

# Identification des toxiques et dosage

F. Lapostolle <sup>1</sup>, H. Goullain <sup>2</sup>, F. Adnet <sup>1</sup>, C. Lapandry <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Groupe de recherche en anesthésie, réanimation et urgences (GRARU), Samu 93, Hôpital Avicenne, 125, route de Stalingrad, 93009 Bobigny ;

<sup>2</sup> Laboratoire de biochimie et toxicologie, hôpital Fernand-Widal, 200, rue du Faubourg-Saint-Denis, 75475 Paris cedex, France

## POINTS ESSENTIELS

- Le diagnostic d'intoxication ne peut être porté que si toute cause non toxique au tableau observé a été éliminée.
- L'examen clinique constitue la clef de voûte de la démarche d'identification du toxique. Une adéquation parfaite entre les signes attendus en présence du toxique et le tableau clinique observé est recherchée.
- Les examens complémentaires viennent conforter un diagnostic déjà étayé.
- Les examens biologiques permettent d'adapter le traitement du patient, de conforter le diagnostic et d'orienter l'analyse toxicologique.
- L'analyse toxicologique est d'une faible rentabilité.
- Une analyse toxicologique tous azimuts est économiquement et intellectuellement inadaptée.
- Une démarche pragmatique et le dialogue entre le clinicien et le biologiste doivent conduire à limiter les examens toxicologiques à un minimum orienté, pertinent et rentable et d'en tirer les conclusions les meilleures.

Le médecin confronté à un patient suspect d'intoxication se trouve rapidement devant la nécessité absolue d'identifier le toxique. Pour autant, la confirmation de l'intoxication et l'identification du toxique, fussent-elles absolument irrévocables, ne mettent pas à l'abri d'une erreur. L'exemple est classique du patient éthylique chronique connu du service d'urgences, adressé pour troubles de conscience et pour lequel le diagnostic d'ivresse aiguë est retenu, conforté par une alcoolémie élevée et démenti quelques heures plus tard quand, le patient ne se réveillant pas, le diagnostic d'hématome sous-dural est porté. Le diagnostic d'intoxication ne peut donc être retenu que si toute cause non toxique a été formellement éliminée. La hantise du médecin est d'avoir porté ce diagnostic d'intoxication par excès et fait perdre ainsi au patient le bénéfique potentiel d'un traitement étiologique adapté. Dans ces conditions, l'identification du toxique constitue successivement un élément de la démarche diagnostique, un élément de l'évaluation du pronostic, un élément décisionnel dans la prise en charge thérapeutique et un élément rassurant pour le médecin.

Deux cadres nosologiques distincts peuvent être individualisés dans la démarche diagnostique. Celui d'une intoxication par un toxique non identifié et celui d'une intoxication par un toxique identifié. En cas d'intoxication suspectée par un toxique de nature inconnue, la démarche consiste à se ramener progressivement à la situation d'une d'intoxication par un

toxique identifié. L'objectif est alors de confirmer cette intoxication. Cette démarche repose sur l'examen clinique, puis sur des examens complémentaires, des plus simples aux plus sophistiqués.

## EXAMEN CLINIQUE

L'examen clinique débute par l'anamnèse [1]. Les premières informations à recueillir concernent l'état civil du patient. Le sexe et l'âge constituent au cours de certaines intoxications un élément pronostic et parfois décisionnel comme au cours des intoxications digitaliques [2] [3]. La profession du patient est une information à ne pas négliger. Les professions médicales sont à risque d'intoxications par curare, potassium, insuline, barbituriques rapides dont le risque est majoré par l'utilisation de produits de formes injectables dont la cinétique est défavorable. Pharmaciens et chimistes sont à risque d'intoxications par cyanure et arsenic et les vétérinaires par euthanasiant.

La connaissance des antécédents du patient est importante à plusieurs titres. D'une part, elle conditionne les traitements en cours dont la connaissance constitue un précieux élément d'orientation. L'expérience montre que le plus souvent les patients s'intoxiquent avec leur traitement. D'autre part, les antécédents peuvent constituer des éléments pronostiques ou décisionnels dans certaines intoxications. Ainsi a-t-il été montré que des antécédents d'alcoolisme ou de dénutrition étaient des facteurs aggravants des intoxications par le paracétamol [4] ou que l'insuffisance cardiaque indiquait l'administration d'anticorps spécifiques au cours des intoxications digitaliques [3] [5]. La connaissance des conditions de survenue de l'intoxication est fondamentale [6]. Dans ce cadre là, éliminer une intoxication par le monoxyde de carbone doit quasiment être une obsession. D'une part, parce que cette intoxication nécessite un traitement urgent et spécifique et d'autre part, parce que méconnue, elle expose fortement le patient, sa famille et ses voisins au risque de décès. La recherche d'une source potentielle de monoxyde de carbone doit être systématique chaque fois qu'un patient présente des troubles de conscience dans un espace clos. L'intoxication peut être confirmée sur place par des réactifs colorimétriques ou des appareils mesurant le monoxyde de carbone dans l'atmosphère voire dans l'air expiré par les patients. La nature du toxique (l'emballage doit suivre le patient à l'hôpital), la voie de pénétration, la quantité incriminée, la chronologie de l'intoxication et la symptomatologie initiale doivent être précieusement recueillies et colligées. La composition exacte d'un produit industriel ou domestique, peut, le plus souvent, être donnée par le Centre anti-poison (CAP), à partir de l'emballage [7]. Le CAP de Nancy est capable, à partir de la description d'un comprimé ou d'une gélule d'identifier le médicament...

L'examen clinique constitue ensuite la clef de voûte de la démarche d'identification du toxique [1] [8] [9]. Outre son intérêt pour évaluer la gravité de l'intoxication, il permet, à lui seul, de confirmer la prise d'un toxique suspecté, d'identifier un toxique méconnu et d'orienter les examens complémentaires. La confirmation de la prise d'un toxique suspecté repose sur le principe d'une adéquation parfaite entre les signes attendus en présence de ce toxique et le tableau clinique observé. Tous les effets du toxique doivent être retrouvés chez le patient et tous les symptômes du patient doivent être expliqués par le toxique. La réciprocité doit être parfaite. Dans le cas contraire, le diagnostic d'intoxication doit être remis en cause. Il peut ne pas s'agir d'une intoxication, ou il peut s'agir d'une complication ou d'un toxique « caché ». Ainsi, avant d'utiliser le flumazénil, Anexate<sup>®</sup>, antidote des intoxications aux benzodiazépines, la quête d'un éventuel toxique caché est indispensable. Une intoxication associée par un toxique convulsivant, antidépresseur tricyclique en particulier, est à éliminer

car en sa présence, l'administration de flumazénil, levant l'effet protecteur des benzodiazépines, risque de provoquer des convulsions. En l'absence d'argument clinique en faveur d'une intoxication par antidépresseurs tricycliques, c'est-à-dire en l'absence de signes d'imprégnation, hypertonie, myoclonies, hyperréflexie ostéotendineuse, mydriase, tachycardie, allongement de l'espace QT et élargissement du QRS, le traitement par Anexate® d'intoxications suspectées par les benzodiazépines n'a été émaillé d'aucune complication [10]. Si le diagnostic d'intoxication s'affiche avec force, toute autre cause au tableau observé ayant été écartée, mais que la nature du toxique n'est pas connue, l'examen clinique oriente les examens complémentaires. En effet, le tableau clinique à lui seul oriente, parfois avec grande précision, vers certains diagnostics. Ainsi, devant un patient comateux présentant un myosis et une bradypnée, tout médecin portera sans équivoque le diagnostic d'intoxication par opiacé [11]. D'une façon plus générale, on peut trouver pour chaque anomalie clinique observée une liste de toxiques potentiellement responsables [6]. Ces listes établies par organes puis par symptômes constituent des éléments d'orientation très utiles lorsqu'il s'agit, en présence d'un tableau clinique, d'identifier un toxique potentiellement responsable [12] [13] [14] ([tableau I](#)) ([tableau II](#)).

## EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Dans cette démarche, les examens complémentaires n'interviennent que secondairement. Ils viennent conforter un diagnostic déjà étayé. En première ligne de ces examens se trouvent l'électrocardiogramme (ECG). Au cours des intoxications par cardiotropes, l'ECG peut, avant tout retentissement clinique détecter des anomalies confirmant le diagnostic et parfois même indiquer un traitement urgent. Ainsi, en cas de suspicion d'intoxication digitalique chez un patient non antérieurement traité, la constatation d'une cupule digitalique confirme l'intoxication. Chez un patient antérieurement traité, même en l'absence de retentissement clinique, la constatation d'un bloc auriculo-ventriculaire conforte le diagnostic et indique un traitement par antidote [3]. L'ECG n'est pas utile que dans les intoxications par cardiotropes. Son intérêt pour rechercher des arguments en faveur de l'existence d'un effet stabilisant de membrane a été illustré précédemment par la recherche de la prise d'antidépresseurs tricycliques au cours des intoxications par les benzodiazépines.

**Tableau I. Principales anomalies cliniques permettant une orientation vers une étiologie toxique. Il existe pour chacune de ces anomalies cliniques des listes de toxiques potentiellement responsables. Dans le [tableau II](#) sont détaillées les étiologies toxiques de crise convulsive. D'après Lapostolle et Bismuth [13].**

### *Troubles neurologiques*

- Coma
- Convulsion ([tableau II](#))
- Mouvements anormaux
- Encéphalopathie
- Syndrome myasthénique
- Hallucinations
- Mydriase
- Myosis
- Neuropathie périphérique

### *Troubles respiratoires*

- Hypoxie hypoxémique
- Hypoxie normoxémique

Œdème pulmonaire Bronchospasme Fibrose pulmonaire
<i>Troubles cardiovasculaires</i> Choc hypovolémique Choc cardiogénique Choc vasoplégique Choc anaphylactique
<i>Troubles digestifs</i> Hémorragie digestive Diarrhée
<i>Hyperthermie</i>

Une simple radiographie de thorax permet parfois aussi l'identification d'un toxique en visualisant des opacités dans la zone de projection de l'estomac. Ces opacités peuvent être mises en évidence en aval, dans le tractus digestif, sur un cliché radiologique de l'abdomen. Les composés chimiques sont radio-opaques dès lors qu'ils contiennent des atomes de numéro atomique supérieur ou égal à 23, c'est-à-dire à celui du sodium [15]. Ceci concerne nombre de produits parmi lesquels les métaux, certains produits industriels ou domestiques comme le chlore ou ses dérivés (trichloréthylène) et certains médicaments en raison de leurs principes actifs (calcium, fer...) ou de leurs excipients [16].

L'électroencéphalogramme est rarement utilisé, il peut cependant révéler des rythmes typiques de certaines intoxications et constituer un argument diagnostique intéressant, mais plus encore d'exclure un diagnostic différentiel en retrouvant une asymétrie ou des convulsions...

**Tableau II. Principaux toxiques à l'origine de crise convulsive. Exemple de liste. D'après Lapostolle et Bismuth [13].**

Dénomination commune	Spécialité ou utilisation
Anesthésique	Gaz halogéné, kétamine, étomidate...
Anesthésique local	Bupivacaïne, mépivacaïne, xylocaïne...
Antalgique	Aminophénazone, dextropropoxyphène, pyrazolés, salicylés...
Antibiotique et anti-infectieux	$\beta$ -lactamines, acide nalidixique, amphotéricine, chloroquine, isoniazide...
Anticonvulsivant	Carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium...
Antidépresseurs tri- et tétra-cycliques	Amitriptyline, clomipramine, imipramine, maprotiline...
Antidépresseur autre	IMAO, amoxapine...
Antihistaminique	Alimémazine, dexchlorphéniramine, prométhazine...
Élément	Arsenic, baryum, bismuth, bore, étain, plomb, sélénium, thallium...
Produits de contraste iodés	
Phénothiazine	Alimémazine, chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine.

	thioridazine...
Produit domestique, industriel et agricole divers	Bromure de méthyle, cyclizine, menthol et terpènes apparentés, métaldéhyde, organochlorés, oxalates, pentachlorophénol, vapeurs nitreuses...
Psychostimulant	Aminophylline, amphétamines, caféine, cocaïne, ecstasy, éphédrine, théophylline...
Raticide	Chloralose, strichnyne...
Syndrome de sevrage	Alcool, barbituriques, benzodiazépines ; pentazocine...
Toxique illicite	Cocaïne, ecstasy, amphétamines...

## EXAMENS BIOLOGIQUES

Les examens biologiques ont une place de choix dans la démarche d'identification des toxiques. Un bilan biologique simple comprenant une gazométrie du sang artériel et un ionogramme sanguin est facilement disponible partout, à toute heure et les résultats peuvent être obtenus en quelques minutes. Ces examens complémentaires de base permettent d'adapter au mieux le traitement du patient. Ils permettent souvent, à eux seuls, de confirmer un diagnostic suspecté et au moins, d'orienter d'éventuelles analyses toxicologiques. Dans de nombreux cas, les anomalies des paramètres biologiques de base constituent des critères de gravité reconnus d'intoxications.

Au cours des intoxications suspectées par la chloroquine, la constatation d'une hypokaliémie, disponible bien avant la chloroquinémie... va, non seulement confirmer le diagnostic, mais en plus inciter à une grande vigilance [17]. Il en va de même au cours des intoxications digitaliques avec l'hyperkaliémie qui conforte le diagnostic avant l'obtention du dosage de digitalique et indique, si elle est supérieure à 5 mmol/L, une neutralisation urgente par anticorps spécifiques antidigitaliques [3]. Un autre exemple de l'intérêt d'un bilan biologique simple est illustré par la démarche diagnostique devant une intoxication par un produit indéterminé et la constatation d'une acidose métabolique définie par l'association d'un pH inférieur à 7,37 et d'une concentration de bicarbonates inférieure à 22 mmol/L [18]. Ce tableau doit inciter à calculer le trou anionique par la formule suivante :  $[Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$ . Il est normalement égal à  $16 \pm 4$  mmol/L. Si le trou anionique est élevé le dosage de la lactatémie s'impose. Si celle-ci est normale, le tableau est celui d'une acidose avec un excès d'acide exogène, le plus souvent, un alcool dont un métabolite est un acide faible. Le nombre de toxiques potentiellement responsables passe de 50 pour une acidose métabolique à moins de 10 pour une acidose métabolique à trou anionique élevé sans augmentation de la lactatémie (figure 1). Parmi ces 10 toxiques suspects, le méthanol et l'éthylène glycol sont de très loin les plus fréquents et répondent au même traitement spécifique [19]. Le cadre nosologique est grandement rétréci et une analyse toxicologique limitée peut confirmer le diagnostic.

L'intérêt de l'examen biologique est plus grand encore lorsque le dosage du toxique est impossible à obtenir en urgence ce qui est par exemple le cas avec le cyanure. En cas de suspicion d'intoxication par les cyanures, par ingestion ou, plus fréquemment par inhalation de fumées d'incendie, l'existence d'une lactatémie supérieure à 7 mmol/L fait suspecter une concentration de cyanure sanguine supérieure à  $40 \mu\text{mol/L}$  définissant une intoxication cyanhydrique grave [20]. Si la lactatémie ne peut être obtenue, la constatation d'une acidose métabolique métabolique à trou anionique élevé a la même valeur diagnostique. À l'image de

ce qui existe pour les principaux signes cliniques d'intoxication, des listes de toxiques potentiellement responsables des anomalies biologiques les plus fréquentes sont des éléments d'orientation très utiles lorsqu'il s'agit, en présence d'un tableau clinique, d'identifier un toxique potentiellement responsable [13] (*tableau III*).

**Tableau III. Principales anomalies biologiques permettant une orientation vers une étiologie toxique. Il existe pour chacune de ces anomalies biologiques une liste de toxiques potentiellement responsables. Les étiologies toxiques d'acidose métabolique sont détaillées *figure 1*. D'après Lapostolle et Bismuth [13].**

<i>Troubles digestifs</i> Hépatites
<i>Troubles métaboliques</i> Acidose métabolique Hyperglycémie Hypoglycémie Hypokaliémie
<i>Troubles hématologiques</i> Anémie hémolytique Méthémoglobine Agranulocytose Aplasie médullaire Porphyrie
<i>Troubles rénaux</i> Insuffisance rénale Néphropathie chronique
<i>Hyperthermie</i>

**Figure 1. Principales étiologies d'acidose métabolique toxique. D'après Dumoulin, et al. [18].**

--



## ANALYSE TOXICOLOGIQUE

L'anamnèse, l'examen clinique, quelques examens complémentaires simples et pertinents permettent le plus souvent d'identifier le toxique s'il est inconnu ou de confirmer sa prise s'il est identifié.

L'analyse toxicologique peut donc être orientée et limitée. Elle pourrait même, le plus souvent, ne pas être demandée et remplacée par un prélèvement centrifugé puis congelé afin de constituer une sérothèque. Ce prélèvement n'est secondairement utilisé pour analyse que si l'évolution de l'intoxication n'est pas conforme à ce qui est attendu, c'est-à-dire si les signes d'intoxication ne s'amendent pas en quelques heures ou quelques jours selon la nature du toxique, ce qui établit ainsi définitivement le diagnostic d'intoxication. L'analyse toxicologique la plus simple est visuelle et/ou olfactive et est réalisée sur le liquide du lavage gastrique. En effet, le contenu retiré de l'estomac peut avoir une couleur (aspect bleuté de l'antigel...) ou une odeur (alcool, trichloréthylène...) évocatrices d'un toxique ou montrer des

comprimés, des gélules qui peuvent être identifiés. Par la suite, ce liquide peut donner lieu à une analyse toxicologique qualitative ou quantitative. Ce type d'analyse peut être réalisé dans le sang, les urines, voire dans d'autres liquides biologiques (liquide céphalorachidien, liquide de lavage broncho-alvéolaire...). Les facteurs limitant la rentabilité des examens toxicologiques sont nombreux. L'évolution de la pharmacopée constitue le premier de ces facteurs. En effet, nombreux sont actuellement sur le marché les médicaments pour lesquels les méthodes courantes d'analyse toxicologique ne sont pas efficaces. La recherche et a fortiori le dosage des antidépresseurs inhibiteurs du recaptage de la sérotonine ne sont pas disponibles en routine alors que ces médicaments sont de plus en plus prescrits et donc de plus en plus ingérés au cours des intoxications. Il en va de même pour le zopiclone (Imovane<sup>®</sup>), le zolpidem (Stilnox<sup>®</sup>), la loxapine (Loxapac<sup>®</sup>) ou les antihistaminiques... et pour la plupart des toxiques non médicamenteux. Il faut rattacher à cette situation celle des toxiques pour lesquels l'analyse toxicologique ne peut être réalisée que dans certains établissements. La réalisation de cette analyse entraîne un surcoût lié au transport et au délai d'obtention des résultats, souvent long est incompatible avec la prise en charge urgente d'un patient intoxiqué ([tableau IV](#) et [tableau V](#)). Dans ces conditions, le rapport coût/bénéfice est à évaluer et la pertinence d'une telle analyse toxicologique à discuter. La fiabilité des résultats constitue le second facteur limitant la rentabilité des examens toxicologiques. L'existence de réaction croisée lors de l'analyse qualitative expose au risque de faux positif. La carbamazépine (Tégréto<sup>®</sup>) ou les phénothiazines positivent faussement la recherche sanguine d'antidépresseur tricyclique alors que cette même analyse est faussement négative en présence de miansérine (Athymil<sup>®</sup>). De plus, pour des molécules d'une même famille, la réaction immunologique non spécifique donne des résultats variables limitant la rentabilité de l'examen. Alors que la zone thérapeutique est très variable d'une benzodiazépine à l'autre, la réaction immunologique utilisée pour leur recherche est commune à toutes les benzodiazépines. Un résultat de benzodiazépine de 100 ng/mL obtenu par réaction immunologique peut correspondre soit à une concentration en oxazépam (Séresta<sup>®</sup>) de 150 ng/mL située dans la zone thérapeutique (150 à 1 500 ng/mL) soit à une concentration de 350 ng/mL de lorazépam (Témesta<sup>®</sup>) très supérieure à la zone thérapeutique (10 à 100 ng/mL) [21]. De plus, l'absence de corrélation entre la concentration sanguine et la gravité des intoxications par benzodiazépines rend l'interprétation des résultats périlleuse et la pertinence de l'analyse discutable.

**Tableau IV. Recherche de toxiques dans les milieux biologiques.**

	<b>Toxique ou drogue recherchés</b>	<b>Coût en B ou BHN</b>	<b>Coût en francs</b>	<b>Durée examen</b>	<b>Méthode de dosage</b>	<b>Conditions de prélèvement sang</b>	<b>Volume conseillé de sang total</b>
Urine* LG*	Salicylés	BHN20	36	2 min	Colorimétrie		
	Phénothiazines	BHN20	36	2 min	Colorimétrie		
	Imipraminiques	BHN20	36	2 min	Colorimétrie		
	Benzodiazépines	B 70	126	10 min	IC		
	Strychnine	BHN50	90	45 min	Colorimétrie		
	Chloralose	BHN50	90	45 min	Colorimétrie		
	Paraquat	BHN150	270	30 min	Colorimétrie		

Urine*	Recherche drogues : amphétamines, cocaïne, méthadone, méthaqualone, opiacés, péthidine, THC	B 120	216	10 min	IC		
	Différenciation opiacés : codéine, codéthyline, morphine, 6MAM, pholcodine	B 120	216	24 h	HPLC		
	Recherche drogues (métabolites cocaïne, dextromoramide, LSD, péthidine, THC acide) et nombreuses molécules	BHN300	540	12 à 48 h	CG/SM		
Plasma (p) Sérum (s)	Barbituriques	B 70	126	10 min ⊗	IC	Tube sec ou hépariné sans gélose	1 mL
	Benzodiazépines	B 70	126	10 min ⊗	IC	Tube sec ou hépariné sans gélose	1 mL
	Tricycliques	B 70	126	10 min ⊗	IC	Tube sec ou hépariné sans gélose	1 mL

\* 10 à 20 mL d'échantillon d'urine ou de liquide ou lavage gastrique en pot plastique sans additif.

⊗ ajouter 10 min de centrifugation au temps d'exécution des analyses effectuées sur plasma ou sérum.

IC = immunochimie.

CG/SM = chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

HPLC = chromatographie liquide haute pression.

LG : liquide gastrique.

Par ailleurs, la positivité d'une recherche de toxiques ne suffit pas à retenir le diagnostic d'intoxication aiguë. Ainsi, la détection de tétra hydro cannabinoïde, dérivé du cannabis, dans les urines peut correspondre à une consommation récente de cannabis, mais aussi à une consommation passive ou une consommation ancienne de plusieurs jours voire de plusieurs semaines, même chez un consommateur ayant fumé occasionnellement une cigarette de cannabis [22].

Kellerman et al. ont étudié l'impact de l'analyse toxicologique de 405 patients suspects d'intoxication [23]. Les résultats de l'analyse toxicologique augmentait la certitude diagnostique du clinicien dans 66 % des cas. Les résultats retrouvaient un toxique inattendu dans 1,5 % des cas et motivaient un changement d'attitude thérapeutique dans 4,4 % des cas. Les résultats des différentes études sur ce sujet sont homogènes [24]. Les auteurs ont attribué cette faible rentabilité de l'analyse toxicologique à la nature du traitement qui, symptomatique, était peu influencée par l'analyse toxicologique, ou spécifique, qui avait débuté avant l'obtention des résultats, et enfin à l'évolution favorable des patients avant même l'obtention des résultats. Dans tous les cas, ils concluaient à la nécessité de limiter et d'orienter l'analyse toxicologique.

**Tableau V. Paramètres biochimiques et dosage de toxiques dans les milieux biologiques.**

	<b>Toxique ou paramètre biochimique recherchés</b>	<b>Coût en B ou BHN</b>	<b>Coût en francs</b>	<b>Durée examen</b>	<b>Méthode de dosage</b>	<b>Conditions de prélèvement sang</b>	<b>Volume conseillé de sang total</b>
Toxicologie	Alcool (sp, u)	B50	90	10 min ☹	Enzymologie	Tube sec ou hépariné	2 mL
	Acétylsalicylate (sp) digitoxine (sp)	B70	126	30 min ☹	IC		
	Barbituriques (sp, u) (pentothal...)	B120	216	1 h ☹	Spectrométrie UV		5 mL
	Carbamates (sp, u, l)	B120	216	45 min ☹	Spectrométrie visible	Tube sec ou hépariné sans gélose	5 mL
	Carbamazépine (sp, u)	B70	126	10 min ☹	Enzymologie		2 mL
	Diphénylhydantoïne (sp, u), valproate de sodium (sp, u)	B70	126	10 min ☹	IC		
	Cédilanide (sp) digoxine (sp)	B70	126	15 min ☹	IC		
	Chloroquine (st, p, u, l)	BHN100	180	1 h 15☹	Spectrométrie UV	Tube sang total hépariné	5 mL
	Cyanures (st)	BHN100	180	1 h	Spectrométrie visible		2 mL
Plasma (p) sérum (s) Sang total (st)	Éthylène glycol (sp, u)	BHN100	180	1 h 30 ☹	Spectrométrie visible	Tube sec ou hépariné sans gélose et sans glycérol	5 mL

Urine (u)* LG (l)*	Lithium (sp, u)	B20	36	5 min ☼	Spectrométrie d'émission de flamme	sec ou anticoagulant sauf héparinate de Li	2 mL	
	Méthanol, butanol, propanol (sp)	B50	90	1 h 30 ☼	CPG	Tube sec ou hépariné	5 mL	
	Méthémoglobine (st)	B35	63	30 min	Spectrométrie visible	Tube sang total hépariné	2 mL	
	Oxyde de carbone (st)	B35	63	15 min	Spectrométrie IR		5 mL	
	Paracétamol (p, u)	B70	126	10 min ☼	IC	Tube hépariné sans gélose	2 mL	
	Paraquat (p, u, l)	BHN150	270	1 h 30 ☼	Spectrométrie dérivée visible		5 mL	
	Phénobarbital (sp, u)	B70	126	10 min ☼	IC	Tube sec ou hépariné	2 mL	
	Quinidine (p, u)	B70	126	30 min ☼	Fluorimétrie	Tube hépariné sans gélose	3 mL	
	Quinine (p, u)	BHN100	180	30 min ☼	Fluorimétrie			
	Salicylés (p, u)	B50	90	10 min ☼	Colorimétrie	Tube hépariné	2 mL	
	Trichlorés totaux (p, u) (TCE, TCA)	BHN50	90	1 h 30 ☼	Spectrométrie visible	Tube hépariné	5 mL	
	Tricycliques (p) : amitriptyline, clomipramine, imipramine...	B120	216	3 à 4 h ☼	CPG	Tube et bouchon plastique hépariné		
	Biochimie plasma (p)	Gaz du sang	B99	178	5 min ☼	Électrodes spécifiques	Seringue héparinée	1 mL
		Lactates	B30	54	10 min ☼	Enzymologie	Tube hépariné	2 mL
Iono : créatinine, urée, glucose, Na, K, Cl, bicarbonates, protides, calcium		B88	158	10 min ☼	Enzymologie, colorimétrie, électrodes spécifiques	Tube hépariné		
Hémostase	TP	B20	36	5 min ☼	Coagulation	Tube citraté	5 mL	
plasma (p)	TCA	B20	36	5 min ☼	Coagulation	Tube citraté		

**\* 10 à 20 mL d'échantillon d'urine ou de liquide ou lavage gastrique en pot plastique sans additif.**

**☼ ajouter 10 min de centrifugation au temps d'exécution des analyses effectuées sur plasma**

ou sérum.

**CPG = chromatographie en phase gazeuse. HPLC = chromatographie liquide haute pression.  
LG : liquide gastrique. IC : immunochimie.**

Le florilège de facteurs limitant la rentabilité de l'analyse toxicologique incite à rechercher des avantages à cette analyse capables de contrebalancer ces inconvénients... En d'autres termes, quelles situations réclament impérativement l'identification du toxique ? La tentation est grande de répondre que tout diagnostic d'intoxication réclame sa confirmation analytique. Pourtant, l'anamnèse, l'examen clinique et les examens complémentaires simples décrits précédemment permettent, le plus souvent, de lever tout doute diagnostique. L'analyse toxicologique vient rassurer le clinicien. La question consiste à déterminer quand le résultat de l'analyse toxicologique est de nature à modifier la prise en charge du patient ? Le traitement des intoxications est le plus souvent symptomatique et ne nécessite pas, pour être mis en œuvre, la confirmation analytique de l'intoxication. Une modification de la prise en charge thérapeutique ne peut donc correspondre qu'à un traitement spécifique, par antidote, d'une intoxication. Or, par principe, un antidote doit pouvoir, et doit être utilisé dès la suspicion de l'intoxication, sans attendre la confirmation analytique [19]. Ainsi, toute intoxication suspectée par le paracétamol est justifiable de la mise en route immédiate du traitement par N-acétylcystéine. L'analyse toxicologique ne peut que servir à établir le pronostic de l'intoxication [25] ou à interrompre le traitement par antidote si le diagnostic d'intoxication est éliminé. Dans le cas de l'intoxication digitalique, le dosage sanguin n'a comme intérêt que de permettre de calculer la dose d'anticorps antidigitaliques à administrer si une neutralisation est indiquée. Cette dose d'anticorps peut aussi être déterminée à partir de la dose de digitalique ingérée voire décidée arbitrairement sans dommage pour le patient puisque dans ce cas la dose administrée est maximale [3]. Toutefois, au cours de rares intoxications, la connaissance de la concentration sanguine en toxique peut modifier le traitement. Certains recommandent par exemple de traiter par oxygénothérapie hyperbare tout patient intoxiqué par le monoxyde de carbone présentant une concentration en carboxyhémoglobine supérieure à 2,2 mmol/L. Une alcoolémie supérieure à 5 g constitue pour certains une indication d'épuration extrarénale. Une lithiémie plasmatique élevée constitue pour beaucoup une indication d'épuration extrarénale sans qu'il y ait de consensus sur la lithiémie seuil [26]. Une insuffisance rénale associée constitue une indication logique d'épuration extrarénale.

Dans de rares cas, l'identification du toxique nécessite de recourir à des méthodes d'identifications exceptionnelles. La spectrométrie de masse, la chromatographie en phase gazeuse ou liquide ou, plus récemment encore, la résonance magnétique nucléaire [27] sont utilisés dans des centres spécialisés à des fins médicales, scientifiques ou médico-légales. Ces moyens modernes permettent d'établir, à plusieurs semaines de distance, la prise d'un toxique par exemple par analyse des cheveux [28].

Quelle que soit la place accordée à l'analyse toxicologique, le dialogue entre le clinicien demandeur d'examen et le biologiste qui réalise cet examen est indispensable [23]. Le contact initial avec le biologiste est utile pour connaître les conditions dans lesquelles le prélèvement doit être réalisé et transporté. Cette discussion permet en outre d'intégrer des notions de délai d'obtention des résultats et de coût ( *tableau IV* et *tableau V* ). Dans un second temps, le biologiste ne peut donner une interprétation pertinente de l'analyse toxicologique que grâce à sa connaissance de la sensibilité et de la spécificité des examens réalisés et à la lumière des informations fournies par le clinicien. Seul le dialogue entre ces deux intervenants permet une conclusion juste intégrant les paramètres cliniques et analytiques. La simple interprétation

d'une recherche urinaire d'opiacés peut être un casse-tête s'il manque les éléments cliniques ou analytiques ([tableau VI](#)). La positivité d'une recherche d'opiacés dans les urines peut correspondre à une injection récente d'héroïne. Mais seule la recherche de 6 mono acétyl morphine (6 MAM) dans les urines peut l'établir sans discussion. En effet, la recherche d'opiacés dans les urines est aussi positive après la prise d'un sirop contre la toux contenant de la codéine... A contrario, cette recherche urinaire d'opiacés est négative avec les opiacés de synthèse dont les traitements de substitution des toxicomanies. Seul le dialogue entre le clinicien et le biologiste permet de demander les examens les plus pertinents et d'en tirer les conclusions les meilleures.

**Tableau VI. Classification des principaux opiacés et détectabilité en immunochimie. D'après**

	Opiacés naturels			Opiacés de synthèse		
Spécialité	Héroïne	Codéine Codéthylline	Morphine	Dextromoramide	Pethidine	Dextropropoxyphène
Nom commercial		Néo-Codion® Efferalgan codéiné® > 200 spécialités	Injectables Skénan® Moscontin®	Palfium®	Dolosal®	Di-Antalvic® Propofan®
Détection immunochimique	globalement positive			négative		

## ANALYSE TOXICOLOGIQUE ET RECHERCHE BIOMÉDICALE

Il convient de ne pas méconnaître la nécessité scientifique de réaliser certains dosages. En cas d'intoxication exceptionnelle ou par un produit nouveau, la répétition des dosages sanguin et urinaire permet d'établir la cinétique du toxique chez l'homme ce qui constitue une information précieuse. Il en va de même lors d'étude sur la symptomatologie, le pronostic ou le traitement de certaines intoxications, lors l'utilisation d'un nouveau traitement, antidote par exemple. Seule une étude toxicocinétique dans le cadre d'un protocole précis (et tenant compte des réglementations en vigueur) permet d'évaluer l'efficacité du traitement. Ainsi, alors que l'efficacité des anticorps antidigitaliques était affirmée sur des critères cliniques, une étude cinétique a mis en évidence une diminution de la demi-vie du complexe digitalique-anticorps par rapport au digitalique seul [29]. L'efficacité du traitement par 4-méthyl pyrazole des intoxications par méthanol et éthylène glycol a été affirmée par une augmentation de la demi-vie d'élimination de ces deux toxiques, confirmant ainsi l'inhibition du métabolisme activateur du toxique [30].

## CONCLUSION

L'identification du toxique par l'analyse toxicologique est, certes, une composante fondamentale du raisonnement toxicologique, mais une démarche pragmatique incluant anamnèse, examen clinique complet, électrocardiogramme et examens biologiques de routine constitue la clé de voûte du raisonnement. Une analyse toxicologique tous azimuts est économiquement et intellectuellement inadaptée. La démarche pragmatique doit conduire à limiter les examens toxicologiques à un minimum orienté, pertinent et rentable.

## RÉFÉRENCES

- 1 Harrison TR. L'exercice de la médecine. In : Harrison TR, éd. Traité de médecine interne. Paris : Flammarion ; 1992. p. 1-5.
- 2 Dally S, Alperovich A, Lagier G, Bismuth C, Fournier E. Facteurs pronostiques de l'intoxication digitalique aiguë. *Nouv Presse Méd* 1981 ; 27 : 2257-60.
- 3 Lapostolle F. Conduite à tenir devant une intoxication digitalique. In : Dhainault JF, Perret C, éd. Traité de réanimation médicale. Paris : Flammarion ; 1998. p. 332-4.
- 4 Schiot FV, Rochling FA, Casey D, Lee WM. Acetaminophen toxicity in a urban county hospital. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1112-7.
- 5 Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C. Clinical features and management of digitalis poisoning. Rationale for immunotherapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993 ; 31 : 247-60.
- 6 Hantson P, Baud FJ. Intoxications. Principes généraux. In : Dhainault JF, Perret C, éd. Traité de réanimation médicale. Paris : Flammarion ; 1998. p. 301-10.
- 7 Lapostolle F. Pour la pratique. *Revue Prat* 1997 ; 47 : 760-2.
- 8 Ellenhorn MJ. The clinical approach. In: Ellenhorn MJ, ed. *Medical toxicology*. New York: Elsevier science Publishing Company; 1997. p. 3-46.
- 9 Ellenhorn MJ. Diagnosis procedure. In: Ellenhorn MJ, ed. *Medical toxicology*. New York: Elsevier Science Publishing Company; 1997. p. 47-65.
- 10 Gueye PN, Leland-Arizmendi O, Hoffman JR, Baud FJ. Utilisation du flumazénil au cours des comas toxiques : critères cliniques d'efficacité et de bonne tolérance. 17<sup>e</sup> Congrès de la Société française de réanimation de langue française (SRLF). 19-22 janvier 1999. Paris. *Réanim Urgence*. 1999. SP 187.
- 11 Lapostolle F. Syndrome opioïde d'origine toxique. In : Dhainault JF, Perret C, éd. Traité de réanimation médicale. Paris : Flammarion ; 1998. p. 328-9.
- 12 Jaeger A, Flesch F. Les intoxications aiguës : épidémiologie, diagnostic et traitement. In : Jaeger A, Vale JA, éd. *Intoxications aiguës*. Paris : Elsevier ; 1999. p. 13-37.
- 13 Lapostolle F, Bismuth C. Sémiologie et thérapeutique des intoxications. In : Bismuth C, éd. *Toxicologie clinique*. Paris : Flammarion ; 1999.
- 14 Hantson P, Vayre F, Baud F. Conduite à tenir devant une intoxication aiguë. In : Baud F, éd. *Réanimation des intoxications aiguës*. Paris : Masson ; 1995. p. 3-15.
- 15 Jaeger RW, Decastro FJ, Barry RC, Gerren LJ, Brodeur AE. Radiopacity of drugs and plant in vivo-limited usefulness. *Vet Hum Toxicol* 1981 ; 23 : 2-4.
- 16 Savitt DL, Hawkins HH, Roberts JR. The radiopacity of ingested medication. *Ann Emerg Med* 1987 ; 16 : 331-9.

- 17 Clemessy JL, Taboulet P, Gourlain H, Baud F. Hyperlactatémie au cours des intoxications aiguës à la chloroquine. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994 ; 13 : 106.
- 18 Dumoulin A, Lapostolle F, Muzynski J, Baud F. Acidose métabolique toxique. In : Riou B, Coriat P, éd. *Acidoses métaboliques*. JEPU. Paris : Arnette ; 1997. p. 331-48.
- 19 Lapostolle F, Bismuth C. Classification des antidotes selon leur mode d'action. *Sem Hop* 1999 ; 75 : 45-52.
- 20 Imbert M, Baud FJ. Valeur diagnostique de la lactatémie lors des intoxications cyanhydriques [abstract]. *Réanim Urgence* 1992 ; 1 : 1028.
- 21 Taboulet P, Azoyan P. Place des examens toxicologiques dans la démarche thérapeutique de l'urgence toxicologique. *Réanim Soins Intensifs Méd Urgence* 1994 ; 10 : 12-7.
- 22 M.M.W.R. Urine testing for detection of marijuana: an advisory. 1983 ; 32 : 469-71.
- 23 Kellerman AL, Fihn SD, Lo Gerfo JP, Copass MK. Impact of drug screening in suspected overdose. *Ann Emerg Med* 1987 ; 16 : 1206-16.
- 24 Mahoney JD, Gros PL, Stern TA, Browne BJ, Pollack MH, Reder V, et al. Quantitative serum toxic screening in the management of suspected drug overdose. *Am J Emerg Med* 1990 ; 8 : 16-22.
- 25 Prescott LF. Paracetamol overdose. Pharmacological overdose. Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs* 1983 ; 25 : 290-314.
- 26 Jaeger A. Épuration des toxiques au cours des intoxications aiguës : méthode et indications. In : Jaeger A, Vale JA, éd. *Intoxications aiguës*. Paris : Elsevier ; 1999. p. 162-78.
- 27 Maschke S, Azaroual N, Wieruszkeski JM, Lippens G, Imbenotte M, Mathieu D, et al. Diagnosis of a case of acute poisoning using <sup>1</sup>H NMR spectroscopy: characterisation of drug metabolites in urine. *NMR Biomed* 1997 ; 10 : 277-84.
- 28 Gouille JP, Kintz P, Lafargue G, Lardet R, Molinaro R, Pepin G, et al. Consensus sur l'analyse des substances organiques dans les cheveux. *Toxicorama* 1994 ; 6 : 5-8.
- 29 Hoffman BF, Bigger JTJ. Digitalis and allied cardiac glycosides. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. *Goodman and Gilman's pharmacologic basis of therapeutics*, 7<sup>th</sup> ed. New York: Macmillan publishing; 1985. p. 716-46.
- 30 Peterson CD, Collins AJ, Himes JM, Bullock ML, Keane WF. Ethylene glycol poisoning. Pharmacokinetics during therapy with ethanol and hemodialysis. *N Engl J Med* 1981 ; 304 : 21-3.