

# Infotox

*Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique*

WWW.TOXICOLOGIE-CLINIQUE.ORG

N° 16 - NOVEMBRE 2002

## *Société de Toxicologie Clinique*

### *Président :*

Dr V. DANIEL

### *Vice Présidents :*

Mme J. ARDITTI  
Pr P. MAHIEU

### *Secrétaire général :*

Dr F. FLESCHE

### *Secrétaire adjoint :*

Dr J. MANEL

### *Trésorier :*

Dr J.M DROY

### *Trésorier adjoint :*

Dr R. GARNIER

### *Délégués*

Dr P. HARRY  
Dr R. DUCLUZEAU

## *Infotox*

### *Rédaction :*

Dr J.M DROY  
Dr J.P LEROY

### *Téléphone :*

02 32 88 80 50

### *Télécopie :*

02 32 88 81 28

### *Courriel : (ou Email)*

Infotox@chu-rouen.fr

## *Sommaire*

### *Éditorial*

### *Dossier:*

Biomarqueurs de  
toxicité  
Signes cliniques  
Prélèvement  
conservatoire

### *Notes de lecture*

### *Dates à retenir*

## *Bloc Notes*

Journée STC,  
Paris, Hôp F. Widal  
29 Novembre 2002

Urgences 2003,  
Paris, Porte Maillot  
16-18 Avril 2003

## *Éditorial*

Médicaments, environnement, drogues : parallèlement aux progrès des techniques analytiques, les situations d'exposition, volontaires ou non, à des xénobiotiques toxiques se sont multipliées.

L'actualité récente en fournit un exemple malheureux avec la prise d'otage survenue fin octobre dans un théâtre moscovite. Une polémique s'est instaurée sur la nature du gaz utilisé par les forces spéciales. Là où une bonne information des médecins et des moyens proportionnels au nombre de victimes et à leur degré d'intoxication auraient permis d'épargner des vies, l'absence de transparence des autorités, jointe à d'autres défaillances, dans l'évacuation des intoxiqués notamment, ont conduit au drame. Il ne s'agit pas d'un échec de la toxicologie, mais d'un échec humain.

C'est là un cas exceptionnel, espérons qu'il le restera. Au quotidien, on assiste à l'émergence de pathologies nouvelles et de graves problèmes de santé publique. Il était normal que les différentes branches de la toxicologie fassent le point sur les méthodes employées actuellement et procèdent à un travail en amont afin de proposer des solutions accessibles et simples à mettre en pratique.

Les relations d'échanges que la STC et la SFTA entretiennent dans un esprit de complémentarité et d'amitié se sont à nouveau concrétisées sous la forme d'un groupe de travail composé de membres des deux sociétés, en association avec la SFBC. Une mise en commun des connaissances, des mêmes directions pour la réflexion ont présidé à la définition de méthodologies visant à améliorer la prise en charge des intoxications.

Dès aujourd'hui, l'objectif est atteint, et les résultats des travaux de ce groupe peuvent bénéficier à des praticiens non spécialistes de la toxicologie.

Les biomarqueurs, puisque c'est d'eux qu'il s'agit, ont une histoire. Ils se répartissent entre plusieurs catégories et jouent plusieurs rôles, dont la surveillance biologique et la prédiction des risques pour les travailleurs et les populations exposées à un agent toxique. Leur usage clinique n'est pas récent. Il y a plusieurs décennies déjà (la toxicologie analytique en était à ses premiers pas), les pères de la toxicologie moderne utilisaient déjà une approche fiable, basée sur l'observation et le recueil de signes biologiques dans le traitement des intoxications. Avec un pragmatisme remarquable, ils surent utiliser ces substances comme indicateurs des effets d'un toxique, favorisant le diagnostic de la gravité d'une intoxication et la mise en œuvre rapide d'un traitement. Avec le développement de cette discipline, ces indicateurs n'ont cessé de révéler leur pertinence. Si l'apport des techniques analytiques permet des avancées inconcevables il y a quelques années encore, le bilan biologique reste souvent une référence. Les biomarqueurs constituent aujourd'hui des auxiliaires précieux et précis à la prise de décision, surtout dans des situations où le temps est compté.

C'est l'observation, l'esprit de synthèse et, en fin de compte, le bon sens et le savoir humains qui priment dans cette méthode, mise en avant grâce à une collaboration réussie et exposée dans ce n° 16 d'INFOTOX, accompagnée de documents de synthèse d'une grande utilité.

Bonne lecture.

La Rédaction

En raison de la collaboration étroite qui s'est installée entre toxicologues, analystes et cliniciens, il a paru important à la rédaction de présenter, en accord avec les auteurs, cette **synthèse d'un travail collectif** coordonné par Jean Pierre GOULLE (Toxicologie analytique, le Havre) et Michel LHERMITTE (Toxicologie analytique, Lille), associés à M. BARTHOLI, C. BOYER, B. CAPOLAGHI, C. CHARLIER, V. DANIEL, G. DESCH, A. FEUILLU, B. FLOUVAT, D. MATHIEU, P. NISSE, N. SAGED, A. SZYMANOWICZ.

## **BIOMARQUEURS DE TOXICITE ET ANOMALIES METABOLIQUES DANS LES INTOXICATIONS GRAVES.**

### **SIGNES CLINIQUES ET TOXIQUE**

#### **INTRODUCTION**

Au cours des dix dernières années, on a assisté à des progrès fulgurants des techniques analytiques simultanément à l'augmentation des prescriptions médicales. Or, les médicaments constituent la première cause d'intoxication. On note dans le même temps une nette progression de l'usage des produits stupéfiants, comme le cannabis chez les adolescents.

Les progrès dans le domaine de l'analyse sont tels qu'il est possible d'identifier, et éventuellement, quantifier les toxiques présents dans les milieux biologiques. Le Détecteur de Masse s'est imposé comme 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). Quant à l'évolution des prescriptions médicales, les Benzodiazépines ont remplacé les Barbituriques et le Paracétamol est maintenant beaucoup plus prescrit que l'Aspirine.

Il était nécessaire de faire le point sur ces évolutions parallèles et la situation actuelle. Aussi, c'est à l'initiative du comité scientifique de la SFBC (Société Française de Biologie Clinique, Président : Pr. F. TRIVIN) que s'est constitué un groupe de travail composé de membres de la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA), société savante référente dans le domaine (Président : Dr P. KINTZ) et de la Société de Toxicologie Clinique (STC), dont l'approche globale centrée autour du malade est indispensable à une appréhension exhaustive du problème (Président : Dr V. DANIEL). Le but du travail entrepris en commun est d'apporter une aide méthodologique à des biologistes polyvalents libéraux ou hospitaliers.

## **TOXICOLOGIE ET BIOLOGIE CLINIQUE**

La prise en charge d'une intoxication ne se limite pas à l'analyse toxicologique ; le bilan biologique prime toujours sur l'analyse toxicologique, comme en témoignent ces exemples :

dans une intoxication par anticoagulant, la recherche et le dosage de l'anticoagulant ne sont pas nécessaires à la prise en charge du malade et à la mise en œuvre d'un traitement, alors que le taux de prothrombine (TP) et le rapport normalisé international (INR) sont des marqueurs biologiques indispensables.

- en cas d'intoxication par cyanures (incendie, ingestion de cyanure), les lactates et les gaz du sang sont deux examens essentiels, une lactatémie > 10 mmol/l constituant un signe de gravité, tandis le dosage des cyanures, même s'il est utile, n'est pas nécessaire à la prise en charge du patient, ni à l'instauration d'un traitement antidotique précoce.

- dans une hypoglycémie secondaire à une ingestion de médicament hypoglycémiant, si l'identification de l'agent causal est indispensable pour le diagnostic, pH, lactates, glycémie et trou anionique doivent être réalisés en première intention. La connaissance de ces éléments permet de perfuser le malade sans délai.

Pour aider les biologistes polyvalents libéraux ou hospitaliers, non spécialistes de toxicologie, le groupe a élaboré deux documents de synthèse :

- **biomarqueurs de toxicité et anomalies métaboliques** dans les principales intoxications graves (**Annexe 1**). Pour les biomarqueurs de toxicité, le tableau aborde successivement pour une cinquantaine de xénobiotiques : les principaux symptômes, les méthodes d'identification ou de dosages disponibles en urgence, les marqueurs biologiques utiles, la décision clinique correspondante, les dosages éventuels nécessaires à la prise en charge du patient – y compris parfois les dosages toxicocinétiques, ainsi que l'antidote lorsque celui-ci existe.

- **approche clinique** de ces principales intoxications graves avec déclinaison des symptômes dans les toxidromes (**Annexe 2**).

La rédaction de ces documents synthétiques s'est appuyée sur un certain nombre de travaux récents.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Formuler des recommandations pratiques était l'un des objectifs de nos travaux. Nous nous sommes ici limités à l'essentiel.

### – Dosages sériques ou plasmatiques par immunoanalyse

Ils doivent être réalisés après recueil du sang dans un tube sans gel séparateur.

### – Alcoolémie médico-légale

Deux techniques sont reconnues : la chromatographie en phase gazeuse (CPG) et la méthode de Cordebard. Tout résultat obtenu par une autre technique (enzymatique par exemple) entache la procédure de nullité et peut entraîner des poursuites contre l'expert ou contre le biologiste. Le dosage doit être réalisé sur sang total, l'alcoolémie sur sérum est en moyenne de 14 % supérieure à celle sur sang total, elle varie en fonction de l'hématocrite.

### – Toxicologie analytique médico-légale

La mise en évidence du (des) toxique(s) et de son (ses) métabolite(s) est indispensable dans tous les cas. Lorsque les dosages sont réalisés par immunoanalyse, la confirmation du xénobiotique par une technique spécifique est obligatoire.

### – Toxicologie clinique médico-légale

Quatre molécules doivent être recherchées dans le cadre du diagnostic de mort cérébrale : barbituriques, chloralose, éthanol, méprobamate.

## LE PRELEVEMENT CONSERVATOIRE (Annexe 3)

### Le prélèvement conservatoire : Pourquoi ?

La plupart des intoxications font l'objet de prélèvements biologiques en vue de déterminer leur origine, et d'apprécier leur impact sur un certain nombre de grandes fonctions évaluées par le bilan biologique.

Un nombre limité de molécules sont accessibles dans un délai compatible avec une décision thérapeutique (voir **document** biomarqueurs de toxicité et anomalies métaboliques dans les principales intoxications graves).

Dans ces cas, le dosage sanguin permet de confirmer l'intoxication et de valider le recours à un traitement par un antidote lorsque celui-ci existe : **N-acétylcystéine** dans l'intoxication au paracétamol, **4-méthylpyrazole** ou éthanol dans l'intoxication par l'éthylène glycol ou le méthanol, **F-ab antidigoxine** dans l'intoxication à la digoxine, par exemple.

Dans d'autres cas, le délai d'analyse du toxique est incompatible avec la nécessité d'un traitement médical par antidote : **hydroxocobalamine** dans l'intoxication cyanhydrique.

Dans ces situations, divers marqueurs biologiques, disponibles rapidement sont extrêmement précieux, ils permettent une prise en charge médicale optimale de l'intoxiqué : **pH** et **lactates** dans l'intoxication par les **cyanures** ; **numération**, taux de **prothrombine** et complexes solubles dans l'intoxication par la **colchicine** par exemple.

Enfin dans certaines intoxications, les marqueurs biologiques ne vont pas éclairer le clinicien sur la nature de l'intoxication, même s'ils sont utiles dans le traitement symptomatique ; seule **l'analyse toxicologique** permettra de préciser la nature de l'agent causal.

Ceci montre bien la nécessité de procéder dans un certain nombre de cas à des prélèvements conservatoires **dès la prise en charge du malade**.

Il convient en effet de pratiquer sans délai ces prélèvements, en particulier sanguins, en raison de la demi-vie très brève de certains toxiques dans les milieux biologiques, celle-ci étant de 20 minutes pour la colchicine par exemple.

Ces prélèvements seront ou ne seront pas analysés en fonction du contexte et de l'évolution de l'intoxication.

Il convient également de rappeler qu'en **cas d'admission tardive**, le principe actif peut avoir été épuré du sang, seuls les **métabolites** pourront éventuellement être retrouvés : l'acide **glycolique** dans l'intoxication par l'éthylène glycol par exemple, ou l'acide **formique** dans l'intoxication par le méthanol.

Le prélèvement médical conservatoire ne peut se substituer au prélèvement médico-légal qui fait quant à lui l'objet de recommandations spécifiques [15].

### Quand faut-il prélever ?

Un certain nombre de critères peuvent être retenus pour définir les conditions de réalisation de prélèvements à titre conservatoire :

- lorsque le résultat est utile pour le diagnostic de **certitude** de l'intoxication,
- lors de tout **trouble** ou altération de l'état général pouvant avoir une **origine toxique**,
- à chaque fois que le dosage présente un intérêt au plan de la **toxicocinétique**,
- pour suivre **l'évolution** de l'intoxication et **l'efficacité du traitement correcteur** (toxiques cardiotropes, toxiques dialysables),
- si le caractère particulier de l'intoxication revêt une importance **épidémiologique**, dans tous les cas susceptibles d'avoir une incidence **médico-légale**,
- toute **pathologie récidivante inexplicée**.

## Quels échantillons ?

### -Dès la prise en charge :

10 ml de sang sur héparinate de lithium SANS GEL SEPARATEUR (sauf en cas de suspicion ou d'intoxication avec un sel de lithium) :

? un tube de 5 ml centrifugé décanté (plasma),

? un tube de 5 ml non centrifugé (sang total)

Chez l'enfant selon les possibilités 2 x 2,5 ou 2 x 3 ml.

Le prélèvement peut être conservé à + 4°C (sauf cas particulier) si l'analyse est réalisée dans les 5 jours.

En cas de dosage différé, il est souhaitable, après centrifugation, de congeler séparément le plasma et les globules, certaines molécules pouvant subir une dégradation plus ou moins importante, même à + 4°C.

La séparation du plasma et la conservation des globules sont utiles pour les toxiques à fixation globulaire.

Lors du premier recueil, on prélève aussi 20 à 30 ml d'urines sur un flacon neutre sans additif ni conservateur, en notant la diurèse des 24 heures.

Elles peuvent être conservées à + 4°C ou congelées en fonction de la nature du toxique recherché et du délai séparant le recueil de l'analyse.

### -Plus tardivement et selon le contexte :

Une mèche de cheveux ; en l'absence de cheveux, l'analyse peut être réalisée sur les poils axillaires ou pubiens.

## Comment et quand prélever ?

- **Sang** : il est prélevé en périphérique, à distance d'une perfusion (bras opposé) sur tube hépariné sans gel séparateur. Ce sang doit être prélevé le plus précocement possible.

- **Urines** : un échantillon des urines des 24 premières heures est recueilli en notant la diurèse. Dans certains cas, il peut être utile de collecter séparément la première miction, ainsi après consommation **d'héroïne**, on ne retrouve le métabolite spécifique de l'héroïne (la 6-monoacétylmorphine ou 6-MAM) que dans la vessie qui suit la prise du stupéfiant en raison de sa demi-vie très brève.

- **Cheveux** : 50 à 60 cheveux, soit le diamètre d'un crayon à papier, coupés au ras du cuir chevelu (et non arrachés) au niveau du vertex postérieur. Attacher solidement la mèche avant la coupe avec une petite ficelle près de la racine (ne pas utiliser d'adhésif). Il est important de pouvoir repérer la partie la plus récente des cheveux (côté racine), de la partie la plus ancienne (côté extrémité) en cas d'analyse segmentaire.

## Durée de recueil ?

- **Sang** : la durée et l'intervalle des recueils sont fonction de la demi-vie du toxique, celle-ci étant très variable : 2 heures pour le paracétamol, plusieurs semaines pour les anticoagulants oraux ou la chloroquine par exemple. Cette **grande variabilité** peut conduire à réaliser de 2 à 3 prélèvements par 24 heures pendant une courte durée, à 1 prélèvement hebdomadaire pendant plusieurs semaines, en fonction de la durée d'élimination du toxique. Les dates et heures de prélèvement doivent être soigneusement mentionnées.

- **Urines** : si le premier recueil d'urines apporte de nombreuses informations sur le " statut toxique " du malade, on admet que les urines sont une photographie de la consommation des xénobiotiques des **24 à 48 heures précédant le recueil**, la répétition des recueils, ne présente pas d'intérêt.

- **Cheveux** : la pousse des cheveux étant voisine de 1 cm par mois, chaque centimètre constitue le **reflet d'exposition** aux xénobiotiques **d'un mois**, il n'y a donc pas lieu d'envisager à priori d'autre prélèvement que celui réalisé lors de l'admission. Il peut être intéressant dans certains cas de réaliser une analyse **segmentaire** de la mèche.

## Délai de conservation

Celui-ci est fonction du diagnostic principal et/ou des diagnostics secondaires, ainsi que de l'évolution de l'état du malade. Après un délai de 8 jours, l'accord du prescripteur est demandé avant destruction, en raison de l'évolution parfois possible vers une affaire médico-légale.

## CONCLUSION

S'agissant de la nécessité d'une prise en charge globale centrée autour du malade, il a semblé important d'associer des praticiens de terrain connaissant bien la toxicologie : cliniciens réanimateurs ou de centre antipoison, biologistes d'horizons variés.

Cette approche s'inscrit en parfaite cohérence avec les orientations arrêtées par le Conseil d'administration de la SFBC et mises en œuvre par le comité scientifique (Pr P. Gambert, Dr J. Goudable).

Les échanges entre les participants ont été très riches et le débat biologistes-cliniciens permanent.

Cette méthode de travail s'est révélée très fructueuse. Les documents synthétiques élaborés (par définition incomplets) permettent malgré tout de livrer l'essentiel des infor-

mations utiles à la fois au clinicien et au biologiste non spécialiste de toxicologie. Lorsque ceux-ci sont confrontés à une situation d'urgence, ils peuvent disposer des premières informations indispensables pour une prise en charge optimale des malades. Le groupe envisage une mise à jour régulière de ces documents en fonction des évolutions de la toxicologie analytique et de la prise en charge clinique des patients. Les remarques, critiques, et commentaires à ce travail sont les bienvenues et permettront d'alimenter le débat.

*Ce travail est réalisé à l'initiative de la Société Française de Biologie Clinique et est publié simultanément dans les Annales de Biologie Clinique.*

*La rédaction a estimé qu'il présentait un intérêt de tout premier plan pour les membres de la Société de Toxicologie Clinique et remercie les auteurs d'avoir bien voulu lui confier leurs textes.*

---

## REUNION ET CONGRES

### Société de Toxicologie Clinique

Journée Toxicologique

29 novembre 2002

Paris. Hôpital Fernand Widal  
Amphithéâtre Claude Bernard

De 10h00 à 17h00 : Communications diverses  
A 12h30 : Remise du Prix de la meilleure publication 2001 de Toxicologie Clinique  
A 17h00 : Assemblée générale de la STC:  
Rapports des président, secrétaire, trésorier.  
Élection partielle du bureau de la STC.  
Droits d'inscription 20€ auprès du Dr F. Flesch  
Renseignements, informations diverses :  
[www.toxicologie-clinique.org](http://www.toxicologie-clinique.org)

### Urgences 2003, 16-18 avril 2003

Paris, Porte Maillot.

Congrès de la SFMU et de Samu de France avec la participation de la STC :

\***Conférences** sur les risques environnementaux domestiques et professionnels

\***Enseignement supérieur** sur les intoxications par les cardiotropes.

Renseignements, pré-programme :

[www.urgences2003.org](http://www.urgences2003.org)

### European Societies of Toxicology EUROTOX 2003

Florence, Italie—28/09 au 01/10 2003

Renseignements, informations diverses :

[www.eurotox2003.org](http://www.eurotox2003.org)

---

## NOTES DE LECTURE

En raison du risque pour l'environnement, plusieurs pays ont interdit les projectiles en **plomb** pour les armes à feu. Sur le plan écologique, c'est le **fer** qui est recommandé, mais sur le plan balistique, ce métal n'est pas satisfaisant. Des projectiles en **bismuth** ont récemment fait leur apparition. Ils conviennent aux tireurs, mais une étude australo-danoise (*Pamphlett R et al. Environ Res. Section A 2000 ; 82 : 258 - 262*) vient de montrer que le bismuth diffusait à partir des tissus où il était incorporé et qu'il pouvait alors passer la barrière hématoencéphalique, même si les concentrations les plus élevées étaient mesurables au niveau des reins. Y aura-t-il des encéphalopathies bismuthiques des animaux et des hommes blessés par ce type de projectile ?

Cent trente et un patients suspectés de resténose après angioplastie par dilatation coronarienne suivie de la **pose d'un stent en acier inoxydable**, ont bénéficié d'une angiographie et de tests épicutanés au **chrome**, au **manganèse**, au **molybdène**, au **nickel** et avec des plaques de stent. (*Köster et al. Lancet 2000 ; 356 : 1895-1897*). Une resténose a été observée chez 89 patients. Dix avaient au moins un test épicutané positif (4 au molybdène, 7 au nickel). Tous les malades dont au moins un test épicutané était positif, avaient une resténose ( $p < 0,03$ ). Une allergie au nickel ou au molybdène pourrait être un facteur de risque de resténose après la pose d'un stent, ce qui justifierait la recherche d'une sensibilisation aux métaux en cas de resténose sur stent, sinon avant la pose de tout stent.

Robert GARNIER

**Le prochain numéro d'Infotox paraîtra en Janvier 2003.**

# Annexe 1

## Biomarqueurs de toxicité et anomalies métaboliques dans les principales intoxications graves (Groupe SFBC-SFTA-STC novembre 2001 décembre 2002)

Type d'intoxication à risque vital majeur ou potentiel	Principaux symptômes	Méthode d'identification ou de dosage (s, sg total, u) disponible en urgence (<1h) 24h/24	marqueurs biologiques utiles	Décision clinique et commentaires	Dosage nécessaire à la prise en charge du patient	Dosage toxicocinétique pour la prise en charge du patient	Antidote
Acide Valproïque	Dépression SNC Convulsions	Valproate (s) par IA (Immunoanalyse)	1. TP 2. Enzymes hépatiques 3. Ammoniémie 4. pH, lactates	Attention aux formes retard	Utile	Utile (f. retard)	
Anticoagulants AVK Raticide chlorophacinone	Hémorragies		1. TP, INR 2. Facteurs II, VII, IX, X.	Diminution vers 24 h maximum entre 48 et 72 h. Retour aux valeurs de base à 1 semaine. Superwarfarines et chlorophacinone dépression des facteurs sur des mois. PFC si syndrome hémorragique grave.		Utile dans certains cas	Vitamine K1 PFC
Antidépresseurs Tricycliques	Dépression SNC Convulsions Troubles rythme/conduction Elargissement complexe QRS Hypotension artérielle	Tricycliques recherche (s) par IA			Utile	Inutile	
Antirouilles HF (Fluorure) acide oxalique	Convulsions Troubles rythme/conduction Troubles digestifs Lésions digestives caustiques		Ca Mg pH Potassium	Calcémie pour le diagnostic et le suivi du traitement. Le dosage de F est utile pour apprécier la gravité de l'intoxication F>1 mg/l intoxication symptomatique F>2,5 mg/l intoxication grave F>8 mg/l risque de décès	Fluorures utile	Utile	Ca pour oxalates
Barbituriques Phénobarbital Thiopental	Dépression SNC Dépression respiratoire Hypothermie Etat de mort apparente	Phénobarbital (s) par IA		Diagnostic de mort cérébrale  Diurèse alcaline épuration extra rénale ou péritonéale	Indispensable  Utile	Utile	
Benzodiazépines	Dépression SNC Dépression respiratoire	Benzodiazépines recherche(s) par IA			Utile	Inutile	
Bêta Bloqueurs	Bradycardie Dépression SNC Hypotension artérielle Dépression respiratoire				Utile pour un diagnostic différentiel	Inutile	
Bromures et drogues contenant du brome	Dépression SNC Troubles psychiatriques		Pseudo hyperchlorémie trou chloré	Détection précoce des intoxications par bromures et carbromal		Inutile	
Carbamazépine	Dépression SNC Convulsions Troubles de conduction	Carbamazépine (s) par IA			Utile	Inutile	
Champignons syndrome phalloïdien amatoxine	Troubles digestifs Syndrome cholériforme Hépatite aiguë Encéphalopathie		1. TP 2. LDH 3. ALAT 4. Glycémie	Hypoglycémie maximum des ALAT entre la 50° et 72° h TP minimum au 5°j CIVD		Inutile	
Chloralose	Dépression SNC Myoclonies Etat de mort apparente	Réaction de Fujiwara		Diagnostic de mort cérébrale	Indispensable		

Type d'intoxication à risque vital majeur ou potentiel	Principaux symptômes	Méthode d'identification ou de dosage (s, sg total, u) disponible en urgence (<1h) 24h/24	marqueurs biologiques utiles	Décision clinique et commentaires	Dosage nécessaire à la prise en charge du patient	Dosage toxicocinétique pour la prise en charge du patient	Antidote
Chloroquine Hydroxychloroquine	Hypotension artérielle Troubles rythme/conduction Elargissement complexe QRS Arrêt circulatoire		Potassium	Indice de gravité utile au début (t1/2 2-6j) élevé si Chl>12,5 µmol/l (>5 mg/l) risque fatal : - mineur si <25 µmol/l (<10 mg/l) - important si >25 µmol/l (>10 mg/l) - majeur si >50µmol/l (>20 mg/l) risque corrélé à l'hypokaliémie K<2 mmol/l argument diagnostic corrélé avec la gravité de l'intoxication	Utile (s, sg total)	Inutile	
CO	Céphalées Troubles digestifs Perte de connaissance Dépression SNC Hypoxie/Anoxie Insuffisance coronarienne	CO (sg total artériel, veineux ou capillaire) en ml ou HbCO en % (marqueur)	Conversion HbCO % en HbCO ml %  CO (ml/100 ml de sang) = (HbCO x Hb x 1,39) : 100	HbCO résultat à interpréter en fonction du tabagisme et du moment du prélèvement. Intoxication certaine →Oxygénothérapie immédiate sans attendre les résultats toxicologiques.	Indispensable	Inutile	O2 pur isobare ou hyperbare
Colchicine	Troubles digestifs Syndrome cholériforme Hypotension artérielle Insuffisance médullaire Alopécie		1. TP, plaquettes, NFS 2. pH 3. ALAT	TP<20% ou leucocytose >18000 au cours des 48 h sont des signes de gravité	Utile pour la confirmation	Inutile	
Cyanures	Dépression SNC Hypoxie/anoxie Hypotension artérielle Arrêt circulatoire	sg total artériel, veineux ou capillaire	1. Lactates 2. Gaz du sang (pH)	Signe de gravité si lactates >10 mmol/l correspond à CN >1 mg/l dans les incendies CN >2,7 mg/l, risque de décès. Suivi de l'évolution par le dosage des lactates, Importance du prélèvement précoce	Utile	Utile	Hydroxo Cobalamine
Digitaliques	Troubles digestifs Troubles rythme/conduction Hypotension artérielle	Digoxine (s) Digitoxine (s) par IA	Potassium	K>4,5 mmol/l, age >55 ans, sexe masculin, troubles de conduction a-v sont des facteurs aggravants. Après injection par traitement Fab risque d'interférence.	Indispensable	Utile	Fab anti-digoxine 6 à 8 mg/kg à répéter toutes les 30 min en fonction de la clinique. 80 mg d'Ac lient 1 mg digoxine ou digitoxine.
Ethanol <sup>1</sup>	Ebriété Dépression SNC Hypotension artérielle Hypothermie	Ethanol (s) par enzymologie ou par CPG	Glycémie Osmolarité	Diagnostic de mort cérébrale	Indispensable	Utile	
Ethylène glycol	Ebriété Dépression SNC Convulsions Insuffisance rénale aiguë	Ethylène Glycol (s) par enzymologie	1. Trou anionique Trou osmolaire 2. pH, Lactates 3. Créatinine	Acidose métabolique avec trou anionique Ac glycolique et ac oxalique par enzymologie	Indispensable	Utile	Fomépipzole® (4-méthyl-pyrazole) ou Ethanol
Fer	Troubles digestifs Lésions digestives caustiques Hypotension artérielle Insuffisance rénale aiguë	Fer (s)	Glycémie Leucocytose		Utile	Utile	Desféral® (déféroxamine)
Héparine et dérivés	Hémorragies	Héparinémie	1. TCA 2. Numération Plaquettes		Utile	Utile	Protamine®
Hypoglycémiant Metformine Biguanides	Dépression SNC Perte de connaissance Convulsions Insuffisance rénale		1. pH - Lactates 2. Glycémie 3. trou anionique	Acidose lactique (metformine)	Indispensable pour le diagnostic	Inutile	

Type d'intoxication à risque vital majeur ou potentiel	Principaux symptômes	Méthode d'identification ou de dosage (s, sg total, u) disponible en urgence (<1h) 24h/24	marqueurs biologiques utiles	Décision clinique et commentaires	Dosage nécessaire à la prise en charge du patient	Dosage toxicocinétique pour la prise en charge du patient	Antidote
Insuline	Dépression SNC Perte de connaissance Convulsions		Insuline Glycémie Potassium Peptide C	Diagnostic différentiel entre insulinome et hypoglycémie factice par administration d'insuline exogène : insuline + peptide C	Utile pour le diagnostic	Inutile	
Isopropanol	Ebriété Dépression SNC	Isopropanol (s)	Osmolarité		Utile pour le diagnostic	Inutile	
Méprobamate	Dépression SNC Hypotension artérielle Etat de mort apparente	Méprobamate (s) ou carbamates médicamenteux		Diagnostic de mort cérébrale	Utile Indispensable	Utile	
<b>Métaux :</b>							
Aluminium	encéphalopathie des dialysés		Aluminium (s)		Indispensable	Inutile	
Lithium	Dépression SNC Tremblements, myoclonies	Lithium (s)	Lithium globulaire	Attention aux formes retard	Indispensable	Utile	
Mercure	Syndrome dysentérique Insuffisance rénale Dépression SNC		Mercure (sg total) Mercure (u)		Utile	Inutile	BAL®
Plomb	Syndrome dysentérique Encéphalopathie		Plomb (sg total) Acide aminolévulinique (ALA) (u) Protoporphyrine zinc (PPZ) (sg total)		Utile	Inutile	EDTA calcico-disodique®
Méthanol	Ebriété Dépression SNC Troubles oculaires	Méthanol par enzymologie ou par CPG (sg total ou sérum)	1. Trou anionique Trou osmolaire 2. pH, Lactates	Acidose métabolique avec trou anionique	Indispensable	Utile	Ethanol ou Fomépipazole® (4-méthyl pyrazole)
Méthémoglobinisants	Troubles respiratoires Hypoxie/anoxie Cyanose		MetHb (sg total)		Indispensable	Utile	Bleu de méthylène (vitamine C)
Méthotrexate	Troubles digestifs Insuffisance médullaire	Méthotrexate (s) par IA	NFS, plaquettes		Indispensable	Utile	Acide folinique
Oxyde de carbone (voir CO)							
Paracétamol	Troubles digestifs Hépatite cytolitique aiguë	Paracétamol (s) par IA au delà de 4 heures	1. TP 2. ASAT - ALAT	Nomogramme de Rumack Risque d'hépatite mortelle >300 mg/l (4 h) et >45 mg/l (15 h) Risque d'hépatite grave >200 mg/l (4 h) et >30 mg/l (15 h) Absence de risque <150 mg/l (4 h) et <25 mg/l (15 h) Risque si >100 mg/l à la 4ième h et alcoolique OU calcul de la 1/2 vie qui permet de dire si < 4h risque hépatotoxique négligeable si > 12h risque insuffisance hépatocellulaire si comprise entre 4 et 10 h atteinte hépatique modérée à sévère. si ASAT <2 X seuil, 98 % d'évolution favorable évaluer l'atteinte hépatique en vue d'une greffe éventuelle	Indispensable	Utile	N-acétyl cystéine
Paraquat (herbicide)	Troubles digestifs Hypotension artérielle Œdème pulmonaire Hypoxie/anoxie Défaillance multiviscérale			Courbes pronostique de Proudfoot et Schermann >4mg/l à 4h pronostic mortel	Utile	Paraquat 4°h et 24°h fonction pronostique	



Type d'intoxication à risque vital majeur ou potentiel	Principaux symptômes	Méthode d'identification ou de dosage (s, sg total, u) disponible en urgence (<1h) 24h/24	marqueurs biologiques utiles	Décision clinique et commentaires	Dosage nécessaire à la prise en charge du patient	Dosage toxicocinétique pour la prise en charge du patient	Antidote
Pesticides anticholinestérasiques	Dépression SNC Syndrome nicotinique Syndrome cholinergique		Cholinestérases sériques et surtout erythrocytaires	Différencier Pesticides organophosphorés et Pesticides Carbamates	Utile	Inutile	1. Atropine 2. Oximes
Phénytoïne	Dépression SNC Convulsions	Phénytoïne (s) par IA			Utile	Utile	
Salicylés	Troubles digestifs Dyspnée / polypnée Dépression SNC Déshydratation	Salicylés (s) par IA	Gaz du sang (pH)		Indispensable	Utile	
Solvants Chlorés	Dépression SNC Troubles rythme/conduction Hypotension artérielle	Réaction de Fujiwara (u)	Dosage du solvant TCE DCM Trichloéthanol Trichloracétique		Utile	Inutile	
<b>Stupéfiants :</b>							
Amphétamines (ecstasy)	Idem cocaïne Hyperthermie Déshydratation	Recherche (u) par IA			Utile	Inutile	
Cannabis	Euphorie/angoisse Hypotension orthostatique Hyperhémie conjonctivale	Recherche (u) par IA			Utile	Inutile	
Cocaïne	Mydriase Troubles cardiaques Dépression SNC Agitation, Convulsions	Recherche (u) par IA			Utile	Inutile	
Opiacés	Myosis Dépression SNC Dépression respiratoire	Recherche (u) par IA			Utile	Inutile	Naloxone
Théophylline	Syndrome adrénérge Convulsions Troubles du rythme	Théophylline (s) par IA	Potassium		Indispensable	Utile	

**REMARQUES :**

1. Alcoolémie médico-légale :

Deux techniques reconnues : chromatographie en phase gazeuse (CPG) et la méthode de Cordebar. Tout résultat obtenu par une autre technique (enzymatique par exemple) entache la procédure de nullité et peut entraîner des poursuites contre l'expert ou contre le biologiste. Le dosage doit être réalisé sur sang total, l'alcoolémie sur sérum est en moyenne de 14 % supérieure à celle sur sang total.

2. Médico-légal analytique :

La mise en évidence du (des) toxique(s) et de son (ses) métabolite(s) est indispensable quelle que soit l'intoxication dans le cadre médico-légal. Lorsque les dosages sont réalisés par immunoanalyse : la confirmation du xénobiotique par une technique spécifique est obligatoire.

3. Médico-légal clinique :

Un certain nombre de molécules doivent être recherchées dans le cadre du diagnostic de mort cérébrale : barbituriques, chloralose, éthanol, méprobamate.

## Annexe 2

Symptômes	Produits
Acidose métabolique	Ethylène glycol Méthanol Salicylés
Alopécie	Colchicine
Arrêt circulatoire	Chloroquine Cyanures Digitaliques
Céphalées	CO
Convulsions	Acide valproïque Antidépresseurs tricycliques Antirouilles Carbamazépine Ethylène-glycol Hypoglycémiants Insuline Phénytoïne Théophylline
Cyanose	Méthémoglobinisants
Défaillance multiviscérale	Paraquat
Dépression respiratoire / bradypnée	Barbituriques Bêta-bloqueurs Benzodiazépines Opiacés
Dépression SNC	Acide valproïque Antidépresseurs tricycliques Barbituriques Benzodiazépines Bêta-bloqueurs Brome et bromures Carbamazépine Chloralose CO Cyanures Ethanol Ethylène-glycol Hypoglycémiants Insuline Isopropanol Lithium Méprobamate Mercure Méthanol Pesticides anticholinestérasiques Phénytoïne Salicylés Solvants chlorés
Déshydratation	Salicylés
Dyspnée / Polypnée	Salicylés
Ebriété	Ethanol Ethylène-glycol Isopropanol Méthanol
Elargissement complexe QRS	Antidépresseurs tricycliques Chloroquine
Encéphalopathie	Aluminium Champignons Plomb
Etat de mort apparente	Barbituriques Chloralose Méprobamate
Hémorragies	Anticoagulants AVK Héparine et dérivés Raticides AVK (chlorophacinone)

Hépatite aiguë	Champignons (amanite phalloïde) Paracétamol Solvants
Hypotension artérielle	Antidépresseurs tricycliques Bêta-bloqueurs Chloroquine Colchicine Cyanures Digitaliques Ethanol Fer Méprobamate Paraquat Solvants chlorés
Hypothermie	Barbituriques Ethanol Psychotropes
Hypoxie / Anoxie	CO Cyanures Méthémoglobinisants Paraquat
Insuffisance coronarienne	CO
Insuffisance médullaire	Colchicine Méthotrexate
Insuffisance rénale aiguë	Ethylène-glycol Fer Hypoglycémiant Mercure
Lésions digestives caustiques	Acides et bases Antirouilles Fer
Mydriase	Amphétamines Cocaïne
Myoclonies	Chloralose Lithium
Myosis	Opiacés
Œdème pulmonaire	Paraquat
Perte de connaissance	CO Hypoglycémiant Insuline
Syndrome adrénérgique	Théophylline
Syndrome cholériforme	Champignons (phalloïde) Colchicine
Syndrome cholinérgique	Pesticides anticholinestérasiques
Syndrome dysentérique	Mercure Plomb
Syndrome nicotinique	Pesticides anticholinestérasiques
Troubles digestifs	Antirouilles Champignons (phalloïde) CO Colchicine Digitaliques Fer Méthotrexate Paracétamol Paraquat Salicylés
Troubles oculaires	Méthanol
Troubles psychiatriques	Brome et bromures Ethanol
Troubles rythme / Conduction	Antidépresseurs tricycliques Antirouilles Carbamazépine Chloroquine Digitaliques Solvants chlorés Théophylline

**FICHE DE PRELEVEMENT CONSERVATOIRE****NOM :****Date de Naissance :****Prénom :****Sexe :****Malade****Service ou UF :****Nom du médecin :**

Etiquettes d'identification

**Service ou UF****Date et heure d'admission :****Renseignements cliniques**

	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
Résultat utile pour le diagnostic de certitude de l'intoxication	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intérêt toxicocinétique du dosage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Importance épidémiologique du dosage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Observation susceptible d'avoir une conséquence médico-légale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trouble ou altération de l'état général pouvant avoir une origine toxique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pathologie récidivante inexpliquée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**TOUTE CASE COCHEE « OUI » IMPOSE LE PRELEVEMENT**

Date et heure de prélèvement (premier prélèvement)

- Sang :
- Urines :
- Cheveux :

Autres prélèvements (prélèvements suivants)

- Sang Fréquence : quotidienne – hebdomadaire – autre

Date de demande éventuelle d'analyse des prélèvements conservatoires :

Diagnostic principal :

Diagnostic(s) secondaire(s) :

Date de sortie du malade :

Date de destruction des prélèvements conservatoires en accord avec le prescripteur :