

Article original

Acidose lactique et interférence analytique lors du dosage de l'éthylène glycol selon une méthode colorimétrique : à propos d'un cas

Analytical interference between lactates and ethylene glycol: a case report

Marie-Lise Bats¹, Peggy Gandia^{1*}, Delphine Peres-Labourdette¹, Pauline Gilbert¹, Anne Pignon-Marchal², Michel Lavit¹, Christian Lacroix³, Georges Houin¹

¹ Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie Clinique, CHU Purpan, Institut Fédératif de Biologie, 330 Avenue de Grande-Bretagne, TSA 40031, 31059 Toulouse Cedex 09, France

² Centre Anti-Poison et de Toxicovigilance, CHU de Toulouse, 330 Avenue de Grande-Bretagne, TSA 40031, 31059 Toulouse Cedex 09, France

³ Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie, Centre hospitalier du Havre, BP 24, 76083 Le Havre Cedex, France

Résumé – Cas clinique : Un homme de 44 ans a été admis aux urgences suite à une perte de connaissance avec arrêt cardio-respiratoire récupéré sous adrénaline. Devant le tableau clinico-biologique (défaillance cardiovasculaire, œdème cérébral, acidose lactique avec lactates à 17,54 mmol/L) et les antécédents du patient (diabète traité par metformine, antécédents psychiatriques), l'origine toxicologique a été explorée : dosage de l'éthylène glycol et de la metformine. **Matériel et méthodes :** Deux techniques ont été mises à profit pour doser l'éthylène glycol : la première, par colorimétrie, réservée à l'urgence et la deuxième, technique de confirmation, par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) qui permet le dosage de 6 autres glycols. La metformine a été dosée par chromatographie liquide haute performance. **Résultats :** La concentration plasmatique de l'éthylène glycol mesurée par colorimétrie a été de 84 mg/L sur le premier prélèvement (réalisé à l'arrivée aux urgences) pour un seuil de quantification à 50 mg/L. Sur un deuxième prélèvement (2^{ème} jour d'hospitalisation), la concentration est passée en dessous du seuil de quantification. Le dosage par GC-MS sur ces mêmes prélèvements n'a pas retrouvé de traces d'éthylène glycol. Les concentrations plasmatiques de metformine mesurées aux 1^{er} et 2^{ème} jours d'hospitalisation ont été respectivement de 14,46 mg/L et 0,70 mg/L (concentration thérapeutique < 1,34 mg/L). **Conclusion :** Les résultats discordants entre la technique GC-MS et la technique colorimétrique (peu spécifique) ont permis de révéler une interférence analytique entre l'éthylène glycol et les lactates plasmatiques pour une lactatémie > 6,25 mmol/L. Pour tout dosage colorimétrique de l'éthylène glycol, un dosage des lactates doit être réalisé pour évaluer le risque d'interférence analytique.

Mots clés : Acidose lactique, éthylène glycol, GC-MS, metformine

Abstract – Case report: A 44-year-old man was admitted to the emergency department following a loss of consciousness with cardio-respiratory arrest recovered with adrenaline. Facing this clinico-biological state (cardiovascular failure, cerebral edema, lactic acidosis with 17.54 mmol/L of lactates) and given the patient history (type 2 diabetes mellitus on metformin, psychiatric disorders), a toxicology profile was done with ethylene glycol and metformin dosage. **Materials and methods:** Two methods are carried out to quantify ethylene glycol: the first method by spectrophotometry used only for emergency and the second one by gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC-MS) used for confirmation and allows the dosage of 6 other glycols. Plasmatic concentrations of metformin were determined by high performance liquid chromatography (HPLC). **Results:** Plasmatic concentration of ethylene glycol obtained by spectrophotometry was 84 mg/L on the first blood sample (the first hours of hospitalization) with a limit of quantification of 50 mg/L. On the second blood sample (2nd day of hospitalization), the ethylene glycol concentration was less than 50 mg/L. The determination by GC-MS on the same samples did not find traces of ethylene glycol. The plasmatic concentrations of metformin measured on the 1st and 2nd days of hospitalization were respectively 14.46 mg/L and

* Correspondance : Dr Peggy Gandia, Tél. (33) 5 67 69 03 83, Fax (33) 5 67 69 03 84, gandia.p@chu-toulouse.fr

0.7 mg/L (therapeutic level < 1.34 mg/L). **Conclusion:** Conflicting results between GC-MS method and the non-specific spectrophotometric method oriented towards an analytical interference between ethylene glycol and plasmatic lactates for a concentration over 6.25 mmol/L. Consequently, a lactate level should be done before any spectrophotometric dosage of ethylene glycol to assess the risk of analytical interference.

Key words: Lactic acidosis, ethylene glycol, GC-MS, metformin

Reçu le 5 mars 2009, accepté après modifications le 10 avril 2009

Publication en ligne le 19 juin 2009

1 Introduction

Lors d'une acidose lactique chez un patient, plusieurs étiologies peuvent être envisagées parmi lesquelles figurent l'intoxication à l'éthylène glycol et le surdosage en metformine. L'acidose lactique rencontrée au cours de l'intoxication à l'éthylène glycol reste habituellement peu élevée. Il s'agit essentiellement d'une acidose métabolique causée par un des métabolites de l'éthylène glycol, l'acide glycolique [1, 2].

Lors d'un surdosage en metformine, ce dernier ne semble pas être directement responsable de l'acidose lactique mais jouerait un rôle dans la survenue de celle-ci. En effet, très peu de cas d'acidose lactique sont directement imputables à la metformine (2 à 9 cas pour 100 000 patients par an) [3, 4] tandis que la majorité des cas sont décrits chez des patients présentant un cumul de facteurs de risque d'acidose lactique [5, 6] tels qu'un état de choc avec hypoxémie (choc cardiogénique, hémorragique, septique), une anémie sévère, un syndrome de lyse tumorale ou encore une insuffisance hépatique.

Nous rapportons ici le cas d'un patient pour lequel l'acidose lactique majeure a fait l'objet d'une recherche d'éthylène glycol et de metformine dans le plasma. L'éthylène glycol a été déterminé selon deux méthodes analytiques distinctes (techniques colorimétrique et chromatographique), révélant une interférence analytique liée à la présence du lactate en forte concentration lors du dosage colorimétrique.

2 Observation

M. X, âgé de 44 ans pris en charge initialement par le SAMU suite à un malaise avec perte de connaissance et arrêt cardio-respiratoire, a été hospitalisé aux urgences du Centre Hospitalo-Universitaire Purpan de Toulouse. L'arrêt a été récupéré après deux massages cardiaques de 20 min mais sans signe de réveil. Le patient a alors été intubé et un cathéter fémoral mis en place afin de lui administrer de l'adrénaline (2 mg/h) et du midazolam (10 mg/h).

Ce patient était par ailleurs diabétique non insulino-dépendant traité par metformine et benfluorex mais peu observant de son traitement. Dans son histoire clinique, on retrouve un terrain dépressif à tendance suicidaire avec plusieurs séjours psychiatriques et des antécédents d'éthylisme chronique.

À son arrivée à l'hôpital, il présentait une tachycardie à 120 battements/min, une hypertension artérielle à 190/120 mmHg, une mydriase bilatérale et un score de

Ramsay à 6 avec absence de réflexes du tronc cérébral. Le scanner cérébral a montré un œdème diffus mais a écarté la suspicion d'accident vasculaire cérébral. L'électrocardiogramme (ECG) réalisé à l'arrivée a objectivé un sous-décalage en V3/V4 mais ascendant et contemporain de la tachycardie et dans ce contexte d'acidose majeure, la signification pathologique était relative. L'échographie cardiaque transthoracique n'a pas retrouvé de cardiopathie macroscopiquement évidente pouvant expliquer l'arrêt cardio-respiratoire.

Les bilans biologiques réalisés à l'admission ont montré une acidose métabolique majeure (pH = 6,96, N : 7,35–7,45) avec trou anionique augmenté (24 mmol/L, N : 8–16 mmol/L), une augmentation des lactates plasmatiques (17,54 mmol/L, N : 0,55–2,20 mmol/L; dosage réalisé sur automate Olympus® par colorimétrie enzymatique utilisant le système lactate oxydase/peroxydase), une hyperglycémie (24,44 mmol/L, N : 4,10–5,90 mmol/L) sans cétose et une hypocalcémie (2,12 mmol/L, N : 2,20–2,60 mmol/L). Il n'y avait pas d'insuffisance rénale. Le bilan hépatique (ASAT = 223 UI/L, N : 3–35 UI/L; ALAT = 147 UI/L, N : 5–45 UI/L; GGT = 211 UI/L, N : 11–60 UI/L) était perturbé avec un TP à 62% (N : 65–100 %) et un facteur V à 63% (N : 60–150 %). Le bilan cardiaque a montré une élévation modérée de l'activité CK totale (186 UI/L, N : < 170 UI/L) et de la CKMB (33 UI/L, N : < 16 UI/L) sans augmentation de la troponine Ic (0,07 ng/mL, N : < 0,10 ng/mL). Une hyperleucocytose (29 390 leucocytes/ μ L, N : 4000–10 000 leucocytes/ μ L) a été retrouvée sans élévation de la CRP (5 mg/L, N : < 5 mg/L). Le dosage de l'alcoolémie a été négatif et, compte tenu des résultats biologiques et du contexte clinique, un dosage de l'éthylène glycol et de la metformine a été demandé. Il n'a pas été réalisé de recherche large de toxiques ni de recherche de cristaux d'oxalate dans les urines.

L'évolution, 15 h plus tard, a été caractérisée par la normalisation du pH (7,38) avec une diminution du taux des lactates plasmatiques (5,20 mmol/L), l'augmentation franche des enzymes cardiaques et l'élévation du taux de créatinine plasmatique (136 μ mol/L, N : 65–120 μ mol/L) malgré la conservation de la diurèse. L'hyperglycémie a été traitée par insuline et l'hémodynamique a été stabilisée sous adrénaline. Un dosage de contrôle de l'éthylène glycol a été prescrit le lendemain de l'hospitalisation du patient sur un nouveau prélèvement. D'un point de vue neurologique (mydriase bilatérale aréactive), le pronostic vital était sombre. L'angi scanner cérébral réalisé 48 h après l'admission du patient a diagnostiqué la mort encéphalique. Le patient est décédé quelques heures après l'arrêt des soins.

3 Matériels et méthodes

3.1 Dosage de l'éthylène glycol par technique colorimétrique

Le dosage colorimétrique de l'éthylène glycol a été réalisé selon la méthode décrite par Jarvie et Simpson [7]. Cette méthode est utilisée en routine au laboratoire et a été initialement validée selon les bonnes pratiques de laboratoire [8].

3.1.1 Analytes, solvants et réactifs

Le sulfate de cuivre hydraté ($5H_2O$) (poids moléculaire (PM) = 249,68 g/mol), l'hydroxyde de calcium (PM = 74,09 g/mol), l'iodure de potassium (PM = 166,01 g/mol) et le thiosulfate de sodium hydraté ($5H_2O$) (PM = 248,17 g/mol) ont été fournis par Pro-labo (Fontenay-sous-Bois, France). L'acétate d'ammonium (PM = 77,08 g/mol) a été fourni par Sigma (Steinheim, Allemagne). Le tungstate de sodium (PM = 329,86 g/mol) et le métapériodate de sodium (PM = 213,89 g/mol) ont été fournis par Merck (Darmstadt, Allemagne). Parmi les solvants, l'acide acétique 99 % (densité (d) = 1,049) a été fourni par Pro-labo, VWR international (Fontenay-sous-Bois, France) et le 2,4-pentanedione (d = 0,98) par Merck (Darmstadt, Allemagne). L'eau distillée a été obtenue au laboratoire par un système de type Medico de chez Elga Labwater (Paris, France). Enfin, l'éthylène glycol ($C_2H_6O_2$) (d = 1,1135 à 20 °C) a été fourni par Merck (Darmstadt, Allemagne).

3.1.2 Extraction des échantillons

À partir de prélèvements sanguins centrifugés, 500 μ L de plasma ont été mélangés avec 4 mL d'une solution d'acide sulfurique à 10 % et 500 μ L d'une solution de tungstate de sodium (0,34 mol/L). Après agitation au vortex et centrifugation à 2000 tours/min pendant 5 min, 2 mL du surnageant ont été transférés dans un tube Falcon auxquels ont été ajoutés 1 mL d'une solution de sulfate de cuivre hydraté (0,80 mol/L) et 1 mL d'une solution d'hydroxyde de calcium préalablement homogénéisée (3,37 mmol/L), ainsi que 6 mL d'eau distillée. Après 15 min d'agitation au vortex et 5 min de centrifugation à 2000 tours/min, 1 mL de surnageant a été repris dans un tube Falcon. 500 μ L d'une solution de métapériodate de sodium (45 mmol/L) ont été ajoutés au surnageant. Après avoir laissé reposer 10 min à température ambiante, 500 μ L d'une solution d'iodure de potassium (0,25 mol/L) et de thiosulfate de sodium hydraté (0,11 mol/L) a été ajoutée. Après agitation immédiate au vortex et centrifugation à 2000 tours/min pendant 5 min, 1 mL de surnageant a été transféré dans un tube à hémolyse auquel a été ajouté 1 mL d'une solution d'acétate d'ammonium (1,95 mol/L), d'acide acétique 99 % et de 2,4 pentane-dione (0,196 g/L). Enfin, après agitation manuelle puis incubation 10 min au bain-marie à 58 °C, le mélange a été transféré, une fois refroidi, dans des microcuvettes en plastiques et la densité optique a été lue au spectrophotomètre.

3.1.3 Instrumentation et conditions d'analyse

La lecture a été effectuée avec un spectrophotomètre Thermo Fisher Scientific (Waltham, USA) à la longueur d'onde de 412 nm. La limite de quantification (LOQ) pour l'éthylène glycol était de 50 mg/L dans le sérum. La courbe de calibration (5 points de gamme) était linéaire de 50 à 2000 mg/L. L'exactitude et la précision du dosage ont été vérifiées à l'aide de trois niveaux de contrôle de qualité interne (60, 400 et 1600 mg/L) au moment du dosage de l'échantillon du patient. Les résultats des contrôles de qualité interne ont été respectivement : 62,31 mg/L (inexactitude : 3,85 %) pour le niveau bas, 419,96 mg/L (inexactitude : 4,99 %) pour le niveau moyen et 1782,48 mg/L (inexactitude : 11,40 %) pour le niveau haut.

3.2 Dosage de sept glycols par technique GC-MS

3.2.1 Analytes, solvants et réactifs

L'ensemble des glycols soit l'éthylène glycol (d = 1,113), le diéthylène glycol (d = 1,116), le 1,3-propylène glycol (d = 1,053), le propylène glycol (d = 1,036), le 1,2-butylène glycol (d = 1,002), le 2,3-butylène glycol (d = 1,002) et le triéthylène glycol (d = 1,125), a été fourni par Sigma-Aldrich (Steinheim, Allemagne) et l'étalon interne GHB-D6 par Promochem (Molsheim, France). Le méthanol a été fourni par Prologue (Fontenay-sous-Bois, France), l'acétonitrile par Subra S.A. (Toulouse, France) et le N,O-bis(triméthylsilyl)trifluoroacétamide contenant 1 % de triméthylchlorosilane (BSTFA-TMCS) par Sigma (Steinheim, Allemagne). L'eau de qualité analytique a été fournie par Scharlau (Sentmenat, Espagne).

3.2.2 Déprotéinisation des échantillons

L'échantillon de sérum (200 μ L) a d'abord été dilué au dixième dans de l'eau distillée puis 20 μ L d'étalon interne déprotéiné (GHB-D6) ont été ajoutés. Après agitation au vortex, ce mélange a été déprotéiné par 45 μ L d'acétonitrile.

Après centrifugation à 10 900 tours/min pendant 4 min, le surnageant a été transféré dans des tubes Borex et évaporé sous azote à température ambiante. Le résidu sec a été dérivé par du BSTFA-TMCS (50 μ L).

Cette étape doit être réalisée avec le plus grand soin. Le tube a été agité par vortex et placé à 70 °C au bain-marie pendant 20 min. Après refroidissement, la totalité du tube a été transférée dans des godets à injection. Un microlitre a alors été injecté dans le système chromatographique.

3.2.3 Instrumentation et conditions d'analyse

L'échantillon a été injecté dans un système de chromatographie gazeuse Trace-GC[®] de chez Thermo Fisher Scientific (Waltham, USA) couplé à un spectromètre de masse DSQ-II (Thermo Fisher Scientific). L'ensemble était piloté par le logiciel dédié Xcalibur[®]. L'injection a été réalisée en mode splitless (injecteur 230 °C). La séparation chromatographique a été

Tableau I. Temps de rétention et masse des ions de quantification et de confirmation pour l'éthylène glycol et son étalon interne.

Molécule	Temps de rétention (min)	Ion de quantification	Ions de confirmation
Éthylène glycol	4,97	147	191-133-103
GHB-D6	10,01	239	206-147-117

obtenue sur une colonne HP5-MS (5 % phénylméthylpolysiloxane), 30 m × 0,25 mm de chez Agilent technologies (Santa Clara, USA) traversée par de l'hélium à un débit de 1 mL/min, à l'aide d'une rampe de température. La température initiale était de 80 °C (maintenue 1 min) et la température finale de 240 °C (maintenue 5 min).

Le détecteur de masse a été utilisé en mode ionisation par impact électronique (avec une température de source de 250 °C) et sélection des ions par un analyseur de type quadripolaire. L'acquisition a été réalisée en mode *full-scan* (40 à 300 *uma*). Les ions de quantification, les ions de confirmation et les temps de rétention de l'éthylène glycol et de l'étalon interne sont présentés dans le tableau I.

Dans ces conditions, la LOQ pour l'éthylène glycol a pu être déterminée à 10 mg/L dans le sérum. La courbe de calibration (7 points de gamme) était linéaire jusqu'à une concentration de 1000 mg/L. L'exactitude et la précision du dosage ont été vérifiées par trois niveaux de contrôles de qualité interne (40, 200 et 800 mg/L) [9–11].

3.3 Étude d'une interférence analytique entre lactates et éthylène glycol lors du dosage de l'éthylène glycol selon la technique de dosage colorimétrique

L'hypothèse d'une interférence analytique des lactates sur le dosage de l'éthylène glycol a été vérifiée pour une gamme de concentrations croissantes en lactates (L-lactate de sodium fourni par Sigma (Steinheim, Allemagne)) de 200 à 800 mg/L (1,78 à 7,14 mmol/L) dosée selon la méthode de dosage de l'éthylène glycol. Cette gamme a été choisie à partir des taux de lactates normaux à mortels. Une lactatémie normale est comprise entre 0,50 et 2,20 mmol/L. Une lactatémie à 5 mmol/L est associée à une probabilité de mortalité d'environ 40 % et une lactatémie à 8 mmol/L associée à une probabilité de mortalité de 80 % [12]. Pour chaque point de la gamme de concentrations croissantes en lactates, la DO a été reportée sur la gamme d'étalonnage en éthylène glycol et la concentration a été exprimée en équivalent éthylène glycol. Ainsi le seuil de positivité pour les lactates a été évalué à 700 mg/L soit 6,25 mmol/L ce qui correspond à la limite de quantification fixée à 50 mg/L en éthylène glycol (tableau II).

Une étude de répétabilité de la concentration en lactates positivant le dosage de l'éthylène glycol (concentration en éthylène glycol > 50 mg/L) a été réalisée à l'aide de 10 échantillons à 700 mg/L (6,25 mmol/L) en lactates analysés le même jour.

4 Résultats

Le dosage de l'éthylène glycol par colorimétrie est une technique d'instauration rapide ne nécessitant pas de matériel

Tableau II. Équivalence entre concentration en lactate et « équivalent éthylène glycol ».

Concentration en lactate (mg/L)	Concentration en lactate (mmol/L)	Équivalent éthylène glycol (mg/L)
200	1,78	< 50
400	3,57	< 50
600	5,35	< 50
700	6,25	51,2
800	7,14	60,086

spécifique ni de personnel spécialisé et peut donc être réalisé en situation d'urgence ou pendant les gardes de nuit et week-end. Ainsi, sur le prélèvement sanguin réalisé à l'admission du patient aux urgences, la concentration plasmatique d'éthylène glycol mesurée était de 84 mg/L. Lors du 2^{ème} jour d'hospitalisation, la concentration plasmatique en éthylène glycol était inférieure à la limite de quantification (50 mg/L). Parallèlement, un dosage de l'éthylène glycol plasmatique a été réalisé sur ces deux mêmes prélèvements par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Cette technique, très spécifique et très sensible, a démontré l'absence d'éthylène glycol dans les deux échantillons du patient. Les concentrations plasmatiques mesurées étaient en effet inférieures à la limite de quantification (10 mg/L).

L'étude de l'interférence analytique entre lactates et éthylène glycol lors du dosage colorimétrique de l'éthylène glycol a révélé une interférence analytique positivant faussement le résultat (concentration en éthylène glycol > 50 mg/L) pour une concentration en lactates de 700 mg/L (6,25 mmol/L).

La metformine n'étant pas dosée au laboratoire, les prélèvements sanguins ont été envoyés au laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie du Havre. Les concentrations plasmatiques mesurées par technique HPLC sur les deux prélèvements effectués à 15 h d'intervalle étaient respectivement de 14,46 mg/L et 0,70 mg/L pour une valeur thérapeutique inférieure à 1,34 mg/L.

5 Discussion

Cette observation expose les limites d'une technique de dosage analytique. En effet, à l'admission du patient, le dosage de l'éthylène glycol par colorimétrie a indiqué une concentration plasmatique à 84 mg/L pour une LOQ à 50 mg/L et le bilan biochimique a révélé un résultat de lactatémie très supérieur aux valeurs normales. Ultérieurement, les lactates se sont normalisés (5,20 mmol/L puis 1,19 mmol/L) et la concentration en éthylène glycol est devenue inférieure à la limite de quantification. L'interférence analytique entre les lactates plasmatiques

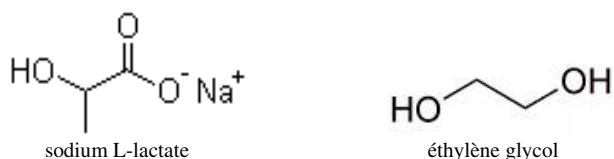


Fig. 1. Structure chimique de l'éthylène glycol et du lactate de sodium.

et l'éthylène glycol lors du dosage colorimétrique de l'éthylène glycol pour des concentrations en lactates supérieures à 700 mg/mL (6,25 mmol/L), a été à l'origine d'un résultat faussement positif en éthylène glycol lors du dosage réalisé selon la technique colorimétrique sur le premier prélèvement du patient, pour lequel la lactatémie était de 17,54 mmol/L. Cette interférence analytique repose très certainement sur une analogie de structure entre lactate et éthylène glycol (figure 1). Suite à la décroissance des lactates entre les deux prélèvements, la lactatémie du second prélèvement n'a pas été suffisante pour fausser à son tour le résultat en éthylène glycol.

La technique de dosage par GC-MS utilisée dans un second temps, a l'avantage de s'affranchir des problèmes de spécificité analytique. Elle a prouvé l'absence d'éthylène glycol chez le patient et a permis *a posteriori* d'écarter l'hypothèse d'une intoxication à l'éthylène glycol. Cependant, cette technique nécessite un personnel qualifié et formé à ce type d'appareillage et n'est donc pas adaptée à un dosage en urgence réalisé la nuit ou le week-end par un personnel polyvalent.

Cette étude a montré la nécessité de connaître précisément la lactatémie du patient avant de débiter tout dosage d'éthylène glycol par la technique colorimétrique décrite précédemment, afin d'éviter de rendre un résultat faussement positif. Ces résultats soulèvent par ailleurs une interrogation quant à l'existence d'une interférence analytique entre lactates et éthylène glycol (+/- métabolites) lors de la détermination des lactates, comme cela a déjà été rapporté [13-15] avec l'acide glycolique pour certaines techniques automatisées (Beckmann Synchron®, Chiron®, ABL® 625 et Nova®).

En conclusion, ce travail démontre qu'instaurer une technique rapide ne nécessitant pas de matériel spécifique ni de personnel spécialisé en situation d'urgence et pendant les gardes est une attitude à proscrire car elle n'est pas gage de qualité ni de sécurité. Elle peut être lourde de conséquences

notamment au niveau de la prise en charge médicale. Il faut au contraire disposer d'une technique fiable, robuste et validée et adaptée à l'urgence.

Références

- Eder AF et coll. Ethylene glycol poisoning : toxicokinetic and analytical factors affecting laboratory diagnosis. *Clin Chem.* 1998; 44: 168-177.
- Mégarbane B. Intoxication aiguë par l'éthylène glycol. *Encyclopédie Orphanet* 2003.
- Herrington W et coll. Metformin: effective and safe in renal disease? *Int Urol Nephrol.* 2008; 40: 411-417.
- Orban JC et coll. Acidose lactique et metformine. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2006; 25: 1046-1052.
- Document consulté sur le site <http://www.chups.jussieu.fr/> le 10 janvier 2009.
- Document consulté sur le site <http://www.sfdial.org/> le 25 janvier 2009.
- Jarvie DR, Simpson D. Simple screening tests for the emergency identification of methanol and ethylene glycol in poisoned patients. *Clin Chem.* 1990; 36 (11): 1957-1961.
- Shah VD et coll. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetics studies. Conference report. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1991; 16(4): 249-255.
- Saivin S, Lavit M, Houin G. Les glycols. *Rev Fr Lab.* 2000; 322: 65-69.
- Yao HH, Porter WH. Simultaneous determination of ethylene glycol and its major toxic metabolite, glycolic acid, in serum by gas chromatography. *Clin Chem.* 1996; 42(2): 292-297.
- Gembus V, Goullé JP, Lacroix C. Determination of glycols in biological specimens by gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* 2003; 27(3): 173-174.
- Document consulté sur le site <http://www.lavisionglobale.radiometer.fr> le 1^{er} avril 2009.
- Morgan TJ et coll. Artfactual elevation of measured plasma L-lactate concentration in the presence of glycolate. *Crit Care Med* 1999; 27: 2177-2179.
- Lopez A, Ceppia F, Graïne H, Buisine A, Khoury N, Toumi K, Lefèvre G. Intoxication by ethylene glycol. *Ann Biol Clin.* 2001; 59(5): 655-659.
- Shirey T, Sivilotti M. Reaction of lactate electrodes to glycolate. *Crit Care Med.* 1999; 27: 2305-2307.