

PERTINENCE DE L'ANALYSE TOXICOLOGIQUE DANS LES INTOXICATIONS MÉDICAMENTEUSES AIGUES

RELEVANCE OF TOXICOLOGICAL ANALYSIS IN ACUTE DRUGS POISONING

S. Ettaieb Errahmani, R. Zamoum, R. Abtroun, B. Alamir
Service de Toxicologie, CHU Bab El Oued, Alger-Algérie

Auteur correspondant : eesalima@hotmail.com



Résumé : Le laboratoire de Toxicologie hospitalière est confronté quotidiennement aux besoins des services d'urgence et de réanimation qui reçoivent un nombre de plus en plus important d'intoxications médicamenteuses aiguës et la demande d'analyses toxicologiques est devenue, de ce fait, quasi systématique. Cependant, il n'est pas possible en urgence – c'est-à-dire dans les 2 ou 3 premières heures qui suivent une intoxication – d'effectuer la recherche de tous les composés pouvant être à l'origine d'une intoxication aiguë. De plus, il est admis par tous que la correction d'une détresse respiratoire, d'un état de choc ou le traitement d'une convulsion sont des gestes qui ne peuvent attendre les résultats parfois tardifs de l'analyse toxicologique. Cette dernière requiert, pour une prise en charge optimale de l'intoxiqué, un dialogue clinico-analytique étroit afin de coordonner les attentes du clinicien et les solutions apportées par l'analyste dans la limite de ses moyens techniques et financiers.

Mots clés : pertinence, analyse toxicologique, urgence, intoxication médicamenteuse.

Summary: According to the increasing number of drugs intoxications in emergency, toxicological analysis has become necessary and almost systematic. However, under emergencies cases (2 or 3 hours following acute exposure) it seems hard to perform an exhaustive toxicological analysis and to identify the poisoning incriminated compounds. In addition to that, the management of respiratory distress, shock or convulsions, for example, are things that can't wait for some late toxicological results. Therefore the clinical toxicological partnership takes its full extent to allow the toxicologist to respond quickly and efficiently within the limits of its technical and financial abilities to clinician expectations.

Key words: relevance, toxicological analysis, emergency, drug intoxication.

INTRODUCTION

Selon les données du Centre Anti-Poisons d'Alger, les intoxications médicamenteuses sont la première cause d'admission dans les services d'urgence et de réanimation en Algérie. Les cliniciens sont confrontés quotidiennement à des tableaux cliniques de plus en plus complexes où le diagnostic de certitude se révèle souvent difficile, notamment dans le cas des poly-intoxications. Face à cette situation, il serait intéressant de situer la place de l'analyse toxicologique dans les intoxications médicamenteuses aiguës.

COLLABORATION CLINICO-ANALYTIQUE ET INDICATIONS DE L'ANALYSE TOXICOLOGIQUE

L'analyse toxicologique étant initiée et guidée par le clinicien, il s'avère indispensable de traiter de la collaboration clinico-analytique. Cette dernière se déroule à trois niveaux :

1- En amont de l'analyse :

En absence de toute orientation, ce qui représente un cas fréquent, il est important d'élaborer un consensus entre cliniciens et analystes sur la liste minimale d'analyses toxicologiques à effectuer en urgence, ainsi que sur les analyses plus sophistiquées pouvant être demandées en différé si besoin est et ce, en tenant compte de l'évolution du profil des intoxications et de la mise sur le marché de nouvelles molécules thérapeutiques [1].

2- A l'admission d'une intoxication aiguë :

Après concertation entre clinicien et analyste sur la nature des prélèvements requis, ces derniers seront acheminés vers le laboratoire de Toxicologie accompagnés d'une demande d'analyses correctement remplie par le clinicien et comportant les éléments suivants : toxiques suspectés, état clinique du patient, circonstances d'intoxication (lieu, heure supposée d'ingestion, présence d'emballage à proximité...), heure des prélèvements et traitements mis en œuvre avant le prélèvement.

3- En aval de l'analyse :

C'est la mise en commun des compétences respectives du clinicien et de l'analyste pour une meilleure interprétation des résultats de l'analyse afin de décider soit de l'arrêt des investigations soit, le cas échéant, d'une recherche complémentaire [2]. Une analyse positive confirmant un diagnostic toxicologique peut éviter d'autres investigations plus coûteuses.

Cependant, un bon examen clinique, un bon interrogatoire, quelques examens complémentaires simples et pertinents (ECG, gazométrie, ionogramme...) suffisent le plus souvent à orienter l'étiologie toxique s'il est inconnu ou à confirmer sa prise s'il est identifié. En effet, chaque fois qu'une substance toxique perturbe le milieu intérieur, l'analyse biologique prime sur la recherche de l'identité du toxique [2].

L'analyse toxicologique, de ce fait, pourrait être orientée et limitée voire même, le plus souvent, ne pas être demandée [3].

Certains cliniciens, en prescrivant des bilans « tous azimuts », n'ont pas conscience de l'ampleur du travail demandé en termes de temps et d'argent. En effet, l'analyse toxicologique ne devrait être envisagée qu'une fois toute cause non toxique au tableau clinique observé a été éliminée. Son intérêt sera à la fois :

- Diagnostique : Confirmer une intoxication, exclure une hypothèse toxique ou poser un diagnostic différentiel.
- Pronostique : Evaluer la gravité d'une intoxication.
- Thérapeutique : Surveiller et évaluer l'efficacité d'un traitement [1].

DEMARCHE ANALYTIQUE

Les analyses toxicologiques en urgence sont, en général, effectuées sur le sang, les urines et les liquides de lavage gastrique.

Différentes techniques analytiques sont utilisées en toxicologie d'urgence dans un but qualitatif et quantitatif [4].

1-Indications des méthodes qualitatives (ou de dépistage) :

- Symptomatologie évoquant une étiologie toxique sans que le contexte clinique permette son identification.
- Symptomatologie ne correspondant pas avec le(s) produit(s) supposé(s) responsable(s) de l'intoxication.
- Suspicion de poly-intoxications.
- Exclusion ou confirmation d'une cause

toxique à l'origine d'un coma ou d'une convulsion (notamment chez l'enfant ou la personne âgée) [5].

2- Indications des méthodes quantitatives (ou de dosage) :

- La symptomatologie correspond à un toxique connu et une corrélation existe entre taux sanguin et signes cliniques (exemples : une carbamazépinémie supérieure à 15 µg/mL est prédictive de convulsions et de complications cardiaques, une concentration plasmatique d'acide valproïque supérieure à 450 µg/mL est significativement associée à la survenue d'une complication et à un séjour hospitalier de plus de 48h) [5,6].
- Le toxique étant connu, la phase initiale est cliniquement et biologiquement silencieuse (exemple : cas du paracétamol dont la concentration sanguine, interprétée sur le nomogramme de Rumack et Matthew, possède un intérêt pronostique et thérapeutique) [5,7].
- Quantification d'une substance trouvée lors d'une recherche globale [5].

Le laboratoire de Toxicologie du CHU de Bab El Oued a défini sa propre liste minimale des médicaments et drogues recherchés et dosés en urgence en tenant compte de ses spécificités et des priorités retenues par les services cliniques locaux (Tableau I).

Le dépistage se fait par les réactions colorées, donnant des résultats présomptifs rapides, et par les méthodes chromatographiques (CCM,

HPTLC). La CCM a été reléguée au second plan depuis l'avènement de la chromatographie liquide mais reste précieuse pour la détection de certaines familles de médicaments (antidépresseurs tricycliques, phénothiazines, ...), surtout lorsqu'elle est couplée à un logiciel d'aide à l'interprétation (HPTLC).

Quant au dosage, il se fait principalement par méthodes colorimétriques et immuno-enzymatiques. Bien qu'anciennes, ces méthodes sont irremplaçables pour leur faible coût et la rapidité de remise des résultats due à l'absence d'une phase de traitement pré-analytique [5].

Tableau I : Liste minimale des médicaments et drogues recherchés et dosés au laboratoire de Toxicologie du CHU Bab El Oued

Molécules	Méthodes de dépistage			Méthodes de dosage	
	R° colorées	Immunochimie	CCM/HPTLC	Colorimétrie	Immunoenzymatiques
<i>Benzodiazépines</i>		+	+		+
<i>Barbituriques</i>	+	+	+		+
<i>Antidépresseurs tricycliques</i>	+	+	+		
<i>Phénothiazines</i>	+		+		
<i>Halopéridol</i>			+		
<i>Sulpiride</i>			+		
<i>Carbamazépine</i>			+		+
<i>Valproate de Na</i>			+		+
<i>Paracétamol</i>			+	+	+
<i>Salicylés</i>	+		+	+	+
<i>Digoxine</i>			+		+
<i>Théophylline</i>			+		+
<i>THC</i>		+	+		+
<i>Cocaïne</i>		+	+		+
<i>Opiacés</i>		+	+		+
<i>Amphétamines</i>		+	+		+

Cependant, leurs limites sont nombreuses: existence de réactions croisées (à l'origine des faux positifs et faux négatifs), manque de spécificité et de sensibilité nécessitant la confirmation du résultat trouvé par une méthode plus performante (HPLC couplée ou non à la spectrométrie de masse, CPG...) et enfin, difficulté d'interpréter certains résultats en l'absence d'éléments cliniques d'orientation. C'est le cas par exemple de la recherche d'opiacés

urinaires. Un résultat positif pourrait correspondre à une injection récente d'héroïne ou plus simplement à la prise d'un sirop contre la toux contenant de la codéine ! [3] (Tableau II).

Lorsque l'analyse toxicologique aboutit à des molécules non identifiées par les méthodes pratiquées au laboratoire de Toxicologie, les prélèvements seront acheminés au Centre National de Toxicologie (Nouvel Institut Pasteur

Tableau II : Principales interférences des méthodes de dépistage utilisées en urgence [8]

Méthodes de dépistage	Limites
<i>Antidépresseurs tricycliques</i>	Faux (+) : Carbamazépine, phénothiazines. Faux (-) : Antidépresseurs tétracycliques.
<i>Opiacés</i>	Faux (-) : Opioides de synthèse (méthadone, buprénorphine).
<i>Amphétamines</i>	Faux (+) : Décongestionnant nasal (éphédrine, phényléphrine) ou anorexigène (clobenzorex, fenfluramine).

d'Algérie) pour un complément d'analyses. En effet, le CNT dispose de moyens plus sophistiqués (HPLC et CPG couplées à la spectrométrie de masse), lui permettant de détecter un nombre plus important de molécules existant parfois à l'état de traces dans les prélèvements.

La conférence d'experts de la Société de réanimation en langue française sur les intoxications aiguës a fait les recommandations suivantes sur les analyses toxicologiques d'urgence [9]:

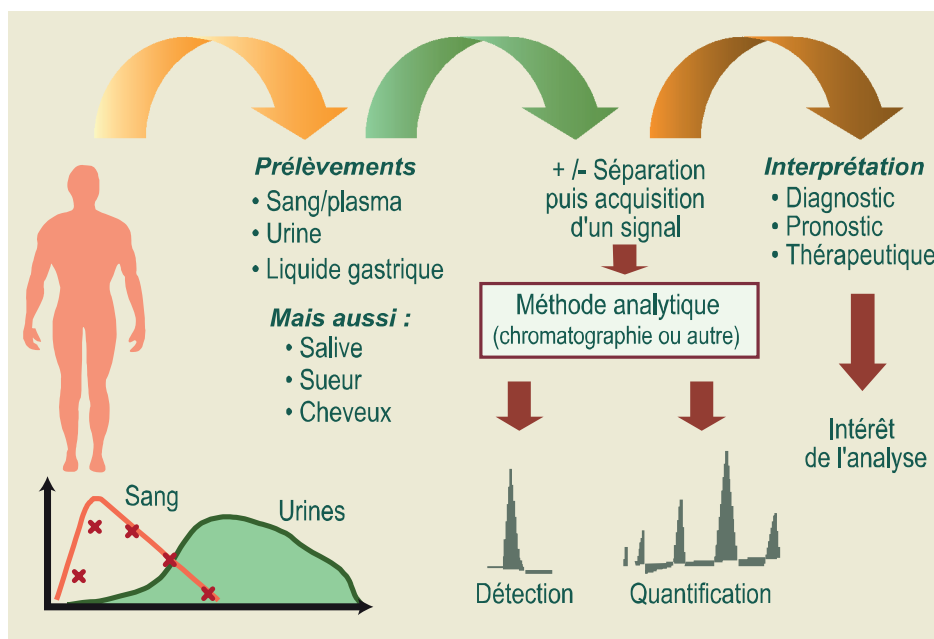
- Le dépistage sanguin systématique par immunochimie des benzodiazépines,

des antidépresseurs tricycliques et des stupéfiants n'a pas de place en urgence.

- Le dosage sanguin n'est indiqué que s'il a une incidence sur la prise en charge. C'est le cas de l'acide valproïque, de la carbamazépine, du fer, de la digoxine, de la digitoxine, du lithium, du paracétamol, du phénobarbital, des salicylés et de la théophylline.

- La recherche large de toxiques dans le sang ou les urines par méthode chromatographique doit être réservée aux patients ayant des troubles neurologiques graves ou un coma inexplicable en l'absence d'orientation précise.

Figure 1 : Schéma de la démarche analytique en urgence [10].



EXPERIENCE DU LABORATOIRE DE TOXICOLOGIE, CHU BAB EL OUED (ANNEE 2011)

Durant l'année 2011, le Centre anti-poisons d'Alger a enregistré 8894 cas d'intoxications, toutes causes confondues dont 65% étaient causées par un médicament.

En parallèle, 1140 analyses sont parvenues au laboratoire de Toxicologie dans le cadre de l'urgence dont 745 (65%) étaient relatives à une intoxication médicamenteuse présumée.

Parmi ces analyses, 293 concernent des enfants (39%) et 452 des adultes (61%) dont 217 sont de sexe masculin (48%) et 235 de sexe féminin (52%). Il a été noté aussi que la majorité des prélèvements (85%) proviennent de la wilaya d'Alger et le reste des autres wilayas, limitrophes pour la plupart (Blida, Boumerdès, Tizi Ouzou...). Ceci s'explique par la proximité au laboratoire de Toxicologie, permettant l'acheminement des prélèvements dans des délais acceptables.

Du point de vue clinique, la symptomatologie était présente dans 578 cas (78%) avec une prédominance des signes neurologiques dans 396 cas (68%). Cependant, les signes cliniques étaient absents dans 34 cas (4%) et non précisés dans 133 cas (18%).

Il faut noter à ce propos que 46% des prélèvements sont acheminés directement au laboratoire de Toxicologie sans consultation préalable du Centre anti-poisons. En d'autres termes, environ une analyse toxicologique sur deux est

pratiquée en l'absence de toute orientation clinique !

Par ailleurs, l'expérience a montré que le plus souvent, les patients s'intoxiquent avec leur propre traitement ou celui de leur entourage, d'où l'intérêt de connaître, chaque fois que possible, les antécédents pathologiques ou toxicomaniaques des patients intoxiqués et de leurs proches parents. Dans notre étude, les antécédents ont été relevés dans 21% des cas. Il s'agissait d'antécédents psychiatriques (5%), de pathologies cardiovasculaires (5%), de toxicomanie (4%), de diabète (3%), d'épilepsie (2%), ainsi que d'autres antécédents tels que pathologies hématologiques, alcoolisme, asthme,... (3%).

DISCUSSION

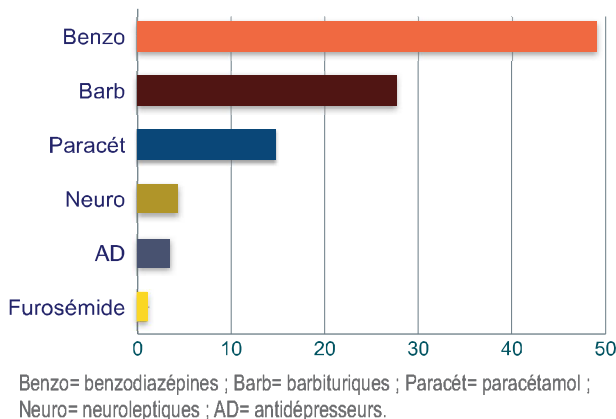
Durant l'année 2011, 745 analyses toxicologiques ont été pratiquées dans le cadre d'intoxications aiguës médicamenteuses. Parmi ces analyses : 565 (76%) ont donné un résultat positif contre 126 (17%) ayant donné un résultat négatif (notons qu'un résultat négatif n'élimine pas une étiologie toxique car souvent le prélèvement est effectué trop tôt ou trop tard). 33 analyses (4%) ont abouti à une molécule non identifiée (il est impossible en urgence de rechercher toutes les molécules pouvant être à l'origine d'une intoxication aiguë) et enfin, 21 analyses (3%) n'ont pas été effectuées pour diverses raisons (absence de contexte clinique toxicologique, prélèvement non conforme, évolution favorable des patients...).

Lorsque l'étiologie toxique n'est pas

confirmée, l'analyse toxicologique est pratiquée dans un but surtout diagnostique. Les résultats de ces analyses distinguent :

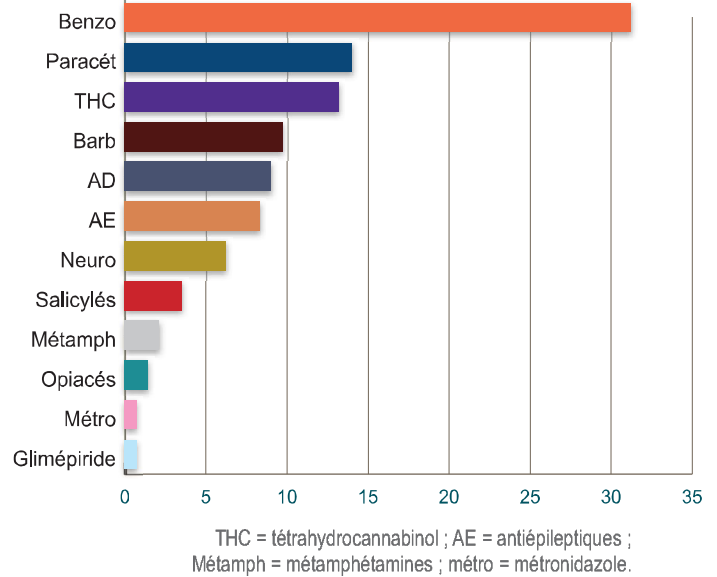
- **Les substances reçues comme thérapeutiques par le patient lui-même ou durant l'hospitalisation:** 116 substances ont été identifiées dans ce contexte parmi lesquelles 57 benzodiazépines (49%), 32 barbituriques (27.6%), 17 paracétamol (14.7%), 05 neuroleptiques (4.3%), 04 amitriptyline (3.4%) et 01 furosémide (1%).

Figure 2 : Substances reçues comme thérapeutiques



- **Les substances inattendues (ou non révélées par l'interrogatoire) avec ou sans rapport avec la symptomatologie décrite :** 144 substances ont été identifiées dans ce contexte parmi lesquelles 45 benzodiazépines (31.2%), 20 paracétamol (14%), 19 tétra-hydrocannabinol (THC) (13.2%), 14 barbituriques (9.7%), 13 antidépresseurs (9%), 12 antiépileptiques (8.3%), 09 neuroleptiques (6.2%), 05 salicylés (3.5%), 03 métamphétamines (2.1%), 02 opiacés (1.4%), 01 métronidazole (0.7%) et 01 glimépiride (0.7%).

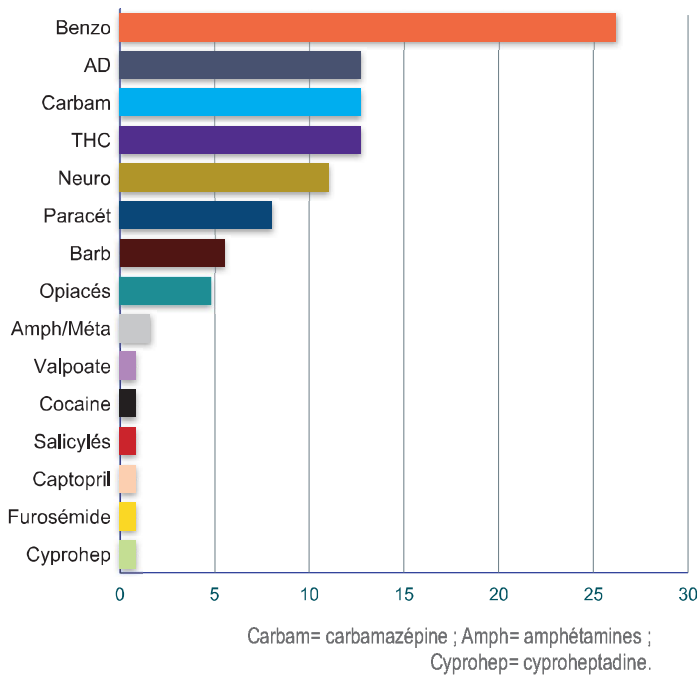
Figure 3 : Substances inattendues



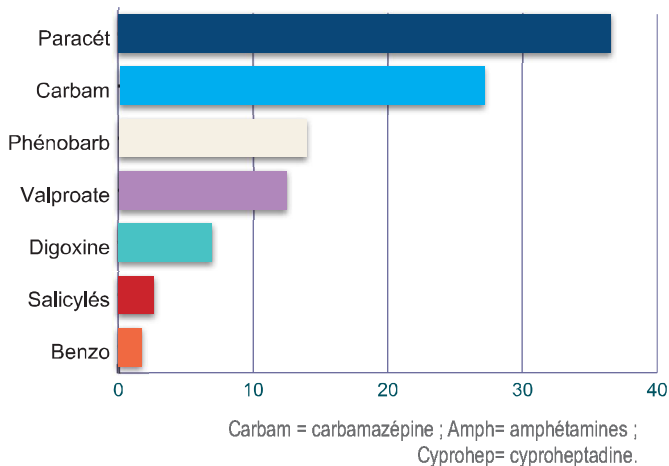
Lorsque l'étiologie toxique est établie, le recours à l'analyse qualitative a pour but de confirmer la prise d'un toxique, d'identifier une substance inconnue ou de rechercher d'autres substances lorsque la symptomatologie décrite ne cadre pas avec la substance supposée ingérée. L'analyse quantitative, quant à elle, vient confirmer le diagnostic de certitude établi par l'analyse qualitative et sert d'outil pronostique et thérapeutique.

Les résultats des analyses toxicologiques pratiquées dans ce contexte distinguent :

- **Résultats des analyses qualitatives:** 126 substances ont été identifiées parmi lesquelles 33 benzodiazépines (26.2%), 16 antidépresseurs (12.7%), 16 carbamazépine (12.7%), 16 THC (12.7%), 14 neuroleptiques (11%), 10 paracétamol (8%), 07 barbituriques (5.5%), 06 opiacés (4.8%), 02 amphétamine/métamphétamine (1.6%), 01 valproate (0.8%), 01 cocaïne (0.8%), 01 cyproheptadine (0.8%), 01 furosémide (0.8%), 01 captopril (0.8%) et 01 salicylé (0.8%).

Figure 4: Résultats de l'analyse qualitative

- Résultats des analyses quantitatives** : 233 substances ont été dosées parmi lesquelles 85 paracétamol (36.5%), 63 carbamazépine (27%), 31 phénobarbital (13.3%), 28 acide valproïque (12%), 16 digoxine (6.9%), 06 salicylés (2.6%) et 04 benzodiazépines sériques (1.7%).

Figure 5: Résultats de l'analyse quantitative

Il ressort de ces données que les molécules les plus retrouvées au cours des intoxications aiguës sont les psychotropes avec une prédominance marquée des benzodiazépines, souvent utilisées comme traitement symptomatique des états de convulsions et d'agitation. Ceci démontre avec acuité que la prise en charge des intoxications aiguës est surtout clinique.

L'analyse toxicologique en urgence est donc un complément de l'approche clinique; cependant, sa rentabilité est limitée par le nombre croissant de médicaments mis sur le marché pour lesquels il n'existe pas de méthode courante d'analyse en urgence et ce, malgré leur large prescription en clinique et leur implication dans un nombre de plus en plus important d'intoxications (cas des antidépresseurs inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, des hypoglycémiant, des antihistaminiques,...).

Dans ces cas, nous avons recours aux services du Centre National de Toxicologie, partenaire privilégié du laboratoire de Toxicologie hospitalière, mais ceci s'effectue au prix d'un retard dans l'obtention des résultats lié au transport et au délai de réalisation des analyses. Pour cette raison, nous réservons cette pratique aux patients ayant un tableau clinique grave nécessitant une durée d'hospitalisation prolongée.

CONCLUSION

Le nombre d'intoxications aiguës admises dans les services d'urgence est en constante augmentation et la demande d'analyses toxicologiques est souvent trop systématique, onéreuse, mal exploitée et même parfois inutile.

Une véritable collaboration entre cliniciens et analystes doit être bien plus qu'une simple prestation de service: c'est la mise en commun de compétences différentes pour une meilleure prise en charge d'une intoxication aigue tout en assurant une utilisation rationnelle des ressources du laboratoire de Toxicologie.

REFERENCES

1. Vincent F, Danel V. Quelle collaboration clinico-biologique pour la prise en charge des intoxications aiguës ? *Annales de Toxicologie Analytique*, vol. XII, n° 4, 2000.
2. Capolaghi B, Moulisma M, Houdret N, Baud JF. Stratégies analytiques en toxicologie d'urgence. *Ann Toxicol Anal* vol. 12, 274-281, 2000.
3. Lapostolle F, Gourlain H, Adnet F, Lapandry C. Identification des toxiques et dosage. *Médecine d'urgence*. 41ème congrès national d'anesthésie et de réanimation. Elsevier, 1999 67-79.
4. Lheureux P, Maes V, Askenasi R. Du bon usage du laboratoire de toxicologie : aspects techniques. *Réan Urg*, 1996 ; 5 : 87-95.
5. Pechard A, Besson AS, Mialon A, Berny C, Manchon M. Analyse critique des différentes méthodes utilisées pour le dépistage toxicologique dans un laboratoire d'urgence. *Annales de biologie clinique*, vol. 57, n°5, 525-37, 1999.
6. Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W et al. Multicenter case series of valproic acid ingestion : serum concentrations and toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000 ; 38 :755-60.
7. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin*, 2000; 40: 3-20.
8. Mégarbane B, Baud FJ. Place de l'analyse toxicologique dans les intoxications aiguës. *La revue du praticien*, vol. 58, 30 Avril 2008.
9. Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F et le groupe d'experts de la SRLF. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation* 2006 ; 15: 332-42.
10. Megarbane B, Fortin JL, Hachelaf M. Les intoxications. Prise en charge initiale. *Urgence Pratique Publications*, 3^{ème} édition, 2011 ■