-liquides a montré la présence, non pas de CBD, mais de cannabinoïdes de synthèse (par exemple : 5F-MDMB-PINACA, 5F-CUMYL-PINACA, 5-F-MDMB-PICA, 5-fluoro-UR-144), molécules jusqu'à 200 fois plus puissantes que le THC (tétrahydrocannabinol, principal composé du cannabis), avec un potentiel de dépendance et une toxicité majorée. Des cas similaires ont été également rapportés dans plusieurs autres régions.

Plus récemment encore, le signalement par les autorités de santé Nord-Américaines de pathologies pulmonaires sévères survenues après vapotage a alerté les autorités sanitaires françaises. Au 13 novembre 2019, le CDC (Centers for Disease Control and Prevention, USA) rapportait 2172 cas graves, dont 42 décès. A ce jour, un faisceau d'arguments cible la présence de composés lipidiques exogènes retrouvés dans les lavages bronchiolo-alvéolaires (LBA) de 29 patients investigués. L'acé-

tate de vitamine E (acétate d' $\alpha$ -tocophéryl), utilisé comme épaississant, était retrouvé dans 100 % des cas, tous consommateurs de e-liquides illicites au THC. En France, un dispositif national de veille, d'alerte et de surveillance des pneumopathies sévères après vapotage a été mis en place. En région, les ARS articulent le dispositif, notamment avec le CEIP-Addictovigilance et le centre antipoison. A ce jour, quelques cas français suspects sont en cours d'analyse, aucun décès n'a été signalé.

L'aérosol ultrafin produit par la e-cigarette pénètre dans l'arbre respiratoire en profondeur. Si l'on retient comme hypothèse de mécanisme toxique les interactions des lipides exogènes avec la physiologie alvéolaire, le profil lipophile nécessaire, aujourd'hui suggéré par l'acétate de vitamine E, n'est sans doute pas spécifique. Toute autre molécule de profil similaire pourra interagir de la même façon avec le surfactant et les pneumocytes et conduire aux mêmes conséquences cliniques de pronostic redoutable.

Quel que soit le contexte d'effets non souhaités ou inattendus du vapotage, la documentation analytique reste la clef pour apporter la preuve de la présence d'un toxique et tenter de l'identifier ou conforter les hypothèses mécanistiques en cause :

urines devant des effets psychotropes, liquide de LBA devant un tableau pulmonaire sévère, échantillon de e-liquide dans tous les cas. Cette étape paraît indispensable à la gestion optimale de tels signaux en santé publique.

Toute suspicion d'effet indésirable lié au vapotage doit être déclarée sur le portail national via le lien suivant : <https://signalement.social-sante.gouv.fr> sous la rubrique Effet sanitaire indésirable suspecté d'être lié à des produits de consommation, Vapotage & pneumopathie.

Pour toute question ou déclaration de cas :

#### Centre antipoison Est

CHRU de Nancy, Hôpital Central

Tél : 03 83 22 50 50 : réponse toxicologique, 24h/24, 7j/7 (avis et conseil sur la prise en charge)

Fax : 03 83 22 50 22

cap@chru-nancy.fr

#### CEIP-Addictovigilance des Régions Est

CHRU de Nancy – Hôpital Brabois Adultes

Tél : 03 83 15 79 77 - Fax : 03 83 15 49 16

ceip@chru-nancy.fr

#### Références bibliographiques

ANSM. Informations réglementaires relatives à la cigarette électronique – Point d'Information. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Informations-reglementaires-relatives-a-la-cigarette-electronique-Point-d-Information>. [Consulté le 04 décembre 2019].

Jatlaoui TC., Wiltz JL., Kabbani S. et coll. Update: Interim Guidance for Health Care Providers for Managing Patients with Suspected E-cigarette, or Vaping, Product Use–Associated Lung Injury. MMWR / November 22, 2019 / Vol. 68(46).

Blount BC., Karwowski MP. et coll. Evaluation of bronchoalveolar Lavage Fluid from Patients in a Outbreak of e-cigarette, or Vaping, Product Use–Associated Lung Injury – 10 States, August–October 2019. MMWR / November 15, 2019 / Vol. 68(45).

Boland JM. Et coll. Vaping-associated lung injury. Non specific histopathologic findings necessitate a clinical diagnosis. Am J Clinical Patho, 2019, XX ; 1-2.

Salle S., Sevestre C., Richeval C. et coll. Données cliniques et analytiques d'une intoxication involontaire par un cannabinoïde de synthèse (5F-ADB, ou 5F-MDMB-PINACA) présent dans un e-liquide. Toxac, 2019, 31(2) : s50.

Fosse F., Giordano-Orsini G., Cazaubon Y. et coll. A propos de 19 cas d'expositions au CBD vus aux services d'urgences du CHU de Reims en 2018. Toxac, 2019 ; 31(2) : s49-s50.

## La règle des 5 B :

### Le Bon produit, au Bon patient, à la Bonne dose, avec la Bonne voie et au Bon moment

Suite à des signalements d'erreurs médicamenteuses évitables aux centres régionaux de pharmacovigilance, nous rappelons que :

Lors de rupture de stock d'un produit, la substitution par un produit équivalent doit être expliquée aux patients et nous recommandons une vérification au comptoir de la forme galénique et du dosage effectivement délivré.

Ex : Rupture de stock de ENGERIX B10 avec proposition de changement pour HBVAXPRO 5 adapté chez l'enfant. Au final, délivrance de HBVAXPRO10 forme adulte et injection réalisée.

Lors de l'administration d'un produit par une voie non habituelle, nous recommandons de vérifier le mode de reconstitution et d'administration du produit.

Ex : Essai d'administration de ROTARIX suspension buvable par voie sous-cutanée par méconnaissance de la possibilité d'administration de vaccin per os.

CRPV

## LES TENTATIVES DE SUICIDE ET SUICIDES CHEZ LA PERSONNE AGÉE INSTITUTIONNALISÉE :

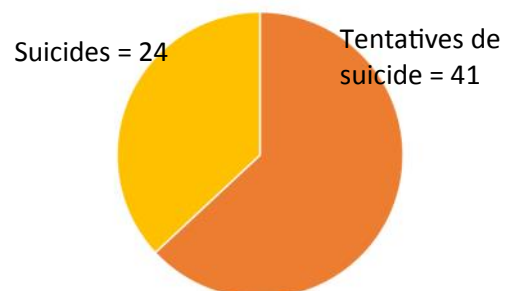
Les personnes âgées de plus de 65 ans représentent la tranche de la population la plus à risque de décès par suicide, en particulier lorsqu'elles sont déprimées. A cet âge, de multiples stressseurs psychosociaux (isolement, précarité, perte de l'autonomie...) ont été incriminés comme facilitateurs de l'éclosion des conduites suicidaires mais les facteurs de vulnérabilité suicidaire spécifiques à cette population sont encore assez mal connus.

Les tentatives de suicide et suicides des personnes âgées ont la fâcheuse tendance à être banalisés, comme s'il était « normal » de décéder parce que l'on avance en âge, alors que la détermination à se donner la mort augmente avec l'âge.

Le suicide est en général précédé d'une phase de plusieurs semaines appelée crise suicidaire au cours de laquelle il est souvent possible de repérer les idées suicidaires et de prévenir le passage à l'acte et ainsi de pouvoir l'éviter.

L'Agence Régionale de Santé Bourgogne Franche-Comté a pu identifier **depuis 2016 près de 24 suicides et 41 tentatives de suicides déclarés par les EHPAD** grâce au système de signalement des Événements Indésirables Graves, chiffres sans doute en-deçà des réalités rencontrées dans ces établissements. C'est la raison pour laquelle une démarche de réflexion relative à la prévention du risque suicidaire en EHPAD s'est initiée à l'Agence Régionale de Santé en lien avec le Conseil Départemental de Saône-et-Loire, l'ERAGE et Santé Publique France. Aussi, afin de pouvoir identifier les points saillants communs à tous ces signalements et mettre en place un plan d'action régional spécifique de prévention du risque de suicide en EHPAD, **nous vous rappelons de bien vouloir déclarer ces événements** via le portail national de déclaration <https://signalement.social-sante.gouv.fr/> ou par la fiche de déclaration des Événements Indésirables Graves (modèle fixé par le décret 1016-1813 du 21 décembre 2016 et arrêté du 28 décembre 2016).

Nombre d'EIGS déclarés par les EHPAD depuis 2016 en région BFC en lien avec un suicide ou une tentative de suicide



Groupe de travail : ARS - SPF - CD71 - REQUA