

Traitements spécifiques, antidotes et analyse toxicologique dans les intoxications aiguës

Pr. Vincent Danel

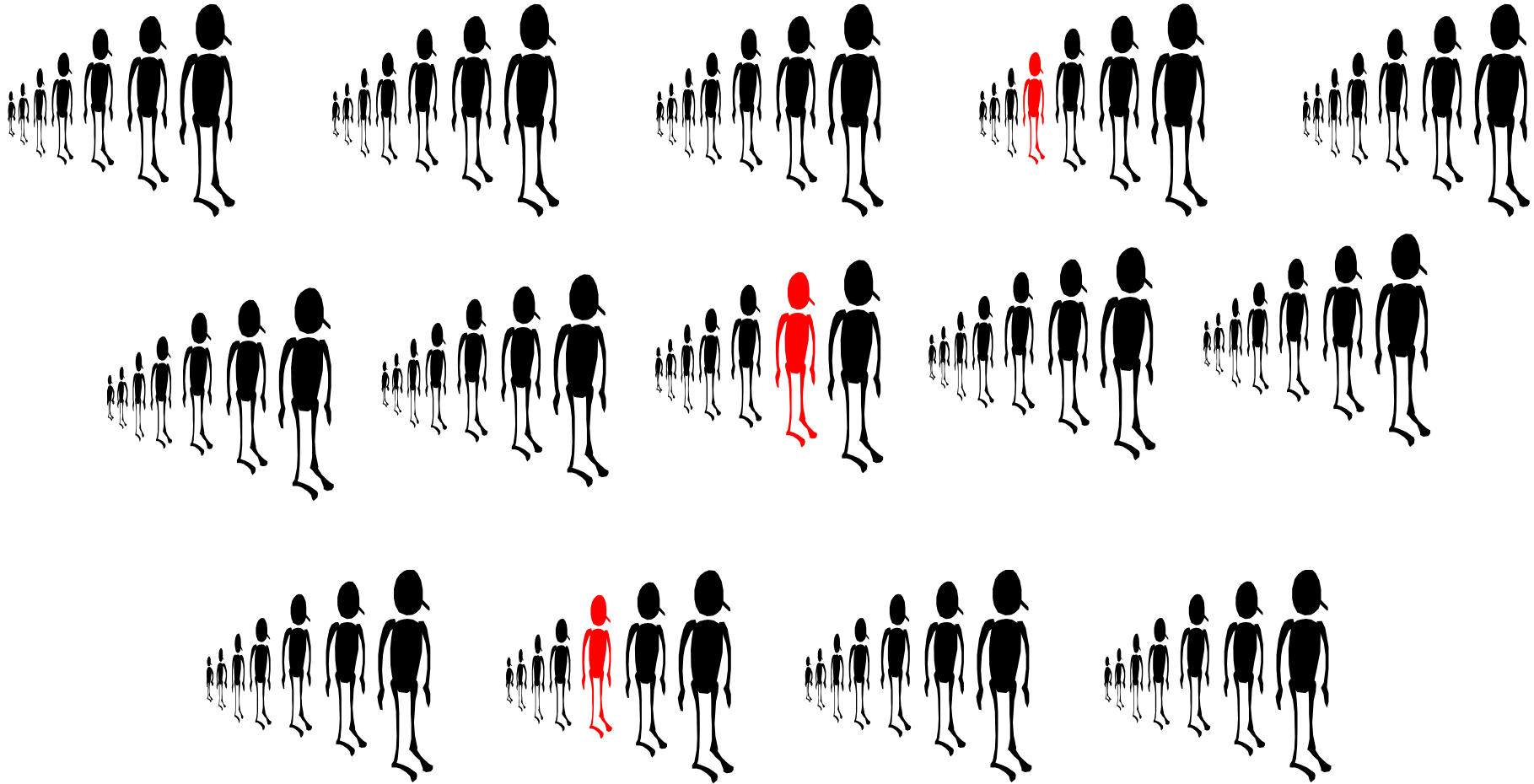
SAMU - Centre 15
Centre Hospitalier Universitaire et UFR de Pharmacie
Grenoble



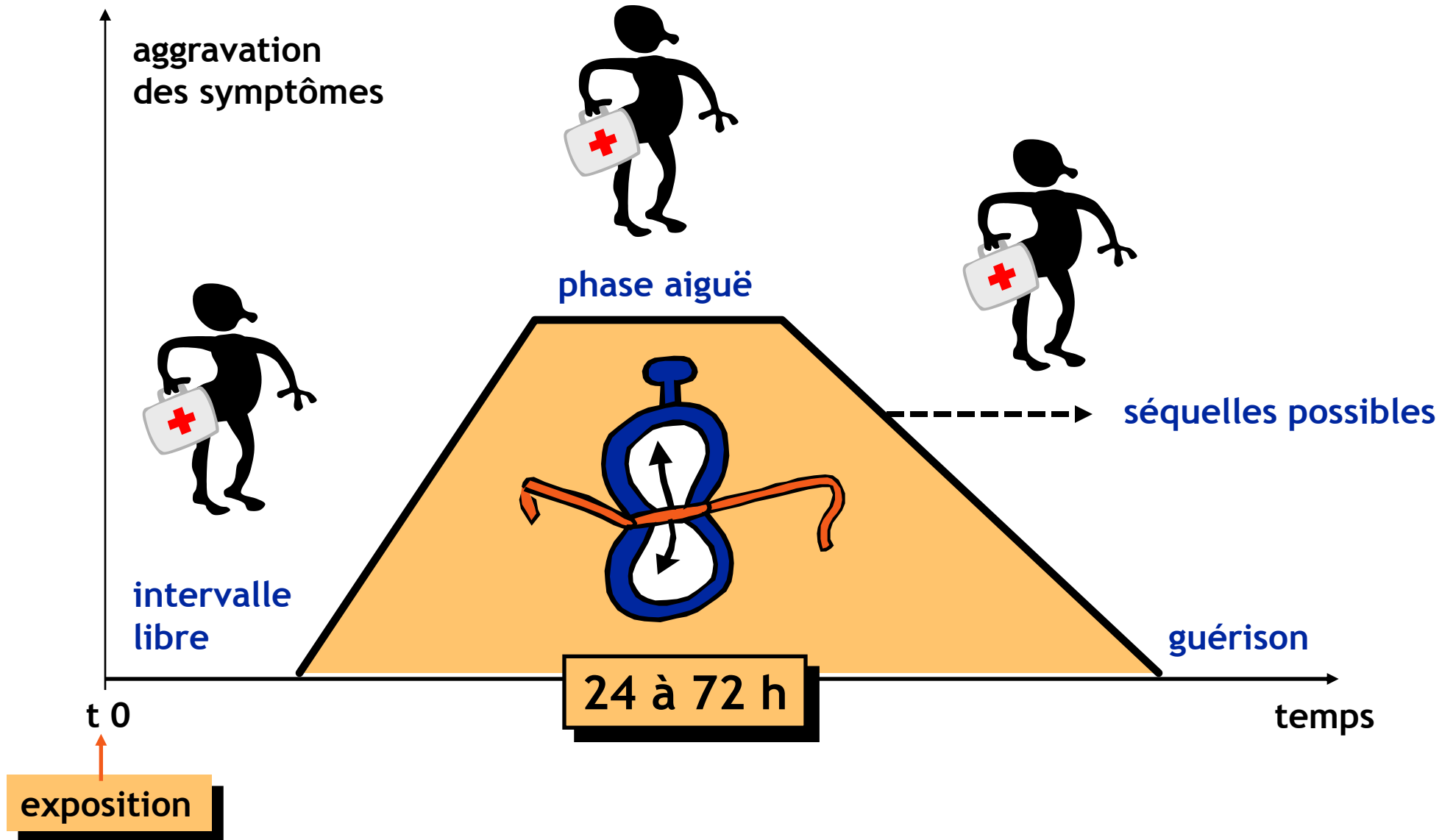
GATOX - Lyon, 28 & 29 août 2014



Morbidité, mortalité des intoxications aiguës



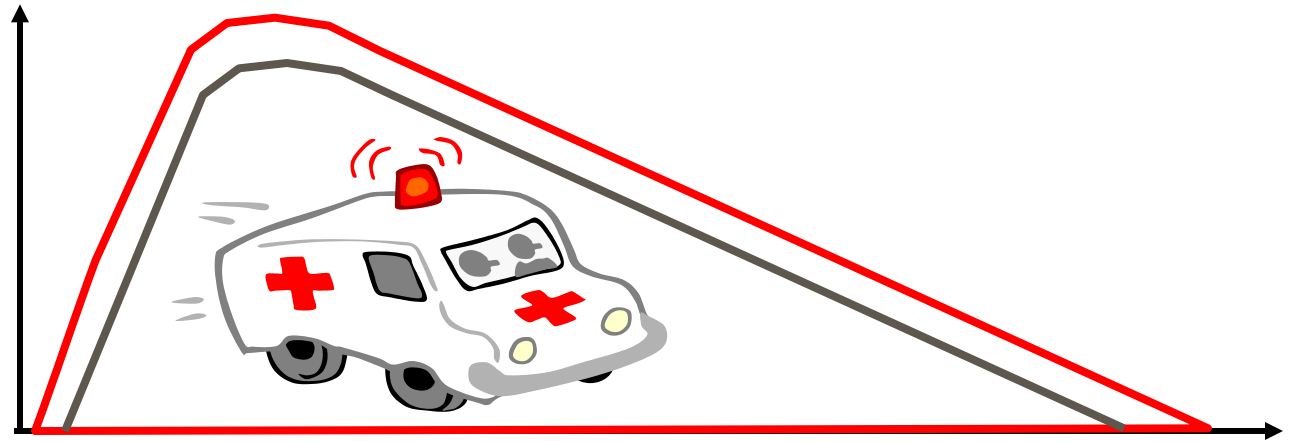
L'intoxication aiguë, un processus dynamique



Toxicité fonctionnelle ou lésionnelle

Fonctionnelle

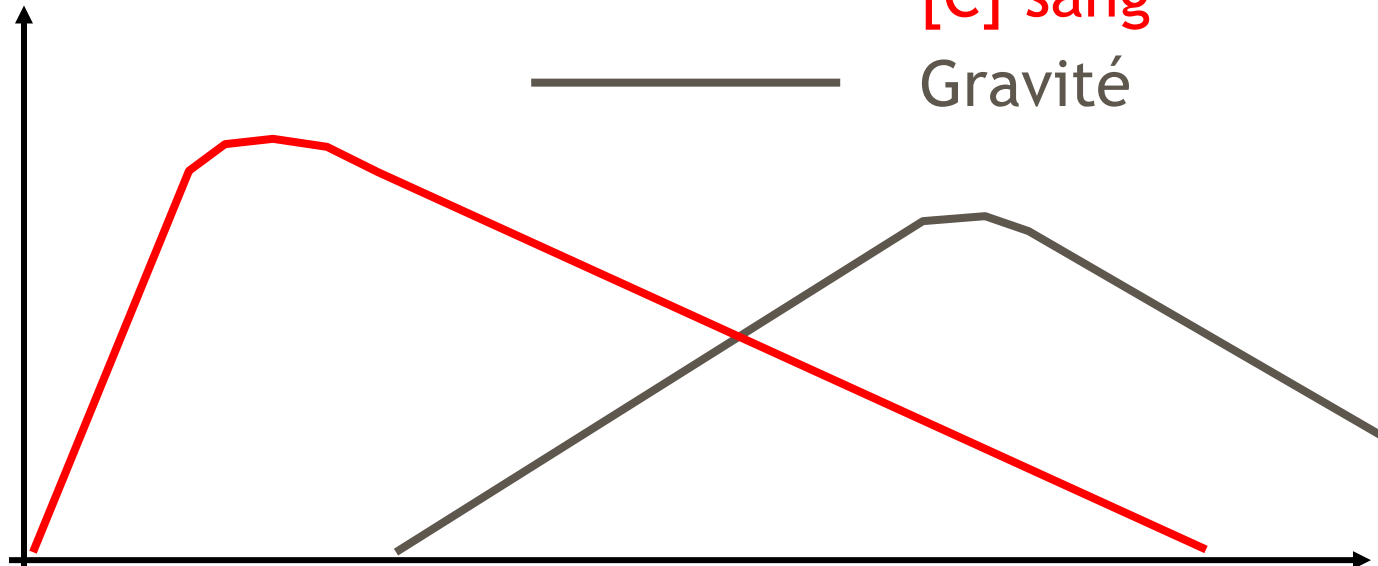
psychotropes,
médicaments cardiotoxiques, ...



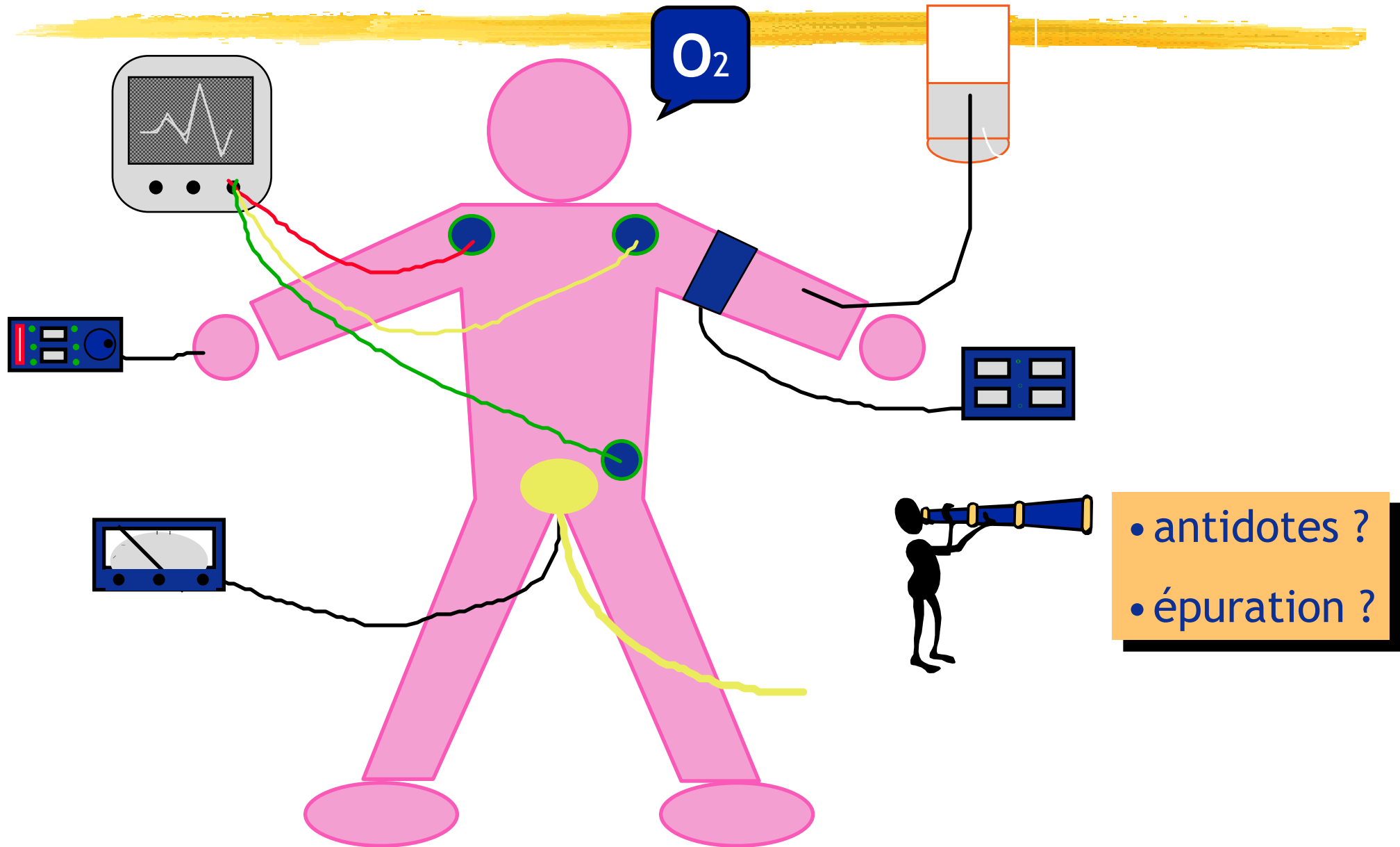
— [C] sang
— Gravité

Lésionnelle

paracétamol,
phalloïde, ...



Priorité au traitement symptomatique





Les antidotes

Les chélateurs des métaux

Décontamination digestive

Épuration rénale et extra-rénale

Un antidote est un médicament



dont l'action spécifique a pu être établie
chez l'animal et chez l'homme

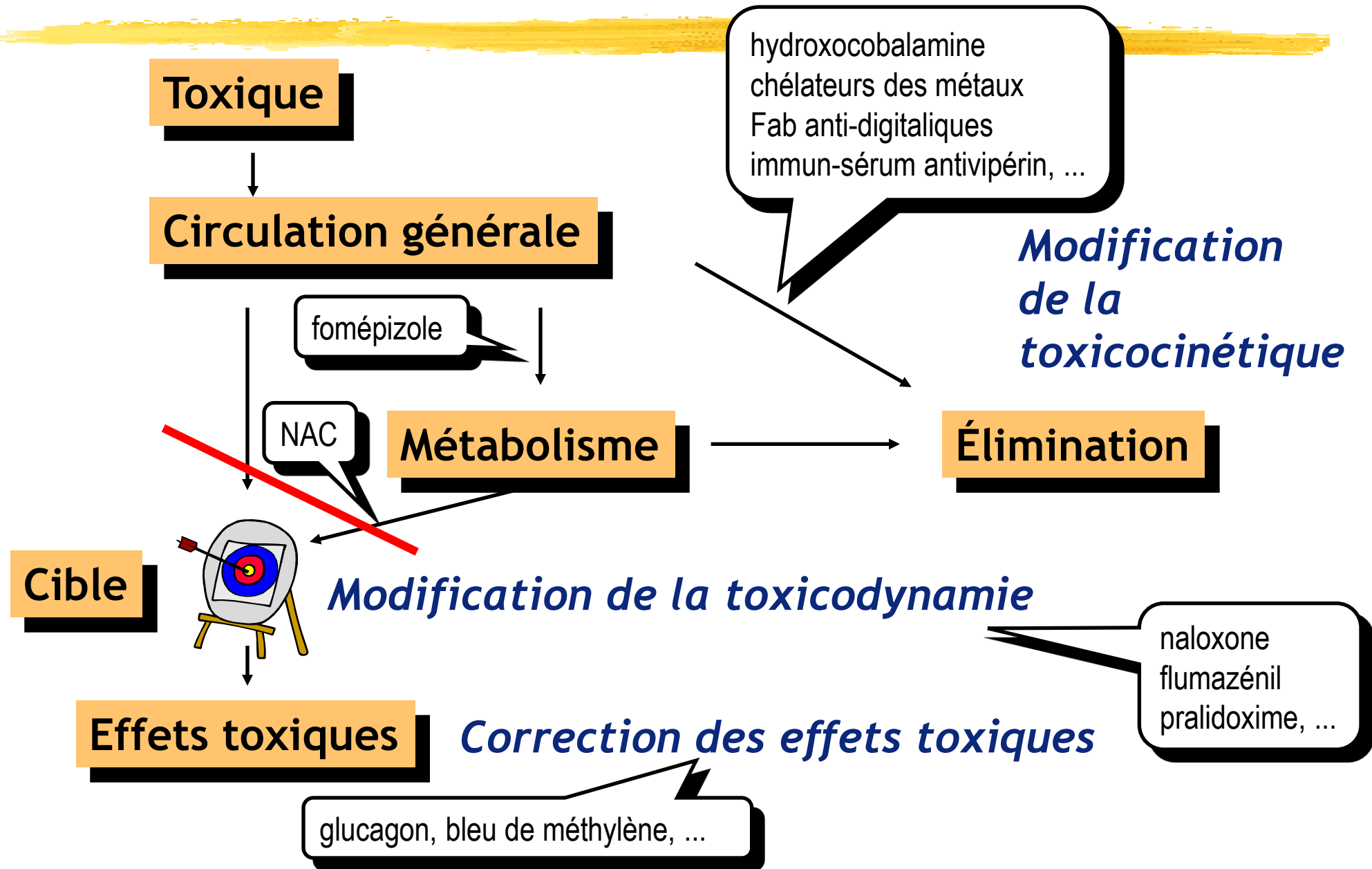
capable soit de modifier la cinétique du toxique,
soit d'en diminuer les effets au niveau de récepteurs
ou de cibles spécifiques

et dont l'utilisation améliore le pronostic vital
ou fonctionnel de l'intoxication

Baud FJ. Choix des antidotes.

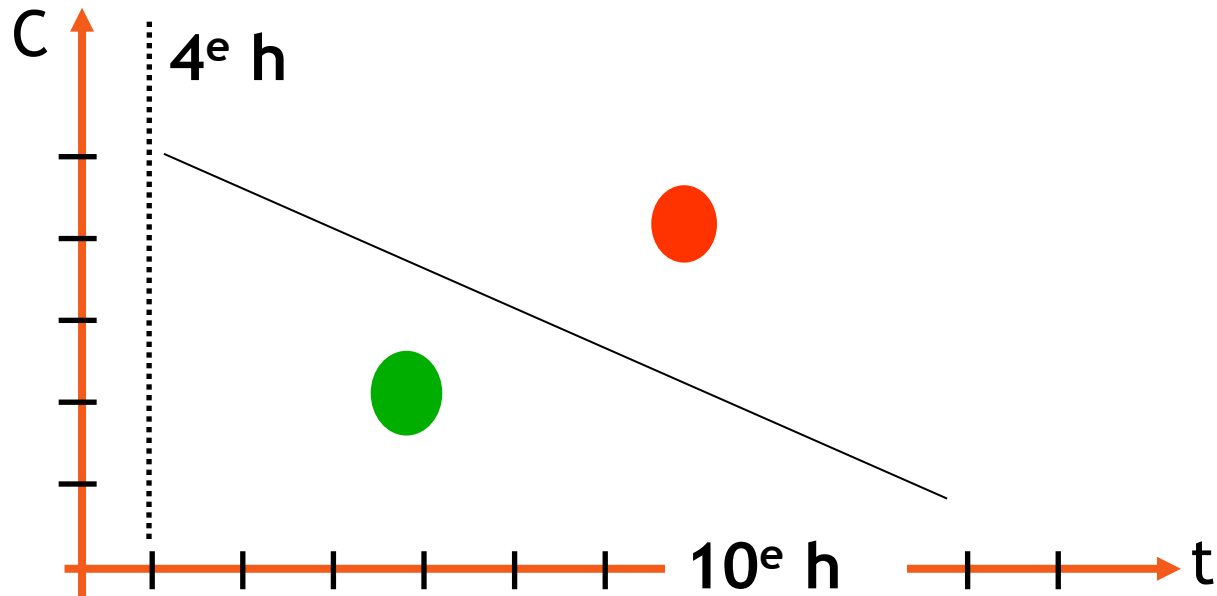
In : Baud F, Barriot P, Riou B, eds. Les antidotes. Paris, Masson, 1992: 3-4.

Mécanismes d'action des antidotes



N-acétylcystéine (NAC)

Intoxication aiguë par le paracétamol
restauration du système du glutathion



Fluimucil ®

- 5 g / 25 ml
- solution injectable pour perfusion

Posologie

- 150 mg/Kg en 60 min
- 50 mg/Kg les 4 h suivantes
- 100 mg/Kg les 20 h suivantes

NAC : efficacité identique voie orale / voie injectable

Effets secondaires : réactions anaphylactoïdes ? ou toxiques ?

N-acétylcystéine (NAC)



Plusieurs protocoles sont applicables chez l'adulte et chez l'enfant (**accord fort**) :

Par voie veineuse :

150 mg/kg en une heure,
suivie de 50 mg/kg en quatre heures
puis de 100 mg/kg sur 16 heures (**accord fort**)

Par voie orale, en l'absence de vomissements ou d'utilisation du charbon activé :
140mg/kg suivi de 70mg/kg par quatre heures pendant 72 heures (**accord faible**).

Recommandations d'experts

Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation

B. Mégarbane^{a,*}, L. Donetti^b, T. Blanc^c, G. Chéron^d, F. Jacobs^e, Groupe d'experts de la SRLF¹

Réanimation 15 (2006) 332–342

N-acétylcystéine (NAC)



L'effet protecteur est maximal si l'antidote est administré **moins de dix heures après l'ingestion.**

Si le patient est vu au-delà de 24 heures ou si des signes d'hépatite cytolitique sont déjà présents, la N-acétylcystéine peut être utilisée selon le même protocole, suivi de 300mg/kg par 24 heures jusqu'à la guérison (**accord fort**).

Recommandations d'experts

Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation

B. Mégarbane^{a,*}, L. Donetti^b, T. Blanc^c, G. Chéron^d, F. Jacobs^e, Groupe d'experts de la SRLF¹

Réanimation 15 (2006) 332–342

Flumazénil (Anexate®)

Benzodiazépines et produits apparentés

Morbidité et mortalité très faibles

Surveillance simple, traitement symptomatique : évolution favorable

Flumazénil : risque de **convulsions** si association

Les indications du flumazénil

- coma calme, hypotonique, sans signe de focalisation
PA normale, ECG normal, pas de cyanose
- intoxication accidentelle de l'enfant
- surdosage et intoxication du sujet âgé

Action toxicodynamique :

aucun effet sur l'élimination du toxique

on guérit l'intoxiqué,
pas l'intoxication

Le flumazénil



- Le flumazénil est indiqué dans les **intoxications isolées** aux benzodiazépines et molécules apparentées avec présence d'un coma nécessitant une assistance ventilatoire.
- Le flumazénil ne doit pas être administré en routine chez les patients en coma d'étiologie indéterminée ou chez les patients pour lesquels une intoxication par plusieurs substances ne peut être exclue.
- L'administration de flumazénil doit être titrée et effectuée sous surveillance clinique.

[Accord fort]

Recommandations d'experts

Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation

B. Mégarbane^{a,*}, L. Donetti^b, T. Blanc^c, G. Chéron^d, F. Jacobs^e, Groupe d'experts de la SRLF¹

Réanimation 15 (2006) 332–342

Naloxone (Narcan[®], Nalone[®])

Morphine et dérivés

Pronostic = détresse respiratoire aiguë précoce, arrêt respiratoire

Traitement en urgence ? : mécanique et/ou pharmacologique

Indications

- overdose simple (éviter l'intubation...) :
troubles de conscience + bradypnée + bradycardie + myosis
- test diagnostique d'un coma (sémiologie compatible)

Action toxicodynamique :

on guérit l'intoxiqué,
pas l'intoxication

aucun effet sur l'élimination du toxique

La naloxone



- La naloxone est indiquée dans les intoxications par morphiniques agonistes μ préférentiels, agonistes partiels et agonistes-antagonistes.
- La naloxone est inefficace sur la buprénorphine.
- La naloxone peut être prescrite en cas de coma opiacé ou de troubles de conscience d'étiologie inconnue avec bradypnée et myosis bilatéral.

[Accord fort]

Recommandations d'experts

Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation

B. Mégarbane^{a,*}, L. Donetti^b, T. Blanc^c, G. Chéron^d, F. Jacobs^e, Groupe d'experts de la SRLF¹

Réanimation 15 (2006) 332–342

Fab anti-digitaliques

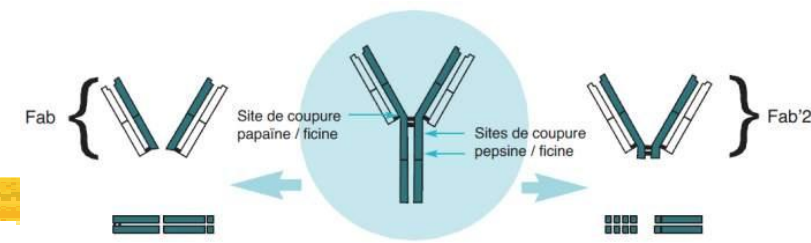


Image :Matsolut

Traitement conventionnel : mortalité 15-20 %

Indications habituelles :

- âge, sexe, kaliémie, BAV

En urgence :

- arrêt circulatoire
- tachycardie et fibrillation ventriculaire
- bloc auriculo-ventriculaire complet
- état de choc cardiogénique

Digifab ®

flacon de 40 mg

80 mg Fab \Leftrightarrow 1 mg

perfusion en 15 - 30 min
dans G 5 % ou salé iso

Limites

Coût...

Disponibilité...

Fab antidigitaliques



Une neutralisation équimolaire

(80 mg de Fab antidigitaliques neutralisent 1 mg de digitalique présent dans l'organisme)

est recommandée si présence **d'un seul facteur péjoratif suivant (accord fort)** :

- **arythmie ventriculaire** (FV ou TV)
- **bradycardie sévère** inférieure à 40/min résistante à l'injection IV de 1 mg d'atropine
- **kaliémie** supérieure à 5,5 mmol/l
- **choc** cardiogénique
- **infarctus mésentérique**

Recommandations d'experts

Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation

B. Mégarbane^{a,*}, L. Donetti^b, T. Blanc^c, G. Chéron^d, F. Jacobs^e, Groupe d'experts de la SRLF¹

Réanimation 15 (2006) 332–342

Fab antidigitaliques

Une **neutralisation semi molaire** est recommandée en présence

d'au moins **trois des facteurs suivants (accord fort)** :

- **sexe masculin**
- **cardiopathie** préexistante
- **âge** supérieur à 55 ans
- **bloc** auriculo-ventriculaire quel que soit le degré
- **bradycardie** inférieure à 50/min et résistante à l'injection intraveineuse de 1 mg d'atropine
- **kaliémie** supérieure à 4,5 mmol/l.



La nécessité d'une deuxième dose d'antidote est fondée sur la réapparition de signes cliniques de redigitalisation associés à un facteur péjoratif (**accord fort**).

La surveillance systématique des concentrations plasmatiques du digitalique, après administration de l'antidote, est inutile (**accord fort**).

Immunothérapie antivenimeuse

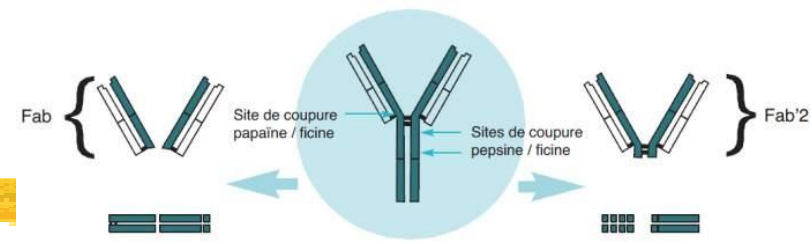


Image : Matsolut

Fragments (Fab')₂ contre *Vipera aspis*, *V. berus*, *V. ammodytes*

Viperfav[®]

1/2 vie d'élimination
du venin : 8 h

Utilisation en milieu hospitalier :

- **grade 2** : œdème régional et/ou symptômes généraux modérés
- **grade 3** : œdème étendu et/ou symptômes généraux sévères

Adulte ou enfant :

- 4 ml à diluer dans 50 à 100 ml de sérum salé isotonique
- perfusion lente intraveineuse en 60 min
- une seule dose suffit normalement

Quand ?

Grossesse ?

Hydroxocobalamine (Cyanokit®)

**dans l'intoxication aiguë
par les cyanures, les fumées d'incendie**

Anoxie aiguë avec des signes :

- neurologiques : vigilance, comportement
- respiratoires : polypnée, soif d'air
- cardiovasculaires : insuffisance circulatoire aiguë

Traitement :

- oxygène
- Hydroxocobalamine → cyanocobalamine

Cyanokit® : 2,5 g / 250 ml (lyophilisat pour usage parentéral)

70 mg / kg (adulte - enfant) - souvent 5 g chez l'adulte, à renouveler

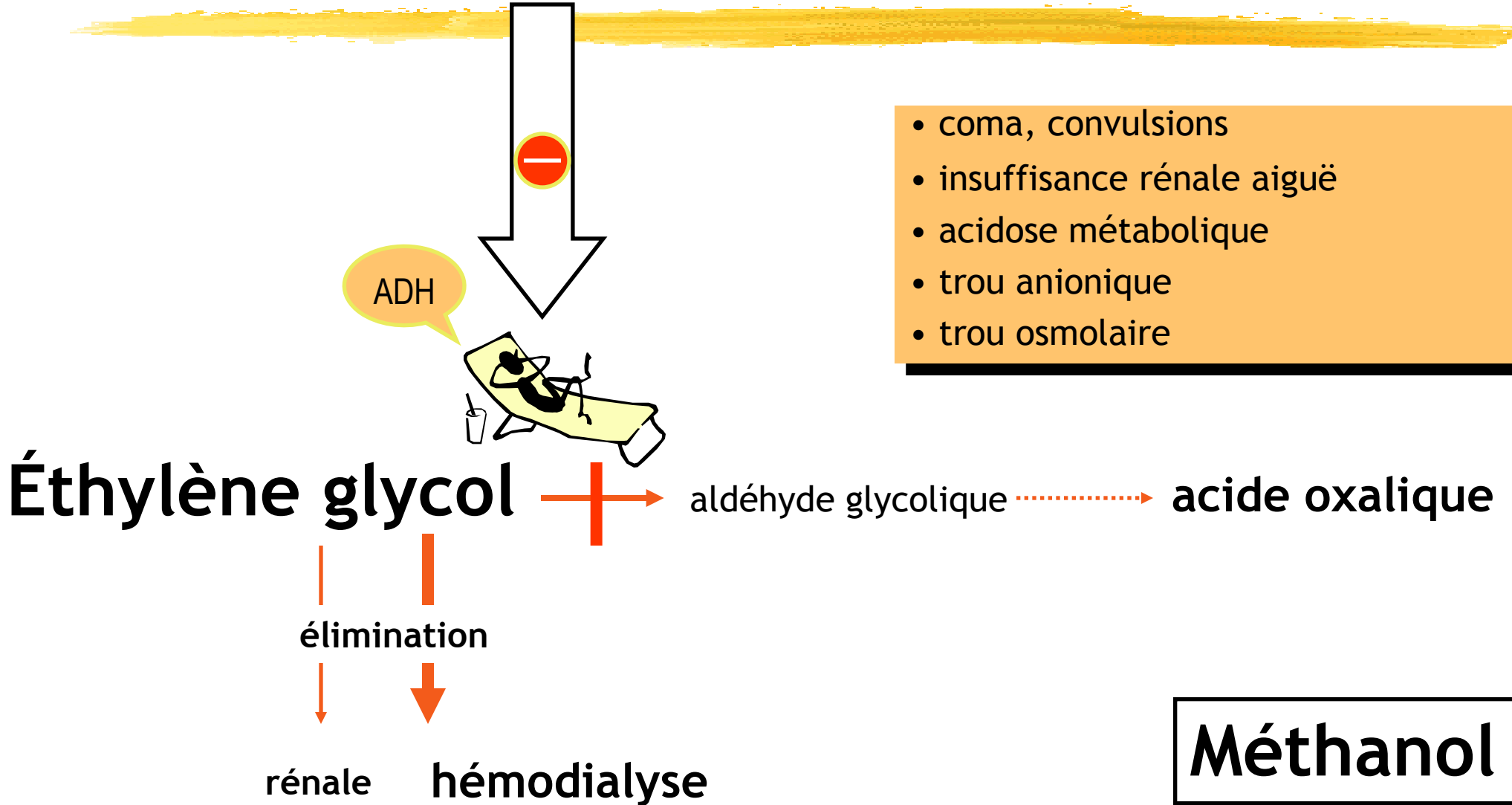
Présente dans les malles antidotes des Postes Sanitaires Mobiles



Fomépipizole

fomépipizole = 4 méthyl pyrazole

- coma, convulsions
- insuffisance rénale aiguë
- acidose métabolique
- trou anionique
- trou osmolaire



Éthylène glycol



aldéhyde glycolique



acide oxalique

élimination

rénale

hémodialyse

Méthanol

Pralidoxime (méthylsulfate de) (Contrathion®)

Flacon de 200 mg, voie IV

Famille des oximes, réactivateur des cholinestérases

Indications : les inhibiteurs des cholinestérases

- intoxication par **insecticides organo-phosphorés**
- **neurotoxiques organo-phosphorés** (sarin, soman, tabun, ...)

Utilisation précédée

- de la restauration d'une ventilation efficace
- de l'administration d'atropine

Présente dans les malles antidotes des Postes Sanitaires Mobiles



En cours d'évaluation

- **Insuline-glucose**

Hyperinsulinisme - euglycémie

Inhibiteurs calciques, antiarythmiques

- **Octréotide (Sandostatine®)**

Intoxication par sulfamides hypoglycémiants

- **L-carnitine (Levocarnil®)**

Intoxication par le valproate de sodium

- **Silibinine (Légalon Sil®)**

Syndrome phalloïdien

- **Perfusion lipidique**

Toxicité des anesthésiques locaux



Insuline – glucose

Hyperinsulinémie / euglycémie

Intoxication aiguë par **inhibiteurs calciques**

- hyperglycémie
- insulino-résistance

Dépendance du myocarde à l'égard des hydrates de carbone en situation de stress

L'insuline :

- action inotrope positive
- stimule la glycolyse, active la pyruvate déshydrogénase
- a une action vasodilatatrice coronaire
- favorise l'entrée intracellulaire du potassium

Insuline – glucose

Hyperinsulinémie / euglycémie



Le traitement par insuline–glucose peut être proposé dans l'intoxication aiguë par inhibiteurs calciques, en complément des autres thérapeutiques.

Un schéma proposé pour l'insuline est l'administration d'un bolus de 10 U suivi d'une infusion continue à la vitesse de 0,5 U/kg par heure.

Une mesure horaire de la glycémie est indispensable, associée à une surveillance régulière de la kaliémie.

Accord fort

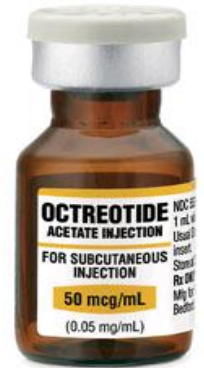
Recommandations d'experts

Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation

B. Mégarbane^{a,*}, L. Donetti^b, T. Blanc^c, G. Chéron^d, F. Jacobs^e, Groupe d'experts de la SRLF¹

Réanimation 15 (2006) 332–342

Sulfamides hypoglycémiantes : traitement de l'hypoglycémie



Hypoglycémies sévères, répétées

Mesures répétées de la glycémie

Bolus de glucosé hypertonique IV et perfusion continue de glucose IV

Octréotide (Sandostatine®)

Homologue synthétique d'une hormone naturelle, la somatostatine

Se lie à des récepteurs identiques

Effets similaires :

- inhibition de la sécrétion hypophysaire de GH et TRH
- **inhibition de la sécrétion de glucagon et d'insuline**
- inhibition de la sécrétion d'un grand nombre d'hormones du tractus intestinal :
sérotonine, pepsine, gastrine, sécrétine, motiline, etc ...

Effet puissant, longue durée d'action

Sulfamides hypoglycémiants et octréotide (Sandostatine®)



L'octréotide peut être prescrit comme antidote des intoxications par les sulfamides hypoglycémiants réfractaires au resucrage.

Accord fort

Un schéma proposé est l'injection sous-cutanée d'octréotide à la dose de 50 à 100 µg toutes les 8–12 heures dès la constatation d'une hypoglycémie résistante à l'administration de glucosé hypertonique, avec une surveillance des glycémies jusqu'au moins 12 heures après la dernière injection.

Accord fort

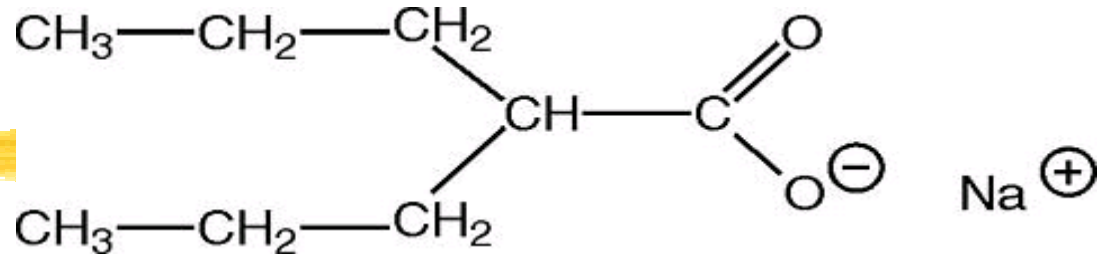
Recommandations d'experts

Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation

B. Mégarbane^{a,*}, L. Donetti^b, T. Blanc^c, G. Chéron^d, F. Jacobs^e, Groupe d'experts de la SRLF¹

Réanimation 15 (2006) 332–342

L-carnitine



Intoxication aiguë par le valproate de sodium (Dépakine®, Dépamide®)

Lévocabnil ® solution injectable 1 g/ 5 mL

- normalisation des voies métaboliques de l'acide valproïque ?
- réduction de la formation de métabolites hépatotoxiques ?
 - si hyperammoniémie ou hépatotoxicité (intoxication grave)
 - 100 mg/Kg/j en 4 à 8 heures, pendant 1 à 3 jours

Syndrome phalloïdien et silibinine

Traitement de l'insuffisance hépatocellulaire aiguë

Traitement spécifique

- Pénicilline G à fortes doses → sans effet
- **Silibinine (ATU) (Légalon® injectable)**
 - ampoule de 350 mg, 20 mg/kg/j en 4 perfusions de 4 h
 - ↘ transport intrahépatocytaire de l'amatoxine
 - ↗ RNA polymérase
 - ↗ superoxyde dismutase
 - ↗ glutathion
- **N-acétylcystéine ?**

Transplantation hépatique, à partir du 5^e jour

Perfusion lipidique (Intralipide®)

Toxicité neurologique et cardiaque des anesthésiques locaux

Convulsions, arrêt cardiaque ...

Mécanismes d'action :

- « chélation » et diminution de la fraction libre
- action métabolique au niveau myocardique

Présence « obligatoire » en salle d'opération (SFAR)

Intralipide® 20% : 3 ml/Kg en bolus IV





Les antidotes

Les chélateurs des métaux

Décontamination digestive

Épuration rénale et extra-rénale

Dimercaprol (BAL) **dimercapto 2,3 propanol**

B.A.L.[®] (British Anti Lewisite)

le plus ancien des chélateurs des métaux

Indications :

- arsenic (**lewisite**), sels d'or, mercure,
- en association avec l'EDTA calcique : plomb chez l'enfant

Administration intramusculaire stricte (très douloureuse)

Surveillance de la fonction rénale

Succimer (DMSA) (Succicaptal®) (acide 2,3-dimercaptosuccinique)

Gélules à 200 mg

- chélateur des métaux, donneurs de thiols
- analogue hydrosoluble du BAL
- actif par voie orale

Indications :

- intoxications par le **plomb**, le **mercure**, l'**arsenic (lewisite)**
- 10 mg/Kg par prise, x 3 pendant 5 jours puis x 2 pendant 14 jours

Élimination par voie rénale

Présent dans les malles antidotes des Postes Sanitaires Mobiles



Calcium édétate de sodium[®]

Administration intraveineuse

Réservé à la chélation du **plomb** :

- plomburie provoquée
 - . test diagnostique
 - . protocole court (perfusion une heure, recueil des urines sur 5 h)
- traitement chélateur
 - . en perfusions répétées ou en perfusion continue
 - . cure de 5 jours
- en association avec le BAL chez l'enfant

Lots antidotes

Postes sanitaires mobiles

Une malle = 15 victimes



Antidote	Présentation	Quantité
Atropine 1 mg/1 ml	Boite de 100	200
Cyanokit 5 g	Kit 1 flacon	15
Succicaptal 200 mg	Boite de 15 gélules	60
Contrathion 2% sol inj	Boite de 10	80



Les antidotes

Les chélateurs des métaux

Décontamination digestive

Épuration rénale et extra-rénale

Décontamination et épuration

Évacuer les toxiques ingérés avant leur résorption digestive

[*vomissements provoqués*] (sirop d'ipéca) *Position paper: ipecac syrup.*
J Toxicol Clin Toxicol 2013; 51: 134-139.

lavage gastrique

charbon activé (une dose unique)

[*irrigation intestinale continue*] *Position paper: Whole bowel irrigation.*
J Toxicol Clin Toxicol 2004; 42: 843-854.

[*purgatifs*] *Position paper: Cathartics.*
J Toxicol Clin Toxicol 2004; 42: 243-253.

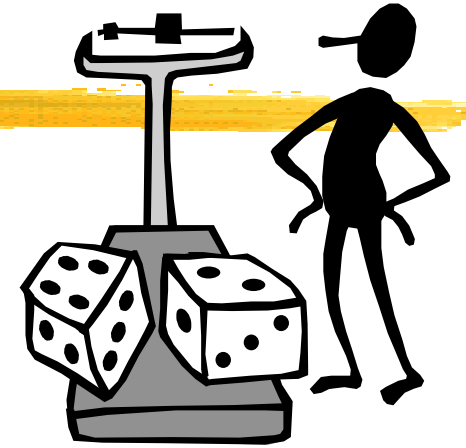
Favoriser l'élimination

accroître la clairance naturelle de toxiques déjà résorbés ou de leurs métabolites
par épuration des sécrétions digestives

charbon activé à doses répétées (« dialyse intestinale »)

Le lavage gastrique

- l'efficacité clinique du lavage gastrique n'a jamais été démontrée formellement
- le lavage gastrique ne doit pas être pratiqué systématiquement
- les contre-indications doivent être respectées +++
- indications ? :
 - *ingestion aiguë récente ...*
 - *d'un toxique lésionnel*
 - *ou d'un toxique fonctionnel à forte toxicité ...*



Position statement: Gastric lavage. J Toxicol Clin Toxicol 1997; 35: 711-719.

Position statement: Gastric lavage. Clin Toxicol 2004; 42: 933-943.

Position statement: Gastric lavage. Clin Toxicol 2013; 51: 140-146.

Le lavage gastrique



Le lavage gastrique **ne doit pas être pratiqué de façon systématique** après une intoxication aiguë par voie orale, car il n'y a aucune évidence qu'il puisse influencer l'évolution clinique.

L'indication d'un lavage gastrique doit être discutée dans une perspective risque bénéfice en cas d'ingestion **depuis moins d'une heure** d'une quantité de toxique non carboadsorbable (notamment le lithium et le fer) susceptible d'engager le pronostic vital.

Elle doit tenir compte de contre-indications liées au produit ou au patient (absence de protection efficace des voies aériennes).

Accord fort

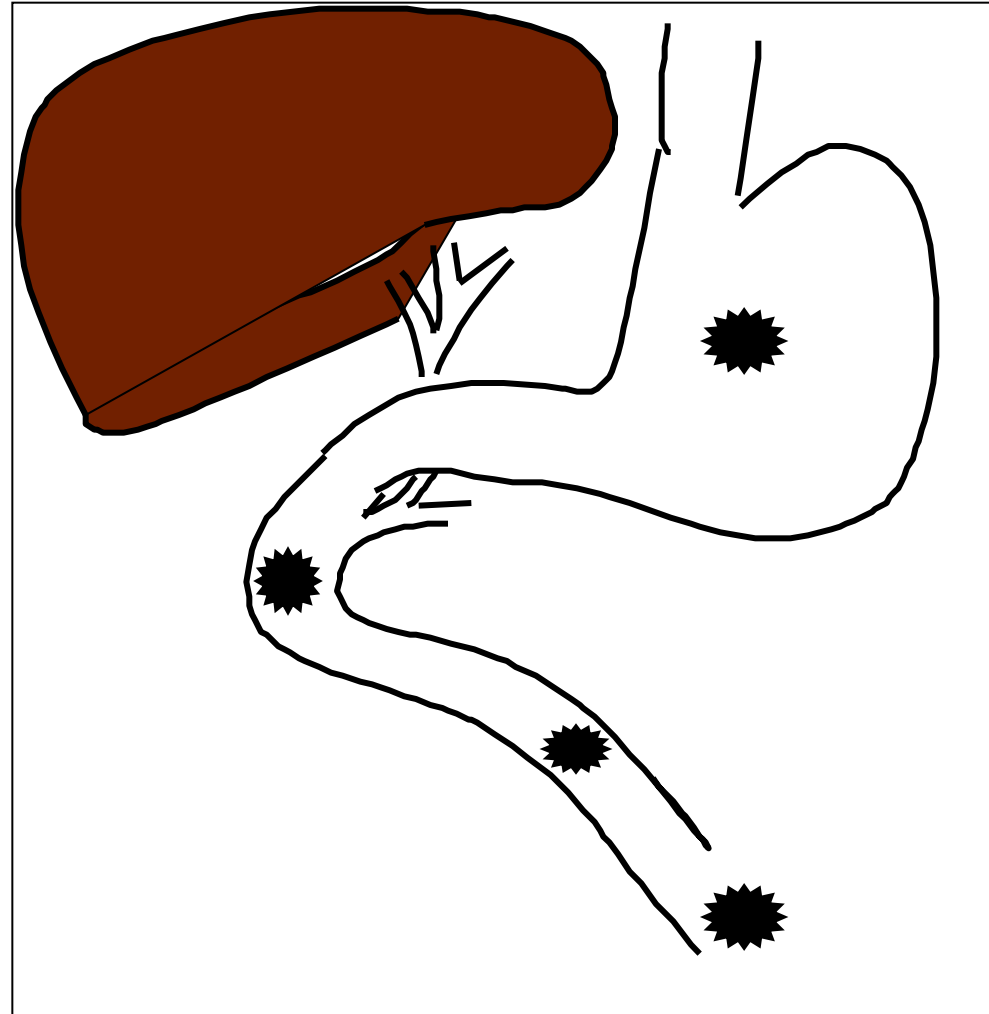
Recommandations d'experts

Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation

B. Mégarbane^{a,*}, L. Donetti^b, T. Blanc^c, G. Chéron^d, F. Jacobs^e, Groupe d'experts de la SRLF¹

Réanimation 15 (2006) 332–342

Le charbon activé en dose unique



adsorption

Le charbon activé en dose unique (Toxicarb[®], Carbomix[®])

- efficacité chez le volontaire sain, maximale dans l'heure qui suit l'intoxication
- l'efficacité clinique du charbon activé n'a jamais été démontrée formellement
- indications ? :
 - *dose toxique d'un produit adsorbable*
 - *administration précoce*



Position statement: Single-dose activated charcoal. J Toxicol Clin Toxicol 1997; 35: 721-741.

Position statement: Single-dose activated charcoal. Clin Toxicol 2005; 43: 61-87.

Charbon activé



L'administration d'une dose unique de charbon activé **ne doit pas être réalisée de façon systématique** après une intoxication aiguë par voie orale et doit être discutée dans une perspective risque–bénéfice.

Elle peut être envisagée lorsqu'elle suit **depuis moins d'une heure** l'ingestion de quantités toxiques d'une substance carboadsorbable.

Passé ce délai, aucune donnée ne permet de confirmer ni d'infirmer l'efficacité du charbon activé.

L'indication de l'administration de charbon activé doit tenir compte de la protection des voies aériennes.

Accord fort

Recommandations d'experts

Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation

B. Mégarbane^{a,*}, L. Donetti^b, T. Blanc^c, G. Chéron^d, F. Jacobs^e, Groupe d'experts de la SRLF¹

Réanimation 15 (2006) 332–342



Les antidotes

Les chélateurs des métaux

Décontamination digestive

Épuration rénale et extra-rénale

Épuration rénale et extra-rénale

Augmenter l'élimination du toxique

- f (technique utilisée)
- f (propriétés physico-chimiques)
- f (paramètres toxicocinétiques)



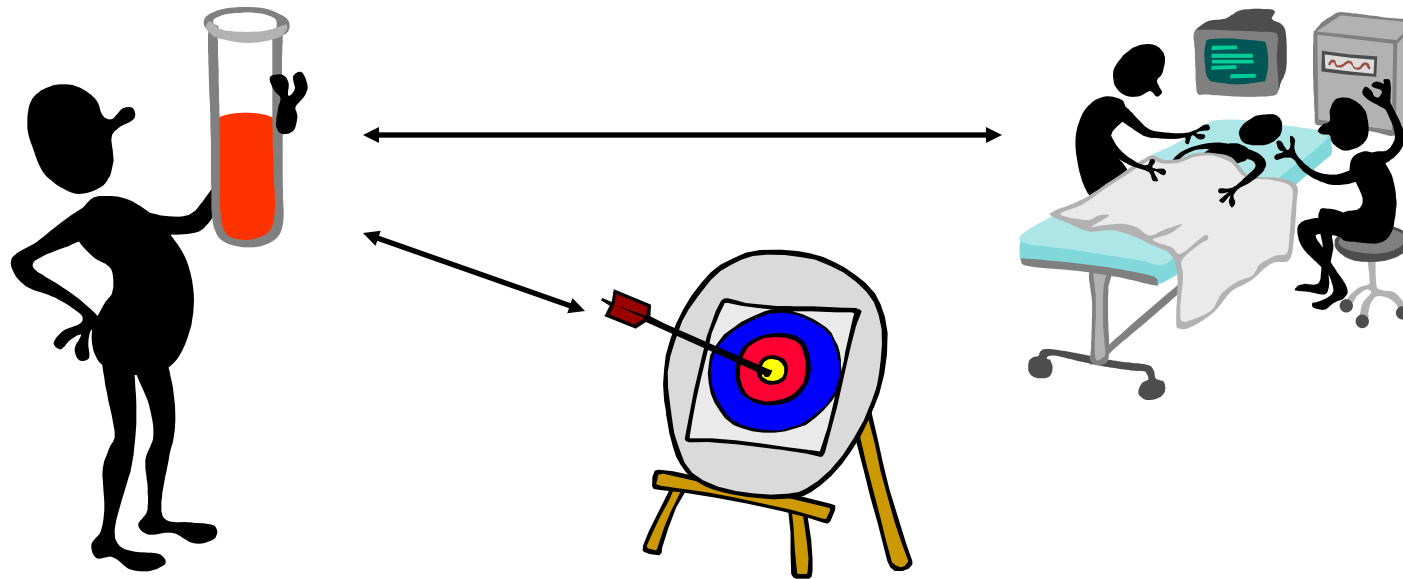
Améliorer l'évolution de l'intoxication

Apporter un réel bénéfice par rapport aux autres traitements

Épuration rénale et extra-rénale

Augmenter l'élimination du toxique

Améliorer l'évolution de l'intoxication



Apporter un réel bénéfice par rapport aux autres traitements

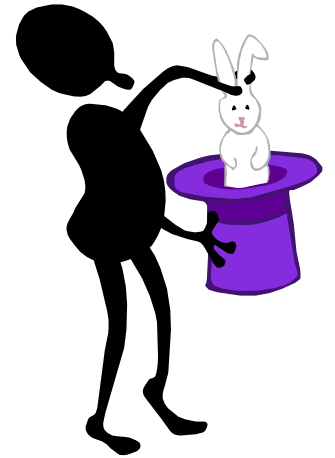
Épuration rénale et extra-rénale

Augmenter l'élimination du toxique

Améliorer l'évolution de l'intoxication

**Apporter un réel bénéfice
par rapport aux autres traitements**

- risques particuliers à chaque technique
- données de morbidité / mortalité
- arguments cinétiques et cliniques



Épuration rénale



- produit hydrosoluble ?
- élimination sous forme active ?
- clairance totale spontanée ?

- augmentation du volume
- manipulation du pH urinaire

- ~~• diurèse forcée osmotique ?~~
- ~~• diurèse osmotique alcaline ??~~
- ~~• diurèse forcée acidifiante ?~~
- ~~• diurèse saline ??~~
- diurèse alcaline (pH U > 7,5)

- ~~→ phéno-barbital~~
- ~~→ amphétamines, ...~~
- ~~→ lithium~~
- aspirine, phytohormones

*Position paper on urine alkalinisation.
J Toxicol Clin Toxicol. 2004;42(1):1-26 .*

Alcalinisation urinaire



L'**alcalinisation urinaire** peut être recommandée comme première mesure thérapeutique dans les intoxications **salicylées** ne justifiant pas une hémodialyse.

Accord fort

Recommandations d'experts

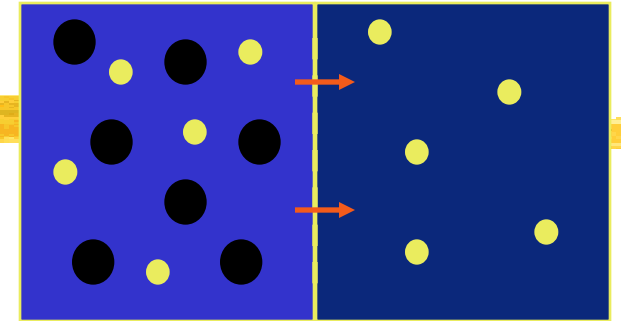
Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation

B. Mégarbane^{a,*}, L. Donetti^b, T. Blanc^c, G. Chéron^d, F. Jacobs^e, Groupe d'experts de la SRLF¹

Réanimation 15 (2006) 332–342

Hémodialyse

- substance hydrosoluble de faible PM
- concentration sanguine élevée
- faible diffusion tissulaire
- faible liaison protéique



Toxique	Indications	Remarques
Méthanol	clinique/biologie/tx sanguin	fomépizole (éthanol)
Éthylène-glycol	clinique/biologie/tx sanguin	fomépizole (éthanol)
Lithium	intoxication « grave » ?	effet rebond diurèse saline ?

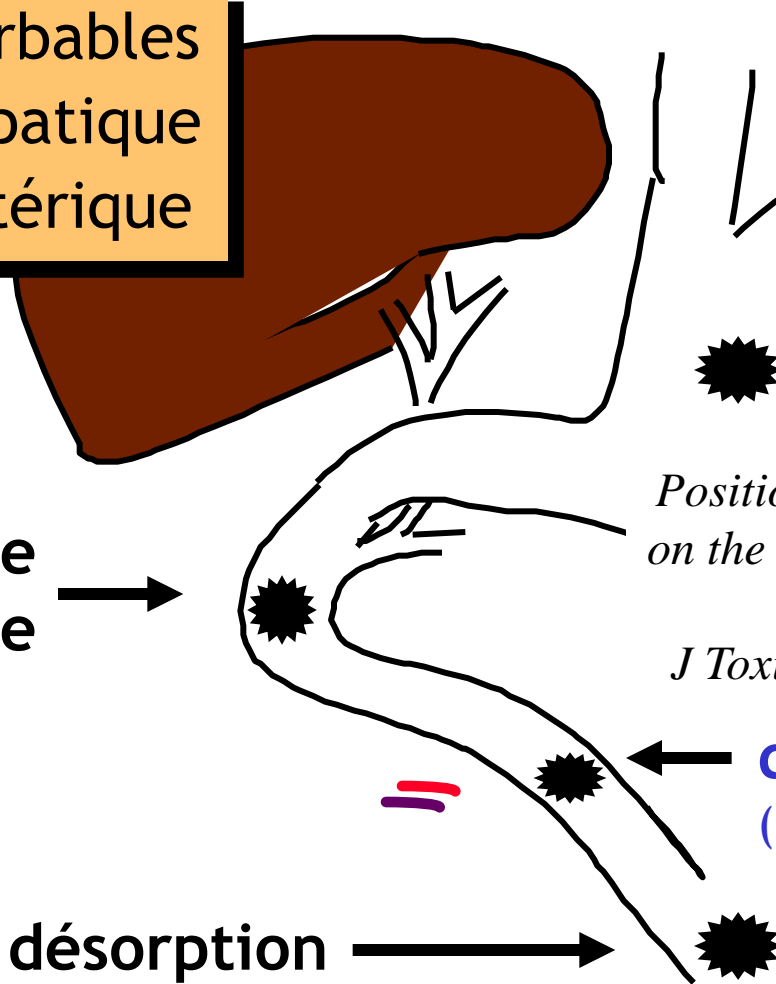
Le charbon activé à doses répétées

- substances adsorbables
- cycle entéro-hépatique
- cycle entéro-entérique

- carbamazépine
- dapsoné
- phénobarbital
- quinine
- théophylline

rupture du cycle entéro-hépatique →

limiter la désorption →



adsorption

Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1999; 35: 731-751.

dialyse intestinale
(rupture du cycle entéro-entérique)

Charbon activé : doses multiples



L'administration de doses multiples de charbon activé peut être envisagée lorsque le patient a ingéré des formes à libération prolongée ou des quantités de **carbamazépine, de dapsonne, de digitoxine, de phénobarbital, de quinine ou de théophylline** susceptibles d'engager le pronostic vital.

Accord fort

Recommandations d'experts

Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation

B. Mégarbane^{a,*}, L. Donetti^b, T. Blanc^c, G. Chéron^d, F. Jacobs^e, Groupe d'experts de la SRLF¹

Réanimation 15 (2006) 332–342

Intox aiguë : analyse toxicologique

Examen clinique, bilan biologique, ECG

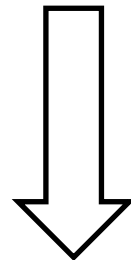
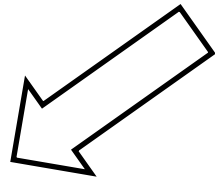
Toxiques connus



Intérêt du dosage pour la prise en charge

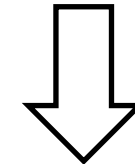
- Acide valproïque
- Carbamazépine
- Chloroquine
- Digoxine
- Éthylène glycol
- Fer
- Lithium
- Méthanol
- Paracétamol
- Paraquat
- Phénobarbital
- Salicylés
- Théophylline
- Thiopental

Toxidrome franc



Aucun intérêt du dosage pour la prise en charge :
Pas de recherche toxicologique

Troubles neurologiques graves, coma inexpliqué, défaillance cardio-circulatoire. En l'absence d'orientation



Recherche toxicologique large et
Dosage éventuel de paracétamol (pas d'anamnèse, sujet inconscient, association médicamenteuse)

Ann Biol Clin 2012 ; 70 (4) : 431-50

Ann. Fr. Med. Urgence (2012) 2:414-428