

Mise au point

Place des analyses toxicologiques

Role of toxicological analysis in intensive care unit after drug or drug of abuse poisoning

P. Compagnon^{a,*}, V. Danel^b, J.-P. Goullé^c

^a Service de pharmacologie et toxicologie, CHU de Rouen, 76031 Rouen cedex, France

^b Unité de toxicologie clinique, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble cedex 09, France

^c Laboratoire de pharmacocinétique et de toxicologie cliniques, groupe hospitalier du Havre, BP 24, 76083 Le-Havre cedex, France

Disponible sur internet le 21 juillet 2006

Résumé

Dans le cadre de la prise en charge d'une intoxication grave par médicament ou substance illicite en réanimation, même si le bilan biologique prime sur l'analyse toxicologique, il est apparu important de définir la place de celle-ci. Seule une collaboration étroite et continue entre clinicien et analyste permettra de coordonner les attentes de l'équipe médicale et les solutions apportées par le biologiste, dans la limite de ses capacités matérielles, humaines, techniques et économiques. C'est pourquoi, la prescription d'une analyse toxicologique interviendra, en urgence, ou a posteriori, dans le cadre d'une stratégie analytique fondée sur la symptomatologie clinique ou les autres éléments d'orientation et décidée d'un commun accord entre le clinicien et l'analyste. Les trois phases que sont, l'examen clinique, la toxicologie d'urgence (par immunoanalyse sanguine et urinaire principalement), et éventuellement l'analyse toxicologique spécialisée (par des méthodes séparatives plus contraignantes), doivent être pratiquées consécutivement, tout en restant complémentaires. Ainsi, à chaque instant du suivi d'une intoxication, et à chaque avancée médicale ou bioanalytique, un dialogue permanent aura pour objectif de cibler les examens toxicologiques les plus utiles.

© 2006 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

Abstract

Patients hospitalized in an intensive care unit after drug or drug of abuse poisoning initially require a biological check-up before any analytical toxicology can be performed. Then, close and permanent collaboration between clinicians and biologists is of major importance to determine the analytical strategy for toxicological testing, which will depend on the type of equipment used, experience and financial criteria. Therefore, emergency analytical toxicology when decided by the physician and the analyst, first involves the panel of clinical signs as well as an assessment of all available data. Clinical examination, quick blood and urine immunoassays, and then separation methods should be performed step by step. Subsequently, at any moment, the clinician and the biologist should work together, combining specific skills in a joint effort to select the most useful toxicological testing approach.

© 2006 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société de réanimation de langue française.

Mots clés : Toxicologie ; Guide méthodologique

Keywords : Toxicology; Guidelines

1. Introduction

La prise en charge d'une intoxication grave par médicament ou par substance illicite en réanimation nécessite une coopéra-

tion étroite entre l'analyste et le clinicien. En effet, le malade, son état clinique et son évolution constituent le sujet majeur de préoccupation pour l'équipe clinique. À partir de ces préoccupations, le clinicien exprime des besoins auprès de son laboratoire pour une réponse médicale adaptée à cette intoxication. Le biologiste de son côté doit s'efforcer de répondre à ces demandes en fonction de ses possibilités (équipement, person-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : patricia.compagnon@chu-rouen.fr (P. Compagnon).

nel, budget, analyse spécialisée ou rare). La mise en accord de ces contraintes est une nécessité première, elle doit permettre de formaliser des recommandations en matière de bonnes pratiques et d'établir des guidelines pour organiser de manière optimale la prise en charge médicale du malade.

Le plus souvent dans l'intoxication grave par médicament ou par substance illicite le ou les produits consommés sont connus, et la symptomatologie clinique observée correspond à celle qui est attendue, ce qui permet de limiter les examens complémentaires. Mais dans certains cas, la nature de la substance est ignorée ou elle n'explique pas le tableau clinique, l'analyse toxicologique peut s'avérer extrêmement utile. L'échange entre le clinicien et l'analyste s'impose alors pour orienter les recherches.

2. Indications d'une prescription

La prise en charge d'une intoxication est essentiellement symptomatique et repose avant tout sur l'approche clinique, regroupant l'anamnèse, l'examen clinique avec individualisation de syndromes toxiques (anticholinergique, effet stabilisant de membrane, sérotoninergique), qui permettront d'orienter les examens complémentaires [1–4].

Parmi ceux-ci, le bilan biologique (ionogramme, gazométrie, hémostasie, numération, marqueurs de la fonction hépatique et rénale) prime toujours sur l'analyse toxicologique [1–3,5]. En effet, certaines anomalies biologiques permettent de suspecter un toxique ou une classe de toxiques et sont dans certains cas le reflet direct de l'effet toxique, permettant ainsi de confirmer un diagnostic et d'orienter l'analyse toxicologique.

Enfin, l'analyse toxicologique a pour objectif d'identifier et/ou de doser le toxique ingéré afin de [1–3,6] :

- confirmer ou non l'hypothèse toxique ;
- évaluer la gravité de l'intoxication ;
- surveiller l'efficacité du traitement (réalisation d'une toxicocinétique).

3. Dialogue clinicobiologique

Quelle que soit la place accordée à l'analyse toxicologique, le dialogue entre le clinicien demandeur d'examen et le biologiste qui réalise cet examen est indispensable [1–3,7]. La collaboration doit s'établir en amont de la demande avec la mise en place d'une stratégie analytique assurant la pertinence et l'optimisation de la demande à la lumière de la connaissance des limites des méthodes analytiques et du niveau de renseignements attendu par le clinicien. Ainsi, il est important d'obtenir un consensus sur une liste minimale d'analyses toxicologiques à effectuer en urgence ainsi que sur les analyses plus sophistiquées qui pourront être demandées, si besoin est, en différé (heures ouvrables) [2–4]. La collaboration doit continuer au moment de la demande d'analyse par la transmission au biologiste de renseignements ayant pour vocation d'aider l'analyste dans sa démarche et d'apporter un certain nombre

de renseignements cliniques documentant les circonstances de la demande (heure supposée de l'ingestion, circonstance de l'intoxication, traitements habituels,...), l'état clinique (neurologique, cardiaque,...) du patient [3,7]. Enfin, le dialogue doit aussi exister au moment du résultat afin de décider soit de l'arrêt des investigations, soit d'une recherche complémentaire (pertinence de la réalisation d'une toxicocinétique ou d'une recherche large par exemple) et aussi d'assurer une conclusion juste qui intègre les paramètres cliniques et analytiques [1].

Cette collaboration est particulièrement précieuse devant une intoxication rare ou peu documentée dans la littérature scientifique. Elle est indispensable pour mener à bien des études épidémiologiques, identifier les produits les plus souvent en cause, définir des échelles de toxicité comparée des différentes molécules dans une même famille pharmacologique ou chimique, identifier des facteurs de risques ou de gravité, mesurer l'impact réel de l'analyse sur la conduite diagnostique et thérapeutique [1–3].

4. Démarche analytique

4.1. Milieux biologiques utiles à l'analyse

- Le sang est le milieu biologique dans lequel la présence et la concentration d'un médicament ou d'une substance illicite sont les mieux corrélés à la toxicité (facteur de gravité, facteur pronostic) [2,3,6]. Le sang constitue de ce fait le milieu de choix à analyser dans le cadre de la prise en charge d'une intoxication grave ;
- les urines constituent un milieu intéressant, en complément du sang [3]. Leur analyse apporte des informations cumulatives sur la consommation des xénobiotiques au cours des 24 à 48 heures précédant le recueil. Pour les médicaments ou les substances illicites dont l'élimination sanguine est rapide en raison d'une demi-vie brève ou/et d'une forte fixation tissulaire, un examen toxicologique urinaire est indiqué. Il doit également être réalisé si les résultats de l'analyse sanguine ne permettent pas d'expliquer la symptomatologie clinique présentée par le malade [3].

Dès l'admission, il peut être utile de réaliser sans délai des prélèvements à visée conservatoire pour la constitution d'une plasmathèque et urothèque qui pourront être utilisés a posteriori pour l'identification exacte du produit ou une compréhension plus fine de l'intoxication [5]. En effet, dans certains cas, les marqueurs biologiques et l'analyse toxicologique d'urgence ne vont pas éclairer le clinicien sur la nature de l'intoxication et seule une analyse toxicologique plus sophistiquée permettra de préciser la nature de l'agent causal. Ces prélèvements, constitués au minimum de 10 ml de sang prélevé sur héparinate de lithium sans gel conservateur (un tube de 5 ml non centrifugé et un tube de 5 ml centrifugé et décanté le plus rapidement possible) et de 10 ml d'urines, seront conservés par le laboratoire et ne seront analysés qu'à la demande du clinicien en fonction du contexte et de l'évolution de l'intoxication ;

- l'analyse du contenu gastrique ou du liquide de lavage gastrique n'est pas utile ;
- enfin, en cas d'admission tardive, le biologiste pourra demander le prélèvement d'une mèche de cheveux ou autres phanères qui offrent une plus grande probabilité d'identification à distance et permettront de documenter l'observation (conduite addictive, empoisonnement) [2,5,8].

4.2. Examens toxicologiques d'urgence

En urgence les examens toxicologiques n'ont d'intérêt que s'ils sont spécifiques et peuvent être rendus aussi rapidement que le bilan biologique de routine. L'immunoanalyse est de ce fait particulièrement adaptée à l'urgence par sa rapidité de réalisation (< 1 h) et sa faisabilité par tous les laboratoires d'analyses médicales. Cependant, il est important d'en connaître les limites.

4.2.1. Dépistage toxicologique par identification de classe thérapeutique

4.2.1.1. Immunoanalyse sanguine. Dans le cadre du dépistage, les limites de l'immunochimie sont nombreuses [1–4]. En effet, la détection du médicament ou de la substance illicite se fait par un anticorps reconnaissant le noyau, et le niveau de réponse est extrêmement variable en fonction des radicaux greffés sur le noyau. En conséquence, le pourcentage de réaction croisée et donc de sensibilité de l'analyse est variable d'une molécule à l'autre. Cela explique l'existence de réactions croisées avec des molécules ayant une structure voisine et donc de réactions faussement positives (phénothiazines avec le dépistage des antidépresseurs tricycliques). Par ailleurs, les concentrations toxiques étant très différentes d'une molécule à l'autre au sein d'une même classe thérapeutique, certaines molécules peuvent donner une fausse réaction négative, alors qu'elles sont présentes en concentrations toxiques (alprazolam, flunitrazépam, par exemple). De plus, des molécules apparentées aux benzodiazépines telles que zolpidem et zopiclone, ne sont pas reconnues par l'anticorps utilisé pour détecter les benzodiazépines. Les antidépresseurs autres que tricycliques, largement prescrits actuellement et donc ingérés au cours d'intoxication, ne sont pas détectés par l'anticorps antidépresseur tricyclique. Pour les substances illicites, le dépistage des opiacés ne permet pas de mettre en évidence les dérivés synthétiques tels la buprénorphine, le propoxyphène, ou le tramadol, par exemple [3]. C'est pourquoi, le dépistage sanguin par immunochimie des benzodiazépines, des antidépresseurs tricycliques, des amphétamines, de la cocaïne et des opiacés doit être disponible en urgence en toute connaissance des réserves quant à la fiabilité du résultat [2–4,8]. Les résultats doivent être validés par une technique de confirmation [3].

4.2.1.2. Immunoanalyse urinaire. La recherche d'une intoxication grave par médicaments par immunoanalyse urinaire n'est pas justifiée [4]. En revanche, dans le cadre d'une intoxication grave par substance illicite, si le dépistage sanguin par immu-

nochimie n'est pas disponible, l'immunoanalyse urinaire des amphétamines, de la cocaïne et des opiacés est indiquée [3].

4.2.2. Immunodosages spécifiques

Un certain nombre d'immunodosages spécifiques et fiables sont disponibles pour quantifier des médicaments dans le cadre du suivi thérapeutique [5] :

- acide valproïque ;
- carbamazépine ;
- digoxine ;
- digitoxine ;
- paracétamol ;
- phénobarbital ;
- phénytoïne ;
- salicylés ;
- théophylline.

En cas d'intoxication grave par l'un de ces médicaments le dosage sanguin est indiqué. Pour le paracétamol le nomogramme de Rumack doit être utilisé [5].

4.2.3. Cas particulier des carbamates

Il n'existe pas de technique de dépistage, ni de dosage par immunoanalyse pour cette classe particulière dont le chef de file est le méprobamate. La quantification est classiquement réalisée par chromatographie en phase gazeuse. Le résultat peut être disponible dans un délai de 2 heures. En cas d'intoxication grave par le méprobamate le dosage sanguin est indiqué [5].

4.2.4. Cas particulier du Lithium

Ce dosage est réalisé le plus souvent par électrode sélective. Il est disponible sur la plupart des automates de biochimie et le résultat est obtenu dans le même délai que le bilan de biochimie. D'autres méthodes sont accessibles, mais dont la mise en œuvre est généralement plus longue. *En cas d'intoxication grave par le lithium, le dosage sanguin est recommandé* [4–6].

4.3. Examens toxicologiques différés

De nombreux médicaments et substances illicites échappent à l'immunoanalyse et seules des méthodes séparatives permettront de confirmer ou infirmer les tests de dépistage et d'identifier et de quantifier les médicaments et substances illicites non accessibles en immunoanalyse et appartenant à des classes variées (antidépresseurs autres que tricycliques, antihistaminiques, bêtabloquants, GHB, ...) [1–4]. Ces techniques sont lourdes et coûteuses en investissement, consommatrices de temps et requièrent du personnel spécialisé.

4.3.1. Identification et/ou dosage spécifique de médicaments et substances illicites

4.3.1.1. Dans le sang. La chromatographie en phase liquide couplée à une barrette de diodes (LC-BD), la chromatographie

en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) et depuis quelques années la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS-MS) constituent des méthodes de choix pour l'identification et/ou la quantification dans une intoxication grave par médicament ou par substance illicite [2,3,5]. Il s'agit en réalité de méthodes d'analyse complémentaires. La LC-BD est globalement plus performante pour les médicaments, alors que la GC-MS constitue la technique de choix pour les substances illicites. La LC-MS-MS apparaît comme un complément idéal à la GC-MS et présente l'avantage d'être sensible, spécifique, d'exécution rapide (étape pré-analytique simplifiée et temps d'analyse court). Elle est actuellement utilisée pour les recherches ciblées et les dosages de médicaments et/ou de substances illicites dans le plasma et semble prometteuse pour les recherches toxicologiques larges [9,10].

Dans le sang, la recherche large par méthode chromatographique d'une intoxication grave par médicament ou par substance illicite est recommandée [3] :

- pour confirmer ou infirmer les résultats de l'immunoanalyse ;
- pour rechercher et quantifier la présence de tout autre médicament ;
- pour rechercher et quantifier la présence de toute autre substance illicite.

Le dosage des cannabinoïdes n'est pas utile [11].

4.3.1.2. Dans les urines. La recherche large de toxiques par méthode chromatographique peut être intéressante dans un nombre limité de cas, en particulier lorsque les analyses sanguines ne permettent pas de confirmer une intoxication par médicament ou par substance illicite [3] :

- l'analyse sanguine n'explique pas le tableau clinique en raison : de l'admission tardive du malade, de la présence d'un toxique à intervalle libre, de la présence dans le sang d'un médicament ou d'une substance illicite qui n'a pu être mise en évidence ;
- l'élimination sanguine est rapide en raison d'une demi-vie brève comme c'est le cas après une prise d'héroïne, où le premier métabolite, seul marqueur indiscutable de la prise d'héroïne, la 6-MAM, n'est retrouvé que dans la première miction qui suit la prise d'héroïne ;

- la fixation tissulaire est forte, comme c'est le cas avec la colchicine.

5. Conclusion

Dans la prise en charge médicale de l'intoxication grave par médicament ou par substance illicite, cliniciens et analystes doivent avant tout travailler ensemble pour améliorer dans leurs domaines respectifs, leurs pratiques professionnelles. Le dialogue permanent est indispensable, il est à la base des progrès en raison de l'évolution rapide des techniques médicales et des méthodes d'analyse.

Références

- [1] Lapostolle F, Gourlain H, Adnet F, Lapandry C. Identification des toxiques et dosage. Médecine d'urgence; 1999.
- [2] Vincent F, Danel V. Quelle collaboration clinicobiologique pour la prise en charge des intoxications aiguës ? Annales de Toxicologie Analytique 2000;12:267–73.
- [3] Capolaghi B, Moulisma M, Houdret N, Baud F. Stratégies analytiques en toxicologie d'urgence. Ann Toxicol Anal 2000;12:274–81.
- [4] Wu AH, McKay C, Broussard LA, Hoffman RS, Kwong TC, Moyer TP, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: recommendations for the use of laboratory tests to support poisoned patients who present to the emergency department. Clin Chem 2003;49:353–79.
- [5] Gouille JP, Lhermitte M, Bartholi 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 (Paris) 2003;61:421–33.
- [6] National Poisons Information Service. Association of clinical biochemists. Laboratory analyses for poisoned patients: joint position paper. Ann Clin Biochem 2002;39:328–39.
- [7] Lavit M, Lamiable D, Capolaghi B. Fiche de renseignements cliniques en toxicologie d'urgence - Recommandations. Ann Toxicol Anal 2003;15: 67–8.
- [8] Gouille JP, Lacroix C. L'analyse toxicologique à l'aube du troisième millénaire. Ann Biol Clin (Paris) 2001;59:605–12.
- [9] Villain M, Cirimele V, Kintz P. Soumission chimique. Recherche des benzodiazépines et hypnotiques dans les cheveux par LC-MS/MS. Ann Toxicol Anal 2005;17:33–40.
- [10] Cheze M, Deveaux M, Pepin G. Identification et dosage de toxiques végétaux par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse tandem (LC-MS/MS). Revue de la littérature et expérience du laboratoire. Ann Toxicol Anal 2005;17:43–55.
- [11] Expertise collective Inserm. Cannabis, quels effets sur le comportement et la santé ? : données réactualisées. Paris. 6 mai 2004.