

# **Démarche diagnostique en toxicologie**

**Frédéric Lapostolle**

**Eric Chanzy**

**Frédéric Adnet**

**Claude Lapandry**

SAMU 93. Hôpital Avicenne. 93009. Bobigny. France

## **Correspondance :**

Frédéric Lapostolle

SAMU 93. CHU Avicenne.

125, route de Stalingrad. 93009. Bobigny. France

Tel: 01 48 96 44 54

Fax: 01 48 96 44 45

E-mail: frederic.lapostolle@avc.ap-hop-paris.fr

# Démarche diagnostique en toxicologie

## 1. Introduction

Le médecin confronté à un patient suspect d'intoxication se trouve devant la nécessité absolue de ne pas retenir par excès le diagnostic d'intoxication. Le risque serait alors de faire perdre au patient le bénéfice potentiel d'un traitement étiologique adapté. Il convient donc de mettre en place une stratégie diagnostique qui limite ce risque, ne retenant le diagnostic d'intoxication que si toutes les causes non toxiques ont été formellement éliminées. Pour autant, la confirmation de l'intoxication, fut-elle absolument irrévocable ne met pas à l'abri d'une erreur. L'exemple classique est celui du patient éthylique chronique connu du service d'urgences, adressé pour troubles de conscience, 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 après examen tomodensitométrie cérébral.

Trois cadres nosologiques distincts peuvent être individualisés dans la démarche diagnostique selon que l'intoxication est certaine ou non et selon que le toxique est identifié ou non (Figure 1). L'essentiel de la démarche diagnostique consiste donc à se ramener de la situation la plus défavorable (intoxication suspectée par un toxique inconnu) à la situation la plus rassurante (intoxication certaine par un toxique clairement identifié). Cette démarche repose sur l'examen clinique puis sur des

examens complémentaires - incluant l'analyse toxicologique - allant des plus simples aux plus sophistiqués.

Enfin, parallèlement à cette démarche diagnostique, se font l'évaluation de la gravité, l'évaluation du pronostic, et les premiers gestes thérapeutiques.

## **2. Examen clinique**

L'examen clinique débute par l'anamnèse...<sup>1</sup>. Les premières informations à recueillir concernent l'état civil du patient.

- Le sexe et l'âge qui constituent au cours de certaines intoxications un élément pronostique et parfois décisionnel comme c'est le cas au cours des intoxications digitaliques<sup>2,3</sup>.

- 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. 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 euthanasiants.
- La connaissance des antécédents du patient est importante à plusieurs titres.

D'une 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<sup>4</sup> ou que l'insuffisance cardiaque indiquait l'administration d'anticorps spécifiques au cours des intoxications digitaliques<sup>5</sup>.

D'autre part, l'expérience montre que les patients s'intoxiquent le plus souvent avec leur traitement. Si les médicaments utilisés lors de l'intoxication ne sont pas

identifiés, la connaissance des antécédents du patient (ou de ses proches) constituent de précieux éléments d'orientation pour identifier le toxique en cause.

- La connaissance des conditions de survenue de l'intoxication est fondamentale <sup>6</sup>.

Dès lors, éliminer une intoxication par le monoxyde de carbone doit quasiment être une obsession. D'une part car 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 donc 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. L'utilisation de ces mêmes appareils pour effectuer la mesure du CO dans l'air expiré semble intéressante <sup>7</sup>.

- 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. Si ces informations ne sont pas colligées dès la prise en charge médicale initiale, le risque est grand qu'elles soient définitivement perdues. Pourtant, la connaissance précise de la chronologie d'une intoxication est absolument capitale. La normalité de l'examen clinique et de l'électrocardiogramme douze heures après une intoxication par la chloroquine est plutôt rassurante <sup>8</sup>. Le même tableau quelques minutes après l'intoxication ne permet pas d'éliminer une évolution défavorable.

Si l'identification du produit est aisée lorsqu'il s'agit d'un médicament retrouvé dans son emballage d'origine, il n'en va pas toujours de même. Lorsque le médicament est

déconditionné, le Centre Anti Poison (CAP) de Nancy est, le plus souvent capable, à partir de la description d'un comprimé ou d'une gélule, d'identifier le médicament... Pour ce qui est des produits industriels ou domestiques, la composition exacte peut être obtenue à partir de l'emballage, éventuellement après recours au CAP. Mais, l'identification de la nature du produit incriminé n'est pas toujours suffisante. Sa toxicité n'est pas forcément connue. En aucun cas, la bénignité d'une intoxication ne peut être affirmée « sans preuve ». Certaines intoxications, à priori bénignes peuvent ne pas l'être...<sup>9</sup>. Le recours aux médecins spécialisés, aux CAP, aux ouvrages ou sites internet de référence doit être la règle au moindre doute<sup>10</sup>.

- L'examen clinique constitue ensuite la clef de voûte de la démarche diagnostique<sup>11, 12</sup>. Outre son intérêt pour évaluer la gravité de l'intoxication, il permet, le plus souvent, 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 décrits pour une intoxication donnée 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 réciprocity 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 s'agir d'une complication ou d'un toxique « caché ».

Par exemple, avant d'utiliser le flumazénil, Anexate®, antidote des intoxications aux benzodiazépines, la quête d'un éventuel toxique associé est indispensable. L'association aux benzodiazépines d'un toxique convulsivant, antidépresseur tricyclique en particulier est à éliminer. En effet, dans un tel cas, 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, hyper réflexie 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 <sup>13</sup>.

Lorsque 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 porte sans équivoque le diagnostic d'intoxication par opiacé <sup>14</sup>. Toute variation de ce tableau clinique connu depuis des siècles doit provoquer chez le clinicien un doute diagnostique <sup>15</sup>. D'une façon plus générale, on peut trouver pour chaque anomalie clinique observée une liste de toxiques potentiellement responsables <sup>6</sup>. Ces listes établies par organe ou par symptôme constituent des éléments d'orientation très utiles lorsqu'il s'agit, en présence d'un tableau clinique, d'identifier un toxique potentiellement responsable <sup>16-18</sup> (tableaux 1 et 2).

- Rappelons enfin que l'examen clinique est l'étape fondamentale de la recherche d'une défaillance nécessitant la mise en œuvre immédiate de mesures thérapeutiques et de la recherche de complications.

La recherche d'une défaillance et son traitement prévaut sur l'ensemble de la démarche diagnostique. Une détresse neurologique, respiratoire ou hémodynamique peut rapidement grever le pronostic, pourtant à priori excellent d'une intoxication. En effet, si la mortalité globale des intoxications est inférieure à 1 et de l'ordre de 3 p. 100 pour les patients hospitalisés en réanimation, dans une série récente, la plupart des patients décédés étaient, lors de leur découverte, en choc ou en arrêt cardiocirculatoire (une fois sur deux) <sup>19</sup>. Le maintien des fonctions vitales est le plus souvent le traitement salvateur.

La recherche d'une complication liée au coma est également capitale à ce stade de la démarche. L'hypothermie, la pneumopathie d'inhalation, la rhabdomyolyse et les conséquences qui peuvent en découler sont de nature à influencer l'évaluation du patient, les choix thérapeutiques et son orientation. Ainsi, la connaissance d'une hypothermie modifie grandement l'interprétation de l'état clinique du patient, qu'il s'agisse de son niveau de conscience, sa fréquence cardiaque ou de sa pression artérielle. De la même façon, la constatation d'une inhalation et l'hypoxie qu'elle entraîne peut majorer une toxicité neurologique ou myocardique et contre indiquer l'utilisation d'un antidote en cas de détresse respiratoire. Ces complications peuvent ne pas être au premier plan, mais leur ignorance conduirait à proposer un pronostic erroné ou à mettre en œuvre des traitements inadaptés.

### **3. 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 absence de retentissement clinique, la constatation d'un bloc auriculo-ventriculaire conforte le diagnostic et indique un traitement spécifique par anticorps<sup>3</sup>. L'ECG n'est pas utile uniquement lors des intoxications par les 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'antidépresseur tricyclique au cours des intoxications par les benzodiazépines. En présence d'un toxique à effet stabilisant de membrane (ESM), l'entrée de sodium dans la cellule à la phase 0 du potentiel d'action est inhibée. Ceci entraîne des modifications électrocardiographiques<sup>20-22</sup> qui constituent un élément d'évaluation et de surveillance précieux : aplatissement de l'onde T puis l'allongement de l'espace QT, puis élargissement du complexe QRS traduisant l'existence d'un trouble de conduction intraventriculaire exposant au risque d'incompétence myocardique et de trouble du rythme ventriculaire par phénomènes de réentrée. Outre les antidépresseurs tricycliques, ce mécanisme de toxicité est celui de la chloroquine, l'élargissement du QRS constituant, à ce titre, un critère de gravité et un élément déterminant le traitement à entreprendre.

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 radioopaques dès lors qu'ils contiennent des atomes de masse atomique supérieure ou égale à 23, c'est à dire à celle du sodium <sup>23</sup>. 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 <sup>24, 25</sup>.

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

#### **4. Examens biologiques**

Les examens biologiques ont une place de choix dans la démarche diagnostique en toxicologie. Un bilan biologique simple comprenant une gazométrie du sang artériel et un ionogramme sanguin est facilement disponible, partout, à toute heure et les résultats sont 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 ultérieures. Dans de nombreux cas, les anomalies des paramètres biologiques de base constituent des critères de gravité reconnus des intoxications. Ainsi, 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 car elle

marque la gravité de l'intoxication<sup>26</sup>. Il en va de même avec l'hyperkaliémie au cours des intoxications digitaliques 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<sup>3</sup>.

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<sup>27</sup> définie par l'association d'un pH inférieur à 7,37 et d'une concentration de bicarbonates de sodium inférieure à 22 mmol/l. Ces résultats doivent inciter à calculer le trou anionique par la formule suivante :  $[Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$ . Il est normalement égal à  $16 \pm 4$  meq/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 (Tableau 3). Parmi ces 10 toxiques suspects, le méthanol et l'éthylène glycol sont de très loin les plus fréquents et répondent au même traitement spécifique<sup>28</sup>. Le cadre nosologique est grandement rétréci et une analyse toxicologique limitée peut secondairement 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 <sup>29</sup>. Si la lactatémie ne peut être obtenue, la constatation d'une acidose métabolique à trou anionique élevé a la même valeur diagnostique.

A 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 <sup>17</sup> (tableau 4).

## **5. 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). L'utilisation du prélèvement initial conservé sous forme de sérothèque permet alors d'établir définitivement le diagnostic d'intoxication.

Une conférence de consensus récente sur la prise en charge des intoxications éthyliques aiguës dans les services d'urgences résume d'ailleurs fort bien l'essentiel de cette démarche <sup>30</sup> : « ... le risque sera d'autant plus grand de méconnaître des

affections ayant une symptomatologie similaire que l'anamnèse et l'examen clinique auront été incomplets... [La mesure du taux d'éthanol] ne fait que documenter la présence du toxique dans l'organisme. Elle n'est indispensable que si l'anamnèse et la clinique sont discordantes et si l'évolution clinique est inhabituelle... »

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 souvent ingérés au cours des intoxications. Il en est de même pour le zopiclone (Imovane®), le zolpidem (Stilnox®), la loxapine (Loxapac®), les antihistaminiques... et 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 les laboratoires de certains

établissements. La réalisation de ces analyses entraîne alors un surcoût lié au transport et le délai d'obtention des résultats, souvent long est incompatible avec la prise en charge urgente d'un patient intoxiqué (tableaux 5 et 6). 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 d'une réaction croisée lors de l'analyse qualitative expose au risque de faux positif. La carbamazépine (Tégrétol®) ou les phénothiazines positivent faussement la recherche sanguine d'antidépresseur tricyclique alors que cette même analyse est faussement négative en présence de miansérine (Ludiomil®). 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 obtenue en immunologie peut correspondre soit à une concentration en oxazépam (Séresta®) de 150 ng/ml, située dans la zone thérapeutique (150 à 1500 ng/ml), soit à une concentration de 350 ng/ml de lorazépam (Témesta®), très supérieure à la zone thérapeutique (10 à 100 ng/ml) <sup>31</sup>. De plus, l'absence de corrélation entre la concentration sanguine et la gravité des intoxications aux benzodiazépines rend la pertinence de l'analyse et l'interprétation des résultats périlleuse discutable. Par ailleurs, la positivité d'une recherche de toxique ne suffit pas à retenir le diagnostic d'intoxication aiguë. Ainsi, la détection de tétra-hydro-cannabinol, dérivé du

cannabis, dans les urines peut correspondre à une consommation récente de cannabis mais aussi à une consommation passive ou à une consommation ancienne de plusieurs jours voire, de plusieurs semaines, même chez un consommateur ayant fumé occasionnellement une cigarette de cannabis <sup>32</sup>.

Dans une étude portant sur 234 enfants suspects d'intoxication pris en charge dans un service d'urgences, Belson et coll. ont évalué le rendement et le coût d'une recherche exhaustive de toxique <sup>33</sup>. Ils ont comparé les diagnostics toxicologiques retenus à l'issue d'une démarche reposant sur l'anamnèse et l'examen clinique, permettant d'orienter les analyses toxicologiques aux résultats obtenus au moyen d'un screening urinaire en chromatographie identifiant tous les toxiques. Le screening permettait d'identifier un toxique méconnu par la démarche clinique dans 3 p. 100 des cas sans que cela ait de conséquence sur le traitement des patients. En revanche, le surcoût lié à cette pratique était évalué à 2315 \$ pour un toxique supplémentaire identifié.

Kellerman et coll. ont étudié l'impact de l'analyse toxicologique dans une série de 405 patients suspects d'intoxication <sup>34</sup>. Les résultats de l'analyse toxicologique augmentaient la certitude diagnostique du clinicien dans 66 p. 100 des cas. Les résultats retrouvaient un toxique inattendu dans 1,5 p. 100 des cas et motivaient un changement d'attitude thérapeutique dans 4,4 p. 100 des cas. Les résultats de toutes les études réalisées sur ce sujet sont homogènes et concluent à la faible rentabilité de l'analyse toxicologique, en termes de performance diagnostique et d'impact thérapeutique <sup>35</sup>. Les auteurs ont attribué cette faible rentabilité de l'analyse toxicologique à la nature du traitement qui, symptomatique, était peu influencé par

l'analyse toxicologique, ou spécifique, était 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.

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 précédemment cités permettent, le plus souvent, de lever tout doute diagnostic. L'analyse toxicologique vient rassurer le clinicien. La question est donc, en fait, de déterminer dans quelles circonstances 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 induite par les résultats de l'analyse toxicologique ne peut se concevoir que dans le cas de l'utilisation du 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 <sup>28</sup>. Ainsi, toute intoxication suspectée par le paracétamol est justifiable de la mise en route immédiate du traitement par N-Acétylcystéine. En d'autres termes, l'analyse toxicologique ne peut que servir à établir le pronostic de l'intoxication <sup>36</sup> 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 antidigitalique 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<sup>3</sup>. Toutefois, dans de rares situations, 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 extra-rénale. Une lithiémie plasmatique élevée constitue pour beaucoup une indication d'épuration extra-rénale sans qu'il y ai de consensus sur la lithiémie seuil<sup>37</sup>. Une insuffisance rénale associée constitue indication logique d'épuration extra-rénale.

Dans de rares cas, l'identification du toxique requiert 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<sup>38</sup> sont utilisées 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<sup>39</sup>.

Quelle que soit la place accordée à l'analyse toxicologique, le dialogue entre le clinicien prescripteur de l'examen et le biologiste qui réalise cet examen est



indispensable<sup>34</sup>. Le contact préalable avec le biologiste est souhaitable 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 (tableaux 5 et 6). 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 si manquent les éléments cliniques ou analytiques (tableau 7). 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 codéïne... A contrario, cette recherche urinaire d'opiacés est négative avec les opiacés de synthèses dont les traitements de substitution des toxicomanies. Ainsi, seul le dialogue entre le clinicien et le biologiste permet de déterminer quels sont les examens les plus pertinents et d'en tirer les conclusions les meilleures.

Enfin, il convient de ne pas méconnaître la nécessité scientifique de réaliser certains dosages. Lors d'intoxications exceptionnelles ou par un produit nouveau, la répétition des dosages sanguins et urinaires permet d'établir la cinétique du toxique chez l'homme ce qui constitue une information précieuse pour la prise en charge

ultérieure de telles intoxications. Il en va de même lors d'études sur la symptomatologie, le pronostic ou le traitement des intoxications, lors de l'utilisation de nouveaux traitements, antidotes par exemple. Seule une étude toxicocinétique dans le cadre d'un protocole précis (tenant compte des réglementations en vigueur) permet d'évaluer l'efficacité du traitement. Ainsi, alors que l'efficacité des anticorps anti-digitaliques était affirmée sur des critères cliniques, une étude cinétique a en outre, mis en évidence une diminution de la demi-vie du complexe digitalique-anticorps par rapport au digitalique seul <sup>40</sup>. L'efficacité du traitement par 4-méthylpyrazole 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 <sup>41</sup>.

## **7. Conclusion**

La démarche pragmatique incluant l'anamnèse, l'examen clinique complet, l'électrocardiogramme et des examens biologiques de routine constitue la clé de voûte du raisonnement diagnostique en toxicologie. Une analyse toxicologique tous azimuts est économiquement et intellectuellement inadaptée. Une démarche pragmatique permet en outre d'évaluer simultanément, la gravité de l'intoxication, son pronostic et de décider des traitements à mettre en œuvre.

## Références

1. Harrison T.R. L'exercice de la médecine. In : Traité de médecine interne. Harrison T.R. ed. Flammarion. Paris. 1992:1 - 5.
2. Dally S., Alperovich A., Lagier G., Bismuth C., Fournier E. Facteurs pronostiques de l'intoxication digitalique aiguë. *Nouv Presse Med* 1981; 27:2257 - 2260.
3. Lapostolle F. Conduite à tenir devant une intoxication digitalique. In : Traité de Réanimation Médicale. Dhainault J.F., Perret C. eds. Flammarion. Paris. 1998:332 - 334.
4. Schiot F.V., Rochling F.A., Casey D., Lee W.M. Acetaminophen toxicity in a urban county hospital. *New Engl J Med* 1997; 337:1112 - 1117.
5. Taboulet P., Baud F.J., Bismuth C. Clinical features and management of digitalis poisoning. Rationale for immunotherapy. *J Toxicol - Clin Toxicol* 1993; 31:247 - 260.
6. Hantson P., Baud F.J. Intoxications. Principes généraux. In : Traité de Réanimation Médicale. Dhainault J.F., Perret C. eds. Flammarion. Paris. 1998:301 - 310.
7. Lapostolle F., Raynaud P.J., Letoumelin P., et al. Measurement of expired breath carbon monoxide concentration in prehospital management of carbon monoxide intoxication. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001; 20:10 - 15.
8. Clemessy J.L., Taboulet P., Hoffman J.R., et al. Treatment of acute chloroquine poisoning : a five years experience. *Crit Care Med* 1996; 24:1189 - 1195.

9. Lapostolle F., Mirat B., Agostinucci J.M., Prudhomme C., Adnet F. Noix de muscade, le parfum du poison. *Reanim Urg* 2000; 9: 312
10. Lapostolle F. Pour la pratique. *Revue Prat* 1997; 47:760 - 762.
11. Ellenhorn M.J. The clinical approach. In : *Medical Toxicology*. Ellenhorn M.J. ed. Elsevier Science Publishing Company. New York. 1997:3 - 46.
12. Ellenhorn M.J. Diagnosis procedure. In : *Medical Toxicology*. Ellenhorn M.J. ed. Elsevier Science Publishing Company. New York.1997:47-65.
13. Gueye P.N., Leland-Arizmendi O., Hoffman J.R., Baud F.J. Utilisation du Flumazénil au cours des comas toxiques : critères cliniques d'efficacité et de bonne tolérance. 17<sup>ème</sup> Congrès de la Société Française de Réanimation de Langue Française (SRLF). 19 - 22 Janvier 1999. Paris. *Rean Urg*. SP 187. 1999.
14. Lapostolle F. Syndrome opioïde d'origine toxique. In: *Traité de Réanimation Médicale*. Dhainault J.F., Perret C. eds. Flammarion. Paris. 1998:328 - 329.
15. Roche L.C., Sanson L.J., Lenoir A. De l'empoisonnement par l'opium. In : *Nouveaux éléments de pathologie médico-chirurgicale*. Vol. V. Roche L.C., Sanson L.J., Lenoir A., eds. Baillière J.B. Paris. 1844:418 - 421.
16. Jaeger A., Flesch F. Les intoxications aiguës : épidémiologie, diagnostic et traitement. In : *Intoxications aiguës*. Jaeger A., Vale J.A. eds. Elsevier. Paris. 1999:13 - 37.
17. Bismuth C., Lapostolle F. Sémiologie et thérapeutique des intoxications. In: *Toxicologie Clinique*. Bismuth C. ed. Flammarion. Paris. 2000:27 - 50.
18. Hantson P., Vayre F., Baud F. Conduite à tenir devant une intoxication aiguë. In : *Réanimation des intoxications aiguës*. Baud F. ed. Masson. Paris. 1995:3-15.

19. Lapostolle F., Adnet F., Benaissa F., Bismuth F.J., Baud F.J. Circonstances de décès des intoxications en réanimation toxicologique. *JEUR* 1999; 4:153 - 156.
20. Jaeger A., Sauder P. Intoxications par les anti-arythmiques de la classe I. In : Réanimation des intoxications aiguës. Baud F. ed. Masson. Paris. 1995:120 - 130.
21. Hulten B.A., Adams R., Askenasi R., et al. Predicting severity of tricyclic antidepressant overdose. *Clin Toxicol* 1992; 30:161-170.
22. Clemessy J.L., Lapostolle F., Borron S.W., Baud F.J. Intoxication aiguë à la chloroquine. *Presse Med* 1996; 25:1435 - 1439.
23. Jaeger R.W., Decastro F.J., Barry R.C., Gerren L.J., Brodeur A.E. Radiopacity of drugs and plant in vivo-limited usefulness. *Vet Hum Toxicol* 1981; 23:2 - 4.
24. Savitt D.L., Hawkins H.H., Roberts J.R. The radiopacity of ingested medication. *Ann Emerg Med* 1987; 16:331-339.
25. Lapostolle F., Adnet F., Desmaizières M., Lapandry C. Cliché radiologique d'abdomen : un examen parfois précieux dans les intoxications. *Rev Prat Med Gen* 1999; 13:1145 - 1148.
26. Clemessy J.L., Taboulet P., Gurlain H., Baud F. Hyperlactatémie au cours des intoxications aiguës à la chloroquine. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13:R 106.
27. Dumoulin A, Lapostolle F., Muzynski J., Baud F. Acidose métabolique toxique. In: Acidoses métaboliques. Riou B., Coriat P., eds. JEPU. Arnette. Paris. 1997:331 - 348.
28. Lapostolle F., Bismuth C., Baud F. Classification des antidotes selon leur mode d'action. *Sem Hôp* 1999; 75:45 - 52.

29. Imbert M., Baud F.J. Valeur diagnostique de la lactatémie lors des intoxications cyanhydriques. *Réanim Urg* 1992; 1:1028 (Abstract).
30. Société Francophone d'Urgences Médicales. L'ivresse éthylique dans les services d'accueil et d'urgences. Conférence de consensus en médecine d'urgence, Paris. *Sem Hop.* 1992; 68:1427 - 1430
31. Taboulet P., Azoyan P. Place des examens toxicologiques dans la démarche thérapeutique de l'urgence toxicologique. *Reanim Soins Intens Med Urg* 1994; 10:12 - 17.
32. M.M.W.R. Urine testing for detection of marijuana : an advisory. *MMWR.* 1983; 32:469 - 471.
33. Belson M.G., Simon H.K. Utility of comprehensive toxicologic screens in children. *Am J Emerg Med* 1999; 17:221-4.
34. Kellerman A.L., Fihn S.D., Lo Gerfo J.P., Copass M.K. Impact of drug screening in suspected overdose. *Ann Emerg Med* 1987; 16:1206 - 1216.
35. Mahoney J.D., Gros P.L., Stern T.A., et al. Quantitative serum toxic screening in the management of suspected drug overdose. *Am J Emerg Med* 1990; 8:16 - 22.
36. Prescott L.F. Paracetamol overdosage. Pharmacological overdosage. Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs* 1983; 25:290-314.
37. Jaeger A. Epuration des toxiques au cours des intoxications aiguës : méthode et indications. In : *Intoxications aiguës.* Jaeger A., Vale J.A. eds. Elsevier. Paris. 1999:162 - 178.

38. Maschke S., Azaroual N., Wieruszeski J.M., 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 - 284.
39. Gouille J.P., Kintz P., Lafargue G., et al. Consensus sur l'analyse des substances organiques dans les cheveux. *Toxicorama* 1994; 6:5-8.
40. Hoffman B.F., Bigger J.T.J. Digitalis and allied cardiac glycosides. In : Goodman and Gilman's pharmacologic basis of therapeutics. 7th ed. Gilman A.G., Goodman L.S., Rall T.W., Murad F. eds. Macmillan Publishing. New York. 1985:716 - 746.
41. Peterson C.D., Collins A.J., Himes J.M., Bullock M.L., Keane W.F. Ethylene glycol poisoning. Pharmacokinetics during therapy with ethanol and hemodialysis. *N Engl J Med* 1981; 304:21 - 23.