

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE

République du Mali

UNIVERSITE DE BAMAKO

Un Peuple - Un But - Une Foi

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET  
D'ODONTO-STOMATOLOGIE (FMPOS)



**THESE DE PHARMACIE**

Année académique : 2006-2007

N° .....

*TITRE*

**CONTRIBUTION A LA REALISATION D'UNE UNITE DE  
TOXICOLOGIE ANALYTIQUE AU CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DU POINT-G**

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine, de  
Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, le ..... 2007

Par Monsieur

**MOHAMED EL BECHIR NACO**

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie  
(DIPLOME D'ETAT)

**PRESIDENT :**

**Pr Saharé FONGORO**

**MEMBRES :**

**Dr Charles FAU  
Pr Ababacar I. MAIGA**

**DIRECTEUR :**

**Pr Benoît Y. KOUMARE**

# **LISTE DES ABREVIATIONS**

**ADH**: Alcool **D**es**H**ydrogenase

**CAP** : Centre **A**nti **P**oison

**CCM** : Chromatographie sur **C**ouche **M**ince

**CHU** : Centre **H**ospitalier et **U**niversitaire

**CPG** : Chromatographie en **P**hase **G**azeuse

**DO**: **D**ensité **O**ptique

**DPN**: **D**iphospho **P**yridine **N**ucleotide

**ECD** : **D**etecteur par **C**apture d' **E**lectron

**E.C.I.C.A** : **E**cole **C**entrale pour l'**I**ndustrie le **C**ommerce et d'**A**dministration

**EMA**: Acetate d'**E**thyle/**M**ethanol/Hydroxide d'**A**mmonium

**FID** : **D**etecteur par **I**onisation de **F**lamme

**FPN** : Chlorure **F**errique Ac **P**erchlorique Ac **N**itrique

**HPLC** : **C**hromatographie **L**iquide de **H**aute **P**erformance

**NAD**: **N**icotinamide **A**denine **D**inucleotide

**UV**: **U**ltrat **V**iolet

**VIH-SIDA**: **V**irus de l'**I**mmunodéficience **H**umaine-**S**ydrôme de l'**I**mmuno **D**éficience **A**cquise

# **SOMMAIRE**

INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS.....	5
I- GENERALITES.....	6
A- Aspects pratiques de la toxicologie analytique.....	6
A-2- Réactions colorées.....	11
A-3- Prétraitement des échantillons.....	12
B- Méthodes et techniques de dosage des toxiques en cause des intoxications aiguës d'urgences.....	15
B-1- Chromatographie sur couche mince.....	15
B-2- Spectrophotométrie dans l'ultraviolet et le visible.....	21
B-3- Analyse qualitative des substances toxiques.....	24
1- Lieu et Cadre d'étude.....	39
2- Période d'étude.....	42
3- Type d'étude.....	42
4-Analyses des données.....	42
V- RESULTATS.....	43
A- Récapitulatif de la fréquence des intoxications aiguës de Janvier 2000 au Décembre 2006 soit 6 ans.....	43
B- Etude monographique des principaux toxiques en cause des intoxications aiguës d'urgences.....	47
B-1- Acide acétylsalicylique.....	48
B-2 -Barbituriques.....	51
B-3- Benzodiazépines.....	56
B-4- Chloroquine.....	61

*Contribution à la réalisation d'une unité de toxicologie analytique au CHU du Point G*

B-5- Paracétamol.....	62
B-6- Phénothiazines.....	65
B-7- Propanolol .....	68
B-8- Quinine.....	69
B-9- Théophylline.....	71
C- Faisabilité des tests toxico-analytiques.....	73
C-1- Moyens disponibles.....	73
C-2- Moyens complémentaires.....	74
C-3- Coût financier.....	76
C-3-1- Appareils.....	76
C-3-1-1- Chromatographe WHAT MAN .....	78
C-3-1-2- Chromatographe HEZLETT PACKARD série HP 6890 .....	78
C-3-1-3- Spectrophotomètre HEWLETT PACKARD HP 8453.....	80
C-3-2- Matériels et réactifs.....	81
IV- COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	83
V- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	86
VI- BIBLIOGRAPHIE.....	89

## **INTRODUCTION**

La toxicologie est l'étude de l'origine, du mécanisme d'action et des effets de substances exogènes ou endogènes sur la physiologie ou l'anatomie de l'organisme vivant, en vue de les corriger et de les prévenir [19].

Elle a été considérée comme une simple branche de la médecine légale et de la criminologie ; de nos jours, il est clair que l'étude de la toxicologie appliquée sous ses différentes formes à savoir la toxicologie clinique, professionnelle, légale, nutritionnelle, vétérinaire et écologique est d'une importance capitale pour le développement de la vie sur terre [14].

Pourtant, la toxicologie est rarement enseignée et lorsqu'elle l'est, c'est un cours de troisième cycle ; raison pour laquelle la plupart des toxicologues ont abordé cette spécialité dans le cadre d'une autre discipline.

Les principaux domaines d'applications sont : la toxicologie expérimentale, la toxicologie clinique, et la toxicologie analytique.

La toxicologie expérimentale évalue de manière prédictive à partir des données expérimentales (obtenues par l'étude d'animaux vivants ou l'étude post mortem d'êtres humains), les risques que représentent pour l'homme, les animaux domestiques, voire le monde tout entier (écotoxicité), l'exposition volontaire ou accidentelle à des agents chimiques, dont elle étudie la toxicité intrinsèque directe ou indirecte.

La toxicologie clinique qui traite de la prévention, du diagnostic et de la prise en charge des intoxications, ne fait pas exception, puis qu'elle est souvent considérée comme une branche de la médecine d'urgence et des soins intensifs d'une part, de la pharmacologie clinique d'autre part.

La toxicologie analytique recherche qualitativement et quantitativement des toxiques dans les milieux biologiques, dans l'environnement, dans les denrées alimentaires ou dans des produits susceptibles d'entrer en contact avec les être vivants.

La prise en charge des victimes d'intoxications est assurée dans les conditions très variables, parfois par des unités spécialisées, mais aussi, et c'est le cas le plus fréquent par les services de médecine générale d'urgence.

L'importance des services de toxicologie analytique, qui concourent au diagnostic, au pronostic et à la prise en charge des intoxications, est également très variable et dépend des moyens locaux.

Dans les pays développés ils peuvent être assurés par un laboratoire spécialisé rattaché à un département de toxicologie, par un laboratoire de biochimie hospitalier, un service de pharmacie analytique, un département universitaire de médecine légale ou un laboratoire national de police scientifique.

Dans les pays en voie de développement, ces services ne sont pas disponibles sur une base régulière; au mieux ils sont assurés par un laboratoire national ou régional établi à d'autres fins et fonctionnant à temps partiel.

Pourtant, beaucoup de techniques analytiques simples ne nécessitent pas un matériel complexe ou des réactifs coûteux, ni même une alimentation continue en électricité et elles sont à la portée des laboratoires de base auxquels ont accès la plupart des hôpitaux et des centres de santé, même dans les pays en développement convenablement formés, le personnel des laboratoires hospitaliers pourrait assurer un service de toxicologie analytique aux médecins appelés à traiter des intoxications.

En **France**, entre **150 à 200.000** intoxications aiguës volontaires hospitalisées chaque année, **90%** sont d'origine médicamenteuses ; donc elles constituent de nos jours un problème majeur de santé publique.

Ainsi c'est la première cause d'admission de sujets jeunes à l'hôpital et **8%** des appels téléphoniques aux Centres Anti Poisons [20].

Cependant, la mortalité des intoxications aiguës est assez faible, inférieure à **1%** pour l'ensemble des intoxications médicamenteuses et plus importante pour l'ensemble des intoxications [5].

C'est pourquoi elles furent l'objet de beaucoup de travaux de recherche en Afrique. Ainsi en **1996** une étude réalisée à **Ouagadougou** a montré une létalité de **3,2%** [17].

Au **Mali DJIBA M**, a enregistré **1050 cas** d'intoxications soit **6,6%** des hospitalisations au bout de 6 années [9].

**TRAORE A**, sur une période d'une année a trouvé **111 cas** d'intoxications avec **70 cas** d'origine médicamenteuses soit **63,03%** [26].

**GUINDO T**, sur une période de 5 ans a enregistré **732 cas** d'intoxications avec 104 d'origine médicamenteuses soit **14,2%** [25].

Les toxiques mis en cause sont principalement des produits agricoles et industriels (**38 %**) et des médicaments (**31 %**) suivis des produits domestiques (**20 %**), des animaux et végétaux (**3 %**), les **8%** restant correspondant aux intoxications dont les toxiques n'ont pu être identifiés.

Le progrès de la thérapeutique associé aux modifications de la pratique médicale, l'utilisation progressive et excessive des produits agricoles et phytosanitaire pour le traitement et l'augmentation des rendements de la récolte, la diversité des moyens d'utilisations des produits domestiques, l'utilisation des produits industriels, la morsure des vipères ; la piqûre des scorpions et de certaines hyménoptères (abeilles, guêpes, bourdons) ainsi que les champignons de variétés différentes, et les produits divers, sont à l'origine, au fil des années d'une modification progressive des causes des intoxications aiguës.

Chez **l'adulte**, il s'agit le plus souvent d'intoxications volontaires à but suicidaire, les accidents professionnelles sont de plus en plus nombreuses à cause de l'avancement dans l'industrialisation et le non respect des moyens de protection de la main d'œuvre dans les pays en voie de développement.

Chez **l'enfant** ces intoxications sont accidentelles par ingestion de produits ou de plantes domestiques laissés imprudemment à leur portée.

Les difficultés rencontrées dans la prise en charge des intoxications aiguës nécessitent donc la mise en place d'analyses toxicologiques performantes et

adaptables au Centre Hospitalier Universitaire du Point G en vue de la création d'un futur Centre Anti Poison au Mali.

Face au grand nombre d'intoxications aiguës, tant accidentelles que volontaires admises en situation d'urgence, il est important de situer l'approche biologique et toxicologique dans le diagnostic, le pronostic et le traitement de ces admissions [19].

Il s'agit d'une démarche multidisciplinaire qui, étant avant tout clinique, nécessite de bonnes relations entre biologistes et cliniciens pour une prise en charge optimale de l'urgence toxicologique et la mise en œuvre d'une stratégie globale spécifique à chaque établissement. Bien qu'associée à une large étude de l'intoxication envisagée sous les angles étiologiques, cliniques et diagnostiques, la toxicologie analytique se consacre essentiellement à la recherche et au dosage des toxiques dans les liquides biologiques (sang, urines, liquides gastriques, ...). Dans le cadre de cette étude on se référera uniquement aux techniques dont on a l'expérience afin de traiter des problèmes analytiques auxquels on est quotidiennement confronté depuis des années. Il faudra donc mettre l'accent sur des méthodes de recherche et de dosage de sensibilité suffisante et applicable à tel ou tel composé. L'interprétation des résultats fournis par toutes les méthodes de dosages doit être prudente. Par définition le dosage doit concerner exclusivement le toxique impliqué, que ce soit la molécule active ou ses métabolites actifs ou inactifs car ceux-ci représentent une part extrêmement variable de l'activité thérapeutique et/ou toxique de la substance initiale, de plus leurs proportions augmentent avec le temps. Dans le cas des métabolites actifs un résultat obtenu à l'aide d'une méthode les dosant est certes critiquable sur le plan des propriétés mais reflètera mieux leur imprégnation. En ce qui concerne les métabolites inactifs il conviendra de disposer d'une méthode hautement spécifique. Au stade de l'application hospitalière la connaissance du métabolisme est d'intérêt majeur. C'est pour cela qu'il est nécessaire de mettre l'accent sur les propriétés physico-chimiques d'intérêt analytique et les mécanismes métaboliques afin de définir les bonnes méthodes de dosage en fonction du contexte biologique.

## **OBJECTIFS**

### **- Objectif général**

- Etudier la faisabilité d'une unité de toxicologie analytique au Centre Hospitalier Universitaire du Point G.

### **- Objectifs Spécifiques**

-Faire l'état des lieux en matière d'intoxications rencontrées au Centre Hospitalier Universitaire du Point G de 2000 à 2006.

-Décrire des méthodes simples d'analyses pouvant être réalisées en urgence.

-Analyser les capacités actuelles de la Pharmacie hospitalière pour la prise en charge des intoxications.

-Evaluer le coût des réactifs, des équipements et petits matériels nécessaires pour la réalisation pratiques des analyses au niveau de la pharmacie hospitalière.

## **I- GENERALITES**

### **A- Aspects pratiques de la toxicologie analytique**

#### **A-1 Gestion et fonctionnement du laboratoire**

##### **A-1-1 Hygiène et sécurité au laboratoire**

Nombreuses épreuves décrites dans notre étude font appel à des produits chimiques extrêmement toxiques. La toxicité de certains d'entre eux est parfois sous-estimée (c'est ainsi que l'ingestion de 20 à 30 ml de méthanol, un solvant d'utilisation courante, peut provoquer de graves symptômes chez un adulte). Certains dangers particuliers ont été soulignés, mais dans bien des cas, on a considéré qu'ils étaient évidents. Par exemple, les bases et les acides forts ne doivent jamais être entreposés ensemble, ils doivent toujours être ajoutés à l'eau et non l'inverse, les solvants organiques ne doivent pas être chauffés sur une flamme nue, mais dans un bain-marie et l'évaporation de solvants organiques ou la pulvérisation de révélateurs sur les plaques de Chromatographie en Couche Mince doivent toujours se faire sous une hotte aspirante.

Le personnel doit être au courant des règlements locaux d'hygiène et de sécurité, notamment en ce qui concerne le traitement des échantillons biologiques potentiellement infectieux. Les politiques en matière d'hygiène et de sécurité doivent faire l'objet d'un document écrit connu et compris de tout le personnel. Il doit également exister des instructions écrites sur les modalités pratiques de manipulation et de destruction des échantillons biologiques, solvants organiques et autres substances dangereuses ou potentiellement dangereuses. Un membre du personnel d'encadrement doit être désigné comme responsable de l'hygiène et de la sécurité et chargé de l'application de cette

politique. L'idéal serait que des gants jetables en plastique et des lunettes de sécurité soient portés en permanence dans le laboratoire.

Les fournisseurs de produits chimiques et de réactifs peuvent souvent fournir des renseignements sur les dangers associés à l'utilisation de leurs produits.

### **A-1-2 Réactifs et substances de référence**

Les fournisseurs sérieux garantissent normalement la pureté de leurs produits (réactif de qualité analytique, réactif général, réactif de laboratoire, etc.). Les limites maximales de certaines impuretés fréquentes ou importantes sont souvent indiquées sur l'étiquette, ainsi que les conditions d'entreposage recommandées. Certains produits absorbent facilement l'humidité atmosphérique, soit en restant solides (corps hygroscopiques, comme le sel de sodium de la phénythoïne) soit en se liquéfiant (produits déliquescents, comme l'acide trichloracétique), et doivent donc être conservés dans un dessiccateur. D'autres substances (par exemple l'hydroxyde de sodium) absorbent facilement le dioxyde de carbone de l'air soit à l'état solide, soit en solution, tandis que les solutions tampons contenant des phosphates sont connues pour favoriser la croissance de bactéries [22].

Lorsque des produits chimiques ou des étalons primaires, tels que des médicaments, sont obtenus auprès d'un intermédiaire, il est important d'avoir une idée de leur pureté. Des informations utiles peuvent souvent être obtenues par une simple Chromatographie sur Couche Mince ou par l'examen du spectre ultraviolet. Il est également possible de mesurer l'absorbance du produit en solution et de comparer le résultat avec l'absorbance spécifique indiquée dans la littérature (absorbance d'une solution à 1% (p/v) dans une cuve de 1 cm d'épaisseur. Par exemple, l'absorbance spécifique de la colchicine dans l'éthanol est de 730 à 243 nm et 350 à 425 nm. Une solution à 10 mg/l dans l'éthanol doit donc donner des absorbances de 0,73 et 0,35 à ces deux longueurs d'onde dans une cuve de 1 cm. Toutefois, cette méthode ne permet pas d'exclure la présence d'impuretés ayant des masses moléculaires et des absorbances

spécifiques voisines.

### **A-1-3 Balances et pipettes**

Il convient de veiller à la propreté des balances utilisées pour peser les réactifs ou les étalons, ainsi que des pipettes automatiques et semi-automatiques, et de vérifier régulièrement leur exactitude. Les pipettes semi-automatiques sont normalement étalonnées pour des liquides aqueux (densité relative voisine de 1) et ne doivent pas être utilisées pour des solvants organiques ou d'autres solutions dont la densité relative ou la viscosité diffèrent nettement de celles de l'eau. Pour les liquides très visqueux, comme le sang total, il faut utiliser des pipettes à déplacement positif. Il est facile de vérifier la précision d'un instrument en pesant ou en mesurant une certaine quantité d'eau purifiée (distillée ou désionisée); le tableau I nous donne le volume de 1,0000 g d'eau distillée à différentes températures. Lorsque l'humidité relative est faible, des phénomènes électrostatiques peuvent fausser la mesure du poids, notamment lorsqu'on utilise des nacelles en plastique.

**Tableau I.** Volume de 1,0000 g d'eau distillée à différentes températures

<b>Température (°C)</b>	<b>Volume (ml)</b>	<b>Température (°C)</b>	<b>Volume (ml)</b>
15	1,0020	24	1,0037
16	1,0021	25	1,0039
17	1,0025	26	1,0042
18	1,0026	27	1,0045
19	1,0028	28	1,0047
20	1,0030	30	1,0050
21	1,0032	32	1,0053
22	1,0034	34	1,0056
23	1,0036	36	1,0059

Lors de la préparation des réactifs ou des étalons primaires, il convient d'apporter une attention spéciale à la masse moléculaire relative (poids moléculaire) des sels et à leur degré d'hydratation (eau de cristallisation). On peut citer à titre d'exemple la préparation d'une solution contenant 50 mg/l d'ion cyanure. Le cyanure de potassium a une masse moléculaire relative 65,1 tandis que celle de l'ion cyanure est de 26,0. Une concentration de 50 mg/l d'ion cyanure est donc équivalente à  $50 \times 65,1/26,0$  mg/l, soit 125,2 mg/l de cyanure de potassium. La pesée des étalons primaires doit être effectuée avec beaucoup de soin et il convient de noter également le poids de la tare (nacelle de pesée).

#### **A-1-4 Eau chimiquement pure**

L'eau du robinet contient généralement des substances en solution qui interdisent son utilisation au laboratoire, il est donc essentiel que l'eau utilisée pour la préparation des réactifs ou des solutions étalons soit purifiée par distillation ou désionisation par un procédé commercial d'échange d'ions. La méthode la plus simple est la distillation dans un appareil entièrement en verre. Lors de la distillation, le chauffage ne doit pas être trop vigoureux, pour éviter que des impuretés ne soient entraînées dans le distillat.

Du permanganate de potassium et de l'hydroxyde de sodium (environ 100 mg/l de chaque) peuvent être ajoutés à l'eau avant la distillation pour oxyder ou ioniser les composés organiques volatils ou les bases azotées et minimiser ainsi la contamination de l'eau purifiée. Si l'on a besoin d'une eau de très grande pureté, on peut la soumettre à une double distillation, (eau bi distillée). Le pH de l'eau distillée est généralement voisin de 4 en raison de la présence de dioxyde de carbone dissous [21].

#### **A-1-5 Assurance de la qualité**

Des échantillons positifs et négatifs connus doivent normalement être analysés en même temps que l'échantillon à examiner. Un témoin négatif (blanc) permet d'éviter les résultats faussement positifs (dus par exemple à la contamination des réactifs ou de la verrerie).

L'inclusion d'un échantillon positif connu sert à vérifier que les réactifs ont été préparés correctement et qu'ils sont restés stables. Lorsqu'un résultat faussement positif est soupçonné, on peut répéter l'analyse en utilisant de la verrerie soigneusement nettoyée avec un solvant organique comme le méthanol et/ou avec de l'eau purifiée. En général, toute la verrerie, notamment les tubes à essai, doit être rincée à l'eau du robinet immédiatement après usage. Ce rinçage doit être suivi d'un nettoyage minutieux à l'aide d'une solution chaude de détergent pour laboratoire, suivi d'un rinçage à l'eau du robinet, puis à l'eau purifiée, et enfin d'un séchage à l'air. La verrerie très souillée peut être plongée initialement dans de l'acide sulfurique concentré (densité relative 1,83) contenant 100 g/l de dichromate de potassium (mélange sulfochromique). Toutefois, ce mélange est extrêmement dangereux et il suffit généralement d'utiliser un bon détergent de laboratoire.

Les épreuves quantitatives demandent encore plus de précautions pour assurer leur exactitude et leur précision (reproductibilité). Lors de la préparation d'un nouveau lot de solution étalon, il est prudent de comparer les résultats de l'analyse d'un échantillon de concentration connue à ceux obtenus avec un lot antérieur ou à des résultats de source extérieure pour s'assurer de l'absence d'erreur. Comme pour les autres activités de laboratoire d'analyse clinique, il est important d'instituer un système interne de contrôle de la qualité pour toutes les méthodes quantitatives et de participer, chaque fois que cela est possible, à un programme externe d'assurance de la qualité.

#### **A-1-6 Enregistrement et présentation des résultats**

Tous les résultats doivent être enregistrés sur des fiches de laboratoire avec la date, le nom de l'analyste, le nom du patient et tout autre renseignement pertinent, notamment le nombre et la nature des échantillons reçus et les analyses effectuées. (Un modèle de fiche de laboratoire est présenté figure **3**). Il est souhaitable d'attribuer à chaque échantillon un numéro d'identification unique lors de sa réception au laboratoire et d'utiliser ce numéro pour toutes les épreuves effectuées sur cet échantillon. Les spectres ultraviolets, les

courbes d'étalonnage et les autres documents produits lors d'une analyse doivent toujours être conservés pendant un certain temps une fois que les résultats ont été communiqués.

L'enregistrement des résultats des réactions colorées et des épreuves de Chromatographie sur Couche Mince est plus difficile. Les résultats douteux ou inhabituels doivent toujours être portés à l'attention d'une personne responsable.

Lorsqu'il est indiqué qu'une substance n'a pas été détectée dans le plasma, le sérum ou l'urine, la limite de sensibilité (limite de détection) de l'épreuve doit être connue, du moins du personnel du laboratoire, et le domaine d'application des épreuves génériques (par exemple pour la recherche des benzodiazépines ou des opiacés) doit être défini.

En toxicologie analytique, les unités de masse SI doivent être employées pour indiquer les résultats des analyses quantitatives. Les unités à préférer sont le femtogramme (fg =  $10^{-15}$  g), le picogramme (pg =  $10^{-12}$  g), le nano gramme (ng =  $10^{-9}$  g), le microgramme ( $\mu$ g =  $10^{-6}$  g), le milligramme (mg =  $10^{-3}$  g), le gramme (g) et le kilogramme (kg =  $10^3$  g) pour la masse, et le litre (l) pour le volume. On rencontre souvent dans la littérature d'autres unités de concentration : mg%, mg/dl,  $\mu$ g/ml et ppm (parties par million). Il est utile de se souvenir que :

$1 \text{ mg/l} = 1 \text{ ppm} = 1 \mu\text{g/ml} = 0,1 \text{ mg \%} = 0,1 \text{ mg/dl}$ .

Certains laboratoires de chimie clinique présentent les résultats de toxicologie analytique en unités molaires SI ( $\mu$ mol/l, mmol/l, etc.). Il y a là un risque considérable de confusion et toutes les précautions doivent être prises pour s'assurer que le clinicien est parfaitement au courant des unités dans lesquelles les résultats quantitatifs sont indiqués.

## **A-2 Réactions colorées**

Beaucoup de médicaments et d'autres produits toxiques, s'ils sont présents en concentration suffisante et en l'absence d'interférences donnent des réactions colorées caractéristiques avec des réactifs appropriés. Certaines de ces épreuves peuvent être considérées en pratique comme spécifiques, mais des

substances contenant des groupes fonctionnels similaires réagiront également, de sorte que l'on peut s'attendre à des interférences avec d'autres produits toxiques, des métabolites ou des contaminants. En outre, la description des couleurs est très subjective, même pour les personnes qui possèdent une vision normale des couleurs, ce qui complique la situation. Enfin, les couleurs présentent généralement une intensité ou une nuance variable selon la concentration et elles peuvent être instables.

Beaucoup de réactions colorées peuvent être effectuées de façon satisfaisante dans des tubes à essai en verre blanc. Cependant, une plaque à godets (plaque de porcelaine blanche dont la surface comporte un certain nombre de dépressions ou de cuvettes peu profondes) offre un fond uniforme sur lequel il est plus facile d'évaluer les couleurs tout en réduisant le volume de réactif et d'échantillon nécessaires.

Les réactions colorées occupent une place de premier plan dans les monographies où sont soulignés les problèmes courants et les principales sources d'interférence. Lorsqu'on effectue une réaction colorée, il importe d'examiner simultanément :

- ❖ un blanc, c'est-à-dire un échantillon préparé avec les mêmes réactifs, mais ne contenant pas la substance recherchée; si l'épreuve doit être effectuée sur l'urine, on prendra comme blanc de l'urine ne contenant pas la substance en question; dans les autres cas, on peut utiliser de l'eau;
- ❖ un échantillon positif de concentration appropriée ; Si l'épreuve doit être effectuée sur l'urine, l'idéal est d'utiliser l'urine d'un patient ou d'un volontaire dont on sait qu'il a absorbé le produit en question. Toutefois, cela n'est pas toujours possible et l'on utilisera alors de l'urine à laquelle a été ajoutée une quantité connue de la substance à analyser.

### **A-3 Prétraitement des échantillons**

#### **A-3-1 Introduction**

Beaucoup de tests décrits dans notre étude peuvent être effectués directement sur des liquides biologiques ou d'autres solutions aqueuses, mais un traitement préalable est souvent nécessaire. Dans le cas du plasma et du sérum, une forme élémentaire de prétraitement consiste à précipiter les protéines par une solution aqueuse d'acide trichloracétique, puis à centrifuger, de façon à obtenir un surnageant limpide pour l'analyse. On peut aussi hydrolyser certaines substances excrétées dans l'urine, y compris éventuellement leurs métabolites conjugués (sulfates et glucuronides) par chauffage avec un acide ou par traitement enzymatique. Cette opération a pour but soit de préparer un composé réactif pour l'épreuve envisagée (cas des benzodiazépines et du paracétamol), soit d'améliorer la sensibilité (laxatifs et morphine).

### **A-3-2 Extraction par solvant**

L'extraction des substances lipophiles à l'aide d'un solvant organique non miscible à l'eau, généralement à un pH déterminé, est une méthode couramment utilisée en toxicologie analytique (extraction liquide-liquide). L'extraction par solvant élimine l'eau et les substances gênantes dissoutes. En outre, la réduction du volume de l'extrait par évaporation avant l'analyse constitue un moyen simple de concentrer les produits à doser, et donc d'améliorer la sensibilité.

Normalement, les phases aqueuse et organique doivent être mélangées à l'aide d'un dispositif mécanique. Pour des volumes relativement faibles, la méthode la plus rapide et la plus efficace consiste à utiliser un agitateur rotatif à grande vitesse. C'est ce que signifie l'expression "agiter rapidement" dans les monographies. Pour les extraits relativement volumineux de plasma/sérum, d'urine ou de contenu gastrique, il est utile de disposer d'un agitateur rotatif pouvant recevoir des tubes de 30 ml et fonctionnant à vitesse plus lente, ce qui a aussi l'avantage de réduire le risque de formation d'une émulsion. Une centrifugeuse de paillasse, pouvant recevoir des tubes à essai de 30 ml et fonctionnant à 2000-3000 t/min permet généralement de séparer la phase organique. Il est souhaitable que la centrifugeuse possède un compartiment

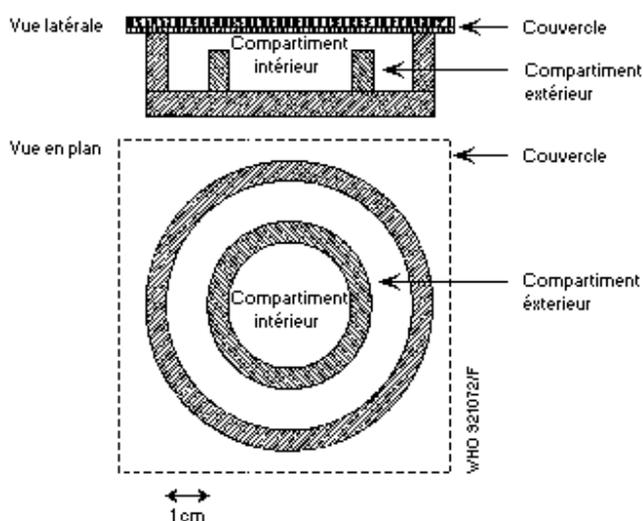
moteur étanche (antidéflagrant) et que les tubes soient hermétiquement fermés pour réduire au minimum le risque d'explosion par inflammation des vapeurs de solvant ainsi que les risques inhérents à la centrifugation d'échantillons infectieux. Enfin, la filtration de l'extrait organique sur un papier filtre siliconé permet d'éliminer les dernières traces de phase aqueuse.

L'utilisation de tubes à extraction pré tamponnés du commerce (dits tubes à extraction en phase solide) est maintenant très répandue pour les extractions liquide-liquide, notamment lors de la préparation des extraits d'urine pour la recherche de médicaments. Ces tubes ont l'avantage de permettre l'extraction en une seule étape d'un large éventail de substances basiques, y compris la morphine et les acides faibles comme les barbituriques. Toutefois, ils sont relativement coûteux et ne peuvent être réutilisés.

### **A-3-3 Microdiffusion**

La microdiffusion est une autre méthode de purification des échantillons fondée sur la libération d'un composé volatil (le cyanure d'hydrogène dans le cas des cyanures) par la solution à examiner, qui est placée dans l'un des compartiments d'un dispositif spécial tel que celui qui est illustré à la figure **1** (appareil de **Conway**). La substance volatile est ensuite piégée par un réactif approprié (solution d'hydroxyde de sodium dans le cas du cyanure d'hydrogène) placé dans un autre compartiment.

Fig. 1. Cuve à microdiffusion de Conway



L'opération prend normalement 2 à 5 heures à la température ambiante pour que la diffusion soit complète [11]. La concentration de l'analyse est ensuite mesurée dans une portion de la solution de piégeage, soit par spectrophotométrie, soit par comparaison visuelle avec des étalons examinés simultanément dans des cuves identiques. L'appareil de **Conway** est normalement en verre, mais pour les fluorures, il doit être en polycarbonate, car le fluorure d'hydrogène attaque le verre. Le couvercle est souvent enduit de vaseline ou de graisse de silicone pour assurer l'étanchéité. Pour effectuer un dosage quantitatif, il faut disposer d'au moins huit cuves : une pour le blanc, trois pour les échantillons étalons, deux pour les échantillons à examiner et deux pour les témoins positifs. L'appareil doit être soigneusement nettoyé après usage, éventuellement à l'aide de mélange sulfochromique, puis rincé à l'eau distillée avant d'être séché.

## **B. Méthodes et techniques de dosage des toxiques en cause des intoxications aiguës d'urgences**

### **B-1 Chromatographie sur couche mince**

Dans la Chromatographie sur Couche Mince, une phase liquide (en général un solvant organique) se déplace par capillarité dans une mince couche uniforme de phase stationnaire (généralement du gel de silice t, SiO<sub>2</sub>) étalée sur un

support rigide ou semi-rigide qui est, en général, une plaque de verre ou d'aluminium ou une feuille de matière plastique [8]. Les substances à analyser sont séparées par partition entre les phases mobile et stationnaire. La Chromatographie sur Couche Mince, relativement peu coûteuse et d'exécution facile, peut constituer un puissant moyen d'analyse qualitative lorsqu'elle est combinée à certaines formes de prétraitement des échantillons, comme l'extraction par solvant. Toutefois, certaines séparations peuvent être difficiles à réaliser de façon reproductible. L'interprétation des résultats peut aussi être très délicate, surtout lorsque plusieurs médicaments ou métabolites sont présents.

La Chromatographie sur Couche Mince après extraction par solvant de l'urine, du contenu gastrique ou des produits suspects forme la base de la méthode de recherche des médicaments, elle est également recommandée pour la détection et l'identification d'un certain nombre de substances. Elle se prête aussi à des dosages semi quantitatifs.

### **B-1-1 Préparation des plaques**

La phase stationnaire est généralement constituée d'une couche uniforme (0,25 mm d'épaisseur) de gel de silice (taille moyenne des particules 20  $\mu\text{m}$ ). Les plaques mesurent généralement 20  $\times$  20 cm, mais il en existe de plus petites. Certaines plaques du commerce contiennent un indicateur fluorescent qui peut être utile pour localiser les tâches avant la pulvérisation des révélateurs. Il est possible d'améliorer la séparation de quelques substances basiques avec certains solvants en plongeant au préalable la plaque dans de l'hydroxyde de potassium méthanolique, puis en la séchant, mais, en général, on obtient le même effet en ajoutant de l'hydroxyde d'ammonium concentré (densité relative 0,88) à la phase mobile. Il existe des plaques à hautes performances dont la phase stationnaire est constituée de particules de taille plus petite (5-10  $\mu\text{m}$ ) et qui sont plus efficaces que les plaques classiques. On trouve également des

plaques à phases inversées, dans lesquelles un groupement hydrophobe (généralement en C<sub>2</sub>, C<sub>8</sub> ou C<sub>18</sub>) est lié à la matrice de silice. Toutefois, les plaques à hautes performances et à phases inversées sont plus coûteuses et ont une capacité plus faible que les plaques classiques. Elles ne sont donc pas recommandées pour les méthodes décrites dans notre travail.

Les plaques à chromatographie peuvent être préparées au laboratoire à l'aide de gel de silice contenant un lien approprié et de plaques de verre mesurant 20 × 20 × 0,5 cm. Il est important de s'assurer que les plaques sont propres et exemptes de graisse. Le gel de silice est d'abord mélangé avec deux fois son poids d'eau pour former une suspension. Cette suspension est ensuite appliquée rapidement sur la plaque de verre à l'aide d'une étaleuse commerciale, de façon à former une couche de 0,25 mm d'épaisseur. Le cas échéant, de petites quantités d'additifs, par exemple des indicateurs fluorescents, peuvent être ajoutées au mélange. Les plaques sont séchées à l'air et doivent être conservées à l'abri de l'humidité. La qualité des plaques préparées au laboratoire doit être soigneusement contrôlée; pour obtenir une bonne séparation, il peut être utile de les activer (c'est-à-dire de les chauffer à 100°C pendant 30 mn avant utilisation). La méthode consistant à plonger les plaques de verre dans la suspension, puis à les sécher donne des résultats très variables et n'est pas recommandée. En général, la couche de silice des plaques préparées au laboratoire est nettement plus fragile que celles des plaques du commerce et les résultats sont beaucoup moins reproductibles. L'expérience montre qu'il est souvent préférable d'utiliser toujours la même marque de plaques. Toutefois, même dans ce cas, on peut constater des différences considérables d'un lot à l'autre en ce qui concerne le facteur de rétention et la sensibilité à certains révélateurs.

### **B-1-2 Application de l'échantillon**

Certaines plaques du commerce sont fournies avec une couche d'adsorbant spécial pour simplifier l'application de l'échantillon. Toutefois, en règle générale, l'échantillon est appliqué directement sur la couche de gel de silice. L'origine

doit être repérée en traçant légèrement au crayon une ligne à 1 cm au minimum du bas de la plaque, en veillant à ne pas endommager la surface du gel de silice. Une ligne est ensuite tracée à 10 cm de l'origine pour indiquer la position optimale du front du solvant; cette distance peut être modifiée au besoin. Lorsqu'on utilise une plaque de 20 × 20 cm, il est conseillé de délimiter des couloirs verticaux de 2 cm de large, par exemple avec un crayon, afin de réduire l'effet perturbateur des bords de la plaque. Les échantillons et les étalons seront appliqués avec soin sur la ligne de départ dans la couloir approprié, à l'aide d'une micropipette ou d'une seringue, de façon à former une tache de 5 mm de diamètre au maximum. Si les taches sont plus grandes, la résolution sera moins bonne lors du développement du chromatogramme. Le volume appliqué doit être aussi faible que possible, en général 5 à 10 µl de solution contenant environ 10 µg d'analyse. Les échantillons à examiner seront appliqués les premiers, suivis des étalons ou des mélanges d'étalons, de façon à réduire le risque de contamination croisée. On obtient facilement des micropipettes jetables à pointe très fine en étirant à la flamme d'un microbrûleur des tubes capillaires servant à la détermination du point de fusion. L'idéal est d'utiliser le même solvant pour l'application de l'échantillon et le développement du chromatogramme, mais cela n'est pas toujours possible; en général, le méthanol donne de bons résultats. La plaque peut être chauffée, par exemple avec un sèche-cheveux, pour accélérer l'évaporation du solvant d'application, mais il faut la laisser refroidir avant de procéder au développement, et le chauffage risque d'entraîner la perte de substances volatiles comme les amphétamines.

### **B-1-3 Développement du chromatogramme**

Il existe de nombreux fournisseurs de cuves à développement pour la Chromatographie sur Couche Mince. Normalement, le bord supérieur de ces cuves est rodé de façon à assurer l'étanchéité du couvercle.

L'étanchéité peut être encore améliorée en appliquant une petite quantité de lubrifiant siliconé. Le fond de certaines cuves présente une forme spéciale

calculée pour réduire la quantité de solvant nécessaire. La plupart des méthodes décrites dans notre travail recommandent l'utilisation de plaques et de cuves de dimensions standard, mais si l'on choisit des plaques plus petites il est avantageux d'utiliser aussi des cuves de dimensions réduites. La cuve doit être tapissée de papier filtre ou de papier buvard sur trois côtés, et le solvant doit être ajouté au moins 30 minutes avant le développement du chromatogramme. On obtient ainsi une atmosphère saturée en vapeur de solvant, ce qui améliore la reproductibilité. La phase mobile est parfois constituée d'un seul solvant, mais la plupart du temps il s'agit d'un mélange; la phase mobile la plus utilisée en toxicologie analytique est probablement le mélange acétate d'éthyle/méthanol/hydroxyde d'ammonium concentré (EMA). Il est important de préparer les phases mobiles chaque jour car leur composition peut changer par suite de l'évaporation de certains constituants ou de réactions chimiques. Des pertes d'ammoniaque en particulier, peuvent être observées non seulement dans la phase mobile, mais aussi dans les flacons de réactifs laissés ouverts, ce qui est souvent à l'origine de difficultés.

Pour développer le chromatogramme, placer la plaque dans la cuve uniformément saturée, s'assurer que le bord inférieur de la couche de silice plonge dans le solvant, mais que celui-ci n'atteint pas les points d'application des échantillons et placer rapidement le couvercle sur la cuve. Le développement du chromatogramme doit être surveillé pour vérifier que le front du solvant avance de façon uniforme. En général, le front s'incurve à proximité des bords de la plaque; la courbure est plus prononcée si l'atmosphère de la cuve n'est pas suffisamment saturée en vapeurs de solvant. Cet effet peut être réduit en divisant la plaque en couloirs de 2 cm de large. La plaque est laissée dans la cuve jusqu'à ce que le solvant ait parcouru la distance prévue, généralement 10 cm à partir de l'origine. Elle est ensuite retirée de la cuve et placée dans une hotte aspirante jusqu'à ce qu'elle soit sèche. Le séchage peut être accéléré en dirigeant un courant d'air chaud sur la plaque (par exemple à l'aide d'un sèche-cheveux) pendant plusieurs minutes, jusqu'à ce que toutes les traces de solvant soient éliminées. Cela est particulièrement important avec les

phases mobiles à base d'ammoniaque car la présence d'ammoniaque résiduelle modifie les réactions observées avec certains révélateurs.

#### **B-1-4 Révélation du chromatogramme**

Lorsque la plaque est sèche, le chromatogramme est examiné en lumière ultraviolette (à 254 nm et 366 nm) et la position d'éventuelles taches fluorescentes est notée. Cette étape est essentielle si un indicateur fluorescent a été ajouté à la silice, car toute substance présente apparaîtra sous la forme d'une tache sombre sur un fond fluorescent.

Toutefois, en toxicologie analytique, l'utilisation de réactifs chimiques chromogènes donne généralement des informations plus utiles. Les plaques peuvent être plongées dans un réactif, mais si des précautions spéciales ne sont pas prises, on risque ainsi de détruire la couche de silice et le chromatogramme. On préfère donc généralement pulvériser légèrement la plaque avec le réactif sous forme d'aérosol à l'aide d'un vaporisateur du commerce relié à une source d'air ou d'azote comprimé. En réglant la pression, on peut faire varier la densité de l'aérosol, et par conséquent la quantité de réactif appliquée sur le chromatogramme en un temps donné.

Normalement, la plaque doit être inversée lors de la pulvérisation pour éviter qu'un excès de réactif ne soit attiré par capillarité et qu'il détruise la partie inférieure du chromatogramme. Des plaques de verre peuvent être utilisées pour masquer une partie de la plaque si des réactifs différents doivent être pulvérisés sur certaines zones. Si l'on utilise des plaques à support plastique ou aluminium, il est également possible de découper les couloirs et de les vaporiser séparément. L'apparence de certaines substances peut évoluer avec le temps; il est donc important de noter les résultats aussi rapidement et soigneusement que possible, ainsi que les changements éventuels au cours du temps. De nombreux révélateurs étant extrêmement toxiques, la pulvérisation de plaques doit obligatoirement se faire sous une hotte.

#### **B-1-5 Facteurs de rétention**

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 :

$$R_f = \frac{\text{Distance parcourue par l'analyse depuis l'origine}}{\text{Distance parcourue par le front du solvant depuis l'origine}}$$

Il est souvent plus commode d'utiliser  $hR_f = 100 \times R_f$ , surtout si on laisse toujours le solvant migrer sur une distance de 10 cm, car alors  $hR_f$  est égal à la distance en millimètres parcourue par l'analyse depuis l'origine.

La reproductibilité de  $hR_f$  dépend de nombreux facteurs, dont les principaux sont :

- a- la plaque à chromatographie elle-même;
- b- la quantité d'analyse appliquée sur celle-ci;
- c- la distance développement;
- d- le degré de saturation de la cuve;
- e- la température ambiante.

Toutefois, l'influence de ces facteurs peut être réduite au minimum si l'on chromatographie un étalon (substance de référence) en même temps que chaque échantillon. Pour des substances inconnues, il est relativement simple d'obtenir un  $hR_f$  corrigé grâce à une courbe d'étalonnage établie à l'aide des valeurs observées pour l'échantillon et la substance de référence. Le problème peut cependant être plus compliqué lorsque les substances présentes dans un extrait biologique se comportent différemment des produits purs correspondants. Cela peut être dû aux interférences résultant de la présence d'autres substances dans l'échantillon (effets de matrice).

## **B-2 Spectrophotométrie dans l'Ultra Violet et le Visible**

Un certain nombre de méthodes quantitatives décrites font appel à la spectrophotométrie dans l'Ultra Violet (UV : 200-400 nm) ou le Visible (400-800 nm) [7]. Avec cette technique, le principal problème est celui des interférences,

et l'échantillon doit généralement subir une purification, par exemple par extraction avec un solvant ou par microdiffusion. Le spectrophotomètre peut être à simple faisceau ou à double faisceau. Dans un instrument à simple faisceau, le rayonnement provenant de la source lumineuse passe dans un monochromateur puis traverse la cuve contenant l'échantillon avant d'atteindre le détecteur. Dans un instrument à double faisceau, le rayonnement lumineux sortant du monochromateur passe par un dispositif qui le divise en deux faisceaux, dont l'un traverse la cuve contenant l'échantillon et l'autre une deuxième cuve contenant la substance de la référence, avant d'atteindre le détecteur. Il existe aussi des instruments à double faisceau avec balayage automatique des longueurs d'ondes et bien d'autres caractéristiques.

### **B-2-1 Loi de Beer-Lambert**

En spectrophotométrie, la relation entre l'intensité lumineuse à l'entrée et à la sortie de la cuve est régie par la loi de **Beer-Lambert** qui s'énonce ainsi : la fraction de l'énergie lumineuse absorbée par une solution constituée d'un soluté absorbant dissous dans un solvant transparent est proportionnelle au nombre de molécules de soluté traversées par le rayon lumineux, ce qui se traduit par la formule :  **$\log_{10} I_0 / I = kcb$**

Où :

**$I_0$**  est l'intensité lumineuse incidente,

**$I$**  est l'intensité lumineuse transmise,

**$c$**  est la concentration du soluté (g/l),

**$b$**  est la longueur du trajet optique (cm),

**$k$**  est l'absorptivité du système.

Le constant  **$k$**  est une propriété fondamentale du soluté, mais elle dépend aussi de la température, de la longueur d'onde et du solvant. Le terme  **$\log_{10} I_0 / I$**  est appelé absorbance (A); à condition que la solution soit suffisamment diluée, l'absorbance est directement proportionnelle à la fois à la concentration du soluté et à la longueur du trajet optique. Elle était autrefois appelée densité optique (DO) ou coefficient d'extinction (E), mais ces termes sont maintenant

abandonnés. L'absorbance spécifique ( $A_{1\%}$ , 1 cm) est l'absorbance d'une solution à 1% (p/v) (10 g/litre) du soluté dans une cuve de 1 cm de trajet optique; elle est généralement notée sous la forme abrégée **A1**

### **B-2-2 Dosages spectrophotométriques**

Quel que soit le type de spectrophotomètre utilisé, il importe de s'assurer que le monochromateur est correctement aligné. Pour cela, on peut noter la longueur d'onde correspondant à l'absorbance maximale ( $\lambda_{\max}$ ) d'une solution ou d'une substance de référence connue.

Par exemple, un filtre de verre à l'oxyde d'holmium présente des pics importants à certaines longueurs d'ondes (241,5 nm, 279,4 nm, 287,5 nm, 333,7 nm, 360,9 nm, 418,4 nm, 453,2 nm, 536,2 nm et 637,5 nm). Pour vérifier l'exactitude photométrique, une méthode simple consiste à mesurer l'absorbance d'une solution acide de dichromate de potassium.

Les cuves utilisées dans le spectrophotomètre doivent répondre à des spécifications précises et être parfaitement propres. Les cuves en verre et en certains types de matière plastique peuvent être utilisées dans le domaine Visible (>400 nm); par contre, dans l'Ultra Violet (<400 nm), il est indispensable d'utiliser des cuves en silice fondue ou en quartz. Normalement, on emploie des cuves de 1 cm de trajet optique, mais des cuves de 2 cm ou de 4 cm peuvent parfois améliorer la sensibilité.

L'avantage des spectrophotomètres à double faisceau est qu'il est possible de compenser l'absorbance des réactifs, solvants, etc., en introduisant un blanc (solution ne contenant pas la substance à doser) dans la cuve de référence. Normalement, ce blanc est préparé avec du plasma ou du sérum, mais on peut parfois utiliser de l'eau purifiée.

Pour les travaux exigeant une grande sensibilité, il importe d'utiliser des cellules appariées, c'est-à-dire des cellules ayant la même absorbance, pour l'échantillon et la solution de référence. Il est possible d'acheter des cellules appariées, qui doivent toujours être conservées ensemble.

Comme il a été dit précédemment, un gros problème en spectrophotométrie est celui des interférences causées par d'autres substances présentes dans l'échantillon à analyser. On peut cependant avoir une idée de la pureté d'un échantillon après extraction en examinant son spectre d'absorption UV. Cette opération est facilitée si l'on dispose d'un instrument à balayage, mais on peut aussi l'effectuer manuellement sur un instrument plus simple. Le spectre UV d'un extrait de contenu gastrique ou de produit suspect peut aussi fournir des informations qualitatives utiles et être utilisé en complément du processus de recherche systématique, mais pour cela, un spectrophotomètre à balayage est pratiquement indispensable.

**Tableau II.** Etalonnage photométrique à l'aide d'une solution de dichromate de potassium (60,00 mg/l) dans l'acide sulfurique dilué (0,005 mol/l)

<b>Longueur d'onde (nm)</b>	<b>Absorbance spécifique (A1)</b>
235	124,5
257	144,0
313	48,6
350	106,6

### **B-3 Analyse qualitative des substances toxiques**

L'analyse qualitative des substances toxiques peut présenter de nombreuses difficultés, surtout lorsqu'on dispose de moyens de laboratoire limités. Les produits à analyser peuvent être des gaz, comme le monoxyde de carbone, des médicaments, des solvants, des pesticides, des sels métalliques, des liquides corrosifs (acides, alcalis) ou des toxines naturelles. Dans certains cas, il s'agit de produits chimiques purs, et dans d'autres, de mélanges naturels complexes. Il n'est donc pas surprenant qu'il n'existe pas une batterie d'épreuves couvrant tous les cas possibles.

Lorsque les circonstances ou l'observation clinique amènent à soupçonner certaines substances, il est possible d'effectuer quelques épreuves simples en appliquant les méthodes indiquées dans les monographies. Toutefois, en l'absence d'indices cliniques ou autres faisant penser à un ou plusieurs

toxiques particuliers, il faut procéder à une recherche systématique selon un protocole défini.

De toute façon, il est toujours conseillé de procéder de cette façon, car les observations effectuées à l'occasion d'une intoxication sont souvent trompeuses. De même, l'analyse ne doit pas s'arrêter au premier résultat positif, car d'autres substances insoupçonnées peuvent être présentes.

Beaucoup de ces produits provoquent des symptômes non spécifiques (sommolence, coma, convulsions, etc.), de sorte que leur présence ne peut être révélée par le seul examen clinique. On trouve aussi parmi eux des toxiques pour lesquels il existe un traitement spécifique, comme l'acide acétylsalicylique et le paracétamol. La série d'analyses prend environ deux heures et peut être modifiée pour tenir compte de certains toxiques souvent rencontrés localement et pour lesquels il existe des épreuves appropriées.

### **B-3-1 Prélèvement, conservation et utilisation des échantillons**

#### **B-3-1-1 Collaboration entre le médecin et l'analyste**

Pour que l'analyse toxicologique donne des résultats utiles, il est indispensable qu'une bonne communication s'établisse entre le médecin et l'analyste. L'idéal serait que leur collaboration débute avant le prélèvement des échantillons, afin que toute demande spéciale relative aux échantillons nécessaires puisse être notée à temps. A tout le moins, un formulaire de demande d'analyse toxicologique (**Figure 2**) devrait être rempli et accompagner l'envoi des échantillons au laboratoire.

Fig. 2. Exemple de formulaire de demande d'analyse toxicologique

<b>DEMANDE D'ANALYSE TOXICOLOGIQUE</b> A: (Nom adresse et numéro de téléphone du laboratoire) S'entendre sur les demandes spéciales AVANT d'envoyer les échantillons			Date/ heure de l'admission:
Docteur (NOM EN MAJUSCULES):  Numéro de téléphone ou d'avertisseur d'appel:  Adresse où doit être envoyé le rapport:  Signature:                      Date:			Date/heure de l'ingestion ou de l'exposition:
			Médicaments prescrits ou utilisés:
Patient                                      (nom et prénoms):  Age/date de naissance:                      Sexe:  Consultant:                                      Salle:  N° de référence:			Médicaments/toxiques soupçonnés:
			Détails cliniques/analyse demandée/priorité:
Type d'échantillon	Date	Heure	
Sang (10 ml. héparinisé)			
Urine (50 ml; cathéter: oui/non)			
Contenu gastrique (50 ml)			
Autres (détails s.v.p.)			

Avant d'entreprendre une analyse, il importe d'obtenir le plus de renseignements possibles sur le patient (antécédents médicaux, sociaux et professionnels, traitement administré, résultats des examens de laboratoire et autres analyses). Il importe également de connaître le temps qui s'est écoulé entre l'ingestion du toxique ou l'exposition et le prélèvement des échantillons, car cela peut avoir une influence sur l'interprétation des résultats. Toutes les informations pertinentes recueillies sur le patient lors de l'entretien avec le clinicien, l'infirmière ou le service d'information du centre antipoison doivent être notées au laboratoire sur le formulaire présenté à la **(figure 2)** ou sur une version convenablement modifiée de celui-ci.

### **B-3-1-2 Transport et conservation des échantillons**

Les échantillons envoyés pour analyse doivent porter une étiquette indiquant clairement le nom complet du patient, la date et l'heure du prélèvement, ainsi que la nature de l'échantillon si celle-ci n'est pas évidente. Cela est

particulièrement important dans le cas d'une intoxication ayant touché un grand nombre de patients ou si plusieurs échantillons ont été obtenus auprès du même patient. Des confusions se produisent fréquemment lorsqu'un ou plusieurs échantillons de sang sont centrifugés dans un laboratoire local et que les récipients d'origine sont jetés. Lorsque les échantillons de plasma ou de sérum sont ensuite envoyés au laboratoire de toxicologie pour analyse, il peut être difficile, sinon impossible, d'établir l'origine de chacun.

La date et l'heure de réception de tous les échantillons au laboratoire doivent être enregistrées, et un numéro d'identification unique doit être attribué à chaque échantillon.

Les récipients contenant des produits volatils, comme les solvants organiques, doivent être emballés séparément des échantillons biologiques afin d'éviter tout risque de contamination croisée. Tous les échantillons biologiques doivent être conservés à 4°C, si possible, jusqu'à leur analyse. Une fois l'analyse effectuée, l'idéal serait que les échantillons restants soient conservés à 4°C pendant trois à quatre semaines au cas où d'autres épreuves seraient nécessaires. Si des implications médico-légales sont à prévoir (par exemple s'il n'est pas établi clairement comment le poison a été administré, ou en cas de décès du patient), tout échantillon restant devra être conservé (de préférence à -20°C) jusqu'à la conclusion de l'enquête.

### **B-3-1-3 Urine**

L'urine est particulièrement utile pour les épreuves d'identification, car elle est souvent disponible en grande quantité et les concentrations de médicaments ou d'autres toxiques y sont généralement plus élevés que dans le sang. La présence de métabolites peut parfois faciliter l'identification si l'on utilise des techniques chromatographiques. Dans le cas d'un adulte, un échantillon de **50 ml** recueilli dans un récipient stérile fermant hermétiquement suffit la plupart du temps; aucun conservateur ne doit être ajouté.

L'échantillon doit être recueilli dès que possible, de préférence avant tout traitement pharmaceutique. Cependant, certains médicaments comme les

antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine) provoquent une rétention d'urine, de sorte qu'un échantillon recueilli très précocement peut contenir une quantité minime de toxique.

Inversement, la quantité présente dans un échantillon recueilli plusieurs heures ou plusieurs jours plus tard peuvent aussi être très faible, même si le patient est dans un état grave, comme dans le cas des intoxications aiguës par le paracétamol. Si l'échantillon est obtenu par cathétérisation, il existe un risque de contamination par la lidocaïne. Si l'on a tenté, mais en vain, de faire vomir le patient en lui administrant du sirop d'ipéca, l'urine peut également contenir de l'émétine.

#### **B-3-1-4 Contenu gastrique**

Par contenu gastrique, on entend les vomissures ainsi que les produits d'aspiration et de lavage gastrique. Il est important de recueillir le produit du premier lavage, car les suivants risquent d'être très dilués. Un volume d'au moins **20 ml** est indispensable pour effectuer une gamme assez large de tests; aucun conservateur ne doit être ajouté. La nature de l'échantillon peut être très variable et des opérations additionnelles, par exemple une homogénéisation suivie d'une filtration et/ou d'une centrifugation, peut être nécessaires avant de procéder à l'analyse. Pourtant, ce type d'échantillon se prête particulièrement bien à certains tests. S'il est obtenu peu après l'ingestion, des quantités importantes de toxiques peut être présentes alors que les métabolites, qui compliquent parfois l'analyse, sont généralement absents. L'odeur peut faire penser immédiatement à certains produits, et il est quelquefois possible d'identifier les comprimés ou les capsules par simple observation. A noter que le contenu gastrique peut contenir de l'émétine, en particulier chez les enfants, si on leur a administré du sirop d'ipéca.

#### **B-3-1-5 Produits suspects**

Il est important de conserver tous les flacons et autres récipients ou matériaux suspects trouvés sur le patient ou près de lui afin de les analyser si nécessaire, car ils peuvent avoir un lien avec l'intoxication. Cependant, il est toujours

possible que le contenu initial des récipients ait été jeté et remplacé soit par un produit anodin, soit par un produit plus toxique, comme un acide, de l'eau de Javel ou un pesticide. Il est d'ailleurs toujours préférable, dans la mesure du possible, de commencer par analyser les échantillons biologiques.

Quelques milligrammes d'un produit suspect suffisent généralement pour les tests décrits ici. Les produits solides devront être dissous dans quelques millilitres d'eau ou d'un autre solvant approprié. Utiliser une quantité aussi réduite que possible pour chaque épreuve, de façon à pouvoir effectuer d'autres analyses le cas échéant.

### **B-3-1-6 Sang**

Le sang (plasma ou sérum) est normalement réservé aux dosages quantitatifs, mais pour certains toxiques, comme le monoxyde de carbone et les cyanures, les épreuves qualitatives doivent être effectuées sur le sang entier. Dans le cas d'un adulte, un échantillon de **10 ml** sera recueilli dans un tube héparinisé au moment de l'admission. En outre, on recueillera 2 ml sur fluorure/oxalate si l'on soupçonne une intoxication à l'éthanol. Il est à noter que les tubes disponibles à cet effet dans le commerce contiennent l'équivalent d'environ 1 g/l de fluorure, alors qu'il faut environ 10 g/l de fluorure (40 mg de fluorure de sodium pour 2 ml de sang) pour inhiber complètement l'action microbienne sur ces échantillons.

L'utilisation de tampons désinfectants contenant un alcool (éthanol, propan-2-ol) est à éviter. L'échantillon doit être transvasé avec précaution : l'éjection rapide du sang à travers une aiguille de seringue peut provoquer une hémolyse suffisamment importante pour invalider le dosage du fer ou du potassium dans le sérum.

En général, les concentrations de toxiques dans le plasma et le sérum ne diffèrent pas de façon significative. Toutefois, si une substance n'est pas présente en quantité notable dans les érythrocytes, l'utilisation de sang entier lysé entraînera une dilution considérable dans l'échantillon. Par contre, certains toxiques comme le monoxyde de carbone, les cyanures et le plomb sont

surtout présents dans les érythrocytes, de sorte que les mesures doivent être faites sur le sang entier. Un échantillon de sang entier héparinisé pourra donner soit du sang entier, soit du plasma, selon les besoins. L'espace libre dans le tube au-dessus du sang doit être réduit au minimum si l'on soupçonne une intoxication par le monoxyde de carbone.

### **B-3-2 Analyse de l'urine, du contenu gastrique et des produits suspects**

Si l'on veut qu'un test soit utile à la prise en charge immédiate de patient, les résultats doivent être disponibles dans les deux à trois heures suivant la réception de l'échantillon [1]. Evidemment, un résultat positif ne signifie pas par lui-même qu'il y a eu empoisonnement, car il peut être dû à une exposition transitoire ou professionnelle ou à la prise d'un médicament. Dans certains cas, la présence de plusieurs toxiques peut compliquer l'analyse et nécessiter le prélèvement de nouveaux échantillons. La confirmation d'un empoisonnement peut obliger à procéder à une analyse quantitative sur le sang entier ou le plasma, mais cela n'est pas toujours possible si les moyens de laboratoire sont limités. Il est important de s'entretenir avec le clinicien de la portée et des limites des épreuves effectuées et de veiller au maintien de la qualité des analyses, surtout lorsque celles-ci doivent être effectuées en urgence. Il peut être préférable de ne fournir aucun résultat, plutôt que des données trompeuses fondées sur un test manquant de fiabilité. En tout état de cause, il est bon de noter les résultats d'analyse sur une fiche de travail (**Figure 3**).

Le protocole d'analyse qualitative exposé ci-après, sous réserve de modifications éventuelles destinées à répondre aux besoins locaux, devrait être suivi dans tous les cas, à moins qu'il n'y ait de bonnes raisons (par exemple un échantillon insuffisant) d'en omettre une partie, car il offre le maximum de chances de détecter tous les toxiques présents. Le protocole comprend trois parties : examen physique, réactions colorées et Chromatographie sur Couche Mince. Il est conçu principalement pour l'analyse des échantillons d'urine, mais la

plupart des épreuves sont également applicables, moyennant certaines précautions, au contenu gastrique et aux produits suspects.

**Fig. 3. Exemple de fiche d'analyse toxicologique**

<b>FICHE TOXICOLOGIQUE</b>				Analyse qualitative	N° de laboratoire	Epreuves effectuées
Patient:		Docteur:		1. Salicylates		
Hôpital:		Téléphone/avertisseur d'appel N°:		2. Phénothiazines		
Analyse demandée:		Priorité:		3. Imipramine		
Type d'échantillon	N° de laboratoire	Date	Heure	4. Composés trichlorés		
				5. Paracétamol		
				6. Paraquat/diquat		
				7. Ethanol		
				8. Chlorates, etc.		
				9. Fer		
				10. CCM, substances acides et basiques		
Substance	Type d'échantillon	N° de laboratoire	Concentration	11.		
				12.		
				13.		
				14.		
				15.		
				16.		
				17.		
				Analyste:	Date/heure:	

### **B-3-2-1 Examen physique de l'échantillon**

#### ➤ **Urine**

Certains médicaments ou leurs métabolites, s'ils sont présents en quantité suffisante, peuvent communiquer une coloration caractéristique à l'urine. La déféroxamine ou le bleu de méthylène administrés lors d'un traitement peuvent colorer l'urine en rouge ou en bleu, respectivement. Les toxiques à odeur forte, comme le camphre, l'ethchlorvynol et le salicylate de méthyle peuvent parfois être reconnus dans l'urine, car ils sont excrétés en partie sous leur forme originelle. Le propan-2-ol peut se métaboliser en acétone. Une urine trouble peut être due à une pathologie sous-jacente (sang, micro-organismes, cylindres, cellules épithéliales), ou à la présence de carbonates, de phosphates ou d'urates sous forme amorphe ou microcristalline. Ces signes ne doivent pas être ignorés,

même s'ils ne sont pas toujours liés à l'intoxication. La prise chronique de sulfamides peut donner lieu à la formation de cristaux jaunes ou brun verdâtre dans une urine neutre ou alcaline. Un surdosage de phénythoïne, de primidone ou de sultiane se traduit aussi par la présence de cristaux dans l'urine, tandis que des cristaux incolores caractéristiques d'oxalate de calcium se forment à pH neutre à la suite de l'ingestion d'éthylène glycol.

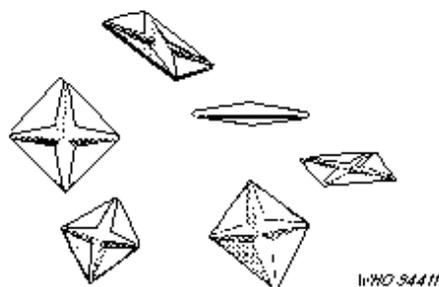
**Tableau III.** Quelques causes possibles de coloration de l'urine

<b>Coloration</b>	<b>Causes possibles</b>
Marron ou noir (s'intensifiant avec le temps)	Nitrobenzène, phénols, rhubarbe (insuffisance hépatique)
Jaune ou orange	Cascara, fluorescéine, phenolphthaleine, nitrofurantoïne, séné
Rouge vin ou marron	Aloïne, phénothiazines, phénytoïne, phenolphthaleine, quinine, warfarine (hématurie)
Bleu ou vert	Amitriptyline, indometacine, phénols

### ➤ **Contenu gastrique et produits suspects**

Le tableau **IV** nous donne la liste de quelques substances d'odeur caractéristique, mais il en existe bien d'autres (ethchlorvynol, salicylate de méthyle, paraldéhyde, phénelzine, etc.). Un pH très bas ou très élevé peut être dû à l'ingestion d'un acide ou d'une base, tandis qu'une coloration vert/bleu doit faire penser à des sels de fer ou de cuivre. L'examen au microscope polarisant peut révéler la présence de débris de comprimés ou de gélules. Les granules d'amidon, utilisé comme excipient dans les comprimés et les gélules, sont facilement identifiés avec un microscope muni de filtres polarisants croisés. Ils apparaissent alors sous la forme de grains brillant marqués d'une croix de malte sombre

Fig. 4. Vue au microscope de cristaux d'oxalate de calcium dans l'urine, après ingestion d'éthylène glycol



**Tableau IV.** Odeurs caractéristiques associées à certains toxiques

Odeur	Causes possibles
Amande amère	Cyanures
Fruitée	Alcools (y compris l'éthanol), esters
Ail	Arsenic, phosphore
Antimite	Camphre
Poire	Chloral
Essence	Distillats de pétrole (parfois utilisés comme diluants pour les pesticides)
Phénolique	Desinfectants, phénols
Tabac froid	Nicotine
Cirage	Nitrobenzène
Sucre	Chloroforme et autres hydrocarbures halogènes

Les comprimés ou gélules intacts et les restes ou échantillons de plantes que l'on soupçonne d'avoir été ingérés doivent être examinés séparément. Le Centre Anti Poison local a normalement accès à des publications où à d'autres moyens d'identification des comprimés et gélules par leur poids, leur couleur, leur forme, les inscriptions qu'ils portent ou d'autres caractéristiques physiques.

### **B-3-2-2 Réactions colorées**

Les neuf épreuves qualitatives décrites au tableau ci-dessus sont fondées sur des réactions colorées faciles à réaliser sur un certain nombre de médicaments et d'autres substances toxiques importantes.

**1-Salicylates** (y compris l'acide acétylsalicylique ou aspirine) réaction de **Trinder**

Ajouter 100 µl de réactif de **Trinder** (obtenu en mélangeant 40 g de chlorure mercurique dissous dans 850 ml d'eau et 120 ml d'acide chlorhydrique 1 mol/l avec 40 g de nitrate ferrique hydraté dissous dans 1 l d'eau) à 2 ml d'urine et mélanger pendant 5 secondes. Une coloration violette indique la présence de salicylates.

Si l'on ne dispose que d'un échantillon de contenu gastrique ou de produit suspect, l'hydrolyser en chauffant avec de l'acide chlorhydrique 0,5 mol/l sur un bain-marie bouillant pendant 2 minutes, puis neutraliser avec de l'hydroxyde de sodium 0,5 mol/l avant d'effectuer la réaction .

Si la réaction est positive, effectuer un dosage quantitatif sur le plasma ou le sérum.

**2-Phénothiazines** - Réaction au **FPN**

Ajouter 1 ml de réactif **FPN** (5 ml de solution aqueuse de chlorure ferrique à 50 g/l, 45 ml de solution aqueuse d'acide perchlorique à 200 g/kg et 50 ml d'acide nitrique dilué à 500 ml/l) à 1 ml d'échantillon et mélanger pendant 5 secondes. Une coloration allant du rose au rouge, à l'orange, au violet ou au bleu doit faire penser à la présence de phénothiazines.

Un résultat positif doit être confirmé par Chromatographie sur Couche Mince.

**3-Imipramine et substances apparentées** - Réaction de **Forrest**

Ajouter 1 ml de réactif de **Forrest** (25 ml de solution aqueuse de dichromate de potassium à 2 g/l, 25 ml d'acide sulfurique dilué à 300 ml/l, 25 ml de solution aqueuse d'acide perchlorique à 200 g/kg et 25 ml d'acide nitrique dilué à 500 ml/l) à 0,5 ml d'échantillon et mélanger pendant 5 secondes. Une coloration jaune-vert virant au vert foncé, puis au bleu, indique la présence d'imipramine ou de substances apparentées.

Un résultat positif doit être confirmé par Chromatographie sur Couche Mince

#### **4-Paracétamol, phénacétine - réaction à l'o-crésol/ammoniaque**

Ajouter 0,5 ml d'acide chlorhydrique concentré à 0,5 ml d'échantillon, chauffer au bain-marie bouillant pendant 10 minutes et refroidir. Ajouter 1 ml de solution aqueuse d'o-crésol à 10 g/l à 0,2 ml d'hydrolysate, puis 2 ml d'hydroxyde d'ammonium 4 mol/l, et mélanger pendant 5 secondes.

Une coloration bleue à bleu-noir intense apparaissant immédiatement indique la présence de paracétamol ou de phénacétine.

Si le résultat est positif, doser quantitativement le paracétamol dans le plasma ou le sérum.

#### **5-Ethanol et autres substances réductrices volatiles - réaction au dichromate.**

Appliquer 50 µl de dichromate de potassium (25 g/l dans l'acide sulfurique dilué à 500 ml/l) sur une bandelette de papier-filtre en fibres de verre et introduire celle-ci dans l'ouverture d'un tube à essai contenant 1 ml d'urine. Boucher légèrement le tube et le plonger dans un bain-marie bouillant pendant 2 minutes.

Parmi les épreuves mentionnées, celle qui concerne les salicylates, comme l'acide acétylsalicylique ou aspirine (réaction de **Trinder** avec le chlorure ferrique) sera effectuée de préférence sur l'urine, plutôt que sur le contenu gastrique ou sur les produits suspects, car l'acide acétylsalicylique lui-même ne réagit pas, à moins d'être hydrolysé. La plupart des autres épreuves peuvent être réalisées sur les trois types d'échantillons, mais la recherche des chlorates et autres substances oxydantes, ainsi que celle du fer ferreux ou ferrique, ne peut être effectuée que sur le contenu gastrique ou sur les produits suspects.

#### **B-3-2-3 Chromatographie sur Couche Mince**

Le protocole ci-après a été conçu de façon à fournir rapidement le plus d'informations possibles avec un minimum d'échantillon. Les substances et leurs métabolites éventuels sont extraits à l'aide d'un solvant organique en milieu acide et alcalin. Les extraits sont analysés par chromatographie sur couche mince sur une même plaque à l'aide d'un seul système de solvant. L'extrait basique est acidifié lors de l'évaporation pour réduire au minimum la

perte de bases volatiles telles que les amphétamines. Si le volume de l'échantillon est limité, les extractions acide et basique peuvent être effectuées successivement sur la même portion, mais il est important que les deux extractions se fassent au pH prescrit. Les extraits de contenu gastrique peuvent contenir des produits gras qui rendent la chromatographie difficile, et une purification par réextraction à l'aide d'une solution aqueuse acide ou basique peut être nécessaire.

Le simple examen du chromatogramme en lumière ultraviolette (254 nm et 366 nm) peut révéler la présence de substances fluorescentes comme la quinine, mais la pulvérisation d'un révélateur élargit les possibilités d'analyse et rend l'identification plus sûre [24].

### **B-3-2-4 Remarque**

Il est évident que la recherche qualitative de substances toxiques ne se limite pas à la simple analyse des échantillons tels qu'ils arrivent au laboratoire et à la communication des résultats bruts de ces analyses [2]. La démarche proposée est résumée ci-dessous :

**Fig. 8. Modèle de rapport d'analyse toxicologique**

<b>RAPPORT D'ANALYSE TOXICOLOGIQUE</b> ((Nom, adresse et numéro de téléphone du laboratoire) Signature :                      Date:				Observations générales/interprétation clinique		
Nom du patient :                      Prénom : Age/Date de naissance :                      Sexe : Consultant :                      Service : N° de référence :						
Type d'échantillon	Date	Heure	N° de laboratoire	Substances détectées	Concentration	Methode utilisée

Nous avons établie un classement des substances en fonction des analyses effectuées pour les détecter selon les groupes et les composés.

**1-Salicylates** (y compris l'acide acétylsalicylique (aspirine), l'acide 4-aminosalicylique, le salicylate de méthyle et l'acide salicylique)

**2-Phénothiazines** (y compris la chlorpromazine, la perphénazine, la prochlorpérazine, la promazine, la prométhazine et la thioridazine)

**3-Imipramine** et substances apparentées (y compris la clomipramine, la désipramine et la trimipramine)

**4-Paracétamol**

**5-Substances acides** détectées par Chromatographie sur Couche Mince (y compris barbituriques, le glutéthimide, le méthylprylon, la phénythoïne et la primidone)

**6-Substances basiques** détectées par Chromatographie sur Couche Mince (y compris antihistaminiques (cyclizine et diphénhydramine), antipaludéens (chloroquine et quinine), amphétamine, atropine, caféine, carbamazépine, médicaments utilisés en cardiologie (lidocaïne, propranolol, quinidine et vérapamil), clométhiazole [16], cocaïne, éphédrine, halopéridol, méthaqualone, opioïdes (codéine, dextropropoxyphène, diamorphine, dihydrocodéine, méthadone, morphine et péthidine), orphénadrine, phénothiazines (chlorpromazine, perphénazine, prochlorpérazine, promazine, prométhazine et thioridazine), strychnine et antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine, doxépine, désipramine, dozulépine, imipramine, nortriptyline, protriptyline et trimipramine).

Ainsi nous avons résumé la démarche analytique selon les étapes et les descriptions :

- ✓ Evaluer l'urgence et la nature de la demande. Confirmer et noter les détails cliniques (**Figure 2**). Indiquer les prélèvements d'échantillons à effectuer.
- ✓ Vérifier les détails relatifs aux échantillons reçus, notamment la date et l'heure du prélèvement en relation avec la date et l'heure d'ingestion.
- ✓ Procéder à l'examen physique préliminaire des échantillons et des produits suspects.

- ✓ Selon les circonstances et les résultats de l'examen clinique, pratiquer des épreuves simples pour rechercher la présence de certaines substances. Le cas échéant, procéder à des dosages quantitatifs sur le plasma, le sérum ou le sang entier. Noter les résultats sur la fiche de laboratoire (**Figure 3**).
- ✓ Effectuer les épreuves qualitatives applicables directement à l'urine, au contenu gastrique ou aux produits suspects. Noter les résultats sur la fiche de laboratoire (**Figure 3**).
- ✓ Préparer des extraits acides et basiques pour Chromatographie sur Couche Mince. Appliquer ces extraits et des solutions étalons (en commençant par les extraits) sur les plaques à chromatographie. Développer celles-ci à l'aide du mélange **EMA** (acétate d'éthyle/méthanol/hydroxyde d'ammonium concentré).
- ✓ Sécher les plaques et observer le chromatogramme en procédant dans l'ordre suivant :
  - a-** examen en lumière ultraviolette (254 nm et 366 nm),
  - b-** pulvérisation des révélateurs,
  - c-** examen en lumière ultraviolette (254 nm et 366 nm).
- ✓ Noter les résultats et préparer un rapport écrit dès que possible. Vérifier qu'il n'y a pas d'incompatibilité entre les résultats et l'état clinique du patient.
- ✓ Effectuer des dosages quantitatifs sur le plasma, le sérum ou le sang entier, le cas échéant. Eventuellement effectuer toutes les épreuves complémentaires nécessaires sur l'échantillon original ou sur des échantillons supplémentaires.
- ✓ Téléphoner les résultats urgents au clinicien en veillant à ce qu'ils soient notés par écrit et que les implications cliniques soient bien comprises. Rédiger un rapport écrit.

## **II-METHODOLOGIE**

### **1. Lieu et Cadre d'étude :**

Notre étude s'est déroulée à la pharmacie hospitalière au Centre Hospitalier Universitaire du Point G.

Conformément aux missions et objectifs d'une pharmacie hospitalière :

La mise en œuvre d'une organisation générale des prestations délivrées par la pharmacie en optimisant les activités techniques et administratives du service, permettant de satisfaire les objectifs de soins des malades, les orientations de l'établissement et la gestion optimale des ressources disponibles.

Elle mène des activités d'encadrement et de recherche opérationnelle.

## **1.1 Rappel historique et présentation du Centre Hospitalier**

### **Universitaire Point G :**

L'hôpital du Point G existe depuis le début du XX<sup>ème</sup> siècle ; Il est constitué à partir d'un hôpital militaire issu de la période coloniale et s'est développé grâce aux constructions progressives de 1906, 1937, 1955-1956, 1972-1973 et 1986-2000. Erigé en hôpital en 1959 et après avoir expérimenté l'autonomie de gestion il est transformé en 1992 en établissement public à caractère administratif doté de la personnalité morale et de l'autonomie de gestion.

Le CHU du Point G est le centre national de référence et est situé sur la colline du Point G dans la partie Nord de Bamako. Il constitue avec l'hôpital Gabriel Touré, les centres hospitalo-universitaires de Bamako et comprend :

- Le service des urgences,
- Les services de médecine : Médecine interne, d'Hémo-oncologie, Cardiologie A, Cardiologie B, Néphrologie, Pneumo-Phtisiologie, Neurologie, Infectiologie, Psychiatrie, Rhumatologie),
- Les services de chirurgie : Chirurgie A, Chirurgie B, Urologie, Gynéco-obstétrique, Anesthésie-réanimation),
- Le service d'imagerie médicale et de médecine nucléaire
- Le service du laboratoire d'analyses médicales
- Le service de la pharmacie hospitalière
- Le service social
- Le service de maintenance
- La direction constituée par ses composantes administratives, financières, comptables et d'informations hospitalières.

### **1.2 Les missions de l'hôpital :**

Comme les autres Centre Hospitalier Universitaire du Mali, le Centre Hospitalier Universitaire du Point G a pour missions :

- D'assurer des soins de référence de qualité produits aux meilleurs coûts à tous les patients et à toutes les femmes enceintes qui sollicitent ses services ou qui lui sont adressés ;

-De conduire des programmes de recherche ;

-D'assurer la formation des professionnels de santé ;

L'hôpital doit par ailleurs participer à la mise en œuvre de programmes de santé publique dans ses domaines de compétence.

### **1.3 Pharmacie hospitalière**

#### **1.3.1 Présentations et Structures**

La pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire du Point G comprend :

-Quatre (4) bureaux de fonctions ;

-Un magasin de stockage et de la dispensation des produits de cessions aux services ;

-Un espace de traitement informatisé des ordonnances nominatives, l'encaissement des recettes et la dispensation des produits ;

-Une salle de garde pour la dispensation en dehors des heures ouvrables de travail.

#### **1.3.2 Ressources humaines**

Le personnel comprend :

-Quatre (4) pharmaciens dont le chef de service ;

-Une assistante médicale spécialiste en santé publique qui s'occupe du magasin ;

-Un technicien supérieur de labo-pharmacie qui est le major du service ;

-Deux techniciennes : Un agent technique de santé et l'autre une technicienne chimiste de l'E.C.I.C.A qui s'occupent de la livraison des médicaments dans la surface de vente.

-Une caissière ;

-Un aide comptable ;

-Trois (3) manœuvres

#### **1.3.3 Les missions**

Le pharmacien hospitalier est chargé d'assurer, en relation avec l'ensemble des services hospitaliers, une prestation pharmaceutique axée sur la disponibilité, la sécurité, la qualité et une accessibilité financière pour le patient. Sa mission

peut se définir comme la mise en œuvre d'une organisation générale des prestations délivrées par la pharmacie en optimisant les activités techniques et administratives du service, permettant de satisfaire les objectifs de soins des malades, les orientations de l'établissement et la gestion optimale des ressources disponibles.

L'organisation générale et la gestion de la pharmacie répondent à plusieurs objectifs :

- Organiser le fonctionnement du service ;
- Animer l'équipe pharmaceutique en l'intéressant au projet de service et en assurant une formation adaptée aux fonctions ;
- Evaluer l'activité pharmaceutique de l'hôpital afin de retro-informer les praticiens hospitaliers sur leurs activités, prestations cohérences et coûts, ainsi que les nouveautés en matière de médicament.

Ainsi la pharmacie assure la disponibilité au sein de l'hôpital des médicaments et dispositifs médicaux, indispensables à la prise en charge des malades hospitalisés, des malades atteints d'une maladie sociale comme le VIH-SIDA, la dialyse chez les insuffisances rénales... et suivies par un service au sein de l'hôpital et des malades admis en urgence.

Globalement et en plus des activités de préparation, de re-conditionnement, elle procède à l'approvisionnement en médicaments et dispositifs médicaux, leur gestion et leur dispensation.

Elle mène des activités d'encadrement et de recherche opérationnelle.

## **2 Période d'étude**

L'étude s'est déroulée de Février 2006 au Février 2007treize (13) mois.

## **3 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude :

- rétrospective des intoxications aiguës rencontrées dans les services des Urgences au Centre Hospitalier Universitaire du Point G de 2000 à 2006

-et analytique descriptive des substances toxiques couramment en cause et des moyens nécessaires pour leurs analyses en urgence.

#### **4 Analyses des données :**

Les données ont été saisies sur le logiciel Epi-info6 ; version 6.04.

### **III- RESULTATS**

#### **A- Récapitulatif de la fréquence des intoxications aiguës de Janvier 2000 au Décembre 2006 soit 6 ans.**

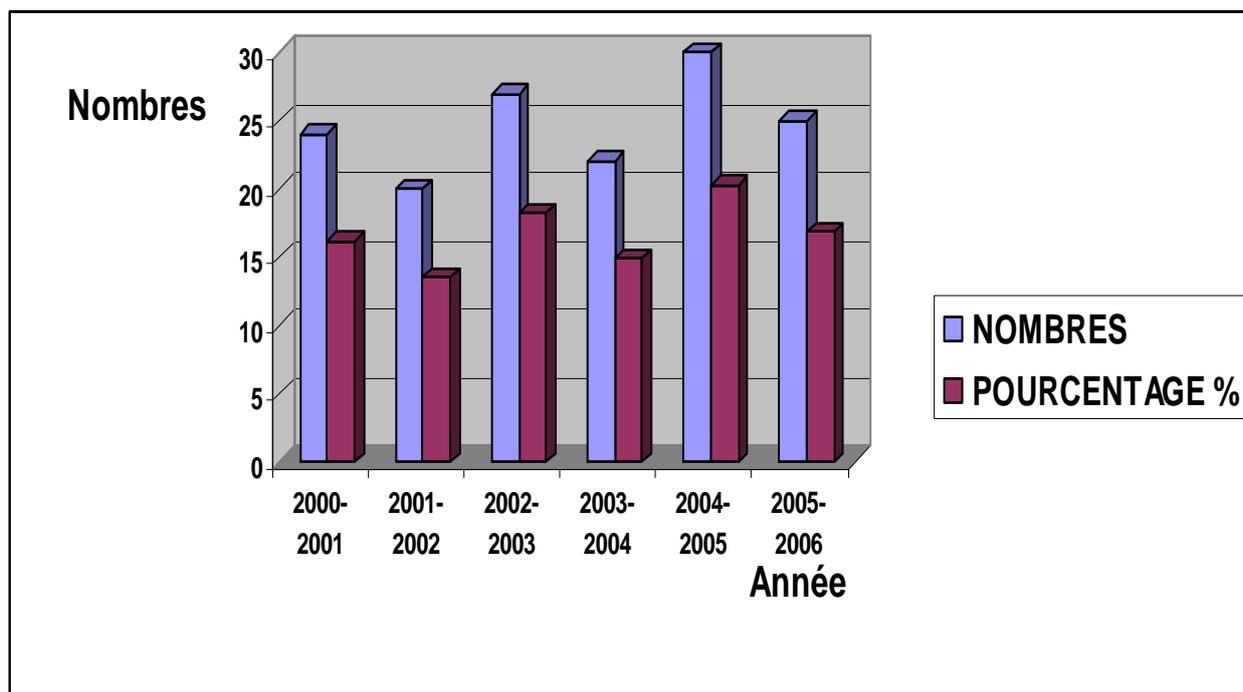
Il s'agit d'une étude rétrospective constituée de l'ensemble des patients reçus pour intoxication accidentelle ou volontaire admis aux services des urgences et/ou d'Anesthésie Réanimation au Centre Hospitalier Universitaire du Point G. Ces données ont été collectées dans le registre de ces dits service, des patients des deux sexes, de tout âge, admis pour prise de dose toxique de médicament. Ces données ont été saisies sur le logiciel Epi-info6 ; version 6.04

**Tableau V** : Répartition selon la fréquence des intoxications

<b>TYPES D'INTOXICATIONS</b>	<b>EFFECTIF ABSOLU</b>	<b>POURCENTAGE %</b>
Intoxications non médicamenteuses	772	83,9
Intoxications Médicamenteuses	148	16,1
<b>TOTAL</b>	<b>920</b>	<b>100,0</b>

Les intoxications aiguës non médicamenteuses ont été la fréquente soit **83,9%**.

**Graphique I** : Répartition des intoxications par année



La fréquence de ces intoxications été prédominant de 2004-2005 soit **20,3%**.

La moyenne des intoxications dans notre étude a été **24,7%**.

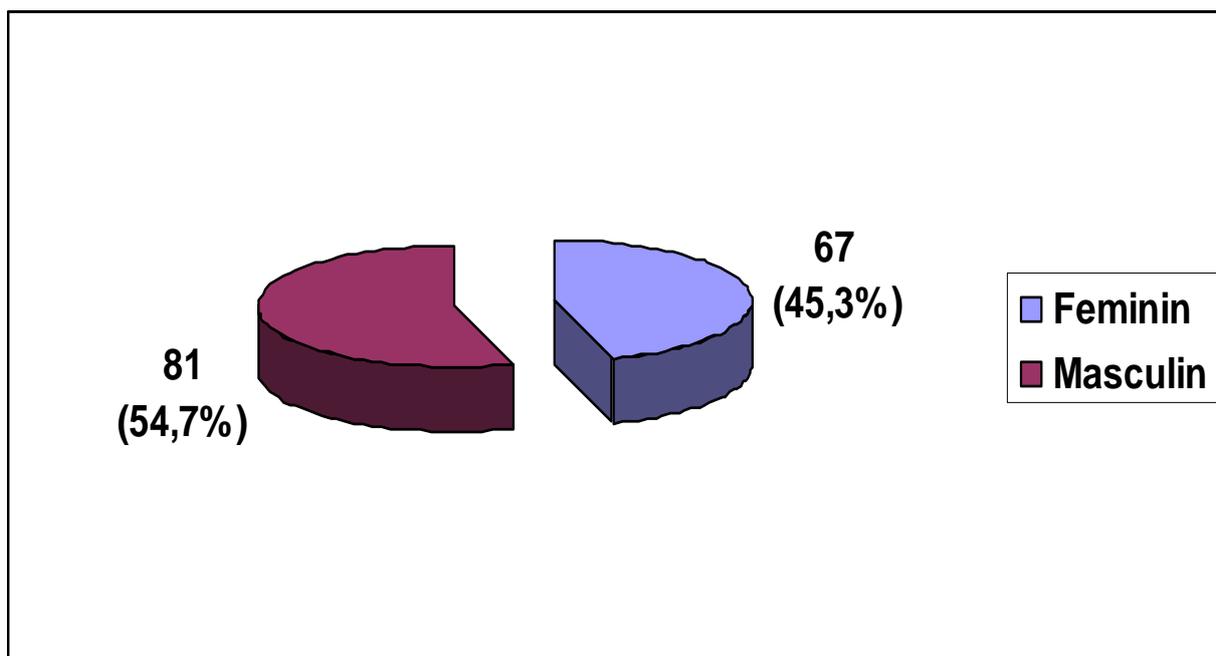
**Tableau VI:** Répartition des intoxications selon les classes d'âge

CLASSE D'AGE	EFFECTIF ABSOLU	POURCENTAGE %
<21 ANS	38	25,7
21-40 ANS	95	64,2
>40 ANS	15	10,1
<b>TOTAL</b>	<b>148</b>	<b>100,0</b>

La tranche d'âge **21-40** ans était prédominant **95** soit **64,2%**.

L'âge moyen était **38** ans avec un extrême **65** ans.

**Graphique II :** Répartition des intoxications selon le sexe



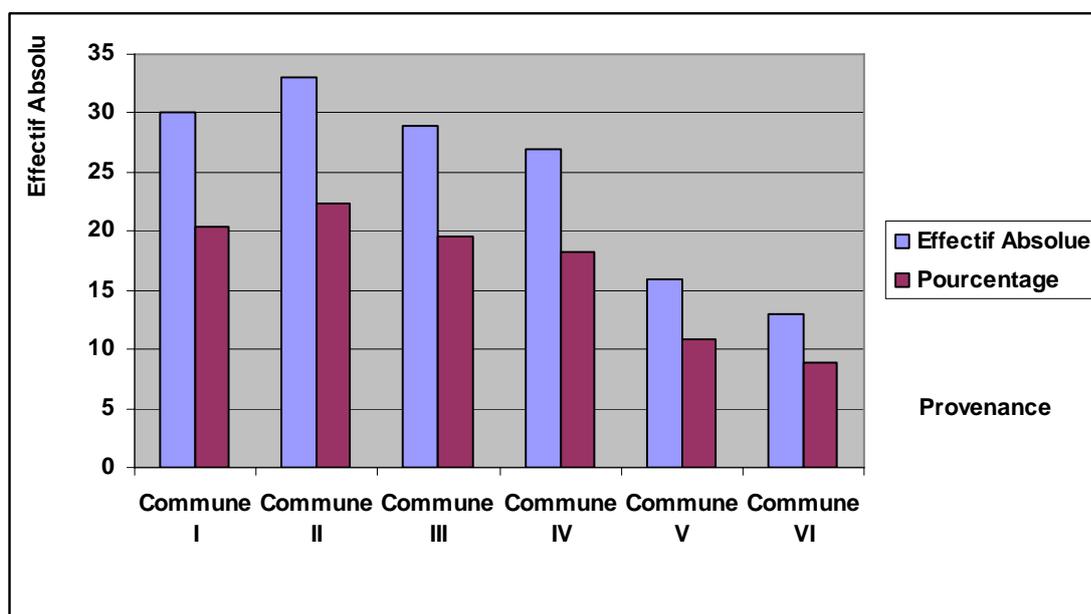
Le sexe ratio est de 1,21 en faveur des hommes

**Tableau VII** : Répartition des intoxications selon la population

PROFESSION	EFFECTIF ABSOLU	POURCENTAGE %
Etudiant	39	26,3
Commerçant	33	22,0
Fonctionnaire	29	19,6
Paysan	22	14,8
Femme de foyer	20	13,5
Artisan	5	3,5
<b>TOTAL</b>	<b>148</b>	<b>100,0</b>

Les étudiants étaient prédominant avec **39** cas soit **26,3%**.

**Graphique III** : Répartition des intoxications selon la provenance



La commune II a été la plus représentée avec **32** cas soit **22,3%**

**Tableau VIII** : Répartition des intoxications selon la nature du médicament

NATURE	EFFECTIF ABSOLU	POURCENTAGE %
Chloroquine	43	29,0
Nature non précisée	32	21,6
Paracétamol	18	12,2
Diazépam	12	8,1
Propanolol	7	4,7
Acide acétylsalicylique	7	4,7
Quinine	6	4,0
Chlorpromazine	6	4,0
Diclofenac	6	4,0
Clobazam	5	3,3
Furosémide	3	2,0
Théophylline	1	0,6
Acide sulfurique	1	0,6
Metoclopramide	1	0,6
Acide valproïque	1	0,6
<b>TOTAL</b>	<b>148</b>	<b>100,0</b>

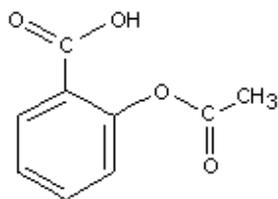
La chloroquine a été la plus représentée avec **43** cas soit **29%**.

## **B- Etude monographique des principaux toxiques en cause des intoxications aiguës reçues en urgence**

Cette étude contient des informations pratiques sur les méthodes de détection et d'identification de certaines substances ou familles de substances toxiques courantes. Selon les besoins, les monographies renvoient à certains aspects des techniques de laboratoire et au protocole de recherche systématique des toxiques. Il s'agit des toxiques les plus fréquemment rencontrés depuis plus d'une décennie et qui sont les principales causes des intoxications aiguës admises dans nos hôpitaux nationaux et régionaux.

### **B-1 Acide acétylsalicylique (4,7% des intoxications)**

Aspirine; **C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>**; masse moléculaire relative, **180**



L'acide acétylsalicylique est le plus connu des dérivés de l'acide salicylique. Il est utilisé comme analgésique, mais c'est aussi un métabolite de l'aloxyprine et du bénomilate. La dose létale minimale pour un adulte est estimée à **15 g**.

L'acide acétylsalicylique est rapidement métabolisé in vivo par les estérases plasmatiques en acide salicylique, qui est ensuite excrété dans l'urine, principalement sous forme de produit de conjugaison avec la glycine (acide salicylurique).

L'acide acétylsalicylique ne réagit pas avec les ions ferriques, de sorte que le contenu gastrique ou les produits suspects doivent être hydrolysés au préalable. Le salicylamide doit être hydrolysé même dans les échantillons d'urine.

#### **Epreuve qualitative**

Applicable à l'urine, au contenu gastrique et aux produits suspects.

#### **Réactif**

Réactif de **Trinder**. Mélanger 40 g de chlorure mercurique dissous dans 850 ml d'eau purifiée avec 120 ml d'acide chlorhydrique dilué (1 mol/l) et 40 g de nitrate ferrique hydraté, puis diluer à 1 l avec de l'eau purifiée.

#### **Méthode**

Ajouter 0,1 ml de réactif de **Trinder** à 2 ml d'échantillon et mélanger pendant 5 secondes.

Pour rechercher l'acide acétylsalicylique ou le salicylate de méthyle dans le contenu gastrique ou les produits suspects, ainsi que la salicylamide dans l'urine, le contenu gastrique ou les produit suspects, porter à ébullition pendant 10 minutes 1 ml d'échantillon avec 1 ml d'acide chlorhydrique dilué (0,1 mol/l), refroidir, filtrer au besoin et neutraliser avec 1 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (0,1 mol/l) avant d'ajouter le réactif de **Trinder**.

**- Résultats**

Une coloration violette intense indique la présence de salicylates. Les acides utilisés comme conservateurs réagissent fortement, tandis que les échantillons d'urine contenant de fortes concentrations de cétones (corps cétoniques) donnent un résultat faiblement positif.

Cette épreuve est sensible et permet de détecter une dose thérapeutique d'acide salicylique, d'acide acétylsalicylique, d'acide 4-aminosalicylique, de salicylate de méthyle ou de salicylamide.

**- Sensibilité**

Salicylate, **10 mg/l**.

 **Dosage**

Applicable au plasma ou au sérum (1 ml).

**- Réactif**

Réactif de **Trinder**.

**- Etalons**

Solutions aqueuses contenant 0, 200, 400 et 800 mg/l d'acide salicylique. A conserver à 4°C jusqu'au moment de l'emploi.

**- Méthode**

1-Ajouter 5 ml de réactif de **Trinder** à 1 ml d'échantillon ou d'étalon.

2-Agiter rapidement pendant 30 secondes et centrifuger pendant 5 minutes.

3-Mesurer l'absorbance du surnageant à 540 nm par rapport à un blanc préparé avec du plasma.

**- Résultat**

Calculer la concentration de salicylate dans le plasma à partir de la courbe obtenue par analyse des étalons. Certains métabolites des salicylates interfèrent, mais leur concentration plasmatique est généralement faible. Les oxalates, provenant par exemple de l'utilisation du mélange fluorure/oxalate comme anticoagulant interfèrent également.

**- Sensibilité**

Salicylate, **50 mg/l**.

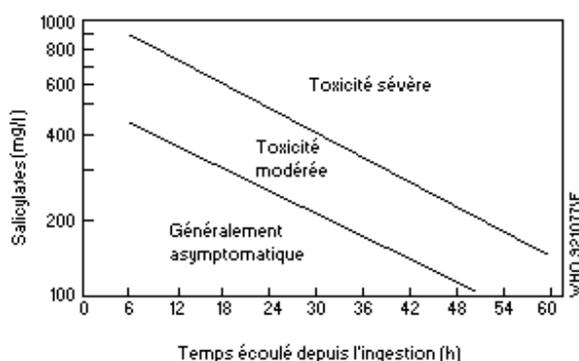
○ **Interprétation clinique**

L'application locale d'acide salicylique et l'ingestion de salicylates peuvent provoquer les symptômes du salicylisme. Une alcalose respiratoire suivie d'une acidose métabolique est caractéristique, mais en pratique on observe généralement un déséquilibre acido-basique mixte. Les résultats de l'analyse des gaz du sang constituent un guide précieux pour juger de la gravité de l'intoxication. Si l'on soupçonne une intoxication grave, la concentration de salicylate dans le plasma doit être mesurée par la méthode décrite ci-dessus.

Des mesures visant à corriger le déséquilibre acido-basique et l'alcalinisation de l'urine pour favoriser l'élimination du toxique peuvent être envisagées, selon l'état du patient et la concentration plasmatique des salicylates. L'administration répétée de charbon actif par voie orale peut également être indiquée.

La mesure de la concentration plasmatique des salicylates et du pH urinaire est utile pour surveiller le traitement. La figure 9 nous indique comment interpréter les résultats du dosage des salicylates dans le plasma. Des concentrations allant jusqu'à 300 mg/l peuvent être observées chez des adultes qui suivent un traitement avec ce type de médicament.

**Fig. 9. Interprétation des concentrations de salicylates dans le plasma**

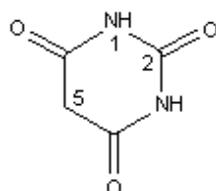


Les résultats obtenus moins de 6 heures après l'ingestion ne sont pas fiables et doivent être interprétés avec prudence car l'absorption peut être incomplète.

**B-2 Barbituriques (acide valproïque 0,6%)**

Les barbituriques sont des dérivés disubstitués en 5 et 5' de l'acide barbiturique. En outre, l'atome d'hydrogène en position 1 peut être méthylé, comme dans le méthylphénobarbital, tandis que la substitution de l'oxygène par un atome de soufre en position 2 donne des thiobarbituriques, comme le thiopental.

La structure de l'acide barbiturique est indiquée ci-dessous :



Le tableau **IX** donne la liste de quelques barbituriques courants. On peut citer également le cyclobarbital, le cyclopentobarbital, l'heptabarbital, l'hexobarbital, le méthohexital et le vinbarbital. Il est à noter que l'acide barbiturique lui-même n'est plus utilisé comme médicament.

**Tableau IX.** Quelques barbituriques à action hypnotique

<b>Substances</b>	<b>Nom chimique</b>	<b>Masse moléculaire relative</b>
Amobarbital	Acide 5-éthyl-5-isopentyl-barbiturique	226
Barbital	Acide 5,5-diéthylbarbiturique	184
Pentobarbital	Acide 5-éthyl-5 (1-méthylbutyl) barbiturique	226
Phénobarbital	Acide 5-éthyl-5 phénylbarbiturique	232

Secbutabarbital	Acide 5- n-butyl-5- éthylbarbiturique	212
Sécobarbital	Acide 5-allyl-5-(1-méthylbutyl) barbiturique	238
Thiopental	Acide 5-éthyl-5-(1-méthylbutyl) - 2thiobarbiturique	242

Les barbituriques sont des hypnotiques et des sédatifs puissants, mais dans beaucoup de pays, le phénobarbital et le thiopental (en injection intraveineuse) sont les seuls à être encore largement utilisés. Les barbituriques servent aussi parfois à pratiquer l'euthanasie en médecine vétérinaire, et le barbital sodique est utilisé dans les laboratoires de chimie, notamment pour la préparation de solutions tampons.

En cas d'intoxication aiguë, il importe de vérifier si la substance en cause est un barbiturique à durée d'action longue (barbital ou phénobarbital), courte ou moyenne. En effet, la diurèse alcaline peut favoriser l'excrétion du barbital et du phénobarbital, mais non celle des autres barbituriques.

Il n'existe pas de méthode à la fois simple et fiable pour la recherche de ces substances. La meilleure méthode d'analyse qualitative consiste à effectuer une Chromatographie sur Couche Mince après extraction à l'aide d'un solvant organique de l'urine, du contenu gastrique ou des produits suspects. Cette méthode devrait aussi permettre d'identifier sinon le produit ingéré, du moins le type de barbiturique dont il s'agit.

La méthode indiquée ci-après permet de mesurer la concentration totale de barbituriques dans un extrait organique de l'échantillon. Elle se fonde sur le décalage caractéristique du spectre ultraviolet des barbituriques lorsqu'on fait varier le pH de 11 à 2. Toutefois, il est souhaitable de disposer d'un spectrophotomètre à double faisceau. Normalement, le dosage exact des différents barbituriques nécessite une Chromatographie en Phase Gazeuse ou une Chromatographie Liquide à Haute Performance.

### **+ Dosage**

Applicable au sang total, au plasma ou au sérum (5 ml).

#### **- Réactifs**

1-Tampon borate, pH 8,4. Mélanger 22,4 g de tétra borate de disodium avec 76 ml d'acide chlorhydrique dilué (1 mol/l) et compléter à 2 l avec de l'eau purifiée.

2-Acide chlorhydrique dilué (2 mol/l).

3-Acide sulfurique concentré (densité relative 1,83).

4-Hydroxyde d'ammonium concentré (densité relative 0,88).

5-Mélange de sulfate de sodium et de charbon de bois. Ajouter 100 mg de charbon actif à 100 g de sulfate de sodium anhydre, mélanger soigneusement et chauffer dans une capsule à 100°C pendant 8 heures. Laisser refroidir et conserver dans un flacon hermétiquement fermé.

#### **- Etalons**

Solutions contenant des concentrations de 5, 10, 25 et 50 mg/l de barbital dans du plasma humain, préparées par dilution à partir d'une solution aqueuse de barbital sodique (1,12 g/l, équivalent à 1,00 g/l d'acide diéthylbarbiturique).

#### **- Méthode**

**1**-Introduire 5 ml d'échantillon, 2 ml d'acide chlorhydrique et 60 ml d'éther éthylique (avec précaution) dans une ampoule à décanter de 250 ml.

**2**-Boucher l'ampoule après avoir lubrifié le bouchon avec de l'eau purifiée et agiter doucement pendant 2 minutes.

**3**-Laisser reposer 5 minutes et rejeter la phase aqueuse inférieure.

**4**-Recueillir l'extrait éthylique dans une deuxième ampoule à décanter contenant 10 ml de tampon borate et mélanger pendant 1 minute.

**5**-Laisser reposer 5 minutes et rejeter également la phase aqueuse inférieure.

**6**-Laver le contenu de l'ampoule avec 5 ml d'eau purifiée, laisser reposer 5 minutes et rejeter la phase aqueuse inférieure.

**7**-Ajouter environ 4 g de mélange de sulfate de sodium et de charbon à l'extrait éthéré dans l'ampoule, agiter pour disperser et filtrer l'extrait sur un papier-filtre siliconé dans une fiole conique de 150 ml.

**8-** Introduire 20 ml d'éther éthylique dans l'ampoule à décanter, agiter et recueillir cet éther dans la fiole conique après l'avoir filtré sur le même filtre.

**9-** Evaporer l'extrait à sec au bain-marie à 40°C sous un courant d'air ou d'azote.

**10-** Ajouter 5,0 ml d'eau purifiée à l'extrait sec, agiter doucement d'un mouvement circulaire et laisser reposer 5 minutes.

**11-** Filtrer l'extrait reconstitué sur un papier-filtre siliconé dans un tube à essai de 12,5 cm.

**12-** Vérifier le zéro du spectrophotomètre en plaçant de l'eau purifiée dans la cuvette de l'échantillon et dans la cuvette de référence (cuvettes en silice de 1 × 1 × 4 cm).

**13-** Introduire 4 ml de filtrat du tube à essai dans une cuvette propre et sèche, ajouter 50 µl d'hydroxyde d'ammonium concentré et mélanger avec une baguette de plastique. Vérifier que le pH est voisin de 10 (papier indicateur universel).

**14-** Mesurer rapidement l'absorbance à 240 nm par rapport à un blanc constitué d'eau purifiée. Au besoin, diluer quantitativement une partie de l'extrait avec de l'eau purifiée pour amener le résultat à l'intérieur de l'échelle de lecture de l'instrument et noter la dilution. Si l'on dispose d'un spectrophotomètre à balayage, enregistrer le spectre entre 200 et 450 nm.

**15-** Répéter la lecture ou l'enregistrement après 5 minutes.

**16-** Ajouter 0,1 ml d'acide sulfurique concentré dans la cuvette, mélanger à l'aide d'une baguette de plastique et vérifier que le pH est voisin de 2

**17-** Répéter la lecture à 240 nm ou l'enregistrement de 200 à 450 nm.

### **- Résultats**

Un certain nombre de substances peuvent causer des interférences. Le glutéthimide est hydrolysé rapidement en milieu alcalin, de sorte que sa présence sera révélée par une nette diminution de l'absorbance à 240 nm après 5 minutes à pH 11. La présence d'autres substances, comme la méthaqualone ou une phénazone (par exemple, la dichloralphénazone), peut être révélée par l'examen du spectre entre 200 et 450 nm. L'addition de 0,1 ml d'hydroxyde de

sodium dilué (2 mol/l) à l'extrait ammoniacal (étape 14 ci-dessus) produit un autre changement caractéristique du spectre qui peut être utile pour une analyse qualitative.

Pour effectuer un dosage quantitatif mesurer la différence entre les absorbances à pH 10 et à pH 2, établir une courbe d'étalonnage avec les solutions étalons et calculer la concentration de l'échantillon.

Il est également possible d'appliquer la formule suivante : [(absorbance à pH 10) - (absorbance à pH 2)] × facteur de dilution (éventuellement) × 25 = concentration (mg/l)

Il est possible d'utiliser des volumes d'échantillons inférieurs à 5 ml, mais avec une perte correspondante de sensibilité, à moins de disposer de micro-cuvettes en silice.

#### **- Sensibilité**

Barbituriques, **2 mg/l**.

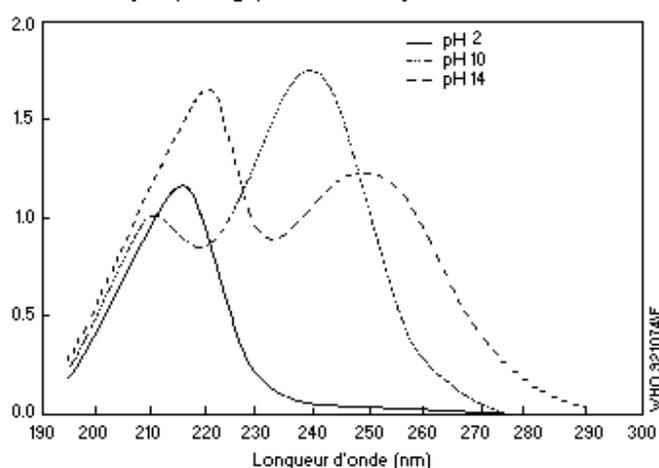
##### o **Interprétation clinique**

Pris à trop forte dose, les barbituriques sont très toxiques et peuvent provoquer : vasodilatation périphérique, hypotension, choc, hypoventilation, hypothermie, coma, convulsions et insuffisance rénale aiguë. En général, la mort survient à la suite d'un arrêt respiratoire ou cardio-respiratoire ou de complications respiratoires [13].

Les concentrations plasmatiques de barbituriques supérieures à 10 mg/l (50 mg/l de barbital et de phénobarbital) peuvent provoquer des troubles graves. L'administration répétée de charbon actif par voie orale et/ou la diurèse alcaline peuvent être utiles en cas d'intoxication sévère par le barbital et le phénobarbital.

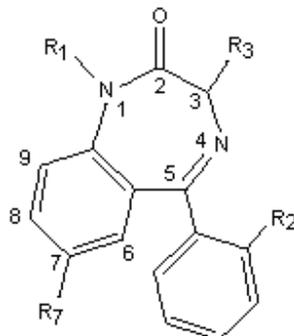
L'intoxications graves provoquées par des barbituriques à courte ou moyenne durée d'action.

Fig. 11. Spectre ultraviolet des solutions aqueuses de barbital sodique (50 mg/l) à différents pH



### **B-3 Benzodiazépines** (diazépam **8,1%** ; clobazam **3,3%** des intoxications)

La plupart des benzodiazépines possèdent la structure générale représentée ci-dessous :



Le tableau **X** nous donne la liste de quelques benzodiazépines courantes. Ce groupe compte environ 60 substances parmi lesquelles figurent l'alprazolam, le camazépam, le clorazépate, le flunitrazépam, le kétazolam, le loprazolam, le lormétazépam, le médazépam, le midazolam, le prazépam, et le triazolam.

Les benzodiazépines sont utilisées comme tranquillisants; le clobazam, le clonazépam et le diazépam sont également employés comme anticonvulsivants. Des cas d'abus ont été notés, en particulier pour le témazépam, souvent associé à d'autres médicaments. La plupart des benzodiazépines sont en grande partie

métabolisées dans l'organisme et beaucoup de membres de cette famille sont en fait des métabolites d'autres substances. Ainsi, le diazépam donne le nordazépam, l'oxazépam (3-hydroxynordazépam) et le témazépam (3-hydroxydiazépam) qui sont excrétés dans l'urine sous forme de conjugués glucuroniques ou sulfatés.

**Tableau X.** Quelques benzodiazépines courantes

<b>Substances</b>	<b>Nom chimique</b>	<b>Masse moléculaire relative</b>
Chlordiazépoxyde	7-Chloro-2-méthylamino-5-phényl-3H 1,4-benzodiazépine 4-oxyde	300
Clobazam	7-Chloro-1-méthyl 5-phényl-1H-	301

	1,5-benzodiazépine- 2,4 (3H, 5H)- dione	
Clonazépam	5- (2-Chlorophényl)-1,3-dihydro- 7-nitro-2H-1,4-benzo- diazépín-2 - one	316
Diazepam	7-Chloro-1,3-dihydro-1-méthyl-5- phényl-2H-1,4-benzodiazépín-2-one	285
Flurazépam	7-Chloro-1- (2-diéthylaminoéthyl)-5- (2-fluorophényl)-1,3dihydro-2H-1,4- benzodiazépín-2-one	388
Lorazépam	7-Chloro-5- (2-chlorophényl)-1,3- dihydro-3hydroxy-2, H-1,4- benzodiazépín-2-one	321
Nitrazépam	1,3-Dihydro-7-nitro-5-phényl-2H-1,4- benzodiazépín-2-one	281
Oxazépam	7-Chloro-1,3-dihydro-3-hydroxy-5- phényl-2H-1,4-benzodiazépín- 2-one	287
Temazépam	7-Chloro-1,3-dihydro-3-hydroxy-1- méthyl-5-phényl-2H-1,4- benzodiazépín-2-one	301

Il n'existe pas de réaction colorée fiable pour ces substances.

Toutefois, la plupart des benzodiazépines et de leurs conjugués donnent par hydrolyse des aminobenzophénones qui peuvent être extraites et analysées par Chromatographie sur Couche Mince. Deux révélateurs différents ont été utilisés pour améliorer le pouvoir discriminant de la méthode, le p-diméthylaminocinnamaldéhyde et le mélange acide nitreux/ N-(1-naphtyl) éthylènediamine (réaction de **Bratton-Marshall**).

#### **Epreuve qualitative**

Applicable à l'urine, au contenu gastrique et aux produits suspects [23].

#### **- Réactifs**

**1-Acide chlorhydrique concentré** (densité relative 1,18).

- 2**-Ether de pétrole (intervalle d'ébullition 40-60°C).
- 3**-Plaque à chromatographie sur couche mince en gel de silice (10 × 20 cm; taille moyenne des particules 20 µm; voir section 4.4.1).
- 4**-Acide chlorhydrique dilué (1 mol/l).
- 5**-Toluène/acide acétique glacial (97 :3).
- 6**-Solution aqueuse de p-diméthylaminocinnamaldéhyde (5 g/l).
- 7**-Acide trichloracétique dilué (500 g/l).
- 8**-Acide sulfurique dilué (500 ml/l).
- 9**-Solution aqueuse de nitrite de sodium (10 g/l, récemment préparée).
- 10**-Solution aqueuse de sulfamate d'ammonium (50 g/l).
- 11**-Chlorhydrate de N-(1-naphtyl) éthylènediamine (10g/l) dans un mélange acétone/eau (4 :1).

**- Etalons**

Flurazépam et nitrazépam, tous deux à la concentration de 100 mg/l dans l'acide chlorhydrique dilué (1 mol/l).

**- Méthode**

- 1**-Mélanger 3 ml d'acide chlorhydrique concentré avec 10 ml d'échantillon ou d'étalon dans un tube à essai de 30 ml muni d'un bouchon rodé.
- 2**-Placer le tube non bouché dans un bain-marie bouillant sous une hotte pendant 30 minutes.
- 3**-Refroidir, ajouter 10 ml d'éther de pétrole, boucher le tube et agiter à vitesse modérée pendant 10 minutes.
- 4**-Centrifuger pendant 5 minutes et recueillir la couche organique supérieure dans un autre tube.
- 5**-Evaporer l'extrait à sec sous un courant d'air ou d'azote à 60°C.

**✚ Chromatographie sur couche mince**

- 1**-Reconstituer l'extrait dans 100 µl d'éther de pétrole.
- 2**-Diviser la plaque en quatre couloirs (deux fois deux) et déposer deux fractions de 25 µl d'échantillon et d'étalon sur chaque paire de couloirs.
- 3**-Développer le chromatogramme sur une longueur de 10 cm à l'aide du mélange toluène/acide acétique (cuve saturée).

**4-**Retirer la plaque de la cuve à chromatographie et laisser sécher.

Attention - tous les révélateurs utilisés sont toxiques.

Effectuer la pulvérisation sous une hotte aspirante efficace.

**5-**Pulvériser la solution de p-diméthylaminocinnamaldéhyde puis l'acide trichloracétique sur deux couloirs (A).

**6-**Pulvériser les deux autres couloirs (B) avec les réactifs suivants en séchant entre chaque pulvérisation : acide sulfurique, solution de nitrite de sodium, solution de sulfamate d'ammonium et solution de naphtyléthylènediamine.

#### **- Résultats**

Pour réduire les interférences dues à d'autres produits d'hydrolyse, agiter la solution dans l'éther de pétrole obtenue à l'étape 4 avec de l'hydroxyde de sodium dilué (2 mol/l) sur un agitateur rotatif pendant 5 minutes. Séparer les phases en centrifugeant pendant 5 minutes, puis évaporer l'extrait de pétrole à sec comme il est indiqué ci-dessus (étape 5).

Les résultats sont parfois difficiles à interpréter, car l'urine peut contenir de nombreuses substances susceptibles de donner de la méthylaminochlorobenzophénone et/ou de l'aminochlorobenzophénone par hydrolyse. Par exemple, il peut être impossible de distinguer le témazépam ou l'oxazépam du diazépam ou du nordazépam, car ces composés donnent les mêmes benzophénones.

Les substances suivantes ne donnent pas de benzophénone par hydrolyse : médazépam, triazolam, clobazam, norclobazam et midazolam.

#### **- Sensibilité**

Nordazépam (sous forme d'aminochlorobenzophénone), **1 mg/l**.

##### o **Interprétation clinique**

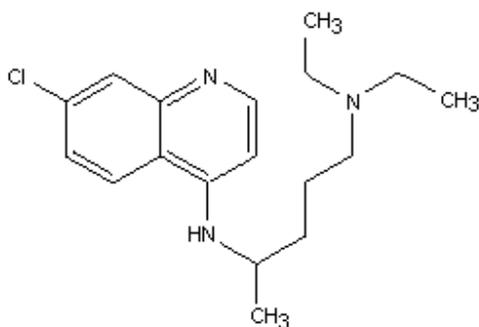
Les benzodiazépines sont responsables de nombreuses intoxications aiguës, mais elles ne provoquent généralement chez l'adulte que de la somnolence avec confusion, ataxie, difficultés d'élocution, incoordination et parfois coma. La dépression respiratoire est inhabituelle chez l'adulte, sauf avec le Flurazépam ou en cas de maladie respiratoire préexistante. Elle peut également survenir chez le jeune enfant et le vieillard. Les benzodiazépines ont aussi un effet

dépresseur synergique sur le centre respiratoire lorsqu'elle sont prises avec de l'éthanol ou un autre dépresseur du système nerveux central [4].

Généralement, le traitement est purement symptomatique, bien que le Flumazénil puisse être utilisé comme antagoniste spécifique. La mesure des concentrations plasmatiques de benzodiazépines ne présente guère d'intérêt pour la prise en charge des intoxications aiguës.

#### **B-4 Chloroquine (21,6% des intoxications)**

7-Chloro-4-(4-diéthylamine-1-méthylbutylamino) quinoléine;  $C_8H_{26}ClN_3$ ; masse moléculaire relative, **320**.



La chloroquine est un dérivé de la 4-aminoquinoline très utilisé dans le traitement du paludisme. Elle s'élimine lentement de l'organisme (demi-vie de 25 à 60 jours) en donnant plusieurs métabolites, dans un premier temps par N-désalkylation et désamination. Une dose de **1 g** peut être mortelle pour un jeune enfant et des adultes sont décédés après ingestion de **3 à 5 g**.

Il n'existe pas d'épreuve simple pour la recherche de la chloroquine dans les liquides biologiques, mais cette substance et ses métabolites peuvent être détectés par Chromatographie sur Couche Mince dans l'urine après alcalinisation et extraction par un solvant. Comme la quinine, la chloroquine est fluorescente en lumière ultraviolette (254 nm et 366 nm) ce qui peut constituer un autre indice facilitant son identification.

##### o **Interprétation clinique**

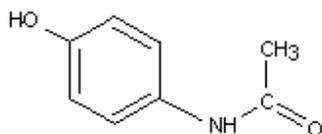
Les signes d'intoxications aiguës par la chloroquine peuvent se, manifester dans les 30 minutes suivant l'ingestion [15]. Il s'agit de nausées, vomissements,

douleurs abdominales, diarrhées, bourdonnements d'oreille, vision brouillée, étourdissements, agitation, hypotension, coma, convulsions et dépression respiratoire [3]. Un arrêt cardiorespiratoire brutal est possible dans les cas graves.

Le traitement est généralement symptomatique, mais une association de diazépam et d'épinéphrine s'est révélée particulièrement efficace.

### **B-5 Paracétamol (12,2% des intoxications)**

Acétaminophène; N-acétyl- p-aminophénol; **C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>**; masse moléculaire relative, **151**.



Le paracétamol est un analgésique très utilisé, parfois en association avec d'autres médicaments comme le dextropropoxyphène. C'est un métabolite de la phénacétine, et il donne lui-même des produits de conjugaison (gluconate et sulfate) avant d'être excrété dans l'urine.

L'hydrolyse du gluconate et du sulfate par l'acide chlorhydrique concentré donne du p-aminophénol, qui peut se conjuguer à l'o-crésol pour former un dérivé fortement coloré. Cette réaction est utilisée dans une méthode qualitative sensible. Il existe une méthode sélective de dosage du paracétamol dans le plasma qui consiste à précipiter les protéines avec l'acide trichloracétique, puis à traiter l'échantillon par l'acide nitreux. La concentration du dérivé nitré qui se forme est alors mesurée spectrophotométriquement.

#### **✚ Epreuve qualitative**

Applicable à l'urine, au contenu gastrique et aux produits suspects.

#### **- Réactifs**

**1**-Acide chlorhydrique concentré (densité relative 1,18).

**2**-Solution aqueuse d'o-crésol (10 g/l).

**3**-Solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium (4 mol/l).

#### **- Méthode**

**1-**Ajoute 0,5 ml d'acide chlorhydrique à 0,5 ml d'échantillon, porter à ébullition pendant 10 minutes et refroidir.

**2-**Ajouter 1 ml de solution d'o-crésol à 0, 2 ml d'hydrolysats.

**3-**Ajouter 2 ml de solution d'hydroxyde d'ammonium et mélanger pendant 5 secondes.

#### **- Résultats**

Une coloration bleu rouge intense se développant immédiatement indique la présence de paracétamol. L'épreuve est très sensible et permet de détecter une dose thérapeutique de paracétamol 24 à 48 heures après l'ingestion.

Seules interfèrent les amines aromatiques, comme l'aniline, qui donnent aussi du p-aminophénol dans l'urine après hydrolyse. Dans les mêmes conditions, l'éthylènediamine (provenant, par exemple, de l'aminophylline;) donne une coloration verte.

#### **- Sensibilité**

p-aminophénol, **1 mg/l**.

#### **+ Dosage**

Applicable au plasma ou au sérum.

#### **- Réactifs**

**1-**Solution aqueuse d'acide trichloracétique (100 g/l).

**2-**Acide chlorhydrique dilué (6 mol/l).

**3-**Solution aqueuse de nitrite de sodium (100 g/l, récemment préparée).

**4-**Solution aqueuse de sulfamate d'ammonium (150 g/l).

**5-**Solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (6 mol/l).

#### **- Etalons**

Préparer des solutions de paracétamol dans du plasma normal (blanc) à 0, 50, 100, 200 et 400 mg/l. Ces solutions sont instables même à 4°C et doivent être préparées chaque semaine ou conservées à -20°C.

#### **- Méthode**

**1-**Ajouter 2 ml d'acide trichloracétique à 1 ml d'échantillon ou d'étalon, mélanger et centrifuger pendant 5 minutes.

**2-**Dans un autre tube, ajouter 1 ml d'acide chlorhydrique à 2 ml de solution de nitrite de sodium et mélanger.

Attention - il peut se dégager des vapeurs rousses de dioxyde d'azote.

**3-**Ajouter 2,0 ml du surnageant obtenu à l'étape 1 au mélange obtenu à l'étape 2, mélanger et laisser reposer pendant 2 à 3 minutes à la température ambiante.

**4-**Ajouter 2 ml de solution de sulfamate d'ammonium goutte à goutte pour éliminer l'excès d'acide nitreux. Attention - il se forme une mousse abondante.

**5-**Ajouter 2 ml de solution d'hydroxyde de sodium, agiter rapidement pour éliminer d'éventuelles bulles de gaz et mesurer l'absorbance à 450 nm par rapport à un blanc préparé avec du plasma.

#### **- Résultats**

Calculer la concentration de paracétamol dans le plasma par comparaison avec l'absorbance des solutions étalons. Les métabolites du paracétamol n'interfèrent pas, mais la méthode ne donne de résultat exploitable que 4 à 24 heures après l'ingestion, et la limite de sensibilité (normalement 50 mg/l) peut être de 100 mg/l ou plus en cas d'urémie.

L'acide salicylique interfère dans une faible mesure : une concentration de 1 g/l de salicylate donne une concentration apparente de paracétamol de 50 mg/l. Par contre, l'acide 4-aminosalicylique réagit fortement (100 mg/l donnent une concentration apparente de paracétamol de 320 mg/l). Le lévodopa interfère également, et les échantillons contaminés par l'héparine ou d'autres solutions contenant de l'O-crésol comme conservateur peuvent donner des absorbances très élevées.

#### **- Sensibilité**

Paracétamol, **50 mg/l**.

##### o **Interprétation clinique**

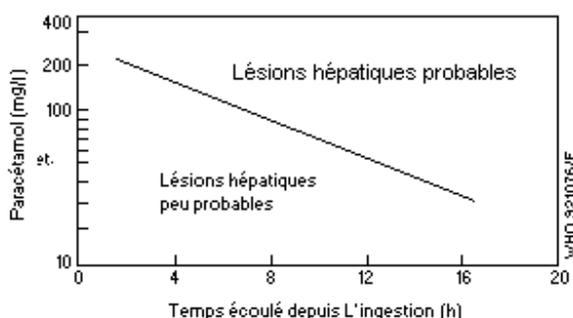
A la suite d'un surdosage de paracétamol, les premiers symptômes (nausées et vomissements) peuvent paraître bénins, mais des lésions hépatiques graves et parfois mortelles peuvent survenir quelques jours plus tard. Certains patients présentent aussi des lésions rénales. Le traitement par la méthionine ou

l'acétylcystéine (N-acétyl cystéine) peut éviter ces lésions s'il est entrepris dans les 12 à 15 heures suivant l'intoxication.

Certains tests de la fonction hépatique, comme le temps de prothrombine, peut devenir anormaux 12 à 36 heures seulement après l'ingestion. Le dosage du paracétamol dans le plasma est important non seulement pour établir le diagnostic, mais aussi pour évaluer la nécessité d'un traitement protecteur.

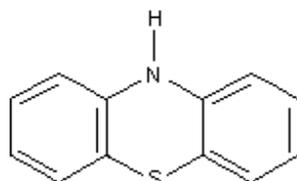
Toutefois, l'épreuve qualitative décrite ci-dessus doit être effectuée sur l'urine chaque fois que l'on soupçonne l'ingestion de paracétamol, surtout si l'intoxication date de 24 heures ou plus.

**Figure 13. Interprétation des concentrations de paracétamol dans le plasma**



### **B-6 Phénothiazines (Chlorpromazine 4,0% des intoxications)**

Ces substances sont des dérivés de la phénothiazine, elle-même utilisée comme anthelminthique en médecine vétérinaire.



Les phénothiazines sont très utilisées comme antihistaminiques, tranquillisants et dans différents troubles psychiatriques. La plupart subissent des transformations importantes dans l'organisme. Ainsi, on connaît plus de 50 métabolites de la chlorpromazine chez l'homme.

L'épreuve décrite ci-après se fonde sur la réaction de beaucoup de ces composés avec l'ion ferrique en milieu acide.

Les phénothiazines sont souvent détectées par Chromatographie sur Couche Mince dans l'urine après alcalinisation et extraction par un solvant, mais l'identification précise de la substance ingérée peut être impossible si l'on ne dispose que d'un échantillon d'urine. Les phénothiazines utilisées à faible dose, comme la fluphénazine, peuvent être indétectables dans l'urine, quelle que soit la méthode utilisée.

### **+ Epreuve qualitative**

Applicable à l'urine, au contenu gastrique et aux produits suspects.

#### **- Réactif**

Réactif **FPN**. Mélanger 5 ml de solution aqueuse de chlorure ferrique (50 g/l), 45 ml de solution aqueuse d'acide perchlorique (200 g/kg) et 50 ml d'acide nitrique dilué (500 ml/l).

#### **- Méthode**

Ajouter 1 ml de réactif **FPN** à 1 ml d'échantillon et mélanger pendant 5 secondes.

#### **- Résultats**

Des colorations allant du rose au violet ou au bleu en passant par le rouge ou l'orange peuvent indiquer la présence de phénothiazines ou de leurs métabolites. L'urine de patients prenant de façon chronique des phénothiazines classiques, comme la chlorpromazine, donnera généralement une réaction positive.

Les antidépresseurs tricycliques comme l'imipramine peuvent aussi donner une coloration verte ou bleue. Une réaction faussement positive peut être observée chez les patients présentant une phénylcétonurie ou une maladie du foie.

#### **- Sensibilité**

Chlorpromazine, **25 mg/l**.

#### **o Interprétation clinique**

Les principales caractéristiques de l'intoxication aiguë par les phénothiazines sont les suivantes : somnolence, tremblements, agitation, hyperréflexie,

hypothermie, hypotension, hypoventilation, convulsions, tachycardie et arythmies cardiaques. Les surdosages ont rarement une issue fatale, bien que des intoxications graves aient été décrites, par exemple avec la chlorpromazine. Normalement, le traitement est symptomatique.

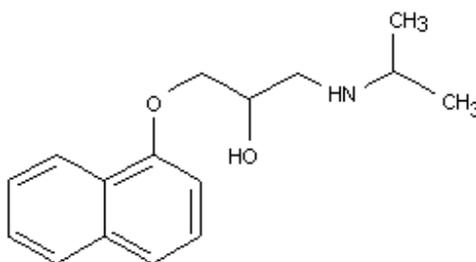
**Tableau XI.** Quelques phénothiazines courantes

<b>Substances</b>	<b>Nom chimique</b>	<b>Masse moléculaire relative</b>
Chlorpromazine	3-(2-Chlorophénothiazine 10-yl)-N-Ndiméthylpropylamine	319
Chlorprothixène	(Z)-3-(2-Chlorothioxanthen-ylidène) N-Ndiméthylpropylamine	316

	Dimétotiazine 10-(2-Diméthylaminopropyl)-N-N-diméthylphénothiazine-2 sulfonamide	392
Prochlorpérazine	2-Chloro-10-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyl]phénothiazine	374
Promazine	N-N-Diméthyl-3-(phénothiazin-10-yl) propylamine	284
Prométhazine	1, N-N-Triméthyl-2-(phénothiazin-10-yl) éthylamine	284
Thioridazine	10-[2-(Méthyl-2-pipéridyl) éthyles]-2-méthylthiophénothiazine	371

### **B-7 Propranolol (4,7% des intoxications)**

(±)-1-Isopropylamino-3-(1-naphthoxy) propan-2-ol; C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>; masse moléculaire relative, 259



Le propranolol est un  $\beta$ -bloquant administré par voie orale dans l'hypertension et certaines maladies cardiaques, mais il a de nombreuses autres indications. Il est métabolisé de façon importante lors de son premier passage dans le foie, notamment par hydroxylation aromatique, N-désalkylation, désamination oxydative et conjugaison.

Il n'existe pas d'épreuve simple pour la recherche du propranolol, mais celui-ci et certains de ses métabolites peuvent être détectés et identifiés par

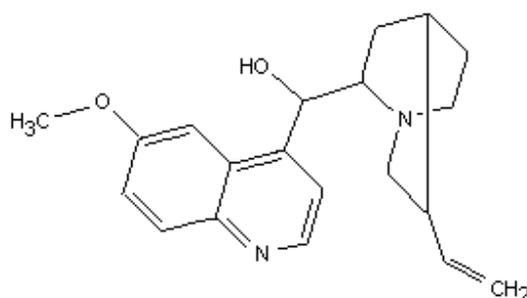
Chromatographie sur Couche Mince dans l'urine après alcalinisation et extraction par solvant.

o **Interprétation clinique**

Un surdosage de propranolol ou d'autres  $\beta$ -bloquants peut provoquer délire, hallucinations, bradycardie, hypotension, bronchospasme, hypoglycémie, coma et convulsions. La mort peut survenir à la suite d'une défaillance cardiaque avec chute du débit ou arrêt cardio-respiratoire. Le traitement peut comporter l'administration d'atropine, de glucagon et de  $\beta$ -stimulants.

**B-8 Quinine (4,0% des intoxications)**

Ces médicaments ont la structure suivante:



La quinine ((8S, 9R)-6'-méthoxycinchonan-9-ol trihydraté; C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.3H<sub>2</sub>O; masse moléculaire relative, 379) est le stéréo-isomère dextrogyre de la quinidine ((8r, 9s)-6'-méthoxycinchonan-9-ol dihydraté; C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O; masse moléculaire relative, 361).

Les échantillons commerciaux de ces deux substances peuvent contenir jusqu'à 10 ou 30% d'hydroquinine ou d'hydroquinidine, respectivement.

La quinine est le principal alcaloïde de l'écorce de diverses espèces de *Cinchona*, et elle est utilisée dans le traitement du paludisme.

On l'emploie également dans le traitement des crampes nocturnes et elle entre dans la composition de certaines boissons (tonic water).

Une dose de **8 g** peut être mortelle pour un adulte. La quinidine est utilisée comme antiarythmique. Les deux substances sont largement métabolisées, essentiellement en dérivés hydroxylés.

#### **+ Epreuve qualitative**

Applicable à l'urine.

#### **-Réactifs**

1-Acide chlorhydrique dilué (2 mol/l).

2-Chlorure de sodium (en poudre).

#### **-Méthode**

1-Ajouter 0,1 ml d'acide chlorhydrique dilué à 1 ml d'échantillon et agiter rapidement pendant 10 secondes.

2-Examiner en lumière ultraviolette (366 nm).

3-Si la solution est fluorescente, ajouter environ 1 g de chlorure de sodium et agiter rapidement pendant 30 secondes.

#### **-Résultats**

Si la fluorescence éventuellement observée à l'étape 2 est due à la quinine ou à la quinidine, elle sera supprimée en grande partie, sinon totalement, par l'addition de chlorure de sodium.

La quinine, la quinidine et leurs métabolites peuvent également être détectés et identifiés par Chromatographie sur Couche Mince dans l'urine après alcalinisation et extraction par solvant.

Toutefois, il faut prendre garde de ne pas confondre ces substances avec l'émétine si du sirop d'ipéca a été administré au patient pour le faire vomir.

#### **-Sensibilité**

Quinine ou quinidine, 50 mg/l.

##### **o Interprétation clinique**

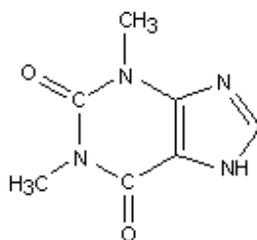
Un surdosage de quinine peut être cause de nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, acouphènes, surdité, vertige, céphalées, troubles visuels, cécité (qui peut être permanente), hypotension, coma, insuffisance rénale aiguë et arrêt cardio-respiratoire. En plus des mesures générales de soutien, il peut être utile d'administrer des doses répétées de charbon actif pour

favoriser l'élimination de la quinine. L'efficacité de l'injection d'un anesthésique dans le ganglion stellaire pour prévenir les lésions de la rétine n'a pas été établie.

Les signes gastro-intestinaux et cérébelleux d'intoxication aiguë par la quinidine sont semblables à ceux que l'on observe avec la quinine. Toutefois, les effets métaboliques et circulatoires prédominent avec, notamment, hypotension, hypokaliémie, hypocalcémie, hypophosphatémie, hypomagnésémie, acidose métabolique, insuffisance rénale aiguë, coma, convulsions, arythmies cardiaques et collapsus circulatoire. Le traitement est essentiellement symptomatique.

### **B-9 Théophylline (0,6% des intoxications)**

1,3-Diméthylxanthine;  $C_7H_8N_4O_2$ ; masse moléculaire relative, 180



La théophylline est un bronchodilatateur très utilisé dans le traitement de l'asthme, souvent en association avec l'éthylènediamine (aminophylline). La théophylline est métabolisée en 3-méthylxanthine, acide 1,3-diméthylurique et acide 1-méthylurique; chez les nouveau-nés, elle se transforme aussi en caféine.

Il n'existe pas d'épreuve simple pour la recherche de la théophylline dans les liquides biologiques. La réaction avec l'o-crésol/ammoniaque utilisée pour la recherche du paracétamol dans l'urine donne une coloration verte en présence d'éthylènediamine, mais seulement en cas d'ingestion d'aminophylline.

#### **+ Dosage**

Applicable au plasma ou au sérum.

#### **- Réactifs**

1-Tampon pH 7 (tampon "tris", 0,2 mol/l). Mélanger 200 ml d'acide chlorhydrique dilué (1 mol/l) et 214 ml d'une solution aqueuse à 121 g/l de tri (hydroxyméthyl) aminométhane (base libre).

2-Tampon au bicarbonate de sodium (0,1 mol/l, pH 9,0). Mélanger 10 ml de solution aqueuse de carbonate de sodium (10,6 g/l) et 890 ml de solution aqueuse de bicarbonate de sodium (8,4 g/l).

**- Étalons**

Solutions de théophylline à 5, 10, 20 et 50 mg/l dans du plasma normal.

**- Méthode**

1-Ajouter 0,5 ml de tampon "tris" à 2,0 ml d'échantillon ou d'étalon, puis 10 ml de chloroforme.

2-Agiter rapidement pendant 2 minutes et centrifuger pendant 5 minutes.

3-Rejeter la couche aqueuse supérieure et filtrer 8 ml d'extrait chloroformique sur un papier filtre siliconé dans un autre tube.

4-Ajouter 2,5 ml de tampon au carbonate de sodium à l'extrait chloroformique, agiter rapidement pendant 2 minutes et centrifuger pendant 5 minutes.

5-Introduire 2,0 ml d'extrait aqueux (couche supérieure) dans une cuvette en quartz pour spectrophotométrie et mesurer l'absorbance à 280 nm par rapport à un blanc préparé avec du plasma.

**- Résultats**

Tracer une courbe représentant l'absorbance des solutions étalons en fonction de leur concentration en théophylline et calculer la concentration de l'échantillon. Les échantillons contenant plus de 50 mg/l de théophylline doivent être dilués avec du plasma normal et réanalysés.

L'extraction à pH 9,0 et la mesure de l'absorbance à 280 nm réduisent les interférences dues aux barbituriques, mais la caféine, les métabolites de la théophylline et certains autres médicaments peuvent fausser le résultat.

**- Sensibilité**

Théophylline, 5 mg/l.

○ **Interprétation clinique**

Un surdosage de théophylline ou d'autres xanthines peut provoquer palpitations, hypotension, diurèse, stimulation du système nerveux central, nausées, vomissements, hypokaliémie importante, acidose métabolique et convulsions. Normalement, le traitement est symptomatique. On veillera particulièrement à corriger l'hypokaliémie.

L'administration répétée de charbon actif peut accélérer l'élimination de la théophylline

Les concentrations plasmatiques de théophylline observées lors d'un traitement avec ce médicament sont normalement inférieures à 20 mg/l.

Les effets toxiques sont plus fréquents lorsque la concentration dépasse 30 mg/l, et des concentrations de 50 mg/l ou plus ont été signalées dans des cas d'intoxications mortelles.

## **C- Faisabilité des tests toxico-analytiques**

### **C-1 Moyens disponibles**

#### **C-1-1 Locaux**

Actuellement le service de la pharmacie hospitalière du Point G dispose d'un local pour la réalisation des examens toxico-analytiques de base.

#### **C-1-2 Personnel**

Il n'existe qu'un seul pharmacien expert en analyse et contrôle de qualité dans la pharmacie hospitalière.

#### **C-1-3 Équipement et petits matériels**

Jusqu'à aujourd'hui il n'existe aucun équipement et petits matériels pour la réalisation des analyses toxico-analytiques à la pharmacie hospitalière du Point G.

#### **C-1-4 Solvants, réactifs et substances de références.**

Il en est de même que pour les solvants, réactifs et substances de références car il n'y a toujours pas eu d'analyse toxicologique dans le service de la pharmacie hospitalière du Point G.

## **C-2 Moyens complémentaires**

### **C-2-1 Locaux**

Enfin de favoriser la réalisation des analyses toxico-analytiques, il faut dans un temps record l'extension de la pharmacie hospitalière pour répondre aux normes.

### **C-2-2 Personnel**

La formation des analystes et des techniciens est tout à fait primordiale pour le bon fonctionnement du laboratoire et une bonne collaboration entre analyste et clinicien.

La Direction du Centre Hospitalier Universitaire du Point G doit faire de cela l'une de leur priorité enfin de favoriser une meilleure prise en charge des victimes d'intoxications aiguës admissent dans les services des Urgences et d'Anesthésie/Réanimation.

### **C-2-3 Equipement et petits matériels**

Les analyses toxicologiques peuvent être effectuées dans un laboratoire de biochimie clinique desservant un hôpital ou un service d'urgence local. En plus du matériel de base, le laboratoire a besoin d'un appareillage spécialisé, par exemple la Chromatographie sur Couche Mince, la Spectrophotométrie UV et Visible et les techniques de micro diffusion. Le branchement sur un réseau électrique assurant une alimentation permanente n'est pas indispensable.

Des techniques plus complexes, plus spécifiques comme la chromatographie en Phase Gazeuse ou la Chromatographie Liquide à Haute Performance, la Spectrophotométrie d'Absorption Atomique ou les tests immunologiques sont plus importants car il n'existe pas de méthode simple pour certains produits.

Il faut tenir compte non seulement du niveau de compétences des techniciens, mais de bien d'autres facteurs avant de les introduire dans un laboratoire.

### **C-2-4 Solvants, réactifs et substances de références.**

Nous avons la liste des substances de références et des réactifs nécessaires à un laboratoire de toxicologie analytique de base. Pour obtenir des résultats fiables, il est essentiel de disposer de substances relativement pures pour servir d'étalons. Toutes fois, il n'est généralement pas nécessaire d'utiliser des substances de références hautement purifiées et très coûteuses comme celles servant au contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques. Certains médicaments comme le barbital, la caféine, et l'acide salicyliques, ainsi que beaucoup de produits chimiques et des solvants inorganiques ou organiques peuvent être obtenus sous forme de réactifs de pureté satisfaisante auprès des fournisseurs habituels de produits de laboratoire. Ceci est particulièrement plus important car les normes de qualité (pureté et propreté) des réactifs de la verrerie et des produits consommables comme les solvants et les gaz doivent être beaucoup plus rigoureuse si l'on veut obtenir des résultats fiables.

### **C-3 Coût financier**

*Facture pro pharma des appareils et réactifs de* **SAV PROLABO**

37, rue de Plaisance /94736 Nogent-sur-Marne

Tel :(1) 43945217/ Fax :(1) 43945210

Catalogue général 1998-1999

#### **C-3-1 Appareils**

##### **C-3-1-1Chromatographe WHAT MAN**

**Tableau XII** : Spécification du Chromatographe sur Couche Mince

<b>Types de phase</b>	<b>Désignations</b>	<b>Diamètre des pores en Å</b>	<b>Epaisseur de phase sur les plaques analytiques</b>
K5	Gel de silice 10-12 µm	150	250 µm

*Contribution à la réalisation d'une unité de toxicologie analytique au CHU du Point G*

K6	Gel de silice 10-12 µm	60	250 µm
HPK	Gel de silice de 4 µm avec liant inerte		200 µm
KC2	Gel de silice de 10-12 µm phase greffée en éthyle (C2)	60	200 µm
KC8	Gel de silice de 10-12 µm phase greffée en octyle (C8)	60	200 µm
KC18	Gel de silice de 10-12 µm phase greffée en octadecyle, (C18)	60	200 µm
Diphényle	Gel de silice 10-12 µm en Diphényle	60	200 µm
K2	Gel de silice en cellulose microcristalline	60	250 µm

**Tableau XIII** : Coût du Chromatographe sur Couche Mince et des accessoires

<b>Désignations</b>	<b>Quantité</b>	<b>Prix unitaire</b>	<b>Montant</b>
Plaque silice K6, support en aluminium 20x20cm B/25	1	522.690	522.590
Plaque silice K6F, support en polyester	1	522,690	522.690

*Contribution à la réalisation d'une unité de toxicologie analytique au CHU du Point G*

20x20 cm, B/25			
Plaque de cellulose	1	522.690	522.690
K2, support en verre			
20x20 cm, B/25			
Plaque de cellulose	1	522.690	522.690
K2F, support en			
verre, 20x20cm, B/25			
Cuve Multi PLAK	1	818.750	818.750
200x200cm, C/5			
Cuve Multi PLAK	1	337.325	337.325
rectangulaire			
Papier WHATMAN	1	143.445	143.445
20x20cm,P/100			
Papier WHATMAN	1	135.585	135.585
10x30cm,P/100			
Révélateur	1	451.950	451.950
DERIVOPRESS,P/5			
Pislolt pulverisateur	1	157.200	157.200
SET ECOSPRAY			
Réservoir de recharge	1	1.270.700	1.270.700
de gaz propulseur			
Flacons en plastique	1	581.640	581.640
p/12			
<b>Total</b>			<b>5.987.215</b>

Le coût du Chromatographe sur Couche Mince et des accessoires est estimé à **5.987.215 FCFA.**

**C-3-1-2 Chromatographe HEZLETT PACKARD série HP 6890**

**Tableau XIV** : Spécification du Chromatographe en Phase Gazeuse

Dimension interne du four	20x31x16cm
Gamme de température du four	de l ambiante + 4 à 450°C

---

---

	de -80 à 450°C avec le N2 liquide
	de -55 à 450°C avec le CO2 liquide
Montée maximum en température du four	120 C/mn
Nombre maximum de pente	6
Nombre de zones de chauffage	6 en plus du four
Nombre maximum de détecteurs	2
Nombre maximum d'injecteur	2
Sortie en standard	HP-IB, RS233C, analogique 1mV, 1V, 10V
Sortie en option	INET
Dimension du chromatographe	50X58X54cm
Masse	49 kg
Alimentation	220V

---

---

**Tableau XV** : Coût du Chromatographe en Phase Gazeuse et des accessoires

---

---

<b>Désignations</b>	<b>Quantité</b>	<b>Prix unitaire</b>	<b>Montant</b>
Chromatographe	1	36.090.500	36.090.500
Injecteur Split/Splitless	1	3.019.550	3.019.550

---

---

*Contribution à la réalisation d'une unité de toxicologie analytique au CHU du Point G*

Injecteur pour colonne remplie	1	3.019.550	3.019.550
DéTECTEUR ECD	1	5.967.050	5.967.050
DéTECTEUR FID mixte	1	12.392.600	12.392.600
Régulation EPC 3 voies supplémentaire	1	6.379.700	6.379.700
Câble universel	1	526.620	526.620
Interface INET	1	2.102.550	2.102.550
Câble pour intégrateur HP	1	526.620	526.620
Câble HP-IB 2metres	1	526.620	526.620
Gaz :	1	78.600	78.600
-azote (Volume-bouteille-purete)	1	102.835	102.835
-Hélium (Volume-bouteille-purete)	1	127.725	127.725
-Air (Volume-bouteille-purete)			
<b>Total</b>			<b>70.860.520</b>

Le coût du Chromatographe en Phase Gazeuse et des accessoires est estimé à **70.860.520 FCFA.**

### **C-3-1-3 Spectrophotomètre HEWLETT PACKARD HP 8453**

**Tableau XVI** : Spécification du Spectrophotomètre UV - Visible

Gamme de longueur d'onde	190 à 1100 nm
Bande passante	1nm
Test de résolution pharmacopée Européenne	1,6
Lumière parasite	0,06% à 340NM

*Contribution à la réalisation d'une unité de toxicologie analytique au CHU du Point G*

Exaltitude des longueurs d'ondes	+/- 0,5
Reproductibilité des longueurs d'ondes	+/- 0,04
Alimentation	220V à 70 VA
Dimension et poids de l'unité centrale	185x344x360mm-16,5kg

**Tableau XVII** : Coût du Spectrophotomètre UV - Visible et des accessoires

<b>Désignations</b>	<b>Quantité</b>	<b>Prix unitaire</b>	<b>Montant</b>
Spectrophotomètre	1	44.428.650	44.428.650
Passeur automatique 100 positions	1	29.357.100	29.357.100
Passeur multicuves 7 positions	1	18.418.600	18.418.600
Ensemble d'échantillonnage par pompe	1	8.102.350	8.102.350
Porte cuve 1,5 ,10cm	3	1.473.750	4.421.250
Porte cuve à position ajustable pour microcellules	2	2.194.250	4.388.500
Porte cuve de 1cm thermostable avec agitateur à barreau magnétique	1	2.908.200	2.908.200
Barreaux aimantes	2	81.875	163.750
Porte cuve de 1cm themostate par effet Peltier	1	26.088.650	26.088.650
Logiciel d'usage général	1	12.241.950	12.241.950
Imprimante couleur HP Deskjet 870CXi	1	2.587.250	2.587.250
Moniteur+logiciel	1	9.457.365	9.457.365
<b>Total</b>			<b>162.563.615</b>

Le coût du Spectrophotomètre UV – Visible et accessoires est estimé **153.106.615 FCFA.**

**C-3-2 Matériels et réactifs**

**Tableau XVIII** : Coût des matériels du laboratoire

<b>Désignations</b>	<b>Quantité</b>	<b>Prix unitaire</b>	<b>Montant</b>
---------------------	-----------------	----------------------	----------------

*Contribution à la réalisation d'une unité de toxicologie analytique au CHU du Point G*

Balance OHAUS portable CT200 poids 0,7/plaque de précision 0,1-1mg	1	2.227.000	2.227.000
Centrifuseur à la main H 270mm/ masse : 2,15kg/ longueur d'onde 300mm/ 4tubes cylindroconique de 12ml	1	2.395.335	2.395.335
Agitateur non chauffant HB 501 BIBBY/ dimension 220x290x110mm/ poids : 3,5kg/ alimentation 220/240V-50Hz plus un tige de statif avec pince	1	1.450.170	1.450.170
Bain marie thermostaté de précision HB4 basic/ capacité 4let accessoires	1	3.972.575	3.972.575
Réfrigérateur électrique	1	2.000.000	2.000.000
Pipettes MEGAL de précision de classe B avec code couleur			
Capacité : 1ml	5	180.125	900.625
2 ml	5	178.160	890.800
3 ml	5	173.575	867.875
Microscope polarisant BIOLABIII binoculaire et consommables	1	4.229.662,5	4.229.662,5
Verre à pied gradué avec bec			
Capacité : 60 ml	2	56.002,5	112.005
125 ml	2	61.177	61.177
Plaque pour CCM WHATMAN type K2/ support en verre 10x20 B/50	1	903.900	903.900
Cuve à microdiffusion/ boîte de Schiefferdecker en polymethyl pentane pour 10 lames avec couvercle hermétique/ dimension 85x70x50mm/ paquet de 4	1	131.000	131.000
Plaque de godet émaillé longueur d'onde 23mm	2	36.418	72.836
<b>Total</b>			<b>20.214.960,5</b>

Le coût global des matériels du laboratoire est estimé à **20.214.960,5 FCFA**

**Tableau XIX** : Coût des réactifs du laboratoire

Désignations	Quantité	Prix unitaire	Montant
Acide chlorhydrique dilué	2,5l	191.915	191.915
Acide chlorhydrique	2,5l	132.735,75	132.735,75

*Contribution à la réalisation d'une unité de toxicologie analytique au CHU du Point G*

---

concentré 36%min/densité.1,18			
Acide nitrique concentré	2,5l	197.155	197.155
52,5%min/densité.1,33			
Acide perchlorique dilué 60%min/densité.1,53	2,5l	989.050	989.050
Acide sulfurique concentré	1l	156.545	156.545
95%min/densité.1,83			
Acide sulfurique dilué 0,5mol/l solution N	2,5l	197.155	197.155
Acide trichloracétique dilué	1kg	348.001,5	348.001,5
Anhydride sulfureux à 40g/l	500ml	637.315	637.315
Hydroxylammonium chlorure	250g	163.095	163.095
Ether de pétrole 40-60°C	1l	90.095,25	90.095,25
O-crésol	1l	246.935	246.935
Chlorure ferrique en solution aqueuse	1l	284.270	284.270
27,5%/densité.1,26			
Charbon actif	250g	210.255	210.255
Toluène	2,5l	339.945	339.945
Nitrate d'argent	25g	357.630	357.630
Nitrate ferrique hydraté	250g	102.835	102.835
Chlorure de mercure	100g	116.590	116.590
Dibromate de potassium	250g	98.905	98.905
Tetraborate de di-sodium	5kg	410.030	410.030
Sulfate d'ammonium	1kg	141.480	141.480
Tampon borate pH : 8,4	1l	100.870	100.870
Hydroxyde de sodium 1mol/l en solution	1l	78.403,5	78.403,5
aqueuse			
N-Naphtyl-1ethylènediaminedichlorhydrate	50g	184.055	184.055
Solution aqueuse de nitrite de sodium	1kg	144.100	144.100
Diméthylamino-4benzaldehyde	50g	178.160	178.160
<b>Total</b>			<b>6.097.525</b>

---

Le coût des réactifs de laboratoire de toxicologie est estimé à **6.097.525 FCFA**.

#### **IV- COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

Nous avons menés dans un premier temps une étude rétrospective des intoxications aiguës rencontrées dans les services des Urgences et d'Anesthésie/Réanimation au Centre Hospitalier Universitaire du Point G de

2000 à 2006 et dans un second temps une étude analytique descriptive des substances toxiques couramment en cause et des moyens nécessaires pour leurs analyses en urgence.

Il faut souligné que la Pharmacie hospitalière ne dispose aucun appareillage pour la réalisation de ces analyses et nous nous sommes contentés des données recueillis dans le registre des services des Urgences et d'Anesthésie/Réanimation. Par ailleurs il existe un local pour effectuer les analyses toxicologiques de bases.

### **- Par rapport aux fréquences**

La fréquence des intoxications aiguës médicamenteuses était 16,1% (148/920) dans notre étude ; en 2000-04, **GUINDO T. [25]** trouvait 14,2% (104/732) au Centre Hospitalier Universitaire du Point G. Cette augmentation s'explique par une durée plus longue de notre étude par rapport à celui de **GUINDO T.**

En 1991-92 **TRAORE A. [26]**, trouvait que 68,48% des cas d'intoxications volontaires étaient rencontrés surtout chez l'adulte jeune et les intoxications accidentelles survenaient dans 31,52% des cas chez l'enfant. Les produits médicamenteux étaient les plus utilisées (54,2%).

**NANA K. [28]** rapportait en 2003, (89) d'intoxications aiguës chez l'enfant au service de pédiatrie au Centre Hospitalier Universitaire de Gabriel Touré.

**PEQUICNOT H. [27]** trouvait que les intoxications accidentelles (70%) sont plus fréquentes que les intoxications volontaires (20%) en Suisse.

Cette augmentation de fréquence s'expliquerait par l'accès plus facile au Centre Hospitalier Universitaire de Gabriel Touré.

Le sexe masculin à été la plus nombreuse dans notre étude 81 des cas et le sexe féminin 67 cas, le sex ratio de 1,21 en faveur des hommes. Ces résultats sont comparables à ceux de **BAUD FJ. [3]** qui avait recensé 73 cas de sexe masculin pour 53 cas de sexe féminin dans une étude rétrospective portant sur 130 cas d'intoxications médicamenteuses.

Cette prédominance masculine pourrait s'expliquer par les conflits affectifs et/ou conjugaux de la vie.

Dans notre étude 95 cas avaient un âge compris entre 21-40 ans soit (64,2%) cela s'expliquera par les difficultés couramment rencontrées dans la vie active de cette tranche d'âge.

Ce taux est comparable à celui de **GUINDO T. [25]** qui avait rapporté dans une étude rétrospective que 71,1% des cas, les patients avaient un âge compris entre 21-40ans.

Par contre en Europe les personnes âgées victimes d'exclusions sont les plus exposées au risque suicidaire [12].

Les intoxications aiguës médicamenteuses ont été observées dans 16,1% cas dont les plus incriminées : 29,0% pour la chloroquine ; 12,2% pour le paracétamol ; 8,1% pour le diazépam.

La prédominance de la chloroquine par rapport aux autres médicaments dans notre contexte était due à son accès facile (vente libre) et son but abortif.

### **- Par rapport au laboratoire**

La description des méthodes biologiques pour un laboratoire de toxicologie est tout à fait primordiale car chaque fois qu'une substance perturbe le milieu intérieur, l'analyse biologique prime sur la recherche de l'identité du toxique.

Il n'existe pas de technique idéale, d'où la nécessité de choisir plusieurs méthodes complémentaires en fonction de la stratégie adoptée dans l'établissement [19].

La recherche toxicologique est un instrument diagnostique utile et parfois indispensable pour l'évaluation de l'état du patient.

Pour répondre à cette demande toxicologique, l'analyste dispose de nombreuses méthodologies dont les caractéristiques en terme de spécificité, de sensibilité, de rapidité et de facilité de mise en œuvre sont très différentes. Ainsi la méthodologie analytique qui fut longtemps pénible et hétérogène se trouve aujourd'hui simplifiée et homogène par l'usage de la spectrophotométrie

d'absorption atomique, et d'autres méthodes rapide et précise (**CCC, CPG, HPLC...etc.**).

Le choix de l'analyste doit privilégier les méthodes séparatives mais il dépend surtout de la vocation du laboratoire, des priorités définies par les services cliniques locaux, des contraintes techniques et économiques en matière d'équipement, du personnel et de la proximité de laboratoires plus spécialisés.

Les recherches toxicologiques ne supplantent jamais l'expérience clinique dans le diagnostic et l'évaluation des intoxications aiguës. Cependant, la capacité des analyses à accroître la certitude diagnostique ne fait pas de doutes, même si l'utilité des investigations toxicologiques est parfois controversée du fait de l'absence d'une collaboration multidisciplinaire [6].

Le dialogue et la coopération entre le clinicien et l'analyste sont d'importance primordiale et représentent la meilleure garantie pour assurer une utilisation optimale du laboratoire et l'interprétation multidisciplinaire des résultats en tenant compte de la toxicocinétique des substances impliquées et des multiples causes possibles de discordance entre la clinique et les données analytiques.

#### **- Par rapport au coût**

Le coût global des appareils, matériels, et réactifs nécessaires pour la réalisation des analyses toxicologiques est estimé à **265.723.383,5 FCFA**.

Enfin de favoriser la prise en charge des intoxications aiguës, l'adéquation d'un traitement efficace et spécifique, l'adaptation d'antidote ou d'agent protecteur, il est nécessaire sinon indispensable de mettre en place un laboratoire d'analyse toxicologique à la Pharmacie hospitalière en vue de la création d'un futur Centre Anti Poison au Centre Hospitalier Universitaire du Point G.

Malgré les insuffisances de nos structures sanitaires, la concrétisation d'un tel projet permet d'adopter une collaboration stricte et étroite entre le clinicien urgentiste et l'analyste toxicologue, ceci favorise la prise en charge facile et efficace du sujet intoxiqué.

## **V- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

### **1-Conclusion**

Au terme de notre étude portant sur 148 cas d'intoxications médicamenteuses dans le service des Urgences et d'Anesthésie/Réanimation nous pouvons tirer la conclusion suivante : Les intoxications aiguës médicamenteuses deviennent de plus en plus fréquentes ; la chloroquine était la plus incriminée soit 26,3%. Ce taux s'explique par la fréquence de l'automédication, de conflits conjugaux, d'avortement provoqués et autres...etc.

La prise en charge des intoxications est assurée dans les conditions très variables, surtout dans les pays en voie de développement par les services de médecine d'urgence ou de réanimation.

L'analyse toxicologique dans le cadre des urgences hospitalière est un complément de l'approche clinique et présente des exigences spécifiques : faciliter la mise en œuvre, obtention rapide des résultats, couverture d'une large éventail de xénobiotiques et disponibilités.

La réalisation d'une telle infrastructure au CHU du Point G est d'une importance capitale car elle concourt au diagnostic, au pronostic et à la prise en charge optimale ou adéquate des intoxications.

Au cours d'une intoxication l'analyse toxicologique est utilisée pour trois buts principaux à savoir :

- La confirmation de l'intoxication par une recherche qualitative ou quantitative du toxique ;
- L'appréciation de l'efficacité de certains traitements en particulier épurateurs telles que l'hémodialyse et l'hémoperfusion ;
- Recherche de corrélation entre les concentrations plasmatiques toxiques et les quantités ingérées ou les symptômes.

Cependant une simple recherche qualitative est le plus souvent insuffisante, mais le dosage est parfois indispensable pour décider d'une thérapeutique ou fixer le pronostic.

Une demande de recherche globale est irréaliste et impossible à satisfaire, néanmoins et heureusement les produits fréquents peuvent être recherchés et pour certains dosés si nécessaires en urgence [6].

Certains dosages sont réservés à des laboratoires spécialisés, toute fois un traitement spécifique devra souvent être mis en route avant l'obtention de résultats.

## **2-Recommandations**

Au terme de notre étude les recommandations suivantes sont proposées et s'adressent :

### **Ministère de la santé**

- ✓ Appliquer la réglementation sur la vente des médicaments.
- ✓ Introduire dans les programmes d'éducation sanitaire sur les premiers gestes en cas d'intoxication.
- ✓ Appliquer la réglementation sur la prescription des médicaments.
- ✓ Rendre les antidotes spécifiques disponibles sur le marché.

### **L'Hôpital du Point G**

- ✓ Evoquer l'ampleur du problème aux plus hautes autorités du pays.
- ✓ Favoriser dans un bref délais la réalisation des analyses toxicologiques de base.
- ✓ Renforcer la fourniture des réactifs biomédicaux au laboratoire d'analyses médical.
- ✓ Elaborer une liste minimale d'analyses toxicologiques d'urgence.

### **A la population**

- ✓ Eviter les pratiques comme l'automédication, l'administration de produits en cas d'intoxication.
- ✓ Evacuer le plus vite que possible les cas d'intoxications dans les services d'urgences, à défaut dans un centre de santé de référence.

## **VI- BIBLIOGRAPHIE**

### **1- ANDERSON R.**

Sample pretreatment and separation. Chichester, Wiley, 1987 (Analytical chemistry by open learning (ACOL) series).

**2- BASELT R.C., CRAVEY R.H.**

Disposition of the toxic drugs and chemical in man, 3 éd, Chicago, Year Book Medical, 1998.

**3- BAUD F.J.**

Nouveaux syndromes d'origine médicamenteuse. Revu de Praticien 1997 ; 47 : 726-30

**4- CARLSTAN A.**

Suicides by drug poisoning among the elderly in Sweden 1969-1996. Soc psychiatry Epidemiology 1999; 34:609-14.

**5- COUTURE. J., GOULOU. M., JP**

Reconnaître- Comprendre- Traiter

Les Urgences; Edisen inc 1997 chap 35 ; 523-567

**6- DANEL V., CLAUSTRE A., SAVIUE P., SERVE F.**

Toxicologie clinique: les intoxications aiguës, 2 éd, 1991 : 13-65

**7- DENNEY R.C., SINCLAIR R.**

Visible and ultraviolet spectroscopy. Chichester, Wiley, 1987 (Analytical chemistry by open learning (ACOL) series).

**8- DFG-TIAFT.**

Thin layer chromatographic Rf values of toxicologically relevant substances on standardised systems, 2 éd. Weinheim, VCH, 1992.

**9- DJIBA M.**

Intoxications aiguës dues aux produits chimiques dans les services de réanimation des hôpitaux nationaux, régionaux et du service de pédiatrie au CHU de Gabriel TOURE du 1er Août 1986 au 31 Août 1992 Thèse de pharmacie.

**10- DREISBACH R.H., ROBERTSON W.O.**

Handbook of poisoning: prevention, diagnosis and treatment, 12 éd. Norwalk, C.T., Appleton Lange, 1987.

**11- FELDSTEIN L., HAMILTON S.**

The determination of volatile substances by microdiffusion analysis. Journal of forensic sciences, 1957, 2:39-58

**12- FOURNIER E.**

Rôle des centres antipoison et des centres de toxicologie clinique en toxicovigilence.

Masson, éd 1978, N°116, 471 P.

**13- HADDAD L.M., WINCHESTER J.E.**

Clinical management of poisoning and drug overdose, 2 éd., Philadelphie, Saunders, 1990.

**14- HANSTSON, P AND F. 1995.**

Intoxications médicamenteuses. Encyclopédie Médicale et Chirurgicale (Paris-France). Toxicologie-Pathologie professionnelle 16001-g-10 :28 P.

**15- HENRY JA.**

Relative mortality from overdose of antidepressants. BMJ 1995; 310: 221-4.

**16- JAEGER A.**

Intoxications aiguës par antiarythmiques de classe I et la chloroquine. Revue de Praticien 1997; 47 : 748-53.

**17- JOUGLARD J.**

Epidémiologie des intoxications avec étude des principaux produits ingérés. Réanimation-Urgence. 1996 : 176-182.

**18- MOFFAT A.C.**

Clarke's isolation and identification of drugs, 2 éd, Londres, Pharmaceutical Press, 1986.

**19- MUSTAPHA M.**

Stratégies analytiques en toxicologie d'urgence p 1-11

**20- OMS**

Séminaires, et cours de formation sur le diagnostic et la prise en charge préventive des intoxications dans les pays francophones du sud Sahara, Dakar 1995.

**21- OMS**

Tests simplifiés pour les préparations pharmaceutiques. Genève, 1992.

**22- OMS**

Tests simplifiés pour les substances pharmaceutiques. Genève, 1987.

**23- SCHUTZ H.**

Chromatographie en couche mince pour la recherche des 1,4-benzodiazépines dans l'urine, le sang et le contenu gastrique. Weinheim, VCH, 1986.

**24- STEAT A.H.**

Standardised thin-layer chromatographic systems for the identification of drugs and poisons. Analyst (London), 1982, 107: 1106-1168.

**25- TEGUE G.**

Les intoxications médicamenteuses au CHU du Point-G de 2000 -2006 à propos de 104 cas p 34-40 Thèse de médecine.

**26- TRAORE A.**

Intoxications aiguës dans le service de réanimation au CHU de Gabriel TOURE à propos de 111 cas d'Octobre 1991 à Septembre 1992 p 5-10 Thèse de médecine.

**27- SHAL R., UREN Z.**

Deaths from antidepressants in England and Wales 1993-1997: analysis of a new database. Psychology Medical 2001; 1203-10p.

**28- NANA K.**

Intoxication aiguës accidentelles chez l'enfant au service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré à propos de 89 cas Thèse de médecine.

## **FICHE SIGNALÉTIQUE**

**Nom** : NACO

**Prénom** : Mohamed El Béchir

**Titre** : Contribution à la réalisation d'une unité de toxicologie analytique au CHU du Point G.

**Lieu** : Année Universitaire

**Ville de soutenance** : Bamako

**Pays d'origine** : Mali

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la FMPOS

**Secteur d'intérêt** : Pharmacie, Anesthésie Réanimation, Urgences

### **RESUME**

Nous avons procédé dans un premier temps à un récapitulatif des cas d'intoxications aiguës recensés au niveau des services d'Anesthésie Réanimation et/ou Urgences du CHU du Point G

Dans un second temps nous avons estimés les coûts des appareils et réactifs nécessaires pour la réalisation d'une unité de toxicologie analytique au CHU du Point-G.

L'objectif de cette étude était de contribuer à la réalisation d'une unité de toxicologie analytique au CHU Point G en vue de la création d'un futur **Centre Anti Poison**.

Les informations sur nos patients inclus ont été recueillies sur des données des dossiers et des registres d'hospitalisation des services des Urgences et d'Anesthésie réanimation.

La tranche d'âge la plus touchée était entre 21-40 ans soit 64,2% et 26,3% était des étudiants.

Les intoxications médicamenteuses était de 16,1% et la chloroquine a été la plus incriminée 29,0%.

**Mots clés** : Toxicologie, Intoxications, Réanimation.

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

*JE LE JURE*

*Contribution à la réalisation d'une unité de toxicologie analytique au CHU du Point G*