

## Place de l'analyse toxicologique au cours des intoxications aiguës - Relations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Bruno Mégarbane

Réanimation Médicale et Toxicologique,  
INSERM U705 - CNRS, UMR 7157, Université Paris 7,  
Hôpital Lariboisière, Paris

## Épidémiologie des intoxications aiguës

**Intoxication aiguë** : une des premières causes d'hospitalisation et de mortalité des sujets jeunes.

Une intoxication se définit comme grave :

- Des **symptômes présentés** (coma, convulsions, détresse respiratoire, hypoventilation alvéolaire, instabilité hémodynamique ou troubles du rythme ou de conduction cardiaque).
- **Devant la nécessité d'une surveillance rapprochée**, en raison de la quantité importante de substance à laquelle le sujet a été exposé.
- **Du terrain sous-jacent** (co-morbidités lourdes, âge très avancé ou nourrisson).

Conférence d'Experts SRLF 2006

## Place des analyses toxicologiques

• La prise en charge d'une intoxication est essentiellement symptomatique et repose avant tout sur l'approche clinique (anamnèse et toxidromes).

• Le bilan biologique prime toujours sur l'analyse toxicologique.

[Accord fort]

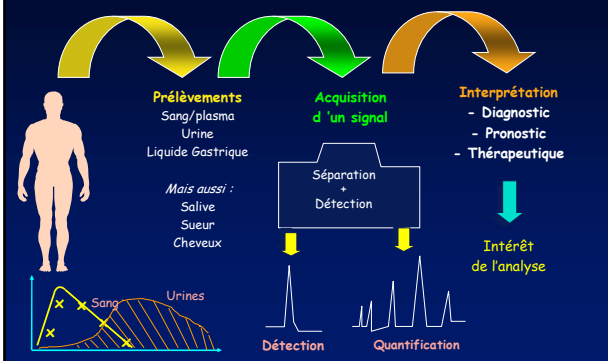
Conférence d'Experts SRLF 2006

## Place de la biochimie toxicologique

Intoxication	Analyse biologique	Analyse toxicologique
• Intoxication alcoolique	Glycémie	Ethanolémie
• Ethylène glycol	pH artériel et trou anionique	Ethylène glycol plasmatique
• Anti-rouille (acide fluorhydrique)	Calcémie	Fluorure sanguin
• Cyanure	Lactacidémie	Cyanure sanguin
• Antivitamines K	Taux de prothrombine	-
• Organophosphorés	Cholinestérases globulaires	-
• Sels de fer	Sidérémie	-

Erickson TB. *Emerg Med Clin North Am* 2007

## Qu'est-ce une analyse toxicologique ?



## Caractérisation d'une méthode analytique

**Spécificité**  
→ faux positifs

**Sensibilité**  
→ seuil de détection, seuil de quantification  
→ faux négatifs

**Linéarité**

**Reproductibilité**

**Répétabilité**

Coefficients de variation

DETECTION

DOSAGE

## Quel type d'analyse est préférable ?

Il existe près de 11 000 spécialités inscrites au Vidal

- **Méthodes de dépistage :** " qualitatif " ou " semi-quantitatif "
  - Méthodes spectrophotométriques et immunologiques
  - Techniques rapides (sans traitement pré-analytique)
  - Spécificité faible (nécessité de confirmation si résultat +)
  - Sensibilité pouvant être pris à défaut

- **Antidépresseurs tricycliques:** FP = phénothiazines, carbamazépine  
FN = antidépresseurs tétracycliques
- **Opiacés urinaires :** morphine, 6-MAM, codéine, codothéline, pholcodine  
FN = opioïdes de synthèse
- **Amphétamines:** FP = décongestionnants (éphédrine, phényléphrine)  
ou anorexigènes (clobenzorex, fenfluramine)
- **Aucun parallélisme entre nombre de croix de BZD et profondeur du coma**

## Quel type d'analyse est préférable ?

- **Dosages:** méthodes quantitatives
  - Techniques plus coûteuses et plus longues
  - Spécifiques et sensibles
  - Orientés par l'anamnèse et les recherches semi-quantitatives

- **Méthodes colorimétriques:** carbamaes (réaction au furfural), paraquat (dithionite)
- **Méthodes spectrophotométriques:** HbCO, lithium
- **Méthodes enzymatiques:** éthanol, méthanol, isopropanol, éthylène glycol
- **Méthodes immunologiques:** carbamazépine, phénytoïne, valproate, digoxine, paracétamol, salicylés, théophylline, méthotrexate

## Méthodes séparatives

Méthodes chromatographiques (HPLC, CPG) ou non (RMN)

- Phase d'extraction (liquide/liquide ou liquide/solide)
- Phase de séparation selon coefficient de partage entre 2 phases (stationnaire et mobile)
- Phase d'analyse par détecteur

HPLC + spectrométrie UV, fluorimétrie, ampérométrie, réfractométrie, spectrométrie de masse, détection électrochimique

CPG + FID, NPD, capture d'électrons, spectrométrie de masse

Pour le screening toxicologique: Phase d'extraction automatisée (Remedi)

## Place des analyses toxicologiques

- Le dépistage sanguin par immunochimie des benzodiazépines, des antidépresseurs tricycliques, des amphétamines, de la cocaïne et des opiacés n'a pas de place pour la prise en charge en urgence du patient.

[Accord faible]

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

[Accord fort]

Conférence d'Experts SRLF 2006

## Place des analyses toxicologiques

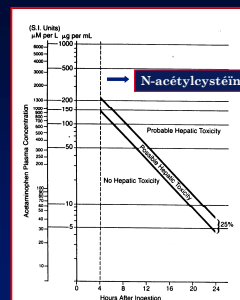
- Des prélèvements à visée conservatoire (plasmathèque et urothèque) sont indiqués dès l'admission, lorsque l'étiologie toxique n'est pas claire ou s'il existe des signes de gravité.

- La recherche large dans le sang ou les urines de toxiques par méthodes séparatives doit être réservée aux patients avec troubles neurologiques graves ou coma inexpliqué, en l'absence d'orientation précise.

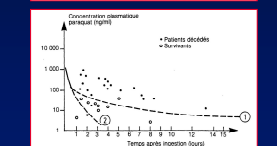
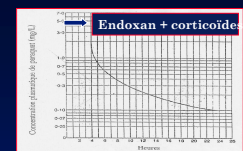
[Accord fort]

Conférence d'Experts SRLF 2006

## Valeur pronostique de la concentration des toxiques lésionnels



Intoxication au paracétamol: Nomogramme de Prescott



Intoxication au paraquat: Nomogrammes de Proudfoot et Scherrmann

### Intérêt du dosage pour optimiser le traitement des intoxications aux digitaliques (1)

Calcul de la quantité de digitalique dans l'organisme:

A partir de la dose supposée ingérée (DSI)

$$Q = F \times DSI$$

(mg) (mg) (%) (mg)

Avec F : biodisponibilité de la digoxine = 60 %  
et biodisponibilité de la digitoxine = 100 %

A partir de la concentration plasmatique

$$Q = C \times Vd \times P \times 10^{-3}$$

(mg) (ng/ml) (l/kg) (kg)

avec Vd : volume de distribution de la digoxine = 5,61 l/kg et Vd de la digitoxine = 0,56 l/kg ; P : poids du patient

Calcul du nombre de flacons : 1 flacon (80 mg) neutralise 1 mg



### Intérêt du dosage pour optimiser le traitement des intoxications aux digitaliques (2)

• L'efficacité clinique des Fab anti-digitaliques est suffisamment prouvée pour abandonner l'utilisation de l'EES.

• Une **neutralisation équimolaire** est recommandée si présence d'un seul facteur péjoratif suivant: arythmie ventriculaire (FV ou TV), bradycardie sévère <40 /min résistante à 1 mg d'atropine IV, kaliémie > 5,5 mmol/l, choc cardiogénique ou infarctus mésentérique.

• Une **neutralisation semi-molaire** est recommandée en présence d'au moins trois des facteurs suivants: sexe masculin, cardiopathie préexistante, âge >55 ans, BAV quel que soit le degré, bradycardie <50 /min et résistante à 1 mg d'atropine IV ou kaliémie >4,5 mmol/l.

Conférence d'Experts SRLF 2006

### Valeur pronostique de la concentration de l'acide valproïque

Complications cliniques (N = 335)

Léthargie	71%
Tachycardie	17%
Coma	15%
Thrombopénie	8%
Acidose métabolique	6%
Pneumonie d'inhalation	6%
Leucopénie	3%
Choc	3%
Hypoglycémie	1%
Insuffisance rénale	1%
Décès	2%

• Concentration > 450 µg/ml associé à la survenue d'une complication et d'un séjour hospitalier > 48h (p < 0,005)

• Concentration > 850 µg/ml associé à la survenue d'un coma et d'une acidose métabolique (p < 0,005)

Spiller HA. J Toxicol Clin Toxicol 2000



Indication à L-carnithine ?

### Valeur pronostique de la concentration sanguine de chloroquine



	DSI	PAS	d QRS
Grave	≥ 4 g ou	< 100 mmHg ou	> 0,10 s
Intermédiaire	2 ≤ DSI ≤ 4 g et	≥ 100 mmHg et	≤ 0,10 s
Bénigne	< 2 g et	≥ 100 mmHg et	≤ 0,10 s

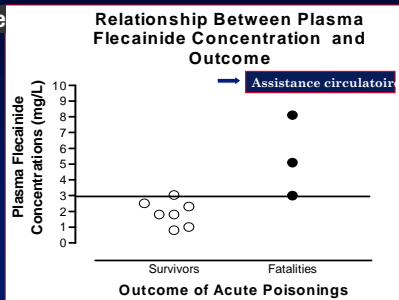
Clemessy JL. Crit Care Med 1996

#### Chloroquinémie:

≤ 12 µM	→	pas de mortalité
12-25 µM	→	mortalité 2%
> 25 µM	→	mortalité 22%
> 50 µM	→	mortalité 60%

### Valeur pronostique de la concentration de flécaïne à l'admission au cours des intoxications aiguës

#### Flecainide



Mégarbane B. J Toxicol Clin Toxicol 2005 (abstract)

### Intérêt du dosage martial au cours des intoxications aiguës

• Confirmation diagnostique par le dosage du fer **mais**

- Pic entre H2-6

- Mauvaise corrélation entre concentration et sévérité

300-500 µg/dl: Toxicité digestive

> 500 µg/dl: Toxicité systémique

- Concentration plus basse n'élimine pas une intoxication sévère

- Dosage par absorption atomique si chélation préalable



Tenenbein M. J Toxicol Clin Toxicol 2001

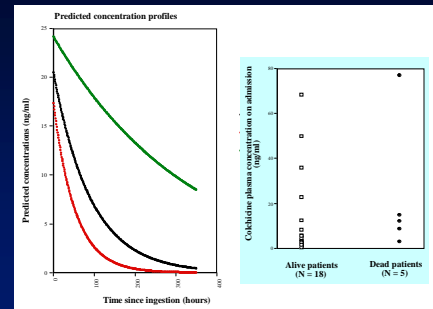
## Valeur pronostique de la concentration d'antidépresseurs tricycliques au cours des intoxications

Durée des QRS	Risque de convulsions	Risque de d'arythmie
< 100 ms	négligeable	négligeable
100 - 160 ms	modéré	négligeable
> 160 ms	élevé	élevé

- Mauvaise corrélation entre concentration et durée des QRS (R=0,11)
- Pas de corrélation entre concentration (seuil: 1000 ng/ml) et risque de convulsions ou d'arythmie ventriculaire

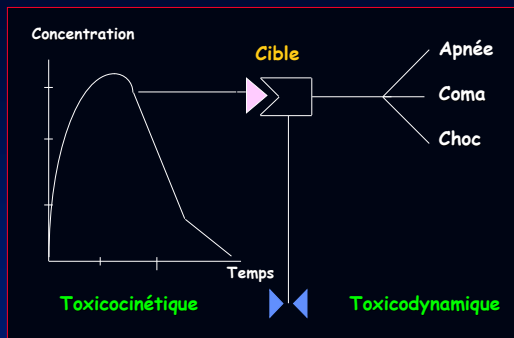
Boehnert MT. *N Engl J Med* 1985

## Intoxication à la colchicine: valeur pronostique du dosage sanguin



Mégarbane B. *Clin Tox* 2002 (abstract)

## Dualité de tout phénomène toxique

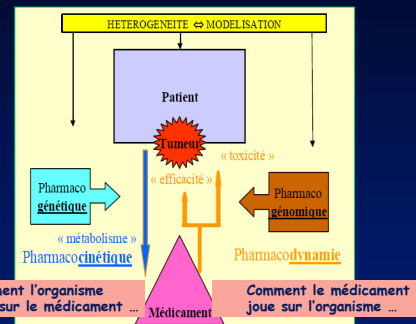


Mégarbane B. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008

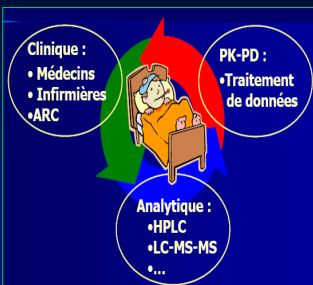
## Les relations PK/PD ... en pharmacologie

### Champs d'application :

- Analgésiques
- Hypnotiques
- Anti-convulsivants
- Cardiovasculaires
- Stéroïdes
- Antibiotiques
- Anti-cancéreux



## Les relations PK/PD ... en toxicologie



### Plus difficile car:

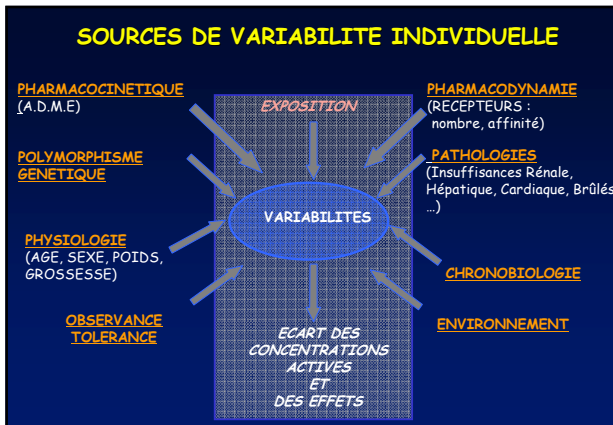
- Dose ingérée et date d'ingestion souvent inconnues
- Nécessité d'un dosage sanguin de routine
- Nécessité d'un effet dynamique réversible directement attribuable au toxique et facilement mesurable en pratique clinique

Baud FJ. *Toxicol Lett* 2001

## Corrélation toxicité - concentration plasmatique dans l'intoxication éthylique aiguë

- 0,5 - 2,5 g/l: euphorie - excitation
- 1,8 - 3 g/l: confusion
- 2,5 - 4,5 g/l: stupeur, coma
- > 4,5 g/l: dépression respiratoire, décès

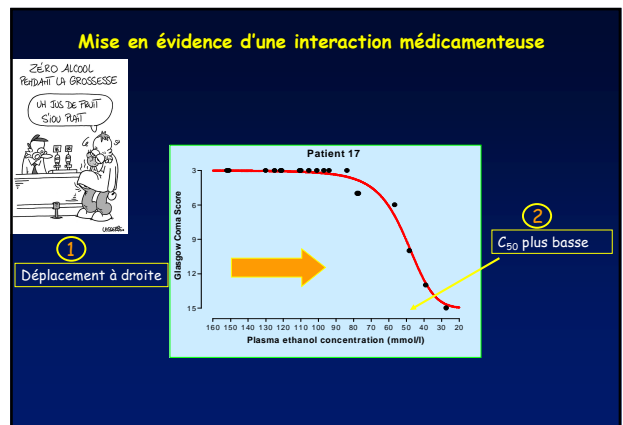
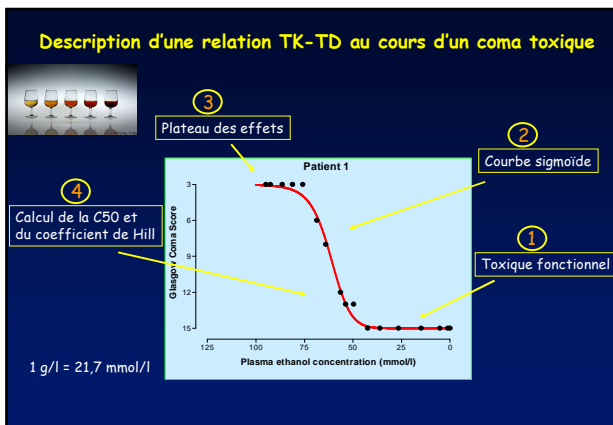
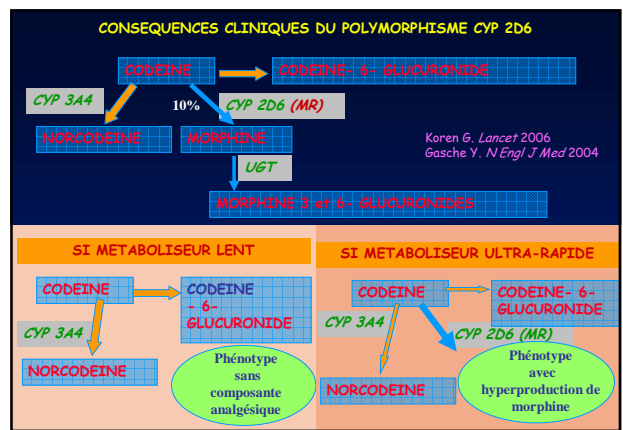
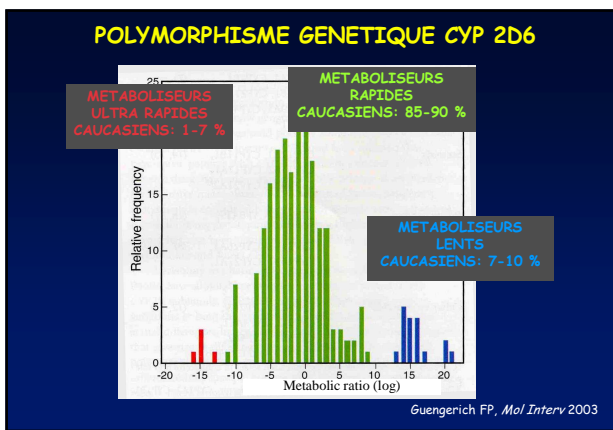


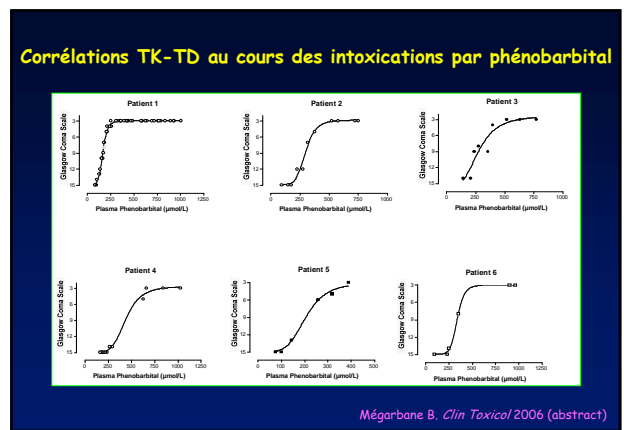
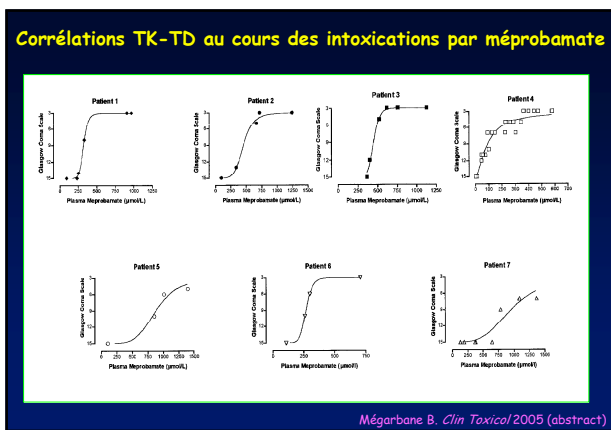
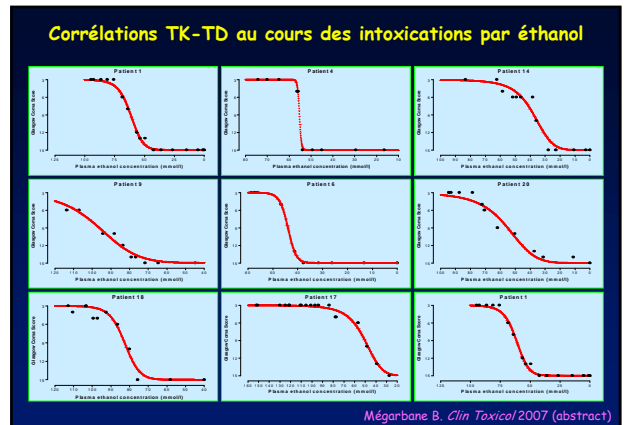
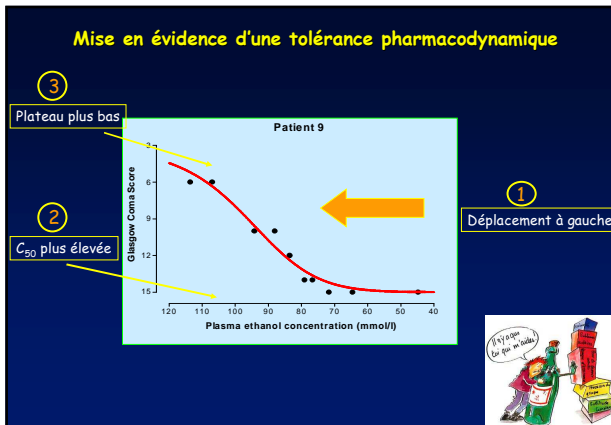


### LES PROTEINES EFFECTRICES A L'ORIGINE DE LA VARIABILITE

Pharmacocinétique <sup>a</sup>		Pharmacodynamique	
Enzymes du Métabolisme	= 40	Récepteurs	750 (368 clonés)
Protéines circulantes de transport	2		
Protéines membranaires de transport	= 30	Protéines de transduction du signal et autres cibles pharmacologiques	10 <sup>n</sup>

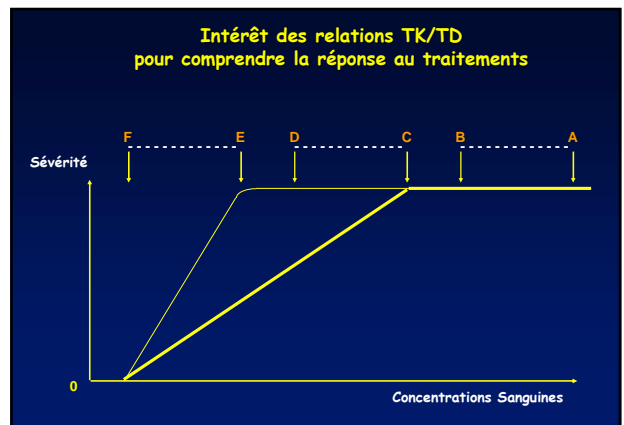
<sup>a</sup> Nombre impliqué en chimiothérapie





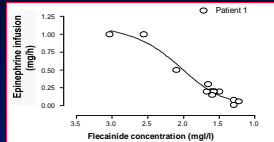
### Description du modèle sigmoïdal pour représenter les relations PK-PD pour les psychotropes

	Coefficient de Hill	$C_{50}$
Éthanol	14,9 [5,7-75,9]	61,2 mmol/l [38,9-96,3]
Méprobamate	10,1 [2,8-49,2]	384 $\mu$ mol/l [116-772]
Phénobarbital	4,8 [2,5-11,8]	257 $\mu$ mol/l [160-442]

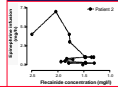
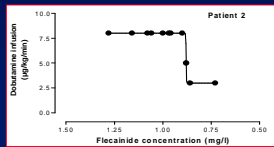
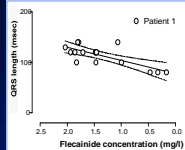


## Variabilité TK-TD selon le paramètre TD utilisé lors des intoxications par la flécaïne

### Vitesse de perfusion de catécholamine



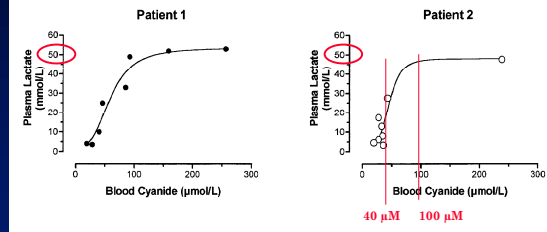
### Durée des QRS



Mégarbane B. *Clin Tox* 2005 (abstract)

## Intérêt des lactates au cours de l'intoxications par le cyanure

### Cyanide Intoxications



Baud F, Borron SW, Mégarbane B. *Crit Care Med* 2002

## Conclusions (1)

Analyse toxicologique = complément de l'approche clinique

- Les détecteurs manquent de spécificité et de sensibilité, ce qui rend leur interprétation difficile.
- Les dosages doivent être réalisés :
  - Lorsqu'ils ont une valeur pronostique ou thérapeutique
  - Pour apporter un diagnostic de certitude (médico-légale)
  - Indispensables pour la recherche clinique

## Conclusions (2)

Intérêt de l'étude des relations TK/TD au cours des intoxications aiguës

- Aider au diagnostic positif ou différentiel;
- Comprendre la présentation et l'évolution clinique du sujet intoxiqué;
- Suggérer et identifier un mécanisme de variabilité individuelle de réponse à un toxique;
- Comprendre les limites et identifier les patients pouvant tirer bénéfice de traitements toxicocinétiques (décontamination digestive);
- Expliquer l'intérêt (faible index thérapeutique) ou la dose efficace d'un antidote (faible pente de toxicité).