



Journée régionale CNBH

Aix en Provence

21 novembre 2023

## La recherche de toxiques en biologie médicale : un challenge toujours renouvelé

Olivier MATHIEU, Pharmacologue-Toxicologue

*Service de Pharmacologie Médicale et Toxicologie*

Nous déclarons ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cette communication.

Un référentiel, des délais de rendu

## Biologie d'urgence : les recommandations 2018 de la SFBC

### *Critical care testing: SFBC recommendations in 2018*

Michel Vaubourdolle<sup>1</sup>  
Jean-Caude Alvarez<sup>2,a</sup>  
Françoise Barbé<sup>2,a</sup>  
Jean-Louis Beaudeau<sup>2,a</sup>  
Elodie Boissier<sup>2,a</sup>  
Hélène Caillon<sup>2,a</sup>  
Philippe Chatron<sup>2,a</sup>  
Marie-Laure Joly-Guillou<sup>2,a</sup>  
Agnès Mailloux<sup>2,a</sup>  
Marie-Hélène Tournoy<sup>2,a</sup>

<sup>1</sup> Service de biochimie, Pôle de biologie médicale et pathologie, Site Saint-Antoine, Hôpitaux universitaires Est Parisien, AP-HP, Paris, France <michel.vaubourdolle@aphp.fr>

<sup>2</sup> Membres du Groupe de travail SFBC : Examens de biologie médicale d'urgence

<sup>a</sup> Les affiliations des membres du groupe de travail sont données à la fin de l'article

**Résumé.** Le groupe de travail « Biologie d'urgence » de la Société française de biologie clinique (SFBC) présente ses recommandations pour l'application de l'arrêté du 15 décembre 2016 déterminant la liste des examens réputés urgents ainsi que les conditions de réalisation et de rendu des résultats de ces examens. La liste d'examens susceptibles d'être prescrits en urgence proposée en 2016 a été revue pour une meilleure prise en compte des niveaux d'urgence et des modes d'exercice. Les contextes cliniques ont été également précisés. Ces recommandations sont à adapter dans le cadre de protocoles d'accords clinicobiologiques de proximité.

**Mots clés :** *biologie d'urgence, accréditation, NF EN ISO 15189:2012, recommandations, délais de rendu de résultats*

**Abstract.** The SFBC Working Group on critical care testing describes in this paper the SFBC recommendations for the determination of maximal turnaround times (TAT) for laboratory medicine examination in emergency conditions. The table presented in a previous paper was updated, taken into account the clinical situations, as well as the emergency response capabilities of the medical laboratory. These new French recommendations must to be based to each local situation in a clinical-biological context between the physicians and the specialist in Lab Medicine

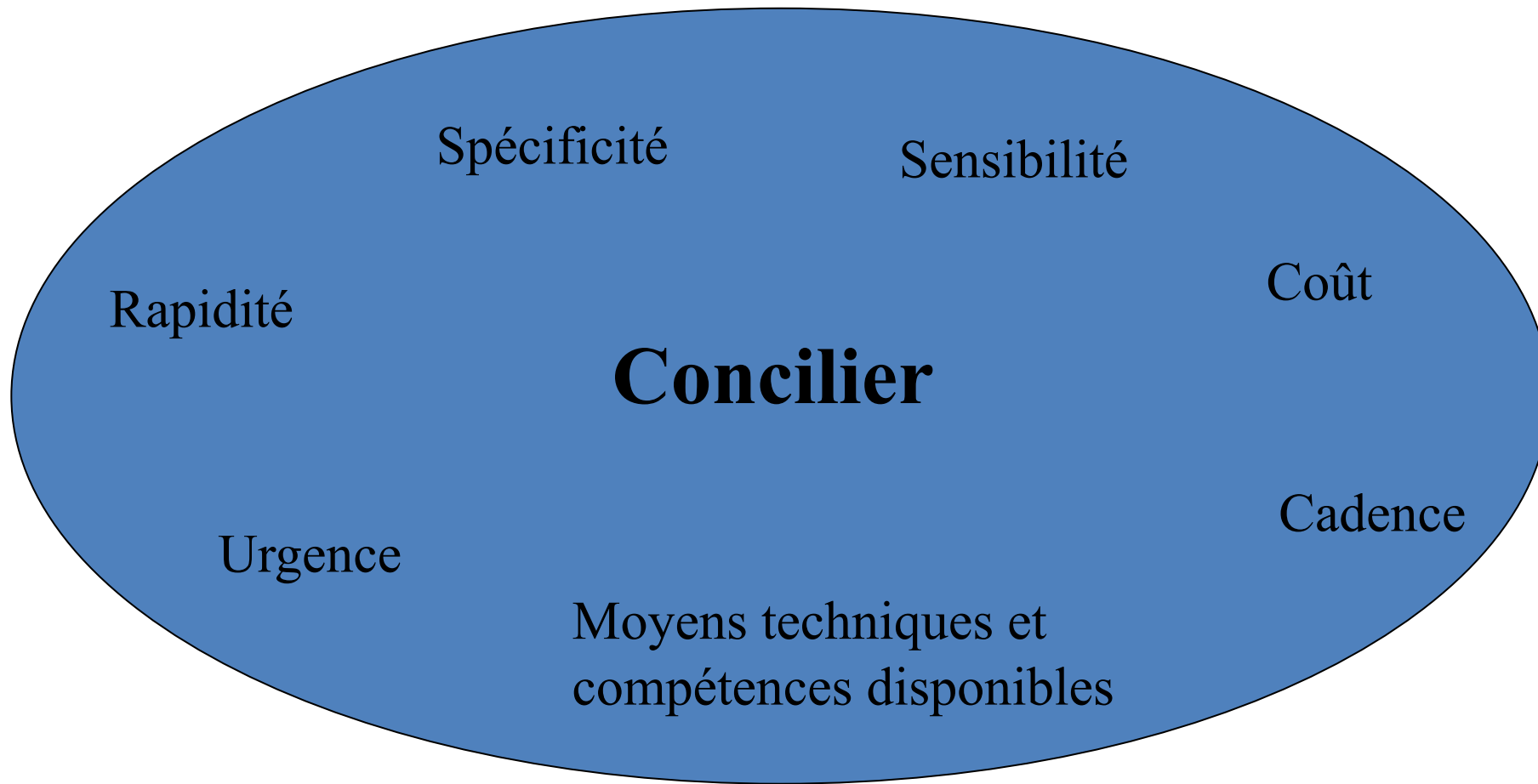
**Key words:** *critical care testing, accreditation, ISO 15189, guidelines, turnaround time*

Domaine	Examens	Indications Urgences absolues	Indications Urgences relatives	Indications Urgences organisationnelles	Urgences biologiques** (ou préanalytiques)
Toxicologie /pharmacologie	<b>Dosages sanguins</b> Phénobarbital, paracétamol et acide (acétyl)salicylique, digoxine et éthanol <b>Dépistages</b> - urinaires de stupéfiants : amphétaminiques, cannabinoïdes, cocaïniques, opiacés - sanguins et/ou urinaires des benzodiazépines, des antidépresseurs tricycliques et de la méthadone	Intoxications aiguës Surdosages avec médicaments à marge thérapeutique étroite			

Domaine	Examens	EBMD*	Délai maximal Urgences absolues	Délai maximal Urgences relatives	Délai maximal Urgences organisationnelles	Urgences biologiques** (ou préanalytiques)
Toxicologie /pharmacologie	<b>Dosages sanguins</b> Phénobarbital, paracétamol et acide (acétyl)salicylique, digoxine et éthanol <b>Dépistages</b> Urinaires de stupéfiants : amphétaminiques, cannabinoïdes, cocaïniques, opiacés et de la méthadone Sanguins et/ou urinaires des benzodiazépines, des antidépresseurs tricycliques	Non	120 minutes	24 heures		Traitement rapide (180 minutes) et résultats différés

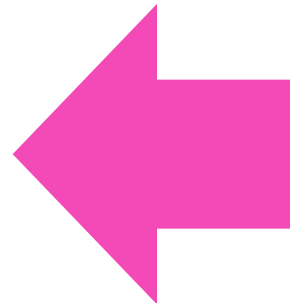
Domaine	Examens	Indications Urgences absolues	Indications Urgences relatives	Indications Urgences organisationnelles	Urgences biologiques** (ou préanalytiques)
Toxicologie /pharmacologie	Autres anticonvulsivants (acide valproïque, carbamazépine) Amikacine, gentamicine, vancomycine Lithium Criblage toxicologique Médicaments à visée neurologique : antidépresseurs non tricycliques, antipsychotiques, autres barbituriques... Médicaments à visée cardiologique : bêtabloquants, inhibiteurs calciques Chloroquine, hydroxy-chloroquine Tramadol Metformine Colchicine Certains éléments : Pb, Fe, Hg, Al Pesticides : mesure de l'activité des cholinestérases plasmatiques	Autres intoxications aiguës	Évolution clinique inexplicquée par l'anamnèse (défaillance cardio circulatoire, coma, convulsions, trou anionique) Adaptation posologique des antibiotiques à marge thérapeutique étroite	Adaptation de posologie des antibiotiques	

Domaine	Examens	EBMD*	Délai maximal Urgences absolues	Délai maximal Urgences relatives	Délai maximal Urgences organisationnelles	Urgences biologiques** (ou préanalytiques)
Toxicologie /pharmacologie	Autres anticonvulsivants (acide valproïque, carbamazépine) Amikacine, gentamicine, vancomycine Méthanol, éthylène-glycol Lithium Criblage toxicologique Médicaments à visée neurologique : antidépresseurs non tricycliques, antipsychotiques, autres barbituriques... Médicaments à visée cardiologique : bêtabloquants, inhibiteurs calciques Chloroquine, hydroxy-chloroquine Tramadol Metformine Colchicine Certains éléments : Pb, Fe, Hg, Al Pesticides : mesure de l'activité des cholinestérases plasmatiques	Non	3-4 h pour les méthodes automatisées ; 12 à 24 h pour les méthodes chromatographiques	24 heures		



Dépistages ?

Dosages ?



Question clinique

## Utilité clinique des paramètres de toxicologie, seuils d'appel

Paramètre et valeur	Utilité diagnostique	Utilité pronostique	Utilité antidotique
Digoxinémie > 2 µg/l			+
Methotrexate > 5µM à H48			+
Thiopental	+ >40 mg/l	+ < 10 mg/l	
Chloroquine (toute valeur)		+ < 3 mg/l 0% mortalité > 16 mg/l 60% mortalité	
Méthanol > 200 mg/l			+
Ethylène glycol > 500 mg/l			+
Lithium P/S > 2 mEq/l	+		
Paracétamol	+ (nomogramme)	+	+
Salicylés	+ (nomogramme)	+	
Méprobamate > 50 mg/l	+		
HbCO > 15%	+		
Méthémoglobinémie	+		+
Barbituriques	+ (intoxications rares)		
Stupéfiants chez l'enfant	+ (discussion sur la documentation par techniques chromatographiques)		

# Actualités sur les molécules historiques





## PRISE EN CHARGE DE L'INTOXICATION À L'ACÉTAMINOPHÈNE AUX ÉTATS-UNIS ET AU CANADA -UNE DÉCLARATION DE CONSENSUS (JAMA) V01

### PRÉSENTATION

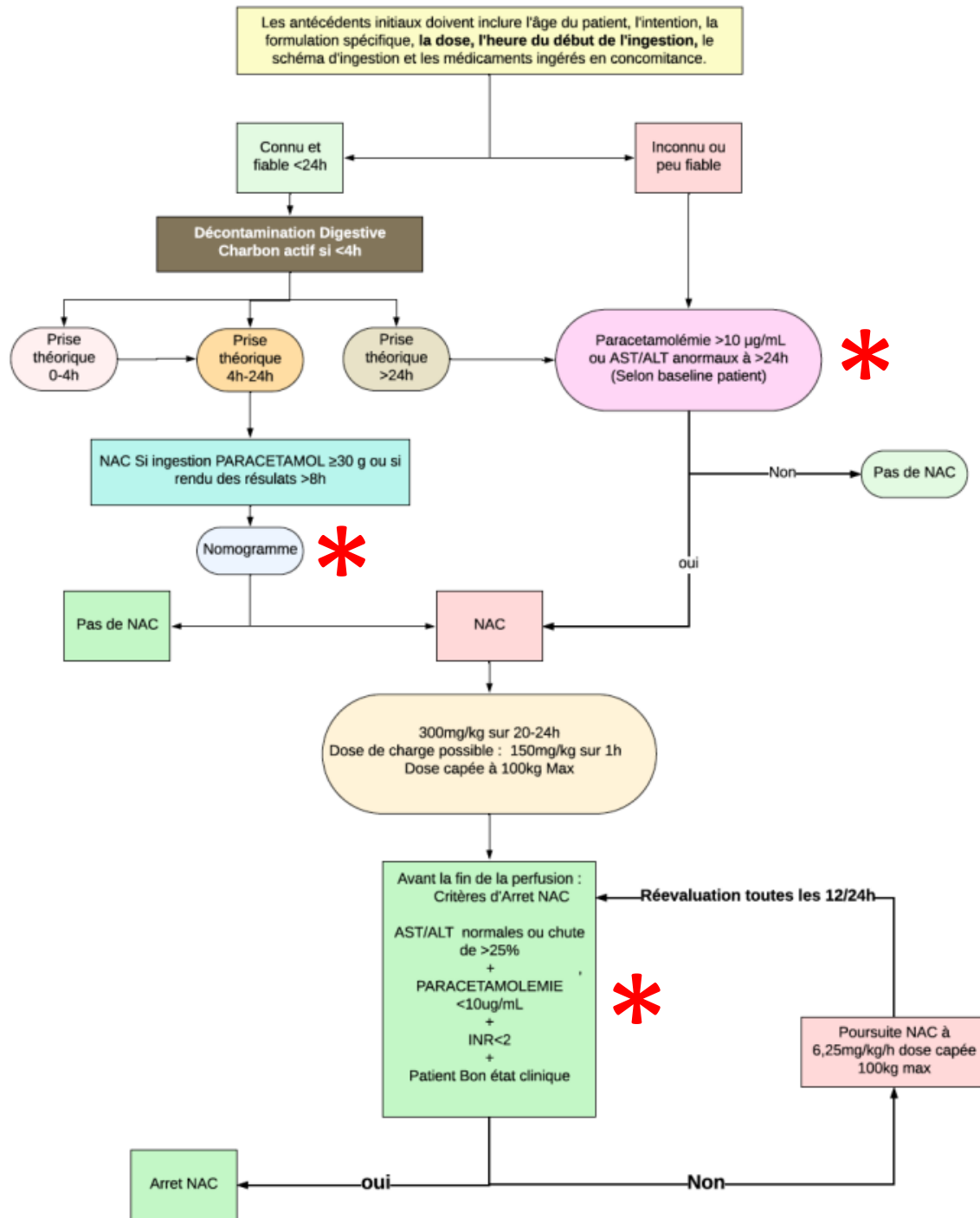
**Dart RC, Mullins ME, Matoushek T, et coll. Gestion de l'intoxication à l'acétaminophène aux États-Unis et au Canada : Déclaration de consensus. *JAMA Netw Open*. 2023;6(8):e2327739.**

**doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.27739**

L'empoisonnement à l'acétaminophène peut survenir comme une tentative d'automutilation ou la consommation accidentelle de doses répétées dans le traitement de la douleur ou de la fièvre. Les effets toxiques de l'acétaminophène sont caractérisés par des dommages hépatocellulaires, qui peuvent entraîner des lésions hépatiques aiguës, une insuffisance hépatique aiguë ou la mort. En 2021, les centres antipoison américains ont reçu plus de 80 000 cas impliquant un produit à base d'acétaminophène. [1](#) Le National Electronic Injury Surveillance System a estimé que 78 414 visites aux services d'urgence ont eu lieu chaque année aux États-Unis du 1er janvier 2006 au 31 décembre 2007 pour des surdoses de produits contenant de l'acétaminophène. [2](#) Au Canada, environ 4500 hospitalisations surviennent chaque année en raison d'une surdose d'acétaminophène. [3](#)

Des lignes directrices cliniques pour la prise en charge de l'intoxication à l'acétaminophène sont nécessaires. Au cours des 25 dernières années, on a assisté à de nombreux changements dans l'intoxication à l'acétaminophène, comme l'introduction de produits contenant de plus grandes quantités d'acétaminophène, de préparations à libération prolongée et de nouvelles combinaisons de médicaments d'acétaminophène avec des opioïdes ou d'autres ingrédients. La variation des soins semble provenir de la disponibilité différente des ressources, des nouvelles modalités de traitement, de la dotation en personnel des centres antipoison (PC) et des services d'urgence (SU), ainsi que du comportement des patients et d'autres spécialités médicales. Contrairement à d'autres pays, les États-Unis et le Canada n'ont pas élaboré de lignes directrices de pratique clinique faisant autorité pour l'empoisonnement à l'acétaminophène.

Nous avons créé un guide de pratique pour les PC et les urgences aux États-Unis et au Canada. Les membres du comité ont été choisis par les principales organisations de toxicologie clinique des États-Unis et du Canada : America's Poison Centers, l'American Academy of Clinical Toxicology, l'American College of Medical Toxicology et l'Association canadienne des centres antipoison.



\* Dosage

Hadjer Dellal et Jean-Jospeh Bendjilali-Sabiani  
Internes  
Service de Pharmacologie Médicale et Toxicologie  
CHU Montpellier

# Des kits encore perfectibles au sens des réactions croisées

Amphétamines : nombreuses réactions croisées hors stupéfiants

Benzodiazépines : z-drugs ? cibles sanguines et urinaires ?

Opiacés : oxycodone ?

Méthadone : EDDP ?

Buprénorphine : norbuprénorphine ?

Digoxine : fraction libre sous antidote ? oléandrine ?

...

Paris, le 25 novembre 2021

**Le ministre de l'Intérieur**  
**Le garde des Sceaux, ministre de la Justice**  
**Le ministre des Solidarités et de la Santé**

A

Pour attribution

Monsieur le préfet de police  
Mesdames et Messieurs les préfets de zone de défense et de sécurité, de région et de département  
(métropole et Outre-mer)  
Madame la préfète de police des Bouches-du-Rhône

Mesdames et Messieurs les procureurs généraux près les cours d'appel  
Madame la procureure de la République près le tribunal supérieur d'appel  
Mesdames et Messieurs les procureurs de la République près les tribunaux judiciaires  
Mesdames et Messieurs les directeurs généraux des agences régionales de santé

Pour information

Mesdames et Messieurs les premiers présidents des cours d'appel  
Monsieur le président du tribunal supérieur d'appel  
Mesdames et Messieurs les présidents des tribunaux judiciaires

**N° NOR :** JUSD2135042 C

**N° CIRCULAIRE :** CRIM-2021-13/E6 – 24.11.2021

**N/REF :** CRIM-BPJ N° 2021/0139/H8

**Titre :** Déploiement des dispositifs d'accueil et d'accompagnement des victimes de violences conjugales, intrafamiliales et/ou sexuelles au sein des établissements de santé.

## ÉTAPE 4: DEVENIR DES ÉLÉMENTS CONSERVATOIRES RECUEILLIS

### REMISE SUR RÉQUISITION DANS LE CADRE D'UNE PROCÉDURE JUDICIAIRE

Si par la suite, la victime formalise de quelque manière que ce soit sa volonté de déposer plainte ou de signaler les faits, les modalités diverses d'une procédure judiciaire sont applicables et notamment les dispositions prévues aux articles 6 et 7 du protocole.

En conséquence, le service d'enquête saisi s'engage à adresser au directeur de l'établissement de santé une réquisition judiciaire aux fins de remise :

- Du certificat médical initial et/ou des clichés photographiques (cas de figure a)
- Du rapport médico-légal et/ou des clichés photographiques et/ou des prélèvements effectués et conservés (cas de figure b)

La remise de prélèvements s'accompagne de la complétude d'un document de remise [annexe 5] qui est conservé avec une copie de la réquisition judiciaire dans le dossier.

Ces derniers sont par la suite exploités directement sur réquisitions ou sur ordonnance de commission d'expert et/ou font l'objet d'un placement sous scellés avec, le cas échéant, une demande de conservation au sein de l'établissement de santé.

### EXPIRATION DU DÉLAI DE 3 ANS

À l'issue du délai maximal de trois ans et en l'absence de réquisition aux fins de remise, l'ensemble des prélèvements est détruit.

Le certificat médical initial ou le rapport médico-légal, conservé sous format dématérialisé, peut être conservé dans le dossier.



# Choix de la matrice d'investigation

# Le GHB, fléau des soirées montpelliéraines

Sumommé « la drogue du violeur », le GHB semble revenir en force à Montpellier. Témoignage de jeunes victimes de cette drogue et décryptage pour comprendre la gravité du phénomène.

Dossier réalisé par Pierre Gianelli, Thomas Valognes et Héliène Amiraux

« La drogue GHB tourne beaucoup en ce moment sur Montpellier. Plusieurs situations à nous et à nos voisins en soirée. » Depuis quelques jours, ce message passe par le collectif Neos Femmes 33 tirant en boucle sur les réseaux sociaux. Un message de prévention face à une drogue qui fait des ravages lors des soirées montpelliéraines.

« C'était le chaos total »  
Le GHB est une drogue douce et inodore. Impossible, donc, de détecter une présence de ce produit dans son verre. D'abord surprise, lors d'une soirée privée réunissant environ cinquante personnes, Mélanie a été droguée. « Il était 22h à 20 heures. J'ai posé mon verre pour aller danser ». C'est possiblement à ce moment qu'une personne a versé la substance dans sa boisson. « Quelques minutes après avoir bu à nouveau dans mon verre, j'ai commencé à aller très mal. »

Décidant alors de partir de la soirée, cette mère de famille de 41 ans raconte : « Je plus avoir de souvenirs ensuite ». Quelques flashs restent, notamment, « à un moment où je me trouvais au Coran, assise et qu'une personne est venue m'embrasser pour me proposer de me reconqu岸ner ». Plus black-out total jusqu'au lendemain. « En me réveillant, c'était le chaos total. J'ai eu l'impression d'avoir fait une beuverie de 80L. » Impossible de savoir pourquoi Mélanie a eu du GHB dans son verre. Est-ce dans le but de l'agresser sexuellement ? Ou bien juste pour observer son comportement sous drogue ? Quel qu'il en soit un événement de la sorte traumatisant.

Des séquelles à long terme  
Mélanie a été victime du GHB il y a dix ans dans une célèbre boîte gay montpelliéraine. « Après avoir pris un verre, j'ai rapidement eu fièvre. Le black-out est allé très rapidement. Mon dernier souvenir est un gros qui me serrait ». Non réveillé à domicile et la durée de sa première amnésie. Mélanie raconte se réveiller, entouré de

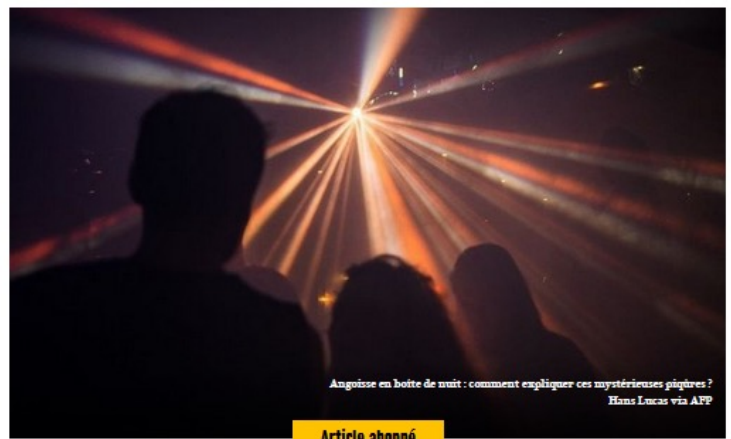


Laisser son verre sans surveillance peut mener à des conséquences dramatiques.

Bars et boîtes de nuit, lieux pris d'assaut par le GHB  
VIGILANCE À la demande de plusieurs BDE (bureau des étudiants), l'association Avenir Santé va distribuer des « rigoles de verre ». À l'aide d'un partenariat avec la municipalité. Cette collantité qui s'abat lors des soirées étudiantes montpelliéraines est recensée dans certains établissements de la capitale héraultaise. Parmi eux, le Rocktopo accueille une jeune femme agitée, potentiellement ée droguée au GHB. Il y a plus de deux semaines, Stéphane Al-Malak, co-gérant de ce monument de la vie nocturne et musicale, déclare « accroché la vigilance après des soirées et de la sécurité tout en renforçant la surveillance ». Dans un certain bar au cœur de la vie étudiante, des signalements ont été recueillis. En étroite collaboration avec la police, la direction de cet établissement a « doublé la surveillance après des soirées et

vingt personnes, dans le noir, dont un en train de lui pratiquer une fellation. Tout baveux mal après plusieurs black-out, l'homme âgé aujourd'hui de 31 ans arrivera à s'échapper. « Je n'avais plus de force et je ne pouvais plus parler. » Pendant cinq ans, Mélanie n'en parle pas. « C'est difficile, en tant que femme, d'insister que l'on a été agressé sexuellement. » Doucement, pourtant, elle revient dans l'actualité. « J'ai aussi subi beaucoup de relations. Je me souviens pour quoi sur le moment, mais maintenant je sais que c'est par rapport à ce jour de 2011. Encore maintenant, il est impossible qu'une personne se souvienne, donc l'oublier, lorsqu'il fait soir par exemple. » Après un long chemin pour mettre des mots sur ses maux, la jeune comprend qu'il a besoin d'aide. « C'est très compliqué de trouver un professionnel qui pourra nous aider de ce sujet. Discuter aujourd'hui, je n'aurais pas à trouver le thérapeute qui m'accompagnera pour avancer. »

taplé les agents de sécurité déployés sur le site ». Le renforcement des mesures de surveillance et de sécurité témoigne bien de la « recrudescence de cette drogue au sein du monde de la nuit, surtout après une large absence des bars et des boîtes de nuit », souligne la direction de ce bar, situé sur les rives du Lez. Concernant la prévention, l'établissement a d'ores et déjà mis à disposition des cap condoms. Quant au Rocktopo, la mise en place d'affiches sensibilisatrices et de « présoffres pour verre » est envisagée. Un autre bar, implanté non loin de Port Marianne, aurait lui aussi porté plainte auprès des autorités compétentes. « Dans le monde de la nuit, il y a du GHB, c'est indéniable, mais le nouveau phénomène est de mélanger des somnifères à l'alcool », avertit Yann Bessou, juriste et spécialiste du droit de la drogue.



Angoisse en boîte de nuit : comment expliquer ces mystérieuses piqûres ?  
Hans Lucas via AFP

Article abonné

Enquête

## ■ Piqûres en boîte de nuit : une énigme judiciaire entre angoisses et rumeurs

Par Gabriel Thierry

Publié le 06/05/2022 à 11:38

# GHB : toxicocinétique

Demi-vie moyenne de 30 min :

Disparition dans le sang en 6h

Disparition dans l'urine en 12h

Existence d'une production physiologique

Possible formation *in vitro* : conservateur + congélation

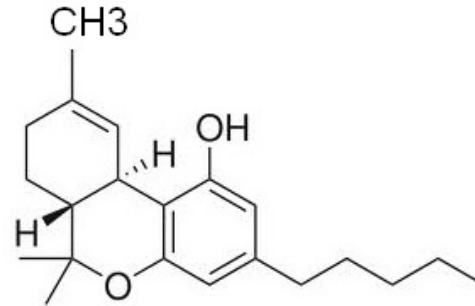
➔ Interprétation doit tenir compte de ces 3 facteurs

# Cannabis chez l'enfant

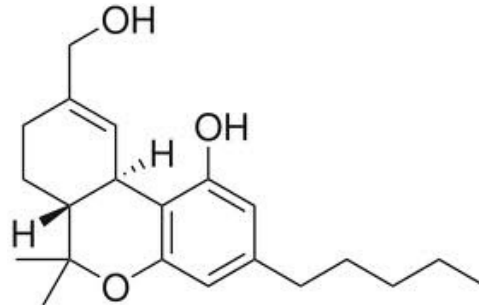
Dépistage urinaire positif → confirmation

Quelle matrice de confirmation ?

- Urinaire = écarter le faux positif
- **Sanguine = préciser la consommation**
- Cheveux = danger

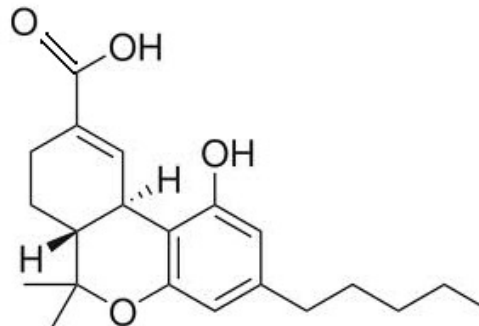


– THC psychoactif



– Métabolite 1 = 11-OH-THC psychoactif

11-OH-THC > THC → voie orale



– Métabolite 2 = **THC-COOH** inactif,  
détecté le plus longtemps  
**accumulation**

THC-COOH > 50 ng/ml = chronique

Marqueurs biochimiques alternatifs ?



Cyanures : lactates

CLINICAL INVESTIGATIONS

### Value of lactic acidosis in the assessment of the severity of acute cyanide poisoning

Baud, Frédéric J. MD; Borron, Stephen W. MD, MS; Mégarbane, Bruno MD; Trout, Hervé PharmD, PhD; Lapostolle, Frédéric MD; Vicaud, Eric MD, PhD; Debray, Marcel PhD; Bismuth, Chantal MD

Author Information ☺


*Critical Care Medicine* 30(9):p 2044-2050, September 2002.






pH. During the course of cyanide poisonings, a plasma lactate concentration of  $\geq 72$  mg/d/L (8 mmol/L) was sensitive (94%) and moderately specific (70%) for a toxic blood cyanide concentration ( $\geq 1.0$  mg/L). The specificity was substantially improved in patients not receiving catecholamines (85%).







Metformine : lactates

Publié le 24/05/2023

#### Acidose lactique et metformine : un risque évitable



Nous alertons les professionnels de santé et les patients sur le risque d'acidose lactique avec la metformine, en particulier chez les patients avec une fonction rénale dégradée, une maladie cardio-respiratoire ou un sepsis (infection grave).

L'acidose lactique est un effet indésirable connu de la metformine. Elle peut conduire au décès en cas de prise en charge trop tardive. Nous rappelons les situations susceptibles de favoriser son apparition et les signes qui doivent conduire à consulter en urgence un médecin.

La metformine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2. Elle est éliminée par le rein. **Le risque d'acidose lactique augmente en cas de dégradation de la fonction rénale.**

Poppers : MetHb

Solvants : trou osmolaire, trou anionique, cristaux...

# Problématique du dosage de l'éthylène glycol



## Recommandations cliniques

- Examens à réaliser en urgence absolue (< 1 h)
- Antidote → recherche “aggressively”
- Traitement avec suivi cinétique, seuil fomepizole 200 mg/l (100-300 mg/l)

### ORIGINAL ARTICLES

#### Toxicological Emergencies

Azharuddin, Syed MBBS; Ogbebor, Osakpolor MD, MPH, MRCP (UK); Shuster, Mareena PharmD, BCCCP; Smith, Bridget RN; Arshad, Hammad MD; Cheema, Tariq MD

[Author Information](#)

*Critical Care Nursing Quarterly* 46(1):p 82-99, January/March 2023. | DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000439



Toxicologie Analytique et Clinique  
Volume 33, Issue 1, March 2021, Page 39



P14

Fomépizole: quel schéma thérapeutique recommander? (Hors dialyse)

[N. Paret](#)<sup>1</sup>, [G. Grenet](#)<sup>1</sup>, [K. Nguyen](#)<sup>2</sup>, [T. Vial](#)<sup>1</sup>, [A.-M. Patat](#)<sup>1</sup>

### Synthèse

*Ann Biol Clin* 2016 ; 74 (2) : 130-66

#### Recommandations de la SFBC sur la biologie d'urgence

[SFBC guidelines on critical care testing](#)

ANNALES DE  
BIOLOGIE  
CLINIQUE

## Moyens techniques contraints

- Technique chromatographique non automatisée
- Regroupement des disciplines sur des plateaux mutualisés, techniciens polyvalents
- Réforme de l'internat
- Recours = biologiste pharmacologue-toxicologue d'astreinte

## Critères de

- ✓ justification du dosage ?
- ✓ réalisation en urgence ?

# Méthodologie

## Inclusion :

Etude rétrospective monocentrique CHU Montpellier du 01/01/2015 au 31/12/2022, patients vivants

## Paramètres recueillis :

- Concentration plasmatique en éthylène glycol (GC-FID, LOQ 30 mg/l) admission et suivi
- Trou anionique (TA) =  $[Na] + [K] - ([Cl] + [HCO_3])$
- Trou osmolaire (TO) = osmolalité mesurée –  $\{(1,86 \times [Na] + [Glucose] + [urée]) / 0,93\}$  (hors autre solvant)
- Concentration en méthanol (GC-FID, LOQ 20 mg/L), éthanol (enzymologie, LOQ 0,1 g/L), salicylés (C/E, LOQ 50 mg/L)
- TLA = trou lactique analytique = Lactates méthode gaz du sang (oxydase) - Lactates (déshydrogénase)
- pH sanguin (gaz du sang)

# Méthodologie

## Application rétrospective d'un critère diagnostique bibliographique

- TA > 20 mM
- TO > 10 et 20 mOsmol/kg
- Indépendant et combiné
- TLA > 2



Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation

2019

ISSN: 0036-5513 (Print) 1502-7686 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/iclb20>



## Reference values for osmolal gap in healthy subjects and in medical inpatients

Helene Skaaland, Anne Cecilie K. Larstorp, Morten Lindberg & Dag Jacobsen

Novel diagnostic procedure

CASE REPORT

## Lactate gap as a tool in identifying ethylene glycol poisoning

A S Sagar,<sup>1</sup> Carlos A Jimenez,<sup>2</sup> Brandy J Mckelvy<sup>1</sup>

Sagar AS, et al. *BMJ Case Rep* 2018. doi:10.1136/bcr-2018-224243

European Journal of Clinical Nutrition (2020) 74:83–86  
<https://doi.org/10.1038/s41430-020-0685-5>

CASE REPORT

## Anion-gap metabolic acidemia: case-based analyses

Julian L. Seifter<sup>1</sup>

BMJ

# Résultats

299 prescriptions

- 95 refus biologiste

204 dosages EG (68%)

7 dosages positifs (3,4%)

[30 – 1015 mg/L]  
3 cas > 200 mg/L

Aucune intoxication mixte

19 cas avec TA et TO (9,3%)

Paramètre	Fréquence de prescription (%)
Méthanol	62
TA	54
pH	50
Ethanol	42
Salicylés	38
TO	25
Lactates	18

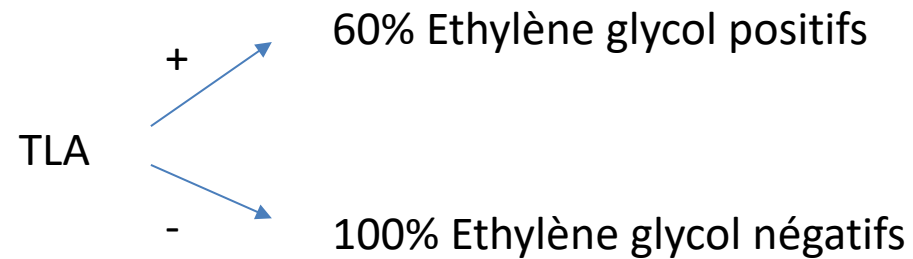
# Résultats

Seuil TA > 20 : 2 FAUX NEGATIFS dont 1 > seuil antidotique

**Seuil TO > 20 : 3 FAUX NEGATIFS tous < seuil antidotique, réduction 1/4 dosages**

**Seuil TO > 10 : 0 FAUX NEGATIF, réduction 1/2 dosages**

Seuil TO + TA : aucun gain sensibilité / spécificité



pH < 7,35 → 4/7 cas positifs, dont 2/3 cas > seuil antidotique

# DISCUSSION : quelques rappels toxicologiques

- Dose toxique : 0,1 ml/kg (antigel, liquide refroidissement)
- Début effets : > 30 minutes **Temps du trou osmolaire... et de l'antidote**  
latence/ivresse/signes digestifs/dépression centrale
- Survenue de l'acidose 2 à 72h **Temps de l'acidose**
- Insuffisance rénale 24-72h
- Evolution : convulsion, tubulopathie anurique, œdème cérébral, troubles hémodynamiques et OAP, décès
- Prise en charge : fomépizole/éthanol, hémodialyse (demi-vie 4h X2-4 par fomépizole)



Sagar AS, et al. *BMJ Case Rep* 2018. doi:10.1136/bcr-2018-224243

## Bilan toxiques « osmolaires »

- Méthanol
- Ethanol
- Isopropanol/Acétone
- Ethylène glycol

## Bilan toxique d'acidose

- Salicylés
- Ethylène glycol
- Méthanol
- Metformine, cyanures (lactates)

# DISCUSSION : recours au trou anionique

European Journal of Clinical Nutrition (2020) 74:83–86  
<https://doi.org/10.1038/s41430-020-0685-5>

## CASE REPORT

### Anion-gap metabolic acidemia: case-based analyses

Julian L. Seifter<sup>1</sup>

- Nombreuses situations, phase tardive des intoxications
- TA > 20 mM
- $\Delta$  anion gap /  $\Delta$  HCO<sub>3</sub>

Seuil TA > 20 : 2 FAUX NEGATIFS dont 1 > seuil antidotique

#### Toxiques

- Salicylés
- Ethylène glycol
- Méthanol

#### Autres

- Acidurie propionique
- Acidocétose alcoolique
- Acidose lactique tumorale
- 5-oxoprolinurie
- Acidose D-Lactique

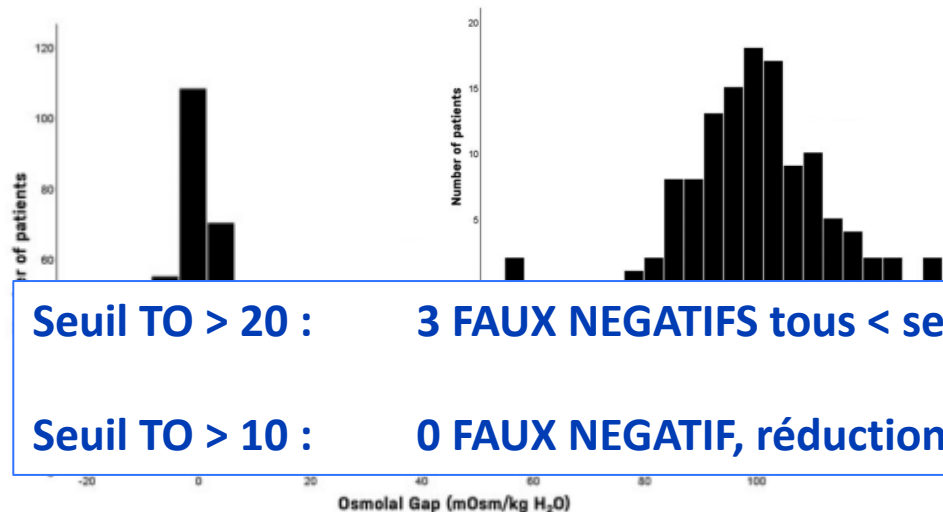


# DISCUSSION : recours au trou osmotique

Seuil > 5 ou > 10 mOsmol/kg ?

- Sensibilité 96 → 91%
- Spécificité 56 → 79%

Lepeytre F, Ghannoum M, Ammann H, et al. Formulas for calculated osmolarity and osmolal gap: a study of diagnostic accuracy. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(3):347–356.



**Seuil TO > 20 : 3 FAUX NEGATIFS tous < seuil antidotique, réduction 1/4 dosages**

**Seuil TO > 10 : 0 FAUX NEGATIF, réduction 1/2 dosages**



Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation

2019

ISSN: 0036-5513 (Print) 1502-7686 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/iclb20>



Reference values for osmolal gap in healthy subjects and in medical inpatients

Helene Skaaland, Anne Cecilie K. Larstorp, Morten Lindberg & Dag Jacobsen

- Référence fixée à -6 – +5 mOsmol/kg
- Suspicion intoxication si > 20 mOsmol/kg
- Après élimination de l'éthanol
- Sans exclure administration face au contexte

Table 1. Osmolal contribution and molecular weight for different agents (modified table) [9].

	Molecular weight (g/mol)
	32
	46
	58
	60
	62
Ethylene glycol	17
* May be present in ketoacidosis and isopropanol intoxication (metabolite).	

Figure 2. Osmolal gap measured in 285 medical inpatients at Oslo University Hospital.

# DISCUSSION : utilisation du trou lactique analytique

## P20 Intoxication à l'éthylène-glycol et interférence sur le dosage des lactates : piège ou aide ?



A. Barrot<sup>1,\*</sup>, L. Glady<sup>2</sup>, A.-M. Gutbub<sup>3</sup>, C. Elong<sup>1</sup>, F. Mathiaux<sup>1</sup>, J.-L. Boehrer<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire, service de biochimie, hôpitaux civils de Colmar, France

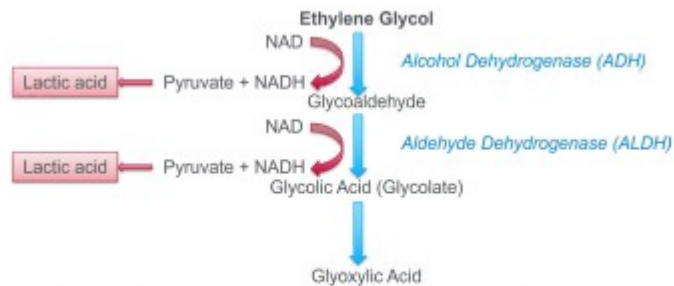
<sup>2</sup> Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, hôpital de Haute-pierre, CHRU Strasbourg, France

<sup>3</sup> Service de réanimation médicale, hôpitaux civils de Colmar, France

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : amandine.barrot@ch-colmar.fr (A. Barrot)

**Objectif** Présenter un cas illustrant la difficulté de gestion du traitement d'une intoxication par éthylène-glycol (EG) en l'absence de dosage spécifique disponible en urgence, et discuter de la place de l'interférence observée avec certaines méthodes de dosage des lactates sanguins dans ce contexte.



**Figure 3** Mechanism of lactic acid formation in ethylene glycol poisoning. NAD, nicotinamide adenine dinucleotide; NADH, nicotinamide adenine dinucleotide hydride.

Tableau 1

Date et heure de prélèvement	Résultat du dosage des lactates (mmol/L)		
	ABL 825 Radiometer (Lactate oxydase) N : 0,5–1,6 mmol/L	Cobas c6000 Roche (Lactate oxydase) N : 0,5–2,2 mmol/L	Dimension Vista Siemens (Lactate déshydrogénase) N : 0,4–2 mmol/L
27/07/2016–16 h 00	> 30	11,40	3,12
28/07/2016–02 h 00 (arrêt dialyse)	6,4	4,10	2,13
28/07/2016–07 h 00	3,9	2,95	2,35

**Déclaration de liens d'intérêts** Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

**Référence**

[1] Tintu A, et al. Interference of ethylene-glycol with l-lactate measurement is assay-dependent. *Ann Clin Biochem* 2013;50:70–2.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.toxac.2017.03.082>



## Toxicologie Analytique et Clinique

Volume 29, Issue 2, Supplement, May 2017, Page S58

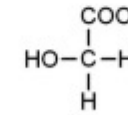
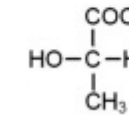


### Laboratory methods for measuring lactic acid

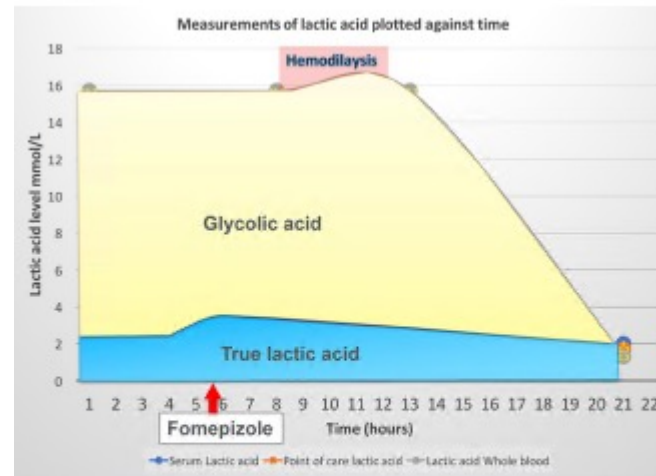
Lactate oxidase based system



Lactate dehydrogenase based system



Sagar AS, et al. *BMJ Case Rep* 2018. doi:10.1136/bcr-2018-224243



**Figure 5** Serum lactic acid measurements reflecting the true lactic acid, and the point-of-care lactic acid measurements reflecting the spuriously elevated lactic acid due to glycolic acid.

- Formation d'acide lactique réelle mais faible (<5)
- Bien connaître la méthode

60% Ethylène glycol positifs ont un TLA >2

# Conclusion

- ❑ Limite : étude rétrospective monocentrique, accès au délai post-ingestion non systématiquement identifiable
- ❑ **TO > 20 : intoxications supérieures au seuil antidotique, 24/24**
- ❑ **20 > TO > 10 : phase diagnostique *a posteriori*, report au lendemain, visée étiologique**
- ❑ pH et TLA : inconstants en phase précoce = phase optimale de l'antidote
- ❑ TA > 20 : non spécifique
- ❑ Sous utilisation des critères diagnostiques biochimiques, mobilisation à tort ressources humaines (> 96% négatifs)
- ❑ Extrapolation au méthanol ? Pouvoir osmotique double
- ❑ Intoxication seniorisée

# Attention aux co-intoxications

*Homme de 71 ans*

*Diabétique de type 2 (metformine), HTA, épilepsie et syndrome Parkinsonien.*

*Double prise de traitement ce jour et ingestion accidentelle de liquide de refroidissement (quelques gorgées)*

*Acidose métabolique, hyperglycémie, ralentissement idéo-moteur*

pH 7,24

Acide lactique 13,9 mM

TA 27 mM

TO non fait

.... Ethylène glycol 719 mg/L

# Evolution du spectre des molécules toxiques

## L'ANSM classe l'hexahydrocannabinol (HHC) et deux de ses dérivés sur la liste des stupéfiants

### Décision du 20/07/2023 portant modification de la liste des substances psychotropes

La directrice générale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L.5132-1, L.5132-7, L.5132-8, L.5432-1, R.5132-88 et suivants ;

Vu l'arrêté du 22 février 1990 modifié fixant la liste des substances psychotropes ;

décide

#### Article 1

La liste mentionnée à l'article L. 5132-7 du code de la santé publique est fixée en conformité avec les annexes de l'arrêté du 22 février 1990 susvisé, sous réserve des modifications introduites par la présente décision.

#### Article 2

A la troisième partie de l'arrêté du 22 février 1990 susvisé fixant la liste des substances psychotropes, est ajouté le mot suivant :

Rémimazolam.

#### Article 3

La présente décision est publiée sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Fait le 20 juillet 2023

Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL  
Directrice générale

### Décision du 20/07/2023 portant modification de la liste des substances classées comme stupéfiants

La directrice générale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,

Vu les décisions 66/1, 66/2, 66/3, 66/4, 66/5, 66/6 et 66/7 de la Commission des stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies du 17 mai 2023 lors de sa soixante-sixième session ;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L.5132-1, L.5132-7, L.5132-8, L.5432-1, R.5132-27 et suivants ;

Vu le code pénal, notamment les articles 222-34 à 222-43 ;

Vu l'arrêté du 22 février 1990 modifié fixant la liste des substances classées comme stupéfiants ;

décide

#### Article 1

La liste mentionnée à l'article L. 5132-7 du code de la santé publique est fixée en conformité avec les annexes de l'arrêté du 22 février 1990 susvisé, sous réserve des modifications introduites par la présente décision.

#### Article 2

A l'annexe I de l'arrêté du 22 février 1990 susvisé fixant la liste des substances classées comme stupéfiants, sont ajoutés les mots suivants :

2-méthyl-AP-237

Etazène

Etonitazépène

Protonitazène.

#### Article 3

A l'annexe III de l'arrêté du 22 février 1990 susvisé fixant la liste des substances classées comme stupéfiants, sont ajoutés les mots suivants :

ADB-Butinaca

Alpha-PiHP

3-méthylméthcathinone.

#### Article 4

A l'annexe IV de l'arrêté du 22 février 1990 susvisé fixant la liste des substances classées comme stupéfiants, les mots suivants sont supprimés :

ADB-Butinaca

alpha-PiHP

3-méthylméthcathinone.

# Nouvelles drogues de synthèse ou NPS, Bath salts, Spices, Legal highs ...

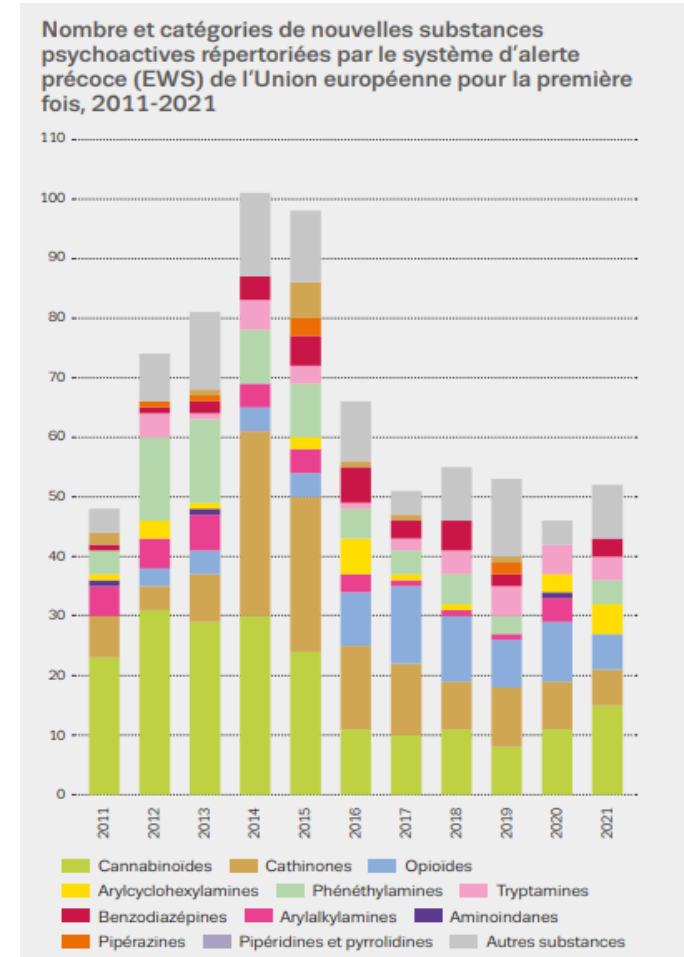
## Double objectif des drug designers :

- Accroître l'offre pour un public demandeur : expérimentations (psychonautes), « festival », chemsex
- Détourner la répression judiciaire : hors liste des stupéfiants

Facilitation de diffusion : accessible, peu coûteux, détection difficile

## Difficultés de détection :

- Délai d'obtention des étalons commerciaux
- Démultiplication intense des substances
- Faibles concentrations biologiques
- Cinétique, métabolisme → fenêtre, matrice et composé cibles



Stabilisation des décès NPS, majoritairement représentés par la 3-MMC

- 4 NPS notifiés pour la première fois
    - 4-CMC (4-chlorométhylcathinone)
    - MDPHP (3,4-Methylenedioxy- $\alpha$ -pyrrolidinohexiophenone)
    - MDMB-4en-PINACA
    - ethcathinone
- } Décès directs  
} Décès indirects

Source : Enquête DRAMES ANSM, données 2021

**Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste  
des substances classées comme stupéfiants** (dernière mise à jour du 20/07/2023)

Liste positive actant l'existant...

-FUBIMINA (ou BIM-2201 ou BZ-2201 ou FTHJ) ou 1-(5-fluoropentyl)-1H-benzo [d] imidazol-2-yl) (naphthalen-1-yl) methanone ;

-JTE-7-31 ou 2-[2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]-5-methoxy-4-(pentylamino)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one ;

-WIN 55,212-2 ou (R)-(+)-[2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl) pyrrolo [1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]-1-naphthalenylmethanone.

Ainsi que toute molécule appartenant à la famille des :

-Indol-3-yl methanone

... mais aussi position prospective

-avec un substitut sur l'azote du noyau indole de type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, methyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;

-avec un groupement (par ailleurs substitué ou non), sur le carbone du pont méthanone de type naphtyl, benzyl, phényl, cyclopropyl, adamantyl.

Notamment :

JWH-007 ou 1-pentyl-2-méthyl-3-(1-naphthoyl) indole ;

JWH-015 ou (2-méthyl-1-propylindol-3-yl)-naphthalen-1-ylméthanone ou 1-propyl-2-méthyl-3-(1-naphthoyl) indole ;

JWH-018 ou 1-pentyl-3-(1-naphthoyl) indole ou 2- naphthalènyl (1- pentyl- 1H- indol- 3- yl)- méthanone ;





# Enjeux majeurs de biologie médicale

## Scientifiques

### Recommandations de la SFTA pour la réalisation des analyses toxicologiques impliquant des NPS – version 2021

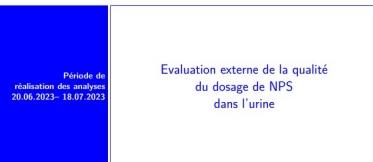
*SFTA guidelines for the achievement of toxicological analyzes involving NPS – 2021 version*

Mots clés : recommandations, décès, abus, nouveaux produits de synthèse, analyse toxicologique, SFTA  
Keywords: guidelines, deaths, abuse, new psychoactive substances, toxicological analysis, SFTA

## Analytiques



Société Française de Toxicologie Analytique  
SFTA



Ce 1<sup>er</sup> EEQ de l'année pour la recherche de NPS dans l'urine contenait 5 molécules : DMT, X-FMA, JWH-210, Isopropylphenidate et MDMA en PINACA.

Comme l'année dernière, sur les 38 laboratoires inscrits, 32 ont participé à cet EEQ, confirmant l'intérêt porté à l'identification des NPS. Comme nous l'avons annoncé les années précédentes, nous avons opté pour un traitement uniquement qualitatif. En effet, l'absence ou le faible nombre de données qualitatives ne nous permet pas de traiter les données.

Cette année, un grand nombre de laboratoires ont détecté les NPS (entre 15 et 25 laboratoires en fonction des molécules). Ces résultats très encourageants s'expliquent très probablement par l'acquisition de la technologie de haute résolution dans nos laboratoires.

## Médico-économiques

> Ann Biol Clin (Paris). 2022 Jul 1;80(4):369-384. doi: 10.1684/abc.2022.1744.

### [Urine toxicological screening method using an immunoenzymatic assay based on a biochip array technology: comparative study with immunochromatography and Liquid chromatography–mass spectrometry]

[Article in French]

David Metsu<sup>1</sup>, Malika Nouhaud<sup>1 2</sup>, Souleiman El-Balkhi<sup>3 4</sup>, Michel Lavit<sup>5</sup>, Hélène Paillard<sup>6</sup>, Pierre Berthomès<sup>7</sup>, Chantal Martinez<sup>8</sup>, Nathalie Gicquel-Bordelongue<sup>8</sup>, Benjamin Blonstein<sup>9</sup>, Julien Latier<sup>9</sup>, Sabine Billoré<sup>1 2</sup>, Claire Chassagne<sup>10</sup>, Thomas Lanot<sup>5</sup>, Frédéric Février<sup>1</sup>

LC-HRMS/MS

# Nombreuses classes pharmacologiques concernées

## Cannabinoïdes de synthèse :

### Pharmacologie :

Puissants agonistes R-CB1 et 2  
Métabolisation intense (actifs)  
Conjugués urinaires

### Effets recherchés :

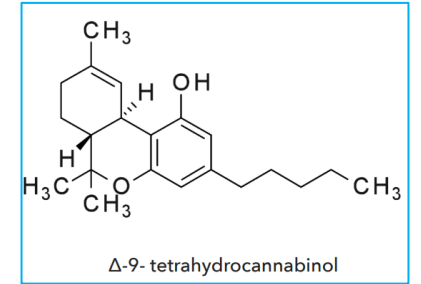
Stimulation et sédation simultanées

### Risques :

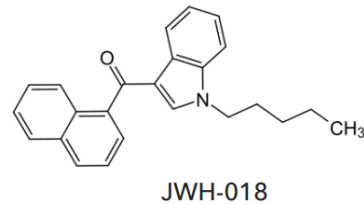
Psychoses et tachycardie  
Chronique

### Détection :

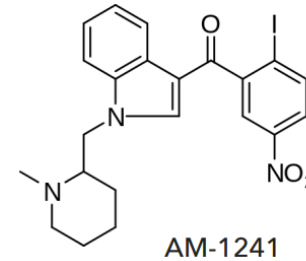
# ng/ml  
IE+/-chL : plusieurs Ac  
LC-MSMS si étalon  
LC-HRMS/MS si sensible  
72h (urine hydrolysée)



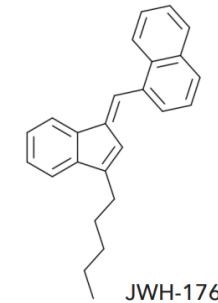
#### ▶ NAPHTOYLINDOLES



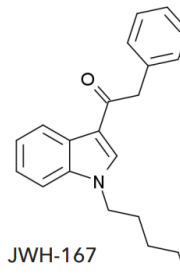
#### ▶ BENZOYLINDOLES



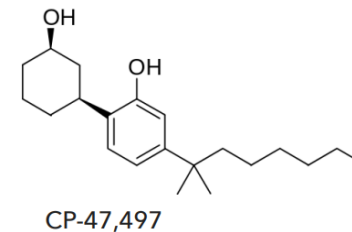
#### ▶ NAPHTHYLMETHYLINDENES



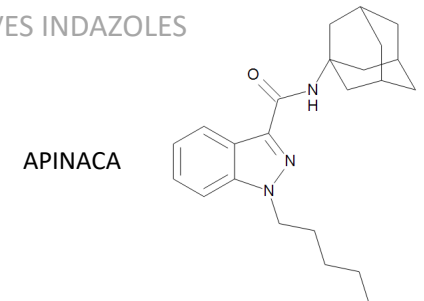
#### ▶ PHENYLACETYLINDOLES



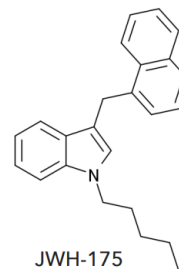
#### ▶ CYCLOHEXYLPHENOLS



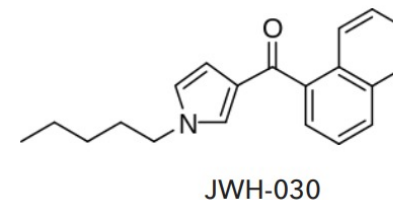
#### ▶ DERIVES INDAZOLES



#### ▶ NAPHTHYLMETHYLINDOLES



#### ▶ NAPHTOYLPYRROLES



- ▶ JWH : John W. Huffman
- ▶ AM : Alexandros Makriyannis
- ▶ HU : Hebraic University of Jerusalem
- ▶ CP : Pfizer
- ▶ APINACA : groupe japonais (indazole)

# Nombreuses classes pharmacologiques concernées

## Cathinones :

### Pharmacologie :

Inh. non sélectifs transp.

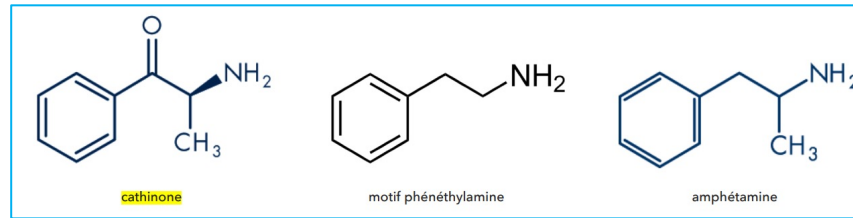
monoamines :

Noradrénaline, Dopamine

+/- Sérotonine,

Métabolisation intense

Élimination urinaire



*Catha edulis*, Celastraceae  
« *Khat* »

### Effets recherchés :

Excitation, entactogène, hallucinations

### Risques :

Syndrome sérotoninergique

Psychoses, décès

### Détection :

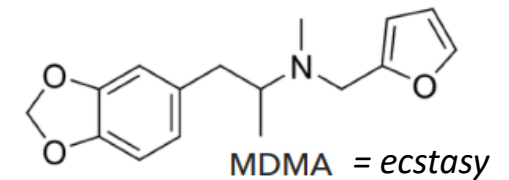
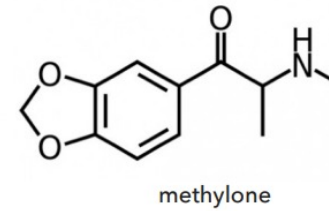
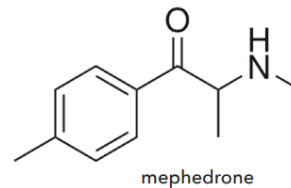
# µg/ml

IA+/-chL : plusieurs Ac

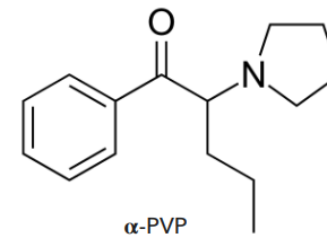
LC-MSMS si étalon

LC-HRMS/MS

## Sérotonine



## Pyrovalérones



# Nombreuses classes pharmacologiques concernées

## NBOMe

Pharmacologie :

Agonistes 5HT<sub>2A</sub>

Métabolisation intense

Élimination urinaire

Effets recherchés :

Hallucinogènes

Risques :

Hallucinations > 24h

Psychoses, défaillances polyviscérales, décès

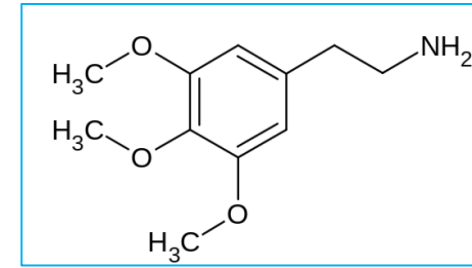
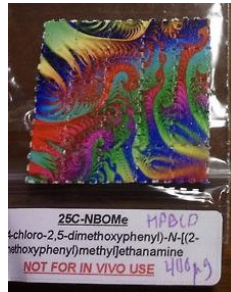
Détection :

< ng/ml

IA : indisponible

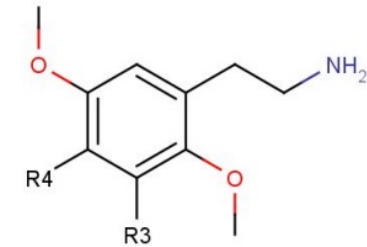
LC-MSMS si étalon

LC-HRMS/MS si sensible

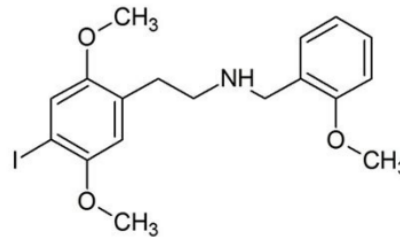


PEYOTL

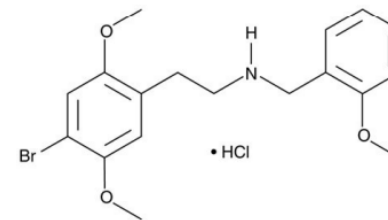
*Lophophora williamsii*, Cactaceae



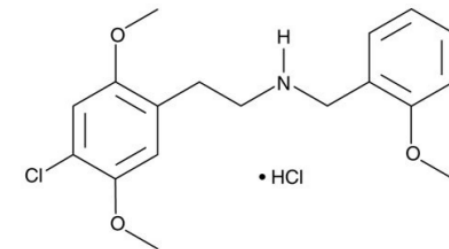
2C-phenethylamine



25I-NBOMe



25B-NBOMe



25C-NBOMe

NB : dérivés de la kétamine dissociative

# Nombreuses classes pharmacologiques concernées

## Opiïdes :

### Pharmacologie :

Agonistes récepteurs  $\mu$   
 Métabolisation limitée  
 Elimination +/- urinaire

### Effets recherchés :

Extase  
 Course à la puissance

### Risques :

Dépression respiratoire, décès  
 Dépendance

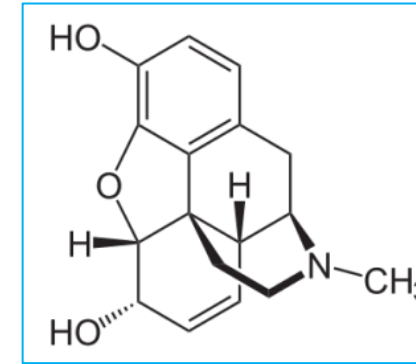
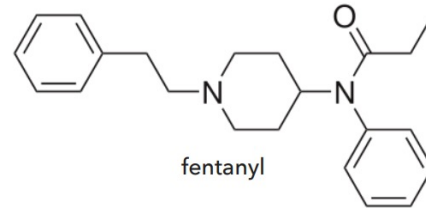
### Détection :

# qq ng/ml

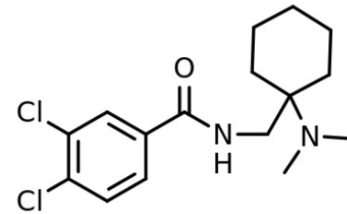
IA : limitée aux opioïdes thérapeutiques

LC-MSMS si étalon, métabolite

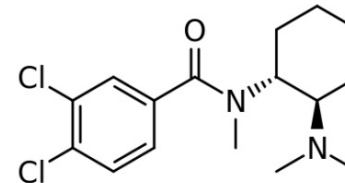
LC-HRMS/MS si sensible



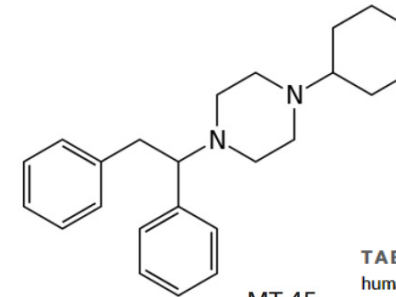
*Papaver somniferum, papaveraceae*



AH-7921



U-47700



MT-45

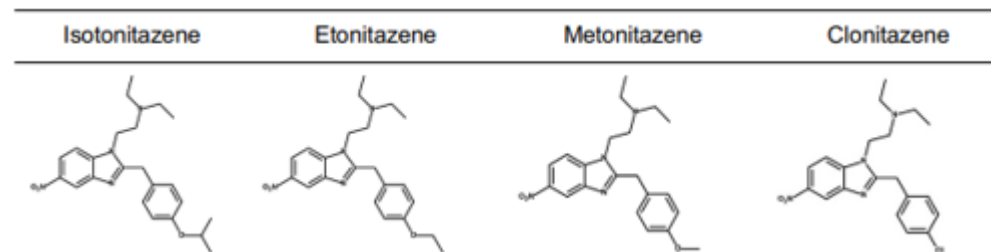


TABLE 2 Agonistic activity of nitazenes and isonitazenes at the human  $\mu$ -opioid receptor

Compound	EC <sub>50</sub> (nM)
Metonitazene (MetN)	1.7 ± 0.65
Iso-metonitazene (iso-MetN)	59 ± 23
Etonitazene (EtN)	0.22 ± 0.052
Iso-etonitazene (iso-EtN)	4.8 ± 1.0
Protonitazene (ProtN)	0.84 ± 0.29
Iso-protonitazene (iso-ProtN)	12 ± 7.1
Isotonitazene (IsotN)	0.59 ± 0.33
Iso-isotonitazene (iso-IsotN)	6.4 ± 2.4
Morphine	51 ± 30
Fentanyl	3.8 ± 0.98
Carfentanil	0.082 ± 0.038

Note: Data are the average ± standard deviation from two independent experiments each performed in duplicates.

# Nombreuses classes pharmacologiques concernées

## Benzodiazépines :

### Pharmacologie :

Agonistes GABA-A

Métabolisation

Élimination urinaire

### Effets recherchés :

Sédation, anxiolyse

### Risques :

Coma

Dépendance

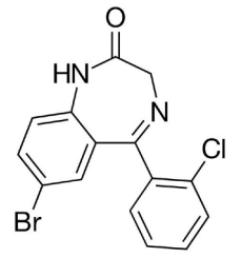
### Détection :

# ng/ml

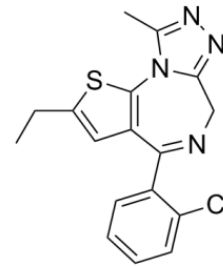
IA : croisement partiel

LC-MSMS si étalon, métabolite

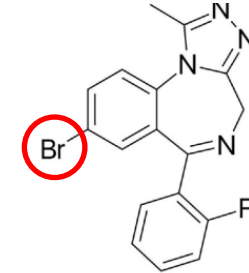
LC-HRMS/MS



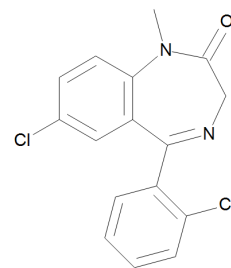
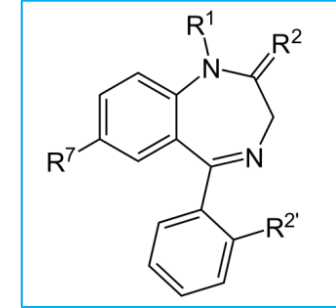
phenazepam



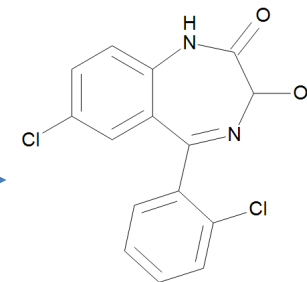
etizolam



flubromazolam



diclazepam



lorazepam

# Nombreuses classes concernées

- ❖ Grande diversité chimique au sein d'une même classe
- ❖ Importance des métabolites : fenêtre de détection
- ❖ Toxidrome partagé avec stupéfiants classiques (signalisation pharmacologique commune)
- ❖ Létalité
- ❖ Clinique : traitement symptomatique mais gestion des complications et prise en charge de décours
- ❖ Médico-légal : difficulté de détection
- ❖ Documentation de la pharmacologie dont pharmacocinétique (distribution *post-mortem*) au cas par cas et série de cas

Shafi A, Berry AJ, Sumnall H, Wood DM, Tracy DK. New psychoactive substances: a review and updates. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020 Dec 17;10:2045125320967197.

Logan BK, Mohr ALA, Friscia M, Krotulski AJ, Papsun DM, Kacinko SL, Roper-Miller JD, Huestis MA. Reports of Adverse Events Associated with Use of Novel Psychoactive Substances, 2013-2016: A Review. *J Anal Toxicol*. 2017 Sep 1;41(7):573-610.

Recommandations Formalisées d'Experts

## Prise en charge des intoxications médicamenteuses et par drogues récréatives

RFE communes SRLF - SFMU

Société de Réanimation de Langue Française

Société Française de Médecine d'Urgence

Avec la participation de la Société de Toxicologie Clinique, la Société Française de Toxicologie Analytique et du Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques

Management of pharmaceutical and recreational drug intoxications

Texte validé par les conseils d'administration de la SRLF (03/02/2020) et de la SFMU (05/05/2020).

*Question 2.2 : Chez un patient suspect d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative, la réalisation d'un screening systématique des principaux toxiques peut-elle améliorer la prise en charge ?*

### RECOMMANDATION SOUS FORME D'AVIS D'EXPERTS / ACCORD FORT

**R 2.2 : En cas de suspicion d'intoxication médicamenteuse ou par drogue récréative, les experts suggèrent de ne pas réaliser systématiquement de screening dans le but d'améliorer la prise en charge du patient. Cette recherche peut être réalisée dans un but informatif.**



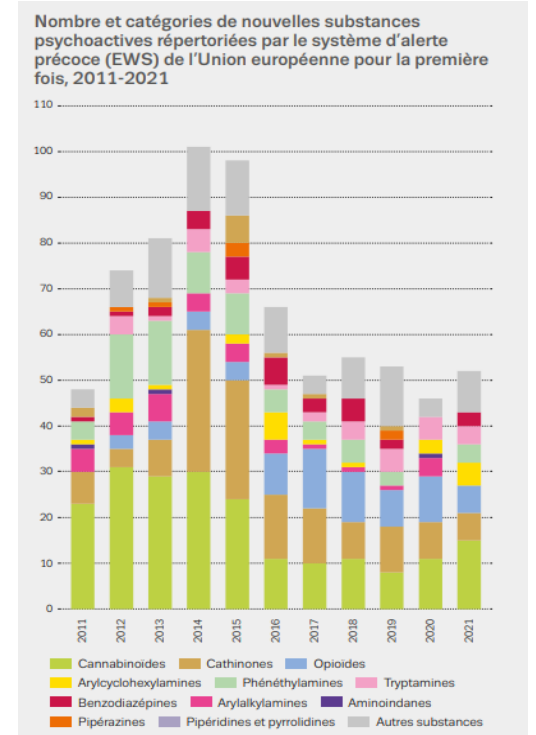
# Nouvelles drogues de synthèse ou NPS, Bath salts, Spices, Legal highs ...

## Difficultés de détection :

- Délai d'obtention des étalons commerciaux
- Démultiplication exponentielles des substances
- Faibles concentrations
- Cinétique, métabolisme → fenêtre, matrice et composé cibles

## Stratégies de repérage et caractérisation :

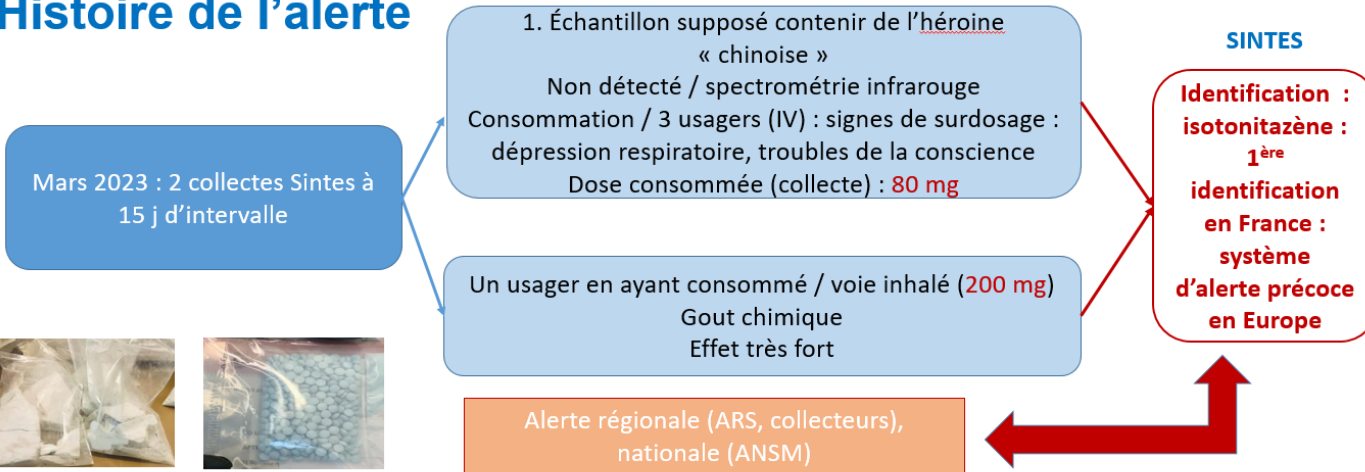
- Veille sanitaire addictovigilance, SINTES, ANSM
- Collecte : IR / RMN sur poudre uniquement, spectre MSMS
- Cas Urgences/Médecine Légale
- Recherche de familles : immuno-enzymologie
- Technologie LC-HRMS/MS : identification masse + fragmentation, bibliothèques partagées
- Documenter au maximum les cas cliniques : métabolomiques



# Quelques exemples de stratégie de dépistage : collecte

## Veille sanitaire addictovigilance, SINTES, ANSM

### Histoire de l'alerte



**Retour de l'alerte** : 4 autre usagers en ayant consommé dont deux retours de surdose (dont 1 nécessitant de la naloxone), mention de gout chimique, amer

Un autre sujet hospitalisé pour surdose avec évolution favorable! Isotonitazene détecté dans les urines

Un décès avec identification d'isotonitazène

## ATTENTION ALERTE HEROÏNE CHINOISE

Une poudre blanche / jaunâtre vendue sous l'appellation "Héroïne Chinoise" est actuellement disponible sur Montpellier.

Suite à l'analyse toxicologique de ce produit, il s'agit d'un opioïde de synthèse : l'isotonitazène plus puissant que l'héroïne et le fentanyl.

Ce produit a déjà provoqué des overdoses donc :

- Soyez vigilant et attentif à vous et à vos proches.
- Munissez-vous d'un kit Naloxone (antidote aux opiacés disponible en CAARUD, CSAPA & Pharmacies).
- Diminuez les doses consommées si vous changez de fournisseur.



## Veille sanitaire addictovigilance, SINTES, ANSM

Homme 39 ans découvert enfermé dans les toilettes de son lieu de travail

### Congestion et un œdème pulmonaire : toxidrome opioïde

Matrice	Concentration ng/ml ng/g
Sang fémoral	6,24
Sang iliaque	6,52
Sang cardiaque	9,34
Foie	<1
Poumon	220
Cerveau	56,4

**Table 3**

Distribution of isotonitazene in the post-mortem biological samples.

Biological sample	Isotonitazene concentration [ng/mL] or [ng/g]		
	Case 1	Case 2	Case 3
<b>Femoral whole blood</b>	2.28	0.59	0.74
<b>Cardiac whole blood</b>	1.70	1.13	0.70
<b>Urine</b>	1.88	3.37	0.19
<b>Humor vitreous</b>	0.36	0.12	0.65
<b>Pericardiac fluid</b>	6.70	5.01	2.66
<b>Lungs</b>	0.52	17.9	2.39
<b>Liver</b>	< 0.05 (0.04)	< 0.05 (0.04)	< 0.05 (0.02)
<b>Kidney</b>	1.61	1.02	0.67
<b>Heart</b>	7.74	2.17	–
<b>Brain</b>	18.6	2.72	4.45
<b>Spleen</b>	4.40	3.44	2.62
<b>Muscle</b>	1.15	2.08	1.00
<b>Cerebrospinal fluid</b>	–	0.88 <sup>a</sup>	–
<b>Hair</b>	75	182	32 (0–3 cm); 35 (3–6 cm)

*Forensic Science International 320 (2021) 110686*

Médiane cas létaux 2,2 ng/ml : **puissance +++**

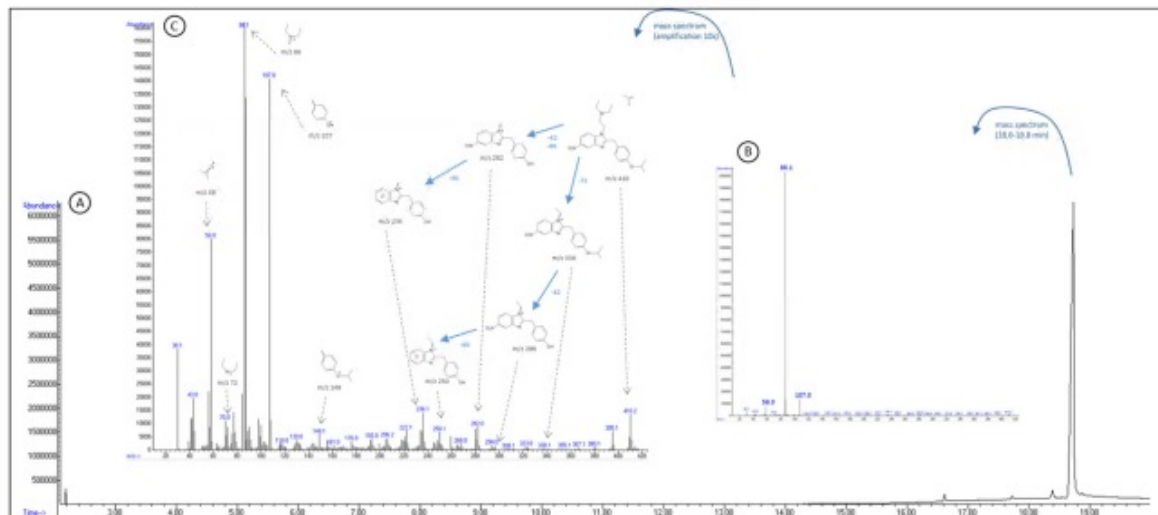
A.J. Krotulski, et al., Isotonitazene quantitation and metabolite discovery in authentic forensic casework, *J. Anal. Toxicol.* 44 (6) (2020) 521–530.

Tropisme cardiaque, cérébral et pulmonaire ?

Faible concentration hépatique

➔ Poursuite des investigations conjointes sur échantillons suspects opioïdes : 3 héroïne et 1 kétamine

## Spectrométrie de masse



## RMN

**Table 1**  
<sup>13</sup>C NMR, <sup>1</sup>H NMR, COSY, NOESY, <sup>13</sup>C-HMBC and <sup>15</sup>N-HMBC spectral data for isotonitazene.

Position	δ <sup>13</sup> C (multiplicity)	δ <sup>1</sup> H <sup>a</sup>	COSY ( <sup>1</sup> Hx→ <sup>1</sup> H)	NOESY ( <sup>1</sup> Hx→ <sup>1</sup> H)	HMBC ( <sup>1</sup> H→ <sup>13</sup> C)	<sup>15</sup> N-HMBC ( <sup>1</sup> H→ <sup>15</sup> N)
<b>2</b>	158.1 (s)					
<b>3a</b>	141.1 (s)					
<b>4</b>	114.6 (d)	8.56 (d, 2.1)	H-6		C-3a (w)C-5 C-6, C-7a	
<b>5</b>	144.1 (s)					
<b>6</b>	118.5 (d)	8.28 (dd, 8.9, 2.2)	H-4, H-7	H-7	C-4, C-5, C-7a,	
<b>7</b>	110.1 (d)	7.83 (d, 8.9)	H-6	H-6, H-1',H-2', H-4', H-5'	C-3a, C-4(w), C-5	N-1
<b>7a</b>	138.9 (s)					
<b>1'</b>	38.5 (t)	4.76 (m)	H-2'	H-2', H-4', H-1''	C-2, C-2', C-7a	N-1
<b>2'</b>	49.0 (t)	3.10 (m)	H-1'	H-4', H-5'	C-1', C-4'	N-1
<b>4'</b>	47.3 (t)	3.26 (m)	H-5'	H-5'		
<b>5'</b>	7.6 (q)	1.29 (t, 7.3)	H-4'		C-4'	N-3'
<b>1''</b>	32.4 (t)		H-3''	H-1'	C-2, C-2'', C-3''	N-1, N-3
<b>2''</b>	126.7 (s)					
<b>3''</b>	129.6 (d)	7.26 (m)	H-1'' H-4''	H-1', H-2', H-4', H-5', H-1'' H-4''	C-1'', C-4'', C-5''	
<b>4''</b>	116.2 (d)	6.94 (m)	H-3''	H-3'', H-7'', H-8''	C-2'', C-5''	
<b>5''</b>	157.5 (s)					
<b>7''</b>	69.7 (d)	4.59 (hept, 6.1)	H-8''		C-5'', C-8''	
<b>8''</b>	20.9 (q)	1.31 (d, 6.0)	H-7''		C-7''	

Spectrum recorded in Methanol-d<sub>4</sub> at 298 K; 500.13 MHz for <sup>1</sup>H, 125.76 MHz for <sup>13</sup>C, 50.697 Hz for <sup>15</sup>N, <sup>13</sup>C-HMBC (J<sub>long range</sub> = 8 Hz), <sup>15</sup>N-HMBC (J = 90 Hz, J<sub>long range</sub> = 3 Hz), multiplicity-edited HSQC (J = 145 Hz) NOESY (500 ms) and DQF-COSY. w = weak.

<sup>a</sup> Signal multiplicity and coupling constants (Hz) are shown in parentheses.



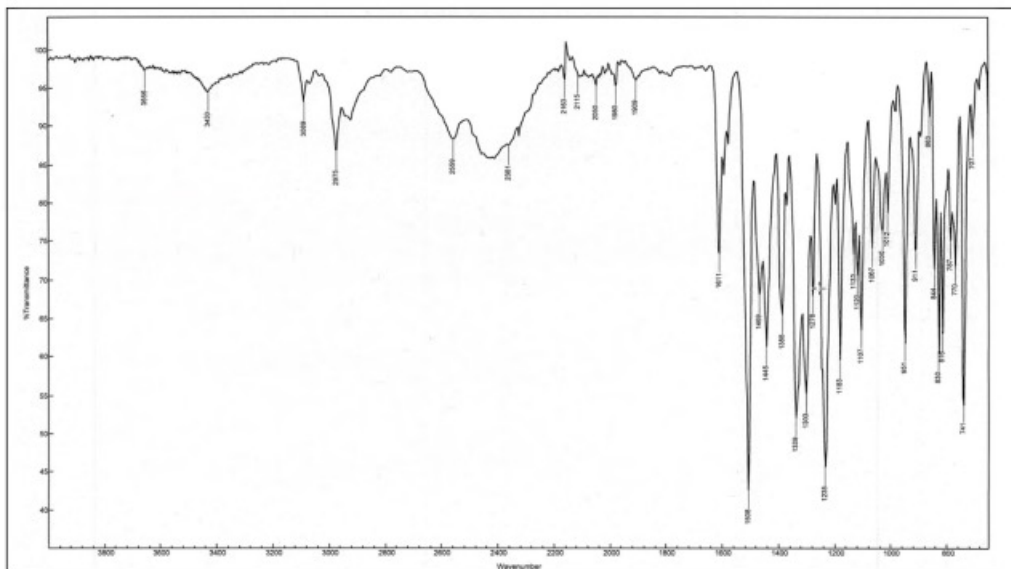
### Case Report

## Isotonitazene: Fatal intoxication in three cases involving this unreported novel psychoactive substance in Switzerland

F. Mueller<sup>a,c,\*</sup>, C. Bogdal<sup>b</sup>, B. Pfeiffer<sup>c</sup>, L. Andreello<sup>d</sup>, A. Ceschi<sup>f,g,h</sup>, A. Thomas<sup>i,j</sup>, E. Grata<sup>a</sup>



## Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier



**Fig. 2.** ATR-FTIR spectrum of isotonitazene as HCl salt.

RMN et Spectroscopie infrarouge  
 inapplicables sur échantillon biologique

# Quelques exemples de stratégie de dépistage : analytique

## Apport de l'immuno-enzymologie de chimioluminescence vs LC-MSMS ?



> Ann Biol Clin (Paris). 2022 Jul 1;80(4):369-384. doi: 10.1684/abc.2022.1744.

**[Urine toxicological screening method using an immunoenzymatic assay based on a biochip array technology: comparative study with immunochromatography and Liquid chromatography–mass spectrometry]**

[Article in French]

David Metsu <sup>1</sup>, Malika Nouhaud <sup>1 2</sup>, Souleiman El-Balkhi <sup>3 4</sup>, Michel Lavit <sup>5</sup>, Hélène Paillard <sup>6</sup>, Pierre Berthomès <sup>7</sup>, Chantal Martinez <sup>8</sup>, Nathalie Gicquel-Bordelongue <sup>8</sup>, Benjamin Blonstein <sup>9</sup>, Julien Latier <sup>9</sup>, Sabine Billoré <sup>1 2</sup>, Claire Chassagne <sup>10</sup>, Thomas Lanot <sup>5</sup>, Frédéric Février <sup>1</sup>

# Apport de l'immuno-enzymologie de chimioluminescence vs LC-MSMS ?

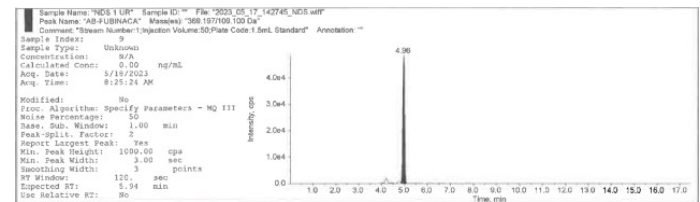
Surcharges urinaires à 20 - 100 ng/ml

## Drugs of Abuse Urine - Sample Report

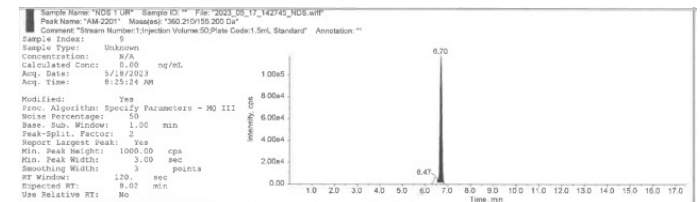
**SAMPLE ID:** 1  
**CARTRIDGE ID:** EMU01630986123101000997 (85049)  
**BATCH DETAILS:** 630986  
**BATCH QC ID:** EMU01630986123101000997 (85044)

Analyte	Result	Cut-off
FENTANYL	negative	2ng/ml
ABPINACA	POSITIVE	2.5ng/ml
ETHYLGLUCURONIDE	negative	750ng/ml
METHAMPHETAMINE	negative	200ng/ml
BARBITURATE	negative	200ng/ml
BENZODIAZEPINES1	negative	150ng/ml
BENZODIAZEPINES2	negative	150ng/ml
METHADONE	negative	300ng/ml
OPIATE	negative	200ng/ml
CREATININE	negative	20mg/dl
BENZOYLECGONINE	negative	150ng/ml
OXYCODONE	negative	50ng/ml
TRAMADOL	negative	5ng/ml
THC	negative	20ng/ml
TRICYCLICANTIDEPRESSANTS	negative	150ng/ml
AMPHETAMINE	negative	200ng/ml
BUPRENORPHINE	negative	1ng/ml
6MAM	negative	10ng/ml
JWH-018	POSITIVE	20ng/ml
ALPHAPVP	negative	5ng/ml
UR144	negative	10ng/ml

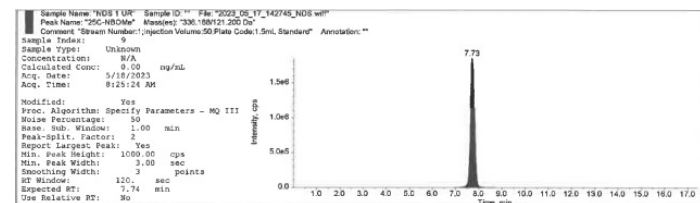
## LC-MSMS



✓ AB-FUBINACA



✓ AM-2201



X 25NBOMe

# Apport de l'immuno-enzymologie de chimioluminescence vs LC-MSMS ?

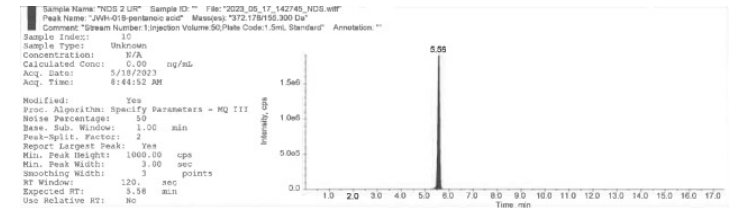
Surcharges urinaires à 20 - 100 ng/ml

## Drugs of Abuse Urine - Sample Report

**SAMPLE ID:** 2  
**CARTRIDGE ID:** EMU01630986123101000997 (85050)  
**BATCH DETAILS:** 630986  
**BATCH QC ID:** EMU01630986123101000997 (85044)

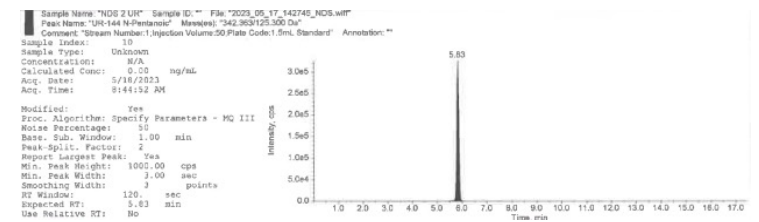
Analyte	Result	Cut-off
FENTANYL	POSITIVE	2ng/ml
ABPINACA	negative	2.5ng/ml
ÉTHYLGLUCURONIDE	negative	750ng/ml
METHAMPHÉTAMINE	negative	200ng/ml
BARBITURATE	negative	200ng/ml
BENZODIAZEPINES1	negative	150ng/ml
BENZODIAZEPINES2	negative	150ng/ml
METHADONE	negative	300ng/ml
OPIATE	negative	200ng/ml
CREATININE	negative	20mg/dl
BENZOYLECGONINE	negative	150ng/ml
OXYCODONE	negative	50ng/ml
TRAMADOL	negative	5ng/ml
THC	negative	20ng/ml
TRICYCLICANTIDEPRESSANTS	negative	150ng/ml
AMPHÉTAMINE	negative	200ng/ml
BUPRENORPHINE	negative	1ng/ml
6MAM	negative	10ng/ml
JWH-018	POSITIVE	20ng/ml
ALPHAPVP	negative	5ng/ml
UR144	POSITIVE	10ng/ml

## LC-MSMS



✓ JWH-018 N Pentanoic acid

✓ UR-144 N Pentanoic acid



✓ (Norfentanyl)

# Apport de l'immuno-enzymologie de chimioluminescence vs LC-MSMS ?

Surcharges urinaires à 20 - 100 ng/ml

## Drugs of Abuse Urine - Sample Report

**SAMPLE ID:** 3  
**CARTRIDGE ID:** EMU01630986123101000997 (85051)  
**BATCH DETAILS:** 630986  
**BATCH QC ID:** EMU01630986123101000997 (85044)

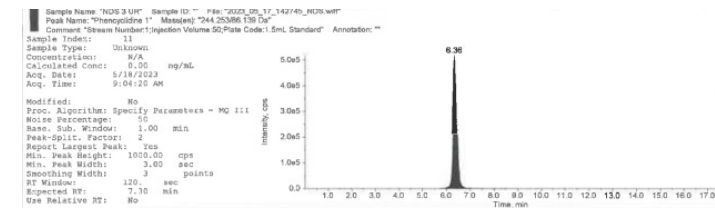
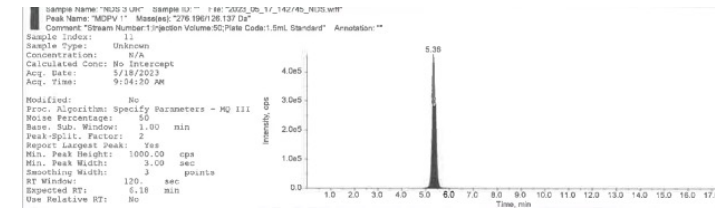
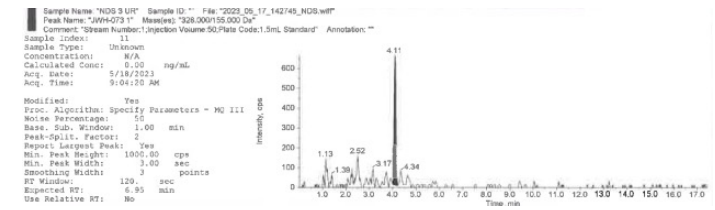
Analyte	Result	Cut-off
FENTANYL	negative	2ng/ml
ABPINACA	negative	2.5ng/ml
ETHYLGLUCURONIDE	negative	750ng/ml
METHAMPHETAMINE	negative	200ng/ml
BARBITURATE	negative	200ng/ml
BENZODIAZEPINES1	negative	150ng/ml
BENZODIAZEPINES2	negative	150ng/ml
METHADONE	negative	300ng/ml
OPIATE	negative	200ng/ml
CREATININE	negative	20mg/dl
BENZOYLECGONINE	negative	150ng/ml
OXYCODONE	negative	50ng/ml
TRAMADOL	negative	5ng/ml
THC	negative	20ng/ml
TRICYCLICANTIDEPRESSANTS	negative	150ng/ml
AMPHETAMINE	negative	200ng/ml
BUPRENORPHINE	negative	1ng/ml
6MAM	negative	10ng/ml
JWH-018	POSITIVE	20ng/ml
ALPHAPVP	POSITIVE	5ng/ml
UR144	negative	10ng/ml

## LC-MSMS

✓ JWH-073

✓ MDPV

X Phencyclidine (PCP)





## Apport de l'immuno-enzymologie de chimioluminescence vs LC-MSMS ?

- ✓ Gain possible sur le dépistage de famille chimique (réactions croisées)
- ✓ Pas d'identification formelle mais alerte possible
- ✓ Panel limité
- ✓ Coûteux : stratégie GHT

> Ann Biol Clin (Paris). 2022 Jul 1;80(4):369-384. doi: 10.1684/abc.2022.1744.

**[Urine toxicological screening method using an immunoenzymatic assay based on a biochip array technology: comparative study with immunochromatography and Liquid chromatography–mass spectrometry]**

[Article in French]

David Metsu <sup>1</sup>, Malika Nouhaud <sup>1 2</sup>, Souleiman El-Balkhi <sup>3 4</sup>, Michel Lavit <sup>5</sup>, Hélène Paillard <sup>6</sup>, Pierre Berthomès <sup>7</sup>, Chantal Martinez <sup>8</sup>, Nathalie Gicquel-Bordelongue <sup>8</sup>, Benjamin Blonstein <sup>9</sup>, Julien Latier <sup>9</sup>, Sabine Billoré <sup>1 2</sup>, Claire Chassagne <sup>10</sup>, Thomas Lanot <sup>5</sup>, Frédéric Février <sup>1</sup>

# Accréditation d'un screening toxicologique

# Des kits encore perfectibles au sens des réactions croisées

Amphétamines : nombreuses réactions croisées hors stupéfiants

Benzodiazépines : z-drugs ? cibles sanguines et urinaires ?

Opiacés : oxycodone ?

Méthadone : EDDP ?

Buprénorphine : norbuprénorphine ?

Digoxine : fraction libre sous antidote ? oléandrine ?

...

# Des questions à envisager

Périmètre ?

Processus complexe ?


Qualitatif / quantitatif ?

Seuil ?

Zone grise / douteux ?

Techniques de confirmation ?

Veille analytique

 <b>MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ</b> <i>Liberté Égalité Fraternité</i>						
DGOS		LISTE COMPLÉMENTAIRE D'ACTES DE BIOLOGIE MÉDICALE ET D'ANATOMOCYTOPATHOLOGIE		Version 2022		
Code acte liste complémentaire	Libellé de l'acte de la liste complémentaire	Valorisation maximale	Note de commentaire			
M116	Screening toxicologique comprenant au moins 200 molécules par une méthode de chromatographie avec identification de l'ensemble des molécules	81,00 €	Non cumulable avec acte [M117]			
M117	Screening toxicologique comprenant au moins 200 molécules par au moins 2 méthodes de chromatographie complémentaires avec identification de l'ensemble des molécules	135,00 €	Non cumulable avec acte [M116]			

## Evolution technologique :

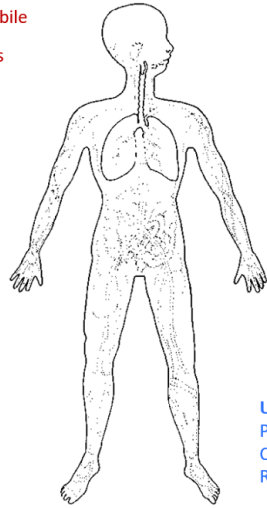
- ✓ LC-MSMS-HR
- ✓ Approches métabolomiques

# Approche croisée clinique / post-mortem (2015)

## III. Distribution de la PVP chez le vivant

**PVP = 63** conduite automobile  
J Anal Toxicol. 2014 Oct;38(8):615-7  
**PVP = 410** malaise et décès  
Int J Cardiol. 2014 Mar 1;172(1):263-5

**H7**  
**Plasma**  
PVP 1112  
Oxo-PVP 489  
**Globule rouge**  
PVP 519  
Oxo-PVP 171  
**Ratio GR/P**  
PVP 47%  
Oxo-PVP 35%



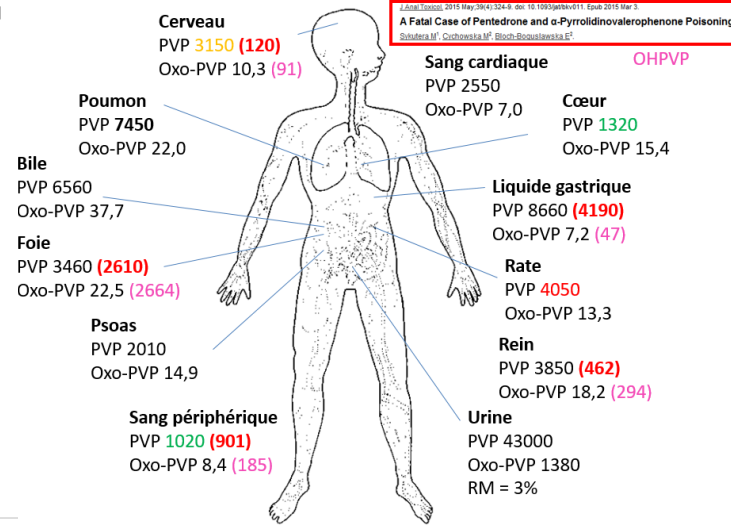
Concentrations en ng/ml

**H16**  
**Plasma**  
PVP 424  
Oxo-PVP 205  
**Globule rouge**  
PVP 129  
Oxo-PVP 82,7  
**Ratio GR/P**  
PVP 30%  
Oxo-PVP 40%

**Urine**  
PVP 29230  
Oxo-PVP 2585  
RM = 9%

**Ratio Oxo-PVP/PVP**  
Plasma 40-50%  
GR 30-65%

## III. Distribution post-mortem de la PVP



## IV- Données post-mortem des cathinones

### Postmortem Tissue Distribution of MDPV Following Lethal Intoxication by "Bath Salts"\*

John F. Wyman<sup>1†</sup>, Eric S. Lavins<sup>1</sup>, David Engelhart<sup>2</sup>, Erica J. Armstrong<sup>1</sup>, Kimberly D. Snell<sup>1</sup>, Paul D. Boggs<sup>1</sup>, Shaena M. Taylor<sup>1</sup>, Rindi N. Norris<sup>3</sup> and Frank P. Miller<sup>1</sup>  
Journal of Analytical Toxicology 2013;31-4

	PVP (ng/g)	Ramené sang P	MDPV (ng/g)	Ramené sang P
Sang P	1020	1,00	440	1,00
Sang C	2550	2,50	500	1,14
Urine	43000	42,16	>5000	11,40
Bile	6560	6,43	880	2,00
Cerveau	3150	3,09	350 (moy)	0,80
Rate	4050	3,97	640	1,45
Foie	3460	3,39	980	2,23
Cœur	1320	1,29	120	0,27
Poumon	7450	7,30	600	1,36
Rein	3850	3,77	840	1,91
Muscle	2010	1,97	560	1,27
Liquide gastrique	8660		> 2000	

- ✓ La PVP semble avoir une redistribution *post-mortem* plus marquée que la MDPV (logKow PVP = 3,31 vs 3,06 MDPV), notamment vis-à-vis du site d'administration
- ✓ Le tropisme cérébral n'est pas marqué pour ces deux molécules
- ✓ Le tropisme musculaire dont myocardique n'apparaît pas marqué pour les deux molécules
- ✓ L'excrétion urinaire semble supérieure à l'excrétion biliaire



Distribution de la PVP et son métabolite oxo-PVP : à propos d'un cas léthal

S. FREZIL<sup>a</sup>, C. EIDEN<sup>b</sup>, P. CATHALA<sup>b</sup>, H. PEYRIERE<sup>b</sup>, E. BACCINO<sup>b</sup>, O. MATHIEU<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie

<sup>b</sup> Département de Médecine Légale

CHRU de Montpellier & Université de Montpellier

# Documentation toxicologique de première ligne encore d'actualité

**Cas 1** : homme jeune suisse, technicien en informatique

Dépressif

Consommateur de fentanyl, ACR 1 an avant

Congestion pulmonaire

Inhalation bronchique

Diazépam, dompéridone < zone thérapeutique

**Cas 2** : homme jeune suisse, banquier

Consommateur d'isotonitazène par pipe

But : euphorie et relaxation

Sevrage 2 mois avant pour addiction en 1 mois (1g)

Sueurs, nausées, tension mâchoires, stress intense

Congestion pulmonaire

Inhalation bronchique

Lorazépam thérapeutique, THC 56 ng/ml (6,5/1,8)

**Cas 3** : homme jeune suisse, éducateur

Dépressif

Consommateur d'après cheveux

Congestion pulmonaire

Inhalation bronchique

OH 0,57 g/l

**Table 3**

Distribution of isotonitazene in the post-mortem biological samples.

Biological sample	Isotonitazene concentration [ng/mL] or [ng/g]		
	Case 1	Case 2	Case 3
<b>Femoral whole blood</b>	2.28	0.59	0.74
<b>Cardiac whole blood</b>	1.70	1.13	0.70
<b>Urine</b>	1.88	3.37	0.19
<b>Humor vitreous</b>	0.36	0.12	0.65
<b>Pericardiac fluid</b>	6.70	5.01	2.66
<b>Lungs</b>	0.52	17.9	2.39
<b>Liver</b>	< 0.05 (0.04)	< 0.05 (0.04)	< 0.05 (0.02)
<b>Kidney</b>	1.61	1.02	0.67
<b>Heart</b>	7.74	2.17	–
<b>Brain</b>	18.6	2.72	4.45
<b>Spleen</b>	4.40	3.44	2.62
<b>Muscle</b>	1.15	2.08	1.00
<b>Cerebrospinal fluid</b>	–	0.88 <sup>a</sup>	–
<b>Hair</b>	75	182	32 (0–3 cm); 35 (3–6 cm)

*Forensic Science International 320 (2021) 110686*

## Médiane cas létaux 2,2 ng/ml

A.J. Krotulski, et al., Isotonitazene quantitation and metabolite discovery in authentic forensic casework, *J. Anal. Toxicol.* 44 (6) (2020) 521–530.

Détection urinaire médiocre mais possible

Tropisme cardiaque, splénique et cérébral

Présence capillaire : consommation chronique

# Détection analytique prospective sur échantillon biologique, approche conventionnelle

Journal of Analytical Toxicology, 2020,44:521–530  
 doi: 10.1093/jat/bkaa016  
 Advance Access Publication Date: 24 February 2020  
 Article

OXFORD

Article

## Isotonitazene Quantitation and Metabolite Discovery in Authentic Forensic Casework

Alex J. Krotulski<sup>1</sup>, Donna M. Papsun<sup>2</sup>, Sherri L. Kacinko<sup>2</sup> and Barry K. Logan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Center for Forensic Science Research and Education at the Fredric Rieders Family Foundation, 2300 Stratford Ave, Willow Grove, PA 19090, USA, and

<sup>2</sup>Toxicology Department, NMS Labs, 200 Welsh Rd, Horsham, PA 19044, USA

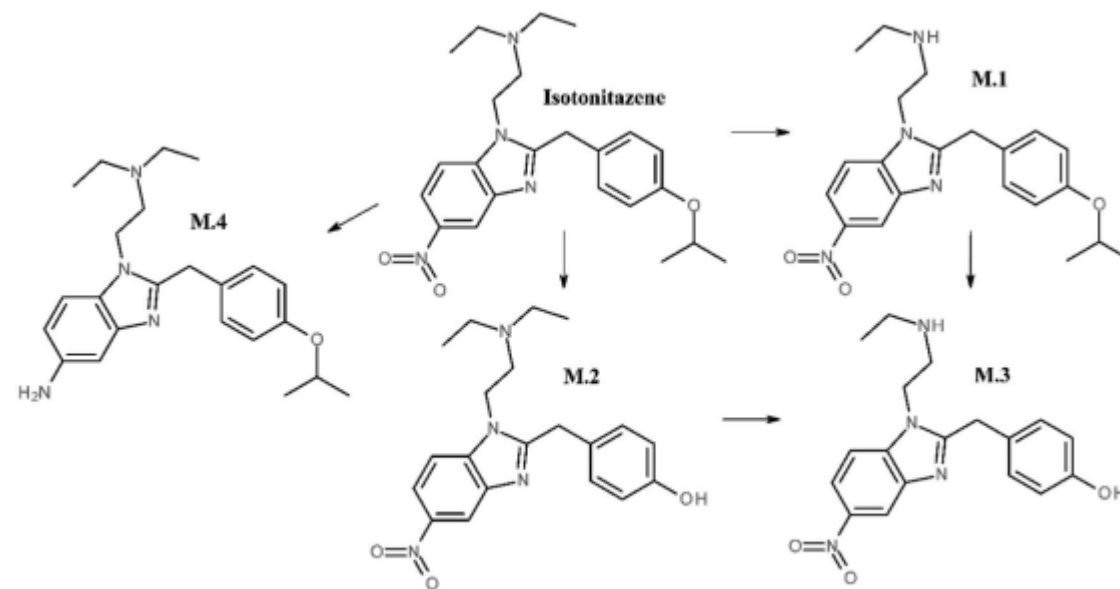


Figure 4. Proposed metabolism scheme for isotonitazene.

Table V. *In vivo* Metabolites Identified for Isotonitazene

ID	Biotransformation	Formula	RT (min)	Exact [M + H] <sup>+</sup>	Measured [M + H] <sup>+</sup>	Mass error (ppm)	Product ion(s)
P.0	Isotonitazene	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	6.93	411.2391	411.2396	1.2	100.1121 72.0808
M.1	N-Dealkylation	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	6.83	383.2078	383.2083	1.4	312.1343 72.0808
M.2	O-Dealkylation	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	5.15	369.1921	369.1927	1.5	100.1121 72.0808
M.3	N-Dealkylation + O-Dealkylation	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	4.90	341.1608	341.1612	1.2	270.0873 72.0808
M.4	Nitro reduction	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O	4.54	381.2649	381.2646	-0.8	100.1121

Hypothèse métabolique *in silico* / confirmation LC-HRMSMS

Métabolisme microsomal *in vitro* / confirmation LC-HRMSMS



# Détection analytique prospective sur échantillon biologique, approche métabolomique ciblée

## Aspects pharmacodynamiques

→ Preuve de concept en 2019

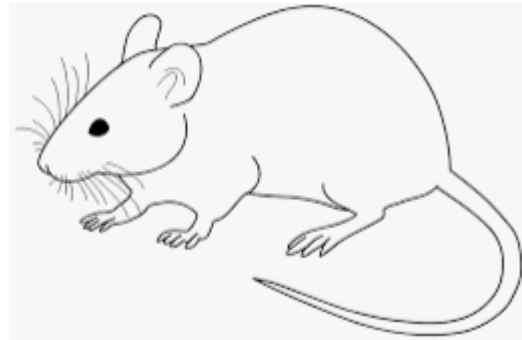
### Machine learning

#### Apprentissage :

- MDMA
- Cocaine,
- Héroïne
- THC

#### Test :

- JWH-018
- Méphédronne



Profil des :

- Neurotransmetteurs
- Hormones stéroïdes



✓ JWH-018 # THC

✓ Méphédronne # MDMA

❖ Rat

❖ Profil métabolique cible LCMSMS

❖ → Classe pharmacologique

> J Psychopharmacol. 2019 Mar;33(3):347-354. doi: 10.1177/0269881118812103. Epub 2018 Nov 19.

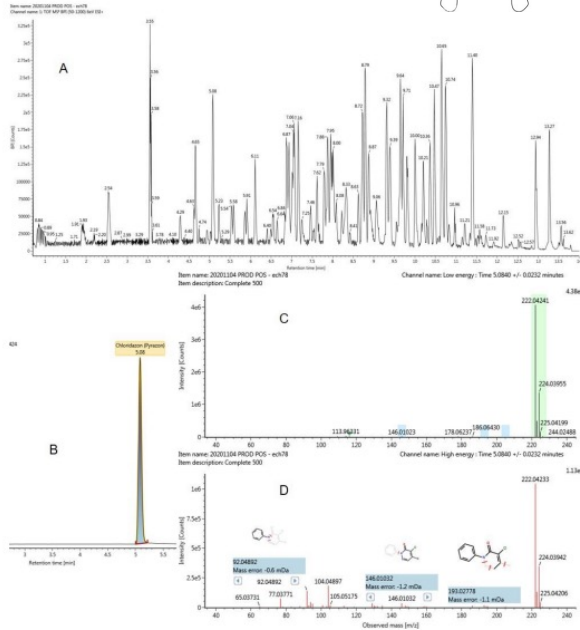
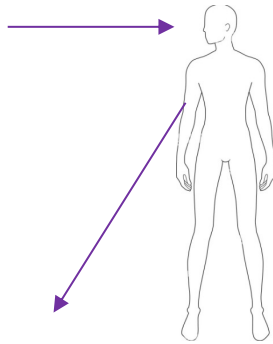
## Metabolomics predicts the pharmacological profile of new psychoactive substances

Eulàlia Olesti <sup>1 2</sup>, Ilario De Toma <sup>2 3</sup>, Johannes G Ramaekers <sup>4</sup>, Tibor M Brunt <sup>5 6</sup>,  
Marcel LÍ Carbó <sup>2 7 8</sup>, Cristina Fernández-Avilés <sup>1</sup>, Patricia Robledo <sup>1 2</sup>, Magí Farré <sup>8 9</sup>,  
Mara Dierssen <sup>1 2 3 9 10</sup>, Óscar J Pozo <sup>1</sup>, Rafael de la Torre <sup>1 2 9 10</sup>

# Détection analytique prospective sur échantillon biologique, approche métabolomique sans *a priori*

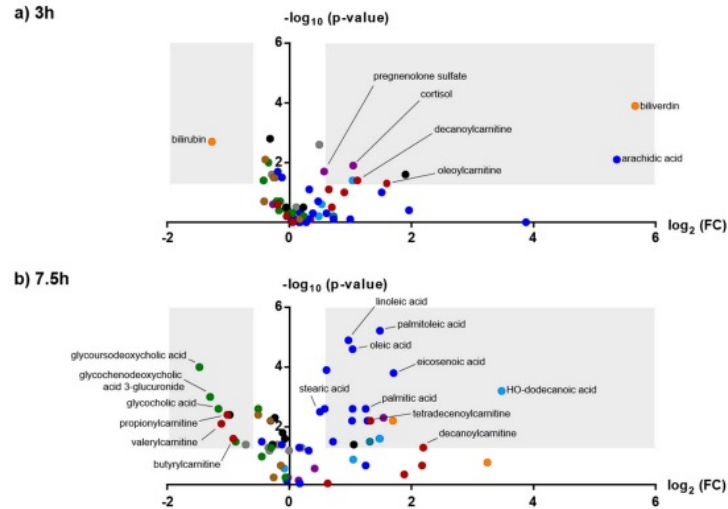
## Aspects pharmacodynamiques

- Amphétamine
- MDMA
- Méphédronne

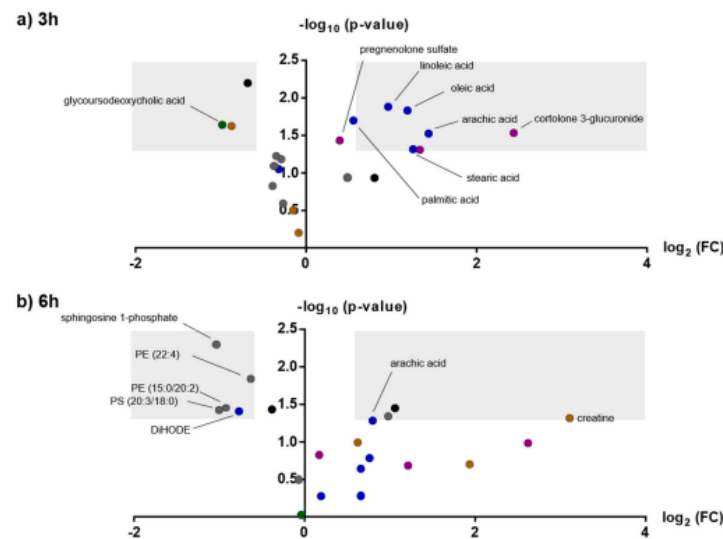


- Déconvolution
- Filtre statistique
- Identification de candidats
- Confirmation des candidats
- Quantification

## MDMA



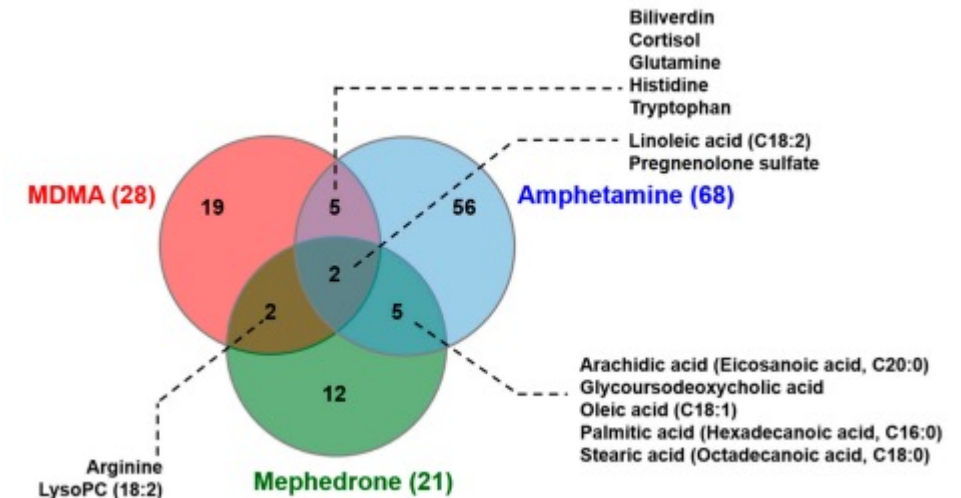
## Méphédronne



Article

### Comparative Untargeted Metabolomics Analysis of the Psychostimulants 3,4-Methylenedioxy-Methamphetamine (MDMA), Amphetamine, and the Novel Psychoactive Substance Mephedrone after Controlled Drug Administration to Humans

Andrea E. Steuer <sup>1,\*</sup>, Daria Kaelin <sup>1</sup>, Martina I. Boxler <sup>1</sup>, Lisa Eisenbeiss <sup>1</sup>, Friederike Holze <sup>2</sup>, Patrick Vizeli <sup>2</sup>, Joanna Czerwinska <sup>3</sup>, Paul I. Dargatzis <sup>4,5</sup>, Vincenzo Abbate <sup>3</sup>, Matthias E. Liechti <sup>2</sup> and Thomas Kraemer <sup>1</sup>



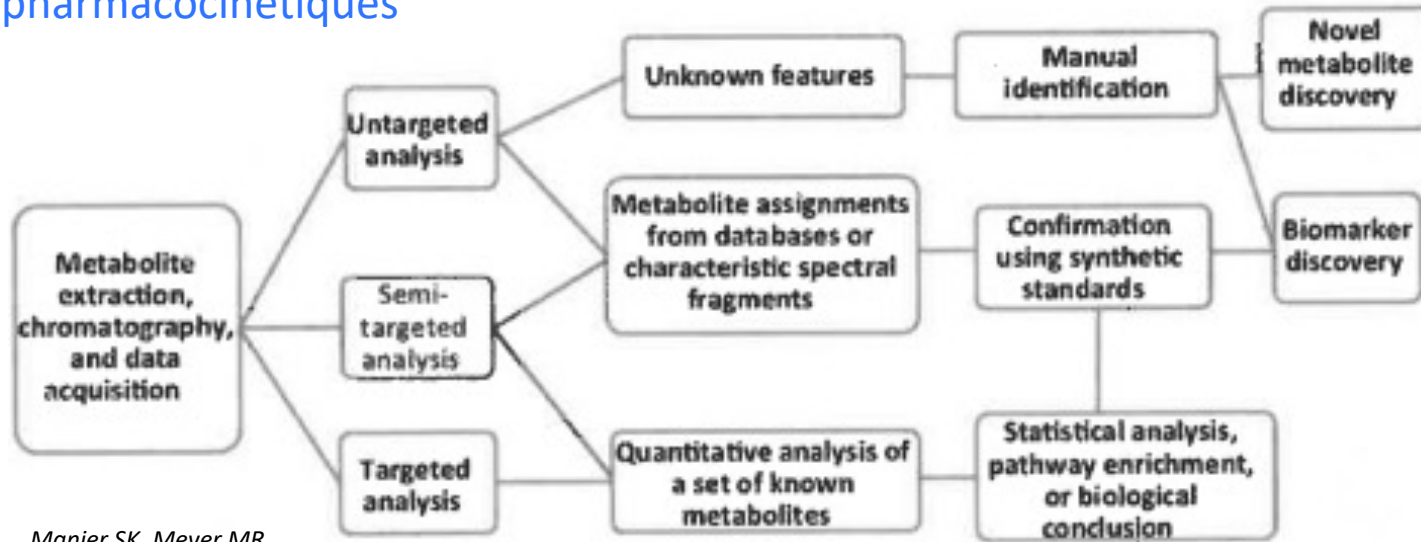
❖ Homme

❖ Profil métabolique sans *a priori* par LC-HRMS/MS **très sensible**

❖ ➔ Effet pharmacologique

# Détection analytique prospective sur échantillon biologique, approche métabolomique

## Aspects pharmacocinétiques



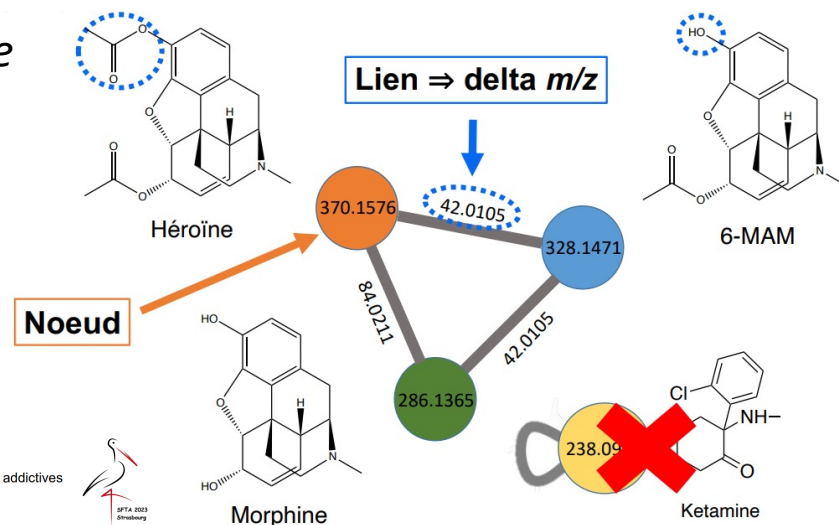
Manier SK, Meyer MR.

Current Situation of the Metabolomics Techniques Used for the Metabolism Studies of New Psychoactive Substances.

Ther Drug Monit. 2020 Feb;42(1):93-97.

- ✓ Voies métaboliques
- ✓ Matrices concernées
- ✓ Comparaisons de cas
- ✓ Interactions
- ✓ Cinétiques d'apparition
- ✓ Distribution *post-mortem*

## Outil réseau moléculaire



- ❖ Nombre limité de sujets nécessaires
- ❖ Approche quantitative subordonnée à un étalon

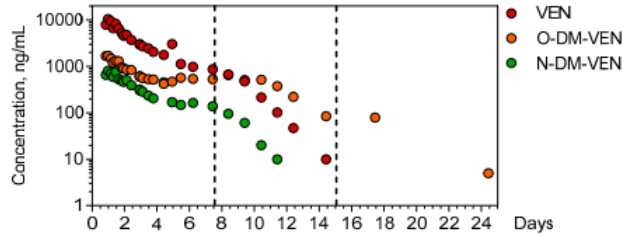
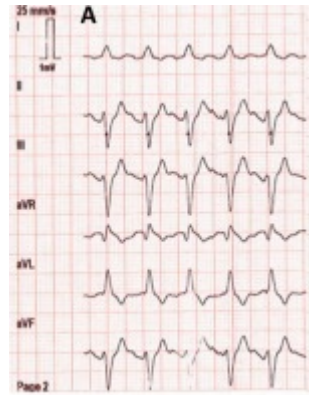
# Approche métabolomique : continuum clinico-biologique

Article

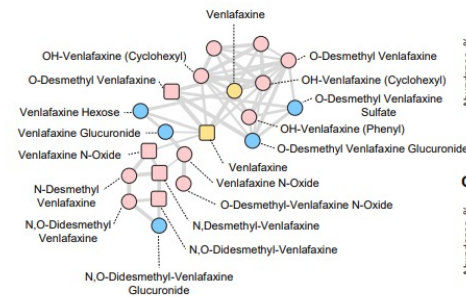
## Life-Threatening Cardiogenic Shock Related to Venlafaxine Poisoning—A Case Report with Metabolomic Approach

Romain Magny <sup>1,2,\*</sup>, Bruno Mégarbane <sup>2,3,\*</sup>, Pauline Guillaud <sup>1</sup>, Lucie Chevillard <sup>2</sup>, Nicolas Auzeil <sup>4</sup>, Pauline Thiebot <sup>1,2</sup>, Sebastian Voicu <sup>2,3</sup>, Isabelle Malissin <sup>2,3</sup>, Nicolas Deye <sup>3</sup>, Laurence Labat <sup>1,2</sup> and Pascal Houzé <sup>1,5</sup>

Patiente 35 ans  
Glasgow 3  
IMV Venlafaxine  
ECMO

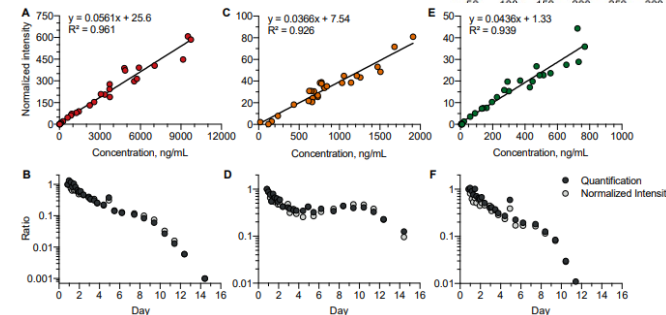


Targeted

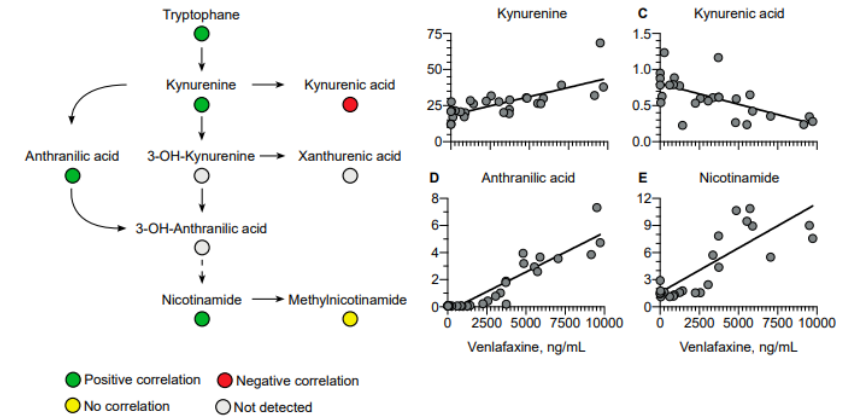
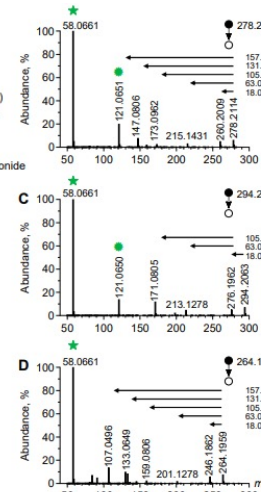


○ [M+H]<sup>+</sup> ion    ● Venlafaxine  
□ [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> ion    ● Phase I metabolites  
● Phase II metabolites

Semi-targeted



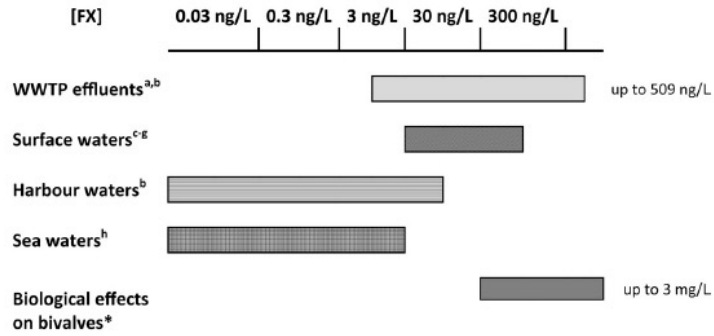
Semi-quantitative



- ❖ Nombre limité de sujets nécessaires
- ❖ Biomarqueurs de toxicité / sévérité

# Approche métabolomique : continuum inter-espèces

S. Franzellitti et al. / Aquatic Toxicology 151 (2014) 14–26



Environmental Science and Pollution Research (2021) 28:68862–68870  
<https://doi.org/10.1007/s11356-021-14893-4>

RESEARCH ARTICLE

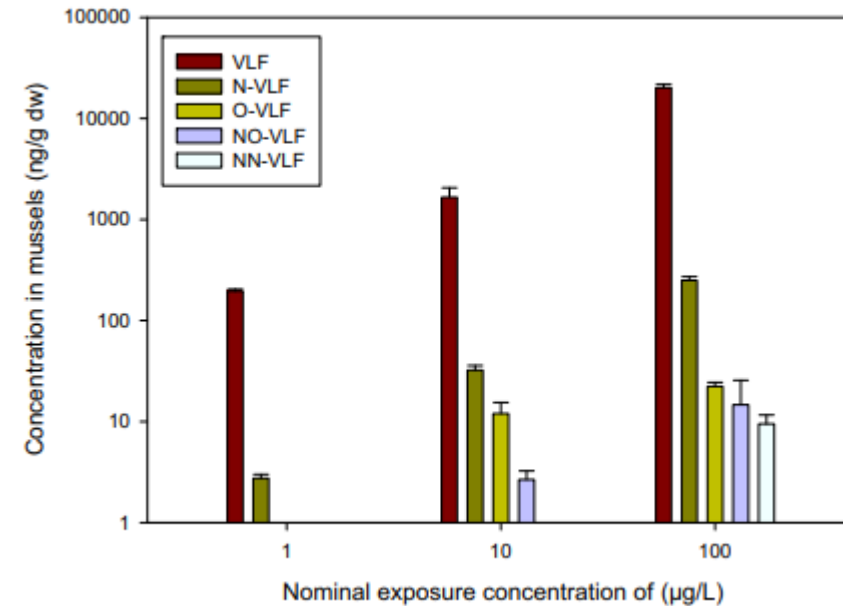
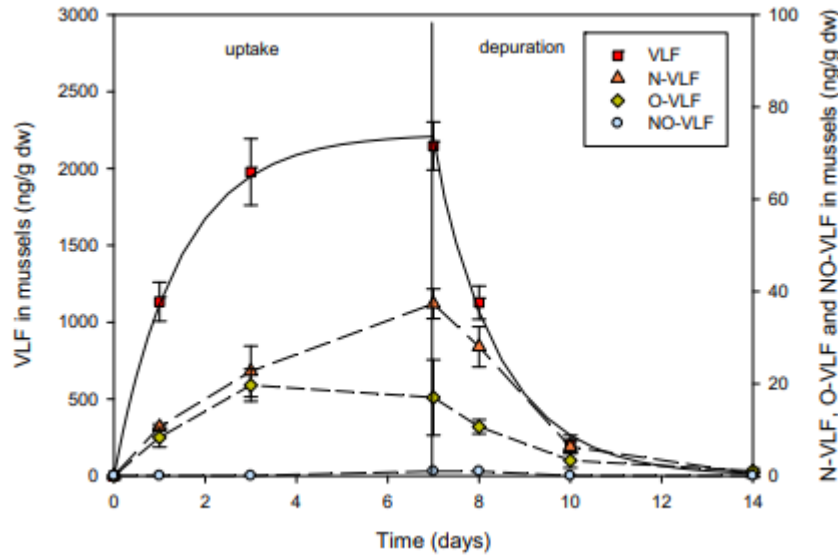


## In vivo exposure of marine mussels to venlafaxine: bioconcentration and metabolism

Elena Gomez<sup>1</sup> · Clothilde Boillot<sup>1</sup> · Maria Jesus Martinez Bueno<sup>1,2</sup> · Dominique Munaron<sup>3</sup> · Olivier Mathieu<sup>1</sup> · Frédérique Courant<sup>1</sup> · Hélène Fenet<sup>1</sup>

Received: 9 December 2020 / Accepted: 10 June 2021 / Published online: 19 July 2021  
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Exposition de moules 7 jours  
 Niveau : 1 ; 10 ; 100 µg/l



# Approche métabolomique : continuum inter-espèces

## ➤ Moule organisme à forte signalisation sérotoninergique



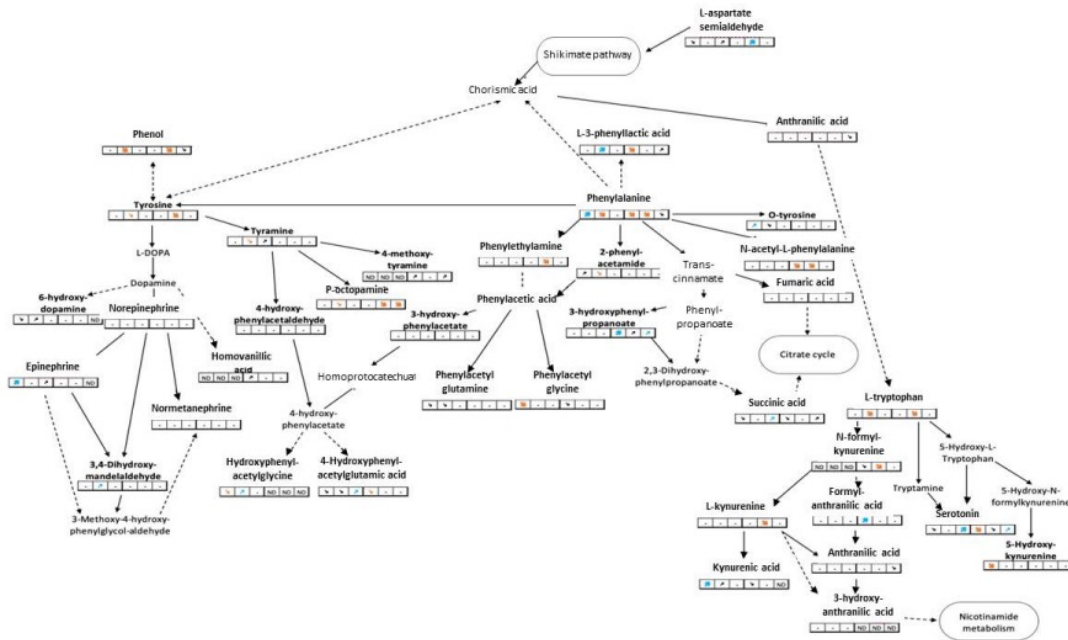
Metabolites 2022, 12, 197



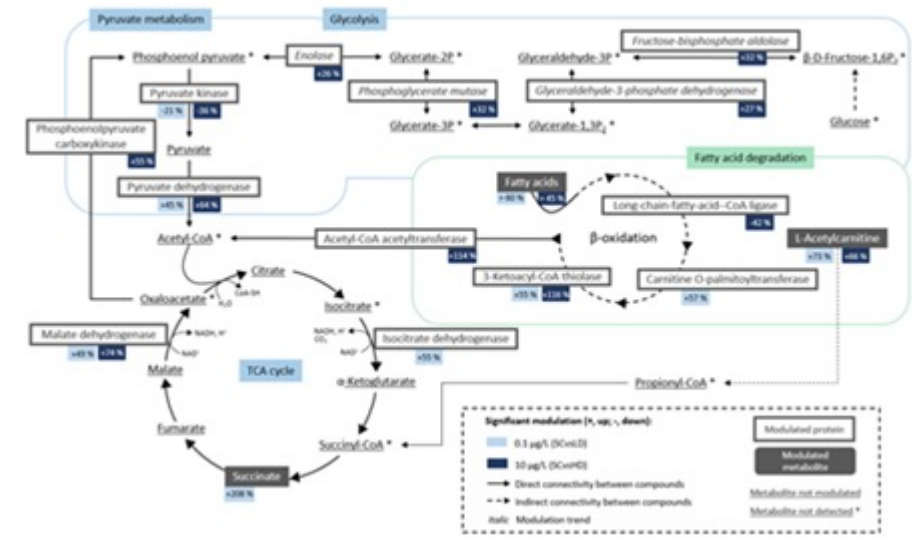
Article

### Early Biological Modulations Resulting from 1-Week Venlafaxine Exposure of Marine Mussels *Mytilus galloprovincialis* Determined by a Metabolomic Approach

Gaëlle Ramirez<sup>1</sup>, Elena Gomez<sup>1</sup>, Thibaut Dumas<sup>1</sup>, David Rosain<sup>1</sup>, Olivier Mathieu<sup>1,2</sup>, Hélène Fenet<sup>1,2</sup> and Frédérique Courant<sup>1,\*</sup>



## Effets cocktails diclofenac / carbamazépine / venlafaxine



Science of the Total Environment 907 (2024) 168015



Contents lists available at ScienceDirect

Science of the Total Environment

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/scitotenv](http://www.elsevier.com/locate/scitotenv)



Mixture effects of pharmaceuticals carbamazepine, diclofenac and venlafaxine on *Mytilus galloprovincialis* mussel probed by metabolomics and proteogenomics combined approach

Thibaut Dumas<sup>a</sup>, Elena Gomez<sup>a</sup>, Julien Boccad<sup>b,c</sup>, Gaëlle Ramirez<sup>a</sup>, Jean Armengaud<sup>d</sup>, Aurélie Escande<sup>a</sup>, Olivier Mathieu<sup>a,e</sup>, Hélène Fenet<sup>a</sup>, Frédérique Courant<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>HydroSciences Montpellier, IRD, CNRS, University of Montpellier, Montpellier, France

<sup>b</sup>School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, Geneva 1211, Switzerland

<sup>c</sup>Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva, Geneva 1211, Switzerland

<sup>d</sup>Université Paris-Saclay, CEA, INRAE, Département Médicaments et Technologies pour la Santé (DMTS), SPI, Bagnoles-sur-Creux, France

<sup>e</sup>Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, CHU de Montpellier, Montpellier, France

# Conclusion

## ❖ NPS posent de nombreux problèmes :

- Etalons difficilement disponibles
- Détectabilité précoce nécessite LC-HRMS/MS
- Pharmacologie mal connue
- Nombreuses signalisations pharmacologiques concernées
- Létalité



La drogue saisie par les policiers de Montpellier. — Préfecture de l'Hérault

## ✓ Apport de la métabolomique :

- Recours local à l'étalon peut être partiellement contourné
- Documentation pharmacodynamique
- Documentation pharmacocinétique
- Documentation redistribution *post-mortem*

## ✓ Perspectives majeures :

- Biomarqueurs de gravité de l'intoxication / orientation prise en charge
- Passerelles inter-espèces en toxicologie environnementale

## Pour aller plus loin...

