



Pièges et interférences en toxicologie hospitalière

Dr Bénédicte LELIEVRE

Laboratoire de pharmacologie-toxicologie
CHU Angers





DECLARATION D'INTERET DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION RÉALISÉES POUR LE JFBM

Dr Bénédicte LELIEVRE

ne pas avoir d'intérêt, direct ou indirect (financier), avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le sujet et les DMDIV présentés.**



Quelques données épidémiologiques

- Base de données des CAP Français (01/2013-12/2013)
- 168 475 cas d'exposition dont 73 889 (43,9 %) symptomatiques.
- 408 cas de décès
- Age médian: 7 ans
 - Par ordre décroissant:
 - 0-4 ans: 43,7% des cas (n=73702)
 - 20-39 ans
 - 40-59 ans
- Sex ratio H/F: 0,96
- 87,1% d'intoxications involontaires (12,1% volontaires, 0,7% non précisé)

Quelques données épidémiologiques

- 93,8% voie orale (10,7% voie respiratoire et 8,1% voie cutanée)
- Classes d'agent associées aux expositions
 - Spécialités pharmaceutiques (37,6%)
 - Produits domestiques (27,2%)
 - Substances chimiques (6,6%)
 - Produits cosmétiques (5,1%)
 - Produits alimentaires (4,5%)
 - Plantes (4,5%)
- Médicaments => exemples
 - Antalgiques non opioïdes (12,6% des cas, 95,7% de paracétamol): le + souvent
 - Benzodiazépines (9,1%)
 - AINS (7,6%)

Contexte

- Patient(e) arrivant aux urgences...
- Signes cliniques
- ?????
- Informations sur le contexte



Indices

- Contexte: âge, médicaments (traitement habituel/non), stupéfiants...
- Informations de l'entourage
- Délai entre prise supposée et prélèvement
 - DSI, forme galénique (forme LP...)
 - Pharmacocinétique du/des médicament(s), drogue(s),,,



Indices: toxidromes

Toxidrome	Atteinte cardiovasculaire	Atteinte ventilatoire	Atteinte neurologique	Atteinte pupillaire	Toxiques à l'origine
Syndrome anticholinergique ou atropinique	Troubles du rythme Tachycardie sinusale	Variable	Délire, agitation, syndrome confusionnel, encéphalopathie	Mydriase bilatérale	Antidépresseurs, anti-H1, certains neuroleptiques, antiparkinsoniens
Syndrome opioïde	Hypotension	Bradypnée Apnée	Coma calme, hypotonique, hyporéflexique	Myosis serré bilatéral en tête d'épingle	Morphinomimétiques Buprénorphine Héroïne
Syndrome cholinergique	Bradycardie Hypotension (syndrome muscarinique)	Bronchorrhée Bronchospasme (syndrome muscarinique) Bradypnée (syndrome nicotinique)	Paralysies (syndrome nicotinique) Etat confusionnel Coma convulsif	Myosis serré avec troubles visuels (syndrome muscarinique)	Organophosphorés
Syndrome adrénergique	Tachycardie sinusale Hypertension artérielle	Variable	Agitations	Mydriase	Cocaïne Amphétamines LSD Bases xanthiques
Syndrome sérotoninergique	Tachycardie	Tachypnée	Agitation, convulsions, coma	Mydriase	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), IRSNa, IMAO, lithium, antidépresseurs tricycliques

Indices: données biologiques

- Gaz du sang
- Trou anionique
- (K⁺)...
- Lactates
- TCA, TP...

Biomarqueurs	Toxiques
Ammoniémie augmentée	Acide valproïque
Transaminases augmentées	Paracétamol, amanite phalloïde, acide valproïque
Calcémie abaissée	Antirouilles (acides oxalique et fluorhydrique)
Pseudo-hyperchlorémie	Bromures
Baisse d'activité des cholinestérases globulaires/plasmatiques	Insecticides et neurotoxiques organophosphorés
Créatinine augmentée	Ethylène glycol
Gazométrie (hémoglobine anormale ou dépression respiratoire)	Monoxyde de carbone (HbCO), agents méthémoglobinisants (MetHb), opiacés
Gazométrie artérielle (acidose métabolique)	Salicylés, méthanol, éthylène glycol
Glycémie abaissée	Insuline, hypoglycémiants, éthanol, fer
Peptide C discordante	Insuline
Hyperkaliémie	Digitaliques
Hypokaliémie	Chloroquine, théophylline, insuline
Lactates augmentées	Cyanures, hypoglycémiants (metformine), éthylène glycol, méthanol
Hyperleucocytose	Fer
Taux de prothrombine diminué, INR augmenté	AVK, raticides, colchicine, paracétamol, acide valproïque, amanite phalloïde
Temps de céphaline activé allongé	Héparine et dérivés
Trou anionique augmenté	Ethanol, méthanol, éthylène glycol, acétone, biguanides
Trou osmolaire augmenté	Ethanol, méthanol, éthylène glycol, acétone

Indices

- Signes cliniques / médicaments-toxiques
- Explorations: ECG, radio,,
- Bilans biologiques: ionogramme, bilans hépatique, rénal...
- Analyses toxicologiques
 - ⇒ Quoi?
 - ⇒ Quand?
 - ⇒ Comment?

Atteinte cardiovasculaire	Troubles du rythme	Antidépresseurs tricycliques (ADT) Digitaliques Amphétamines, cocaïne Quinine, quinidine β-bloquants Sultopride Théophylline Chloroquine Diltiazem, verapamil
	Collapsus cardiovasculaire	Phénothiazines Méprobamate
	Hypotension	ADT
Atteinte ventilatoire	Hypoventilation	Opiacés Barbituriques Ethanol BZD
	Hyperventilation	Monoxyde de carbone (CO) Méthanol/Ethylène glycol Salicylés
Atteinte neurologique	Coma	Alcool Barbituriques Benzodiazépines Antidépresseurs Méprobamate Phénothiazines Neuroleptiques sédatifs Opiacés CO
	Convulsions	ADT Salicylés Amphétamines Isoniazide Théophylline Strychnine, chloralose Tramadol Eupropion chloroquine
Atteinte pupillaire	Mydriase	ADT IMAO
	Myosis	Opiacés Organophosphorés

Quoi? Choix du milieu

- Qualitatif

- Quantitatif

Concentration corrélée avec toxicité (facteur de gravité, facteur de diagnostic et/ou pronostic)

- Cinétique d'élimination

- Pharmacobézoards



- Urines: fenêtre de détection plus grande par rapport au sang

Quoi? Choix du milieu

- Exemple des opiacés

Durée de détection des opiacés	Sang	Urines
Héroïne	< 5-10 min	Métabolisée donc absente
Monoacétylmorphine (6-MAM)	1-2h	12h
Morphine	6-12h	12-48h
Codéine	8h	24-48h
Pholcodine	48-72h	11-20j

Quand?

- **ADMISSION**
- Suivi: selon demi-vie médicament, dialyse...
- Renouveler l'analyse sur un prélèvement ultérieur (ex: paracétamol H+4)

Comment?

DEPISTAGE

- Techniques
Immunochimie...
=> Dépistage de familles, de médicament ...
- +
Simple (pas/peu de préparation de l'échantillon)
Analyse rapide (automate)
Disponible dans nombreux établissements
- - : sensibilité, spécificité

DOSAGE

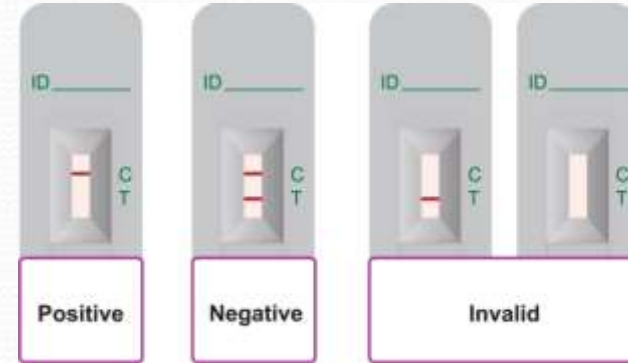
- Techniques
 - HPLC-UV, HPLC-fluo
 - LC-MS/MS, LC-HRMS
 - GC-MS...
- +
Sensible, spécifique
- -
Nécessité d'une préparation d'échantillon => temps supplémentaire

Comment? dépistage

- **Immuno-chromatographie**

Le + souvent : lecture inverse

=> pas de bande = +

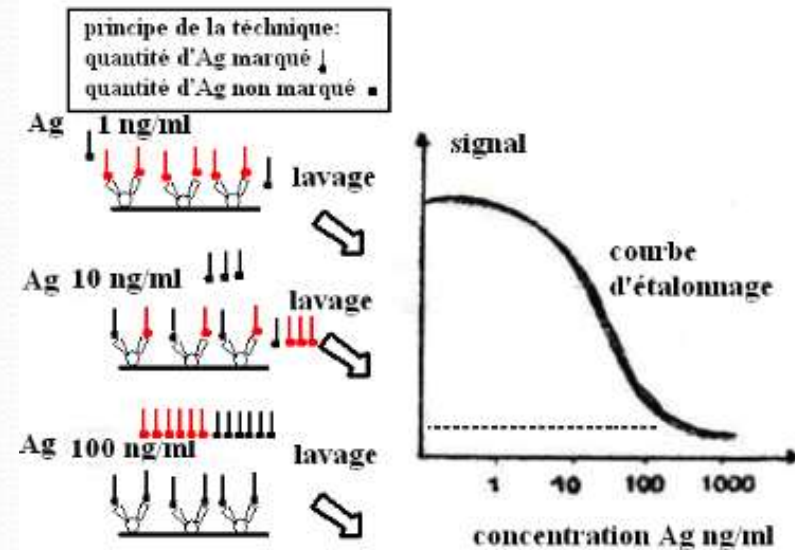


- **Immunoanalyse**

Le + souvent: compétition

medt éch./ medt marqué (réactif)

=> ↘ signal mesuré quand
(médicament) dans échantillon ↗



Comment? dépistage

- Détection : par famille, par molécule
- +/- quantification

Avantages

- Rapide (5 min/IC et 20-30 min/immunoanalyse)
- Simple
- +/- quantification

Inconvénients

- Sensibilité
- Spécificité (réaction croisée)



Dépistage : limites

Dépistage de familles (immunoanalyse)	Limites
Antidépresseurs tricycliques	Faux + : carbamazépine, phénothiazines Faux - : antidépresseurs tétracycliques (amoxapine, miansérine), IRS
Benzodiazépines	Sensibilité insuffisante pour l'alprazolam Apparentés : zolpidem, zopiclone
Opiacés	Faux + (recherche stupéfiants): pholcodine, dextrométorphane Faux - : méthadone, buprénorphine
Dépistage de molécules (immunoanalyse)	Limites
Méthadone	Faux + : vérapamil, cyamémazine, lévomépromazine, alimémazine, diphénhydramine, doxylamine
Buprénorphine	Faux +: dihydrocodéine, tramadol
Cannabis	Faux +: acide niflumique, ibuprofène

Cas 1: Immunochromatographie

- Jeune fille de 13 ans, admise aux urgences : somnolence, acidose respiratoire
 - Analyses
 - Test immunochromatographique (Multi8 rapid drug test) sur urines
Résultats: + pour benzodiazépines, méthadone et phencyclidine (ou PCP, drogue hallucinogène) !!
- => Analyses complémentaires en chromatographies liquide et gazeuse sur plasma et urines.

Cas 1: Immunochromatographie

- Résultats

- Plasma : Bromazépam (0,4 mg/L), tramadol (0,5 mg/L)
- Urines: Tramadol (25 mg/L) et métabolites , norpropoxyphène (=met dextropropoxyphène)
- Pas de méthadone détectée

- Ajout de ces médicaments à différentes concentrations sur urine test:

- Résultats + :
- test de phencyclidine avec le tramadol
 - test de méthadone avec le norpropoxyphène



Cas 2: Ethanolémie positive

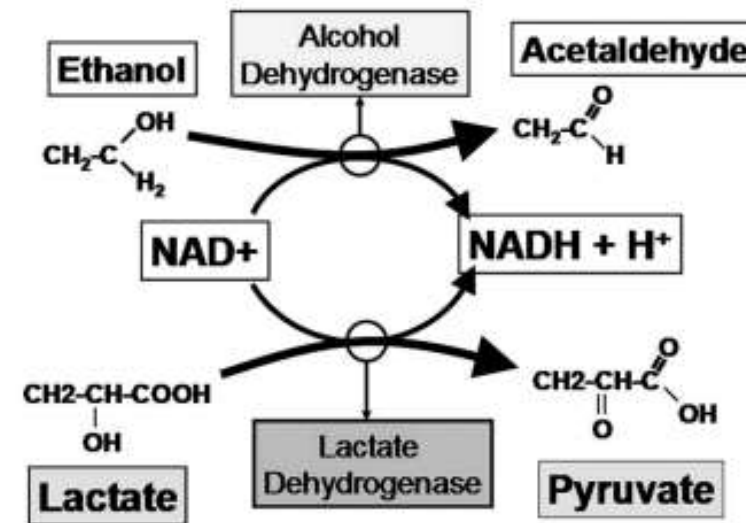
- Admission d'un enfant de 3 ans : somnolent
- Dépistage : éthanolémie : 0,3 g/L (Advia Chemistry, Siemens®)

- Dosage éthanolémie par GC-FID: non détecté

⇒ Interférence lactates/ LDH

- Dépend des kits

Mesure NADH, λ : 340 nm



Cas 2: Ethanolémie positive

- Admission d'un jeune homme de 15 ans pour rhabdomyolyse compliquée d'une IRA anurique
- 1^{ères} analyses: éthanolémie isolée (0,32 g/L) (méthode enzymatique, Alinity, Abbott®)
- Screening LC-MS-HR => molécules administrées lors de la prise en charge médicale
- Ethanolémie: <0,01 g/L (GC-FID)
- (LDH): 19620 UI/L
- (Lactates): 8 mmol/L

Cas 2: Ethanolémie positive

- Test après ultrafiltration: 10 min, 14000 rpm, Amicon Ultra-0,5 Centrifugal Filter Devices, Merck®, seuil de coupure : 100 K (poids moléculaire des LDH)
=> rétention des LDH, filtration de l'éthanol et du lactate (ne peut générer d'interférence à lui seul avec le dosage de l'éthanol par méthode enzymatique)

	Prélèvement	Plasma avant ultrafiltration ^a	Plasma post-ultrafiltration ^a
Indice d'hémolyse	0		
Éthanol (g/L)			
Enzymatique	0,32	0,49	< 0,1
GC-FID		< 0,01	
LDH (UI/L)	19620 ^b (RDB)	15936 (LRB)	< 30 (LRB)
Lactates (mmol/L)	8 ^b (RDB)	11,1 (LRB)	11,5 (LRB)

^a Réalisé a posteriori, sur le même prélèvement plasmatique, non décanté, stocké durant 4 jours à +4 °C.
^b Dosages pratiqués à Robert Debré (RDB), signalés comme concomitants au prélèvement toxicologique envoyé à Lariboisière (LRB).

Cas 3: Dosage de digoxine par CMIA

- Admission d'un homme de 84 ans: AEG, asthénie, dort beaucoup
- Antécédents médicaux

Insuffisance coronarienne avec IDM, adénocarcinome de la prostate, anémie (origine centrale), maladie de Horton, fibrillation atriale avec décompensation cardiaque récente

- Traitement habituel

Paracétamol, ésoméprazole, bisoprolol, Kardégic[®], furosémide, Oxynormoro[®], digoxine (125 µg/j) depuis 5 mois, enzalutamide (160 mg/j) depuis 3 semaines, arrêt du Cortancyl depuis 2,5 semaines

- Admission (J)

CV: bruits du cœur réguliers (80 bpm), sans signe d'insuffisance cardiaque

ECG: fibrillation auriculaire (70 bpm), ondes T négatives en V4, V5, V6

Cas 3: Dosage de digoxine par CMIA

- **Biologie:** GB: 5,13 G/L, (Hb): 9,6 g/dL, (réticulocytes): 33 G/L, (plaquettes): 223 G/L, VGM: 93fL
 - Ferritine élevée, fer sérique N, vitamine B12 et folates N
 - Kaliémie : 4,5 mM,
 - Fonction rénale normale (créatinémie : 65 $\mu\text{mol/L}$)
 - (digoxine): 2,8 $\mu\text{g/L}$ (N: 0,5-1,2 $\mu\text{g/L}$)=> arrêt du traitement et contrôles
- => Pas de signe clinique/biologique (mis à part le dosage de digoxine) compatible avec un surdosage en digoxine
- **Evolution**
 - A J3: (digoxine)= 3,0 $\mu\text{g/L}$ puis 3,6 $\mu\text{g/L}$ à J7
- Investigations complémentaires sur prélèvement J7: screening (envoi au laboratoire CHU Angers)

Cas 3: Dosage de digoxine par CMIA

- Revue de la littérature : interférences
 - **Molécules endogènes** : digoxin-like immunoreactive substances (DLIS). Augmentation des concentrations de DLIS observée chez patients avec HTA, syndrome urémique, grossesse, diabète, IDM...
 - **Molécules exogènes** : Anticorps anti-digoxine: DigifabVR or DigibindVR ; antagonistes de l'aldostérone(ex: spironolactone); quelques plantes

=> Rien n'est décrit avec l'enzalutamide

Cas 3: Dosage de digoxine par CMIA

- Surdosage en digoxine \Leftrightarrow inhibition NaKATPase
 - Signes digestifs (quasi constants): anorexie, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales
 - Signes neurologiques: somnolence, céphalées, confusion, délire
 - Troubles visuels: dyschromatopsie (jaune ou vert), scotomes scintillants, vision floue
 - Signes cardiaques => gravité

Troubles du rythme (bradycardie sinusale, extrasystole ventriculaire, tachycardie, fibrillation ventriculaire) et de la conduction (bloc sino auriculaire, BAV)

!! A différencier des signes d'imprégnation digitalique présents d'un ttt chronique

- Hyperkaliémie

Cas 3: Dosage de digoxine par CMIA

- Données de toxicocinétique de la digoxine

Demi vie plasmatique : (33)-36h

Elimination rénale (90%, essentiellement molécule mère)

Effet thérapeutique de la digoxine apparait entre 1-2h (prise per os),
pic à 6h (1-5h), pendant 4-5j

Cas 3: Dosage de digoxine par CMA

- Enzalutamide

Demi-vie: 5,8 jours

Métabolites: NDM enzalutamide (actif), métabolite carboxy...

(Gibbons *et al.* 2015)

- ✓ Concentrations thérapeutiques : 19-25 (30) mg/L (Schulz *et al.*2020)

Etude n=680, prise d'enzalutamide à la posologie de 160 mg/j

(enzalutamide): 11,4 +/- 2,95 mg/L

(NDM enzalutamide): 13,0 +/- 3,8 mg/L

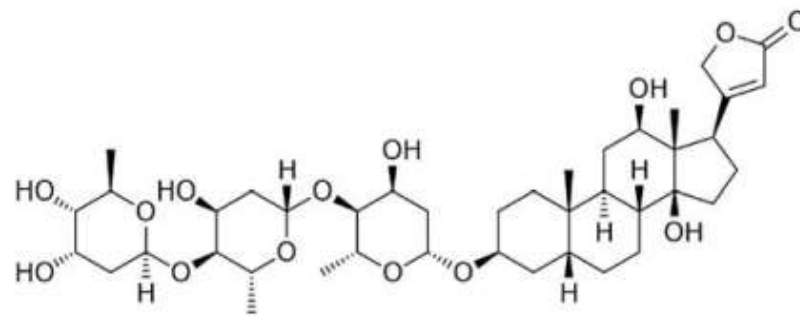
(métabolite carboxy): 8,4 +/- 6,8 mg/L

Cas 3: Dosage de digoxine par CMIA

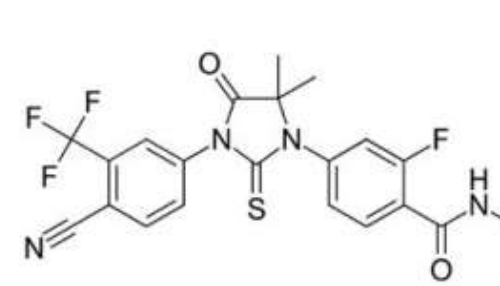
- Test en surchargeant un plasma (digoxine ndt) avec de la digoxine (4,10,20, 40 mg/L)

Digoxin-equivalent response (µg/L)	Enzalutamide concentration					
	Blank	1 mg/L	4 mg/L	10 mg/L	20 mg/L	40 mg/L
CMIA Abbott	<0.3	<0.3	0.35	0.96	1.84	3.63
		<0.3	0.38	0.97	1.91	3.69
		<0.3	0.38	0.96	1.90	3.67
EIA-DRI Abbott	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15
CLIA Siemens	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20	<0.20
LOCI Siemens	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
KIMS Roche	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3
EIA-CEDIA ThermoFisher	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2

Values in bold are above the detection limit (LOD).



Digoxin



Enzalutamide

Cas 4: Dépistage de benzodiazépines

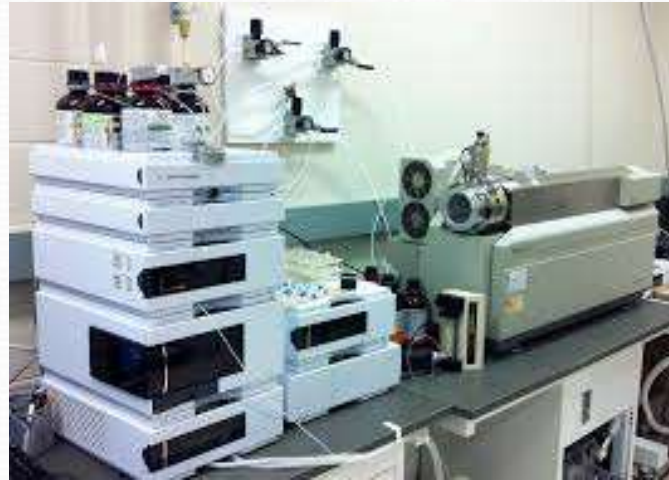
- Admission d'une patiente de 43 ans: coma calme, hypotonique (GS 7/15)
- Dépistage urinaire de benzodiazépines négatif
- Résultats chromatographiques : alprazolam...
- Exemple de quelques benzodiazépines

Composé	Concentration testée (limite de positivité du test IA BDZ) (µg/L)	Concentration toxique (µg/L)
Alprazolam	105	≥ 100
Bromazépam	255	≥ 300-400
Diazépam	95	≥ 3000-5000
Lorazépam	1000	≥ 300-500
Prazépam	110	≥ 1000
Témazépam	125	≥ 1000

Comment? dosages



HPLC-UV-DAD



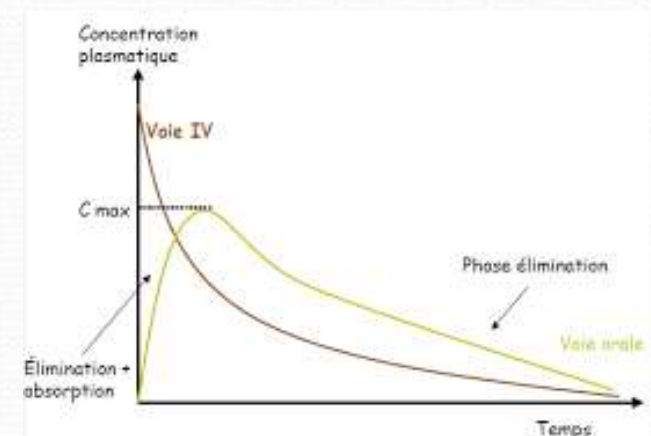
LC-MS/MS
LC-HRMS



GC-MS
GC-HRMS

Comment? dosages

- **Choix de la technique**
 - Matrice: sang, plasma, urines... voire produit supposé ingéré
 - Molécules à rechercher
 - Qualitatif: basique, polaire, volatil... => préparation d'échantillon
 - Quantitatif: mg/L, $\mu\text{g/L}$?
 - Informations sur le contexte: notion du type de produit administré et de la dose (DSI), du délai entre la prise et le prélèvement
 - Avantages/inconvénients des techniques (sensibilité...)



Comment? dosages

- Selon molécules recherchées (concentration, délai, milieu, propriétés chimiques...)
- Préparation d'échantillon
 - Simple: précipitation de protéines...
 - + longue: extraction liquide/liquide...
- Chromatographie => séparation
- Détection: masse.... => le plus souvent comparaison à des bibliothèques de spectres connus

Comment? dosages

- UV

bisoprolol et venlafaxine : t_r proches et spectres UV proches => nécessité d'utiliser une autre technique (ex: GC-MS)

- GC-MS

- LC-MS/MS

- LC-HR-MS

Identification

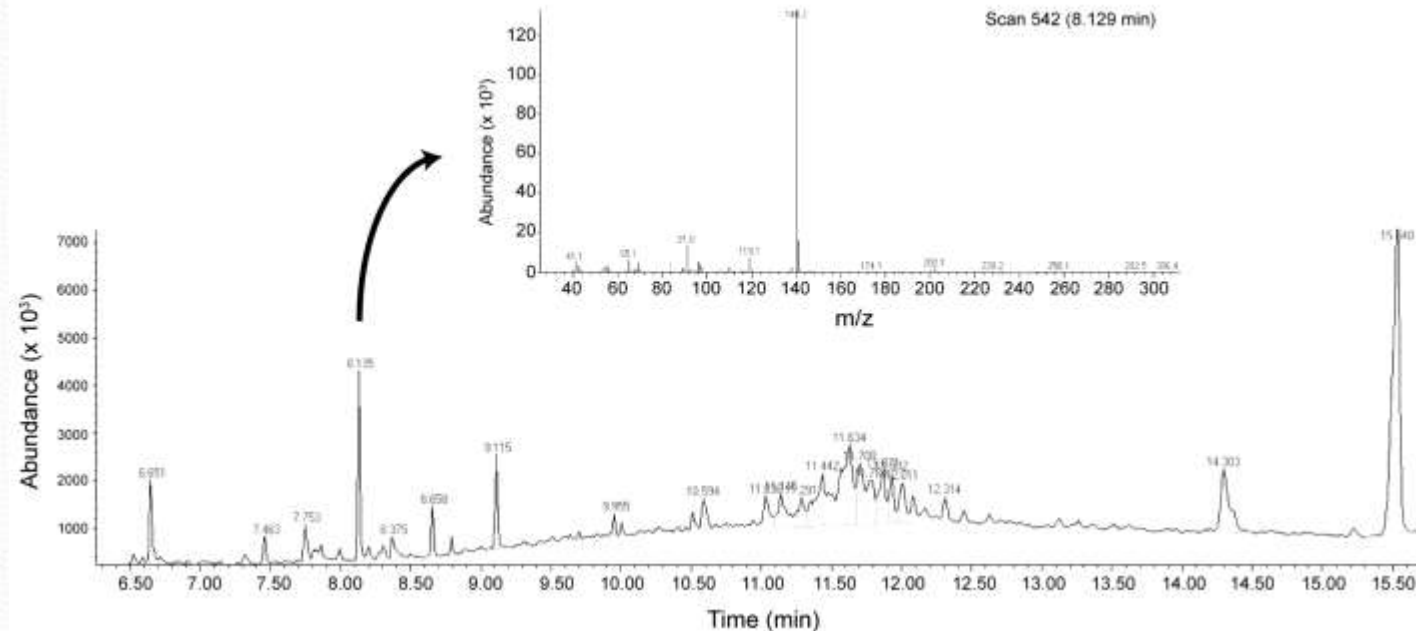
Métabolites avec $t_{1/2}$ plus longues => augmentation de la fenêtre de détection

Cas 5 : Associer plusieurs techniques

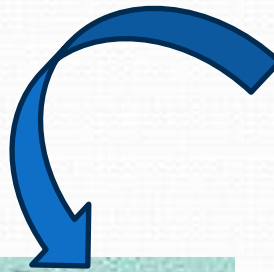
- Cas 5: homme de 39 ans, contexte de toxicomanie => décès

Pics non identifiés en HPLC-UV

Analyse des urines en GC-MS + confirmation en LC-HRMS (CHRU Lille): **MPHP** (4'-methyl- α -pyrrolidinohexiophenone) et **4-MEAP** (*N*-ethyl-4'-methylnorpentedrone =cathinones)



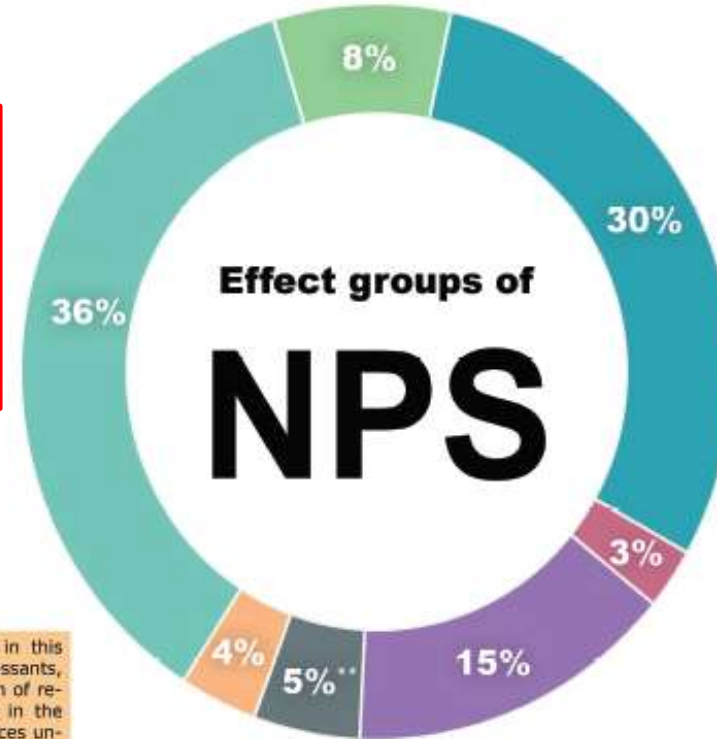
NPS



Stimulants – A chemically diverse group of substances (including phenethylamines, cathinones, aminoindanes and piperazines which act as central nervous system stimulants by mediating the actions of dopamine, norepinephrine and serotonin, resulting in a range of effects e.g. stimulant, entactogenic and hallucinogenic. Substances mimic the effects of traditional drugs such as cocaine, amphetamine, methamphetamine and ecstasy.

Stimulants – A chemically diverse group of substances (including phenethylamines, cathinones, aminoindanes and piperazines which act as central nervous system stimulants by mediating the actions of dopamine, norepinephrine and serotonin, resulting in a range of effects e.g. stimulant, entactogenic and hallucinogenic. Substances mimic the effects of traditional drugs such as cocaine, amphetamine, methamphetamine and ecstasy.

Opioids – A chemically diverse group of substances (e.g. fentanyl, derivatives of opiates) which are central nervous system depressants. They bear structural features that allow binding to specific opioid receptors, resulting in morphine-like effects e.g. analgesia.



Synthetic cannabinoid receptor agonists (SCRA, synthetic cannabinoids) – These substances bear structural features that allow binding to one of the known cannabinoid receptors and produce effects similar to those of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), the only known psychoactive component in cannabis. These SCRA's are often laced onto herbal products and sold as Spice, K2, Kronik, etc.

Sedatives / Hypnotics – Substances in this group are central nervous system depressants, with actions derived from their activation of receptors in the GABA receptor complex in the brain. They mimic the effects of substances under international control such as the benzodiazepines diazepam and alprazolam.

Dissociatives – These substances form a class of hallucinogens which modulate effects at the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in the brain and produce feelings of detachment and dissociation from self and the environment. Substances in this group include the controlled substance phencyclidine (PCP) and ketamine.

Classic hallucinogens (psychedelics) – A chemically diverse group of substances (e.g. ring-substituted phenethylamines, tryptamines and lysergamides) which mediate specific serotonin-receptor activities and produces hallucinations. Substances in these group mimic the effects of traditional drugs such as 2C-B, LSD and DMT but may also possess residual stimulant activity (e.g. 25C-NBOMe).

* The central nervous system (CNS) is a part of the nervous system, which comprises the brain and spinal cord, and is responsible for most functions of the body, including processes under voluntary and involuntary control. Functions range from breathing and blinking, which are involuntary processes, to speaking and walking, which are voluntary processes, and to emotions and perceptions.

** Not yet assigned

Note: The analysis of the pharmacological effects comprises of 932 synthetic NPS registered in the EWA until October 2019. Plant-based substances were excluded from the analysis as they usually contain a large number of different substances some of which may not even been known and whose effects and interactions are not fully understood.

Cas 5: Interprétation des concentrations

- MPHP

Sang cardiaque: 97 µg/L / Sang fémoral: 47 µg/L / Urines: 2380 µg/L

- MEAP

Sang cardiaque: 3,5 µg/L / Sang fémoral: 1,6 µg/L / Urines: 49700 µg/L

- Interprétation des concentrations => beaucoup?
 - Médicaments: concentrations thérapeutiques, concentrations toxiques voire létales quand elles sont connues (*cf.* cas rapportés)
 - Possible(s) effet(s) des métabolites
 - Sang cardiaque vs sang périphérique
- Revue bibliographique: Shintani-Ishida K *et al.* (2016)
 - Décès d'un homme de 52 ans
 - (MPHP)pl: 32,9 µg/L et 60,1 µg/L dans les urines.

Cas 6: Soumission chimique

- **Définition** « administration à des fins criminelles ou délictueuses de substances psychoactives à l'insu de la victime ou sous la menace » (ANSM, 2019)

- **Molécules utilisées** (Pépin G. Ann Pharm Fr, 2010;68(2): 61-75)

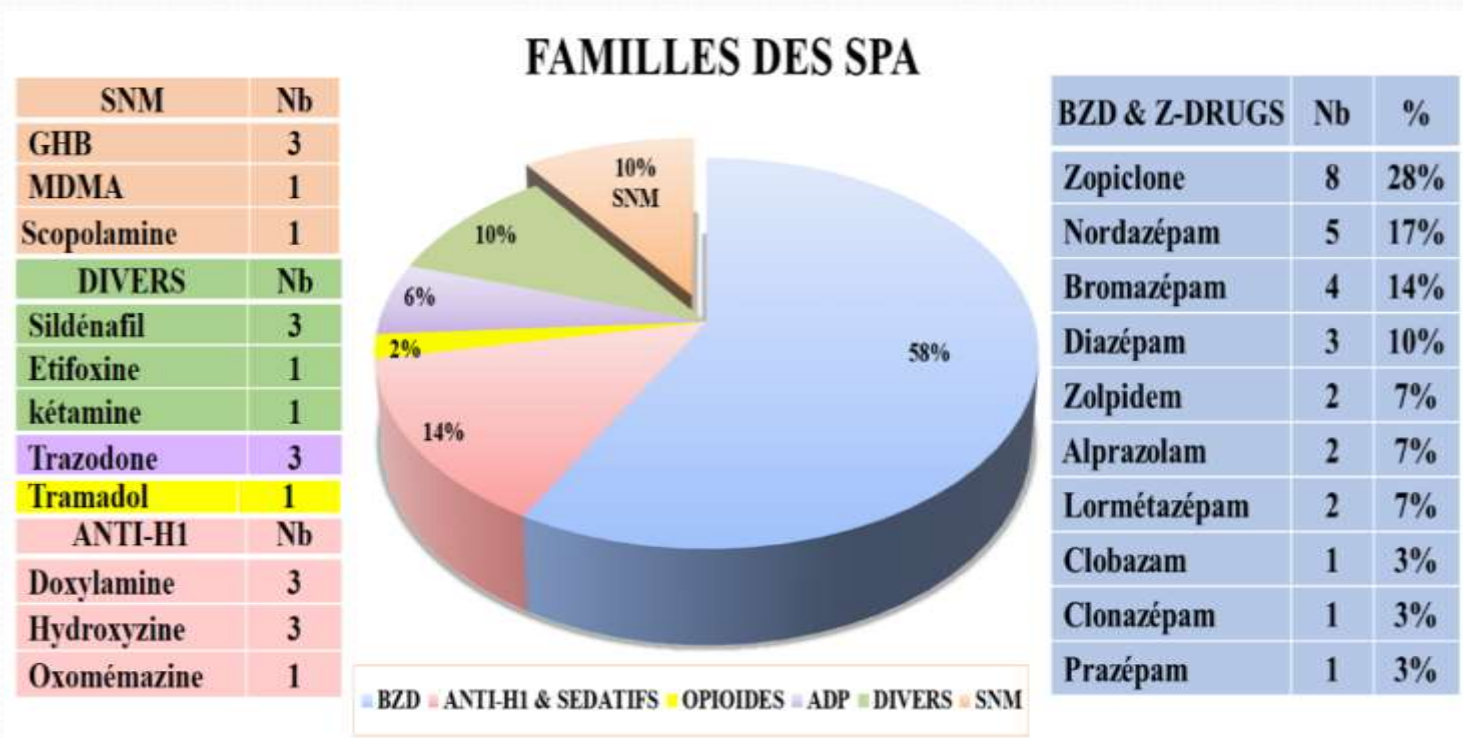
=> molécule active en faible concentration, sans goût, demi-vie courte...

=> Effets recherchés

- ✓ sédation, effet hypnotique
- ✓ effet narcotique
- ✓ amnésie
- ✓ effet dysleptique
- ✓ euphorie, anxiolyse
- ✓ effet myorelaxant

Cas 6: Soumission chimique

- Enquête ANSM



Cas 6: Soumission chimique

- Cas 6 : femme de 55 ans victime d'un viol.

Administration de cocaïne et/ou médicament suspectée.

Prélèvements sanguins (tubes EDTA) réalisés moins de 12h après les faits, puis conservés réfrigérés 1 mois avant l'acheminement au laboratoire.

- Pas de traitement habituel.
- Les analyses ont été effectuées par LC-MS/MS, GC-MS et GC-FID.

- Résultats

- Bromazépam sanguin = 1,2 µg/L
- Pas de prélèvement urinaire, ni capillaire

=> interprétation? Traitement habituel? Soumission chimique ?

=> stabilité des benzodiazépines dans un prélèvement conservé à +2°C-+8°C ? (Peters FT. Anal Bioanal Chem. 2007;388(7):1505-19)

Cas 6: Soumission chimique

- Substance en faible concentration \Leftrightarrow LOD des techniques compatibles avec possible détection
- Importance du délai entre faits et prélèvements
- Type de prélèvements (sang, urine, cheveu...)
- Interprétation des résultats (importance du contexte, informations sur le traitement habituel...)
- Conservation des prélèvements (température, durée) \Leftrightarrow stabilité des molécules

Cas 7: Décalage effet/ concentration

- Concentration / effet
 - Possible décalage dans le temps entre la concentration et l'effet
 - Possible(s) métabolite(s) actif(s) => « intensité » de l'effet, persistance de l'effet dans le temps
- Exemple: anti-vitamine K (AVK)

Cas 7: Décalage effet/ concentration

- Homme de 84 ans, vivant en maison de retraite
- Traitement habituel
Doliprane® (paracétamol), Mecir® (tamsulosine), Duphalac® (lactulose), Séresta® (oxazépam), Loxapac® (loxapine) si besoin, cétirizine, Durogésic® (fentanyl)
- Saignements++ depuis quelques semaines : gencives, autres
- Admission du patient aux urgences le 30 mai 20xx.

Cas 7: Décalage effet/ concentration

Date	30/05	31/05	07/06	13/06	20/06	27/06
Difénacoum (mg/L)		0,35	0,25	0,18	<0,1	Ndt
TP (%) (N=80-120%)	< 10	23	84	26	63	31
TQ malade (sec)	> 320	36,8	12,6	33,7	15,7	29,1
TQ témoin (sec)	11,1	11,1	11,1	11,1	11,1	11,1
INR	/	3,16	1,13	2,9	1,39	2,57
TCA malade (sec)	202,8	51,2				
TCA témoin (sec)	28,8	28,8				
Ratio TCA (N=0,8-1,20)	7,04	1,78				

Facteur II le 30/05: 3% (N=70-130%)

13/06: 35%

=> (substance ou médicament) basse / ndt mais effets présents

Cas 7: Décalage effet / concentration

- **Difénacoum** =raticide
 - Différentes formes : appâts avec des granulés de difénacoum 0,005%, granules contenus dans des sachets...)
 - Diverses couleurs : bleu ou rouge le plus souvent...
 - Certains produits contiennent un amérisant (ex : dénatonium benzoate) de façon à limiter leur consommation accidentelle.

Cas 7: Décalage effet / concentration

- Raticide anticoagulant de la famille des hydroxycoumariniques
- Antagoniste de la vitamine K => inhibe la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K dépendants (facteurs II, VII, IX et X)
- Délai d'action différé
- Durée d'action longue => effet anticoagulant perdure après arrêt de l'intoxication.
- Demi-vie: 11-45 jours (Baselt, 9^e édition)
- Une des conséquences = hypocoagulabilité qui apparaît dans les 18 à 24 heures.

Cas 7: Décalage effet / concentration

- Troubles de l'hémostase (=> TP, INR, facteurs de coagulation) peuvent être mis en évidence 24h-48h après l'ingestion du raticide (base de données Toxinz)
- Ingestion importante de difénacoum => saignements (épistaxis (saignement de nez), gingivorragie, hématomes, hématurie...)
- (difénacoum) plasma seuil considérée comme toxique : 500 µg/L (ou 0,5 mg/L) (Schulz, Pharmazie, 2012)

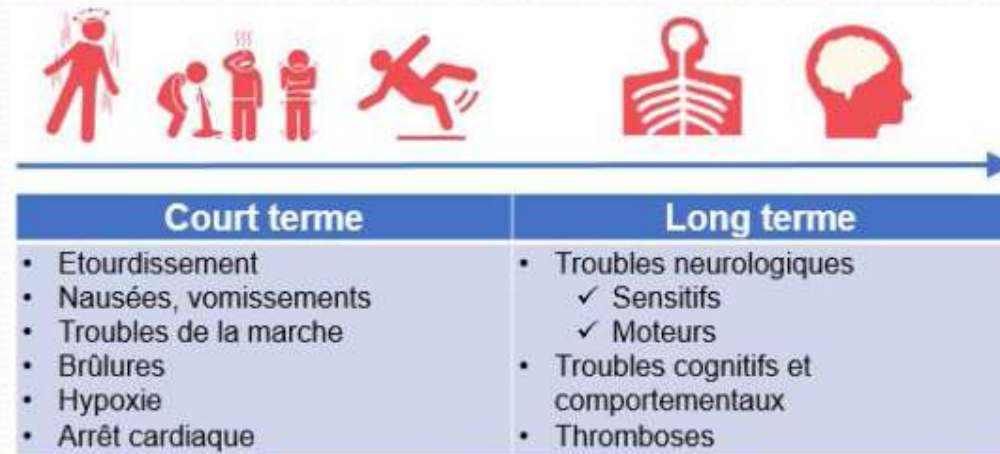
Cas 7: Décalage effet / concentration

- Données de la littérature
 - Cas de patients : hypocoagulopathies après ingestion de quantités de difénacoum comprises entre 99 et 120 mg
 - Signes observés : léthargie, anorexie, ecchymoses, gingivorragies, hémorragies, choc, rhabdomyolyse et IR
 - (difénacoum) max : 600 µg/L et 970 µg/L
 - T1/2 élimination: 12 j observée chez un de ces patients

(Barlow *et al.*, 1982 ; Butcher *et al.*, 1992, McCarthy *et al.*, 1997)

Cas 8: Marqueurs indirects

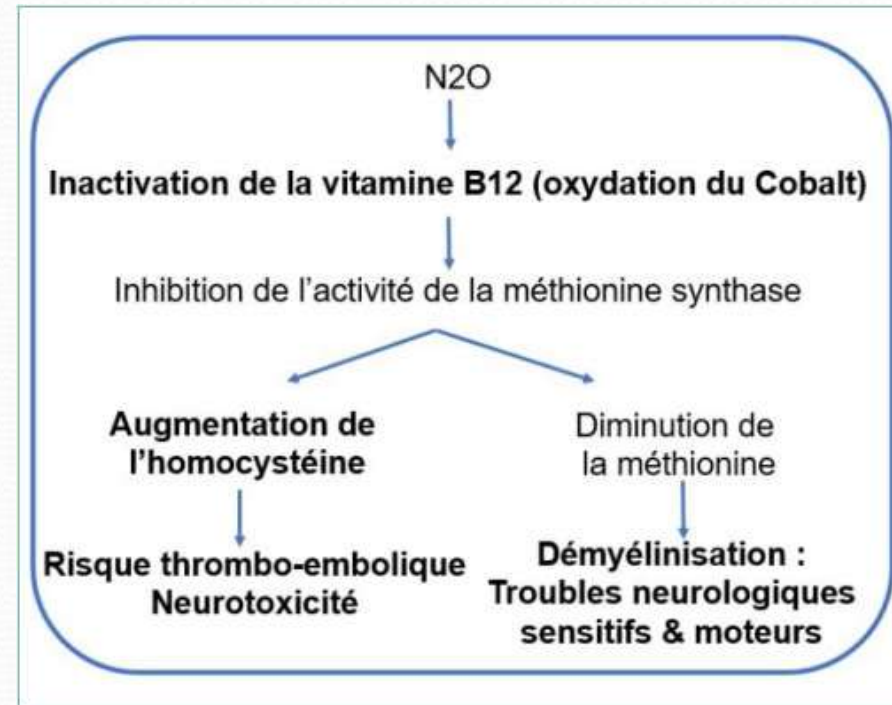
- Ex: Protoxyde d'azote (gaz hilarant, « proto ») => usage récréatif
46 cas en 2019 (données SICAP des CAP)



- Effets immédiats pourraient être en relation avec une altération du fonctionnement de certains récepteurs centraux
- Neuromyéélite en lien avec le métabolisme de la vitamine B12

Cas 8: Marqueurs indirects

=> vitamine B12



Etude CHRU de Lille- SFBC

Conclusion

- **Intérêt des analyses toxicologiques**

- Confirmer une cause toxique....
- Pronostic (ex: colchicine)

- **Quand ?**

Au + près des signes, à l'admission (au - à titre conservatoire)

A renouveler pour suivi...

- **Quoi?** Sang, urine ... selon contexte

- **Comment?**

- Immunoanalyse: rapidité de réponse, mais  sensibilité, spécificité
- Dosage avec des techniques + sensibles, + spécifiques (GC-MS, LC-MS/MS, LC-HR-MS...)

Conclusion

- **Interprétation des résultats : qualitatif et quantitatif**

=> concordant avec les données cliniques, biologiques (délai entre signes et prélèvements? délai d'apparition et durée des effets? ...)

=> sensibilité et spécificité

Pb: nouvelle substance comme NPS (LOD, parfois pas de donnée)

Métabolites : fenêtre de détection, effets

- Pharmacogénétique (ex: tramadol)

- **Perspectives**

DBS (Dried Blood Spot)

(Saussereau *et al.*, J Chrom B 2012;885-886:1-7;

Capiou *et al.* TDM 2019 41(4):409-430;

Houzé *et al.*, Molecules,2023,14;28(8):3466)

