

Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves

Recommendations for the prescription, implementation and interpretation of medical examinations in biology in the context of severe poisoning

Mireille Bartoli^{1,a}
Claudette Berny²
Vincent Danel^{4,a}
Arnaud Delahaye⁵
Gérard Desch^{6,a}
Jérôme Guittou⁷
Bruno Lacarelle⁸
Frédéric Lapostolle⁹
Daniel Mathieu^{10,a}
Bruno Mégarbane¹¹
Patrick Nisse^{12,a}
Anton Szymanowicz^{13,a}
Bernard Capolaghi^{3,a}

¹ Laboratoire de toxicologie, CHU de Grenoble

² Laboratoire de biochimie et toxicologie, CHU Lyon Sud

³ Laboratoire de biochimie et toxicologie, CHR de Metz-Thionville

⁴ Samu 38, CHU de Grenoble

⁵ Réanimation, CH de Rodez

⁶ Laboratoire de biochimie et toxicologie, CH d'Avignon

⁷ Laboratoire de toxicologie, CHU Lyon Est

⁸ Laboratoire de toxicologie, CHU de Marseille

⁹ Samu 93, CHU Avicenne Bobigny

¹⁰ Réanimation et centre hyperbare, CHU Calmette Lille

¹¹ Réanimation, CHU Lariboisière

¹² Centre antipoison, CHRU de Lille

¹³ Laboratoire de biochimie, CH de Roanne
<antonszymanowicz-chr@sfr.fr>

Article reçu le 23 janvier 2012, accepté le 16 février 2012

Tirés à part : A. Szymanowicz

^aGroupe de travail pluridisciplinaire SFTA-SFBC-STC-SRLF-SFMU-CNBH « Toxicologie et biologie clinique ».

Résumé. Un groupe de travail pluridisciplinaire « Toxicologie et biologie clinique » constitué de membres appartenant à la Société française de toxicologie analytique (SFTA), à la Société française de biologie clinique (SFBC), à la Société de toxicologie clinique (STC), à la Société de réanimation de langue française (SRLF), à la Société française de médecine d'urgence (SFMU), et au Collège national de biochimie (CNBH), propose une réactualisation des recommandations de pratique professionnelle à l'intention des biologistes non spécialistes en toxicologie et plus largement de tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients gravement intoxiqués. Parmi les documents de synthèse élaborés dans la publication initiale, seul le tableau des principales intoxications graves a été réactualisé, les autres annexes demeurant toujours d'actualité. Ce tableau traite des intoxications liées à cinquante-cinq différents xénobiotiques. Il en rappelle les principaux symptômes, les paramètres biologiques marqueurs utiles de toxicité, les méthodes d'identification ou de dosage disponibles en urgence ainsi que leur pertinence et le délai recommandé de réalisation. Un consensus sur la place des examens biologiques et toxicologiques dans la prise en charge des intoxications a été recherché. Un nouveau tableau réactualise la liste des principaux antidotes utilisés. Un paragraphe sur l'intérêt et la place du criblage toxicologique a été rajouté.

Mots clés : *toxicologie, intoxication, recommandation, criblage toxicologique*

Abstract. A multidisciplinary working group named "Toxicology and clinical biology" and whose members belong to the French Society of Clinical Biology (SFBC), Critical Care Medicine Society of French Language (SRLF), the French Society of Medical Emergency (SFMU), the French Society of Analytical Toxicology (SFTA), the Society of Clinical Toxicology (STC), and the National College of Biochemistry (CNBH) updated the professional practice recommendations published in 2003. These recommendations aimed the biologists who are not specialized in toxicology and more largely all the health professionals involved the management of severely poisoned patients. Among the data published in the initial edition, only the major table dealing with severe poisonings was updated, as all other supplements remained valid. The current revised table details poisonings due to fifty-five different xenobiotics and presents their main clinical features, useful biomarkers of toxicity, methods of identification or assays available in the emergent setting with their respective relevance and recommended delays to obtain their result. Assessments with a good agreement among the working group members regarding all laboratory issues for poisoning management are presented. A table updates the list of the main currently useful antidotes. A section on the value and place of toxicology screening was added.

Key words: *toxicology, intoxication, good laboratory practice, screening*

Au cours des dix dernières années, la toxicologie clinique a fortement évolué. Les progrès analytiques ont été considérables, notamment avec le perfectionnement des techniques de chromatographie sur colonne avec détection par spectrométrie de masse. Les causes d'intoxications se sont diversifiées et les médicaments occupent aujourd'hui la première place [1-4]. L'évolution des prescriptions médicales de médicaments est significative, les benzodiazépines ont remplacé les barbituriques et le paracétamol est maintenant beaucoup plus prescrit que l'aspirine. Une nette progression de l'utilisation des produits stupéfiants, en particulier le cannabis chez les adolescents [5] est clairement identifiée et l'émergence de pathologies nouvelles liées à l'usage du cannabis chez des sujets jeunes constitue un problème majeur de santé publique [6, 7]. Le marché de la drogue est en pleine évolution et le rapport de 2011 de l'Observatoire européen des drogues et toxicomanies (OEDT) [8] identifie l'émergence rapide de nouvelles substances psychoactives non contrôlées. En ce qui concerne les progrès dans le domaine de l'analyse, ceux-ci sont tels qu'à l'heure actuelle pratiquement tous les toxiques peuvent être identifiés voire quantifiés dans les milieux biologiques [4]. Le détecteur de masse s'impose en tant que détecteur universel, qu'il soit couplé à un chromatographe en phase gazeuse (CPG-SM), ou en phase liquide (CL-SM), ou associé à un plasma à couplage inductif (ICP-SM). Ces équipements restent cependant l'apanage de laboratoires de toxicologie spécialisés. Afin de trouver un consensus dans le domaine de l'analyse toxicologique, les comités scientifiques de la Société française de toxicologie analytique (SFTA), de la Société française de biologie clinique (SFBC) la Société de toxicologie clinique (STC) ont constitué un groupe de travail associant dans cette réactualisation : la Société de réanimation de langue française (SRLF), la Société française de médecine d'urgence (SFMU), le Collège national de biochimie des hôpitaux (CNBH) et le Groupement des enseignants de la toxicologie (GATOX). Le présent document est destiné à apporter une aide méthodologique actualisée par des spécialistes de toxicologie analytique et clinique à des biologistes généralistes, notamment dans le cadre obligatoire de l'accréditation selon la norme ISO EN NF 15189. Il peut également favoriser l'harmonisation des pratiques médicales et faciliter le nécessaire dialogue cliniciens-biologistes dans l'intérêt prioritaire du patient.

Matériel et méthodes

Le groupe d'experts a été constitué à partir des membres du groupe qui a préparé le document initial de recommandations de l'année 2003 [9-11] représentant la SFTA la SFBC, et la STC. Sept de ses membres (identifiables par un a dans la liste des auteurs) ont obtenu la collaboration

de collègues de la SRLF, de la SFMU, du GATOX et du CNBH. Le but étant d'obtenir les points de vue de praticiens experts en toxicologie, intervenant dans diverses spécialités médicales, de biologistes hospitaliers et d'enseignants de la discipline « toxicologie ». L'expérience pratique de ces professionnels devait contribuer à définir des lignes de recommandations convaincantes et réalistes applicables sur le terrain afin d'assurer une prise en charge des patients de qualité optimale en tout point du territoire.

Le groupe de travail a ainsi déterminé la liste des documents utiles qu'il se proposait de formaliser : liste des toxiques à rechercher et/ou à doser, recommandations générales pour la prescription des examens de toxicologie et liste des antidotes utiles. Ces différents documents ont été discutés au cours d'échanges multiples. Ils sont présentés dans cet article.

Par rapport à la version de 2003 [9-11], la liste des examens de toxicologie a été profondément remaniée. L'un des apports majeurs est la hiérarchisation des délais de réponse en fonction de l'impact des résultats de ces examens sur la décision clinique. Trois niveaux ont pu ainsi être définis.

Le niveau 1 correspond à un délai court qui, dans l'idéal doit être compris entre 30 et 60 min avec l'objectif d'être au plus près possible des 30 min et si possible inférieur. Ces examens peuvent aider les cliniciens à décider immédiatement des traitements pertinents utiles à la prise en charge du patient victime d'intoxication grave.

Le niveau 2 correspond à un délai compris entre 4 h et 24 h. Il s'applique à des examens de toxicologie moins fréquents (carbamates, éthylène glycol ou demandant une technologie plus complexe (CL/SM ou CG/SM). L'obtention des résultats permet d'adapter la prise en charge et/ou de redresser le diagnostic initial.

Enfin, le niveau 3 correspond à un délai d'un ou plusieurs jours qui peut s'appliquer à des examens toxicologiques à but scientifique (diagnostic définitif) ou demandés dans un cadre médical légal.

Les principales sources bibliographiques nouvelles depuis la parution de l'article de 2003 [9-11] sont peu nombreuses [12-15].

La liste des antidotes est mise à jour par la SRLF et la STC d'après les recommandations des pratiques en vigueur [16]. Il est apparu au cours des échanges, la nécessité d'améliorer la communication envers les cliniciens sur le potentiel des nouvelles méthodes de criblage toxicologique. Dans ce but un paragraphe y est consacré dans le chapitre résultats.

Résultats

Le *tableau 1* décrit 55 examens de toxicologie rencontrés dans les intoxications aiguës. Il présente 9 entrées différentes : toxique incriminé, principaux symptômes [16], méthode d'identification, marqueurs biologiques utiles,

Tableau 1. Examens toxicologiques (55) dans les intoxications aiguës.

| N° | Toxique incriminé | Principaux symptômes | Méthode d'identification et/ou dosage | Marqueurs biologiques utiles | Type de prélèvement | Remarques | Pertinence de l'analyse pour la prise en charge du patient | Suivi toxicocinétique | Délai de réalisation |
|----|--|---|---|---|---|--|--|-----------------------|---|
| 1 | Acide valproïque | Dépression SNC Convulsions, acidose lactique, hépatotoxicité, syndrome de Reye | Dosage par IA | 1. TP, INR 2. Enzymes hépatiques 3. Ammoniémie 4. pH, lactates | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Valpromide et divalproate de sodium : prodrogues attention aux formes retard | Oui (pas de toxicité métabolique grave pour des concentrations < 850 mg/L) | Oui | 1 |
| 2 | Aluminium | Encéphalopathie des dialysés | Spectrophotométrie d'absorption atomique | | | | Oui | Oui | 2 |
| 3 | Anticoagulants AVK raticide | Hémorragies | Recherche par CLHP | 1. TP, INR 2. facteurs II, VII, IX, X. | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube citrate sans gel | Baisse des facteurs en 24 h, exception maximum entre 48 à 72 h. Retour aux valeurs de base à 1 semaine. Superwarfarines et chlorophaci- none, dépression des facteurs sur plusieurs mois. Kaskadi (PPSB) si syndrome hémorragique grave | Non sauf exception | Inutile | 2 |
| 4 | Antidépresseurs tricycliques | Encéphalopathie anticholinergique, convulsions, cardiotoxicité avec effet stabilisant de membrane, hypotension artérielle, choc | Recherche par IA Confirmation et dosage par CLHP | Kaliémie | Urine prélevée sur tube sec sans conservateur Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Mauvaise valeur prédictive des risques cardio-vasculaires comprendre une interaction médicamenteuse ou une vulnérabilité) + penser à doser les métabolites actifs | Non sauf exception (si souhait de interaction médicamenteuse ou une vulnérabilité) + penser à doser les métabolites actifs | Inutile | 1 si recherche 2 si dosage ou criblage |
| 5 | Antidépresseurs non tricycliques et non IRSS | Encéphalopathie anticholinergique, convulsions, cardiotoxicité avec effet stabilisant de membrane (pour certains) | Recherche et dosage par CLHP | Kaliémie | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Non mis en évidence par la recherche d'antidépresseurs tricycliques en IA | Non sauf exception | Inutile | 2 |

Tableau 1. (Suite)

| N° | Toxique incriminé | Principaux symptômes | Méthode d'identification et/ou dosage | Marqueurs biologiques utiles | Type de prélèvement | Remarques | Pertinence de l'analyse pour la prise en charge du patient | Suivi toxicocinétique | Délai de réalisation |
|--|--|--|---|------------------------------|---|---|---|-----------------------|---|
| 6 | Antipsychotiques classiques (butyrophenones, phénothiazines, thioxanthènes) Antipsychotiques atypiques (aripiprazole, clozapine, olanzapine...) | Dépression SNC, convulsions, syndrome antiparkinsonien ou anticholinergique (pour certains), cardiotoxicité à fortes doses (pour certains) | Recherche et dosage par CLHP | | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Phénothiazines positif/faussement le dépistage d'antidépresseurs tricycliques | Non sauf exception | Inutile | 2 |
| 7 | Antirouilles HF (acide fluoridrique) Acide oxalique | Convulsions Troubles rythme/conduction Troubles digestifs Lésions cutanées ou digestives caustiques | Recherche par CLHP | Ca, Mg, pH, K | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné | Calcémie pour le suivi du traitement Dosage de F pour évaluer la gravité F > 1 mg/L intoxication symptomatique F > 2,5 mg/L intoxication grave F > 8 mg/L risque de décès | Non sauf exception | Inutile | 2 |
| Barbituriques voir Phénobarbital et Thiopental | | | | | | | | | |
| 8 | Benzodiazépines | Dépression SNC Dépression respiratoire (obstruction des voies aériennes supérieures) | Recherche par IA Confirmation et dosage par CLHP | | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel Urine prélevée sur tube sec sans conservateur | Risque de faux négatif pour benzodiazépines de structure éloignée de l'anticorps anti-benzodiazépine et pour zopiclone zolpidem | Non sauf exception ; intérêt du test pharmacodynamique par flumazénil, à discuter dans certaines circonstances (réponse non spécifique, contre-indications) | Inutile | 1 si recherche 2 si dosage ou criblage |

Tableau 1. (Suite)

| N° | Toxique incriminé | Principaux symptômes | Méthode d'identification et/ou dosage | Marqueurs biologiques utiles | Type de prélèvement | Remarques | Pertinence de l'analyse pour la prise en charge du patient | Suivi toxicocinétique | Délai de réalisation |
|----|--|--|--|--|---|---|--|--|-----------------------------------|
| 9 | Bêta-bloquants | Bradycardie Dépression SNC Hypotension artérielle, choc Dépression respiratoire | Recherche et dosage par CLHP | Attention les lactates sont moins élevés qu'avec d'autres cardiotoxiques | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Faible valeur prédictive du risque cardio-vasculaire ; actifs non dosés en routine | Non sauf exception. Sur le terrain on constate cependant une demande fréquente et pressante de dosage | Inutile | 2 ou 3 si dosage |
| 10 | Bromures et médicaments contenant du brome | Dépression SNC Troubles psychiatriques | | Pseudo-hyperchlorémie Trou chloré | | Détection précoce des intoxications par bromure et carbromal | Non sauf exception | Inutile | 2 |
| 11 | Carbamazépine | Dépression SNC Convulsions Troubles de conduction, effet stabilisant de membrane | Dosage par IA | | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Positive faussement le test de dépistage des antidépresseurs tricycliques | Oui | Inutile (sauf si formes LP pour connaître le pic ou insuffisance rénale) | 1 |
| 12 | Champignons : syndromes phalloïdiens, anatoxine | Troubles digestifs Syndrome cholériforme Hépatite aiguë Encéphalopathie | Dosage par IA (alpha-amanitine) | 1. TP, INR 2. LDH 3. ALAT 4. Iono glycémie lactates | | Hypoglycémie Pic ALAT entre 50 ^e et 72 ^e h TP minimum au 5 ^e j CIVD | Oui notamment pour le diagnostic différentiel avec hépatite mais aussi pour le diagnostic positif dès H +3 et avant l'atteinte hépatique phalloïdienne | Inutile | 2 |
| 13 | Chloralose | Dépression SNC Myoclonies, convulsions Etat de mort apparente | Recherche réaction de Fujiwara Confirmation et dosage par CPG | | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel Urine prélevée sur tube sec sans conservateur | Réaction non spécifique pour la recherche Dosage indispensable si pour diagnostic de mort cérébrale | Recherche non Dosage non sauf exception | Inutile | 2 pour recherche 3 pour dosage |

Tableau 1. (Suite)

| N° | Toxique incriminé | Principaux symptômes | Méthode d'identification et/ou dosage | Marqueurs biologiques utiles | Type de prélèvement | Remarques | Pertinence de l'analyse pour la prise en charge du patient | Suivi toxicocinétique | Délai de réalisation |
|----|------------------------------------|--|---------------------------------------|---|--|---|--|-------------------------------------|----------------------|
| 14 | Chloroquine Hydroxy-chloroquine | Hypotension artérielle Trouble rythme/conduction Elargissement complexe QRS Arrêt circulatoire | Dosage par CLHP | Kaliémie | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel : préférer dosage sur sang total à plasma | Indice de gravité utile au début (11/2 : 2-6 j) possible sur tube hépariné sans gel : préférer dosage sur sang total à plasma > 10 mg/L majeur si > 20 mg/L Risque corrélié à l'hypokaliémie K < 2 mmol/L en faveur du diagnostic de l'intoxication | Oui (valeur pronostique) | Inutile (sauf intoxication massive) | 2 |
| 15 | CO | Céphalées Troubles digestifs Perte de connaissance Dépression SNC Hypoxie anoxie Insuffisance coronarienne | Spectrophotométrie | % carboxyhémoglobine (HbCO) | Sang artériel ou veineux ou capillaire sur seringue ou tube hépariné le plus tôt possible dès la prise en charge | Résultats à interpréter en fonction du tabagisme, du délai depuis la fin de l'exposition et de la quantité d'oxygène reçue. Si intoxication certaine : oxygénothérapie immédiate | Oui, HbCO > 20 % généralement toujours symptomatique | Inutile | 1 |
| 16 | Colchicine | Troubles digestifs Syndrome cholériforme Hypotension artérielle, choc, cardiotoxicité Insuffisance médullaire Alopécie | Dosage CLHP | 1. TP, INR, plaquettes, NFS 2. pH, bicarbonates 3. ALAT ASAT 4. BNP, troponine | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | TP < 20 % ou leucocytose > 18 000 au cours des 48 h sont des signes de gravité | Non sauf exception | Inutile | 3 |

Tableau 1. (Suite)

| N° | Toxique incriminé | Principaux symptômes | Méthode d'identification et/ou dosage | Marqueurs biologiques utiles | Type de prélèvement | Remarques | Pertinence de l'analyse pour la prise en charge du patient | Suivi toxicocinétique | Délai de réalisation |
|----|--|--|---------------------------------------|-------------------------------|--|---|--|--|----------------------|
| 17 | Cyanures | Dépression SNC Dépression respiratoire, bradypnée, hypoxie/anoxie Hypotension artérielle Arrêt circulatoire | Dosage colorimétrique ou CLHP ou CPG | 1. Lactates 2. Gaz du sang | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel (veineux, artériel ou capillaire) | Intoxication avérée si lactate > 10 mmol/L (fumées d'incendie) ou 8 mmol/L (CN pur) correspondant à CN > 1 mg/L CN > 2,7 mg/L, risque de décès. Importance du prélèvement précoce. Suivi de l'évolution par le dosage du lactate. Dosage de la cyano-cobalaminiurie | Non sauf exception | Inutile | 3 |
| 18 | Dextropropoxyphène (commercialisation arrêtée en 2011) | Dépression SNC, convulsion, syndrome opioïde, cardiotoxicité avec effet stabilisant de membrane | Recherche par IA | Kaliémie | Urine prélevée sur tube sec sans conservateur | Non mis en évidence par la recherche opiacés en IA | Non sauf exception | Inutile | 2 |
| 19 | Digoxine | Troubles digestifs Troubles rythme/conduction confusion (chez le sujet âgé) | Dosage par IA | Kaliémie, créatinine | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | K > 4,5 mmol/L, âge > 55 ans, sexe masculin, ATD Trouble de conduction a-v sont des facteurs aggravants Après injection de Fab, risque d'interférences Inutile après l'administration d'anticorps Fab antidigoxine car nécessité de mesurer la fraction libre | Oui pour le diagnostic de surdosage et pour le calcul des doses d'antidote ; mais pas de valeur prédictive du risque cardiaque | Inutile (sauf intoxication massive ou après neutralisation en présence d'une insuffisance rénale anurique) | 1 |

Tableau 1. (Suite)

| N° | Toxique incriminé | Principaux symptômes | Méthode d'identification et/ou dosage | Marqueurs biologiques utiles | Type de prélèvement | Remarques | Pertinence de l'analyse pour la prise en charge du patient | Suivi toxicocinétique | Délai de réalisation |
|----|---------------------|--|---------------------------------------|--|--|--|---|---|----------------------|
| 20 | Éthanol | Ébriété dépression SNC Hypotension artérielle Hypothermie | Dosage par enzymologie ou par CPG | Glycémie | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Indispensable si diagnostic de mort cérébrale | Si ivresse pathologique ou compliquée | Inutile | 1 |
| 21 | Éthylène glycol | Ébriété (modérée) polypnée dépression SNC Convulsion Insuffisance rénale aiguë | Dosage par enzymologie ou CPG | 1. pH, bicarbonates, calcium 2. Trou anionique, lactates Trou osmolaire 3. Créatinine | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Acidose métabolique avec trou anionique Dosage ac glycolique et ac oxalique par enzymologie Rechercher le métabolite (acide glycolique) ou cristaux d'oxalate de calcium urinaire en cas de prélèvement tardif | Oui | A discuter (pour indiquer la réadministration de l'antidote ou confirmer l'épuration complète en cas d'EER) | 2 |
| 22 | Fer | Troubles digestifs Lésions digestives caustiques Hypotension artérielle Insuffisance rénale aiguë | Dosage colorimétrique | Glycémie Leucocytose, pH, lactate, urée, créatinine, TP, ASAT-ALAT | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Oui (mais faible valeur pronostique ; préférer la dose ingérée) | Oui (mais faible valeur pronostique ; préférer la dose ingérée) | Inutile | 1 |
| 23 | Héparine et dérivés | Hémorragies | Héparinémie | 1. TCA 2. NFP | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube citraté | Oui | Oui | Oui | 1 |

Tableau 1. (Suite)

| N° | Toxique incriminé | Principaux symptômes | Méthode d'identification et/ou dosage | Marqueurs biologiques utiles | Type de prélèvement | Remarques | Pertinence de l'analyse pour la prise en charge du patient | Suivi toxicocinétique | Délai de réalisation |
|----|--|--|---------------------------------------|--|---|--|--|-----------------------|----------------------|
| 24 | Hypoglycémiantes Biguanides (metformine) | Malaise, Perte de connaissance, troubles digestifs Hypotension, choc, défaillance multiviscérale Insuffisance rénale aiguë | Recherche et dosage par CLHP | 1. pH - bicarbonates, trou anionique - Lactates 2. TP, INR, créatininémie | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Acidose lactique généralement importante chez un diabétique non insulinodé- pendant à la suite d'une pathologie intercurrente (sepsis) ou d'une déshydratation, prise d'un AINS, injection d'iode... | Oui pour la metformine + guide durée EER | Inutile | 2 |
| 25 | Hypoglycémiantes Sulfamides hypoglycémiantes Glinides | Hypoglycémie, dépression SNC Perte de connaissance Convulsion | Recherche et dosage par CLHP | Glycémie | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | | Non sauf exception | Inutile | 3 |
| 26 | Inhibiteurs calciques | hypotension artérielle, choc Trouble rythme/conduction Arrêt circulatoire | Dosage CLHP, CPG | Glycémie | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Valeur pronostique pour la vérapamilémie ; métabolites actifs (norvérapamil) | Oui | Inutile | 2 |
| 27 | Insuline | Hypoglycémie dépression SNC Perte de connaissance Convulsions | Dosage par IA | Insuline Glycémie Kaliémie Peptide C | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Diagnostic différentiel entre insulinome et hypoglycémie factice par administration exogène d'insuline par le dosage simultané d'insuline et peptide C | Non sauf exception | Inutile | 3 |

Tableau 1. (Suite)

| N° | Toxique incriminé | Principaux symptômes | Méthode d'identification et/ou dosage | Marqueurs biologiques utiles | Type de prélèvement | Remarques | Pertinence de l'analyse pour la prise en charge du patient | Suivi toxicocinétique | Délai de réalisation |
|----|---|--|--|--------------------------------------|--|---|--|---|----------------------|
| 28 | IRSS (Venlafaxine) | Somnolence, convulsions, myoclonies, syndrome sérotoninergique, tachycardie, hypotension, hyponatrémie | Recherche et dosage par CLHP | Natrémie | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Attention aux formes LP de venlafaxine avec toxicité décalée par rapport à l'admission (dosage alors intéressant pour déterminer le pic) | Non sauf exception | Inutile sauf exception (ingestion massive de venlafaxine LP) | 2 |
| 29 | Isopropanol | Ébriété Dépression SNC | Dosage par CPG | Osmolarité Cétonurie (bandelette) | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | | Non sauf exception | Inutile | 2 |
| 30 | Lithium | Dépression SNC Tremblements, myoclonies | Dosage par spectrométrie de flamme ou colorimétrie ou potentiométrie | Créatininémie, natrémie | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné de sodium sans gel | Attention Ne pas prélever sur héparinate de lithium Attention aux formes retard, lithium intra-érythrocytaire d'intérêt discutable Mauvaise corrélation entre la lithémie et la gravité clinique | Oui | À discuter (ingestion massive, insuffisance rénale aiguë, EER...) | 1 |
| 31 | Méprobamate (arrêt de commercialisation de mépronizine et équivalents comprimés au 10/01/2012 (A'issaps)) | Dépression SNC Hypotension artérielle, choc État de mort apparente | Dosage par CPG ou colorimétrie | | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Dosage indispensable si diagnostic de mort cérébrale | Non sauf exception Oui en réanimation | À discuter (si formes massives, absorption digestive prolongée) | 2 |
| 32 | Mercure | Syndrome dysentérique Insuffisance rénale Dépression SNC | Spectrophotométrie d'absorption atomique | | | Mercurie sur sang total Mercurie urinaire | Non sauf exception | À discuter | 2 |

Tableau 1. (Suite)

| N° | Toxique incriminé | Principaux symptômes | Méthode d'identification et/ou dosage | Marqueurs biologiques utiles | Type de prélèvement | Remarques | Pertinence de l'analyse pour la prise en charge du patient | Suivi toxicocinétique | Délai de réalisation |
|----|---|--|---|--|--|--|---|---|---|
| 33 | Méthanol | Ébriété, polygnée, dépression SNC, troubles visuels, convulsions | Dosage par enzymologie ou par CPG | 1. pH, bicarbonates, 2. Trou anionique, Lactates Trou osmolaire | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Rechercher le métabolite (acide formique) en cas de prélèvement tardif | Oui | À discuter | 2 |
| 34 | Méthémoglobinisants | Cyanose, Troubles respiratoires Hypoxie/anoxie | Dosage spectrophotométrique de méthémoglobine | Méthémoglobine en % d'Hb totale, le plus en cas de risque d'hémolyse intravasculaire (selon les toxiques) : haptoglobine, LDH, ASAT, biliubine | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube ou seringue hépariné sans gel | | Oui pour le dosage de méthémoglobine Non sauf exception pour les méthémoglobinisants | À discuter | 1 |
| 35 | Méthotrexate | Troubles digestifs, Insuffisance médullaire | Dosage IA, EMIT, HPLC | NFS, plaquettes | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | | Oui | À discuter | 2 |
| 36 | Opioides de synthèse fentanyl, tramadol, | Dépression SNC, syndrome opioïde, convulsions | Recherche et dosage par CLHP ou CPG | | Urine prélevée sur tube sec sans conservateur | Non mis en évidence par la recherche opiacés en IA | Non sauf exception | Inutile | 2 |
| 37 | Organo-phosphorés pesticides et neurotoxiques | Syndrome muscarinique, Dépression SNC Syndrome nicotinique | Dosage par CLHP | Cholinestérases sériques et érythrocytaires Phosphore plasmatique | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Différencier pesticides organophosphorés et pesticides carbamates | Non sauf exception | Inutile | 2 (Choline-estérase) 3 (Organo-phosphorés) |
| 38 | Paracétamol | Troubles digestifs Hépatite cytolytique aiguë, insuffisance hépatique | Dosage par IA | 1. TP, INR 2. ASAT -ALAT, Iono, pH, lactate | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Dosage au moins 4 heures après l'ingestion Nomogramme de Rumack ou calcul de la demi-vie. | Oui | Inutile (sauf ingestions massives, ralentisseurs du transit, terrain particulier) | 1 |

Tableau 1. (Suite)

| N° | Toxique incriminé | Principaux symptômes | Méthode d'identification et/ou dosage | Marqueurs biologiques utiles | Type de prélèvement | Remarques | Pertinence de l'analyse pour la prise en charge du patient | Suivi toxicocinétique | Délai de réalisation |
|----|-------------------------------|--|--|---|--|---|--|-----------------------|----------------------|
| 39 | Paraquat (retiré du commerce) | Troubles digestifs Hypertension artérielle Œdème pulmonaire Hypoxie/anoxie Défaillance multiviscérale | Recherche par le test au dithionite dans le liquide gastrique, les selles ou les urines Dosage par CLHP | Urée, créatinine, ASAT, ALAT, TP, INR | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Courbes pronostiques de Proudfoot (sang > 2 mg/L à H+4) et Scherrmann (urines > 0,5 mg/L) = risque de décès | Oui | À discuter | 2 |
| 40 | Phénobarbital | Dépression SNC Dépression respiratoire Hypohermie | Dosage par IA | | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Dosage indispensable si diagnostic de mort cérébrale | Oui | Oui | 1 |
| 41 | Phénytoïne | Dépression SNC Convulsion Cardiotoxicité | Dosage par IA | | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | | Non sauf exception | Inutile | 2 |
| 42 | Plomb | Syndrome dysentérique Encéphalopathie | Dosage par spectrophotométrie d'absorption | Acide delta-aminolévulinique (u) Protoporphyrine zinc (sang) | | | Oui car c'est sur la plombémie que se décide la chélation | Inutile | 2 |
| 43 | Salicylés | Troubles digestifs Dyspnée/polypnée Bourdonnements d'oreille Dépression SNC, convulsions Déshydratation, insuffisance rénale aiguë | Dosage colorimétrique, ou par IA, HPLC | Gaz du sang Kaliémie, Glycémie | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | nomogramme de Done (chez l'enfant) | Oui (valeur pronostique, indication d'EER) | À discuter | 1 |
| 44 | Solvants chlorés | Dépression SNC Troubles rythme/conduction Hypotension artérielle | Recherche réaction de Fujiwara Dosage par CPG | | Urine | Réaction non spécifique Mise en évidence des métabolites dans les urines | Non sauf exception | Inutile | 2 |

Tableau 1. (Suite)

| N° | Toxique incriminé | Principaux symptômes | Méthode d'identification et/ou dosage | Marqueurs biologiques utiles | Type de prélèvement | Remarques | Pertinence de l'analyse pour la prise en charge du patient | Suivi toxicocinétique | Délai de réalisation |
|----------------------|--|---|--|------------------------------|---|---|--|-----------------------|----------------------|
| 45 | Théophylline | Syndrome adrénergique Convulsions Trouble du rythme | Dosage par IA | Kaliémie | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Bonne valeur pronostique | Oui | Inutile | 1 |
| 46 | Thiopental | Dépression SNC Dépression respiratoire Hypothermie Etat de mort apparente | Dosage par CLHP ou CPG | | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Dosage indispensable si diagnostic de mort cérébrale | Oui | Oui | 2 |
| 47 | Zolpidem, Zopiclone | Dépression SNC, Dépression respiratoire (obstruction des voies aériennes supérieures) | Recherche et dosage par CLHP | | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Non mis en évidence par la recherche de benzodiazépines en IA | Non sauf exception | Inutile | 2 |
| Stupéfiants : | | | | | | | | | |
| 48 | Amphétamine, métamphétamine, ecstasy (MDMA, MDA) | Mydriase, Troubles cardiaques, Dépression SNC, Agitation, convulsions, Hyperthermie, Déshydratation | Recherche par IA (u) Dosage CLHP, CPG (s) | Natrémie | Urine prélevée sur tube sec sans conservateur Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Risque de faux positif avec les anorexigènes, l'éphédrine Nouvelles amphétamines non détectées | Oui (recherche) Non sauf exception (dosage) | Inutile | 1 |
| 49 | Cannabis | Euphorie/angoisse/confusion Hypotension orthostatique Hyperhémie conjonctivale | Recherche par IA (u) Dosage par CPG (s) | | Urine prélevée sur tube sec sans conservateur Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Risque de faux positif avec AINS | Oui (recherche) Non sauf exception (dosage) | Inutile | 1 |
| 50 | Cocaïne | Mydriase, Troubles cardiaques, Dépression SNC, Agitation, convulsions | Recherche par IA (u) Dosage CLHP, CPG (s) | | Urine prélevée sur tube sec sans conservateur Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Nombreux métabolites actifs : cocaéthylène si co-consoommation d'éthanol | Oui (recherche) Non sauf exception (dosage) | Inutile | 1 |

Tableau 1. (Suite)

| N° | Toxique incriminé | Principaux symptômes | Méthode d'identification et/ou dosage | Marqueurs biologiques utiles | Type de prélèvement | Remarques | Pertinence de l'analyse pour la prise en charge du patient | Suivi toxicocinétique | Délai de réalisation |
|----|--|--|---|------------------------------|--|--|--|-----------------------|----------------------|
| 51 | Opiacés morphine, codéine, codéthyline, pholcodine, 6 mono-acétyl morphine (héroïne), dihydrocodéine | Myosis, Dépression SNC, bradypnée, Dépression respiratoire | Recherche par IA (u) Dosage CLHP, CPG (s) | | Urine prélevée sur tube sec sans conservateur Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Opioides de synthèse non reconnus buprénorphine dextropropoxyphène, fentanyl, méthadone, tramadol... | Oui (recherche) Non sauf exception (dosage) | Inutile | 1 |
| 52 | Buprénorphine | Myosis, Dépression SNC, bradypnée, Dépression respiratoire | Recherche par IA (u) Dosage CLHP, CPG (s) | | Urine prélevée sur tube sec sans conservateur Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Non mis en évidence par la recherche opiacés en IA, métabolite (nor-buprénorphine) toxique | Oui (recherche) Non sauf exception (dosage) | Inutile | 2 |
| 53 | Méthadone | Myosis, Dépression SNC, bradypnée, Dépression respiratoire | Recherche par IA (u) Dosage CLHP, CPG (s) | | Urine prélevée sur tube sec sans conservateur Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | Non mis en évidence par la recherche opiacés en IA | Oui (recherche) Non sauf exception (dosage) | Inutile | 2 |
| 54 | LSD | Confusion, délire | Recherche par IA (u) Dosage CLHP, CPG (s) | | Urine prélevée sur tube sec sans conservateur Sang prélevé le plus précocement possible sur tube hépariné sans gel | | Oui (recherche) Non sauf exception (dosage) | Inutile | 3 |
| 55 | GHB (GBL : précurseur) | Coma, dépression respiratoire | Recherche et dosage par CPG | | Sang prélevé le plus précocement possible sur tube EDTA | La GBL n'est jamais retrouvée car trop rapidement métabolisée <i>in corpore</i> en GHB | Non sauf exception (coma inexpliqué, soumission chimique) | Inutile | 3 |

Délai de réalisation : 1 = urgence, disponible en moins d'1 heure 24 h/24 ; 2 = disponible dans les 24 h ; 3 = selon les disponibilités du laboratoire : intérêt scientifique ou cadre médical. IA : immuno-analyse ; CLHP : chromatographie liquide haute performance ; CPG : chromatographie en phase gazeuse, (u) = urines, (s) = sang.

type de prélèvement, remarques, pertinences de l'analyse pour la prise en charge du patient, suivi toxicocinétique et le délai de réponse.

Les principes fondamentaux de la prescription et de l'interprétation des résultats de toxicologie sont présentés dans l'*encadré 1*. Ils ont obtenu le consensus du groupe de travail. En effet, il nous a semblé important de reformuler un certain nombre de principes pour la prescription et l'interprétation des examens de toxicologie. Nous nous sommes volontairement limités à l'essentiel pour la pratique courante.

En ce qui concerne les recommandations des pratiques pré-analytiques, la totalité des points sont sans changement par rapport à l'article de 2003 et nous renvoyons le lecteur à cet article [1-3].

La liste des antidotes est formalisée dans le *tableau 2*. Les xénobiotiques y sont classés dans l'ordre alphabétique. *encadré 1*

Encadré 1

Principes généraux de prescription et d'interprétation des examens toxicologiques

1- L'approche clinique incluant l'anamnèse, l'examen clinique (recherche de toxidromes), l'électrocardiogramme et une biologie de base minimale sont indispensables et le plus souvent suffisants dans la démarche de mise en cause d'un toxique. Par conséquent, l'analyse biologique prévaut sur l'analyse toxicologique car elle permet d'évaluer rapidement la sévérité de l'intoxication [12, 13].

2- Le diagnostic d'intoxication ne peut être retenu que si toute cause non toxique a été formellement éliminée.

3- Les examens toxicologiques ont évolué. Après l'approche immunologique utilisant la reconnaissance par un anticorps d'une molécule ciblée ou d'une classe de molécules [18, 19], il est de plus en plus possible d'utiliser l'approche séparative de la chromatographie gazeuse ou liquide, cette dernière associée à une détection par spectrométrie de masse ou d'absorption UV permet de séparer, d'identifier et de quantifier un large éventail de molécules (criblage toxicologique).

4- Le criblage toxicologique doit être mis en œuvre pour les patients dont l'évolution clinique et les examens complémentaires sont incompatibles avec l'anamnèse et le toxidrome initial, notamment en cas de défaillance cardio-circulatoire ou de coma inexplicables, ce d'autant plus s'il existe des convulsions.

5- Le dialogue est indispensable entre le clinicien et le biologiste, notamment pour établir une liste d'examens toxicologiques à effectuer en urgence, dans des délais compatibles avec les guides de pratiques cliniques ; de

même, il est souhaitable, lors de la demande d'examen de toxicologie que le médecin communique avec le biologiste sur la situation clinique du patient, les produits suspects ingérés, le traitement habituel du patient et celui mis en place dans sa prise en charge actuelle [20].

6- Toute demande doit être sélective, motivée et accompagnée de données cliniques pertinentes. Le choix peut être orienté par les toxidromes et les éventuelles perturbations biologiques. Les dosages ciblés de toxiques ont pour objet de :

- confirmer une intoxication suspectée (ex : paracétamol, digoxine...) ;

- exclure une hypothèse toxique : diagnostic différentiel (ex : surdosage par un antiépileptique en cas de coma...) ;

- évaluer la gravité, déterminer le pronostic et guider le traitement dans le cas d'une intoxication avérée (ex : paracétamol, acide valproïque, flécaïne, vérapamil, paraquat...) ;

- surveiller et réévaluer le traitement (ex : acide valproïque, lithium...) .

7- Les prélèvements d'échantillons à visée conservatoire (sang et urines) doivent être systématiques dès la prise en charge du patient victime d'une intoxication (Biothèque). Leur analyse ne sera pas systématique mais dépendra du contexte et de l'évolution clinique. Dans tous les cas, il est recommandé de conserver les échantillons au moins une semaine. Les analyses réalisées dans un but médical et scientifique pour compléter le dossier du patient ne doivent pas être réalisées en urgence.

8- L'interprétation des résultats des analyses toxicologiques doit rester prudente [21]. La positivité d'un dépistage confirme l'exposition au médicament mais pas l'intoxication et n'exclut pas la prise d'un autre toxique non recherché. La négativité, quant à elle, n'exclut pas l'intoxication [22].

9- Pour l'interprétation correcte d'un résultat qualitatif ou quantitatif d'examen toxicologique, il est important de connaître les limites de la méthode utilisée (sensibilité/spécificité), la pharmacocinétique du toxique et ses effets en fonction de l'âge (pédiatrie, gérontologie) ou de certains terrains particuliers [22] ainsi que les autres molécules associées.

Le recours à une méthode de référence par chromatographie couplée à une détection spectrométrique de masse doit être mis en œuvre chaque fois que nécessaire à l'initiative du biologiste et après concertation du clinicien (recherche du bénéfice pour le patient).

10- Les professionnels doivent rester à l'écoute de l'évolution des comportements des patients, de la disponibilité des produits dangereux et des progrès analytiques en toxicologie.

Tableau 2. Principaux traitements et antidotes

| Toxiques ou médicaments | Traitements ou antidotes | |
|--|--|---|
| | Principe actif/DCI | Nom commercial |
| Acide acétylsalicylique, phénobarbital | Bicarbonate de sodium (diurèse alcaline) | Bicarbonate de sodium en soluté injectable isotonique |
| Acide fluorhydrique, fluorure d'ammonium, fluorures, acide oxalique (ex : antirouille, produits décapants...) Inhibiteurs calciques | Calcium | Chlorure ou gluconate de calcium (ampoules injectables) |
| Acide valproïque | L-carnitine | Lévocarnil® |
| Amanite phalloïde | Silibinine | Légalon SIL® (ATU) (Silymarine = silybine + silydianine + silychristine) |
| Arsenic, sels d'or, mercure, métaux lourds (plomb...) | Dimercaprol | BAL® |
| Atropine, belladone, datura, scopolamine | Physostigmine | Anticholium® |
| AVK et raticides de type AVK | Phytomenadione et/ou PPSB | Vitamine K1 et/ou Kaskadil® |
| Benzodiazépines | Flumazénil (attention aux contre-indications) | Anexate® |
| Bêta-adrénergiques (ex : théophylline, thyroxine, trichloréthylène...) avec signes d'hyperadrénergie | Propranolol | Avlocardyl® |
| Bêtabloquants | Dobutamine, adrénaline Isoprénaline (antidote spécifique à préférer pour le sotatol en raison de l'allongement du QT et du risque de torsade de pointe ; mais risque de vasoplégie) Glucagon | Dobutex® Isuprel® Glucagen® |
| Bloqueurs des canaux sodiques ou toxiques avec effet stabilisant de membrane (ex : antidépresseurs tricycliques, chloroquine, dextropropoxyphène...) | Bicarbonate de sodium | Bicarbonate de sodium en soluté injectable molaire |
| Bromures, lithium | Chlorure de sodium | Solutés ou ampoules injectables de chlorure de sodium |
| Chloroquine, toxiques convulsivants | Diazépam | Valium® ou diazépam générique (Renaudin) |
| Cuivre (± nombreux métaux lourds : Pb, Fe, Hg, Zn, As) | D-pénicillamine | Trovolol® |
| Cyanures | Hydroxocobalamine, EDTA dicobaltique (plus toxique que l'hydroxocobalamine) | Cyanokit® Kelocyanor® |
| Digitaliques (digoxine, laurier-rose, digitale pourpre) | Fragments Fab d'ac. anti-digitaliques | Digifab® 40 mg Digibind® |
| Fer, aluminium | Desféroxamine | Desféral® |
| Héparine et dérivés | Sulfate de protamine | Protamine Choay® |
| Insuline, sulfamides hypoglycémiantes | Glucose Glucagon | Solutés injectables de glucose |
| Isoniazide (INH), gyromitre (champignon) | Pyridoxime (chlorhydrate) | Bécilan®, Vitamine B6, Pyridoxime... . |
| Lidocaïne et autres anesthésiques locaux de type amide ou lipophiles A tester pour certains cardiotoxiques (bupropion, vérapamil, imipramine...) | Emulsion lipidique | Intralipide® Médialipide®..... |

Tableau 2. (Suite)

| Toxiques ou médicaments | Traitements ou antidotes | |
|---|--|--|
| | Principe actif/DCI | Nom commercial |
| Mercure, plomb, arsenic | DMSA : acide 2,3-dimercaptosuccinique/Succimer | Succicaptal® |
| Méthanol, éthylène glycol (...glycols) | 4-méthylpyrazole ou éthanol | Fomépipzole AP-HP® |
| Méthémoglobinisants | Chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène) | Méthylthionium chlorure Proveblue® (ampoules injectables) |
| Méthotrétate et antifoliques | Acide folinique Glucarpidase | Folinate de calcium® Voraxaze® (ATU) |
| Monoxyde de carbone (CO), cyanures | Oxygénothérapie normo ou hyperbare selon la sévérité ou le terrain | Oxygène médical |
| Opioïdes | Naloxone | Narcan® Nalone® |
| Organophosphorés et autres anticholinestérasiques : carbamates | Atropine Pralidoxime (si aldicarbe seulement) | Sulfate d'atropine Conrathion® |
| Paracétamol (nomogramme de Rumack), sels d'argent et de mercure | N-acétyl cystéine | Fluimucil® ou Acétylcysteine générique |
| Plomb, sels de plomb, cadmium, cobalt | EDTA/Calcitétracémate disodique | Calcium édétate de sodium® SERB |
| Sulfamides hypoglycémisants | Glucose Octréotide | Sandostatine® ou octréotide générique |
| Syndrome malin des neuroleptiques | Dantrolène | Dantrium® |
| Thallium, césium | Ferricyanure ferrique/hexacyanoferrate ferrique (bleu de Prusse) | Radiogardase® |
| Toxines botuliques (botulisme : <i>Clostridium botulinum</i>) | Immunsérums anti toxines botuliques équines de types A, B et E | Botulism antitoxin Behring® (ATU) Solution pour perfusion |
| Venin de vipères | Immunoglobulines anti-venin de vipères | Viperfav® |

DCI = dénomination commune internationale.

La définition suivante du criblage toxicologique est proposée. Le terme criblage toxicologique recouvre une approche analytique récente très puissante (*figure 1*). Elle associe un chromatographe, un détecteur et un système informatique de traitement des données. Le chromatographe a pour fonction de séparer et de purifier les constituants présents dans un échantillon biologique. Cette séparation est basée sur des interactions physico-chimiques entre les composés de l'échantillon, la colonne chromatographique (phase stationnaire) et un fluide (gazeux ou liquide selon le type de chromatographie). Ce fluide en traversant la colonne entraîne les composés de l'échantillon. L'arrivée des composés dans le système de détection génère un signal complexe. Ce signal constitue la base de l'identification des molécules (spectres).

Le criblage toxicologique fait essentiellement appel à la chromatographie gazeuse (CG) ou à la chromatographie

liquide (CL). Dans le cas de la CG, où le fluide est gazeux, les xénobiotiques à analyser doivent pouvoir être volatilisés facilement ou éventuellement avec l'aide d'une réaction de dérivation préalable. Dans le cadre du criblage toxicologique, la seule détection des composés en sortie de colonne n'est pas suffisante pour leur identification. C'est pourquoi, on associe soit un détecteur de type spectromètre de masse à la CG et la CL (CG/SM, CL/SM) soit un détecteur ultraviolet, (souvent à barrettes de diodes), pour la CL (CL/BD). L'étape suivante est représentée par la comparaison, à l'aide de logiciels dédiés, des spectres des composés détectés dans l'échantillon aux spectres enregistrés dans une bibliothèque de référence. Cette bibliothèque est constituée, selon les systèmes, d'environ 400 à 600 spectres de médicaments, de certains métabolites médicamenteux et de divers autres toxiques. Ainsi, lors d'un seul cycle opératoire, un tel système analytique a la capacité de détecter des stupéfiants

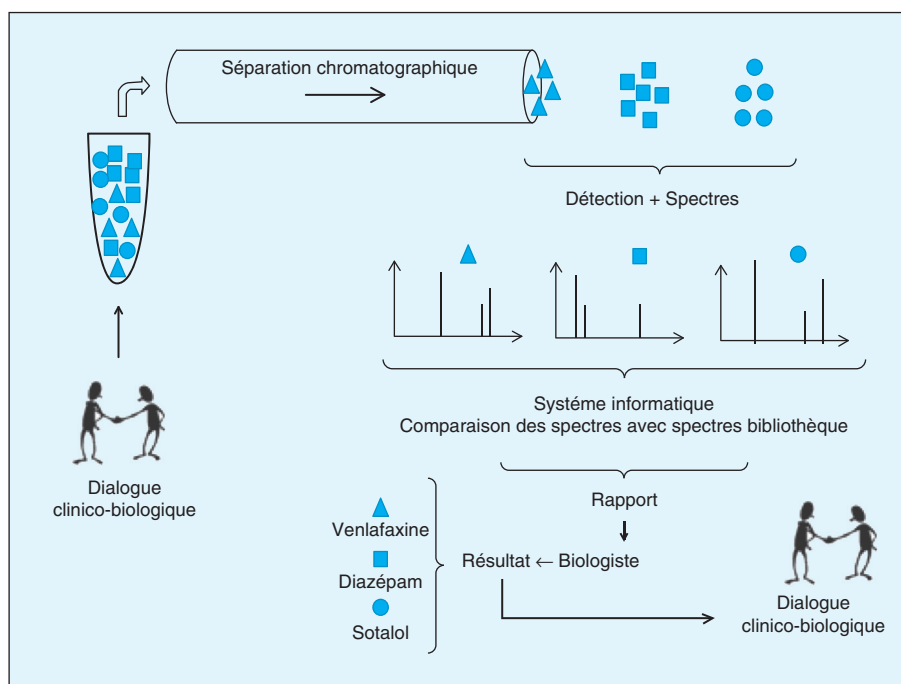


Figure 1. Schéma du processus pour le criblage en toxicologie.

ou des médicaments présents dans l'échantillon biologique parmi plusieurs dizaines de classes médicamenteuses (antidépresseurs tricycliques, antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, benzodiazépines, phénothiazines, antalgiques, anesthésiques locaux, hypoglycémiant, antiépileptiques, stupéfiants, antihistaminiques, bêtabloquants, etc.).

Plus récemment, la technologie de la spectrométrie de masse en tandem (CG/SM/SM ou CL/SM/SM) a permis des progrès considérables en toxicologie analytique. Il est aujourd'hui possible d'atteindre une très grande spécificité et une sensibilité inégalée avec ces appareils apparus il y a environ 10 ans. Ils sont devenus relativement simples d'utilisation et permettent d'obtenir des résultats rapidement. Très schématiquement le principe est le suivant. Deux spectromètres de masse (SM) sont couplés entre eux d'où le nom de spectrométrie de masse en tandem (SM/SM). Le premier spectromètre de masse sépare les ions issus de l'ionisation des molécules d'intérêt, le second les analyse. Le temps nécessaire à la réalisation d'un criblage toxicologique peut être estimé actuellement à environ deux heures en prenant en compte la totalité de l'analyse : la phase pré-analytique (centrifugation des prélèvements, phase d'extraction), l'analyse chromatographique proprement dite, et la phase d'interprétation biologique. L'implication du biologiste dans cette phase analytique est double : s'assurer de la qualité de l'analyse et procé-

der à l'interprétation critique des résultats obtenus à l'aide des logiciels de traitements des données. L'ensemble du processus est illustré sur la *figure 1*.

Les méthodes de criblage toxicologique peuvent aller au-delà de l'identification de molécules médicamenteuses ou des toxiques présents dans l'échantillon. En effet, elles peuvent également permettre une estimation des concentrations voire une quantification précise des composés. Ces niveaux d'exigence croissants en termes de réponses sont à définir au sein de chacun des laboratoires de toxicologie en fonction d'une quantification du composé, des attentes des cliniciens, et des capacités des laboratoires (temps techniciens, encadrement biologique...). La liste présentée dans le *tableau 1* a été proposée dans ce but.

Le criblage toxicologique n'est disponible actuellement que dans un nombre limité de laboratoires en France en raison des coûts d'investissement et des qualifications nécessaires à la fois pour les techniciens et les biologistes. Toutefois les laboratoires de centres hospitaliers universitaires et quelques laboratoires régionaux disposent des équipements nécessaires. Ces structures sont souvent en mesure de répondre aux besoins des hôpitaux périphériques de plus petite taille. Des conventions et des procédures sont utiles afin de formaliser des coopérations en vue d'obtenir une disponibilité optimale pour la réalisation de ces examens spécialisés.

Discussion

Un rapport d'experts fait à la demande de l'Afssaps a permis de donner une définition des critères de gravité d'une intoxication médicamenteuse [17]. Dans le cadre de cette définition, le groupe a proposé l'ajout de cinq molécules ou familles pharmacologiques dans la liste des toxiques présentant un potentiel de gravité : dextropropoxyphène (bien que sa commercialisation soit arrêtée en 2011), inhibiteurs calciques, inhibiteur de recapture spécifique de la sérotonine (IRSS), opioïdes de synthèse et zolpidem, zopiclone en raison de la fréquence relative des situations d'intoxications graves rencontrées. D'autre part, quelques marqueurs biologiques utiles ont été rajoutés :

- kaliémie pour les intoxications aux antidépresseurs tricycliques,
- glycémie pour celles aux inhibiteurs calciques,
- créatinine pour celles aux digitaux,
- taux de prothrombine et transaminases pour celles aux sels de fer,
- insuline dans ses mésusages,
- cétonurie pour l'intoxication par l'isopropanol,
- créatininémie et natrémie pour les intoxications par le lithium,
- bilan d'hémolyse intravasculaire en cas d'intoxication par certains méthémoglobinisants,
- phosphorémie pour les intoxications par pesticides organophosphorés,
- kaliémie et glycémie pour l'intoxication aux salicylés,
- natrémie pour celles provoquées par les amphétamines.

Un des éléments les plus innovants dégagé dans ce travail porte sur l'accord de dix-neuf molécules ou examens marqueurs de toxicité qui ont été retenus pour le niveau de délai de réalisation le plus court (délai 1). A priori, la majorité, voire la totalité des laboratoires hospitaliers doivent être en mesure de répondre à cette recommandation. Pour les examens plus spécialisés ou plus rares, correspondant au délai de réponse compris entre quatre et vingt-quatre heures, la plupart des laboratoires de toxicologie des centres hospitaliers universitaires et les laboratoires de grands hôpitaux régionaux devraient être en capacité de l'appliquer. Bien évidemment, plus le délai de réponse sera court, meilleur sera le service rendu au patient.

Concernant l'indication du criblage toxicologique les cliniciens se sont montrés réservés sur l'utilisation systématique de ce type d'examens et proposent une réponse selon les situations cliniques (voir l'*encadré 1*, point 4 des recommandations). Les échanges au niveau du groupe de travail ont montré la diversité des pratiques professionnelles qui sont exercées dans les centres hospitaliers. D'une manière plus générale, il existe un écart important entre le

potentiel analytique des techniques de criblage actuelles et leur utilisation par les toxicologues cliniciens. La raison en est certainement un déficit d'information et/ou de communication de la part des toxicologues analystes. Par conséquent, il a été convenu qu'un protocole d'étude prospective sera formalisé afin de répondre à deux questions : 1) quel est le bénéfice pour le patient de la mise en œuvre plus systématique des techniques de criblage dans les intoxications graves ? 2) quelles sont en priorité les familles pharmacologiques qui nécessitent un criblage quantitatif utile aux patients ? Une hiérarchisation des priorités pourrait fort utilement se dégager à la suite des résultats du protocole qui seront obtenus.

En ce qui concerne les conditions pré-analytiques à respecter pour les examens, que ce soit en toxicologie médicale ou médico-légale, il n'y a aucun changement par rapport aux recommandations de 2003 [9-11]. Il nous semble cependant que ces recommandations ont besoin, dans le cadre de l'accréditation, de s'appuyer plus systématiquement sur des études formelles.

Conclusion

Des praticiens de terrain connaissant bien la toxicologie : biologistes d'horizons variés, médecins urgentistes, réanimateurs et médecins des centres antipoison ont mis en commun leur expérience pratique pour la réactualisation des examens de toxicologie utiles pour la prise en charge d'une intoxication grave. Les échanges entre les participants ont été très riches et les débats entre biologistes et cliniciens constructifs. Cette méthode de travail s'est révélée particulièrement fructueuse. Il est nécessaire qu'elle soit reproduite dans chaque hôpital en s'appuyant sur les documents qui sont proposés dans cet article. En effet, ces documents mis à jour ou élaborés par le groupe permettent de livrer l'essentiel des informations utiles à la fois au clinicien et au biologiste généraliste.

Lorsque ceux-ci sont confrontés à une situation d'urgence, ils peuvent ainsi disposer des premières informations actualisées indispensables pour une prise en charge optimale des patients. Le groupe a respecté son engagement de 2003, d'une mise à jour de ces documents en fonction des évolutions de la toxicologie analytique et des nouvelles recommandations pour la prise en charge clinique des patients victimes d'intoxication. En complément, au plan méthodologique, ces éléments doivent aider les biologistes dans leur démarche d'accréditation selon la norme ISO 15189. En effet, celle-ci revêt un caractère obligatoire qui sera opposable au 1^{er} novembre 2016.

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

1. Goullé JP, Lacroix C. L'analyse toxicologique à l'aube du 3^e millénaire. *Ann Biol Clin* 2001 ; 59 : 605-12.
2. Mégarbane B, Baud F. Intoxications aiguës médicamenteuses. *Encycl Med Chir Toxicol Pathol Prof* 2002 ; 16-001-G-10 : 1-31.
3. Danel V. Actualité des traitements en toxicologie. 9^e Congrès annuel de la Société française de toxicologie analytique. La Clusaz, 12-16 mars 2001.
4. Villa A, Cochet A, Guyodo G. Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006. *Rev Prat* 2008 ; 58 : 825-31.
5. Office français des drogues et toxicomanies : www.drogues.gouv.fr.
6. Chamayou J. Les dangers du Haschich : les dernières découvertes scientifiques sur le cannabis. Thèse de Médecine, Rouen, 2002.
7. Fattore L, Fratta W. Beyond THC : the new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci* 2011 ; 5 : 60.
8. OEDT. <http://www.laurent-mucchielli.org/index.php?post/2011/11/18/Rapport-annuel-2011-de-l-OEDT-sur-la-drogue-en-Europe>.
9. Goullé JP, Lhermitte M, Bartoli M, Boyer JC, Capolaghi B, Charlier C, *et al.* Biomarqueurs de toxicité et anomalies métaboliques dans les principales intoxications graves. Symptomatologie clinique et toxique. Le prélèvement conservatoire. *Ann Biol Clin* 2003 ; 61 : 421-33.
10. Goullé JP, Lhermitte M, Bartoli M, Boyer JC, Capolaghi B, Charlier C, *et al.* Biomarqueurs de toxicité et anomalies métaboliques dans les principales intoxications graves. Symptomatologie clinique et toxique. Le prélèvement conservatoire. *Infotox* 2002 ; 16 : 1-12.
11. Goullé JP, Lhermitte M, Bartoli M, Boyer JC, Capolaghi B, Charlier C, *et al.* Biomarqueurs de toxicité et anomalies métaboliques dans les principales intoxications graves. Symptomatologie clinique et toxique. Le prélèvement conservatoire. *Ann Tox Clin* 2003 ; 3 : 208-20.
12. Goullé JP, Saussereau E, Lacroix C. Analyse toxicologique en urgence. In : Danel V, Mégarbane B, eds. *Urgences toxicologiques de l'adulte*. Rueil-Malmaison : Arnette 2009 : 32-7.
13. Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F. Groupe d'experts de la SRLF. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation* 2006 ; 15 : 332-42.
14. Alapat PM, Zimmerman JL. Toxicology in critical care unit. *Chest* 2008 ; 133 : 1006-13.
15. Osterloh JD, Haller CA. Laboratory diagnoses and drug screening. In : *Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose*. Chapitre 3. 4^e édition. Philadelphie : Saunders-Elsevier, 2007 : 63-80.
16. Mégarbane B, Fortin JL, Hachelaf M, au nom de la Société de réanimation de langue française. *Manuel de toxicologie en réanimation*. Collection Réanimation. Paris : Elsevier Masson, 2011.
17. http://www.centres-antipoison.net/CCTV/definition_criteres_gravite_2008.pdf.
18. Labat L, Deveaux M. Immunoanalyse et toxicologie. *Ann Toxicol Anal* 2009 ; 21 : 1-2.
19. Brunet B, Venisse N, Papet Y, Mura P. Pertinence de l'immunochimie pour les services d'urgence hospitalière. *Ann Toxicol Anal* 2009 ; 21 : 37-43.
20. Vincent F, Danel V. Quelle collaboration clinico-biologique pour la prise en charge des intoxications aiguës. *Ann Toxicol Anal* 2000 ; 12 : 267-73.
21. Heyerdahl F, Hovda KE, Bjornaas MA, Brors O, Ekerberg O, Jacobsen D. Clinical assessment to laboratory screening in acutely poisoned patients. *Hum Exp Toxicol* 2008 ; 27 : 73-9.
22. Gennai S, Saviuc P, Carpentier F. Difficultés diagnostiques d'une intoxication médicamenteuse aiguë volontaire. *JEUR* 2009 (on line sur sciences direct).