



Département de pharmacie

N° d'ordre :

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Présenté et soutenu

Le 10 SEPTEMBRE 2020

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de :

# DOCTEUR

# EN

# PHARMACIE

Thème

**Pertinence de l'analyse toxicologique au cours d'une intoxication médicamenteuse aigue : Elargissement du protocole toxicologique au niveau du service de toxicologie de Tizi-ouzou.**

Réalisé par :

M<sup>lle</sup>. ZERRAR Ouerdia

M<sup>r</sup>. TOUMI Abdelghani

M<sup>lle</sup>. IMADOUCHE Lyla

M<sup>r</sup>. ARAR Abderrahmane

Encadré par : Dr KACIL

### Membres de jury :

<i>Pr Mekacher L.R</i>	<i>MCA</i>	<i>Faculté de médecine UMMTO</i>	<i>Président de jury</i>
<i>Dr Sadou S</i>	<i>AHU</i>	<i>Faculté de médecine UMMTO</i>	<i>Examinatrice</i>
<i>Dr Kaci L</i>	<i>MAHU</i>	<i>Faculté de médecine UMMTO</i>	<i>Encadrant</i>

**ANNEE UNNIVERSITAIRE : 2019/2020**

## Remerciements

Tout d'abord, nous remercions le Bon Dieu de nous avoir permis de terminer cette recherche.

Nous tenons à remercier exceptionnellement **Dr. KACI L**, maître assistante en Toxicologie pour sa sympathie, son accueil chaleureux au niveau du service de toxicologie, son encadrement, ainsi que pour ses nombreux conseils aussi bien pratiques que scientifiques tout au long de ce projet.

Nos vifs remerciements vont également aux **personnels du service de Toxicologie** pour leur soutien, leur patience, leur disponibilité, leurs conseils, leurs orientations, et leur aide.

A tous mes maîtres de la Faculté de Médecine, veuillez accepter nos sincères remerciements pour votre prise en charge, et enseignement de qualité durant tout notre parcours universitaire.

A **Pr MEKACHER.L.R**, professeur en Toxicologie, pour nous avoir fait l'honneur de présider notre jury de mémoire. Soyez assuré de notre sincère gratitude et notre profond respect.

A **Dr SADOU L**, assistante en toxicologie, nous vous remercions d'avoir accepté d'examiner ce travail.



# Dédicaces

C'est avec profonde gratitude et sincères mots, que je dédie ce modeste travail de fin d'étude à mes chers parents, que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments pour leur patience illimitée, leur aide, leur amour, leurs sacrifices, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études. Ils ont sacrifié leur vie pour ma réussite et m'ont éclairé le chemin par leurs conseils judicieux, j'espère qu'un jour je pourrai leur rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi, que Dieu leur prête bonheur et longue vie.

Je dédie aussi ce travail à mes chers frères et sœurs, pour leur présence, leur amour, leur soutien et leur encouragement.

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

Je dédie aussi ce travail à tous mes amis et tous mes professeurs qui m'ont enseigné et à tous ceux qui sont chers et à toutes les personnes qui étaient à mes côtés lorsque j'en avais besoin.

**ABDELGHANI**

Je dédie ce modeste travail :

À mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur éducation, leur soutien et motivation tout au long de ma vie et de mes études, aucun hommage ne pourrait être à votre hauteur. Vous êtes ma force. Que dieu vous protège.

A mon frère Yanis, ma sœur Saliha pour, leur amour, leurs encouragements et leur confiance, leur aide.

A ma grand-mère paternelle, mes grands-parents maternels pour leur soutien et amour, que dieu leurs procure santé et longue vie.

À la mémoire de mon grand-père paternel que le bon dieu l'accueille dans son vaste paradis.

A mes oncles, tantes, cousins pour leur soutien et confiance

Ames chers amis qui ont été toujours à mes côtés.

**OUERDIA**

Je dédie ce modeste travail, avec profonde gratitude, à mes chers parents pour leur sacrifices, leur aide, leur patience, leur conseils et leur amour tout au long de mes études, que dieu me les protège.

A mes chères sœurs Dahbia, Ryma, particulièrement Meriem qui m'a toujours encouragé, et que j'ai toujours trouvé à mes côtés.

A mes amis Ouerdia et Messipsa qui n'ont jamais cessé de me soutenir.

A toute ma famille, mes amis et à ceux qui me sont chers.

LYLA

À l'être le plus cher de ma vie ;

Ma Mère

À celui qui a fait de moi un Homme ;

Mon Père

À mes chers Frères et Sœurs

À toute ma Famille, mes Amis et

À vous cher Lecteur

Abdou

## SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS .....	
LISTE DES FIGURES .....	XV
LISTE DES TABLEAUX .....	XVII
LISTE DES GRAPHES .....	XVIII
INTRODUCTION .....	1
OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	3
<b>PREMIERE PARTIE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES INTOXICATIONS MEDICAMENTEUSES</b> 5	
1 DEFINITIONS, TERMINOLOGIE .....	6
1.1 Définition de la toxicologie .....	6
1.2 Définition d'un toxique .....	6
1.3 Définition d'une intoxication .....	7
2 LA CLASSIFICATION DES EFFETS TOXIQUES .....	7
2.1 Selon la durée d'intoxication .....	7
2.2 Selon les circonstances .....	8
2.3 Selon Type du toxique.....	9
3 LA TOXICOCINETIQUE .....	10
4 MODE D'ACTION DES TOXIQUES ET LES PRINCIPAUX SYNDROMES D'INTOXICATION MEDICAMENTEUSE .....	11
4.1 Définition d'un toxidrome .....	12
4.2 Troubles neurologiques centraux .....	12
4.2.1 Le syndrome pyramidal .....	15
4.2.2 Le syndrome extrapyramidal .....	15
4.2.3 Syndrome de myorelaxation.....	15
4.3 Atteintes du système nerveux autonome : .....	16
4.3.1 Syndrome opioïde (triade pathognomique).....	16
4.3.2 Syndrome anti cholinergique.....	17
4.3.3 Syndrome adrénergique ou sympathicomimétique .....	17
4.3.4 Syndrome sérotoninergique.....	18
4.3.5 Le syndrome malin des neuroleptiques : .....	19

4.4	Syndrome stabilisant de membrane.....	19
4.5	Autres syndromes.....	21
<b>CHPITRE II : DEMARCHE DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES INTOXICATIONS MEDICAMENTEUSES AIGUES ET LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....</b>		
		<b>24</b>
1	DIAGNOSTIC D'UNE INTOXICATION MEDICAMENTEUSE AIGUE AUX URGENCES	
		<b>25</b>
1.1	Évaluer la gravité de la situation clinique.....	25
1.1	Anamnèse.....	25
1.2	Recherche d'un toxidrome (cf. infra syndromes toxiques).....	26
1.3	Examens biologiques.....	27
1.4	Examens non biologiques.....	27
1.5	La prise en charge thérapeutique des intoxications.....	30
<b>CHPITRE III : DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ANALYTIQUE D'UNE INTOXICATION MEDICAMENTEUSE AIGUE.....</b>		
		<b>31</b>
1	LA PHASE PRE-ANALYTIQUE.....	<b>33</b>
1.1	Le prélèvement.....	33
1.2	Transport et conservation de l'échantillon.....	35
1.3	L'enregistrement.....	35
2	LA PHASE ANALYTIQUE : LE SCREENING TOXICOLOGIQUE.....	<b>36</b>
2.1	Méthodes analytiques de dépistage et/ou de confirmation.....	37
2.1.1	Méthodes colorimétriques, photométriques et enzymatiques.....	37
2.2	Méthodes séparatives.....	40
2.2.1	La chromatographie de surface sur papier ou sur couche mince (C.C.M).....	40
2.2.2	La chromatographie sur colonne haute pression encore appelée Chromatographie Liquide Haute Performance (C.L.H.P.).....	52
2.2.3	La chromatographie en phase gazeuse.....	53
2.2.4	Les détecteurs.....	53
3	LA PHASE POST ANALYTIQUE :.....	<b>56</b>
<b>DEUXIEME PARTIE : PRATIQUE</b>		
RAPPEL SUR LES OBJECTIFS.....		<b>58</b>
CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES.....		<b>59</b>

1	DESCRIPTION DE L'ETUDE .....	60
✓	Type d'étude.....	60
✓	Population d'étude.....	60
2	RECUEIL D'INFORMATION .....	60
3	ANALYSE STATISTIQUE .....	61
4	EXPRESSION DES RESULTATS .....	61
4	DEMARCHE DIAGNOSTIC TOXICOLOGIQUE MIS EN PLACE .....	61
5	MATERIELS UTILISES .....	62
✓	Petit matériel et consommables : .....	62
✓	Appareillage .....	66
6	METHODES.....	67
✓	Phase pré-analytique : .....	67
✓	Phase analytique .....	69
✓	Dosage sérique par COBAS .....	82
7	LA PHASE POSTE ANALYTIQUE.....	84
CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSION .....		59
1	DESCRIPTION DE LA POPULATION D'ETUDE :.....	86
2	CARACTERES SOCIODEMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE :86	
✓	Répartition des patients selon le sexe :.....	86
✓	Répartition selon l'âge :.....	86
3	CARACTERISATION DES INTOXICATIONS :.....	87
✓	Répartition selon les services demandeurs de l'analyse toxicologique .....	87
✓	Répartition selon les circonstances d'intoxication : .....	87
✓	Répartition selon la connaissance des produits supposés ingérés .....	88
✓	Répartition des intoxications selon l'association des toxiques supposés ingérés.....	88
✓	Répartition des produits supposés ingérés selon leurs familles thérapeutiques.....	89
✓	Répartitions des médicaments supposés ingérés selon la molécule .....	90
4	REPARTITION DES INTOXICATIONS SELON LA SYMPTOMATOLOGIE..	91
5	REPARTITION DES INTOXICATIONS SELON LEUR PRISE EN CHARGE..	91
6	REPARTITION DU TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE SELON LA MOLECULE :	92

7	REPARTITIONS DES RESULTATS DE L'ANALYSE TOXICOLOGIQUE :..	93
✓	Répartition des resultats de l'analyse toxicologique selon l'association de molecules identifiées	94
7..1	Résultats par TRIAGE® .....	95
7..2	Résultats par CCM .....	95
7..3	Résultats par cobas (dosage) .....	96
8	ANALYSE DES RESULTATS OBTENUS.....	97
8..1	Répartition des résultats de l'analyse toxicologique .....	97
8..2	Concordance des résultats du Triage® avec ceux de la chromatographie sur couche mince	98
5	ETUDE DES CAS .....	99
6	LIMITES DE L'ETUDE .....	102
7	DISCUSSION DES RESULTATS .....	103
7.1	Caractéristique de la population et de l'intoxication .....	103
7.2	Analyse des résultats .....	104
8	CONCLUSION .....	107
9	BIBLIOGRAPHIE .....	109

## Liste des abréviations

**Ac** : Anticorps.

**ADME** : Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination.

**Ag** : Antigène.

**ALAT** : Alanine aminotransférase.

**AMPc** : Adénosine monophosphate cyclique.

**ASAT** : Aspartate amino transférase

**BRB** : Barbiturique

**BZD** : Benzodiazépines.

**C.L** : Chromatographie en phase liquide.

**C.L.H.P** : Chromatographie Liquide Haute Performance.

**C.P.G** : Chromatographie en phase gazeuse.

**CCM** : Chromatographie sur couche mince.

**CPK** : Créatine phosphokinase.

**CYP450** : Cytochrome P450.

**DDT** : Dichlorodiphényltrichloroéthane.

**EC** : Electrophorèse capillaire.

**ECG** : Electrocardiogramme.

**EMIT** : Enzyme Multiplied Immunoassay Technique.

**ESM** : Effet stabilisant de membrane.

**FMOs** : Mono oxygénases contenant des flavines.

**G.B.E.A** : Guide de Bonne Exécution des Analyses de Biologie Médicale.

**G6PD** : Glucose-6-phosphate déshydrogénase.

**GABA** : Acide  $\gamma$ -aminobutyrique.

**GUS** : General Unknown Screening.

**HS** : Hypersensibilité.

**IEC**: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

**IMAO** : Inhibiteurs de monoamine oxydase.

**INR** : International Normalized Ratio

**ISRS** : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

**Ka** : Constante d'acidité.

**LSD** : Diéthyllysergamide. diéthyllysergamide

**MDMA** : 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine.

**NAC** : N-acétyl cystéine.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**PCI-SM** : La torche à plasma à couplage inductif couplée à un spectromètre de masse.

**pH** : Potentiel hydrogène.

**Rf** : rapport frontal.

**RIA** : Radio Immuno Assay.

**RMN** : Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire.

**SS** : Syndrome sérotoninergique.

**STA** : SystematictoxicologicalAnalysis.

**STC** : Société de toxicologie clinique.

**TCA** : Antidépresseur Tricyclique

**THC** : Tétra Hydrocannabinol

**TDM** : Tomodensitométrie, dite aussi scanographie.

**TP** : Taux de prothrombine.

**UV** : Ultraviolet.

**5HT2A** : Récepteurs 5-hydroxytryptamine.

## Liste des figures

Figure 1 : Mécanisme d'une intoxication avec un toxique à effet stabilisant de la membrane. -----	20
Figure 2 : Les principaux syndromes -----	26
Figure 3 : Démarche diagnostic d'une intoxication médicamenteuse aigue aux urgences. 29	
Figure 4 : Prise en charge thérapeutique d'une intoxication médicamenteuse aigue - 30	
Figure 5 :Place de l'analyse toxicologique dans la démarche diagnostic d'une intoxication médicamenteuse aigue -----	32
Figure 6 : Etapes d'une analyse toxicologique systématique.-----	36
Figure 7 : Les éléments nécessaires pour mettre en place la chromatographie sur couche mince .-----	41
Figure 8 : Plaque de CCM.-----	42
Figure 9 : Schémareprésentatif des modalités du choix de la phase mobile en CCM	44
Figure 10 : Procédure d'optimisation d'un mélange d'éluants pour la séparation de substances par CCM -----	45
Figure 11 : Cuve de développement -----	45
Figure 12 :Technique de dépôt de l'échantillon-----	46
Figure 13 : Développement de la plaque dans la cuve de migration -----	47
Figure 14 : Développement bidimensionnel en CCM. -----	48
Figure 15 : Plaque CCM sous lampe UV -----	49
Figure 16 : détermination du rapport frontal.-----	50
Figure 17 : Schéma d'une installation de CLHP. -----	52
Figure 18 : Schéma d'un chromatographe utilisé pour la CPG. -----	53
Figure 19 : schéma de principe d'un spectrophotomètre UV-visible . -----	54
Figure 20 : schéma de principe de la spectrométrie de masse . -----	55
Figure 21 : Graphe (spectre de masse) figurant les ions formés classés par ordre croissant masse/charge.-----	55
Figure 22 : Agitateur magnétique chauffant utilisè au Laboratoire de Toxicologie hopital Nedir Mohamed Tizi ouzou.-----	63
Figure 23 : Lampe UV utilisèe au Laboratoire de Toxicologie Hopital Nedir Mohamed Tizi ouzou. -----	63
Figure 24 : Plaques CCM utilisèe lors de notre étude au Laboratoire de Toxicologie Hopital Nedir Mohamed Tizi ouzou. -----	64

Figure 25 : Ampoule à décanter. -----	64
Figure 26 : Micropipettes utilisées au laboratoire de Toxicologie hôpital Nedir Mohamed Tizi ouzou. -----	65
Figure 27 : Matériels consommables utilisés ( embouts et aliquotes ). -----	65
Figure 28 : Centrifugeuse utilisée au Laboratoire de Toxicologie Hopital Nedir Tizi- ouzou. -----	66
Figure 29 : Appareil de Triage service Toxicologie Hopital Nedir Tizi ouzou. -----	66
Figure 30 : Cobas integral 400 plus utilisé au laboratoire de Toxicologie. -----	67
Figure 31 : Contenu de la cassette-test ( Triage ). -----	69
Figure 32 : Exemple de résultat affiché par l'appareil Triage -----	71
Figure 33 : substances n'ayant produit aucun faux positif ou faux négatif lorsqu'elles ont été testées aux concentrations citées. -----	73
Figure 34 : Solvant utilisés pour la préparation des cuves d'élution -----	75
Figure 35 : Schématisation de l'extraction alcaline en utilisant l'ampoule à décanter. -----	77
Figure 36 : Schéma de séchage d'extractum. -----	77
Figure 37 : Exemple d'étalons préparés lors de notre étude au laboratoire de Toxicologie . -----	78
Figure 38 : Plaques CCM utilisées . -----	79
Figure 39 : Développement des plaques. -----	80
Figure 40 : Plaque CCM séchée à l'air libre. -----	80
Figure 41 : Révélation par lampe UV-visible -----	81

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Comparaison entre l'exposition aiguë ou chronique et l'effet aigu ou chronique. .....	8
Tableau 2 : Score de Glasgow (19). .....	12
Tableau 3 : Comas toxiques sans signes de localisation : orientation diagnostique en fonction des signes surajoutés. ....	13
Tableau 4 : Toxiques à effet stabilisant de membrane .....	21
Tableau 5 : Médicaments hématotoxiques .....	23
Tableau 6 : Principaux biomarqueurs biologique d'une intoxication aiguë médicamenteuse .....	27
Tableau 7 : Anomalies électriques observées au cours des intoxications médicamenteuses. .....	27
Tableau 8 : Phase stationnaires non greffées .....	43
Tableau 9 : Série éluotrope sur alumine de quelques solvants, classés par ordre de polarité croissante. ....	44
Tableau 10 : Quelques réactifs de visualisations pour l'identification des médicaments par CCM .....	49
Tableau 11 : Les concentrations seuils.....	71
Tableau 12 : Préparation des réactifs colorimétrique.....	74
Tableau 13 : Interprétation des Résultats obtenues par CCM.....	82
Tableau 14 : Résumé du mode opératoire .....	82
Tableau 15 : Répartition des intoxiqués selon l'âge. ....	86
Tableau 16 : Résultats obtenus par les différentes méthodes analytique. ....	93
Tableau 17 : Les interférences ( entre Triage et CCM ).....	98

## Liste des graphes

Graphe 1 : Répartition des patients intoxiqués selon le sexe. ....	86
Graphe 2 : Diagramme représentant la répartition des différents prélèvements reçus selon les services demandeurs. ....	87
Graphe 3 : Représentation graphique des intoxiqués selon les circonstances de l'intoxication. ....	88
Graphe 4 : Représentation graphique des intoxications selon la connaissance du produit supposé ingéré. ....	88
Graphe 5 Répartition des intoxications selon l'association des produits supposés ingérés. ....	89
Graphe 6 Répartition des médicaments supposés ingérés selon la famille thérapeutique. ....	90
Graphe 7 Représentation graphiques des différents médicaments supposés ingérés par les intoxiqués. ....	90
Graphe 8 : Représentation graphique des intoxications selon la symptomatologie. ....	91
Graphe 9 : Répartition des intoxications selon leur prise en charge. ....	92
Graphe 10 : Représentation graphique des différentes molécules utilisées lors du traitement symptomatiques. ....	92
Graphe 11 Représentation graphique des résultats de l'analyse toxicologique. ....	93
Graphe 12 : Représentation graphique des molécules identifiées par les trois méthodes d'analyses ( CCM – Triage® – Cobas ). ....	94
Graphe 13 : Schéma représentatif des résultats obtenus par TRIAGE® et CCM. ....	94
Graphe 14 Représentation graphique en secteur des différentes molécules identifiées par TRIAGE®. ....	95
Graphe 15 Représentation en secteur des différentes classes thérapeutiques identifiées par CCM. ....	96
Graphe 16 : Représentation en secteur des différentes classes thérapeutiques identifiées par dosage. ....	96
Graphe 17 : schéma représentant les résultats de l'analyse toxicologique par CCM et TRIAGE®. ....	97
Graphe 18 Schéma représentant la répartition des résultats par la méthode de triage® et par CCM. ....	97



## Introduction

Les intoxications intentionnelles, accidentelles, ou les surdoses de médicaments constituent une source importante de morbidité, de mortalité et de dépenses de santé dans le monde. Le fardeau de ces intoxications incombe aux services d'urgences dans la majorité des cas (1).

Selon le CAP d'Alger : 5312 cas d'intoxications médicamenteuses ont été colligés par le centre anti-poisons d'Alger (CAP) parmi 7905 cas au total, soit 67,2% de l'ensemble des intoxications ; C'est la première cause d'intoxication (2013) (2).

Selon divers études dans les pays occidentaux, les intoxications les plus courantes étaient dues aux analgésiques, aux sédatifs benzodiazépines, aux antipsychotiques et aux antidépresseurs.

La prise en charge d'une intoxication repose avant tout sur une approche clinique et biologique. L'approche clinique d'un sujet intoxiqué est basée sur la recherche d'un toxidrome, étayée par l'anamnèse, ces symptômes sont la conséquence directe de l'action pharmacodynamique du toxique. Un toxidrome représente le tableau typique d'une intoxication, il n'est en aucun cas spécifique.

L'analyse toxicologique avec le développement de méthodes analytiques de plus en plus spécifiques et sensibles vient en second lieu. Les techniques de dépistage sont réalisées en première intention par des réactions colorées donnant des résultats présomptifs ; et par les méthodes chromatographiques (CCM et HPLC). La CCM a été reléguée au second plan depuis l'avènement de l'HPLC, mais reste précieuse pour la détection de certaines famille de médicaments (les antidépresseurs tricycliques, les phénothiazines.....)

Ces techniques ont l'avantage d'être rapides mais leurs performances analytiques doivent être considérées en fonction de leur sensibilité et de leur spécificité (possibles réactions croisées).

Les résultats obtenus en dépistage sont généralement vérifiés par des techniques plus spécifiques comme la chromatographie couplée à la spectrométrie de masse qui permet d'identifier et de quantifier précisément les molécules.

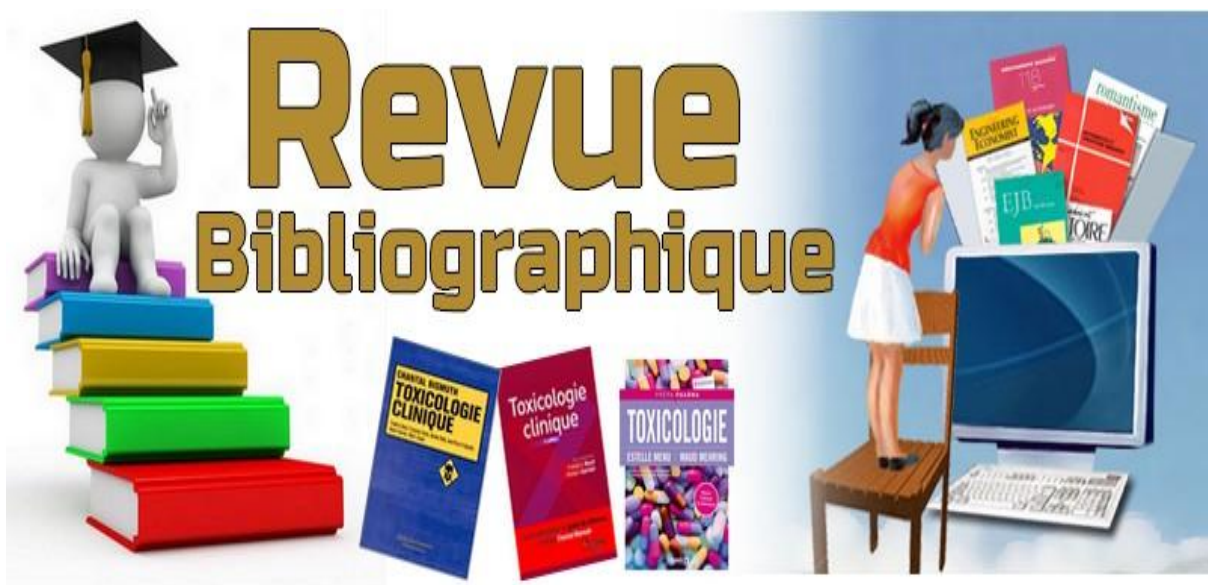
Pour une meilleure prise en charge lors d'une intoxication par médicament, Une collaboration étroite et continue, en amont et en aval, entre clinicien et analyste permettra de coordonner les attentes de l'équipe médicale et les solutions apportées par le biologiste, dans la limite de ses capacités matérielles, humaines, techniques et économiques.

Aujourd'hui, de nouvelles molécules apparaissent quotidiennement sur le « marché », avec une accessibilité simplifiée sur Internet. L'identification et la quantification de ces nouvelles molécules constituent un nouveau défi pour les laboratoires.

## Objectifs de l'étude

- Mettre en avant la pertinence de l'analyse toxicologique lors d'une intoxication médicamenteuse aiguë.
- Faire un état des lieux des intoxications rencontrées au laboratoire de toxicologie.
- Elargissant du protocole toxicologique en urgence à :
  - La détection des substances basiques par chromatographie sur couche mince en ciblant les phénothiazines.
  - Effectuer des dosages systématiques des médicaments acides non détectés par Triage<sup>®</sup> : les salicylés, la carbamazépine, et l'acide valproïque.
- Détecter les éventuelles interférences entre les méthodes immunochimiques utilisées au laboratoire de toxicologie TRIAGE<sup>®</sup> et la chromatographie sur couche mince.

## PREMIERE PARTIE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE



CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES INTOXICATIONS MEDICAMENTEUSES.



## 1 Définitions, terminologie

### 1.1 Définition de la toxicologie

La toxicologie peut être définie comme la branche de la science qui traite des poisons; plus précisément les propriétés chimiques et physiques des poisons, leurs effets physiologiques ou comportementaux sur les organismes vivants, les méthodes qualitatives et quantitatives pour leur analyse et le développement de procédures pour le traitement des empoisonnements (3) (4).

C'est une science multidisciplinaire, elle est à l'interface entre plusieurs disciplines : chimie, physiopathologie, pharmacocinétique, pharmacologie, médecine, etc. elle implique l'étude des effets nocifs des agents physiques et chimiques sur les organismes vivants. Le toxicologue s'intéresse d'abord à l'origine (étiologie) des toxiques et des intoxications, aux facteurs qui influencent leur toxicité à savoir les propriétés physicochimiques, la posologie, la voie d'exposition...

Ensuite à la cinétique des toxiques (Toxicocinétique) dans l'organisme (absorption, distribution, métabolisme, élimination), puis aux effets néfastes engendrés sur un organisme ou un ensemble d'organismes vivants cibles ou encore sur l'environnement (écotoxicologie), en passant par l'étude des mécanismes de toxicité impliqués, le diagnostic, les moyens pour traiter les intoxications, les moyens de détection (qualitative, et quantitative), les méthodes de prévention, et enfin à la surveillance médicale (Toxicovigilance) (5).

### 1.2 Définition d'un toxique

Selon l'OMS, toxique (toxic) toute substance inhalée, ingérée ou absorbée qui peut entraîner d'importants risques aigus ou chroniques pour la santé, voire la mort (6).

Selon Paracelse, fondateur de la toxicologie, tout est poison rien n'est poison c'est la dose qui fait le poison.

Le poison peut être défini comme toute substance qui provoque un effet nocif lorsqu'elle est administrée, soit par accident, soit intentionnellement, à un organisme vivant. Le poison est un concept quantitatif, presque toutes les substances étant nocives à certaines doses mais, en même temps, sans effet nocif à une dose plus faible.

Entre ces deux limites, il existe toute une série d'effets possibles, allant de subtils effets chroniques à long terme à la létalité immédiate. Le chlorure de vinyle peut être pris comme

exemple. Il s'agit d'un hépatotoxique puissant à fortes doses, un cancérigène avec une longue période de latence à plus faibles doses, et apparemment sans effet à très faibles doses (7).

### 1.3 Définition d'une intoxication

Selon l'OMS, intoxication : condition clinique causée par une exposition à un agent à des doses considérées comme étant toxiques.

Agent : substance ou objet d'origine naturelle ou synthétique qui peut être toxique pour un organisme vivant (6).

Selon la définition c'est l'ensemble des troubles dus à l'introduction, volontaire ou non, dans l'organisme d'une ou de plusieurs substances toxiques (poisons) (7).

## 2 La classification des effets toxiques

Les effets toxiques peuvent être classés de différentes façons, selon, par exemple :

- ✓ la durée : aiguë, subaiguë ou chronique ;
- ✓ le type d'action : locale, systémique;
- ✓ la nature de l'effet : irritant, sensibilisant, asphyxiant, cancérigène;
- ✓ l'utilisation : médicaments ou non médicament (pesticides, savons, solvants);
- ✓ la famille chimique : hydrocarbures aromatiques, alcools (8).

### 2.1 Selon la durée d'intoxication

On distingue en général trois formes d'intoxication suivant la rapidité d'apparition, la sévérité et la durée des symptômes. Une terminologie assez arbitraire, bien qu'utile en pratique, repose sur la durée de l'exposition au toxique.

#### 2.1.1 Intoxication aiguë

On considère qu'il y a une toxicité aiguë lorsque des effets nocifs surviennent après l'exposition à une dose unique et massive ou bien plusieurs doses avec une absorption rapide du toxique ; répartis sur une période ne dépassant pas 24h (9).

En générale l'intoxication évolue rapidement vers la guérison ou la mort, par définition au maximum 14 jours (9).

#### 2.1.2 Intoxication subaiguë

Elle résulte d'expositions fréquentes ou répétées sur une période de plusieurs jours ou semaines (9).

## 2.1.3 Intoxication chronique

Elle résulte d'expositions répétées pendant une longue période de temps (plusieurs mois voire plusieurs années).

Des signes d'intoxication se manifestent:

- ✓ Soit parce que le poison s'accumule dans l'organisme : à chaque exposition, la quantité éliminée est inférieure à la quantité absorbée. la concentration du toxique dans l'organisme augmente progressivement pour atteindre une concentration susceptible d'engendrer des manifestations toxiques ; C'est le cas du saturnisme (9).
- ✓ soit parce que les effets engendrés par des expositions répétées s'additionnent sans que le toxique ne s'accumule dans l'organisme. c'est le cas de l'intoxication chronique au disulfure de carbone (9).

Cependant, la distinction entre exposition aiguë et effet aigu ainsi qu'entre exposition chronique et effet chronique est souvent difficile à faire. Certains effets sont également difficiles à classer dans une catégorie, puisqu'une exposition aiguë peut causer un effet chronique. Ainsi, le pronostic entre l'exposition et l'effet n'est pas nécessairement prévisible (tableau 01) (8).

**Tableau : 1 Comparaison entre l'exposition aiguë ou chronique et l'effet aigu ou chronique.**

		Effet	
		Aiguë	Chronique
Exposition	Aiguë	Effet à court terme à la suite d'une exposition à court terme. (ex. : irritation cutanée causée par contact avec une solution très diluée d'acide sulfurique).	Effet à long terme à la suite d'une exposition à court terme. (ex. : trouble respiratoire persistant à la suite d'une forte concentration de chlore).
	Chronique	Effet à court terme à la suite d'une exposition à long terme. (ex. : sensibilisation cutanée à l'éthylène diamine à la suite d'un contact pendant plusieurs années).	Effet à long terme à la suite d'une exposition à long terme. (ex. : cancer du foie, du poumon, du cerveau et du système hématopoïétique causé par l'exposition à des doses élevées de chlorure de vinyle pendant plusieurs années).

## 2.2 Selon les circonstances

### 2.2.1 Intoxications volontaires (tentatives de suicides)

Elles surviennent purement dans un but d'autolyse ou criminel (avortement provoqué) (10).

Les intoxications volontaires par ingestion de médicaments psychotropes sont les plus fréquentes. L'éthylisme aigu et/ou un abus de drogues illicites peut (vent) être intriqué(s).

## **CHAPITRE I : Généralités sur les intoxications médicamenteuses**

Ces intoxications ont un bon pronostic et sont réversibles à la condition qu'elles bénéficient d'une prise en charge précoce et efficace. La mortalité toxique reste lourde en ce qui concerne les intoxications par le monoxyde de carbone et les toxiques cardiotropes (11).

### **2.2.2 Intoxications accidentelles**

Rares chez l'adulte, par méconnaissance de la nature du produit (déconditionnement d'un produit par exemple) ou par erreurs thérapeutiques, elles sont fréquentes chez l'enfant, du fait de sa non-perception du risque (10).

### **2.2.3 Intoxications criminelles**

L'empoisonnement homicide a été pratiqué avec prédilection pendant la renaissance, au XVII<sup>ème</sup> siècle. Il semble qu'il soit moins fréquent de nos jours, mais il existe toujours (12).

### **2.2.4 Intoxications professionnelles**

Manipulation ou exposition à un toxique connu sur le lieu de travail, pour ce mode d'intoxication, les toxiques le plus souvent en cause sont les gaz et les vapeurs toxiques ; l'intoxication peut évoluer sur le mode aigu ou chronique (1).

## **2.3 Selon Type du toxique**

### **2.3.1 Les non médicaments**

Il existe d'autres poisons fréquents tels que des gaz (par exemple, le monoxyde de carbone), des produits ménagers (exemple : empoisonnement par des substances corrosives), des produits agricoles (insecticides, herbicides....), des plantes, des métaux lourds (par exemple le plomb), des vitamines, le venin de certains animaux, ainsi que des aliments (particulièrement certaines espèces de champignons et de poissons). Presque toutes les substances ingérées en grande quantité peuvent en fait être toxiques (13).

### **2.3.2 Les médicaments**

Les intoxications médicamenteuses sont un véritable fléau dans de nombreux pays du monde, ainsi une cause fréquente d'admission aux urgences et en réanimation. Sont dues à l'ingestion accidentelle ou volontaire de médicaments. La voie orale demeure la voie d'absorption la plus utilisée, le risque ou les conséquences dépendent de la quantité ingérée et de la nature des produits (14).

Tous les médicaments thérapeutiques peuvent être toxiques produisant des effets délétères à une certaine dose, cette toxicité dépend de :

- ✓ La nature de la réponse toxique ;
- ✓ La dose ;
- ✓ La variation génétique ;
- ✓ L'âge ;
- ✓ Le régime alimentaire (15).

### 3 La toxicocinétique

La toxicocinétique est une extension de la pharmacocinétique dans la mesure où ces études sont menées à des doses plus élevées que celles de la pharmacocinétique, ces études sont appliquées aux xénobiotiques afin de suivre leur devenir après une exposition à forte dose par une voie définie, dans le but d'une meilleure interprétation de la relation dose-effet au processus d'évaluation des risques.

Dès son entrée dans l'organisme, le toxique circule dans tous les compartiments ; change de concentration, de formule chimique, il peut être transporté indépendamment ou par les composants du système circulatoire, absorbé par divers tissus ou stocké, activé ou détoxifié et éliminé.

Tous ces processus sont associés à quatre étapes ADME : l'absorption, distribution, métabolisme et élimination (15).

#### 3.1 L'absorption

Le toxique peut pénétrer dans le corps humain par différentes voies dont les principales sont la voies gastro-intestinale ; la voie cutanée et la voie respiratoire.

#### 3.2 La distribution

Est un processus qui amène le médicament absorbé à d'autres tissus, dépend de divers facteurs physiologiques et des propriétés physicochimiques du médicament. Ce processus est donc un mouvement réversible du toxique entre le sang et les tissus, entre les compartiments extracellulaires et compartiments intracellulaires.

Plusieurs facteurs peuvent influencer cette distribution :

- La perfusion de tissus : certains tissus sont mieux perfusés (par exemple, le cœur, le cerveau) que d'autres (ex. gras) ;
- Une liaison protéique importante qui affecte la livraison du médicament aux tissus ;

- La solubilité lipidique ;
- Le Pka et le poids moléculaire (15).

### 3.3 Le métabolisme

Le métabolisme est l'un des déterminants les plus importants de la persistance du xénobiotique dans le corps et sa toxicité ultérieure pour l'organisme ; Plusieurs familles d'enzymes métaboliques, souvent avec de larges réseaux de spécificité du substrat, interviennent dans le métabolisme.

Les familles d'enzymes impliquées dans le métabolisme xénobiotique comprennent le cytochrome P450 mono oxygénases (CYP), mono oxygénases contenant des flavines (FMOs), alcool et les aldéhydes déshydrogénases, les amines oxydases, les cyclooxygénases, les réductases, les hydrolases, et une variété d'enzymes de conjugaison telles que les glucuronidases, les sulfotransférases, les méthyltransférases, les glutathion transférases et les acétyl transférases.

La plupart du métabolisme se produit dans le foie, aboutissant à des métabolites qui peuvent être non toxiques ou actifs (exemple le paracétamol transformé en un métabolite très réactif, le N-acétyl-p-benzoquinonéimine à l'origine d'un stress oxydatif pouvant entraîner une nécrose centrolobulaire hépatique) (15).

### 3.4 L'élimination

Les voies d'élimination majeures aboutissent aux organes d'élimination spécialisés : les reins, le foie, les poumons et les voies biliaires, ajoutant d'autres voies d'élimination mineurs : le lait maternel, la sueur ..... (15).

## 4 Mode d'action des toxiques et les principaux syndromes d'intoxication médicamenteuse

Les symptômes sont très variés d'une intoxication à une autre, dépendent directement de la nature du toxique et peuvent concerner tous les organes et fonctions.

En pratique, il faut distinguer les symptômes liés directement aux effets du toxique et ceux dus aux complications non spécifiques (coma post-anoxique, syndrome d'inhalation trachéo-bronchique, atélectasie). Ainsi, le coma peut être dû à un effet direct du toxique (psychotropes,

## CHAPITRE I : Généralités sur les intoxications médicamenteuses

monoxyde de carbone) ou secondaire à une anoxie par défaillance respiratoire, circulatoire ou d'origine chimique. De même, une défaillance cardio-circulatoire peut être due à un effet toxique direct sur le cœur ou les vaisseaux (cardiotropes) ou à une hypo volémie par pertes hydriques ou à des troubles électrolytiques (hyperkaliémie) (16).

### 4.1 Définition d'un toxidrome

Les toxidromes ou syndromes toxiques recouvrent un ensemble de symptômes qui résultent de l'action toxicodynamique des xénobiotiques. Ces symptômes représentent une constellation de signes cliniques, biologiques et/ou électro cardiographiques qui orientent le clinicien vers une classe particulière de toxiques. Ils représentent le tableau clinique caractéristique mais non spécifique d'une intoxication. Il peut s'agir d'une intoxication aiguë suite à la prise d'un médicament, ou d'une drogue mais aussi d'un sevrage. L'intérêt de la connaissance du toxidrome réside dans l'aide au diagnostic, dans l'indication d'antidotes et la surveillance des intoxications aiguës qu'il procure (17).

### 4.2 Troubles neurologiques centraux

Les troubles de la conscience mineurs (sommolence, léthargie, confusion) et les troubles du comportement font évoquer un toxique neurotrope et imposent une hospitalisation en unité de surveillance continue car ils peuvent évoluer très rapidement vers un coma toxique (18)

Les particularités du coma toxique sont :

- ✓ L'absence de signes de localisation, sauf antécédents neurologiques avec séquelles ;
- ✓ La profondeur variable selon la dose et le délai depuis l'exposition, à évaluer par l'échelle de Glasgow (Un score de 15 points témoigne de l'absence de troubles de la conscience ; la réponse motrice est cotée après stimulation douloureuse (voir tableau 2)
- ✓ La réversibilité sans séquelles en l'absence de lésions anoxiques ou de complication (16).
- ✓ **Tableau : 2 Score de Glasgow (19).**

	Score
Ouverture des yeux	
-spontanée	4
-sur ordre	3
-à la douleur	2
-absente	1

## CHAPITRE I : Généralités sur les intoxications médicamenteuses

Meilleure réponse verbale	
-orientée	5
-confusion	4
-inappropriée	3
-sons incompréhensible	2
-absente	1
Meilleure réponse motrice	
-obéit aux ordres	6
-localisée à la douleur	5
-Evitement adapté à la douleur	4
-Flexion a la douleur	3
-extension à la douleur	2
-absente	1
Score minimum : 3 scores maximum : 15	

L'origine toxique d'un coma peut être évoquée devant l'absence de signes de localisation ; l'apparition progressive du coma et la recherche des signes surajoutés orientant vers l'un des toxiques (20).

**Tableau : 3 comas toxiques sans signes de localisation : orientation diagnostique en fonction des signes surajoutés.**

Signes surajoutés au coma	Toxiques suspectés
Calme, hypotonique	Benzodiazépines (alprazolame, clonazepame, nordiazepame), Barbituriques (phénobarbital, thiopental, secobarbital)

## CHAPITRE I : Généralités sur les intoxications médicamenteuses

Agité	Antidépresseurs (amitriptiline, sertraline, citalopram), Phénothiazines (chlorpromazine, levomepromazine) Antihistaminiques (alimemazine, prometazine).
Hypertonique avec syndrome pyramidal	Antidépresseurs, phénothiazines pipérazinées (fluphenazine, perphenazine, thioproperazine).
Syndrome extra pyramidal	Butyrophénones (haloperidol, benperidol).
Convulsions	Antidépresseurs tricycliques (clomipramine, imipramine). Carbamazépine, Théophylline
Myoclonies	Lithium,
Myosis serré	Opiacés (morphine), Anticholinésterasiques (donépezil, neostigmine)
Mydriase peu réactive	Antidépresseurs tricycliques (imipramine) Antiparkinsoniens (levodopa)
Hallucinations	Antiparkinsoniens, Antihistaminiques (alimemazine, prometazine)

• Le diagnostic différentiel doit systématiquement éliminer :

- Un coma traumatique : possible intrication si l'intoxication s'accompagne d'une chute ou a été précédée de coups et blessures. Rechercher à l'examen des éléments.
- Traumatiques associés. Pratiquer une tomodensitométrie crânio-encéphalique en cas de doute.
- Un coma vasculaire : à évoquer en cas de signes de localisation. TDM en cas de doute.

## CHAPITRE I : Généralités sur les intoxications médicamenteuses

- Un coma métabolique ou endocrinien : tout coma doit faire pratiquer un bilan biologique sanguin incluant bilan électrolytique, gazométrie artérielle, glycémie,
- Un coma infectieux : TDM, ponction lombaire
- Une hypertension intracrânienne : TDM (20).

### 4.2.1 Le syndrome pyramidal

#### A. Mécanisme d'action

Résulte de l'altération de la voie motrice volontaire principale.

#### B. Signes cliniques

Coma agité, associé à des myoclonies et à des convulsions.

#### C. Exemples des médicaments en cause

Les antidépresseurs polycycliques (clomipramine, amitriptyline) ; les phénothiazines (chlorpromazine) ; Les antihistaminiques (alimemazine, prometazine) et pipérazinées (thiopropérazine) (21).

### 4.2.2 Le syndrome extrapyramidal

#### A. Mécanisme d'action

La physiopathologie s'explique par une altération sur l'ensemble des noyaux gris moteurs, des fibres afférentes et efférentes situées dans les régions sous-corticales et sous-thalamiques.

#### B. Signes cliniques

- Un coma (rare),
- Un syndrome parkinsonien avec des mouvements choréoathétosiques,
- Des tremblements, une hyper-réflexie, une hypertonie,
- Une rigidité de type opisthotonos et un trismus.

#### C. Exemples des médicaments en cause

Phénothiazines (chlorpromazine), butyrophenone (halopéridol) (21).

### 4.2.3 Syndrome de myorelaxation

#### A. Mécanisme d'action

## CHAPITRE I : Généralités sur les intoxications médicamenteuses

L'activité pharmacologique s'explique par une action centrale sélective au niveau du récepteur GABAergique neuro-inhibiteur et du canal chlore. Elle se caractérise habituellement par la coexistence d'effets anxiolytiques, sédatifs, anticonvulsivants et

Ces quatre effets sont variables selon les molécules et la dose ingérée.

### B. Signes cliniques

- Coma calme, hypotonique, hyporéflexique, voire simple somnolence;
  - hypotension artérielle;
  - dépression respiratoire (21).

### C. Exemples de médicaments en cause

Benzodiazépines (clonazepam), imidazopyridines (zolpidem, zopicline), barbiturique (phenobarbital), méprobamate (22).

### 4.3 Atteintes du système nerveux autonome

Elles sont fréquentes. Selon le mode et le niveau d'action du toxique, la stimulation ou l'inhibition de différents neuromédiateurs, on distingue plusieurs syndromes (toxidromes).

#### 4.3.1 Syndrome opioïde (triade pathognomique)

##### A. Mécanisme d'action

Les molécules agissent par un effet agoniste sur les récepteurs cérébraux  $\mu$  et  $\kappa$  et accentuent la stimulation dopaminergique. Il en résulte un effet antalgique, sédatif et euphorisant (21)

##### B. Signes cliniques

Il associe la triade pathognomonique suivante :

- Un coma calme, hypotonique, hyporéflexique, voire une simple sédation ;
- Une bradypnée (définie par une fréquence respiratoire < 12/minute), voire une apnée ;
- Un myosis serré bilatéral en tête d'épingle

S'y associent souvent une bradycardie sinusale et une hypotension.

##### C. Exemples de substances en cause

Morphine, codéine, tramadol, méthadone, buprénorphine, fentanyl, propoxyphène (22).

### 4.3.2 Syndrome anti cholinergique

#### A. Mécanisme d'action

Le syndrome résulte du blocage du récepteur muscarinique cholinergique par des médicaments agissant au niveau du système nerveux central, périphérique (exemple : glycopyrrolate) ou des deux (exemple : atropine).

#### B. Signes cliniques

Le délai d'apparition des signes cliniques varie d'une à quatre heures. L'intoxication est caractérisée par une encéphalopathie anti cholinergique ou atropinique. Elle associe :

- Des manifestations neuropsychiques avec une confusion, des hallucinations, un délire, une dysarthrie, une mydriase bilatérale symétrique, des tremblements accentués par les efforts, une agitation, et parfois des mouvements tonicocloniques ;
- Des signes neurovégétatifs comprenant une sécheresse des muqueuses, une rétention d'urine, une constipation et une tachycardie sinusale (21).

#### C. Exemple de médicaments en cause

Antidépresseurs polycycliques (sertraline), certains neuroleptiques, certains antihistaminiques (alimemazine, prometazine).

L'association à des troubles hémodynamiques ou des modifications ECG oriente vers une intoxication par antidépresseur tricyclique (22).

### 4.3.3 Syndrome adrénergique ou sympathicomimétique

#### A. Mécanisme d'action

Les effets sont différents en fonction de la stimulation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques ou  $\alpha$ - et  $\beta$ -adrénergiques. La stimulation de ces récepteurs entraîne une élévation du taux d'AMPc intracellulaire, se traduisant par une augmentation de l'influx calcique à travers les canaux calciques (effet inotrope positif) (21).

#### B. Signes cliniques

Il associe :

- Des signes neurovégétatifs, avec une agitation psychomotrice, une mydriase bilatérale, des sueurs, des tremblements et/ou des convulsions ;

## CHAPITRE I : Généralités sur les intoxications médicamenteuses

- Des signes cardiovasculaires, avec une tachycardie, une hypertension artérielle (pour les toxiques alpha-stimulants) ou une hypotension (pour les toxiques bêta-2-stimulants), des palpitations et/ou une douleur thoracique ;
- Des signes ECG avec une tachycardie sinusale, voire une arythmie ventriculaire ;
- Des signes métaboliques avec une hyperglycémie, une acidose lactique, une hypokaliémie de transfert, une hyperleucocytose et/ou une hypophosphorémie (22).

### C. Exemples des molécules en cause

Les molécules en cause appartiennent à la famille des psychostimulants : les xanthines (théophylline), le salbutamol, les amphétamines, l'éphédrine, la phényl-propanol-amine (21).

### 4.3.4 Syndrome sérotoninergique

#### A. Mécanisme d'action

Il existe 4 mécanismes principaux :

- Diminution de l'inactivation de la sérotonine (c'est le cas par exemple des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou du linezolid) ;
- Diminution de la recapture de la sérotonine (par exemple ISRS, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, antidépresseurs tricycliques, amphétamines, cocaïne, MDMA, tramadol) ;
- Augmentation de la libération de la sérotonine (amphétamines, lithium) ;
- Augmentation de la concentration des précurseurs de la sérotonine (L-tryptophane).

#### B. Signes cliniques

- Modification de l'état mental : angoisse, agitation, confusion, fièvre, désorientation, délirium, convulsions, coma ;
- Symptômes neuromusculaires ; rigidité, tremblements, nystagmus, myoclonies, ataxie, hyperreflexie, hypertonie (des membres inférieurs surtout) ;
- Instabilité du système nerveux autonome : hypertension, hypotension, tachycardie, tachypnée, hyperthermie, mydriase, transpiration abondante, diarrhée (23).

#### C. Exemples de médicaments en cause

- Les agents sérotoninergiques sont trouvés dans de nombreuses classes médicamenteuses : Les antidépresseurs dont, les tricycliques et les inhibiteurs de la MAO ;
- Les analgésiques opioïdes (la morphine) ;

- Association des IMAO (iproniazide) avec une substance modulant la concentration de la sérotonine comme le lithium.

### 4.3.5 Le syndrome malin des neuroleptiques :

#### A. Signes cliniques

- Pyrexie, hypertonie musculaire, changement d'état psychiatrique, dérèglement hémodynamique ;
- La caractéristique propre au syndrome malin des neuroleptiques c'est la présence d'une rigidité musculaire importante associée à une absence de reflexes ;
- Des caractéristiques au niveau des signes vitaux : hypertension, tachycardie, hyperthermie, et hyper salivation ;
- Modifications aux niveaux des paramètres biologiques : rhabdomyolyse, et un taux élevé des phosphokinases et transaminases sériques (24).

#### B. Exemples des médicaments en cause

- Les neuroleptiques de première génération : l'haloperidole en forme injectable retard ;
- Tous les antipsychotiques : clozapine, olanzapine, rispéridone, amisulpride, aripiprazole, quétiapine et palipéridone ;
- Les antagonistes dopaminergiques et notamment la levodopa , plus précisément après l'arrêt du traitement chez les patients parkinsoniens ;
- Les antidépresseurs : les antidépresseurs tricycliques sont les plus concernés.
- Le metoclopramide et la dompéridone, antiémétiques : il s'agit de cas isolés.ces médicaments sont des bloqueurs du système dopaminergique ;
- la prise de lithium : en association avec des médicaments antipsychotiques ou en surdose (25).

### 4.4 Syndrome stabilisant de membrane

#### A. Mécanisme d'action

L'effet stabilisant de membrane provoque une cardiotoxicité directe. Elle correspond au blocage des canaux sodiques avec :

- Inhibition du courant sodé entrant rapide de la phase 0 du potentiel d'action
- Inhibition du courant calcique entrant à la phase 2.

La résultante entraîne un effet chronotrope, inotrope et dromotrope négatif, également un effet bathmotrope et une vasoplégie par vasodilatation (21).

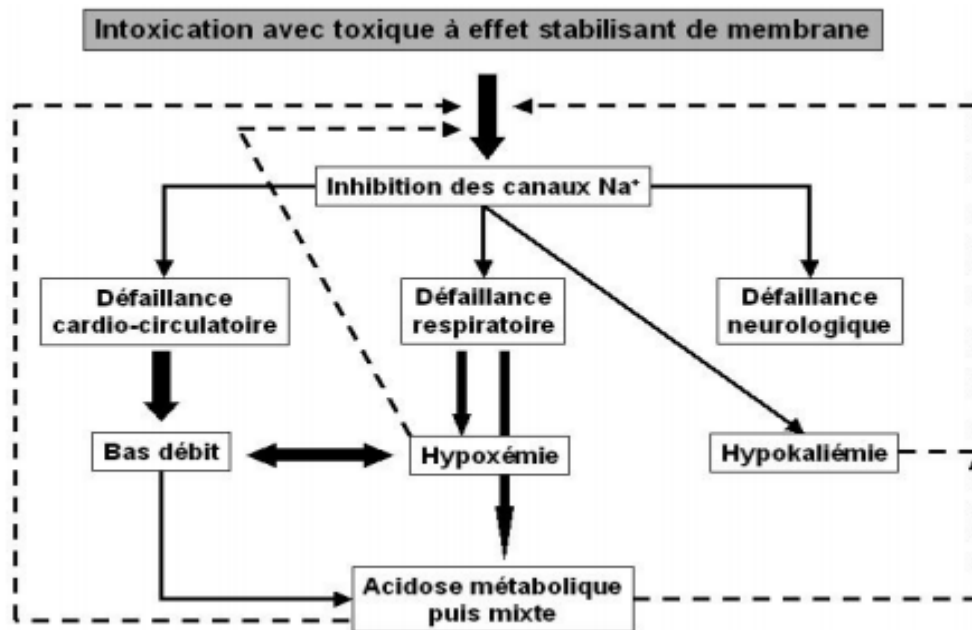


Figure 1 : mécanisme d'une intoxication avec un toxique à effet stabilisant de la membrane (26).

## B. Signes cliniques

- Signes ECG: aplatissement de l'onde T, allongement du QT, élargissement des QRS, syndrome de Brugada ;
- Complications cardiovasculaires : arythmie ventriculaire, bradycardie à QRS élargis, asystolie, hypotension, collapsus, choc ;
- Complications extracardiaques : coma, convulsions, hypokaliémie de transfert, acidose lactique, hypoxémie, hémorragie alvéolaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë (22).

## C. Exemples des médicaments en cause

**Tableau : 4 toxiques a effet stabilisant de membrane (20).**

Classe ou drogue	Médicaments DCI
Anti-arythmique classe I	Quinidine, lidocaine, flécaine
Antidépresseurs polycycliques	Amitriptyline, imipramine, clopramine ; dosulépine
$\beta$ –bloquants avec ESM	Propranolol, acébutolol,
Antiépileptiques	Carbamazépine
Neuroleptiques (phénothiazine)	Thioridazine
Analgésique morphinique mineurs	Dextropropoxyphéne

## 4.5 Autres syndromes

### 4.5.1 Syndrome d'hyperthermie maligne

L'hyperthermie maligne est une élévation de la température corporelle mettant en jeu le pronostic vital habituellement due à une réponse hypermétabolique consécutive à l'utilisation simultanée ou isolée d'un myorelaxant dépolarisant ou, d'un puissant anesthésique général volatil inhalé (27).

#### A. Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action est lié à une libération du calcium dans le réticulum sarcoplasmique du muscle strié qui provoque une contraction musculaire permanente et une augmentation de la température corporelle (la théorie périphérique). Le blocage des récepteurs D2 pré et postsynaptique stimule le système cholinergique et induit un syndrome extrapyramidal (la théorie centrale) (28).

### **B. Signes cliniques**

- Hyperthermie, sueurs, troubles neurovégétatifs,
- Troubles de conscience, hypertonie généralisée, hyperréflexieostéotendineuse, convulsions,
- Rhabdomyolyse, élévation de CPK,
- Déshydratation, oligurie, insuffisance rénale aigue,
- Instabilité hémodynamique.

### **C. Exemples de médicaments en cause**

Neuroleptiques (syndrome malin des neuroleptiques), psychostimulants sérotoninergiques (amphétamines, ISRS) (29).

## **4.5.2 Troubles de la thermorégulation**

### **A. Mécanisme d'action**

L'hypothermie est due à une perte de la thermorégulation centrale associée à une exposition à un environnement froid et est surtout observée au cours des intoxications par les psychotropes et l'alcool. Elle traduit souvent une découverte tardive d'un coma toxique (30).

### **B. Exemples de médicaments en cause**

L'hyperthermie est observée au cours des intoxications par les salicylés (chez l'enfant), les anticholinergiques, la cocaïne, les amphétamines et l'ecstasy. Elle est un des critères de gravité du syndrome malin aux neuroleptiques et du syndrome sérotoninergique (31).

## **4.5.3 Atteintes hépatiques**

Hépatite cytolytique : intoxications par paracétamol (32).

## CHAPITRE I : Généralités sur les intoxications médicamenteuses

### 4.5.4 Atteintes hématologiques

Le tableau ci-dessous illustre les principaux médicaments toxiques sur les cellules sanguines.

**Tableau : 5 Médicaments hématotoxiques (33)**

A. Symptomes	Exemples des médicaments en cause
Anémie	isoniazide, chloramphénicol , AINS
Hémolyse par mécanisme immunologique	Pénicilline, céphalosporine (HS type 2) méthyl-dopa (mécanisme auto-immun)
Hémolyse par complexe immun	Quinine, quinidine.
Hémolyse par stress oxydatif	Sulfazalazine, promaquine (si déficit en G6PD)
Pseudoneutropénie	Glucocorticoïdes, clozapine, triclopidine, chimiothérapies..
Inhibition de l'agrégation plaquettaire	Salicylés, ticarcilline, pipéracilline

### 4.5.5 Atteinte rénale :

La majorité des médicaments peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë s'ils sont ingérés en quantité toxique. De même, toute insuffisance rénale aiguë peut aussi devenir chronique si l'on n'intervient pas à temps (34).

**Tableau : liste des médicaments toxiques sur les reins**

Atteinte	Mécanisme	Molécules en cause
<b>Insuffisance rénale aiguë</b>	Par atteinte directe des tubules rénaux	Aminosides
	Par diminution de l'irrigation rénale	Aspirine, cyclosporine
	néphrite interstitielle aiguë	
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	néphrite interstitielle chronique	AINS
	Nécrose papillaire	

## **CHPITRE II : DEMARCHE DIAGNOSTIQUE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES INTOXICATIONS MEDICAMENTEUSES AIGUES ET LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.**



## CHPITRE II : Démarche diagnostique clinique et biologique des intoxications médicamenteuses aiguës et la prise en charge thérapeutique

### 1 Diagnostic d'une intoxication médicamenteuse aiguë aux urgences

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 des syndromes toxiques (anticholinergique, effet stabilisant de membrane, sérotoninergique...), qui permettront d'orienter les examens complémentaires. Parmi ceux-ci, le bilan biologique (ionogramme, gazométrie, hémostase, numération, marqueurs de la fonction hépatique et rénale) prime toujours sur l'analyse toxicologique (35).

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 :

- Confirmer ou non l'hypothèse toxique ;
- Evaluer la gravité de l'intoxication ;
- Surveiller l'efficacité du traitement (réalisation d'une toxicocinétique) (35).

#### 1.1 Évaluer la gravité de la situation clinique

Des gestes de première urgence peuvent s'imposer devant une détresse respiratoire aiguë, des convulsions, un collapsus cardiovasculaire, voire un arrêt cardiorespiratoire. L'examen clinique complet note l'aspect de l'intoxiqué, son état de conscience, sa fréquence respiratoire, ses constantes hémodynamiques et sa température. L'électrocardiogramme fait partie intégrante de l'examen clinique initial d'un patient intoxiqué (36).

#### 1.1 Anamnèse

Le plus souvent, le diagnostic d'intoxication découle de l'interrogatoire du patient. Les difficultés d'identification du toxique se posent donc essentiellement chez les patients comateux. Toutefois, le praticien doit savoir que les informations obtenues par le patient ne sont pas toujours fiables. En effet, le patient peut ne pas connaître précisément les toxiques ingérés ou être sous l'effet de l'alcool ou d'un toxique psychotrope au moment de l'intoxication ou de l'interrogatoire, risquant d'altérer son propos. Enfin, certains patients peuvent cacher volontairement certaines informations. Cependant, cette attitude est exceptionnelle, sauf, peut-être, dans le cas des patients consommateurs de toxiques illicites (36).

Le but de l'anamnèse est de :

- S'informer du toxique et de ses risques :

## CHPITRE II : Démarche diagnostique clinique et biologique des intoxications médicamenteuses aiguës et la prise en charge thérapeutique

L'interrogatoire du patient ou de ses proches, la recherche de l'ensemble des prescriptions récentes, l'inventaire des médicaments disponibles et la recherche d'emballages vides constituent une première démarche étiologique (37).

- Interroger le patient sur les circonstances de l'intoxication :
  - ✓ Identifier l'ensemble des substances ingérées, injectées ou inhalées, les intoxications étant le plus souvent poly médicamenteuses ;
  - ✓ Déterminer la dose supposée à laquelle le patient est exposé pour chacune des substances ;
  - ✓ Indiquer les modalités d'administration ;
  - ✓ Noter l'heure de la prise et donc le délai entre l'intoxication et la prise en charge (32).
  - ✓ Préciser les antécédents du patient, en particulier les antécédents d'asthme, d'allergie, de pathologie cardiovasculaire, de troubles psychiatriques, d'alcoolisme, de toxicomanie, d'hépatite, de traumatisme crânien, et de tentative de suicide.

### 1.2 Recherche d'un toxidrome (cf. infra syndromes toxiques)

Tous les organes et toutes les fonctions peuvent être atteints (Les principaux toxidromes ont été détaillés dans le chapitre I-4)

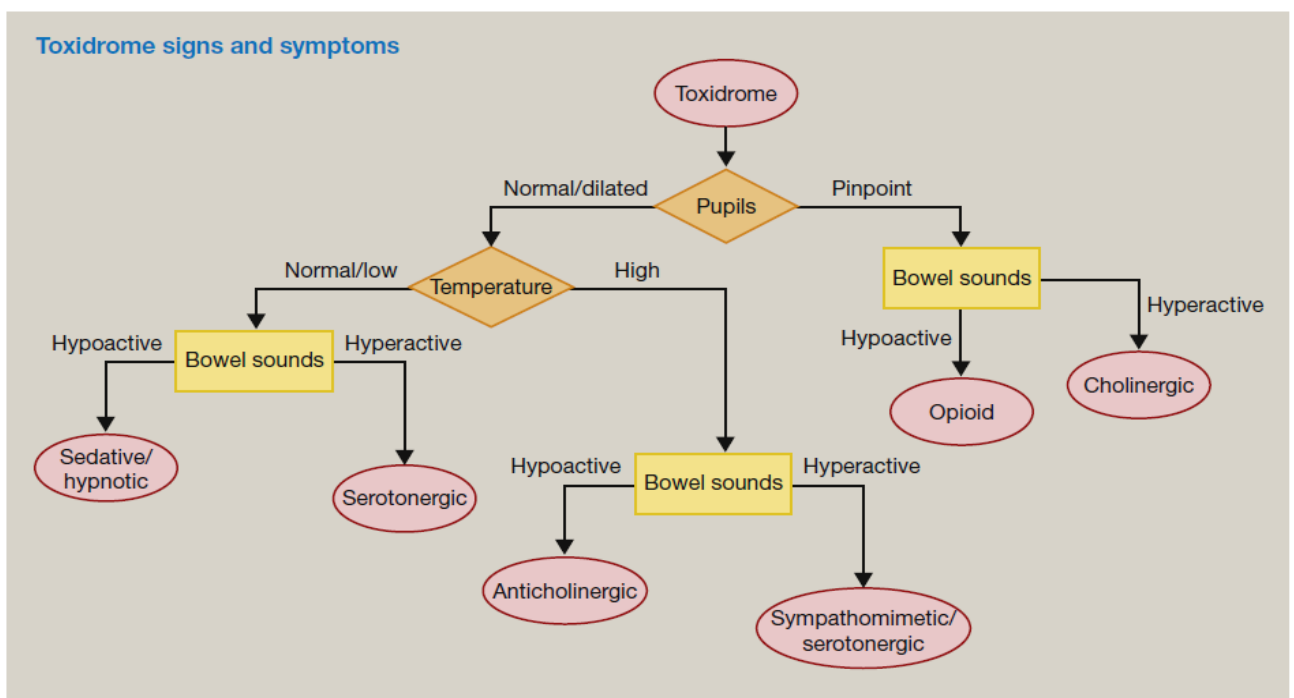


Figure 2 : les principaux syndromes (38)

- ✓ Troubles neurologiques centraux et atteintes du système nerveux autonome ;
- ✓ Troubles respiratoires ;
- ✓ Troubles cardio-circulatoires ;
- ✓ Troubles de la thermorégulation ;
- ✓ Troubles digestifs ;
- ✓ Atteintes hépatiques ;

## CHPITRE II : Démarche diagnostique clinique et biologique des intoxications médicamenteuses aiguës et la prise en charge thérapeutique

- ✓ Atteintes rénales ;
- ✓ Atteintes cutanéomuqueuses et oculaires ;
- ✓ Atteintes musculaires ;
- ✓ Troubles de la coagulation et de l'hématopoïèse ;

### 1.3 Examens biologiques

**Tableau : 6 Principaux biomarqueurs biologique d'une intoxication aiguës médicamenteuse (33).**

Biomarqueurs	Exemple de toxique
Ammoniémie	Acide valproïque
ASAT,ALAT	Paracétamol, Acide valproïque
Gazométrie (dépression respiratoire)	Opiacés (hypoventilation alvéolaire)
Gazométrie artérielle(acidose métabolique)	Salicylés, metformine
TP ↘ INR↗	Paracétamol, Acide valproïque
Kaliémie	Chloroquine ↗ digitaliques ↘ théophylline ↘ insuline ↘

### 1.4 Examens non biologiques

#### 1.4.1 Électrocardiogramme

Sa réalisation doit être systématique, certaines perturbations électrocardiographiques sont évocatrices d'intoxications très spécifiques et sont souvent un reflet précis de la toxicité et de la gravité (tableau 07) (32).

**Tableau 7 : Anomalies électriques observées au cours des intoxications médicamenteuses.**

Anomalie électrique	Toxidrome
Tachycardie	Syndrome atropinique, syndrome adrénergique
Bradycardie	Effet stabilisant de membrane ; syndrome opioïde
Troubles du rythme ventriculaire	Syndrome adrénergique, Effet stabilisant de membrane
Troubles de la conduction auriculoventriculaire	Effet stabilisant de membrane
Troubles de la conduction intraventriculaire	Effet stabilisant de membrane
Elargissement de l'intervalle QT et torsade de pointe	ESM

#### 1.4.2 Examens radiologiques

Il n'existe pas d'anomalie spécifique d'une intoxication (39).

#### 1.4.3 Électroencéphalogramme (EEG)

Aucune anomalie n'est vraiment spécifique de tel ou tel toxique.

## **CHPITRE II : Démarche diagnostique clinique et biologique des intoxications médicamenteuses aiguës et la prise en charge thérapeutique**

Il est hautement souhaitable en cas de convulsions et d'état de mal convulsif afin de confirmer l'arrêt de toute activité électrique paroxystique.

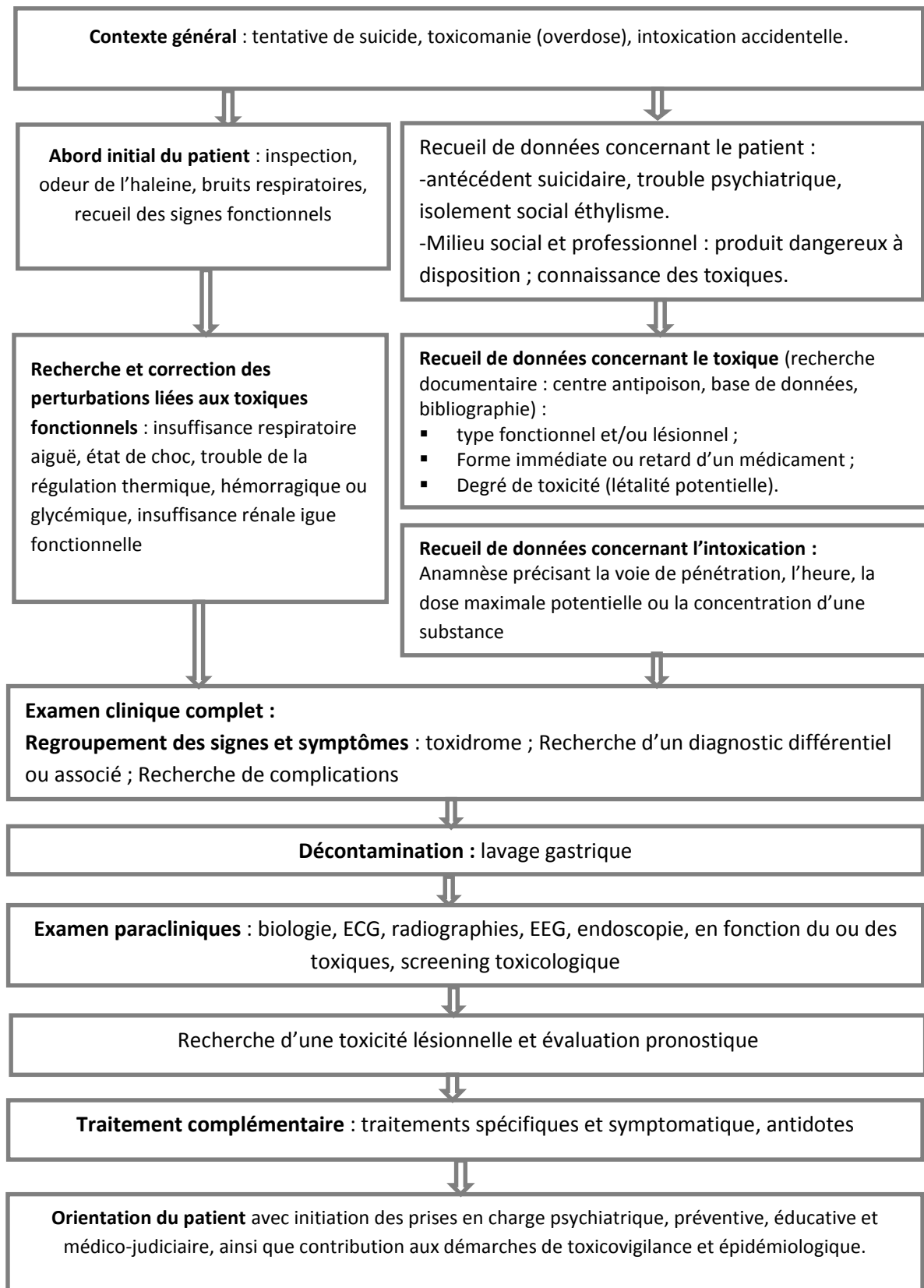
Un état de mort apparente avec un EEG nul (plat) doit faire évoquer ou éliminer une intoxication par l'alcool éthylique, barbituriques, méprobamate, chloralose (39).

### **1.4.4 Endoscopie digestive**

En cas d'ingestion des produits corrosifs (toxiques lésionnels), elle permet de faire le diagnostic des lésions et de fixer la conduite thérapeutique (39).

## CHPITRE II : Démarche diagnostique clinique et biologique des intoxications médicamenteuses aiguës et la prise en charge thérapeutique

Figure 3 : Démarche diagnostic d'une intoxication médicamenteuse aiguë aux urgences.



## CHPITRE II : Démarche diagnostique clinique et biologique des intoxications médicamenteuses aiguës et la prise en charge thérapeutique

### 1.5 La prise en charge thérapeutique des intoxications

Face à une intoxication médicamenteuse, le médecin doit intervenir le plus rapidement possible afin de diminuer la gravité.

Cette intervention consiste à :

- Vérifier, améliorer et restaurer les fonctions vitales de l'organisme ;
- Neutraliser la toxicité ;
- Diminuer l'absorption des toxiques : c'est-à-dire son passage en systémique ;
- Faciliter l'élimination du toxique (40).

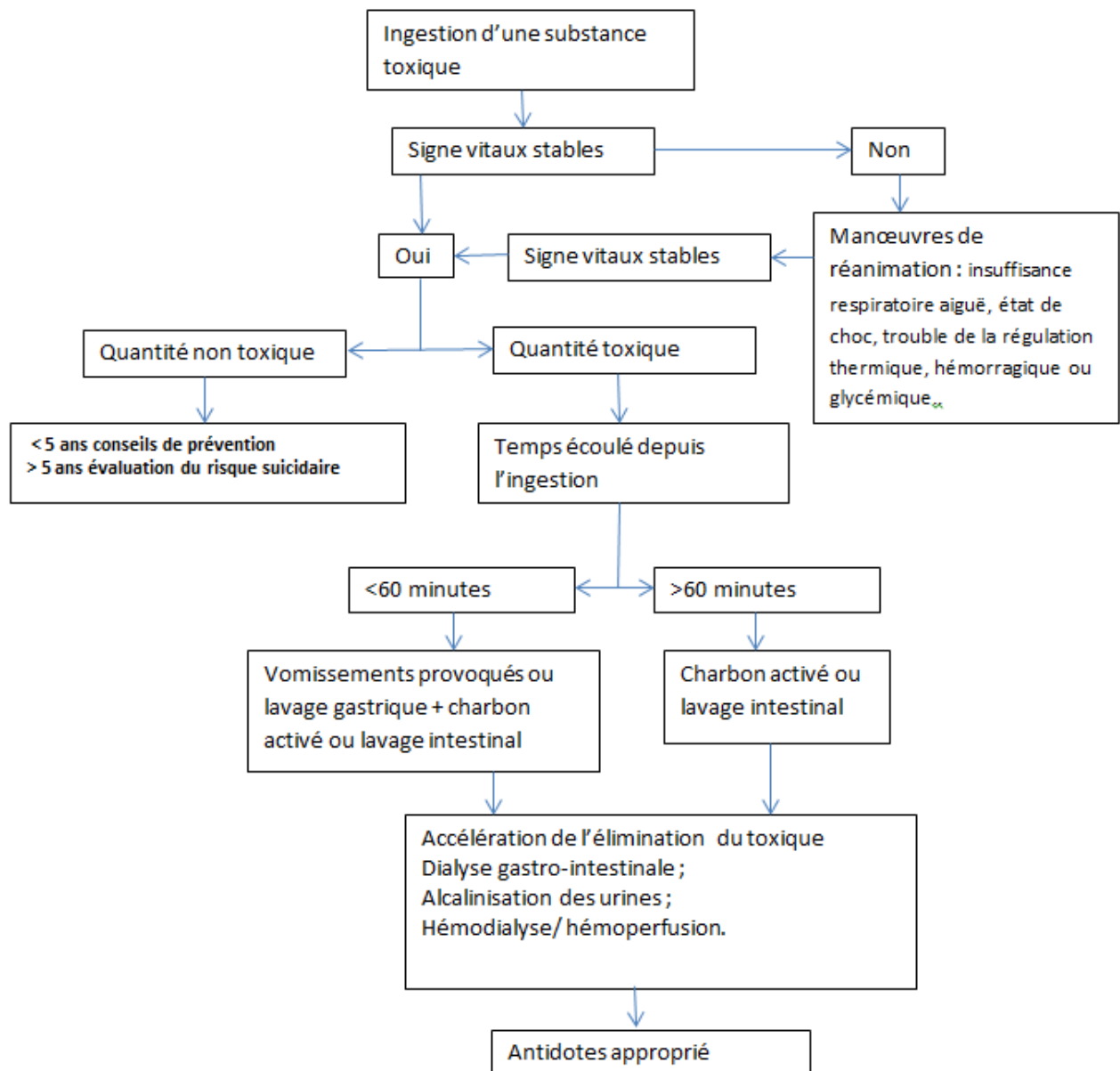


Figure 4 : Prise en charge thérapeutique d'une intoxication médicamenteuse aiguë (41) (42) (43).

### **CHPITRE III : DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ANALYTIQUE D'UNE INTOXICATION MEDICAMENTEUSE AIGUE.**

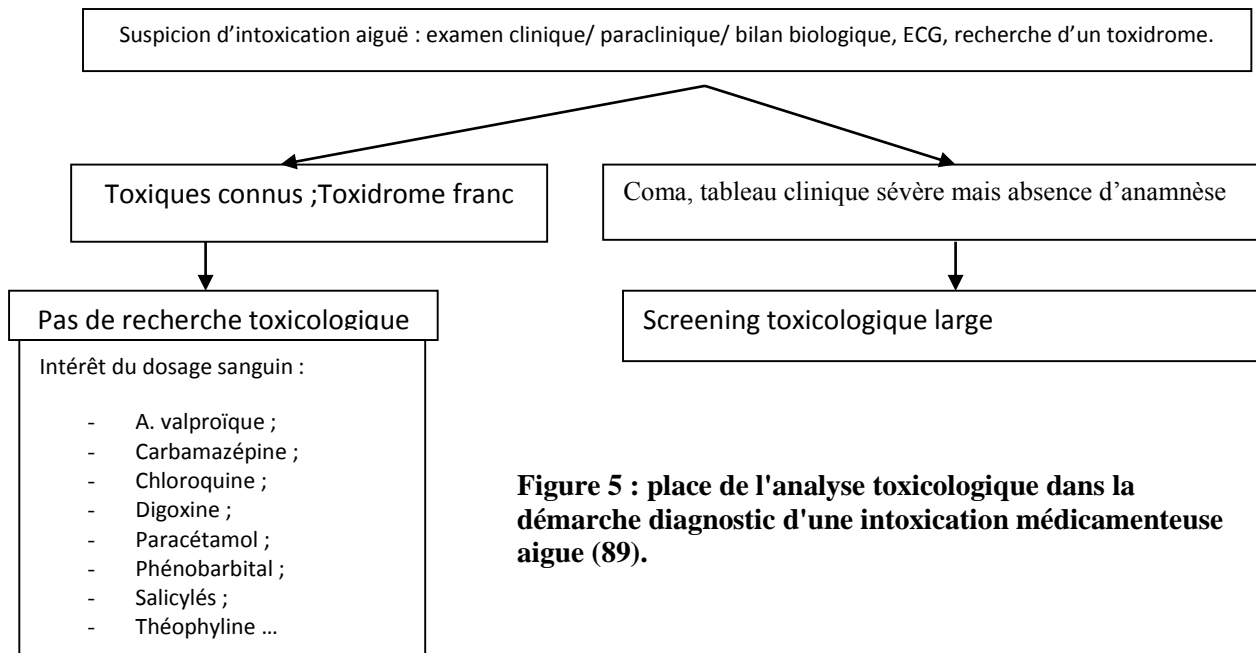


## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

La prescription d'une analyse toxicologique interviendra, en urgence, ou a posteriori, dans le cadre d'une stratégie analytique fondée sur trois phases qui sont : L'examen clinique, la toxicologie d'urgence, et éventuellement l'analyse toxicologique spécialisée ; Qui doivent être pratiquées consécutivement, tout en restant complémentaire (35) (44).

1. Les techniques de dépistage sont réalisées en première intention par immunochimie et permettent de détecter la présence de molécules ou famille de molécules. Ces techniques ont l'avantage d'être rapides mais leurs performances analytiques doivent être considérées en fonction de leur sensibilité et de leur spécificité (possibles réactions croisées).
2. Les méthodes séparatives associées à des outils de détection (spectres UV, spectres de masse) sont le complément indispensable à l'identification des molécules responsables de l'intoxication.
3. En dernière étape, l'analyse quantitative du produit toxique identifié peut faire appel à une méthode immunologique ou chromatographique (45).

La Société de toxicologie clinique (STC) a proposé une liste restreinte de molécules pouvant être dosées en urgence dans le sang, pour lesquelles une relation effet-concentration a été décrite en lien avec le pronostic (44) figure (5).



**Figure 5 : place de l'analyse toxicologique dans la démarche diagnostic d'une intoxication médicamenteuse aiguë (89).**

## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aigue

### 1 La phase pré-analytique

Un dialogue entre le clinicien et le biologiste est indispensable, notamment pour établir une liste d'examen toxicologiques à effectuer en urgence ; de même, il est souhaitable, lors de la demande d'examen de toxicologie que le médecin communique avec le biologiste sur la situation clinique du patient, les produits suspects ingérés, le traitement habituel du patient et celui mis en place dans sa prise en charge actuelle (46).

Cet aspect est, par ailleurs, réglementé par le Guide de Bonne Exécution des Analyses de Biologie Médicale (G.B.E.A.) qui spécifie que " Les échantillons doivent, dans toute la mesure du possible, être associés à une "fiche de suivi médical" comportant tous les renseignements nécessaires à la bonne exécution des analyses et à l'interprétation des résultats. Un "modèle type" de cette fiche figure en annexe (fiche de renseignement) (47).

Le clinicien doit mentionner dans cette fiche des renseignements concernant :

L'échantillon :

- Nature : sang, urine, autre
- Date et heure du prélèvement
- Contexte :
  - Type de l'intoxication ;
  - Date et heure suspectées de l'intoxication ;
  - Médicaments et/ou toxiques en cause et quantité ;
  - Traitements médicamenteux habituels ;
  - Thérapeutique mise en œuvre.
- Etat clinique du patient : coma (score de Glasgow), convulsions, agitation, ...
- Anomalies biologiques éventuelles (48).

Ces renseignements, lorsqu'ils sont disponibles, sont très importants et permettent de décider des priorités de l'analyse et d'orienter la recherche et le choix des milieux biologiques (49).

#### 1.1 Le prélèvement

L'analyse toxicologique est basée sur :

- ✓ Des échantillons biologiques de qualité ;
- ✓ Un personnel suffisant et compétent ;
- ✓ Des équipements analytiques performants et coûteux ;
- ✓ Une interprétation rigoureuse des résultats (50).

## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

Dès le début de la chaîne de l'analyse, il apparaît évident que la qualité du prélèvement va conditionner celle des résultats. Dans le cadre de l'optimisation des échantillons biologiques, il y a lieu de considérer :

- La nature des échantillons à prélever ;
- Le délai de leur acheminement au laboratoire ;
- Les modalités de leur conservation sur site ;
- Les informations indispensables avec la demande (50).

Il s'agit d'un point extrêmement important. En effet, la qualité de la réponse analytique est étroitement liée à la qualité des prélèvements. Il est judicieux de prélever dès l'admission une quantité suffisante d'échantillons pour la constitution d'une sérothèque ou urothèque qui pourra être utilisée a posteriori pour l'identification exacte du produit ou une compréhension plus fine de l'intoxication. Il faut toujours disposer du bon prélèvement au bon moment. Afin d'éviter des résultats faussement négatifs. Ces prélèvements doivent comporter au minimum du sang et des urines. Le délai de transmission des prélèvements vers la structure de biologie doit également être aussi bref que possible (50) (45).

### 1.1.1 Le sang

Ce milieu présente une importance capitale dans le cadre de l'analyse toxicologique en urgence car il existe le plus souvent une corrélation entre la concentration sanguine et les effets cliniques d'un xénobiotique. Ce qui permet d'apprécier, dans la majorité des cas, la gravité de l'intoxication (51).

Le prélèvement sanguin se fait dans un tube sec ou en présence d'un anticoagulant (héparine), la quantité du sang nécessaire est de 5 à 10 ml (52).

### 1.1.2 Les urines

Prélèvement universel, l'urine est, au même titre que le sang, un prélèvement de base en toxicologie.

L'analyse urinaire peut intervenir en complément des investigations réalisées dans le sang, en particulier lorsque ces dernières sont négatives ou qu'elles ne permettent pas d'expliquer la symptomatologie clinique présentée par le malade. L'analyse urinaire peut s'avérer déterminante, même indiquée en première intention, pour l'immuno-analyse et les techniques chromatographiques séparatives utilisées dans un contexte de dépistage avec une sensibilité insuffisante lorsqu'elles sont appliquées sur sang. Ce qui procure une identification facile et rapide de ou des toxiques en cause (51) (50).

## **CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë**

En cas de l'utilisation des techniques chromatographiques, l'identification est plus pratique en présence de métabolites dans l'échantillon (52).

Prélèvement sur flacon ou tube sec (en pratique, utilisation de flacon de type ECBU) ; Volume de l'échantillon : 50 ml (53).

### **1.1.3 Le liquide de lavage gastrique**

Le volume du liquide doit être au minimum 20ml sans aucun conservateur.

Avant de commencer l'analyse, il est indispensable d'effectuer une homogénéisation suivie soit d'une filtration ou bien d'une centrifugation du liquide.

L'odeur de ce dernier peut nous orienter vers certains toxiques.

Ce type de prélèvement peut être contaminé par l'émétine si le patient est traité par le sirop d'ipéca. Pour avoir un liquide concentré en toxique, il sera préférable de recueillir le produit du premier lavage (52).

### **1.1.4 Autres**

D'autres prélèvements peuvent être effectués, exemple : le prélèvement d'une mèche de cheveux ou autres phanères peuvent être demandés dans le cas d'admission tardive, ces types de prélèvements peuvent offrir une plus grande probabilité d'identification à distance ; Des tests pour diagnostic rapide des drogues sont aussi disponibles sur la salive (35).

## **1.2 Transport et conservation de l'échantillon**

Une étiquette indiquant le nom complet du patient, la date et l'heure de prélèvement, et la nature de l'échantillon doit être sur chaque échantillon envoyé (52).

Tous les échantillons biologiques doivent être conservés à 4°C jusqu'à leur analyse (52).

## **1.3 L'enregistrement**

Enregistrer le nom du patient, la date, le nombre et la nature des échantillons, il est préférable d'attribuer un numéro d'identification à chaque échantillon et utiliser ce numéro pour toutes les épreuves effectuées sur lui (52).

# CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

## 2 La phase analytique : Le screening toxicologique

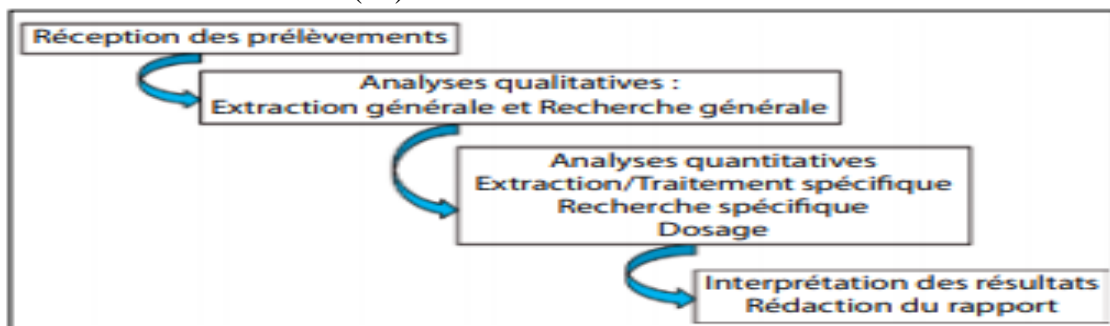
Le screening toxicologique peut être défini comme étant une analyse chimique, logique et systématique, à la recherche de substances toxiques dont la présence n'est pas confirmée et dont l'identité n'est pas connue. Il est aussi le point de départ d'une analyse quantitative ciblée (49).

Indiqué en premier temps pour la recherche dans les milieux biologiques des substances toxiques :

- Dont la présence n'est pas confirmée
- Dont l'identité n'est pas connue par :
  - ✓ Manque d'indices d'orientation ou
  - ✓ Lorsque la symptomatologie est discordante avec le toxique suspecté (49).

Ces étapes sont :

- La préparation des échantillons afin de les rendre compatibles avec le système analytique.
- La détection des toxiques en combinant des tests de dépistage relativement non spécifiques (universels) avec des techniques de confirmation très spécifiques et sensibles.
- L'identification des toxiques retrouvés directement ou après comparaison à des substances de référence (49).



**Figure 6** Etapes d'une analyse toxicologique systématique (49) (54).

Actuellement, pratiquement tous les toxiques peuvent être identifiés et quantifiés. Du fait de contraintes économiques, le choix de telles analyses toxicologiques devra être pertinent et motivé (54).

## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

Actuellement, nous avons 2 types d'analyses :

### ➤ Analyses qualitatives

Les méthodes spectrophotométriques et immunologiques sont des méthodes de dépistage au champ d'application limité et dont l'intérêt est d'apporter rapidement une orientation sur l'origine de l'intoxication (pesticides, médicaments, substances illicites, ...) (45).

Les méthodes séparatives associées à des outils de détection (spectres UV, spectres de masse) sont le complément indispensable à l'identification des molécules responsables de l'intoxication (45).

Il existe également des méthodes colorimétriques moins spécifiques et des méthodes enzymatiques permettant une première réponse rapide face à une intoxication aiguë (45).

### ➤ Analyses quantitatives

L'analyse quantitative du produit toxique identifié peut faire appel à une méthode immunologique (paracetamol, digoxine...) ou chromatographique (méprobamate, colchicine, ...) (45).

Le « screening » toxicologique associe généralement plusieurs méthodes de dépistage et de dosage. La méthode qui permet de tout détecter, rapidement et pour un faible coût n'existe pas encore (54).

Le choix dépend des caractéristiques en termes de spécificité, sensibilité, rapidité et facilité de mise en œuvre de chaque technique. Il convient d'identifier toutes ces méthodes avec leurs avantages et leurs limites pour les intégrer dans une stratégie locale performante (45).

## 2.1 Méthodes analytiques de dépistage et/ou de confirmation

### 2.1.1 Méthodes colorimétriques, photométriques et enzymatiques

Ce groupe de méthodologies se place dans un contexte d'urgence (rapide et facile) et ne nécessite pas d'investissement spécifique en matériel. Mais présentent l'inconvénient d'être peu spécifique (45).

#### A. Méthodes colorimétriques

Les tests colorimétriques sont considérés comme le premier outil d'identification toxicologique présomptive utilisé par les toxicologues et les analystes afin d'identifier des médicaments et des poisons lorsqu'une réaction chimique donne des produits colorés (55).

## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

Ces tests restent populaires pour de nombreuses raisons :

- Ils sont simples à réaliser,
- Une utilisation minimale de réactifs;
- Peu coûteux et donnent des résultats qui peuvent être constatés par l'œil nu.
- Leur utilisation est beaucoup plus intéressante en particulier dans les pays en développement où les installations de laboratoire ont tendance à être très limitée (55).

Dans de nombreux cas, ils peuvent également être utilisés parallèlement avec la Chromatographie sur couche mince (CCM), les réactifs sont appliqués par pulvérisation ou par trempage (55).

Mais :

- Les couleurs émises par les tests colorimétriques ne peuvent pas être décrites avec précision. elles peuvent varier selon l'intensité, la teinture ou la concentration des composés dans les échantillons et selon aussi la présence de substances étrangères ;
- Certains des complexes formés sont instables, les colorations changent ou sont fugace ou fondent dans le temps.

Les tests colorimétriques sont uniquement une indication de la présence d'un composé ou d'une classe de composés, et doivent être confirmés par des méthodes plus spécifiques (55).

**Tableau 8 : Exemples de quelques réactions colorimétriques.**

Réactifs	Substances à révéler	Couleur obtenue
Trinder	Salicylate	Pourpre
Forrest	Phénothiazines	rouge, rose, orange, bleu ou violet
	Dibenzazepine	Bleu
Nitrate d'argent ammoniacal	L'ethchlorvynol, ethenylestradiol.	Précipité blanc qui devient jaune lors du chauffage
	Carbidopa	Miroir argenté au chauffage
Disulfure de carbone	Dithiocarbamate	Couleur brune
Sulfate de cuivre	Sulfonamide	Vert
Diazocopulation	Aminonitrothiazol	Violet
Réactif de Dille-Koppanyi modifié	Barbituriques	Violet clair (bleu-violet)

### B. Méthodes enzymatique

## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aigue

Ces méthodes consistent à faire agir une enzyme sur la molécule. On mesure la quantité de produit résultat de la réaction enzymatique au bout d'un laps de temps déterminé (54).

Exemple : le dosage de cholinestérase plasmatique comme indicateur biologique indirect de toxicité des organophosphorés permet une réponse en urgence (45).

### C. Méthodes immunochimiques

Le constituant à identifier et à doser joue le rôle d'antigène (Ag). La méthode consiste à ajouter un anticorps (Ac) dédié à la reconnaissance de cet Ag

Toutes les techniques immunochimiques utilisent:

- Un Ac spécifique de la molécule à doser ;
- Une forme marquée de la molécule à doser.

Cette réaction peut se dérouler soit en phase homogène sans étape de séparation comme "Enzyme Multiplied Immunoassay Technique" (EMIT) ou en phase hétérogène comme "Radio ImmunoAssay" (RIA). C'est des méthodes rapides, sans préparation d'échantillon et automatisables, ont des sensibilités et spécificités variables, un coût élevé avec existence de réactions croisées (56) (54).

De nouveaux tests immunologiques, dédiés au dépistage urinaire à usage unique sur support solide, automatisable et rapide;

Leur interprétation nécessite de connaître les limites de ce type d'analyse :

- ✓ 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 ; exemple : phénothiazines avec le dépistage des antidépresseurs tricycliques ;
- ✓ 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 que la buprénorphine, le propoxyphène, ou le tramadol, par exemple (35).

## **CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë**

### **2.2 Méthodes séparatives**

La chromatographie est une technique permettant de séparer et d'analyser les constituants d'un mélange en le faisant circuler à travers un milieu fixe inerte à l'aide d'un solvant mobile qui l'entraîne. Chaque constituant adopte une vitesse de migration qui lui est propre en fonction de sa solubilité dans la phase mobile et de son affinité pour la phase fixe qui tend à le retenir (57).

On peut définir deux grands types de techniques chromatographiques selon la nature de leur phase mobile:

- La chromatographie en phase gazeuse (C.P.G.) ;
- La chromatographie en phase liquide (C.L.).

Selon la mise en œuvre pratique de la méthode on distinguera dans cette dernière:

- La chromatographie de surface sur papier ou sur couche mince (C.C.M)
- La chromatographie sur colonne basse pression ou haute pression encore appelée Chromatographie Liquide Haute Performance (C.L.H.P.) (57).

Ces méthodes sont toujours couplées à des méthodes de révélations.

#### **2.2.1 La chromatographie de surface sur papier ou sur couche mince (C.C.M)**

Les progrès réalisés dans le domaine des matériaux adsorbants, de l'instrumentation, de la quantification et des possibilités de détection ont conduit à une renaissance de la chromatographie sur couche mince.

La CCM ne constitue pas uniquement une alternative économique, il s'agit d'une méthode pratique, rapide et fiable qui ne nécessite pas de préparations d'échantillons très complexes.

Elle est utilisée pour le « screening » en toxicologie clinique, en médecine légale et en pharmacognosie.

Elle joue un rôle important dans le contrôle des produits pharmaceutiques (identification, pureté, stabilité, dosage) et des produits alimentaires (recherche d'impuretés toxiques) (58).

#### **A. Principe de la CCM**

Dans toute méthode chromatographique, les séparations sont fondées sur la distribution des solutés entre deux phases non miscibles, une fixe dite phase stationnaire, l'autre en mouvement dite phase mobile.

- La phase stationnaire: constituée d'un matériau approprié, est déposée en une couche mince et uniforme sur un support constitué par une plaque de verre, de métal ou de plastique.

## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

- La phase mobile: se déplace par capillarité à travers la phase stationnaire entraînant à des vitesses différentes les constituants à séparer.

Au cours de leur migration (développement) les solutés (solutions d'analytes) entraînés par la phase mobile à travers la phase stationnaire vont se déplacer en fonction de leurs affinités pour chacune des deux phases (52).

La séparation des composants individuels présents dans le mélange d'échantillons dépend/ de l'affinité relative du composant individuel avec la phase stationnaire et la phase mobile :

- Si l'affinité du composant présent dans l'échantillon est élevée avec la phase mobile ce composant se déplace rapidement et parcourt une surface de la phase stationnaire élevée.
- Par contre, si l'affinité du composant présent dans l'échantillon est plus élevée avec la phase stationnaire qu'avec la phase mobile, cette substance sera retenue par la phase stationnaire et la distance parcourue sera faible.

La séparation repose sur les mécanismes d'adsorption, de partage ou d'échange d'ions.

### B. Les constituants d'une CCM

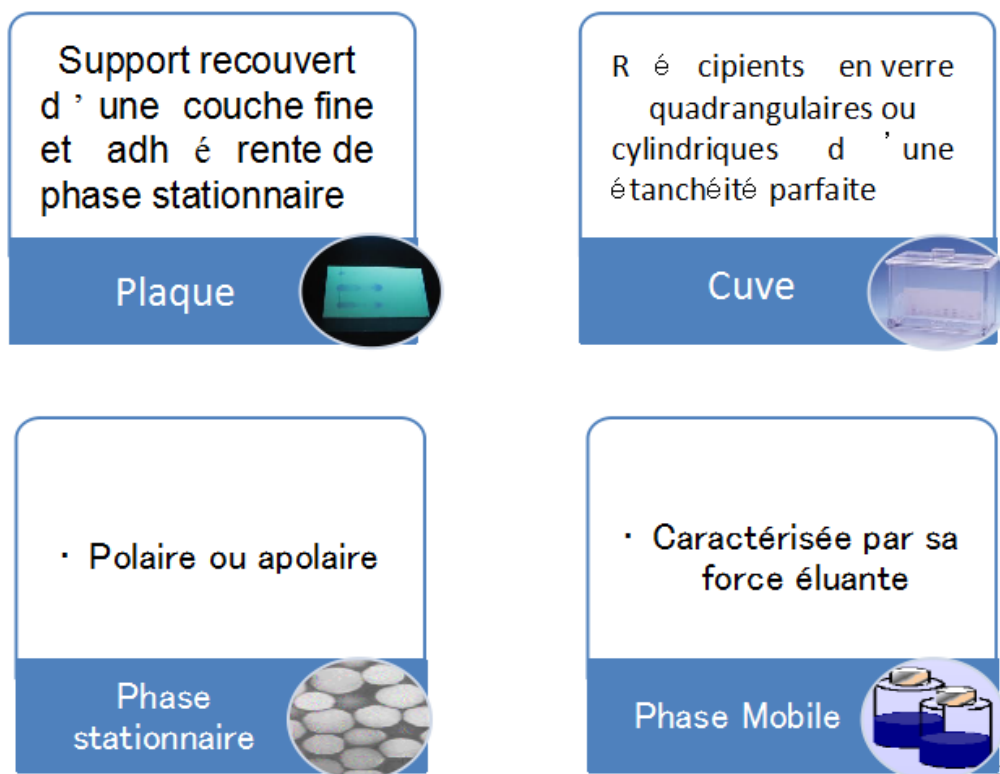


Figure 7 : Les éléments nécessaires pour mettre en place la chromatographie sur couche mince (59).

#### 1) La plaque :

Support lisse, inerte, rigide ou souple (verre, plastique ou aluminium) recouvert d'une couche fine et adhérente de phase stationnaire.

## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

L'adhérence de la phase stationnaire sur le support est assurée par un liant organique (amidon) ou minéral (sulfate de calcium hydraté) ajouté dans des proportions de 1 à 15% à la phase stationnaire en cours de fabrication.

La plaque de CCM peut avoir différentes dimensions:

5 x 5 / 10 x 20 / 20 x 20.

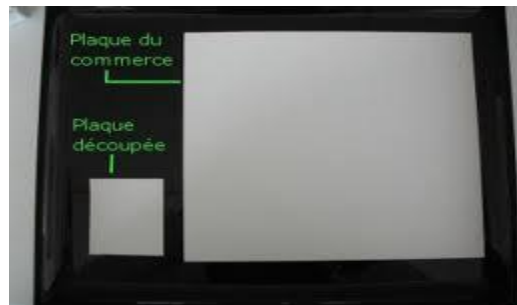


Figure 8 : Plaque de CCM (60).

### 2) Les phases stationnaires :

Les adsorbants traditionnellement utilisés en CCM sont :

- La silice ;
- L'alumine ;
- Le Kieselguhr ;
- La cellulose ;
- Le polyamide.

Les adsorbants doivent être insolubles dans le solvant et chimiquement inertes vis-à-vis du solvant et des solutés.

Leur granulométrie varie entre 5 et 100  $\mu\text{m}$  et leur surface spécifique de 50 à 1000  $\text{m}^2/\text{g}$ .

L'activité d'un adsorbant dépend de sa nature et de sa teneur en eau.

La capacité d'adsorption peut être :

- Faible (carbonate de calcium...)
- Forte (silice, alumine, charbon ...)

La polarité peut être

- Faible (charbon...)
- Forte (silice  $\text{SiO}_2$ , utilisée sous forme hydratée : gel de silice, qui présente des fonctions "silanol" :  $\text{Si-OH}$ , alumine  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot n \text{H}_2\text{O}$ ...) (5).

## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

Les couches minces utilisées actuellement font l'objet des tableaux ci – après.

**Tableau : 8 Phase stationnaires non greffées (5).**

Type de phase	Principe de rétention	Domaine d'application
<b>Gel de Silice</b>	Adsorption	Substances apolaires ou peu polaires
<b>Gel d' alumine</b>	Adsorption Partage	Composés basiques
<b>Terre siliceuse de Diatomée (Kieselguhr)</b>	Adsorption Partage	Substances polaires
<b>Cellulose</b>	Partage	Molécules polaires (sucres, A.A)
<b>Polyamide 6 ou 11</b>	Partage	Phénols, Flavonoïdes

Le gel de silice est la phase stationnaire plus utilisée pour la CCM avec d'autres adsorbants d'oxyde inorganique comme l'alumine, le kieselguhr (un gel de silice de faible surface) et florasil (un magnésium silicaté synthétique), la plupart ont une taille de pore moyenne de 6nm conçues pour les séparations de petites molécules.

Pour le gel de silice les groupes silane (Si—OH) sont les sites adsorbants les plus dominants, des phases liées à l'alkylsiloxane sont utilisés principalement mais pas exclusivement pour la (52).

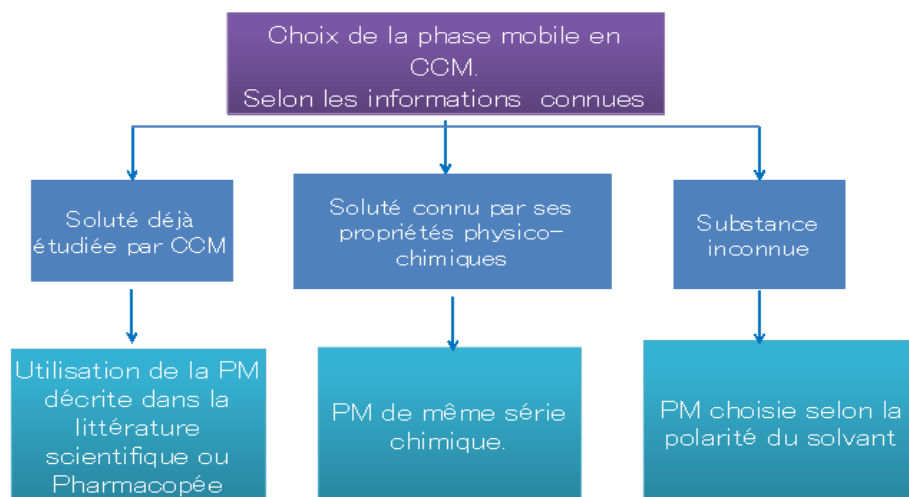
### 3) La phase mobile :

Les éluants sont caractérisés par trois paramètres :

- Habilité à donner des protons ;
- Habilité à accepter des protons ;

## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

- Attraction de type dipole (moment dipolaire) (61).



**Figure 9 : Schéma représentatif des modalités du choix de la phase mobile en CCM.**

On utilise généralement des mélanges de solvants, de polarité voisine de celle des solutés à séparer (ceux-ci doivent être solubles dans l'éluant). On classe les différents solvants selon leur "force éluante" qui traduit leur polarité:

**Tableau 9 : Série éluotrope sur alumine de quelques solvants, classés par ordre de polarité croissante.**

Solvant	force éluante	Solvant	force éluante
Ether de pétrole	0,01	Acétone	0,56
Hexane	0,01	Dioxane	0,56
Cyclohexane	0,04	Butanol	0,56
Tétrachlorure de carbone	0,18	Acétate d'éthyle	0,58
Ether isopropylique	0,28	Acétonitrile	0,65
Toluène	0,29	Pyridine	0,71
Benzène	0,32	Diméthylsulfoxyde	0,75
Ether éthylique	0,38	Isopropanol	0,82
Chloroforme	0,40	Ethanol	0,88
Chlorure de méthylène	0,42	Méthanol	0,95
Dichloroéthane	0,49	Eau	> 0,95
		Acide acétique	> 0,95

Dans les mélanges contenant plus de deux solvants, les derniers sont présents dans de très faibles proportions (< 2%) et correspondent à des solvants de forte polarité (eau, acide) destinés à améliorer la symétrie des pics (5).

## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aigue

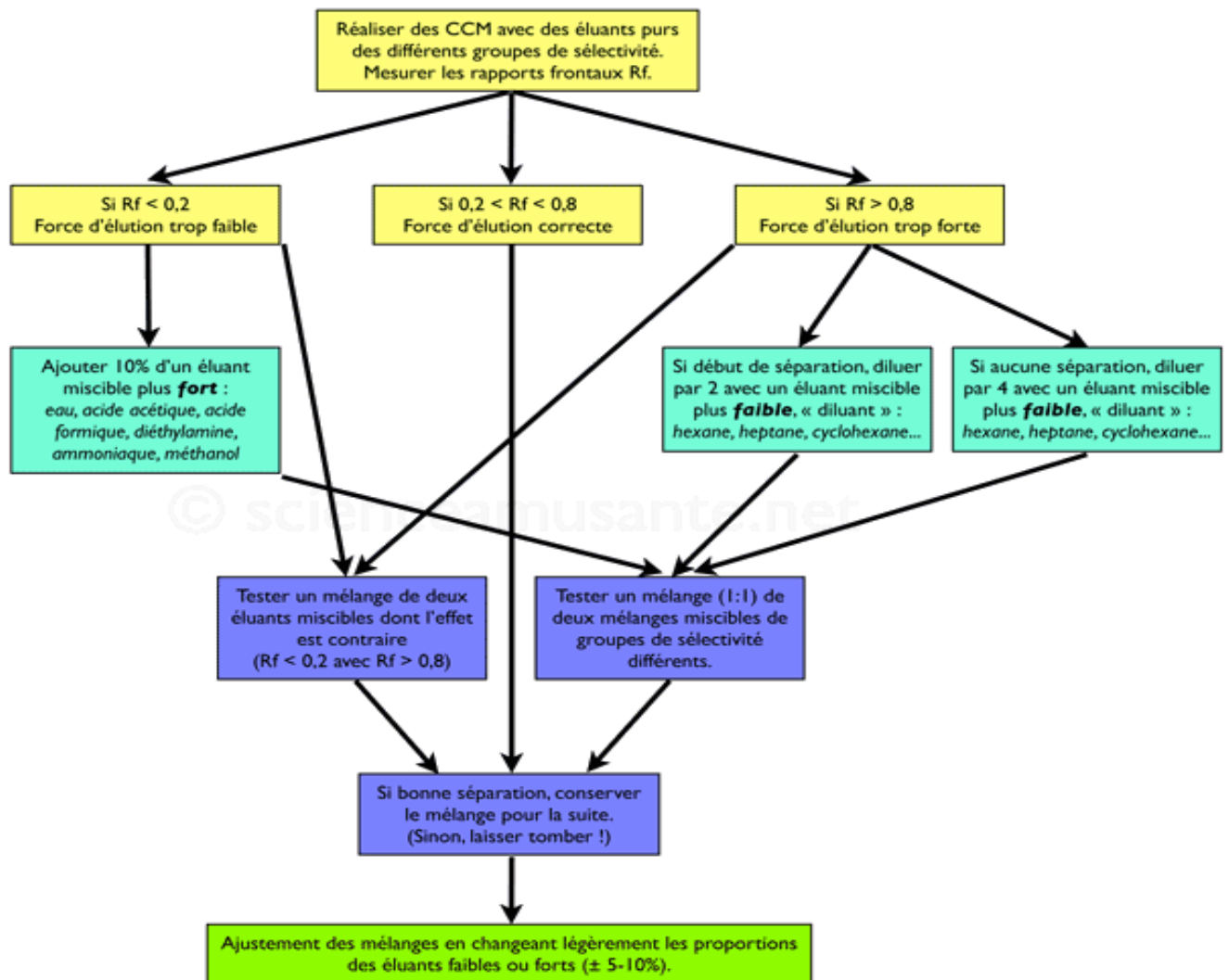


Figure 10 : Procédure d'optimisation d'un mélange d'éluants pour la séparation de substances par CCM (61).

#### 4) Cuves ou enceintes de migrations :



Figure 11 : Cuve de développement.

## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

Les cuves de développement sont des récipients en verre quadrangulaires ou cylindriques d'une étanchéité parfaite.

Pour que l'atmosphère de la cuve soit parfaitement saturée:

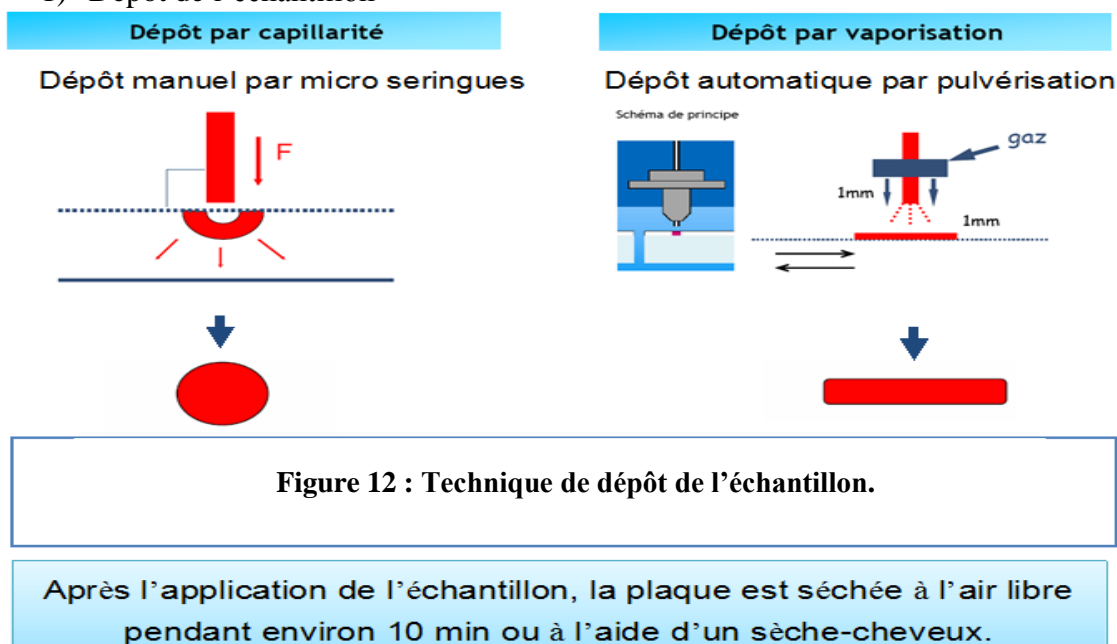
- On tapisse entièrement les parois de papier filtre et on introduit les solvants pour que le papier en soit imprégné ;
- On laisse la phase mobile dans la cuve pendant 24 heures (phase de saturation) (62).

### C. Mise en œuvre de la CCM

La CCM est réalisée en 3 étapes:

- Dépôt de l'échantillon ;
- Développement de la plaque ou migration ;
- Révélation post-chromatographique.

#### 1) Dépôt de l'échantillon



- ✓ Selon la nature des produits, on prépare des solutions de 0.1 à 5 % dans un solvant très volatil ;
- ✓ Sur la couche mince, on commence par tracer légèrement une ligne horizontale à 1cm de son bord inférieur ;
- ✓ On trace une autre ligne horizontale en grattant la PS pour stopper l'évolution du solvant, située à environ 15 cm du bord inférieur ;

## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

- ✓ On dépose un petit volume (compris entre quelques nano litres et plusieurs microlitres) de l'échantillon en solution diluée, à proximité du bord inférieur de la plaque sous forme d'une tache de 1 à 3 mm de diamètre .



### 2) Développement de la plaque (Migration)

Processus au cours duquel l'échantillon est entraîné par la phase mobile à travers la phase stationnaire.

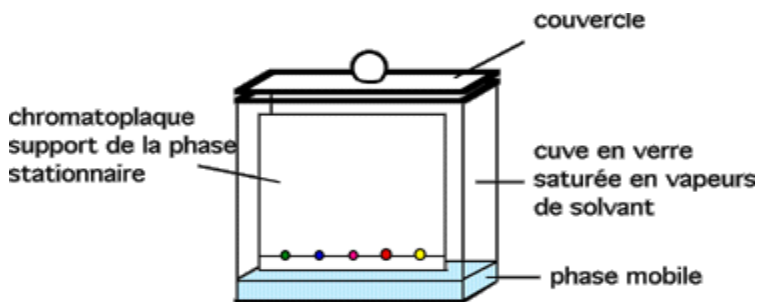
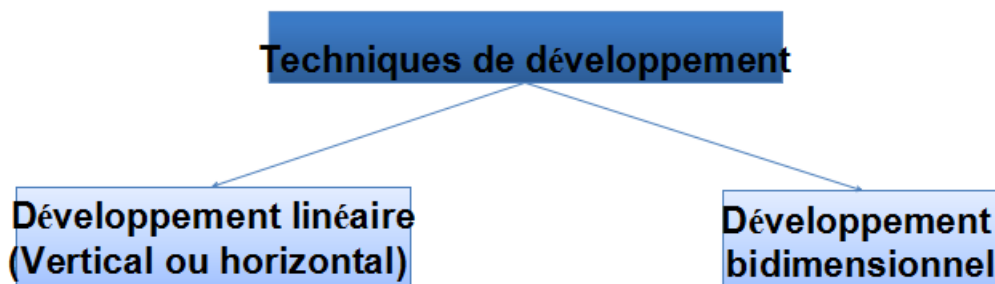


Figure 13 : développement de la plaque dans la cuve de migration

- La Phase mobile migre par capillarité à travers la phase stationnaire sèche, entraînant à des vitesses différentes les solutés à séparer.
- Durée de développement selon la nature des solvants (de 30 minutes à 3 heures au maximum).
- Migration arrêtée lorsque le front du solvant a parcouru 10 à 15 cm.



## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

### ➤ Développement linéaire

- Développement vertical:
  - La plaque est disposée verticalement dans la cuve.
  - La phase mobile monte traverse la phase stationnaire par capillarité (63).
- Développement horizontal:
  - La plaque est disposée horizontalement.
  - La phase mobile arrive de deux côtés opposés de la plaque.
  - Le processus de développement s'arrête lorsque les deux fronts se rencontrent.

Avantage: permet une occupation totale de la surface de la PS et de doubler le nombre d'échantillons à analyser (63).

### ➤ Développement bidimensionnel

Si un développement linéaire ne permet pas de séparer les constituants du mélange, on a recourt à deux éluions successives dans deux directions perpendiculaires (63).

### Une expérience de CCM bi-dimensionnelle.

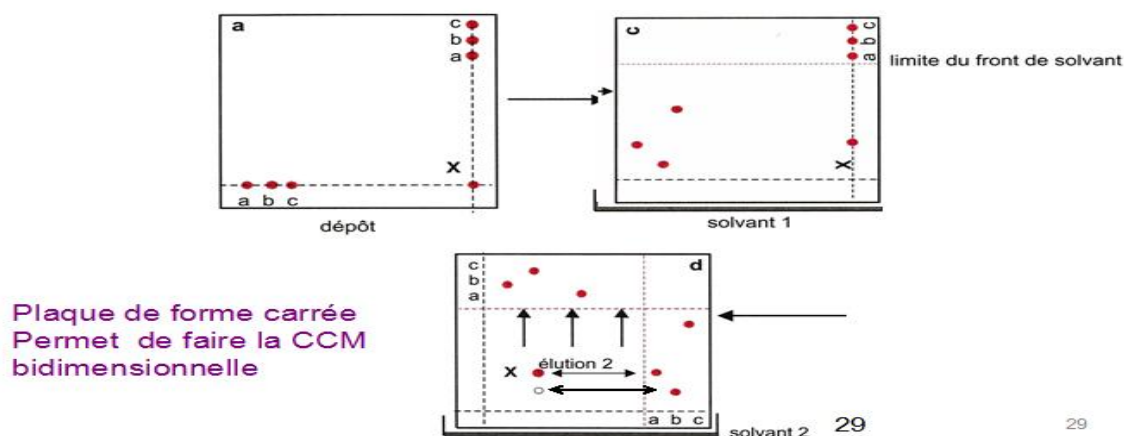


Figure 14 : Développement bidimensionnel en CCM.

### 3) Révélation post-chromatographique

#### a. Détection visuelle

Lumière blanche pour les substances colorées

#### b. Lumière ultraviolette

- ➔ Substances fluorescentes à l'examen de la plaque aux radiations ultraviolettes : elles apparaissent brillantes sur fond sombre.
- ➔ Substances non fluorescentes : on introduit un indicateur fluorescent lors de la préparation de la couche mince.
- ➔ L'indicateur fluorescent est un sel inorganique (sulfure mixte de zinc et de cadmium fluorescent à 254 nm.) ou organique fluorescent généralement à 366 nm.

## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

→ Les substances non fluorescentes masqueront la fluorescence de la plaque et apparaîtront sous forme de taches sombres sur fond lumineux (54) (52).

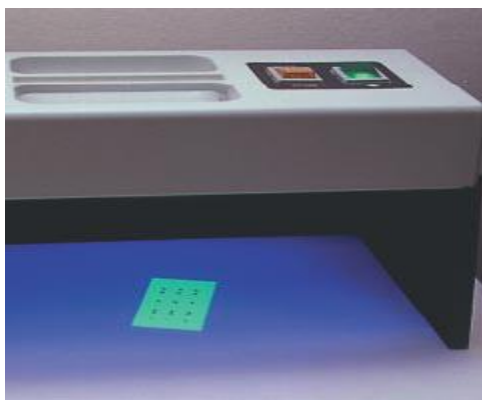


Figure 15 : Plaque CCM sous lampe UV.

### c. Réactifs spécifiques

Tableau 10 : Quelques réactifs de visualisations pour l'identification des médicaments par CCM (5).

Nom	Réactif	Application
Dragendorff	a) 17% (p / v) de nitrate de bismuth dans 20% acide acétique b) 40% (p / v) d'iodure de potassium dans l'eau Mélanger 4 parties de (a) avec 1 partie de (b) et 14 parties de l'eau	alcaloïdes aqueux, divers médicaments
Fluorescamine	25 mg de fluorescamine dans 100 ml d'acétone	Amines primaires, sulfonamides
FPN	a) Solution de chlorure ferrique 0,05 M b) 5% (p / v) de dibenzazépines d'acide perchlorique Mélanger 1 partie (a) avec 50 parties (b)	Phénothiazines,
Mandelin	Dissoudre 1,2 g de métavanadate d'ammonium dans 95 ml d'eau et ajouter délicatement 5 ml de concentré acide sulfurique	de médicaments acides
Ninhydrine	0,5 g de ninhydrine plus 10 mL HCl dilué à 100 mL d'acétone	Amines primaires et secondaires

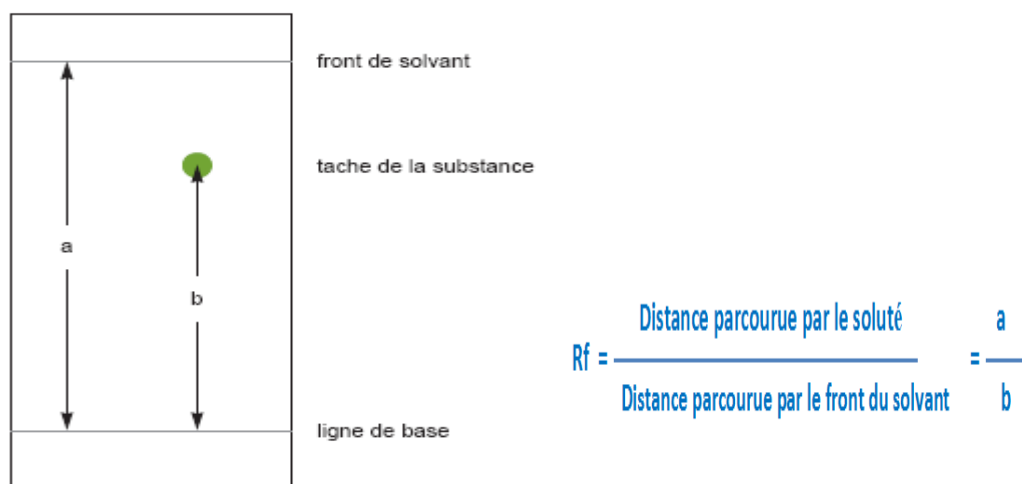
## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

### d. Rapport frontal

Le résultat de la séparation par CCM est un chromatogramme.

Le facteur de Retardement aussi appelé rapport frontal « R<sub>f</sub> » ( Retarding Factor) :

Pour un système chromatographique donné, un soluté peut être caractérisé par un rapport appelé « facteur de retardement » R<sub>f</sub> exprimé par la relation :



**Figure 16 : détermination du rapport frontal.**

Paramètres qui influencent R<sub>f</sub> :

- ✓ Épaisseur de la phase stationnaire ;
- ✓ Contenu en eau dans les phases mobiles et stationnaires ;
- ✓ La température ;
- ✓ Le degré de saturation par la vapeur de la phase mobile de l'enceinte de développement ;
- ✓ La taille de l'échantillon (52).

Le contrôle total de ces conditions est difficile.

On peut palier à ce problème en utilisant le facteur de rétention relatif R<sub>x</sub>

### D. Applications de la CCM

#### 1) Analyse qualitative

Identification d'une substance inconnue par comparaison de son R<sub>f</sub> à celui d'un standard élué sur le même chromatogramme.

Mise en évidence des impuretés de synthèse, des substances apparentées et des produits de dégradation.

## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

Études de stabilité des médicaments aussi bien en développement qu'en analyse de routine.

### 2) Analyse quantitative

- Densitométrie

Nécessite la quantification des tâches.

La plaque à examiner est placée sous l'optique d'un densitomètre qui mesure soit l'absorption soit la fluorescence à une ou plusieurs longueurs d'ondes.

### E. Avantages

- Technique simple ;
- Possibilité de réaliser la chromatographie bidimensionnelle afin d'augmenter les qualités séparatives (cas d'intoxications polymédicamenteuse) : lorsque la migration est faite avec un premier mélange de solvant, on tourne la plaque chromatographiqued'un quart de tour et l'on réalise une deuxième migration dans d'autres conditions Conservation d'une trace de la migration ; on peut ultérieurement récupérer la phase stationnaire et réaliser une deuxième analyse par une autre technique (53).
- Possibilité d'analyser simultanément plusieurs échantillons et standards en conditions identiques ;
- Large gamme de produits pour répondre parfaitement aux besoins de votre application ;
- Préparation d'échantillon simplifiée grâce aux plaques à usage unique ;
- La phase mobile n'a pas besoin d'être compatible avec le détecteur ;
- Disponible avec ou sans indicateur fluorescent (64).

### F. Inconvénients

- Technique relativement longue ;
- Méthode peu sensible ;
- Spécificité limitée ;
- Les seuils de détection sont mauvais (de l'ordre de  $1\text{mg/l}$ ), ce qui en fait une technique exclusivement dédiée aux intoxications massives ;
- Interprétation délicate : nombreuses tâches inconnues
- Extraction préalable nécessaire Résultats ;
- Dépistage qualitatif rapide ;
- Toute quantification reste approximative (taille et intensité de la tâche à l'examen, lecture optique des tâches) (53).

## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

### 2.2.2 La chromatographie sur colonne haute pression encore appelée Chromatographie Liquide Haute Performance (C.L.H.P.)



Figure 17 : Schéma d'une installation de CLHP (65).

La chromatographie utilise deux phases : une phase stationnaire fixe située dans une colonne et une phase mobile liquide qui passe à travers la colonne, la force éluante joue un rôle important, des pompes qui poussent le solvant sous des pressions très élevées. Les constituants du mélange sont séparés par différence de rétention sur une phase stationnaire, entraînés par une phase mobile, Suivant l'affinité des produits pour ces deux phases. Le temps de rétention est caractéristique du composé (57) (66).

#### A. Application

Le champ d'application de l'HPLC recouvre une grande partie du domaine de la chromatographie en phase gazeuse auquel s'ajoute celui de l'analyse des composés thermosensibles ou de masses moléculaires à la fois très grandes et même polaires. Son succès est dû à la possibilité d'agir de manière très précise sur la sélectivité entre les composés par le choix de la colonne et de la composition de l'éluant, c'est-à-dire en exploitant les interactions soluté/phase mobile/phase stationnaire (64).

#### B. Avantages

La CLHP permet l'analyse:

- de composés thermosensibles ;
- de composés apolaires comme très polaires o de molécules de masses moléculaires élevées ;
- Modification possible de la phase mobile au cours de l'éluion (53).

## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

### C. Inconvénients

- Nécessité d'une étape de purification à partir de l'échantillon biologique: extraction liquide/liquide ou en phase solide ;
- Long délai de réponse (53).

### 2.2.3 La chromatographie en phase gazeuse

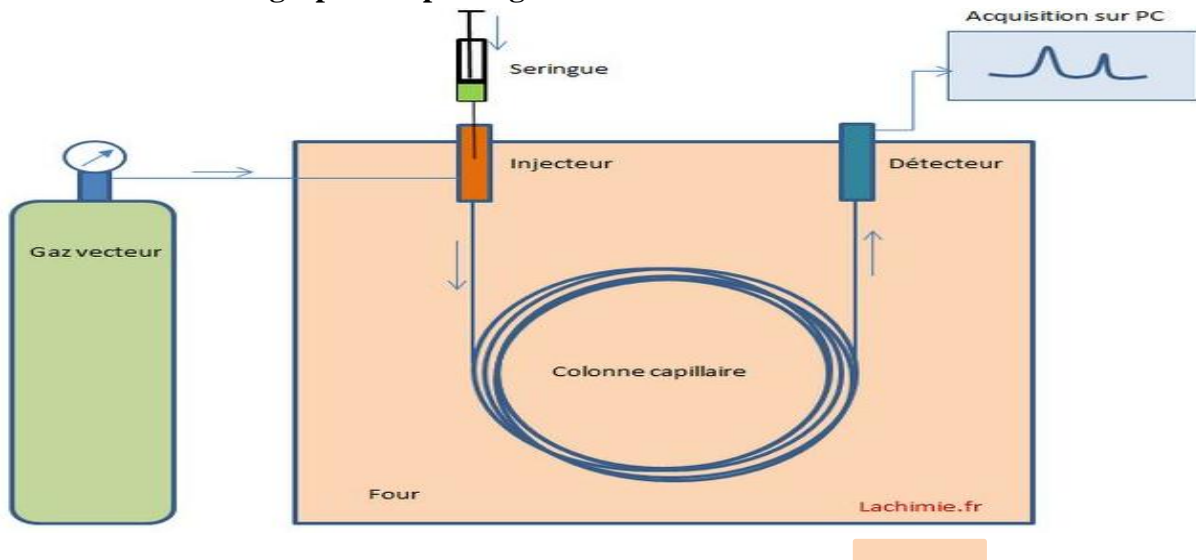


Figure 18 : Schéma d'un chromatographe utilisé pour la CPG (67).

La chromatographie en phase gazeuse est utilisée pour les molécules présentes naturellement à l'état gazeux, ou rendues volatiles après dérivation, ainsi que pour tous les composés susceptibles d'être volatilisés par élévation de température. Contrairement à la chromatographie liquide haute performance, la phase mobile ne présente aucune interaction avec les solutés. Le gaz vecteur sert uniquement de transport aux composés tandis que la séparation proprement dite s'effectue au contact de la phase stationnaire par la mise en jeu d'interactions (57).

### 2.2.4 Les détecteurs

Les détecteurs ont pour rôle de suivre en continu la présence des composés dans la phase mobile au fur et à mesure de leur élution. Ils doivent permettre une analyse quantitative. Parmi les diverses techniques de détection, la spectrométrie UV visible et la spectrométrie de masse sont les plus utilisées. Le spectromètre de masse qui permet une identification formelle des substances est d'une importance capitale en toxicologie (57).

#### a) Spectrométrie UV visible

## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

Le spectromètre UV visible mesure l'absorption de la lumière par les différents composés à la sortie de la colonne. Pour que ce type de détecteur soit utilisable, il faut que :

- ✓ Le produit à détecter absorbe la lumière à une longueur d'onde accessible à l'appareil, et que son coefficient d'absorption  $\lambda$  soit suffisamment grand ;
- ✓ La phase mobile n'absorbe pas la lumière à la longueur d'onde choisie (57).

Les spectromètres UV/Visible permettent d'obtenir le spectre des composés examinés sous la forme d'un tracé de la transmittance, ou de l'absorbance, en fonction des longueurs d'onde repérées en abscisses (65).

Le chromatogramme permet de récupérer deux types d'informations indépendantes:

- ✓ Temps de migration : qui permet l'identification de/des composé(s) présent(s) dans l'échantillon, par comparaison à des substances de référence ;
- ✓ L'aire sous la courbe : qui est proportionnel à la concentration en substances présentes dans l'échantillon (65).

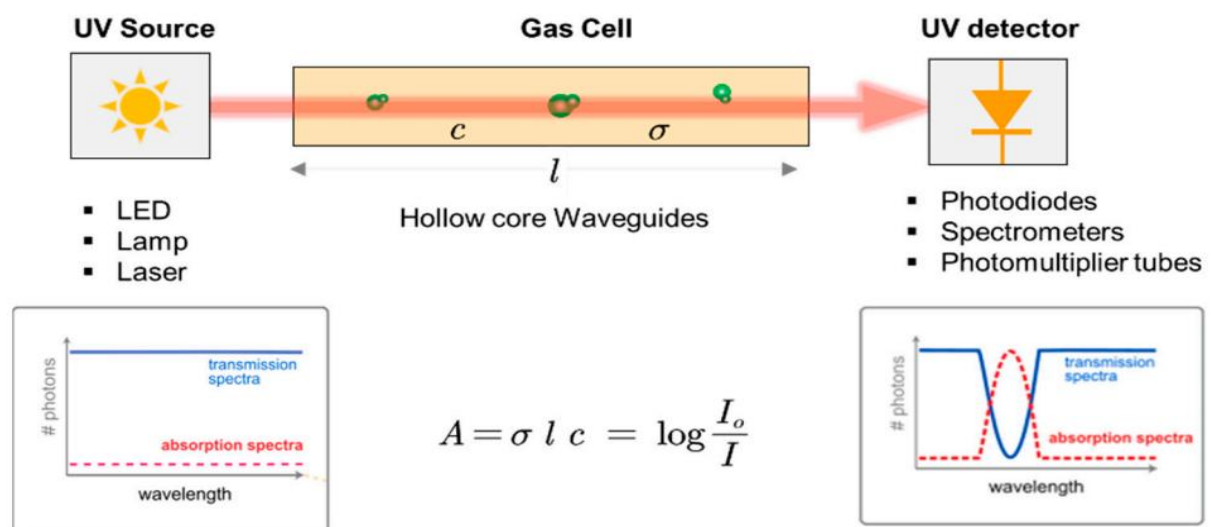


Figure 19 : schéma de principe d'un spectrophotomètre UV-visible (68).

### b) Spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse est basée sur la détermination des masses des molécules ou atomes présents dans l'échantillon étudié. Pour arriver à ce résultat, on commence par transformer une très petite quantité du composé à analyser en ions par un moyen adapté (bombardement avec des électrons, des atomes, des photons...). Ces ions sont alors soumis, sous un très bon vide, à

### CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

l'action d'un champ électrique et /ou magnétique selon les cas. Les forces qui s'exercent sur ces ions permettent de déterminer leur rapport masse /charge, donc éventuellement leur nature (65).

Un spectromètre de masse se décompose en trois parties distinctes :

- La source où a lieu l'ionisation des molécules et la fragmentation des ions. ;
- Le système dispersif qui assure la séparation des ions suivant leur rapport masse/charge ;
- Le détecteur mesure l'abondance relative de chaque ion.

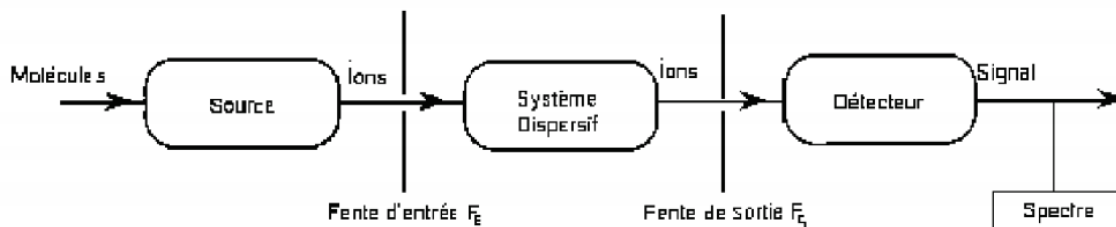


Figure 20 : Schéma de principe de la spectrométrie de masse (57).

Les résultats sont présentés au moyen d'un graphe appelé spectre de masse sur lequel figurent les abondances des ions formés classés par ordre croissant de leur rapport masse/charge (figure 21). En opérant dans des conditions identiques, la fragmentation est reproductible et de ce fait, caractéristique du composé étudié. Ce dernier est détruit par l'analyse (65).

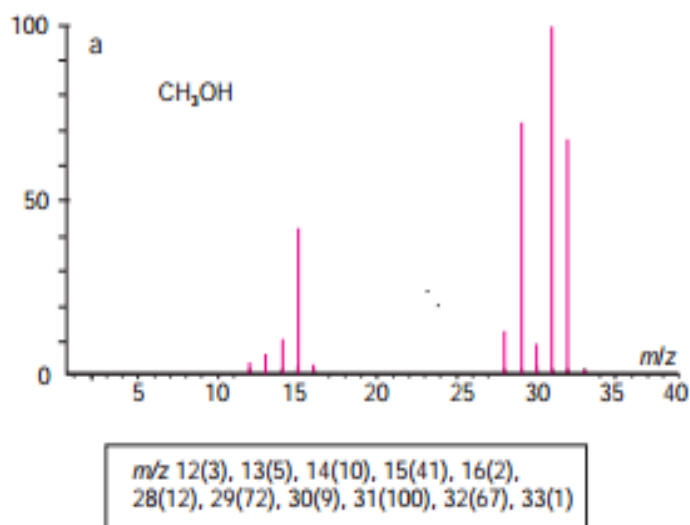


Figure 21 : graphe (spectre de masse) figurant les ions formés classés par ordre croissant masse/charge. (65)

## CHPITRE III : Démarche diagnostique analytique d'une intoxication médicamenteuse aiguë

### 3 La phase post analytique :

Pour une interprétation correcte d'un résultat qualitatif ou quantitatif d'un examen toxicologique, il est important de connaître les limites de la méthode utilisée (sensibilité/spécificité), la pharmacocinétique du toxique et ses effets en fonction de l'âge (pédiatrie, gériatrie) ou de certains terrains particuliers ainsi que les autres molécules associées [7].

L'interprétation des résultats des analyses toxicologiques doit rester prudente. La positivité d'un dépistage confirme l'exposition au médicament mais pas l'intoxication et n'exclut pas la prise d'un autre toxique non recherché. La négativité, quant à elle, n'exclut pas l'intoxication [6] [7].

Le dialogue clinicien biologiste 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 (35).

## DEUXIEME PARTIE : PARTIE PRATIQUE



## Rappel sur les objectifs

1-Mettre en avant la pertinence de l'analyse toxicologique lors d'une intoxication médicamenteuse aigue.

2-Faire un état des lieux des intoxications rencontrées au laboratoire de toxicologie.

3-Elargissement du protocole toxicologique en urgence :

- La détection des substances basiques par chromatographie sur couche mince en ciblant les phénothiazines.
- dosages systématiques des médicaments acides non détectés par technique immunochimique Triage® : les salicylés, carbamazepine, et l'acide valproïque (DÉPAKINE).

4-Détecter les éventuelles interférences entre les méthodes immunochimiques utilisées au laboratoire de toxicologie TRIAGE® et la chromatographie sur couche mince.

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES



## 1 Description de l'étude

### ✓ Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, prospective réalisée au niveau du service de Toxicologie du CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou.

### ✓ Population d'étude

La population d'étude est composée de 32 patients appartenant à différentes tranches d'âge, remplissant les critères de l'étude, admis aux différents services de CHU de Tizi-Ouzou pour ingestion d'un ou plusieurs médicaments durant une période de deux mois allant du 16 janvier 2020 au 15 mars 2020.

- Critères d'inclusion :

Sont inclus dans l'étude les patients :

- ✓ De tout âge ;
- ✓ Des deux sexes ;
- ✓ Admis pour suspicion d'une intoxication médicamenteuse.

- Critères de non inclusion :

Sont exclus de cette étude, les patients admis pour :

- ✓ Intoxication par produits chimiques domestiques, agricoles et industriels ;
- ✓ Les états de mal convulsif chez la population pédiatrique ; sans spécification d'une ingestion médicamenteuse.
- ✓ Patients pour lesquels le prélèvement urinaire est en quantité insuffisante.

## 2 Recueil d'information

Le recueil des informations a été réalisé à l'aide d'une fiche de renseignement, remplis par les médecins prescripteurs de l'analyse toxicologique et travaillant au niveau des différents services du CHU Tizi-Ouzou « NEDIR MOHAMMED ».

Cette fiche fournit des données sur l'identité du patient, le type de prélèvement, les produits suspectés ingérés, type et circonstance d'exposition, des informations sur la symptomatologie présentée, les traitements reçus, ainsi que les différents examens et analyses demandées.

La fiche de renseignement est sous forme d'un formulaire organisé en volets (patients, prélèvements, produits,...) qui permet un remplissage rapide (annexe ...).

Il est mentionné dans les fiches :

- La répartition dans le temps (date et heure de prélèvement) ;
- Service et nom de médecin requérant ;
- Volet patient intoxiqué (nom, prénom, âge, sexe, adresse, numéro de téléphone, et sa profession) ;
- Volet prélèvement (sang, urines, contenu gastrique, liquide de lavage gastrique, ou autre prélèvement) ;
- Volet produit (nom du produit si il est connu, le délai entre la prise et le prélèvement, la voie d'administration, et la quantité) ;
- Volet exposition au produit (unique, brève, prolongé, répétée, et le lieu de l'exposition) ;
- Volet circonstance de l'intoxication (accidentelle ou volontaire) ;
- Volet de la symptomatologie ;
- Volet prise en charge (traitement, examens complémentaire).

### 3 Analyse statistique

Pour les variables quantitatives : calcule des moyennes  $\pm$  leurs écarts-types.

Pour les variables qualitatives : calcule des pourcentages.

Les calculs des moyennes ; écarts-types et pourcentages sont faites avec le logiciel Microsoft Excel 2010.

### 4 Expression des résultats

Est qualifié comme résultat positif : tout prélèvement pour lequel une ou plusieurs substances ont été identifiées, par une ou plusieurs techniques analytiques.

Un résultat est qualifié comme négatif quand aucune substance n'a été trouvée par les différentes techniques analytiques réalisées au cours de cette étude.

### 4 Démarche diagnostic toxicologique mis en place

L'étude consiste dans un premier temps en un recueil de données avec une sélection des patients selon les critères d'inclusion, cette sélection est basée sur les données remplis sur la fiche de renseignement ;

Dans un second temps en :

- ✓ Un screening toxicologique par immuno-analyse : TRIAGE<sup>®</sup>, pour la détection des molécules suivantes :

## CHAPITRE I: Matériels et Méthodes

- APAP : Acétaminophène/Paracétamol ;
  - AMP : Amphétamines ;
  - mAMP : Méthamphétamines ;
  - BAR : Barbituriques ;
  - BZO : Benzodiazépines ;
  - OPI : Opiacés ;
  - PCP : Phencyclidine ;
  - TCA : Antidépresseurs tricycliques ;
  - THC : tétrahydrocannabinol ;
  - MTD : Méthadone ;
  - COC : Cocaïne.
- ✓ Une extraction, séparation puis révélation des substances présentes dans les urines par la chromatographie sur couche mince, pour la détection :
- Des neuroleptiques (chlorpromazine et Lévomépromazine) ;
  - Amitriptyline ;
  - Sulpiride ;
  - Carbamazépine.
- ✓ Une centrifugation du prélèvement sanguin reçu pour le dosage plasmatique de :
- l'acide valproïque ;
  - l'acide acétylsalicylique ;
  - et le carbamazépine.

La dernière étape consiste en l'interprétation des résultats pour voir la corrélation des résultats de l'analyse toxicologique avec la clinique du patient.

### 5 Matériels utilisés

- ✓ **Petit matériel et consommables :**
- ✓ Balance de précision ;
  - ✓ Plaque chauffante ;



Figure 22 : Agitateur magnétique chauffant utilisé au Laboratoire de Toxicologie hôpital Nedir Mohamed Tizi-Ouzou.

✓ Spectrophotomètre UV- visible ;



Figure 23 : Lampe UV utilisée au Laboratoire de Toxicologie Hôpital Nedir Mohamed Tizi-Ouzou.

## CHAPITRE I: Matériels et Méthodes

- ✓ Plaques pour la CCM : Les plaques de silice prédécoupées (10cm/5cm) ;



**Figure 24 : Plaques CCM utilisée lors de notre étude au Laboratoire de Toxicologie Hôpital Nedir Mohamed Tizi-Ouzou.**

- ✓ Cuves de développement de la CCM ;
- ✓ Ampoules à décanter ;



**Figure 25 : Ampoule à décanter.**

- ✓ Pipettes de précision ;



**Figure 26 : Micropipettes utilisées au laboratoire de Toxicologie hôpital Nedir Mohamed Tizi-Ouzou.**

- ✓ Eprouvettes ;
- ✓ Bêchers ;
- ✓ Verres de montre ;
- ✓ Cristallisoirs en verre
- ✓ Erlenmeyer ;
- ✓ Burettes ;
- ✓ Tubes secs ;
- ✓ Portoirs de tubes ;
- ✓ Embouts ;
- ✓ Aliquotes ;
- ✓ Papier pH ;
- ✓ Tubes à essai ;
- ✓ Une spatule ;
- ✓ Gants ;
- ✓ Bavettes ;
- ✓ Lunettes de sécurité médicales ;
- ✓ Crayon en papier, règle, marqueur ;



Tout le matériel utilisé doit être propre et sec.

- ✓ Appareillage
- ✓ Centrifugeuse



Figure 28 : Centrifugeuse utilisée au Laboratoire de Toxicologie Hopital Nedir Mohamed Tizi- ousou.

- ✓ Réfrigérateur
- ✓ Detox TRIAGE® Alere



Figure 29 : Appareil de Triage® service Toxicologie Hôpital Nedir Tizi-Ouzou.

- ✓ Cobasintegra 400 plus



**Figure 30 : Cobas integra 400 plus utilisé au laboratoire de Toxicologie.**

## 6 Méthodes

- ✓ **Phase pré analytique**

### 6.1 L'échantillonnage

Le récipient destiné à recevoir l'échantillon biologique doit être adapté à la nature de l'échantillon et à celle des analyses, le service de toxicologie a reçu des prélèvements sanguins effectués sur des tubes secs ou héparinés, et des échantillons urinaires sur des pots transparents sans aucun antiseptique ni conservateur. Les échantillons urinaires contenant une grande quantité de particules peuvent être clarifiés par centrifugation ou en les laissant reposer avant analyse.

Chaque prélèvement porte une double identification, le nom et le prénom du patient ainsi qu'un numéro d'identification personnalisé et la date de prélèvement.

Les prélèvements sanguins ont subi une centrifugation afin d'utiliser leur sérum pour l'analyser sur cobas.

Les prélèvements urinaires sont utilisés pour effectuer une analyse par le triage<sup>®</sup> et une analyse par CCM ; une extraction préalable est nécessaire pour effectuer cette dernière.

Si les tests ne sont pas effectués immédiatement, une conservation pendant 2 jours au maximum entre 2°C et 8°C, s'il doit être effectué plus tard, une congélation à -20°C ou une température inférieure est nécessaire. Il est recommandé de se limiter à un seul cycle de congélation/décongélation.

### 6.2 Le transport des échantillons

Les échantillons sont transportés depuis le centre hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou vers le laboratoire de toxicologie.

Ce transport s'est effectué le plus rapidement possible, en prenant toutes les précautions afin d'éviter la dégradation des constituants, et pour que les prélèvements ne subissent aucune modification.

### 6.3 Enregistrement et réception des échantillons

Les échantillons sont enregistrés sur un registre avant de procéder à l'analyse.

Cet enregistrement contient tous les renseignements concernant l'identité du patient.

Les éléments notés sur le registre sont :

- Le nom, le prénom ;
- Le service demandeur de l'analyse ;
- La nature de l'échantillon ;
- L'examen demandé ;
- La date et l'heure de la réception des échantillons.

L'étiquetage des récipients contenant l'échantillon biologique est fait au moment de prélèvement au niveau du CHU Tizi-Ouzou Nedir Mohammed.

La vérification au niveau du laboratoire, de la nature des tubes, du volume des échantillons, de l'aspect des échantillons, de la température de transport est une étape obligatoire.

### 6.4 Conservation des échantillons

Les échantillons urinaires ainsi que sanguins sont conservés au frigo entre +4 et +8° pendant 48h pour effectuer le dépistage et 7 jours pour la confirmation.

### ✓ Phase analytique

#### 6..1 Screening toxicologique par TRIAGE®

##### A. Principe de dosage

C'est un test immunologique pour la détermination qualitative des drogues mères et/ou des principaux métabolites des drogues dans des échantillons urinaires. La procédure de test implique le dépôt d'un échantillon urinaire dans l'emplacement échantillon de la cassette-test. Une fois l'échantillon déposé, l'urine passe à travers un filtre. L'échantillon réagit avec les anticorps fluorescents conjugués ou les drogues et toxiques fluorescents conjugués, puis migre le long de la cassette-test par capillarité. La présence de drogue ou de métabolite de drogue dans l'échantillon urinaire empêche la liaison des conjugués fluorescents fixés sur la zone de détection. L'urine qui reste entraîne les conjugués fluorescents non liés dans une zone réservoir à l'extrémité du couloir d'analyse de la cassette-test. L'analyse repose sur la quantité de fluorescence détectée par le TRIAGE® dans une zone de mesure de la cassette-test.

##### B. Réactifs du TRIAGE®

La cassette-test contient tous les réactifs nécessaires à la détermination qualitative des drogues et/ou de leurs métabolites dans l'urine humaine.

##### La cassette-test contient :

- Anticorps monoclonaux de souris dirigés contre les métabolites de drogues
- Colorant fluorescent
- Stabilisateurs

Contenu du kit





Composant:	Quantité	Description
	25	Cassettes-tests
	25	Pipettes de transfert
	1	Module CODE CHIP™ du réactif
	2	Rouleau de papier pour imprimante

Figure 31 : Contenu de la cassette-test (Triage®).

### C. Mode opératoire

#### a- ÉTAPE 1 - Ajout de l'échantillon patient

1. Ouvrir le sachet et écrire le numéro d'identification du patient sur l'étiquette de la cassette-test.
2. Prélever un volume de l'échantillon à l'aide de la pipette de transfert. Le capillaire de la pipette doit se remplir complètement et un peu de liquide doit s'écouler dans la plus petite poire (inférieure) de la pipette.

Remarque : s'assurer du bon remplissage de la pipette. Le remplissage est insuffisant lorsque le capillaire n'est pas complètement rempli et qu'il n'y a pas d'échantillon dans la poire inférieure. Le remplissage est excessif lorsqu'il y a de l'échantillon dans la poire supérieure. Idéalement, la poire inférieure doit contenir une faible quantité d'échantillon (moins du quart du volume de la poire).

3. Déposer tout le volume contenu dans le capillaire de la pipette de transfert dans l'emplacement échantillon de la cassette-test placée sur une surface horizontale plane.

Remarque : on considère qu'une quantité excessive d'échantillon a été ajoutée dans la cassette-test si l'échantillon déborde de l'emplacement et se répand sur l'étiquette.

4. Attendre l'absorption complète de l'échantillon avant de déplacer la cassette-test.

#### b- ÉTAPE 2 - Exécution du test :

1. Sélectionner Lancez l'analyse sur l'écran principal et appuyer sur Enter.
2. Sélectionner Échant. patient et appuyer sur Enter.
3. Entrer le numéro d'identification du patient et appuyer sur Enter.
4. Vérifier que le numéro a été correctement saisi en sélectionnant Confirmez ID patient et appuyer sur Enter.
5. Insérer la cassette-test dans l'appareil en la tenant par les bords et appuyer sur Enter. Les résultats s'affichent à la fin de l'analyse.

Remarque: la cassette-test doit être introduite dans les 30 minutes qui suivent le dépôt de l'échantillon patient. Un délai de plus de 30 minutes peut aboutir à une mesure non valide. Le résultat sera alors masqué sur l'impression.

#### c- ÉTAPE 3 - Lecture des résultats :

Les résultats positifs ou négatifs s'affichent sur l'écran du TRIAGE® environ 15 minutes après l'ajout de l'échantillon. Tous les résultats sont conservés dans la mémoire et peuvent être affichés ou imprimés au besoin

- Sortir du TRIAGE® la cassette-test, puis jeter cette dernière.

## CHAPITRE I: Matériels et Méthodes

- Un résultat masqué indique un résultat non valide qui nécessite de recommencer le test.

### D. Seuils de détection

Les concentrations seuils établies pour le dépistage des drogues sont les suivantes :

**Tableau 11 : Les concentrations seuils pour le dépistage des drogues par TRIAGE®.**

Drogue	Abréviation	La concentration seuil
Acétaminophène/Paracétamol	APAP	5 µg/mL
Amphétamines	AMP	1 000 ng/mL
Méthamphétamines	Mamp	1 000 ng/mL
Barbituriques	BAR	300 ng/mL
Benzodiazépines	BZO	300 ng/mL
Cocaïne	COC	300 ng/mL
Méthadone	MTD	300 ng/mL
Opiacés	OPI	300 ng/mL
Phencyclidine	PCP	25 ng/mL
THC	THC	50 ng/mL
Antidépresseurs tricycliques	TCA	1 000 ng/mL Ces

Ces concentrations seuils permettent de distinguer un résultat négatif d'un résultat présumé positif. Les résultats s'affichent de la manière suivante :

Le résultat s'affiche sur l'écran comme étant « POS » si le résultat est égal ou supérieur à la valeur seuil, ou comme « NEG » si le résultat est inférieur à la valeur seuil.

#### Exemple

ID PAT. 123	
APAP	POS
AMP	NEG
mAMP	NEG
BAR	NEG
BZO	NEG
COC	POS
MTD	POS
OPI	POS
PCP	NEG
THC	NEG
TCA	NEG
RESULTAT PAT. ANORMAL	
APPUYER SUR LA TOUCHE IMPRIMER OU LA TOUCHE DE FERMETURE	

**Figure 32 : Exemple de résultat affiché par l'appareil Triage®**

## E. Performances, limites d'utilisation et interférences

### ✓ Spécificité :

La spécificité de chacun des 11 dosages du Triage® TOX Drug Screen a été testée avec plus de 100 drogues et leurs dérivés proches. Les données listées ci-dessous indiquent pour des molécules représentatives de chaque classe de toxiques et de drogues la concentration donnant un résultat positif au cours des études de développement. Chaque dosage est calibre par rapport aux molécules accompagnées d'un astérisque (\*). (Voir annexe).

<b>Opiacés</b>	<b>ng/mL</b>
6-acétylcodéine	250
6-acétylmorphine	300
Codéine	300
Diacétylmorphine	300
Dihydrocodéine	250
Éthylmorphine	300
Hydrocodone	1 700
Hydromorphone	1 700
Lévorphanol†	15 000
Morphine*	300
Morphine-3-glucuronide	450
Nalorphine	1 900
Norcodéine	23 000
Normorphine	>150 000
Oxycodone	23 000
Oxymorphone	41 000
Thébaïne	24 000
<b>PCP</b>	<b>ng/mL</b>
PCP*	25
<b>THC</b>	<b>ng/mL</b>
11-nor-9-carboxy- $\Delta^9$ -THC*	50
11-nor-9-carboxy- $\Delta^9$ -THC-glucuronide	50
$\Delta^9$ -cannabinol	>2 000
$\Delta^9$ -cannabinol	>2 000
<b>Antidépresseurs tricycliques</b>	<b>ng/mL</b>
Amitriptyline	750
Chlorpromazine†	>400 000
Chlorprothixène†	84 000
Clomipramine	12 500
Cyclobenzaprine†	1 900
Désipramine*	1 000
Doxépine	1 300
Imipramine	600
Maprotiline†	176 000
Métabolite d'amitriptyline	250
Nordoxépine	1 500
Nortriptyline	1 100
Perphénazine†	>300 000
Phénothiazine†	>300 000
Promazine†	77 000
Protriptyline	3 300
Thiothixène†	46 000
Triméprazine†	83 500
Trimipramine	3 000

† Molécules apparentées

### ✓ Interférences :

Les substances mentionnées ci-dessous n'ont produit aucun faux positif ou faux négatif lorsqu'elles ont été testées aux concentrations suivantes :

Substance	Concentration
Acétaminophène*	1 mg/mL
Acétone	3 mg/mL
Acide acétylsalicylique	1 mg/mL
Acide ascorbique	15 mg/mL
Bilirubine	2,5 µg/mL
Caféine	0,125 mg/mL
Créatinine	2,5 mg/mL
Dextrose	20 mg/mL
Éthanol	5 mg/mL
Fluoxétine	0,5 mg/mL
Gamma globuline	5 mg/mL
Hémoglobine	1,2 mg/mL
Albumine sérique humaine	5 mg/mL
Ibuprofène	1 mg/mL
Kétamine	25 µg/mL
Acide oxalique	2,5 mg/mL
Riboflavine	75 µg/mL
Scopalamine	62,5 µg/mL
Chlorure de sodium	30 mg/mL
Urée	30 mg/mL

\* Se reporter à la section Spécificité pour le dosage Acétaminophène/paracétamol.

**Figure 33 : substances n'ayant produit aucun faux positif ou faux négatif lorsqu'elles ont été testées aux concentrations citées.**

✓ Limites d'utilisation :

- Des adultérants comme l'eau de Javel ou d'autres oxydants puissants, ajoutés à des échantillons urinaires, peuvent donner lieu à des résultats erronés, et ceci indépendamment de la méthode d'analyse utilisée. En cas de suspicion d'adultération, obtenir un nouvel échantillon et recommencer le test avec une nouvelle cassette-test.
- Il est possible que certaines substances ou certains facteurs interfèrent avec le test et faussent les résultats. Des erreurs techniques ou d'utilisation peuvent également provoquer des résultats erronés.
- Un résultat présumé positif n'indique ni le degré d'intoxication, ni le mode d'administration.
- Des concentrations seuils ne sont pas uniformément reconnues pour les dosages d'acétaminophène/paracétamol à base d'urine. Le test indique que l'analyte était ou n'était pas présent à un taux supérieur à la concentration seuil.
- Le clinicien doit toujours évaluer les résultats des tests en conjonction avec les autres données disponibles.

### 6..2 Chromatographie sur couche mince

#### A. Principe

La chromatographie sur couche mince est la plus simple des méthodes chromatographiques. Elle consiste à placer sur une feuille en aluminium tapissée par de la silice une tache d'extractum urinaire et de la laisser éluer en la trempant dans un solvant ou un mélange de solvant (appelé éluant), l'éluant diffuse le long du support. La tache migre sur la feuille plus ou moins vite selon la nature des interactions qu'elle subit de la part du support et de l'éluant.

#### B. Réactifs et solvants

- ✓ Chloroforme
- ✓ Méthanol
- ✓ Ethanol
- ✓ Ammoniac
- ✓ Hydroxyde de sodium
- ✓ Ether
- ✓ Dichlorométhane

Les réactifs colorimétriques

- ✓ FORREST ;
- ✓ Acide phosphocérique ;
- ✓ Acide sulfurique ;
- ✓ Préparation des réactifs colorimétrique

**Tableau 12 : Préparation des réactifs colorimétrique**

Le réactif		Mode opératoire
<b>Réactif</b> [FeCl <sub>3</sub> , HNO <sub>3</sub> ]	<b>Forrest</b> <b>HClO<sub>4</sub></b>	Mélanger des volumes égaux d'une solution à 0,2% (p / v) de dichromate de potassium, une solution à 30% (v / v) d'acide sulfurique, une solution à 20% (p / p) d'acide perchlorique et une solution à 50% (v / v) solution d'acide nitrique
<b>Réactif</b> <b>phosphocérique</b>		Dissoudre 0,632 g de sulfate de Cerium dans 10 ml d'eau en présence e de 15 gouttes d'ammoniaque. Ajouter 80 ml d'acide phosphorique et après agitation compléter à 100 ml avec de l'acide phosphorique.

### C. Mode opératoire

#### a- Préparation du plan de travail

Dans une salle bien aérée, nettoyer une surface plane, plate et stable (table). L'éclairage doit être suffisant.

#### b- Disposer le matériel.

Les solvants se trouvent dans des bouteilles qui ne doivent pas être sur la table, elles servent uniquement de réserve. Pour faciliter les prélèvements et éviter de polluer tout le solvant, verser une petite quantité dans un pot qui sera à portée de main sur la table et servira aux prélèvements.

Bien refermer le pot entre chaque prélèvement.

Tous les outils de prélèvements (pipettes, embouts...) ne doivent être utilisés que pour un solvant unique. Il est important de noter sur chacun à quel solvant il est destiné (sur une étiquette ou au marqueur).



**Figure 34 : Solvant utilisés pour la préparation des cuves d'élution.**

#### c- Préparation d'une solution d'alcalinisation

Pour la préparation d'une solution à base de soude NaOH à 40% :

- ✓ Prélever 100 ml d'eau distillée dans une bécher ;
- ✓ Peser à l'aide d'une balance de précision 40 g de pastille de NaOH ;

## CHAPITRE I: Matériels et Méthodes

- ✓ Verser délicatement, avec agitation continue à l'aide d'une spatule, la quantité de NaOH dans le bécher.

Attention : La préparation d'une solution alcaline à base de la soude doit se faire prudemment ; car la dissolution est très exotherme, la soude concentrée est caustique également.

### d- Préparation des cuves d'éluion : Eluant méthanol / Ammoniac

Le mélange est préparé dans un petit flacon :

- Avec une éprouvette, mesurer 20mL de méthanol ;
- Ajouter avec une pipette 0,3mL d'ammoniac;
- Verser le tout dans un bécher ;
- Agiter délicatement et verser dans la cuve jusqu'à environ 5 à 8mm de hauteur ;
- Bien refermer la cuve ;
- Laisser le temps nécessaire afin que l'atmosphère soit saturée en solvant.

### e- Préparation de l'échantillon à analyser : Extraction alcaline

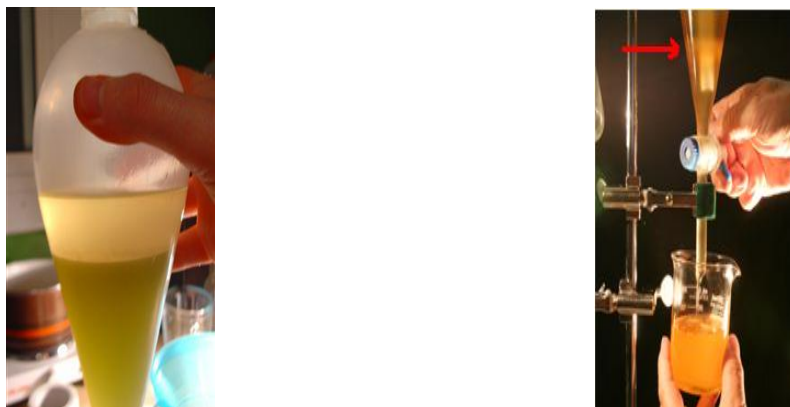
Une extraction liquide - liquide dans un milieu alcalin.

Dans une ampoule à décantation :

- 10ml d'urines des patients sont mélangés avec 1ml de NaOH ;
- Vérifier l'alcalinité du mélange à l'aide d'un papier pH.
- Rajouter 10ml de dichlorométhane ;
- Le mélange obtenu est agité pendant 2 minutes ;
- Laisser ensuite au repos jusqu'à complète séparation des deux phases :
  - la phase organique, au-dessous, constituée par dichlorométhane ;
  - et la phase aqueuse, au-dessus, constituée par l'eau des urines (Figure 35)

Attention :

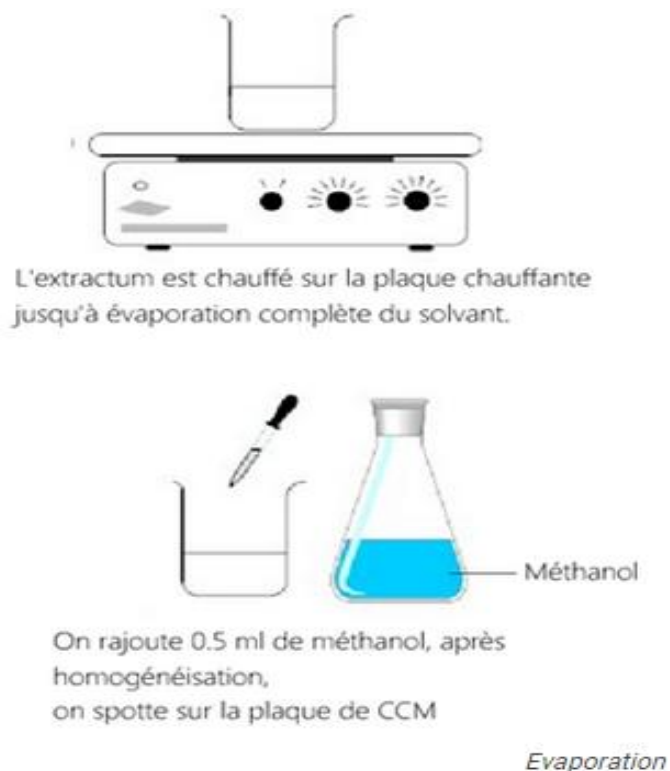
La manipulation d'une solution contenant le dichlorométhane doit se faire avec du matériel en verre (Le dichlorométhane dégrade la matière plastique).



**Figure 35 : Schématisation de l'extraction alcaline en utilisant l'ampoule à décanter.**

**f- Séchage :**

- L'extractum (phase organique) récupéré après déshydratation (au sulfate de sodium anhydre) et filtration à l'aide d'un papier filtre, dans des cristallisoirs en verre est desséché sur la plaque chauffante ;
- Récupérer, après avoir bien gratté sur les bords du cristallisoir avec 200µl d'éthanol, une solution concentrée en médicaments présents dans les urines ;
- Verser dans une aliquote et étiqueter avec le numéro approprié de chaque patient.



**Figure 36 : Schéma de séchage d'extractum.**

### g- Préparation des témoins

Une solution alcoolique des différentes substances toxiques pures sont préparées avec de l'éthanol pour servir d'étalon (ou témoin) :

- Dans une aliquote, prélever une petite quantité de produit (pointe de spatule), déjà bien broyé ou quelques goutte si c'est un produit liquide ;
- ajouter de l'éthanol ;
- Agiter et boucher pour éviter que le solvant s'évapore ;
- Référencer chaque produit avec une étiquette portant la DCI du produit.

La liste des médicaments témoins est la suivante :

- ✓ Sulpiride ;
- ✓ Chlorpromazine ;
- ✓ Levomepromazine ;
- ✓ Carbamazépine ;
- ✓ Amitriptyline.



**Figure 37 : Exemple d'étalons préparés lors de notre étude au laboratoire de Toxicologie.**

### h- Préparation de la plaque

Le support choisi est la silice, montée sur une plaque en aluminium :

- Découper une plaque aux dimensions 10 cm sur 5 cm ;
- Sur une distance de 1 cm du bas de la plaque ; tracer 4 petits points à 1 cm de distance;
- A l'aide d'une pipette, déposer 10 à 20 $\mu$ L de l'extractum sur la plaque, et laisser évaporer le solvant. Les gouttes doivent être les plus petites, et plus dense possibles.
- Écrire au crayon à papier les références de l'échantillon et des témoins en haut de la plaque.

La couche d'adsorbant est fragile, éviter de mettre les doigts sur les plaques. Les plaques doivent être manipulées avec précaution, sans toucher la silice (manipuler par les côtés). Ne pas utiliser de plaques abîmées.

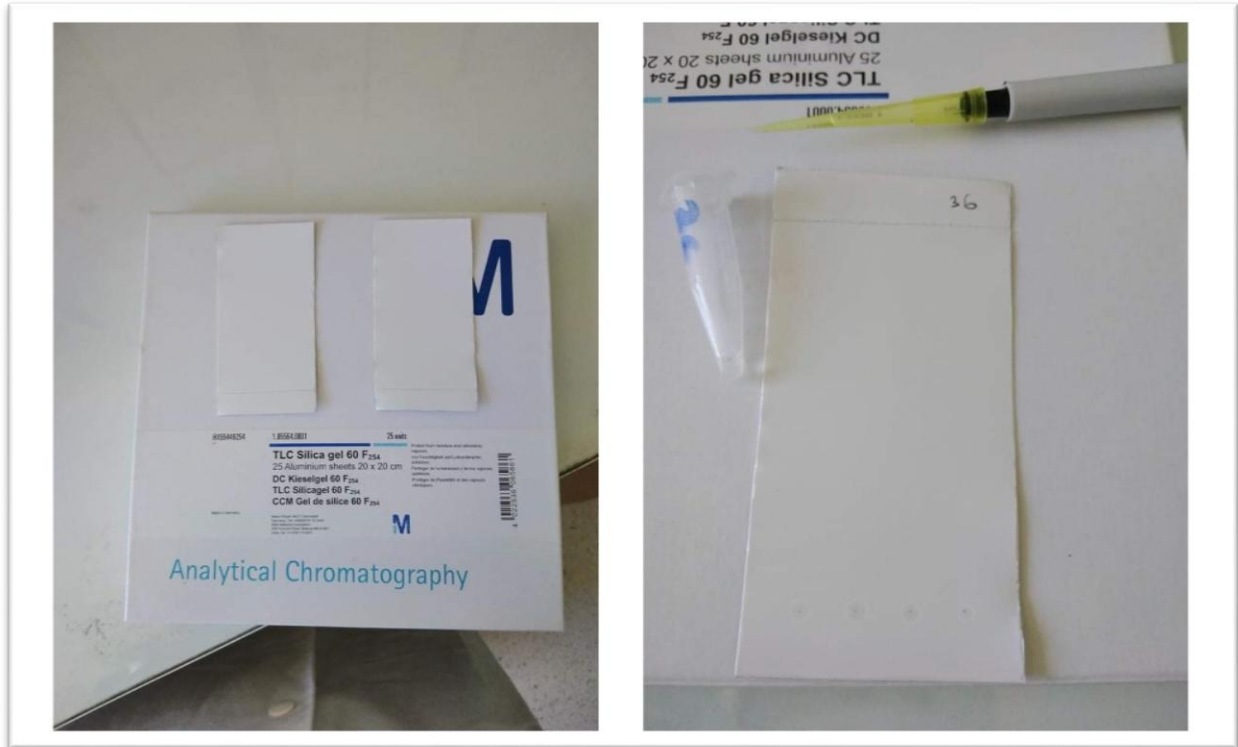


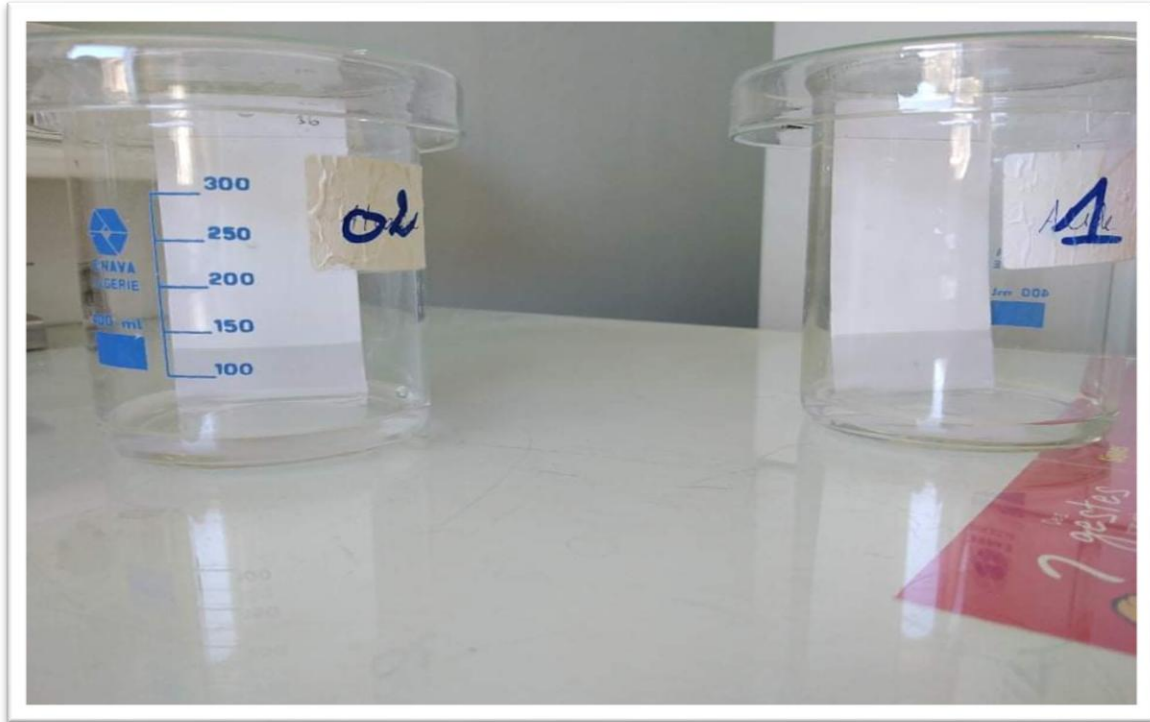
Figure 38 : Plaques CCM utilisées.

### i- Elution

- ✓ Bien sécher la plaque avant élution de manière à ce que le solvant des dépôts soit entièrement évaporé.
- ✓ Disposer la plaque dans la cuve déjà saturée par le solvant de migration ; MeOH / Ammoniac pour l'extractum alcalin ;
- ✓ Le dépôt doit être au-dessus du niveau de l'éluant : Le mélange dans la cuve (le solvant éluant) ne doit pas toucher les échantillons.
- ✓ Éviter de déplacer la cuve ou de la faire vibrer pendant l'élution.

### j- Développement des plaques

La phase mobile migre par capillarité à travers la phase stationnaire sèche, entraînant à des vitesses différentes les constituants à séparer. Le temps de migration (plusieurs minutes) dépend de divers paramètres.



**Figure 39 : Développement des plaques.**

Après élution, retirer la plaque de la cuve de développement.

Laisser sécher la plaque à l'air libre.



**Figure 40 : Plaque CCM séchée à l'air libre.**

### **k- Identification des substances (révélation)**

Les produits présents sur la plaque ne sont visibles qu'après révélation.

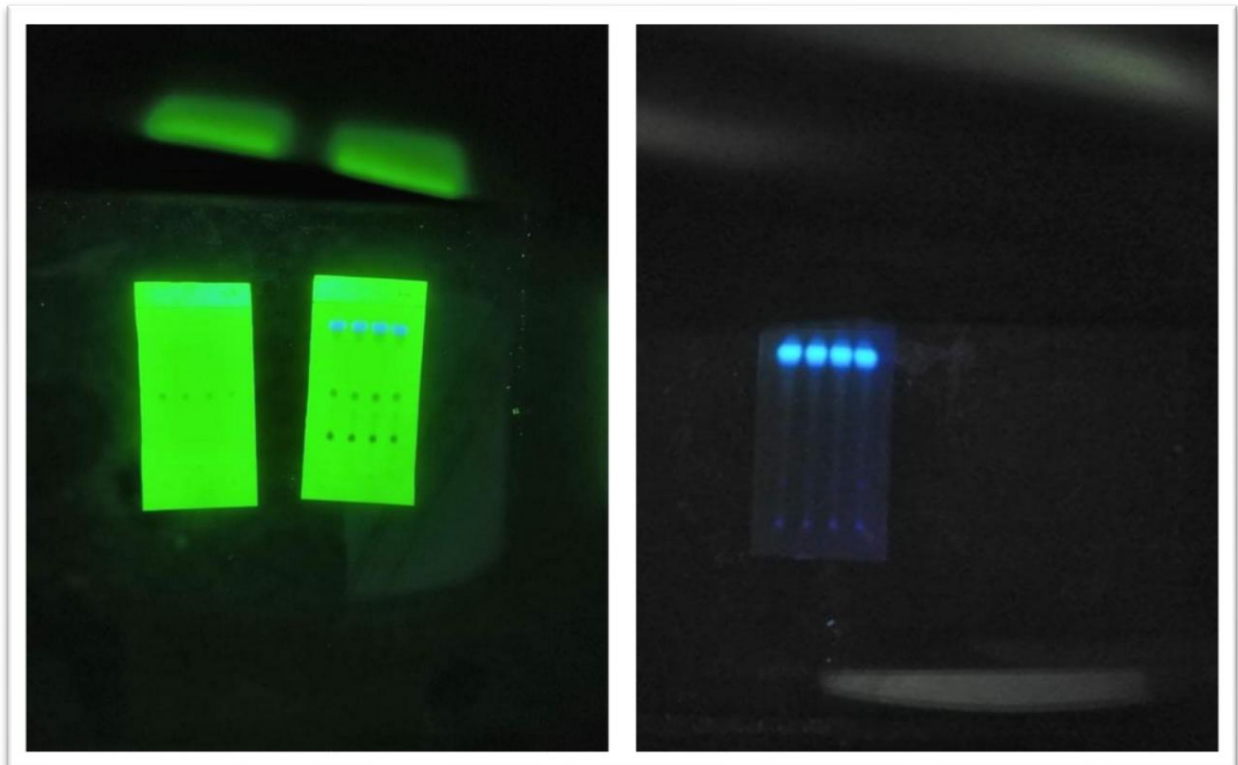
Deux méthodes de révélation

## CHAPITRE I: Matériels et Méthodes

→ Les UV (254 et 366 nm) : Lorsque la plaque est sèche, la plaque CCM est examinée en lumière ultraviolette (à 254 nm et 366 nm) et la position d'éventuelles taches est notée ainsi que la fluorescence des produits sous cette lampe (si y'en a).

En chromatographie sur couche mince, les résultats sont généralement exprimés sous la forme d'un facteur de rétention. Le facteur de rétention ( $R_f$ ) est défini comme suit

$$R_f = \frac{\text{Distance parcourue par la substance}}{\text{Distance parcourue par le front du solvant}}$$



**Figure 41 : Révélation par lampe UV-visible.**

Chaque tache correspond à un constituant (le toxique ou son métabolite) ; l'identification se fait par comparaison du  $R_f$  avec un témoin (une même substance migre à la même hauteur dans des conditions opératoires identiques; même  $R_f$ ) ; et par des réactions colorimétriques de révélation.

→ Par disposition d'une petite goutte du réactif colorimétrique sur la tache repérée en UV, ce qui permet de confirmer en fonction de la couleur obtenue que la tache de l'échantillon est bien de même nature que celle du témoin.

### 6..3 Interprétation des Résultats obtenues par CCM

Conclure en rapprochant les interprétations des deux révélations ; et en comparant les Rf avec les résultats donnés par les étalons.

**Tableau 13 : Interprétation des Résultats obtenues par CCM.**

Toxique	Lampe UV 255/366nm		Révélation	
	spots	Rf	Révéléateur	Couleur
Chlorpromazine	Spots sombre sur fond claire	0.53	Forest	Rose fugace
Lévomepromazine		0.60	Forest	Violet
Amitriptiline		0.56	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Orange
Sulpiride		0.40	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Bleue*
Carbamazépine	Verte*	0.80	Phosphocérique	Vert*

\* fluorescence

Chlorpromazine donne une coloration rose persistante avec le H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

### ✓ Dosage sérique par COBAS

#### 6..1 Le mode opératoire

Toutes les spécificités du dosage sont résumées dans le tableau ci-après.

**Tableau 14 : Résumé du mode opératoire.**

	Salicylate	Carbamazépine	Acide Valproïque
<b>Principe de dosage</b>	<b>Méthode enzymatique :</b> Ce dosage repose sur la transformation du salicylate, en présence de NADH, en NAD par la salicylate-hydroxylase. La transformation concomitante de NADH en NAD	<b>Polarisation de fluorescence :</b> Lorsqu'une molécule fluorescente ou fluorophore, est irradiée par une lumière de longueur d'onde appropriée (longueur d'onde d'excitation), une partie de cette lumière est absorbée. La lumière absorbée est émise de quelques nanosecondes plus tard, mais à une longueur d'onde plus élevée (longueur d'onde d'émission). La polarisation éventuelle de la lumière émise dépend de la liberté de rotation du fluorophore en solution. Une petite molécule, telle que la fluorescéine, peut effectuer une rotation rapide avant l'émission de la lumière, entraînant une dépolarisation de cette lumière émise.	

## CHAPITRE I: Matériels et Méthodes

	mesurée par la diminution de l'absorbance à 340 nm. La diminution est proportionnelle à la concentration de salicylate présent dans l'échantillon	En revanche, une macromolécule fluorescente, telle qu'une protéine marquée à la fluorescéine, effectue une rotation beaucoup plus lente. Ainsi, dans le laps de temps séparant l'excitation de l'émission, la macromolécule n'effectue qu'une petite rotation et la lumière émise est polarisée. <sup>1</sup> La polarisation de fluorescence constitue un moyen reproductible pour déterminer la concentration des médicaments et peut être utilisée pour la détermination quantitative des concentrations sériques lors de suivi thérapeutique. Des agents actifs de surface sont utilisés pour séparer le médicament des protéines sériques et pour éviter une liaison non spécifique du traceur.
<b>Réactifs et concentrations</b>	- R1 Réactif NADH, flacon A (liquide) NADH 0,3 mmol/l, conservateur. R2=SR Réactif Enzyme, flacon C (liquide) Salicylate hydroxylase (microbienne) ≥ 7000 U/l, conservateur.	R1 Réactif anticorps, flacon A (liquide) Sérum de mouton anti-carbamazépine dans un tampon, pH 7,5 ; stabilisateur et conservateur. R2=SR Réactif traceur, flacon C (liquide) Dérivé de la carbamazépine marqué à la fluorescéine dans un tampon, pH 7,5 ; stabilisateur et conservateur.
<b>Préparation des réactifs</b>		Prêt à l'emploi.
<b>Prélèvement et préparation des échantillons</b>	Sérum ou plasma hépariné exempts d'hémolyse. Les échantillons doivent être analysés dans les 8 heures qui suivent le prélèvement s'ils sont laissés à température ambiante. S'il est nécessaire de les conserver plus longtemps, ils peuvent être conservés entre 2 et 8°C au maximum 48 heures ou à -20°C ou moins pour une période plus longue. Eviter les congélations répétées. Les échantillons décongelés doivent être soigneusement homogénéisés avant l'analyse.	

## CHAPITRE I: Matériels et Méthodes

<b>Mode opératoire</b>	Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice. Se référer au manuel d'utilisation approprié pour les instructions spécifiques du test.	
<b>Calibration</b>	<p>Calibreur COBAS CARBM Preciset TDM Salicylate I Calibrators 6 I Calibrators 6 CalibratorsConc en calibrateurs (07 6830 8) calibrateurs (07 6830 8) salicylate 0, 300 µg/ml Conc. en carbamazépine Conc. en acide Mode de calibration 0 ; 1,25 ; 2,5 ; 5 ; 10 ; 20 valproïque 0 ; 12,5 ; 25 Régression linéaire µg/ml ; 50 ; 100 ; 150 µg/ml Mode de calibration Mode de calibration Logit/log 4 Exponentiel 5</p>	<p>Positionner les calibrateurs sur le portoir CAL/CQ de la concentration la plus forte (F) à la plus faible (A). Cette courbe est gardée en mémoire par les analyseurs COBAS INTEGRA et rappelée ultérieurement.</p>
<b>Contrôle</b>	<p>Contrôles COBAS FP TDM MultianalyteControls Taux I 07 0092 4 Taux II 07 0093 2 Taux III 07 0094 0 Fréquence des contrôles 24 h recommandé Séquence de contrôle Au choix de l'utilisateur Contrôle après calibration Recommandé</p>	
<b>Remarque</b>	Les calibrateurs et les Contrôles doivent être dosés dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur l'analyseur.	

### 7 La phase poste analytique

Cette phase consiste à analyser et discuter les résultats des différentes méthodes analytiques ainsi qu'à évaluer la concordance de ces résultats entre eux ainsi qu'avec les données cliniques ; c'est sur cette base que les résultats peuvent être validés ou refaits pour une prise en charge adéquate du patient intoxiqué.

**CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSION**



### 1 Description de la population d'étude :

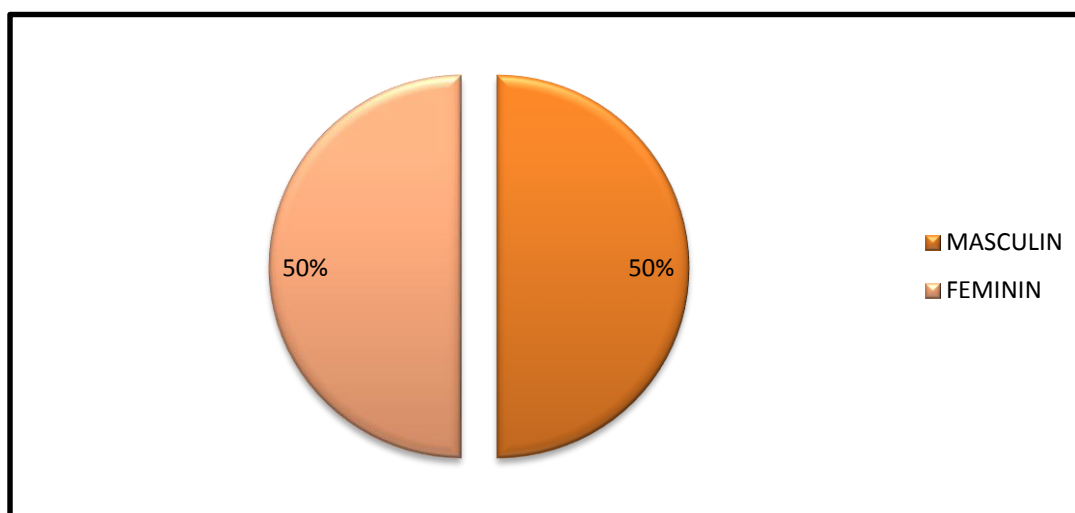
Cette étude s'est portée sur une population de 32 patients intoxiqués par prise médicamenteuse composé de 16 hommes et 16 femmes de tout âge allant de 5 ans jusqu'à 50 ans admis au CHU de Tizi-Ouzou.

### 2 Caractères sociodémographiques de la population étudiée :

#### ✓ Répartition des patients selon le sexe :

La population étudiée est composée de 32 patients avec un sexe ratio (H/F)=1

La répartition selon le sexe est représentée dans le graphe (1) :



**Graph 1 : Répartition des patients intoxiqués selon le sexe.**

#### ✓ Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des patients était de  $23,06 \pm 11$  ans avec des extrêmes variant de 5 à 50 ans.

La répartition selon l'âge est représentée par le tableau ci-dessous :

**Tableau 15 : Répartition des intoxiqués selon l'âge.**

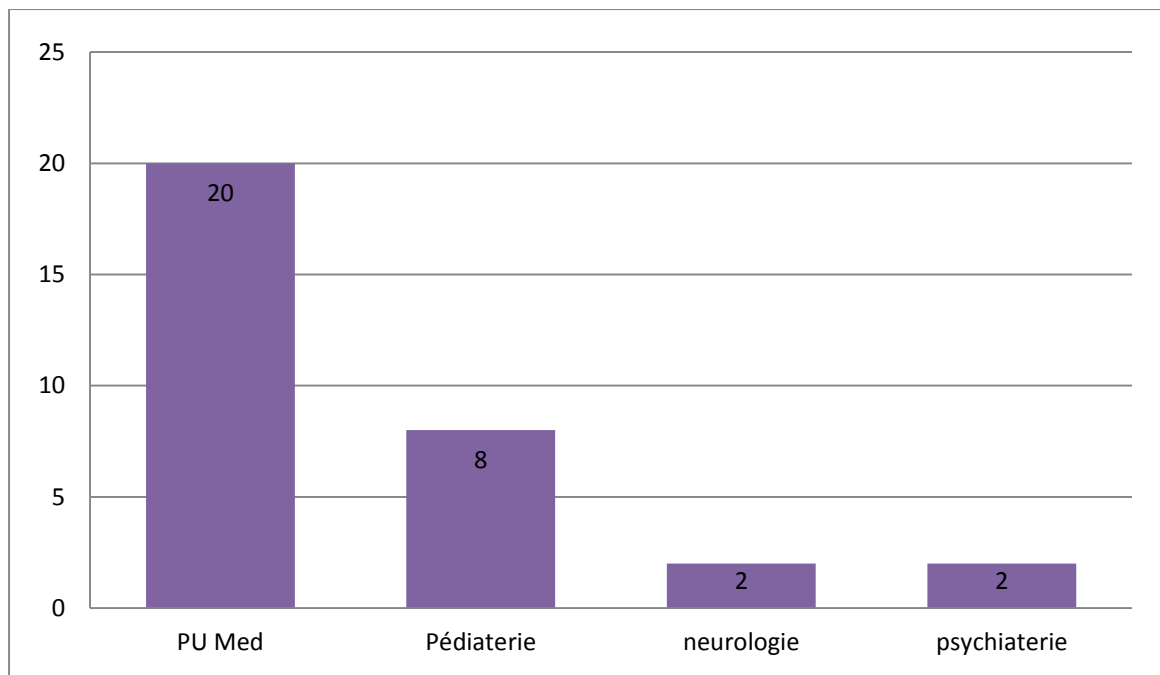
	Tranche d'âge	Effectifs	Pourcentage
<b>Enfant</b>	[0-10]	4	13%
<b>Adolescent</b>	] 10-19]	10	31%
<b>Adulte</b>	] 19-65]	18	56%
<b>Sujet âgé</b>	>65 ans	0	0

### 3 Caractérisation des intoxications :

#### ✓ Répartition selon les services demandeurs de l'analyse toxicologique

Parmi les 32 cas reçus au service cette étude a noté :

- Une majorité des demandes d'analyse provenait du PU de médecine (service des urgences) avec un pourcentage de 62,5% ce qui représente 20 cas ;
- 25 % provenait du service de pédiatrie : 8 cas ;
- 12,5 % qui signifie 2 cas pour chacun des deux services neurologie et psychiatrie ;



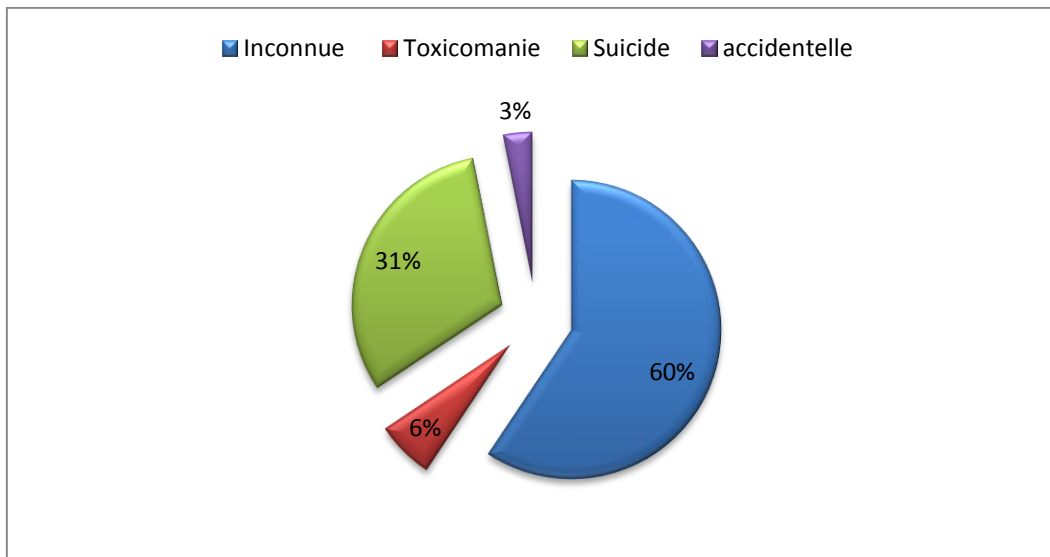
**Graphe 2 : Diagramme représentant la répartition des différents prélèvements reçus selon les services demandeurs.**

#### ✓ Répartition selon les circonstances d'intoxication :

Parmi les 32 cas intoxiqués :

- Une majorité avec un pourcentage de 60% (19 personnes) était de circonstances inconnues ;
- Suivi par 10 cas soit un pourcentage de 31% était des tentatives de suicide ;
- 6% (2cas) avaient des antécédents de toxicomanie ;
- Un seul cas était de circonstance accidentelle 3%.

La répartition selon les circonstances d'intoxication est représentée dans le graphe (3).

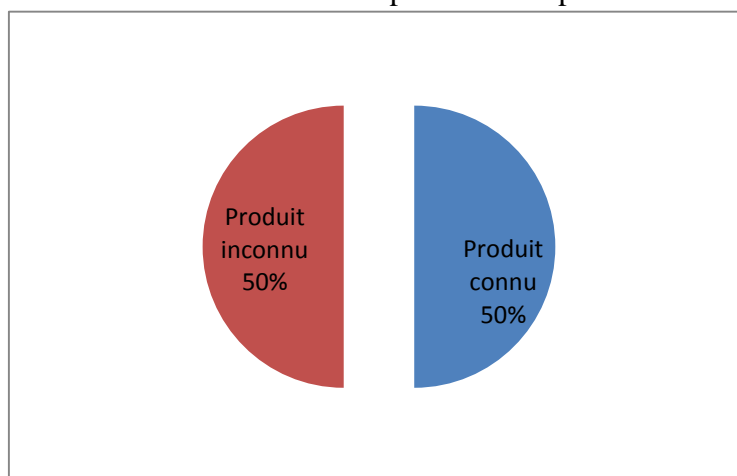


**Graph 3 : Représentation graphique des intoxiqués selon les circonstances de l'intoxication.**

✓ **Répartition selon la connaissance des produits supposés ingérés**

Dans cette étude, le taux des intoxications par les produits connus est égal à celui des produits inconnus.

La répartition selon la connaissance du produit est représentée dans la figure :



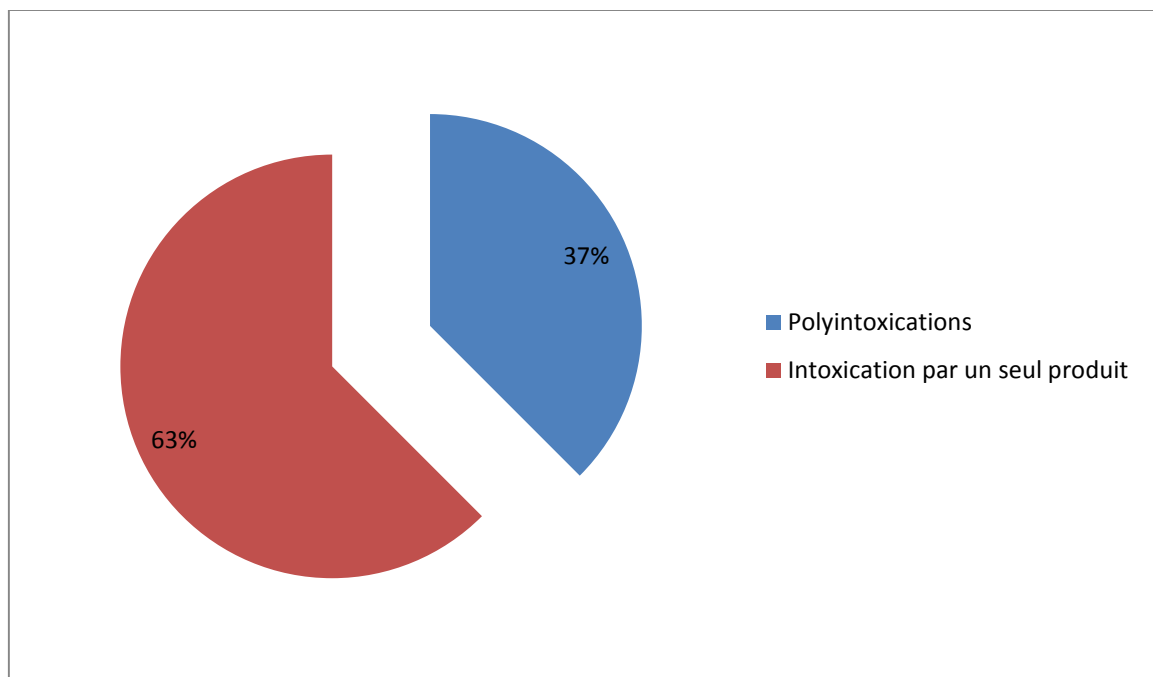
**Graph 4 : Représentation graphique des intoxications selon la connaissance du produit supposé ingérer.**

✓ **Répartition des intoxications selon l'association des toxiques supposés ingérés**

Parmi les 16 intoxications aux médicaments connus :

- 10 sont des intoxications par un seul produit, soit un pourcentage de 63 % ;
- 6 sont des poly-intoxications, par différentes classes thérapeutiques, avec un pourcentage de 37 %.

La répartition est représentée dans la figure :



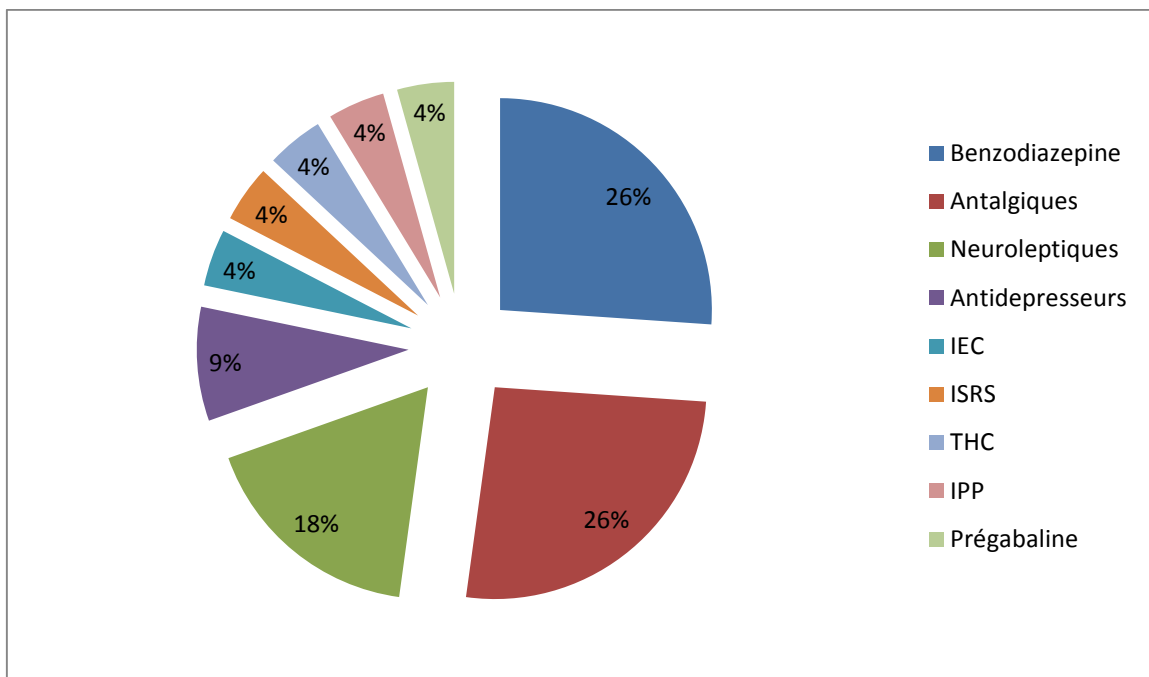
**Graph 5 : Répartition des intoxications selon l'association des produits supposés ingérés.**

✓ **Répartition des produits supposés ingérés selon leurs familles thérapeutiques**

Lors de ces intoxications plusieurs familles de médicaments ont été supposées comme cause ; d'après le médecin:

- Le taux le plus élevé a été enregistré pour les familles des benzodiazépines et des antalgiques avec un effectif de 6 (26%) ;
- Suivi par la famille des neuroleptiques avec un effectif de 4 (18%) ;
- Ensuite un effectif de 2 pour les antidépresseurs (9%) ;
- Et en dernier un effectif de 1 soit un pourcentage de 4% pour chacun des IEC, ISRS, THC, IPP et la prégabaline ;

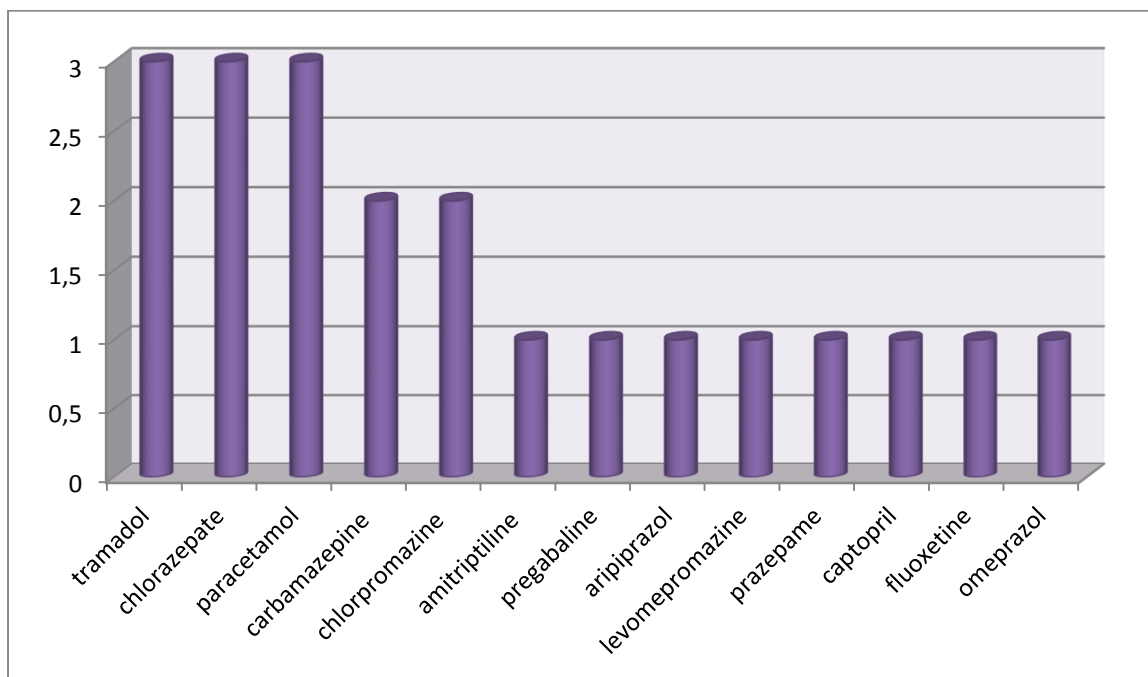
Les différentes classes pharmaceutiques sont représentées sur le graphe 6



**Graph 6 : Répartition des médicaments supposés ingérés selon la famille thérapeutique.**

✓ **Répartitions des médicaments supposés ingérés selon la molécule**

Dans cette étude, plusieurs médicaments ont été signalés par le médecin supposant ingérés lors des intoxications, ils sont représentés dans la figure :



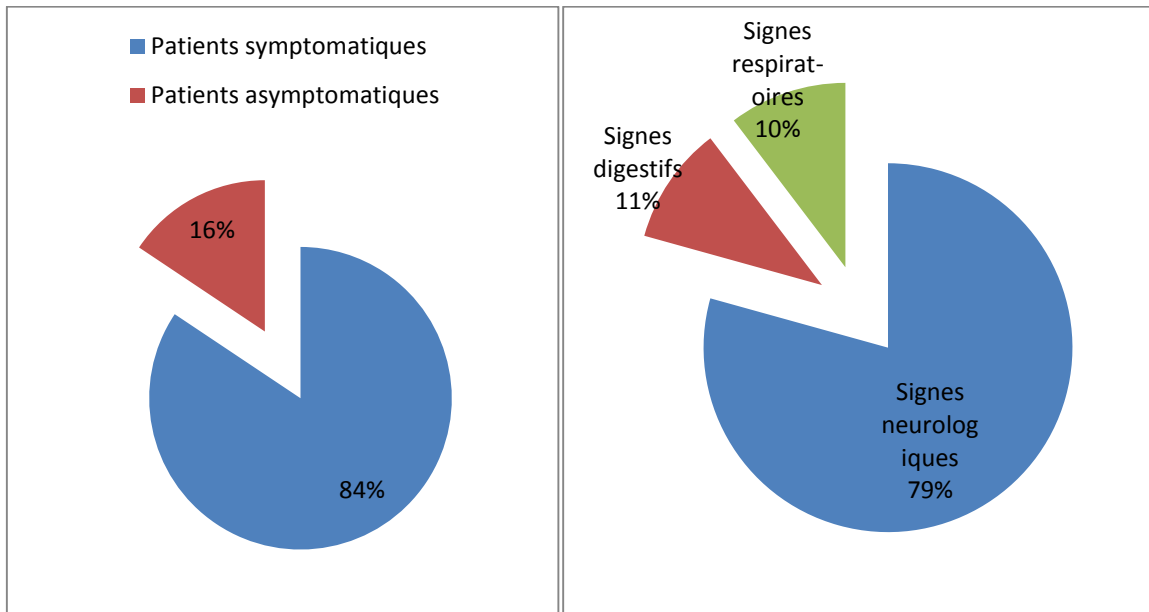
**Graph 7 : Représentation graphique des différents médicaments supposés ingérés par les intoxiqués.**

### 4 Répartition des intoxications selon la symptomatologie

La majorité des intoxications étaient symptomatiques (un ou plusieurs symptômes signalés par le médecin) avec un pourcentage de 89% (27 intoxications).

Seulement 5 intoxications soit 11% étaient asymptomatique.

La distribution de la symptomatologie des 32 intoxications est représentée dans les Figures.



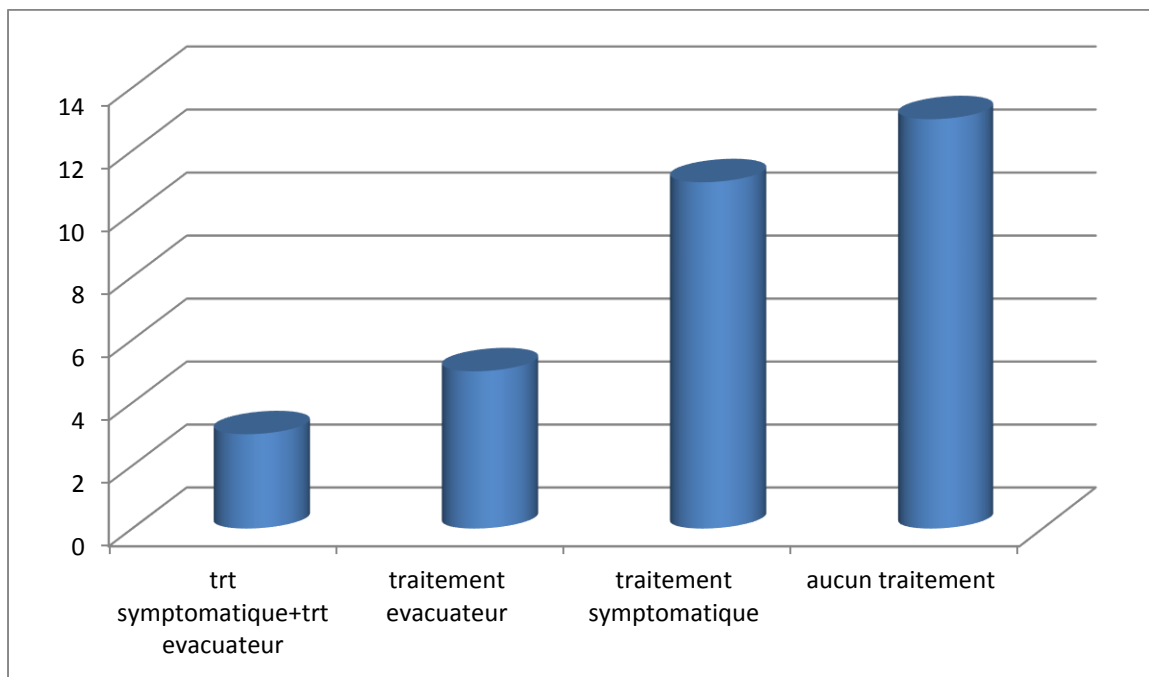
Graphe 8 : Représentation graphique des intoxications selon la symptomatologie.

### 5 Répartition des intoxications selon leur prise en charge

Durant cette période d'étude, la prise en charge des intoxiqués était comme suivant :

- 3 personnes ont reçues une association d'un traitement symptomatique et un traitement évacuateur ;
- 5 intoxiqués ont reçus un traitement évacuateur ;
- 11 ont reçus un traitement symptomatique ;
- Et en fin 13 personnes qui n'ont reçues aucun traitement ;

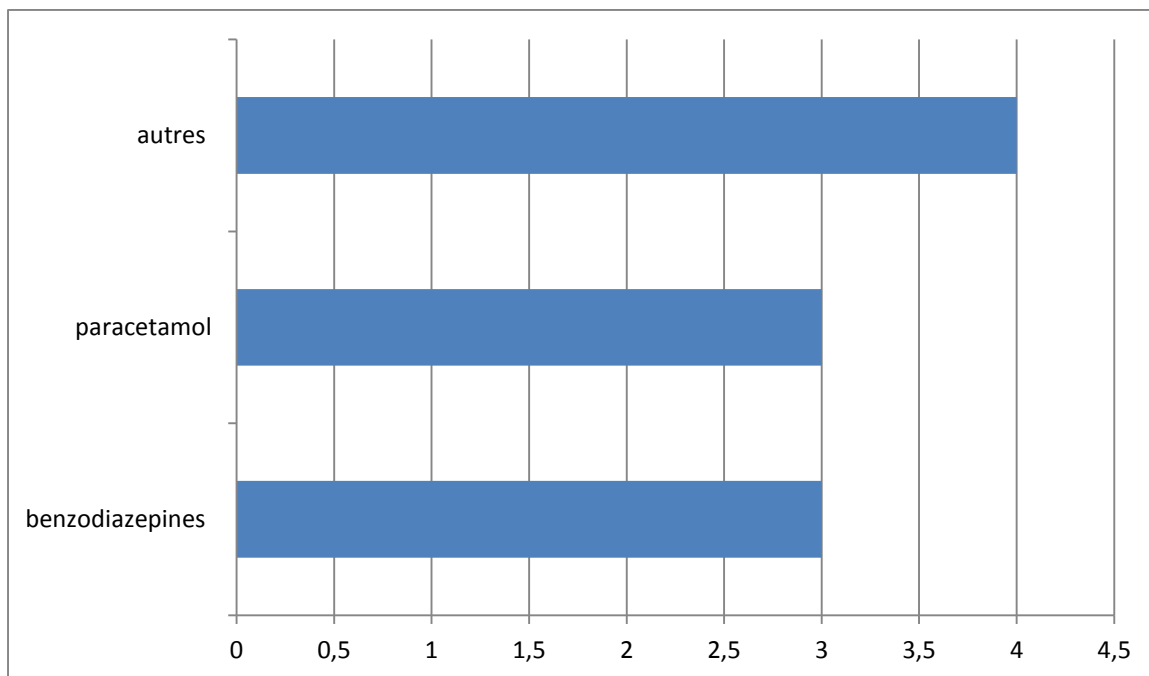
La répartition des intoxications selon leur prise en charge est représentée dans la figure ci-dessous :



**Graphe 9 : Répartition des intoxications selon leur prise en charge.**

### 6 Répartition du traitement symptomatique selon la molécule :

La figure ci-dessous représente les différentes molécules données aux patients lors de traitement symptomatique :



**Graphe 10 : Représentation graphique des différentes molécules utilisées lors du traitement symptomatiques.**

### 7 Répartitions des résultats de l'analyse toxicologique :

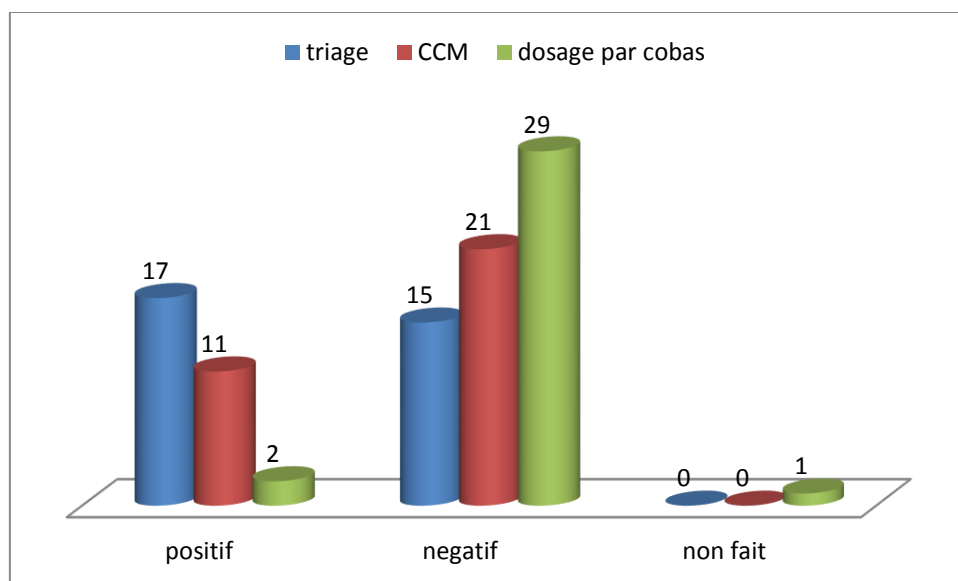
Au cours de cette étude 32 analyses pour 32 patients ont été effectués par différentes méthodes qui sont :

- Une identification immuno- enzymatique avec TRIAGE® ;
- Une identification par chromatographie sur couche mince ;
- Un dosage plasmatique sur l'analyseur COBAS intégra 400.

Les résultats sont comme suit :

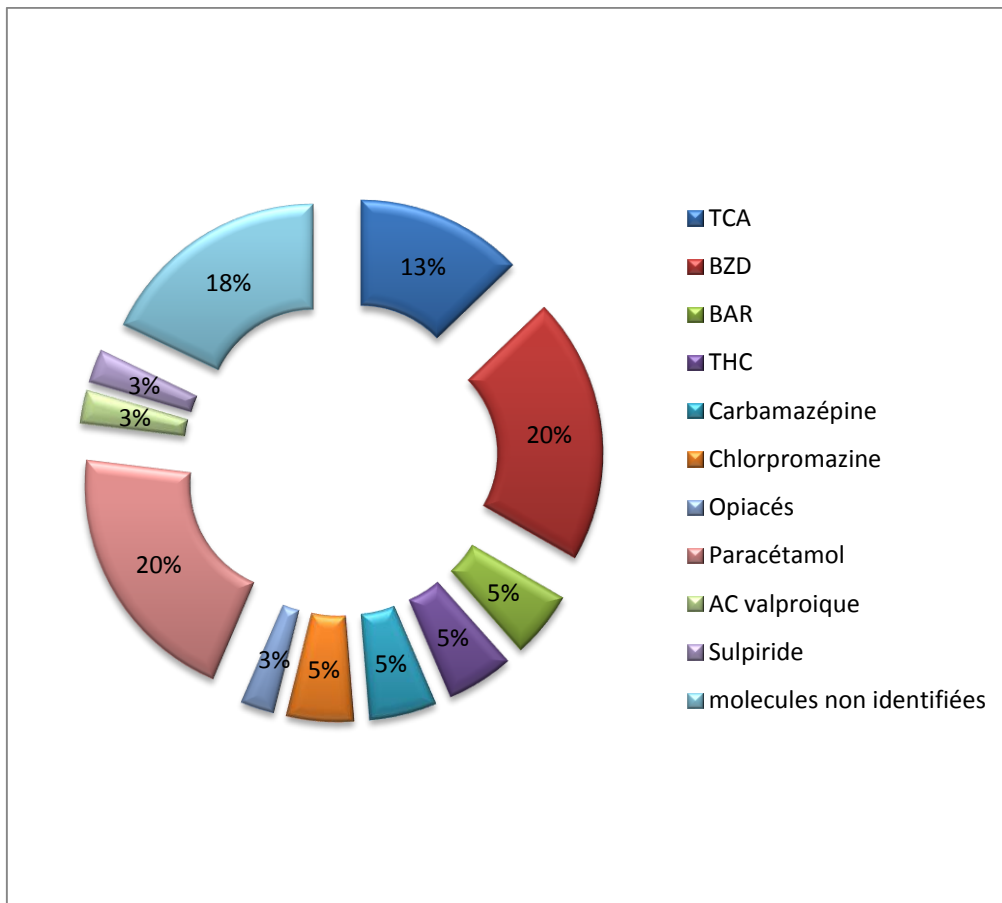
**Tableau 16 : Résultats obtenus par les différentes méthodes analytique.**

	positifs		Négatifs		Non fait		Total	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
<b>Triage®</b>	17	53%	15	47%	0	0	32	100%
<b>CCM</b>	10	31%	22	69%	0	0	32	100%
<b>Dosage par cobas</b>	2	6%	29	91%	1	3%	32	100%



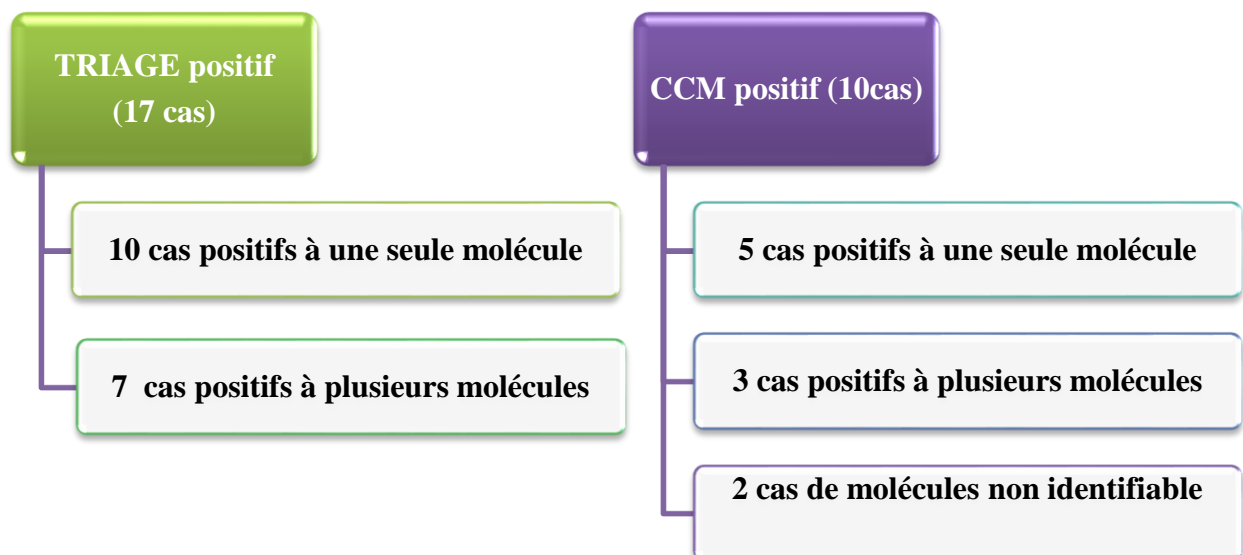
**Graph 11 : Représentation graphique des résultats de l'analyse toxicologique.**

39 molécules ont été identifiées par les trois méthodes d'analyses au niveau du service de toxicologie



Graphe 12 : Représentation graphique des molécules identifiées par les trois méthodes d’analyses (CCM – Triage® – Cobas).

✓ Répartition des résultats de l’analyse toxicologique selon l’association de molécules identifiées

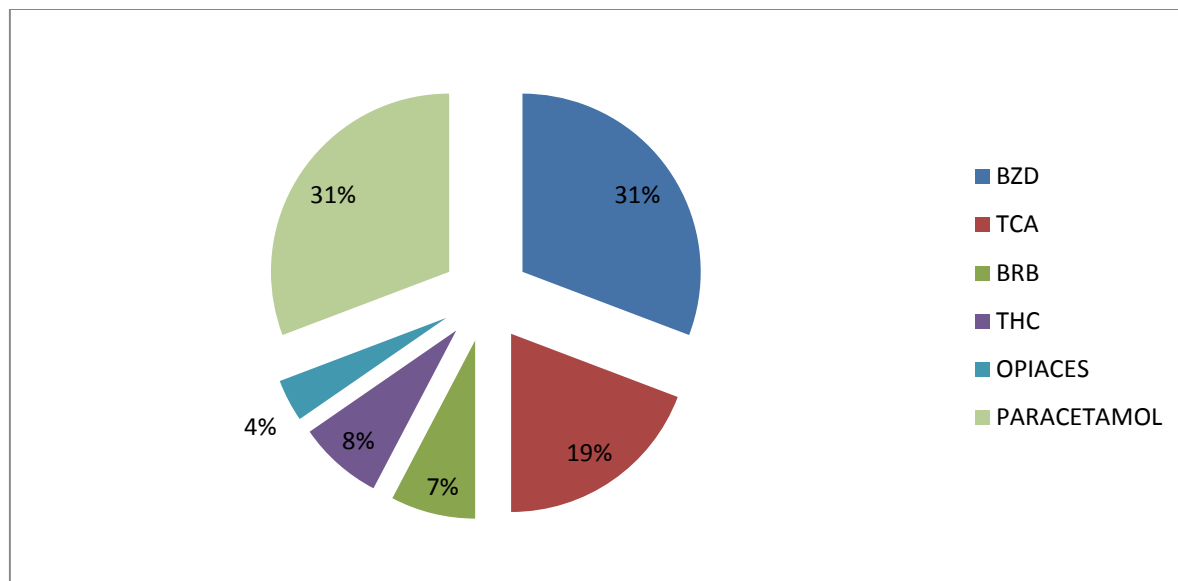


Graphe 13 : Schéma représentatif des résultats obtenus par TRIAGE® et CCM.

### 7.1 Résultats par TRIAGE®

Parmi les 17 cas positifs au triage®, 26 molécules ont été identifiées :

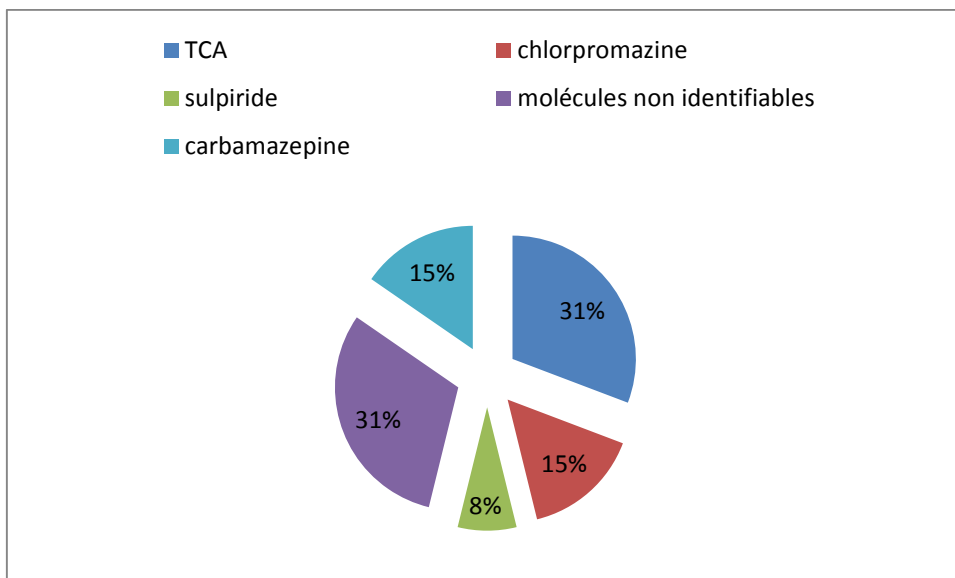
- Benzodiazépine : 8 cas ;
- Antidépresseurs tricyclique : 5 cas ;
- Barbiturique : 2 cas ;
- Paracétamol : 8 cas ;
- Tetrahydrocannabinol : 2 cas ;
- Opiacés : 1 cas.



**Graphe 14 : Représentation graphique en secteur des différentes molécules identifiées par TRIAGE®.**

### 7.2 Résultats par CCM

- 10 cas positifs par CCM,
- 9 molécules ont été identifiées :
  - Antidépresseurs tricyclique : 4 cas ;
  - Carbamazépine : 2 cas ;
  - Chlorpromazine : 2 cas ;
  - Sulpiride : 1 cas.
- 4 molécules non identifiables.

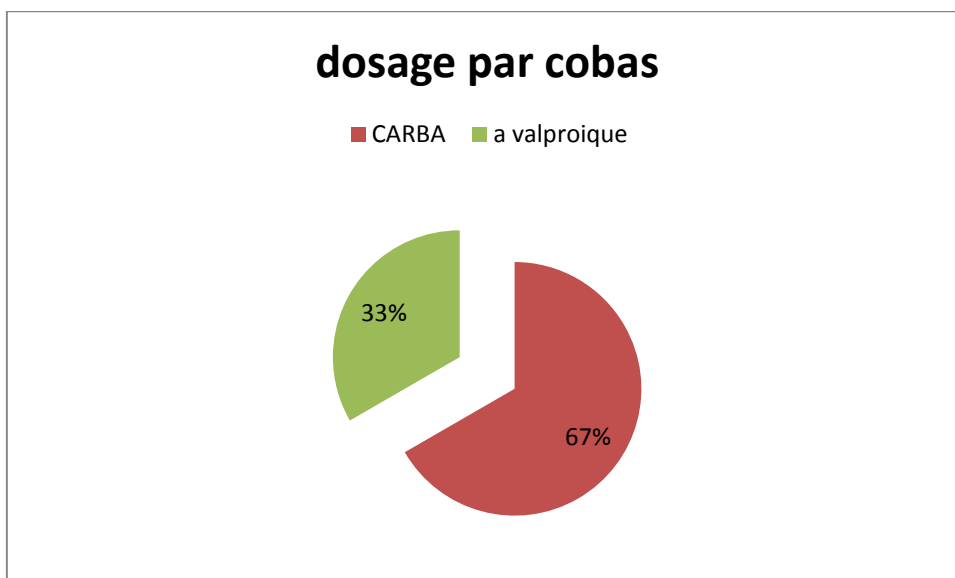


**Grphe 15 : Représentation en secteur des différentes classes thérapeutiques identifiées par CCM.**

### 7..3 Résultats par cobas (dosage)

Parmi les 2 cas positifs au dosage plasmatique on a pu identifier 3 molécules :

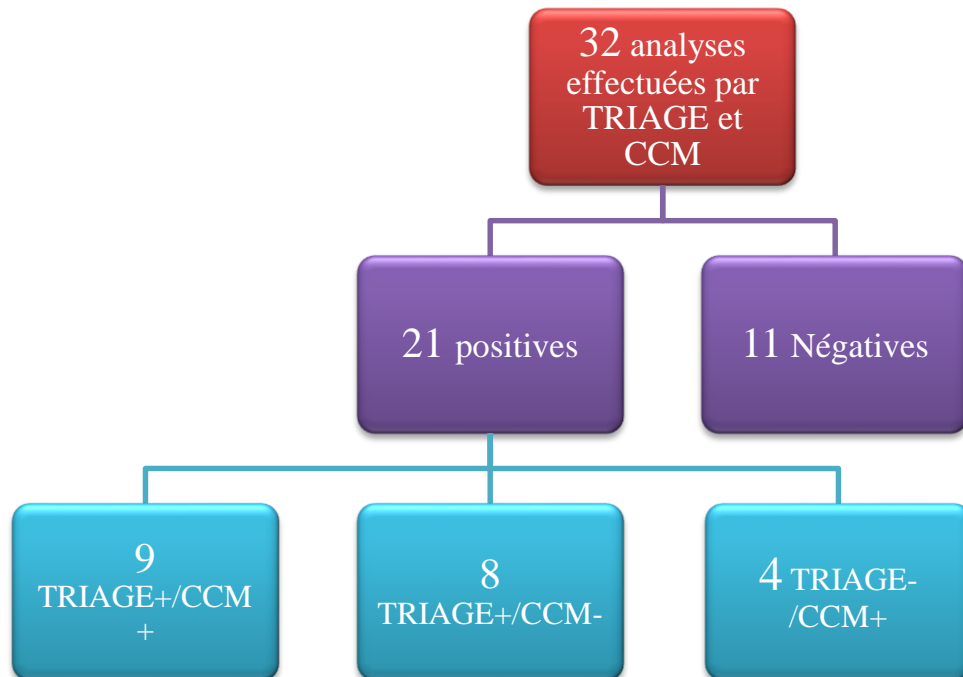
- Carbamazépine : 2 ;
- Acide valproïque : 1.



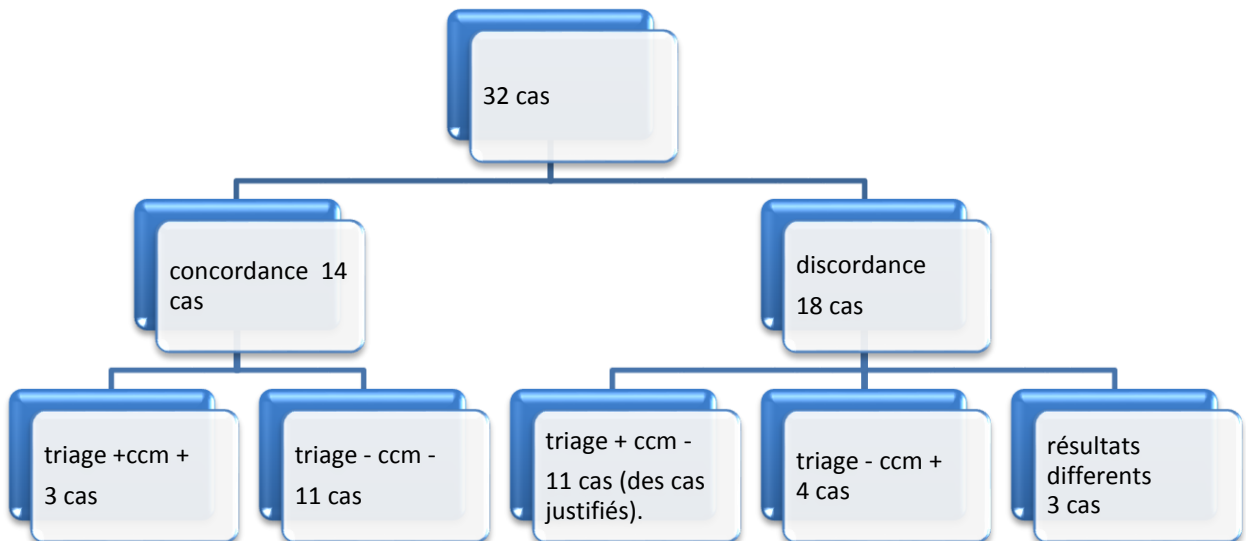
**Grphe 16 : Représentation en secteur des différentes classes thérapeutiques identifiées par dosage.**

8 Analyse des résultats obtenus

8.1 Répartition des résultats de l'analyse toxicologique



Grphe 17 : schéma représentant les résultats de l'analyse toxicologique par CCM et TRIAGE®.



Grphe 18 : Schéma représentant la répartition des résultats par la méthode de triage® et par CCM.

### 8.2 Concordance des résultats du Triage<sup>®</sup> avec ceux de la chromatographie sur couche mince

→ Parmi les 32 cas de cette étude, 14 cas avec une concordance entre les deux méthodes analytiques :

- Triage<sup>®</sup> + ccm + :
  - 2 cas positif aux antidépresseurs tricycliques ;
  - et un cas avec 2 molécules :
    - TCA positif par les 2 méthodes ;
    - benzodiazépine positif que par triage et que le mode opératoire de la ccm ne permet pas sa détection.

- Triage<sup>®</sup> – ccm- : 11 cas ;

→ Parmi les 32 cas étudiés

- Triage<sup>®</sup> + ccm - : 11 cas avec 17 molécules :
  - benzodiazépine : 5 cas ;
  - Barbiturique : 2 cas ;
  - Paracétamol : 8 cas ;
  - Tetrahydrocannabinol : 1 cas ;
  - Opiacés : 1 cas.

Ces résultats reflètent les molécules identifiées par triage, non recherchées par CCM

- Triage<sup>®</sup> – ccm + : 4 cas avec 4 spots
  - 1 cas de chlorpromazine ;
  - 1 cas de sulpiride ;
  - Et deux cas avec deux spots non identifiables.
- **Triage<sup>®</sup> et CCM avec médicaments différents : 3 cas**

**Tableau 17 Les interférences (entre Triage et CCM).**

Cas	Résultats par Tirage	Résultats par CCM
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidépresseur tricyclique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidépresseur tricyclique</li> <li>• Carbamazépine</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzodiazépine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chlorpromazine</li> <li>• spots non identifiables</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidépresseur tricyclique</li> <li>• Benzodiazépine</li> <li>• Tetrahydrocannabinol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazépine</li> <li>• Spots non identifiables</li> </ul>

### 5 Etude des cas

#### Cas n° 01

Patient nommé L.M âgé de 33 ans, reçu aux pavillons des urgences du CHU pour une tentative de suicide par prise poly-médicamenteuse de :

- Chlorpromazine : 20 comprimés ;
- Clorazébate : 10 comprimés ;
- Aripiprazole : 20 comprimés.

Etant somnolant lors de son hospitalisation, ayant reçu un traitement symptomatique (non précisé sur la fiche de renseignement)

Le service de toxicologie a reçu un prélèvement urinaire et sanguin pour une analyse toxicologique.

Les résultats par différentes méthodes sont comme suit :

- TRIAGE® : positif aux benzodiazépines
- CCM : présence de 3 spots :
  - ✓ Un spot correspondant à la chlorpromazine ;
  - ✓ Deux spots non identifiés.
- Le dosage par cobas est revenu négatif.

On constate :

- Triage® + aux BZD : confirme la prise du clorazébate.
- CCM on a retrouvé la chlorpromazine non détecté par TRIAGE : confirme la prise de la chlorpromazine.

D'où la complémentarité des deux méthodes pour une optimisation de l'analyse ainsi une meilleure prise en charge du patient intoxiqué.

❖ L'analyse toxicologique doit être complétée par d'autres méthodes plus performantes afin d'identifier les deux spots non identifiés par CCM (qui pourraient être de l'aripiprazole).

#### Cas N° 02

Patiente nommée T.L âgée de 14 ans reçue au service de pédiatrie pour une tentative de suicide par prise de 40 comprimés de carbamazépine 200mg

Présentant comme symptômes :

- ✓ Altération de l'état d'équilibre
- ✓ Agitation
- ✓ Mydriase

Traitée symptomatiquement (non précis).

## CHAPITRE II: Résultats et discussion

Pour l'analyse toxicologique le service de toxicologie a reçu un prélèvement sanguin et urinaire. Les résultats sont :

- TRIAGE® positif aux TCA
- CCM avec deux spots qui sont :
  - ✓ Amitriptyline
  - ✓ Carbamazépine (non détectée par TRIAGE)
- Dosage par cobas positif à la carbamazépine

La CCM a pu confirmer les résultats du triage et du dosage .

L'analyse toxicologique confirme la prise de la carbamazépine mais aussi d'un TCA (Amitriptyline).

❖ Cette intoxication poly-médicamenteuse a été masquée par Triage et révélée par CCM.

### Cas N° 03

Patiente nommée M.O âgée de 45 ans reçue aux pavillons des urgences pour une prise médicamenteuse de Chlorpromazine ; aucune symptomatologie n'a été décrite.

Cette patiente a reçu traitement symptomatique et un traitement évacuateur.

Le service de toxicologie a reçu un prélèvement urinaire et sanguin pour une analyse toxicologique ; Les résultats par différentes méthodes sont comme suit :

- TRIAGE : Négatif.
- CCM : un spot correspondant à la chlorpromazine .
- Le dosage par cobas est revenu négatif .

On constate :

❖ CCM a retrouvé la chlorpromazine non détectée par TRIAGE qui confirme la prise de cette dernière (signalé par le médecin).

### Cas N° 04

Patient nommé A.Y âgé de 24 ans reçu au service de psychiatrie pour une intoxication médicamenteuse par des produits inconnus ; qui présente une excitation psychomotrice avec des délires. Aucun traitement n'a été reçu.

Le service de toxicologie a reçu un prélèvement urinaire et sanguin pour une analyse toxicologique.

- TRIAGE® : Négatif.
- CCM : Présence d'un spot non identifiable.
- Dosage par cobas : Négatif.

Les résultats par différentes méthodes sont revenus négatifs avec présence d'un spot non identifiable sur la plaque CCM.

## CHAPITRE II: Résultats et discussion

On constate :

- Ni la clinique, ni la biologie nous permet de diagnostiquer le/les produits ingérés par ce patient.
- ❖ D'autres investigations plus performantes sont nécessaires afin de poser le diagnostic de cette intoxication.

### Cas N° 05

Patient nommé M.M âgé de 20 ans reçu aux pavillons des urgences (PU médecine) pour une tentative de suicide par prise poly-médicamenteuse de :

- ✓ Carbamazépine ;
- ✓ Levomepromazine ;
- ✓ Clorazépatate.

Le patient était somnolant, il a reçu un traitement symptomatique.

Le service de toxicologie a reçu un prélèvement urinaire et sanguin pour une analyse toxicologique.

Les résultats sont :

- Triage positif aux : BZD, THC, TCA
- CCM : 3 spots dont
  - ✓ 1 qui correspond à la carbamazépine.
  - ✓ 2 spots non identifiés.
- Cobas : positif à l'acide valproïque et à la carbamazépine, négatif aux salicylés

On constate :

- La CCM a confirmé les résultats par Cobas pour la prise de la carbamazépine.
- Triage positif aux BZD ce qui confirme la prise de clorazépatate.
- Le Cobas a permis de mettre en évidence la présence d'acide valproïque sachant que le patient n'était pas sous ce traitement.
- ❖ L'analyse toxicologique doit être complétée par d'autres méthodes plus performantes afin d'identifier les deux spots non identifiés.

### Cas N°6 :

Patiente nommée Y.F âgée de 39 ans, reçue au pavillon des urgences de CHU pour une tentative de suicide par la prise de tramadol, qui présente une épigastralgie comme symptôme.

Cette patiente a été traitée par un traitement évacuateur qui est le lavage gastrique.

Le service de toxicologie a reçu un prélèvement sanguin et urinaire pour une analyse toxicologique, les résultats sont :

- Triage : Négatif.

- CCM : un seul spot qui correspond au Sulpiride.
- Cobas : Négatif.
- ❖ On constate que l'élargissement du Protocole toxicologique est important (nécessité de la CCM dans l'analyse toxicologique).

### 6 Limites de l'étude

-Cette étude présente des biais d'information : Le recueil des informations a été réalisé à partir d'une fiche de renseignement remplie par le médecin, par conséquent, les données concernant les médicaments supposés ingérés, la symptomatologie, les traitements reçus au service, peuvent être manquants ou incomplets ce qui rend difficile l'interprétation correcte des résultats de l'analyse de chaque patient.

-La quantité d'urine reçue au service n'est pas suffisante pour l'analyse toxicologique : des tubes de 5 ml pour les différents types d'analyse s'avèrent insuffisants.

-La période de l'étude a été limitée dans le temps (Janvier –mars 2020), de ce fait le nombre de patients est réduit.

Toutes ces difficultés ont empêchées de faire un travail plus enrichi, plus approfondi et plus étalé dans le temps. Malgré cela, cette étude a tout de même fourni des informations très intéressantes.

### 7 Discussion des résultats

Cette étude a été de type descriptif prospectif, elle s'est portée sur une population hétérogène de 32 patients intoxiqués reçus au service de toxicologie du CHU de TIZI-OUZOU pour une analyse toxicologique.

#### 7.1 Caractéristique de la population et de l'intoxication

En ce qui concerne les données sociodémographiques de la population de l'étude, cette dernière est composée de 16 hommes et 16 femmes, de ce fait ces intoxications touchent les deux sexes avec les mêmes proportions 50-50%

Quant à l'âge de la population étudiée il en ressort que les intoxications médicamenteuses touchent toutes les tranches d'âge allant de 5 à 50 ans avec une moyenne d'âge de  $23,06 \pm 11$  ; avec une prédominance de la classe adulte allant de 20 à 65 ans avec un pourcentage de 63% suivi des adolescents de 10 à 19 ans avec un pourcentage de 31% et en dernier les enfants de moins de 10 ans sont les moins touchés par ces intoxications avec un pourcentage de 13%. La population de cette étude est donc en majorité une population jeune.

La majorité des demandes d'analyses reçues au service parviennent du pavillon des urgences du CHU de TIZI-OUZOU avec 64% suivi du service de pédiatrie avec 26%.

60% des cas d'intoxication étaient de circonstances inconnues aussi pour 50% de ces intoxications, le médicament supposé ingéré n'a pas pu être identifié et cela peut être du :

- A l'état comateux des patients ;
- Au manque d'informations mentionnées sur la fiche de renseignement (incomplètement remplie par les médecins) ;
- Au non dévoilement et la non coopérativité du patient à l'interrogatoire.

Cela donc nécessite une analyse toxicologique complète en urgence pour une meilleure prise en charge du patient.

40% des intoxications restantes étaient de circonstances connues avec 31% étant des tentatives de suicide touchant beaucoup plus la classe adulte.

Seulement 6% des cas avaient des antécédents de toxicomanie et en dernier 3% des cas soit un seul cas été accidentel c'est le cas d'une petite fille âgée de 5 ans reçue pour intoxication après avoir pris le traitement de son père qui était sous antidépresseurs.

Cette étude a recensé que pour 50% des intoxications les médicaments sont inconnus et dans 50% des cas les médicaments supposés ingérés étaient connus, 63% de ces dernières étaient des mono-intoxications et 37% étaient des intoxications poly-médicamenteuses

Les médicaments les plus retrouvés sont les benzodiazépines et les antalgiques en chef de file le paracétamol avec un pourcentage de 26% suivi par les neuroleptiques 18% (phénothiazines) ces résultats sont confirmés par d'autres étude au niveau national réalisée sur 1140 analyses au niveau du service de toxicologie du CHU BAB EL OUED en 2011 (69).

La majorité des intoxiqués presque de deux tiers (19 cas) ont été pris en charge dans les services de leur administration par des traitements symptomatiques ou évacuateurs ou même avec l'association des deux traitements par contre 13 cas n'ont bénéficié d'aucun traitement.

Pour les traitements symptomatiques l'étude a démontré que c'est les BZD et le paracétamol qui sont les plus administrés avec trois cas chacun. Information intéressante à mentionner sur la fiche de renseignement pour une meilleure interprétation des résultats de l'analyse toxicologique.

La connaissance des différentes informations sur la clinique, les circonstances des intoxications, les traitements reçus par les patients est d'une importance primordiale pour le toxicologue pour une meilleure interprétation et validation des résultats :

- Connaître le tableau clinique oriente vers une classe médicamenteuse précise ;
- Connaître le traitement symptomatique administré pour que tout résultat positif à la molécule doit être suivi d'un dosage pour confirmer l'intoxication.

### 7.2 Analyse des résultats

Concernant les résultats par triage :

17 analyses sont revenues positives au TRIAGE avec une prédominance de BZD et paracétamol avec un pourcentage égal qui est de 31% chose qui concorde avec l'interrogatoire des patients , suivi par les TCA avec un pourcentage de 19 %,7 %pour les BAR et THC et en dernier 4% pour les opiacés.

L'étude a recensé :

- 8 cas positifs aux BZD : 4 confirmer la prise de BZD, 3 sont dus au traitement symptomatique ; et un cas avec renseignements insuffisants pour interpréter les résultats.

## CHAPITRE II: Résultats et discussion

- 8 cas positifs au paracétamol avec 3 confirmant leur prise, 3 dus au traitement symptomatique, 2 cas sans renseignements sur l'origine de la prise.
- Pour les cas négatifs avec une clinique évocatrice, ça pourraient être due au mauvais échantillonnage, c'est-à-dire un prélèvement précoce ou même tardif, a une falsification de l'échantillon soit par dilution des urines par de l'eau (qu'on doit vérifier par une bandelette urinaire) ou un échantillonnage qui ne correspond pas à la personne présentée au service.

Concernant les résultats par CCM :

10 analyses seulement étaient positives par CCM avec 5 spots non identifiables.

5 spots correspondants aux TCA ,2 spots correspondants à la chlorpromazine, deux autres à la carbamazépine et un spot correspondant au sulpiride

Cette analyse par CCM a permis de mettre en évidence des médicaments non identifiés en routine :

- les phénothiazines
- le sulpiride
- des molécules non identifiables

En outre cette étude démontre que seulement 14 cas soit un pourcentage de 44% les résultats qui sont concordants avec les deux méthodes avec :

- 11 analyses négatives ;
- 3 analyses positives (deux positives a une seule molécule qui est TCA et une dernière.

TCA au triage confirmé par CCM et BZD au triage non détecté par le protocole de la CCM)

18 analyses soit un pourcentage de 56% étaient de résultats discordants entre les deux méthodes qui sont comme suit :

- 11 analyses sont revenues positives qu'avec le TRIAGE (CCM négative) avec les molécules suivantes : le paracétamol et les BZD en chef de fil suivi des BAR ; THC ; et opiacés.

La CCM est revenue négative dans ces cas, car ce sont des molécules acides et des drogues non identifiées par la CCM basique

Et vu que le but de cette dernière est l'élargissement de l'analyse toxicologique cela n'a aucun intérêt de les identifier.

## CHAPITRE II: Résultats et discussion

- 4 analyses sont revenues positives qu'à la CCM :
  - ✓ une était positive à la chlorpromazine non détecté par TRIAGE ce résultat concorde avec l'interrogatoire vu que le patient a ingéré de la chlorpromazine cela démontre la nécessité d'une identification par CCM,
  - ✓ une analyse était positive au sulpiride
  - ✓ deux étaient positives mais les spots sont non identifiables d'où la nécessité de recourir à une autre méthode de screening plus performante (HPLC).
- Durant cette étude 3 analyses toxicologiques sont revenues avec des résultats différents avec les deux méthodes
  - ✓ une analyse positive au TCA par triage et par CCM positive aux TCA et carbamazépine.
  - ✓ une autre positive par triage au TCA, BZD, THC ces deux à la carbamazépine et une molécule non identifiée
  - ✓ derniers non identifiés par la CCM basique, la CCM est revenue positive la dernière analyse est positive par triage au BZD, et par CCM à la chlorpromazine et une autre molécule non identifiable.

Les résultats de ces analyses démontrent :

- ❖ La présence d'une interférence entre la carbamazépine et TCA, non décrite dans la notice d'utilisation du triage ;
- ❖ Qu'un résultat positif aux TCA par triage a masqué l'intoxication poly-médicamenteuse TCA et carbamazépine identifiée par CCM ;
- ❖ Qu'il n'y a pas d'interférence entre phénothiazine et TCA comme mentionné dans la notice d'utilisation du TRIAGE car la concentration urinaire doit être élevée (>400 000 ng/mL) pour qu'il y ait cette interférence d'où la nécessité d'une identification par CCM.

### 8 Conclusion

Pour un élargissement de la gamme de détection des molécules lors d'une intoxication médicamenteuse, au service de toxicologie de CHU Nedirmohamed, une combinaison de 3 méthodes analytiques s'avère nécessaire :

- ✓ Triage pour
  - APAP : Acétaminophène/Paracétamol ;
  - AMP : Amphétamines ;
  - mAMP : Méthamphétamines ;
  - BAR : Barbituriques ;
  - BZO : Benzodiazépines ;
  - OPI : Opiacés ;
  - PCP : Phencyclidine ;
  - TCA : Antidépresseurs tricycliques ;
  - THC : tétrahydrocannabinol ;
  - MTD : Méthadone ;
  - COC : Cocaïne.
- ✓ CCM alcaline pour :
  - carbamazepine
  - chlorpromazine
  - levomerpomazine
  - sulpiride
  - amitriptyline (TCA)
- ✓ Cobas pour
  - acide acétyle salicylique
  - A.valproïque
  - Carbamazepine
  - Benzodiazepine (n'est pas faite dans cette étude en vue de manque de calibration de ce médicament sur cobas).

Pour une meilleure interprétation des résultats une étude de concordance des résultats entre les différentes méthodes analytiques est recommandée.

## **CHAPITRE II: Résultats et discussion**

Perspective :

Le screening toxicologique par HPLC permet un dépistage rapide et efficace d'une large gamme de molécules en urgence ainsi que leurs dosages .Le recours à cette méthode performante s'avère nécessaire aujourd'hui vu les limites et les interférences des méthodes utilisées afin d'améliorer la prise en charge de l'intoxiqué.

## 9 Bibliographie

1. **LES DANGERS DU PATIENT INTOXIQUÉ ASYMPTOMATIQUE.** **SAYAG, L. DEDIEU C.** 2009, Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU), pp. 830-835.
2. **BENSAKHRIA, Ayoub.** *Epidémiologie des intoxications médicamenteuses.* 2013.
3. **Hodgson, Ernest.** *Textbook of Modern Toxicology* . USA : John Wiley & Sons, 2011 .
4. **Pathology, Department of Laboratory Medicine and. Division of Clinical Biochemistry and Immunology.** USA : Rochester.
5. **Cooper, Gail.** *Clarke's Analytical Forensic Toxicology.* s.l. : Pharmaceutical Press, 2013.
6. OMS site officiel . [En ligne] Mars 2000. [https://www.who.int/ipcs/poisons/definitions\\_fr.pdf?ua=1](https://www.who.int/ipcs/poisons/definitions_fr.pdf?ua=1).
7. Dictionnaire LAROUSSE . [En ligne] <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/intoxication/43940>.
8. **Lapointe, Gilles.** *NOTIONS DE TOXICOLOGIE.* Québec : Commission de la santé et de la sécurité du travail, 2004.
9. **Lauwerys, Robert.** *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles.* 5<sup>ème</sup> édition .
10. **Guindo, Mr Tégué.** *Les intoxications médicamenteuses à l'hôpital du Point G de 2000 à 2004.* U N I V E R S I T É D E B A M A K O : s.n., 2005-2006.
11. **Michèle Génestal™, Claudine Cabotž, Olivier Anglés™.** Intoxication par le monoxyde de carbone. *Principales intoxications aiguës* . s.l. : Centre Antipoison et de Toxicovigilance CHU Purpan, Toulouse.
12. **Jacques-Robert BOISSIER, Claude PIVA,.** URL. *Encyclopædia Universalis.* [En ligne] [Citation : 27 JUIN 2020.] <http://www.universalis.fr/encyclopedie/intoxications/>.
13. *intoxications non médicamenteuse de l'enfant* . **O.Brissaud, J.Naud ,F.Villega , I.Claudet.** s.l. : Elsevier Masson, 2010.
14. **N. Attazagharti, A. Soulaymani, L. Ouami, A. Mokhtari1, B. R. Soulaymani.** Intoxications médicamenteuses et facteurs de risque influençant l'évolution des patients. *Antropo* . January 2009.
15. **John Wiley & Sons, Inc.** *textbook of modern toxicology.* california : Ernest Hodgson, 2004. ISBN 0-471-26508-X.
16. **college des eiseignants de medecine intensive-Réanimation-CEMIR.** *Diagnostique et prise en charge des intoxications* .
17. *The toxidromes : Réanimation 15 (2006)* . (2006) . 364–369 c.
18. **Genestal, Michel, Cabot, Claudine et Angles, Olivier.** *principales intoxications aiguës centre anti-poison et de toxicovigilance.* Toulouse : s.n.

19. . **Olivier Blétry, Nicolas Girszyn et all.** *Du symptôme a la prescription en médecine générale: Symptômes - Diagnostic* . s.l. : ELSEVIER MASSON S.A.S ., 2009.
20. **F.Baud.** *In Réanimation et Urgence*. Paris : Abrégés Masson, 2002.
21. *Les toxidromes Réanimation 15*. **M.Hachelaf, G.Capellier et V.Danel.** s.l. : ELSEVIER, 2006.
22. *Présentation clinique des principales intoxications*. **Mégarbane, B.** France : SRLF et Springer-Verlag, 2011. 21:S482-S493.
23. *syndrome serotoninergique* . **bele, centre antipoison.**
24. *Syndrome malin des neuroleptiques*. **Waquier, Delphine.** juillet 2016.
25. *le syndrome malin des neuroleptiques* . **PILLON, François.** 2015 Elsevier Masson SAS.
26. **C. BRASSE, P. LETOCART.** *L'effet stabilisant de membrane : quelles conséquences et quels traitements ?* 2008, Vol. Chapitre 43.
27. *Hyperthermie maligne*. **David Tanen, MD, David Geffen.** oct. 2017.
28. *the toxidromes* . **M. Hachelafa, G. Capelliera, V. Danelc.** 2006.
29. **Mégarbane, Bruno.** *manuel de toxicologie en reanimation*. s.l. : ELSEVIER MASSON .
30. *The toxidromes*. **M. Hachelafa, G. Capelliera, V. Danelc.** 2006, ScienceDirect, pp. 364-369.
31. *diagnostique et prise en charge des intoxications aiguës*. [En ligne]
32. **OSMAN, David.** *Urgences réanimation Anesthésie, 2e édition* . s.l. : Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 2010.
33. **Maud Mehring, Estelle Menu.** *Toxicologie 2e édition* . s.l. : Boeck Supérieur s.a, 2019.
34. *La néphrotoxicité médicamenteuse* . **Anne lourd, Catherine menard.** 6, juin 2002, Vol. 37.
35. *Role of toxicological analysis in intensive care unit*. **P. Compagnona, V. Danelb, J.-P. Goullé.** 2006, Réanimation 15 (2006) 370–373.
36. **Alison L.Jones, Paul I.Dargan.** *Toxicologie d'urgence* . Chicago : SNEL , 2008.
37. **Paul Zetlaoui, Martine Lenoble.** *EMC référence; ENCYCLOPEDIE MEDICO-CHIRURGICALE*. Paris : Elsevier SAS, 2004.
38. *The poisoned patient* . **Nora GONZALEZ, Fin O'Sullivan.** s.l. : Royal college of anaesthetics CPD Matrix.
39. **Vincent DANELLI, Bruno MEGARBANE.** *Urgences toxicologiques de l'adulte*. s.l. : éditions ARNETTE , 2009.
40. **H.Hedde, I.Clavaire.** *pharmacologie generale et toxicologie* . 2008.

41. *Intoxications Médicamenteuses conduite a tenir en urgences . urgentiste), Dr Mounir Gazzah (Médecin. 2018.*
42. **V.danel, B Megarbane.** *urgences toxicologiques de l adulte . s.l. : EDITION ARNETTE WOLTERS KLUWER FRANCE , 2009.*
43. *Decontamination and elimination of drugs. P. Hantsona, \*, A. Jaegerb. 2006.*
44. **Bénédicte Lelièvre, Gaspard Beaune, Marie Bretaudeauc , David Boelsc , Laurence Lagarcea , Chadi Abbaraa , Alain Turcanta , Marie Brieta , Bertrand Diqueta.** *Analyses toxicologiques réalisées en urgence :focus sur les indications et les méthodes analytiques utilisées dans un laboratoire hospitalier. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - SEPTEMBRE/OCTOBRE 2015 - N°475. SEPTEMBRE/OCTOBRE 2015, pp. 39-44.*
45. *Analytical strategy in emergency toxicology. CAPOLAGHI, Bernard. n° 4, 2000, Annales de Toxicologie Analytique, Vol. vol. XII, pp. 274-281.*
46. *Place des analyses toxicologiques . P.Compagnon, V.Danel , J.P.Goullé. s.l. : Elsevier Masson SAS, 2006. 16240693.*
47. *GUIDE DE BONNE EXECUTION DES ANALYSES DES BIOLOGIE MEDICALE ARRETE DU 26 NOVEMBRE 1999 RELATIF A LA BONNE EXECUTION DES ANALYSES DE BIOLOGIEMEDICALE. 11 DECEMBRE 1999, JOURNAL OFFICIEL DU 11 DECEMBRE 1999.*
48. *Recommendations for clinical information for toxicology laboratories. n° 1, 2003, Annales de Toxicologie Analytique, , , Vol. vol. XV, pp. 67-68.*
49. *Screening toxicologique. Analytical Toxicology .*
50. *Prélèvement et conservation des échantillons en toxicologie. Kintz, Pascal. n°1, mars 2006, EMC - Biologie médicale 1, Vol. Volume 1, pp. 1-3.*
51. **V.DANEL et B.MEGARBANE.** *urgences toxicologiques de l'adulte . Guide pratique à l'usage des services d'urgence et de reanimation . s.l. : WORTERS KLUWER FRANCE, 2009, pp. 34-35.*
52. **R.J.Flanagan.** *Basic Analytical Toxicology . s.l. : world health organization 1995, 1995.*
53. **Valérie Baga, Stéphanie Chaffarod.** *Les analyses toxicologiques sur Paracelse. s.l. : HAL Id: dumas-01468386, 2001.*
54. *Le screening toxicologique aux urgences. NISSE, P. 59037 , 2010, samu en france , Vol. chapitre 19, pp. 133-145.*
55. *ANALYTICAL TOXICOLOGY. [En ligne] <https://www.analyticaltoxicology.com/tests-colorimetriques/>.*
56. **Bencheikh, Pr Rachida Soulaymani.** *SCREENING TOXICOLOGIQUE DANS LES MILIEUX BIOLOGIQUES PARMÉTHODES CHROMATOGRAPHIQUES : EXPÉRIENCE DU LABORATOIRE DUCAPM (2013-2015). Toxicologie Maroc - N° 29 . casablanca : Société Empreintes Edition Rés. Alia, 8, rue Essanaani. Appt 4. Bourgogne, 2016.*

57. **Chopin, Cécile.** Les méthodes d'analyse en toxicologie dans la policescientifique depuis l'affaire Marie Besnard. ROUEN : HAL Id: dumas-00706876, 2012.
58. **SIOUFFI, Antoine Michel, DAUPHIN, Chantal et PRADEAU, Dominiue.** *chromatgraphie planaire* . 10 mars 2007. P1473V1.
59. culture sciences. [En ligne] <http://culturesciences.chimie.ens.fr/content/fiche-sur-la-technique-de-la-chromatographie-sur-couche-mince-912>.
60. **Lecomte, Marcel.** CHROMATOGRAPHIE SUR PAPIEROU EN COUCHE MINCE (CCM). [En ligne] <http://www.amfb.eu/Publications/2010/chromatographiepapier.pdf>.
61. *Planar Chromatography.* **L.R.Synder.** 1978.
62. chimiactiv. [En ligne] <http://chimactiv.agroparistech.fr/fr/bases/ccm/theorie/4>.
63. **Mendham, J.** Analyse chimique quantitative de vogel. Belgique : de boeck, 2006.
64. [En ligne] [http://www.aitfrance.fr/catalogues/spe\\_whatman.pdf](http://www.aitfrance.fr/catalogues/spe_whatman.pdf).
65. **Francis Rouessac, Annick Rouessac.** *ANALYSE CHIMIQUE Méthodes et techniques instrumentales modernes 6eme édition.* paris : Dunod, Paris, 2004, 2004.
66. **Sibille, Pauline.** La chimie analytique au service de la toxicologie médico-légale.
67. [laChimie.fr](http://www.lachimie.fr) la chimie pour tous. [En ligne] <https://www.lachimie.fr/analytique/chromatographie/CPG/CPG.php>.
68. **Sulaiman Khan, David Newport Stéphane Le Calvé.** Gas Detection Using Portable Deep-UV Absorption. *Sensors 2019.* 28 November 2019.
69. **S.Ettaieb.Errahman, R.Zamoum et al.** Pertinence de l'analyse toxicologique dans les intoxications médicamenteuses aigues. *Revue Algerienne de toxicologie.* 2014.

# ANNEXES

## Annexe1

### Fiche de renseignement pour les analyses toxicologiques (intoxication)

CHU TIZI –OUZOU

Date : ... /.../20...
-----------------------

Hôpital/Service :.....	Nom du clinicien requérant:.....
------------------------	----------------------------------

#### PATIENT :

Nom :.....	Prénom (s):.....	Age :.....	Sexe :.....
Adresse :.....	N°Tel.....	Profession :.....	

#### PRELEVEMENT :

<input type="checkbox"/> Sang	<input type="checkbox"/> Urine	<input type="checkbox"/> Contenu gastrique	<input type="checkbox"/> Liquide de lavage gastrique	<input type="checkbox"/> Autres :.....
Date et heure du prélèvement :.....				

#### PRODUITS:

<input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Connu	Délai après prise :.....
1 :.....	Voie :.....	
Quantité :.....	Présentation :.....	
2 :.....	Voie :.....	
Quantité :.....	Présentation :.....	
3 :.....	Voie :.....	
Quantité :.....	Présentation :.....	

#### EXPOSITION :

Lieu :.....		
Unique <input type="checkbox"/>	Répétition <input type="checkbox"/>	Chronique <input type="checkbox"/>
Brève <input type="checkbox"/>	Prolongé <input type="checkbox"/>	

#### CIRCONSTANCE :

Intox volontaire

1. Suicide
2. Criminelle
3. Toxicomanie
4. Avortement
5. Autres :.....

Intox accidentelle

1. Professionnelle
2. Pollution
3. Accident thérapeutique
4. Erreur thérapeutique
5. Domestique
6. Autres :.....



**SYMPTOMES :**

.....  
.....  
.....

Délai d'apparition :.....

**Hospitalisation :**

Durée :.....

**Traitement :**

.....  
.....

Evacuateur	<input type="checkbox"/>	Epurateur	<input type="checkbox"/>
Symptomatique	<input type="checkbox"/>	Antidotal/Chélateur	<input type="checkbox"/>
Abstention thérapeutique	<input type="checkbox"/>	Surveillance médicale	<input type="checkbox"/>
Surveillance/domicile	<input type="checkbox"/>		

**Examens :**

.....  
.....

Biologique      Radiologique      Autre.....

**ANALYSE DEMANDEE :**

- Recherche de toxique
- Dosage de médicament(Preciser)
- Activité cholinéserasique
- Autre analyses

## Annexe2

### Fiche de résultats N° (.....)

Nom : ..... Prénom : ..... Age : ..... Date :  
...../...../.....

#### I. Résultats par triage :

.....  
.....

#### II. Résultats par dosage :

Molécules	Salicylés	carbamazépine	A.valproïque(depakine)
Résultats			

#### III. Résultats par CCM (plaque alcaline) :

N°	Coloration	Rf	Lamp e UV	Révélation				Phosphocérique Fluoresc verte (carbamazépine)
				Forest		H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>		
				Rose (Chlorpro )	Violet (levomepro)	Orange (amitrip)	Fluor bleue (sulpiride)	
01								
02								