

Le criblage toxicologique dans un LABM: expérience du CHU de Clermont-Ferrand.

Service de Pharmacologie Médicale

Unité de Pharmacologie et Toxicologie Biologique

CHU – CLERMONT FERRAND

INSERM - UMR 1107

Damien RICHARD drichard@chu-clermontferrand.fr

1. OBJECTIFS DU LABORATOIRE

- Projet Hospitalier, sept. 2010: « Développement et validation d'une nouvelle méthode de Criblage Toxicologique ».
- Screening **avec et sans *a priori***
- Choix d'outils analytiques de pointe: **sensibilité et spécificité**
- **Facilité d'utilisation**: Analyses 24h / 24.
- Analyse **qualitative et/ou quantitative**
- Echantillons **Biologiques** et **NON Biologiques**
- Applications: **Hospitalière & Médico-légale**

2. PRESENTATION DU MATERIEL ANALYTIQUE

- Association de méthodes séparatives:



HPLC / UV (DAD)

 **SHIMADZU**
Excellence in Science

+/-



GC / MS

 **Agilent Technologies**

+/-



LC / HRMS

Thermo
SCIENTIFIC

2. PRESENTATION DU MATERIEL ANALYTIQUE

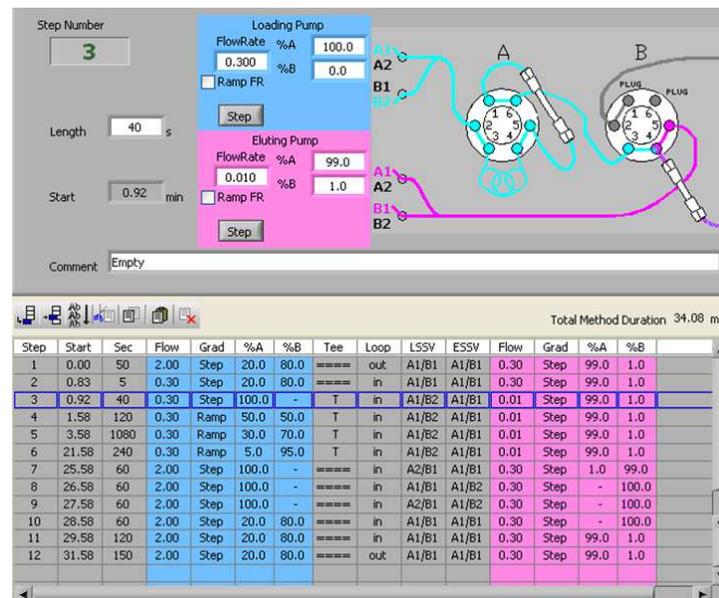
■ Méthodes chromatographiques:

HPLC / DAD: Colonne chromatographique: Nucleosil 100-5 C18 (Phénoménex) 150 x 4,6 mm

GC / MS: Colonne chromatographique: 5-MS UI 30m, ID 0,25mm, Film 0,25µm

LC / HRMS: Colonne de purification: Cyclone P + Cyclone MAX + C18 XL 0,5 x 50 mm

Colonne chromatographique: Betasil Phényl-Hexyl 100 x 3,0 mm (3µm)



Tps total du run: 34,08 min

Standards internes: Clomipramine D3

Halopéridol D4

Morphine D3

Phénobarbital D5

Prazépam D5

3. DÉVELOPPEMENT DE LA MÉTHODE

- Optimisation protocole de traitement des échantillons:

100 ng/mL	Sans extraction			Extrelut			Oasis® MCX			Oasis® HLB			Déprotéinisation ACN			Déprot Ac. Perchlori que
	CPG-SM	HPLC-DAD	LC-HRMS	CPG-SM	HPLC-DAD	LC-HRMS	CPG-SM	HPLC-DAD	LC-HRMS	CPG-SM	HPLC-DAD	LC-HRMS	CPG-SM	HPLC-DAD	LC-HRMS	
Amitriptyline																
Atenolol																
Amiodarone																
Bromazepam																
Diazepam																
Digoxine																
Éthosuximide																
Fentanyl																
Glibenclamide																
Halopéridol																
Imipenem																
Lidocaine																
Meprobamate																
Metformine																
Morphine																
Risperidone																
THC COOH																
Valproic acid																
Venlafaxine																

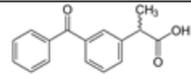
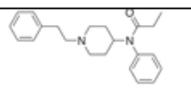
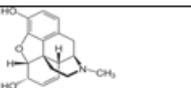
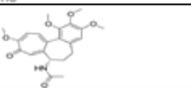
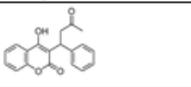
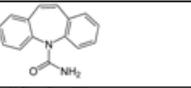
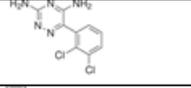
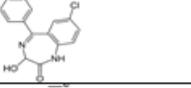
5	14	2	4	13	2	3	13	4	4	14	1	0	13	11
14		13			14			14			13			11

(Légende : rouge : molécule jamais détectée, blanc : molécule non détectée, vert foncé : molécule détectée, vert clair : l'HPLC/DAD trouve une benzodiazépine mais ne l'identifie pas correctement)

3. DÉVELOPPEMENT DE LA MÉTHODE

- Optimisation protocole de traitement des échantillons:
- Validation:

➔ Molécules en stock: 654 molécules d'intérêts

Nom molécule	Formule brute		Masse exacte Adduit H+	Masse exacte Adduit H-	Famille	Matrice	Conditions de dosage	C thérapeutique (ng/mL)	C toxique (ng/mL)	Gamme
Ketoprofen	C ₁₆ H ₁₄ O ₃		255,1015708	253,0870176	AINS	Sérum		1000-5000; P 5000-15000	[-]	3
Fentanyl	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O		337,2274401	335,2128869	Analgésique opioïde	Sérum		1-2	2-20	1
Morphine	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃		286,14377	284,1292168	Analgésique opioïde	Sérum		10-120; Nouveaux-nés 20-100	150-500; Nouveaux-nés > 150; Létal 500-4000; très dépendant de la voie d'administration	2
Colchicine	C ₂₂ H ₂₅ N ₆ O ₆		400,175464	398,1609108	Anti-cancéreux, Antimitotique	Sérum		0,3-2,4 ; P 3	Toxique 5; Létal 24*	1
Warfarin	C ₁₉ H ₁₆ O ₄		309,1121355	307,0975823	Anti-coagulant	Sérum		1000-3000; T 300-3000; P 5000-10000	10000-12000; Létal 100000	3
Carbamazepine	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O		237,1022396	235,0876864	Anti-épileptique	Sérum		4000-12000	> 12000	3
Lamotrigine	C ₉ H ₇ Cl ₂ N ₅		256,0151272	254,000574	Anti-épileptique	Sérum		2000-15000	15000; Létal 50000*	3
Oxazepam	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₂		287,0581819	285,0436287	BZD	Sérum		100-2000	3000-5000	2

...

3. DÉVELOPPEMENT DE LA MÉTHODE

- Optimisation protocole de traitement des échantillons:
- Validation:
 - ➔ Molécules en stock: 654 molécules d'intérêts
 - ➔ Matrices biologiques: Plasma, Sang total, Urines
 - ➔ Détermination des Limites De Détections

Concentrations en ng/mL	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
G1	1	5	500
G2	2	10	1000
G3	10	50	5000
G4	20	100	10000
G5	100	500	50000
G6	200	1000	100000

GC /MS + HPLC / DAD	TLX – LC / HRMS
-	G1
G2	G2
-	G3
G4	G4
-	G5
G6	G6

LDD ⇔ concentration la plus faible permettant l'identification de la molécule.

3. DÉVELOPPEMENT DE LA MÉTHODE

- Optimisation protocole de traitement des échantillons:
- Validation:
 - ➔ Molécules en stock: 654 molécules d'intérêts
 - ➔ Matrices biologiques: Plasma, Sang total, Urines
 - ➔ Détermination des Limites De Détections

Critères d'identification de la molécule:

HPLC / DAD: Tr , Tr relatif, superposition spectrale

GC/MS: Tr , Tr relatif, superposition spectrale (Full Scan)

LC/HRMS: Tr, Δm , « peak score », pattern isotopique, fragments.

3. DÉVELOPPEMENT DE LA MÉTHODE

- Optimisation protocole de traitement des échantillons:
- Validation:
 - ➔ Molécules en stock: 654 molécules d'intérêts
 - ➔ Matrices biologiques: Plasma, Sang total, Urines
 - ➔ Détermination des Limites De Détections
 - ➔ Validation: panel de 14 molécules de référence

PhT-ANA-COM-IN-002 v7- Vérification et Validation des méthodes

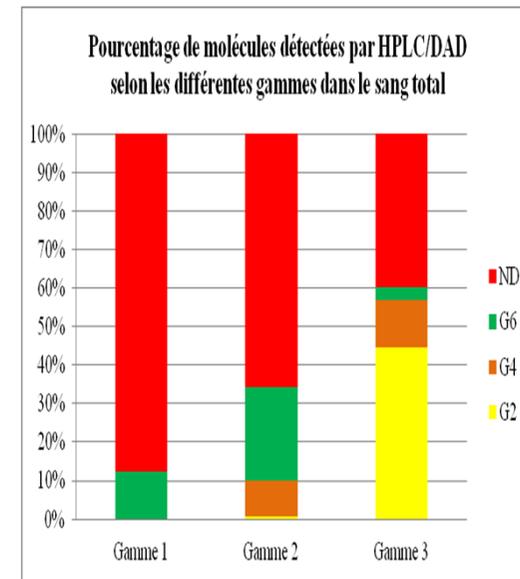
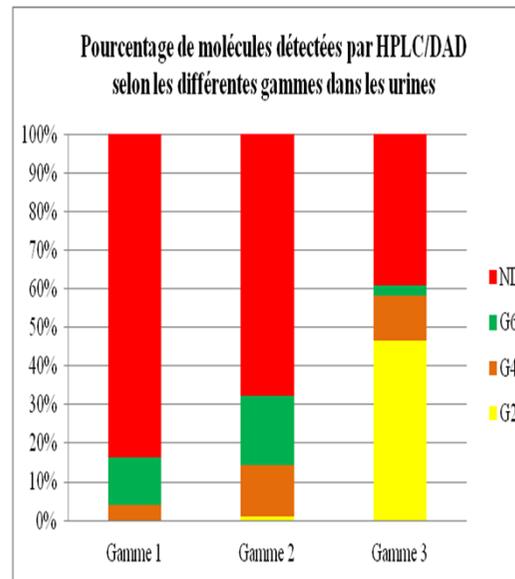
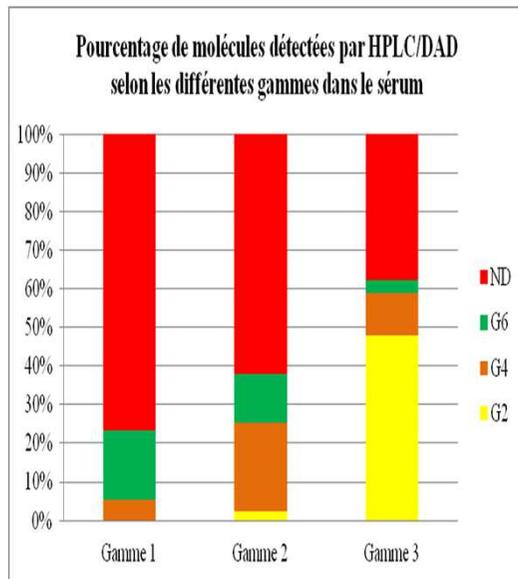
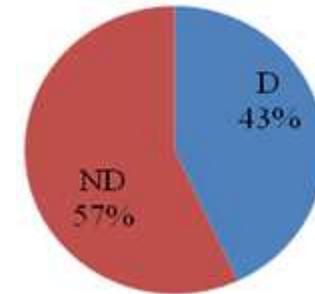
Benzodiazépines (**Midazolam, diazépam**) et dérivés (**zolpidem**), barbiturique (**phénobarbital**), antidépresseurs (**imipramine, venlafaxine**), anti-psychothique (**halopéridol**), neuroleptique (**clozapine**), antalgiques (**paracétamol, morphine, tramadol, fentanyl**), un stupéfiant (l'**amphétamine**), et un bêtabloquant (**aténolol**).

➔ Validation qualitative: matrice urinaire LDD n = 5

➔ Validation quantitative: matrice sanguine (plasma, sang total)

3. DÉVELOPPEMENT DE LA MÉTHODE

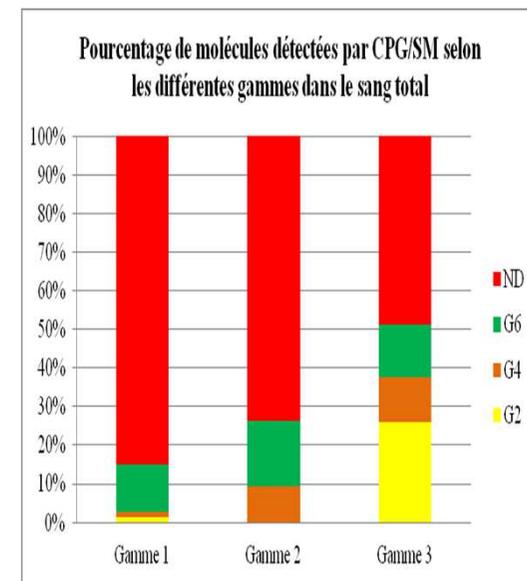
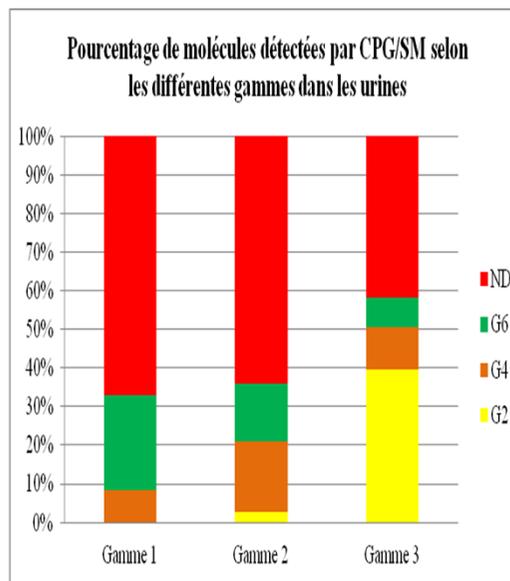
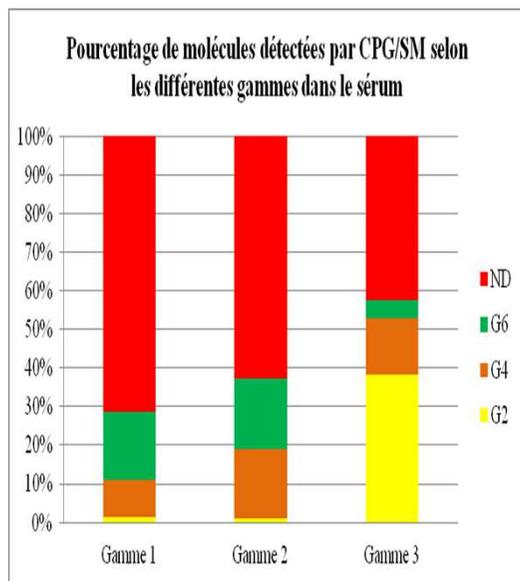
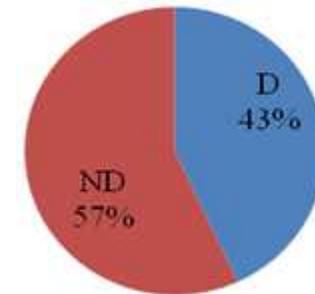
- Optimisation protocole de traitement des échantillons:
- Validation:
- Résultats: → HPLC / DAD:



⇔ 95 % molécules détectées avec LDD > 100 ng/mL

3. DÉVELOPPEMENT DE LA MÉTHODE

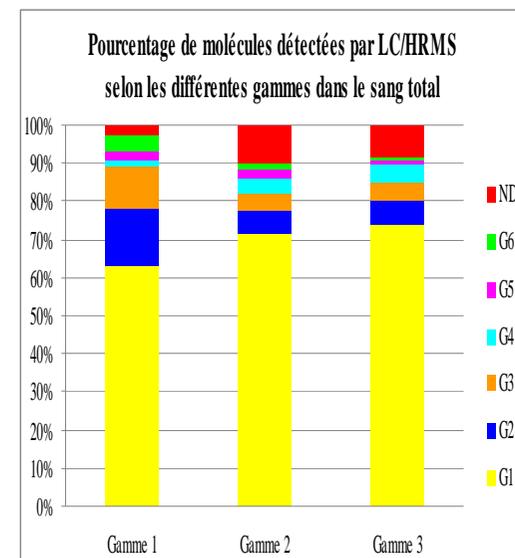
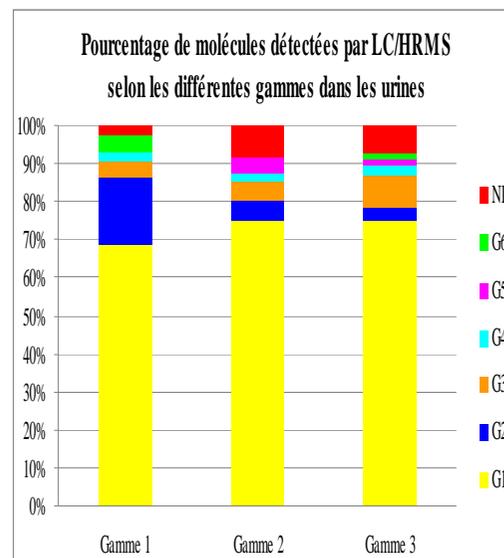
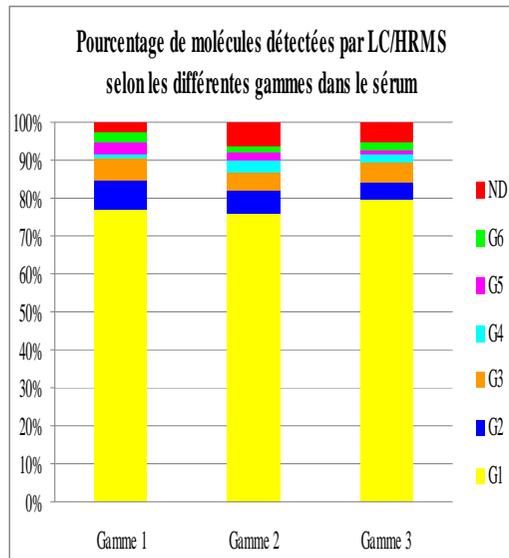
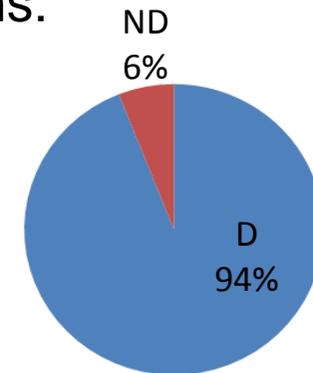
- Optimisation protocole de traitement des échantillons:
- Validation:
- Résultats: → GC / MS:



⇔ 98 % molécules détectées avec LDD > 100 ng/mL

3. DÉVELOPPEMENT DE LA MÉTHODE

- Optimisation protocole de traitement des échantillons:
- Validation:
- Résultats: → LC / HRMS:



⇔ 63 % molécules détectées avec LDD \leq 5 ng/mL

⇔ 95 % molécules détectées avec LDD $>$ 500 ng/mL

3. DÉVELOPPEMENT DE LA MÉTHODE

■ Bibliothèque HPLC / DAD

Gp	Molécules	Tr	TrR	LDD Se	LDD Ur	LDD ST	Théra (ng/mL)	Tox (ng/mL)	Classe
21	Citalopram						100-200	Toxique 400-600 - Létal 5000	ATD IRSS
20	Clemastine						Appr. 1-2	[-]	Anti-histaminique, anti-cholinergique
30	Clenbuterol						0,3-0,6	Létal 3*	Bronchodilatateur
21	Clindamycin						T 2000-15000 IV ou IM; P 5000-25000 IV ou IM; P 2000-10000 oral	P 30000-50000 IV ou IM	ATB
1	Clobazam	22,4	0,83	100	100	100	100-400	[-]	BZD
24	Clobutinol	13,2	0,48	100	1000	100	[-]	[-]	Anti-tussif
28	Clofibrate	35,1	1,28	1000	1000	1000/ 10000	50000-250000	[-]	Hypocholestérolémiant
15	Clomethiazole						100-5000	13000-26000	Sédatif, hypnotique
1	Clomipramine	19,9	0,74	100	100	1000	100-250	[-]	ATDT
1	Clonazepam	19,7	0,73	100	100	1000	20-70	100	BZD
30	Clonidine						0,2-2	Toxique 25-60; Létal 230*	Anti-HTA
18	Clopidogrel						[-]	[-]	Anti-agrégant plaquettaire
1	Clorazepate	20,4	0,76	1000	1000	1000	détectable après IV	[-]	BZD
7	Clotiazepam	24,2	0,91	10	10	100	100-700	[-]	BZD
24	Cloxacillin	22,2	0,80	10000	1000	1000	5000-30000; P 85000	[-]	ATB
Val	Clozapine	13	0,49	100	100	1000	200-400	Toxique 800-1300; Létal 3000	Anti-psychotique
10	Clozapine N oxide	12,7	0,48			1000	[-]	[-]	Anti-psychotique, Métabolite clozapine
23	Coc aethylene = ethyl benzoyc gonine						[-]	[-]	Cocaïne, Analogue
23	Cocaine	11,4	0,41	100		1000	100-300	Tox 900 (psychoses 20-2000); Létal 1000-20000	Cocaïne

3. DÉVELOPPEMENT DE LA MÉTHODE

■ Bibliothèque GC / MS

Gp	Molécules	Tr	TrR	LDD Se	LDD Ur	LDD ST	Théra (ng/mL)	Tox (ng/mL)	Classe
21	Citalopram	15,42	1,1255	100	100	100	100-200	Toxique 400-600 - Létal 5000	ATD IRSS
20	Clemastine	15,67	1,1522	200	200	200	Appr. 1-2	[-]	Anti-histaminique, anti-cholinergique
30	Clenbuterol	9,37	0,6998		200		0,3-0,6	Létal 3*	Bronchodilatateur
21	Clindamycin						T 2000-15000 IV ou IM; P 5000-25000 IV ou IM; P 2000-10000 oral	P 30000-50000 IV ou IM	ATB
1	Clobazam	19,277	1,4014	1000	1000		100-400	[-]	BZD
24	Clobutinol	6,74	0,5	100	100		[-]	[-]	Anti-tussif
28	Clofibrate	5,19	0,387	1000	1000	1000	50000-250000	[-]	Hypocholestérolémiant
15	Clométhiazole						100-5000	13000-26000	Sédatif hypnotique
1	Clomipramine	15,66	1,1384	100	1000	1000	100-250	[-]	ATDT
1	Clonazepam						20-70	100	BZD
30	Clonidine	9,71	0,7252	200	200		0,2-2	Toxique 25-60; Létal 230*	Anti-HTA
18	Clopidogrel						[-]	[-]	Anti-agrégant plaquettaire
1	Clorazepate	18,071	1,3137	1000	1000	1000	détectable après IV	[-]	BZD
7	Clozazepam	18,13	1,3214	100	100	1000	100-700	[-]	BZD
24	Cloxacillin						5000-30000; P 85000	[-]	ATB
Val	Clozapine	27,111	1,9687	10	10	100	200-400	Toxique 800-1300; Létal 3000	Anti-psychotique
10	Clozapine N oxide	27,07	1,973	100	100	100	[-]	[-]	Anti-psychotique, Métabolite clozapine
23	Cocacethylene = ethylbenzoyecgonine	12,44	0,9228	1000	1000		[-]	[-]	Cocaïne, Analogue
23	Cocaine	11,55	0,8568	1000	100		100-300	Tox 900 (psychoses 20-2000); Létal 1000-20000	Cocaïne

3. DÉVELOPPEMENT DE LA MÉTHODE

■ Bibliothèque LC / HRMS

Gp	Molécules	Théra (ng/mL)	Tox (ng/mL)	Formule brute	M add uit	Tr	LDD Se	G min	AUC min	LDD Ur	LDD ST	+/-	Frag1	Frag2	Frag3	Frag4	Frag5
21	Citalopram	10-20	Toxique 400-600 - Létal 5000	C20H21FN2O	325,17107	15,03	5	G1	560000	5	5	+	109.0451	262.1031	116.0497	280.1127	307.1609
20	Clemastine	Appt. 1-2	[-]	C21H26ClNO	344,17757	16,55	1	G1	160000	1	1	+	215.0627	130.1229	0	0	0
30	Clenbuterol	0,3-0,6	Létal 3*	C12H18Cl2N2O	277,08690	14,34	1	G1	80000	1	1	+	203.0137	259.0755	0	0	0
21	Clindamycin	T 2000-15000 IV ou IM; P 5000- 25000 IV ou IM; P 2000-10000 oral	P 30000-50000 IV ou IM	C18H33ClN2O5S									0	0	0	0	0
1	Clobazam	100-400	[-]	C16H13ClN2O2	301,07383	17,25	5	G1	80000	5	5	+	259,06328	0	0	0	0
24	Clobutinol	[-]	[-]	C14H22ClNO	256,14627	14,7	5	G1	800000	5	5	+	38.0654	193.0781	238.1355	0	0
28	Clofibrate	50000-250000	[-]	C12H15ClO3	243,07825	21,57	5000	G3	10000	5000	10000	+	87.0443	169.0412	197.0372	141.0099	0
15	Clomethiazole	100-5000	13000-26000	C6H8ClNS	162,01387	15,97	5	G1	80000	5	5	+	113,0297	126,03705	0	0	0
1	Clomipramine	100-250	[-]	C19H23ClN2	315,16225	15,97	5	G1	80000	5	5/10	+	86,09683	58,06568	0	0	0
1	Clonazepam	20-70	100	C15H10ClN3O3	316,04835	16,47	5	G1	80000	5	5	+	270,05638	288,05476	271,0639	251,08256	0
30	Clonidine	0,2-2	Toxique 25-60; Létal 230*	C9H9Cl2N3	230,02463	14,01	1	G1	48000	2	1	+	190.1340	92.0497	0	0	0
18	Clopidogrel	[-]	[-]	C16H16ClNO2S	322,06630	19,72	50	G3	10000	5	5	+	212,04716	183,02066	0	0	0
1	Clorazepate	détectable après IV	[-]	C16H11ClN2O3	315,05310	16,56	5	G1	240000	5	5	+	243,06843	140,02623	165,02148	208,09955	0
7	Clofazepam	100-700	[-]	C16H15ClN2OS	319,06664	17,75	5	G1	800000	5	5	+	291,07205	0	0	0	0
24	Cloxacillin	5000-30000; P 85000	[-]	C19H18ClN3O5S	436,07285	17,06	5000	G3	10000	5000	5000	+	160.0427	178.0055	220.0160	321.0095	277.0374
Val	Clozapine	200-400	Toxique 800- 1300; Létal 3000	C18H19ClN4	327,13710	14,68	5	G1	800000	5	5	+	270,07875	84,0811	0	0	0
10	Clozapine Noxide	[-]	[-]	C18H19ClN4O	343,13202	15,03	5	G1	320000	5	50	+	256,06361	243,05584	299,10397	244,0646	215,03719
23	Cocaethylene = ethcbenzoecocaine	[-]	[-]	C18H23NO4	318,16998	14,71	5	G1	800000	5	5	+	196.13312	197.1285	0	0	0
23	Cocaine	100-300	Tox 900 (psychoses 20- 2000); Létal 1000-20000	C17H21NO4	304,15483	14,46	5	G1	800000	5	5	+	182.1175	0	0	0	0

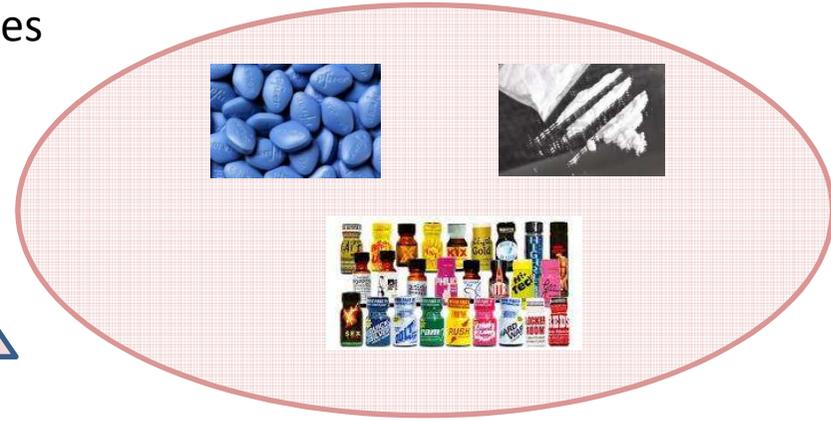
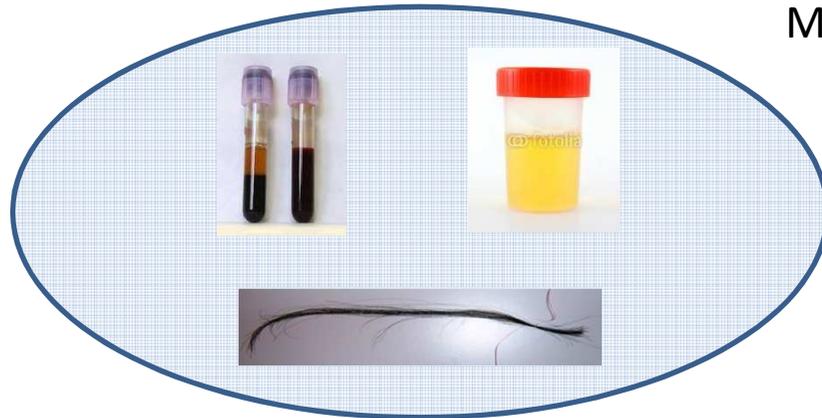
4. ACTIVITÉ DE TOXICOLOGIE BIOLOGIQUE

TOXICOLOGIE		☎ 51824																																				
Anamnèse	<p>INFORMATIONS SUR L'INTOXICATION :</p> <p>DATE ET HEURE : Découverte: __h __ Presumée: __h __</p> <p>CLINIQUE: <input type="checkbox"/> COMA <input type="checkbox"/> TR^{RES} CARDIAQUES <input type="checkbox"/> TR^{RES} RESPIR. <input type="checkbox"/> AUTRES :</p> <p>TOXIQUES SUSPECTES :</p> <p>TRAITEMENTS PRIS</p> <p>- AVANT L'ACCIDENT :</p> <p>- APRES L'ACCIDENT :</p>																																					
Screening Immuno-analyse	<p style="text-align: center;">RECHERCHES PAR IMMUNO-ANALYSE - Sang (24h/24)</p> <p><input type="checkbox"/> ANTIDÉP. TRICYCLIQUES <input type="checkbox"/> PARACETAMOL (T-4h min)</p> <p><input type="checkbox"/> BARBITURIQUES <input type="checkbox"/> LITHIUM (plasmatique)</p> <p><input type="checkbox"/> BENZODIAZÉPINES</p>																																					
Screening Méthodes séparatives	<p style="text-align: center;">RECHERCHES & DOSAGES SPECIFIQUES</p> <table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Sang</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Urines</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Autre*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCREENING TOXICOLOGIQUE (cf Catlab pour liste des molécules recherchées)</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">.....</td> </tr> <tr> <td>FAMILLE MEDICAMENTEUSE : →</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">.....</td> </tr> <tr> <td>STUPEFIANTS : <input type="checkbox"/> Amphétamines <input type="checkbox"/> Cannabis <input type="checkbox"/> Cocaïne <input type="checkbox"/> Opiacés</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">.....</td> </tr> <tr> <td>→ autre*</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">.....</td> </tr> <tr> <td>MEDICAMENTS de Substitution <input type="checkbox"/> Méthadone <input type="checkbox"/> Buprénorphine</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">.....</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> ETHANOL <input type="checkbox"/> HBCO <input type="checkbox"/> METH6 *</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;">.....</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> ETHYLÈNE-GLYCOL* <input type="checkbox"/> METHANOL*</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">.....</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> autres médicaments ou toxiques*</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">.....</td> </tr> </tbody> </table>			Sang	Urines	Autre*	SCREENING TOXICOLOGIQUE (cf Catlab pour liste des molécules recherchées)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FAMILLE MEDICAMENTEUSE : →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	STUPEFIANTS : <input type="checkbox"/> Amphétamines <input type="checkbox"/> Cannabis <input type="checkbox"/> Cocaïne <input type="checkbox"/> Opiacés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	→ autre*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MEDICAMENTS de Substitution <input type="checkbox"/> Méthadone <input type="checkbox"/> Buprénorphine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ETHANOL <input type="checkbox"/> HBCO <input type="checkbox"/> METH6 *	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> ETHYLÈNE-GLYCOL* <input type="checkbox"/> METHANOL*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> autres médicaments ou toxiques*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Sang	Urines	Autre*																																			
SCREENING TOXICOLOGIQUE (cf Catlab pour liste des molécules recherchées)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
FAMILLE MEDICAMENTEUSE : →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
STUPEFIANTS : <input type="checkbox"/> Amphétamines <input type="checkbox"/> Cannabis <input type="checkbox"/> Cocaïne <input type="checkbox"/> Opiacés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
→ autre*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
MEDICAMENTS de Substitution <input type="checkbox"/> Méthadone <input type="checkbox"/> Buprénorphine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
<input type="checkbox"/> ETHANOL <input type="checkbox"/> HBCO <input type="checkbox"/> METH6 *	<input type="checkbox"/>																																				
<input type="checkbox"/> ETHYLÈNE-GLYCOL* <input type="checkbox"/> METHANOL*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
<input type="checkbox"/> autres médicaments ou toxiques*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			
Dosage ciblé et quantitatif	<p>.....</p> <p style="text-align: right;">*Contacter le laboratoire</p>																																					

4. ACTIVITÉ DE TOXICOLOGIE BIOLOGIQUE

Screening toxicologique

Matrices



Extraction SPE

Déprotéinisation

HPLC / DAD

GC / MS

TLX - LC / HRMS

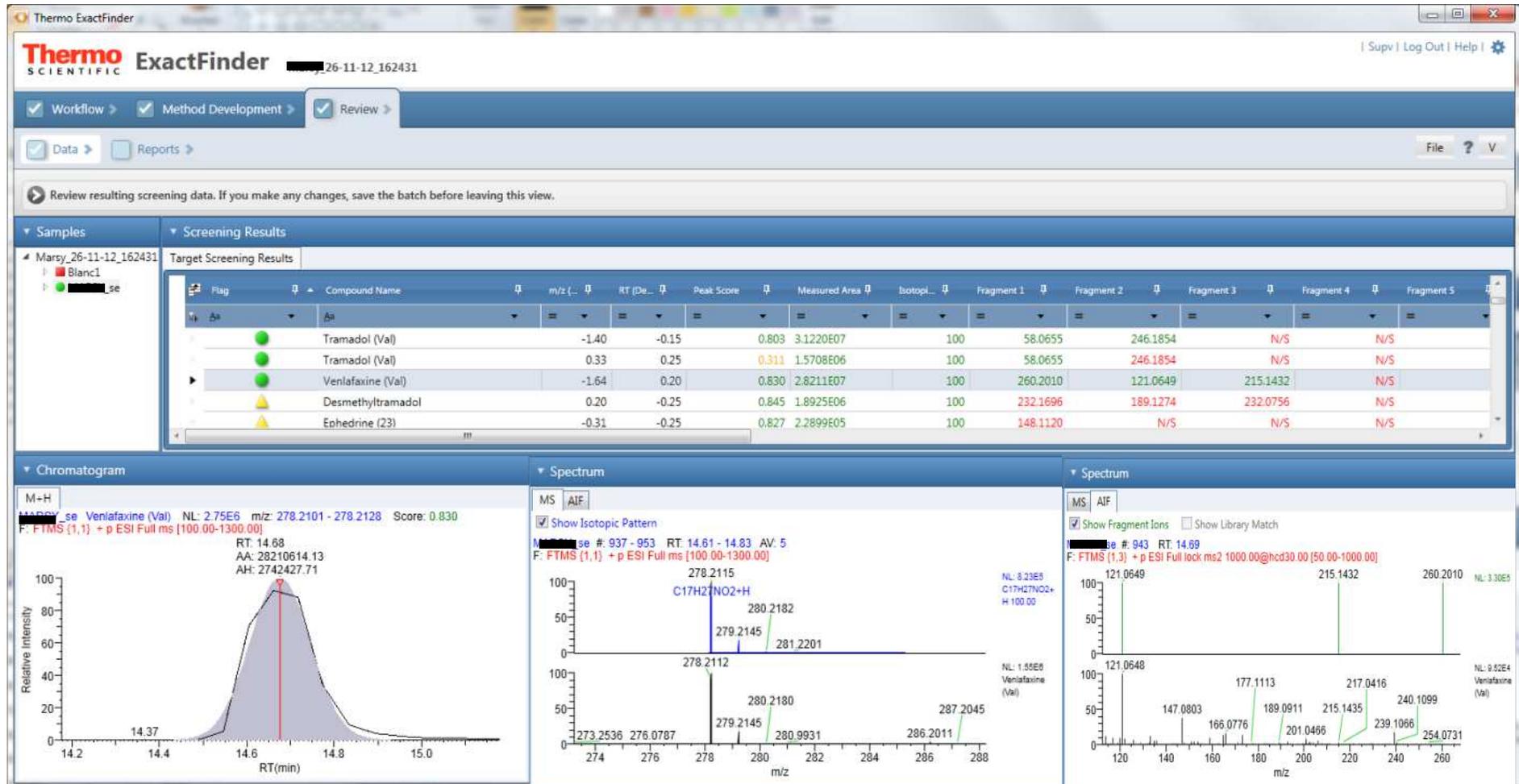


4. ACTIVITÉ DE TOXICOLOGIE BIOLOGIQUE

Matériel	Bibliothèque	Avantages	Inconvénients
HPLC / DAD	800 composés Biblio interne (281/654)	Maitrise Facilité retraitement	Tps acquisition Spécificité Sensibilité
GC/MS	Pfleger Maurer Weber Nist Biblio interne (281/654)	Maitrise Facilité retraitement Spécificité spectrale	Molécules thermolabiles Sensibilité (+/-) Co-élution
LC/HRMS	Biblio interne (616/654) « infini »	Ttt échantillon Vol. échantillon Tps acquisition Mode d'acquisition Full information Sensibilité / Spécificité Interprétation bio. semi-quantitative	Trop d'information ? ± Lourdeur du reтт

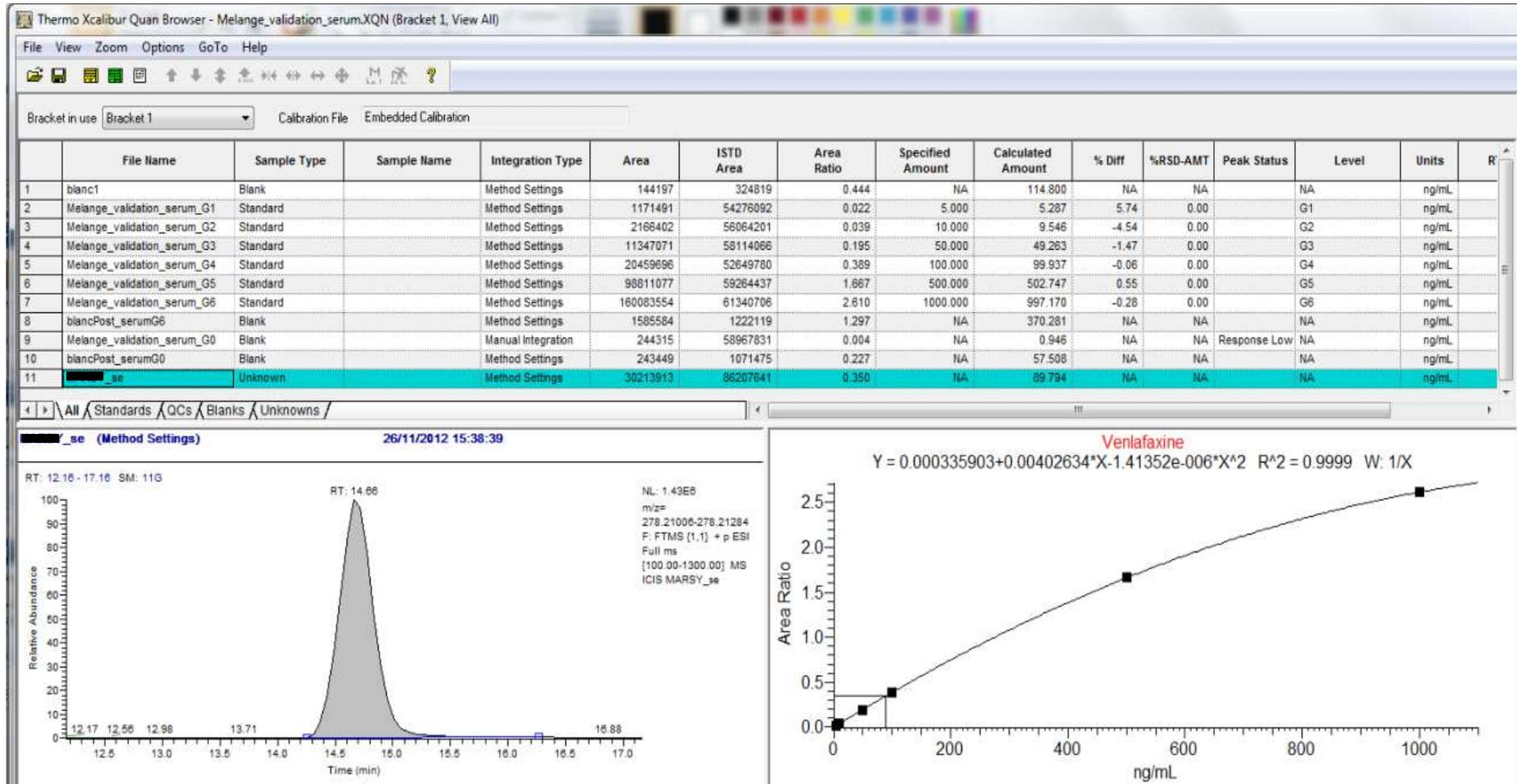
4. ACTIVITÉ DE TOXICOLOGIE BIOLOGIQUE

Cas n°1



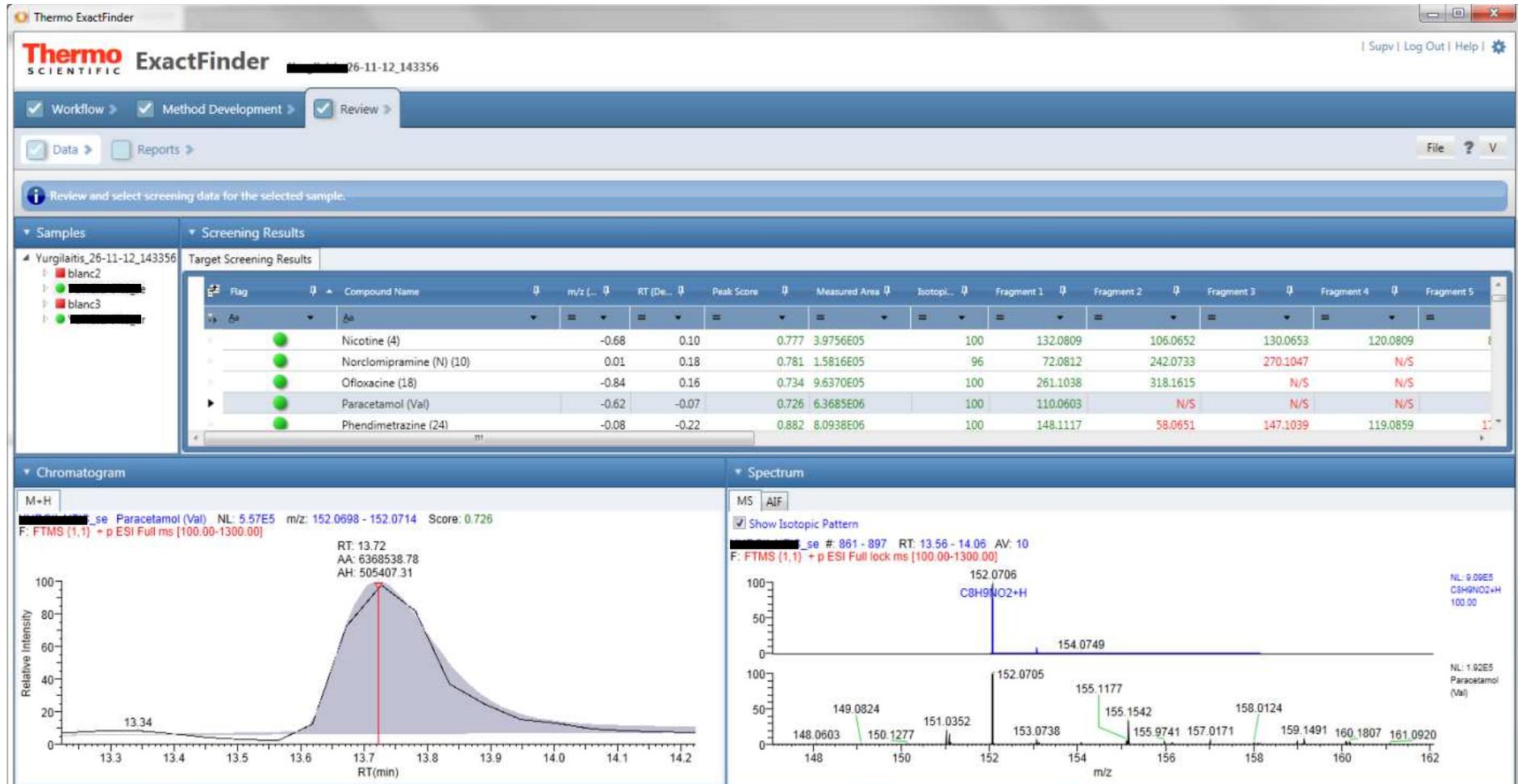
4. ACTIVITÉ DE TOXICOLOGIE BIOLOGIQUE

Cas n°1



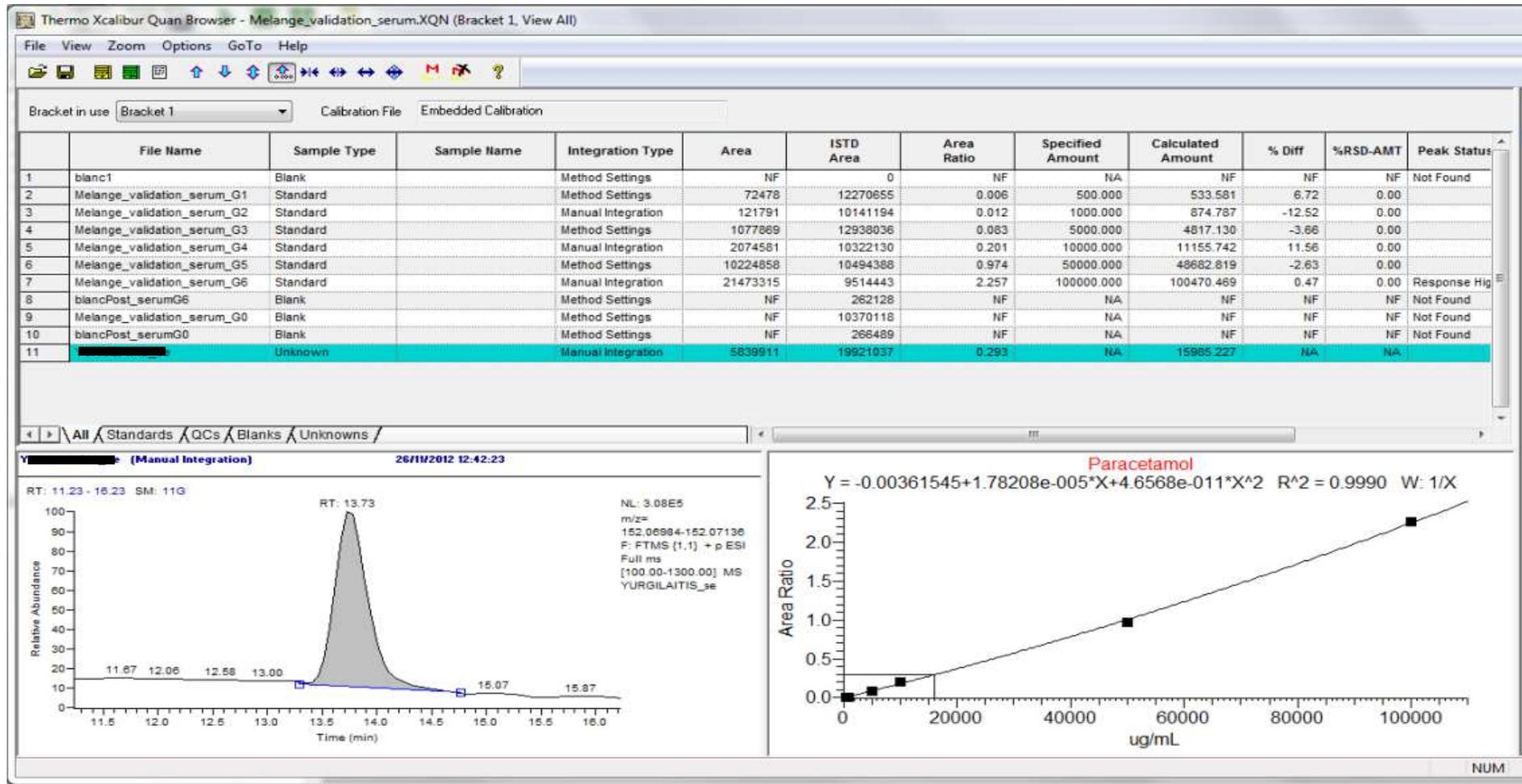
4. ACTIVITÉ DE TOXICOLOGIE BIOLOGIQUE

Cas n°2



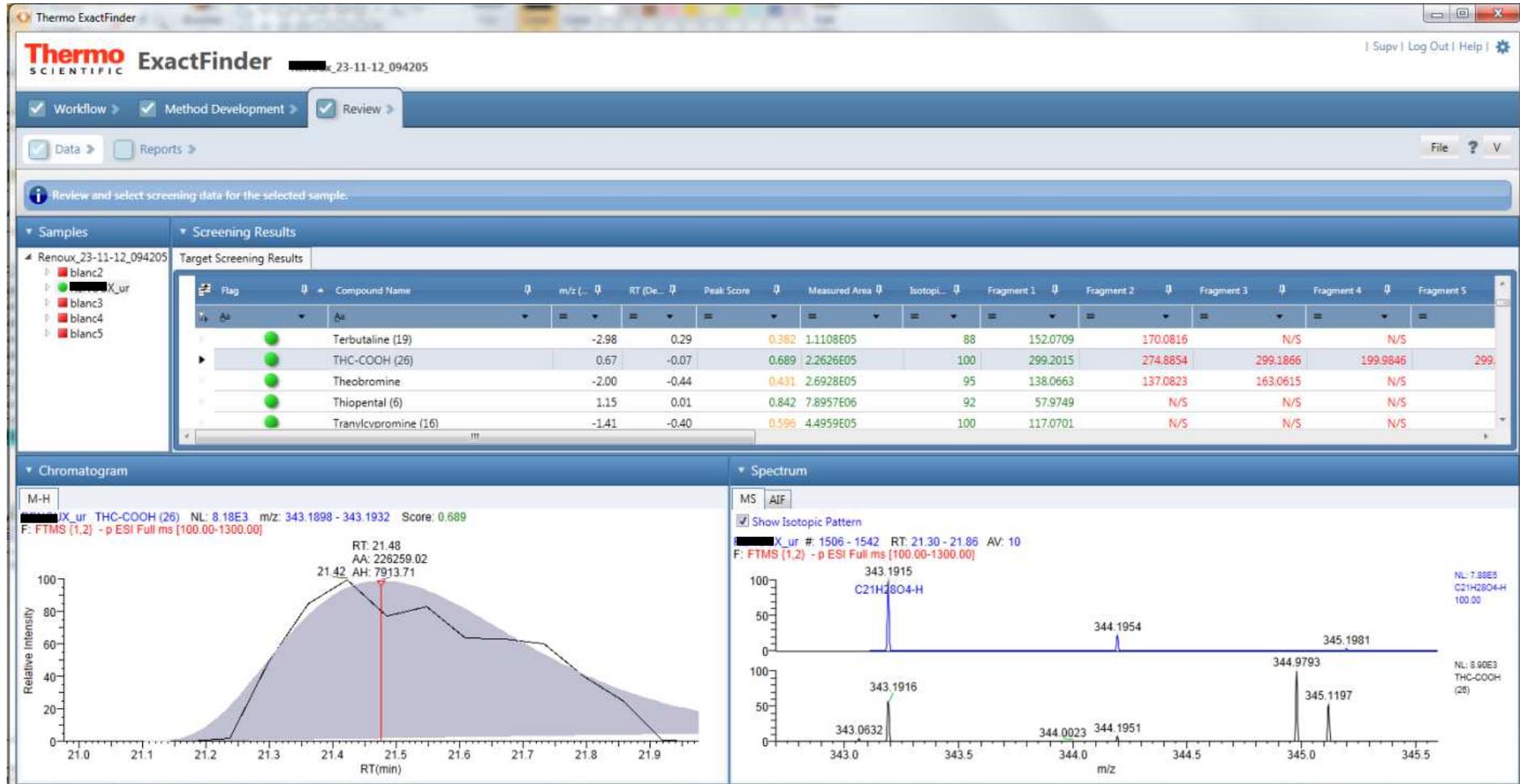
4. ACTIVITÉ DE TOXICOLOGIE BIOLOGIQUE

Cas n°2



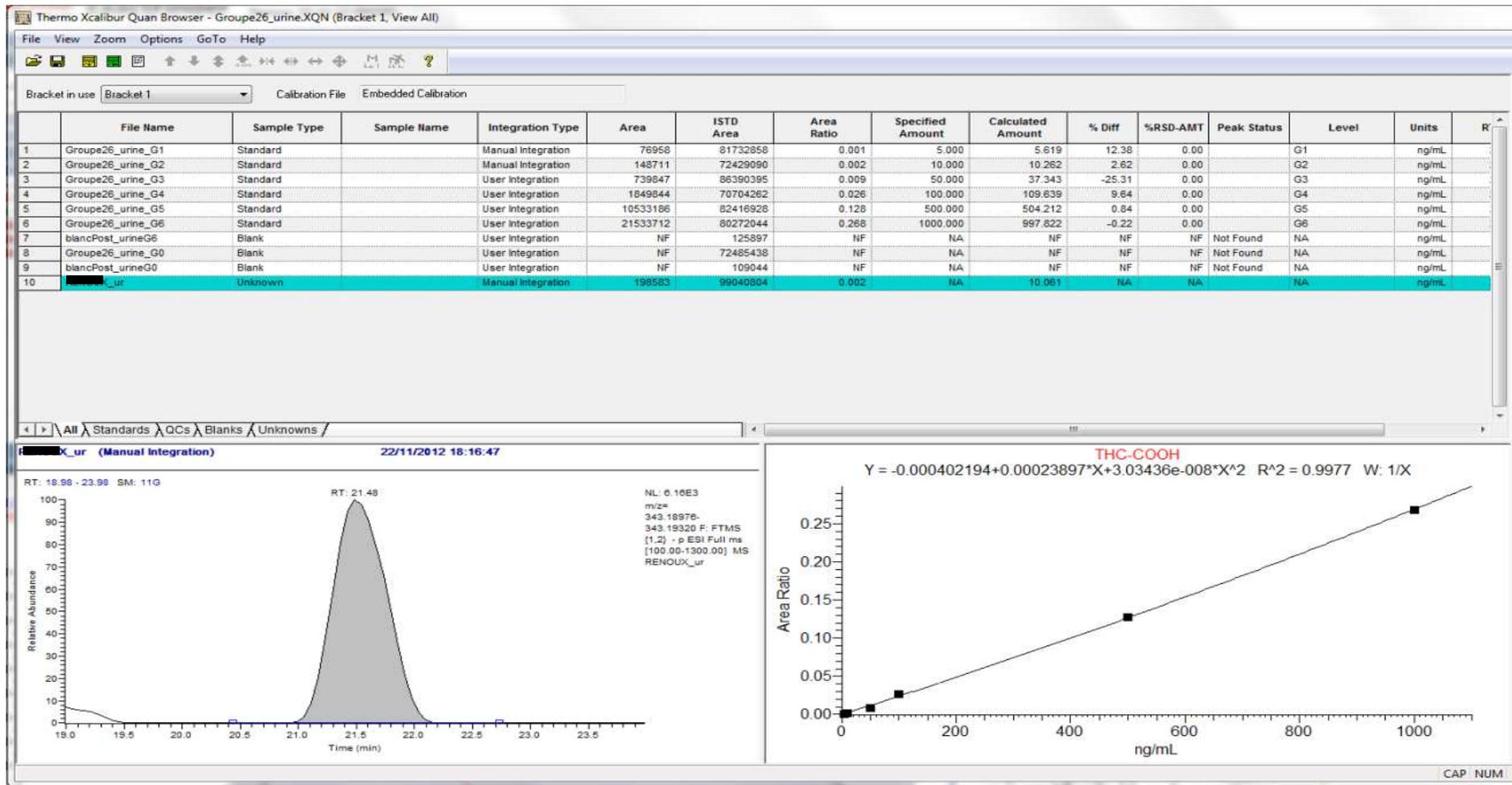
4. ACTIVITÉ DE TOXICOLOGIE BIOLOGIQUE

Cas n°3



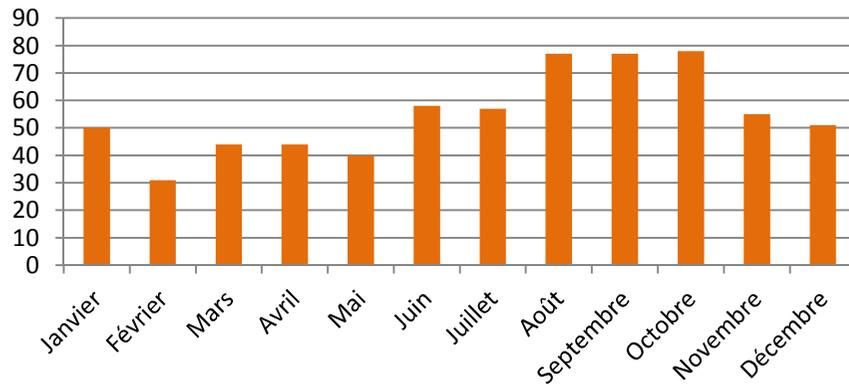
4. ACTIVITÉ DE TOXICOLOGIE BIOLOGIQUE

Cas n°3

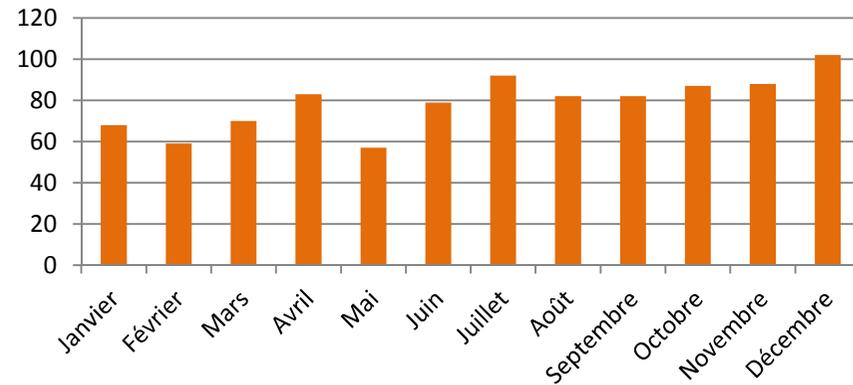


5. ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

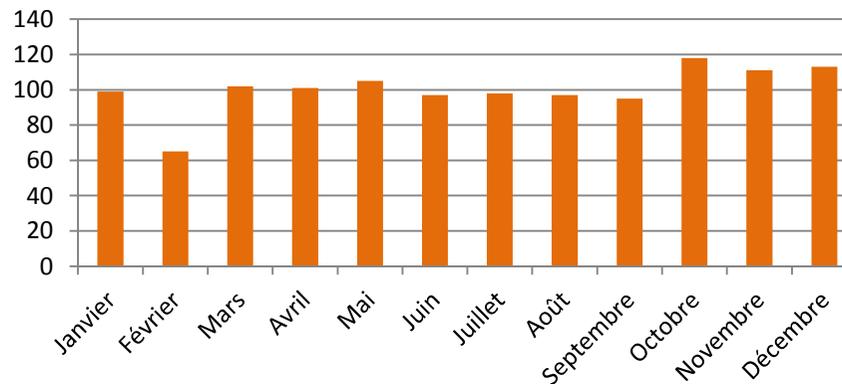
Répartition mensuelle en 2013
(n=662)



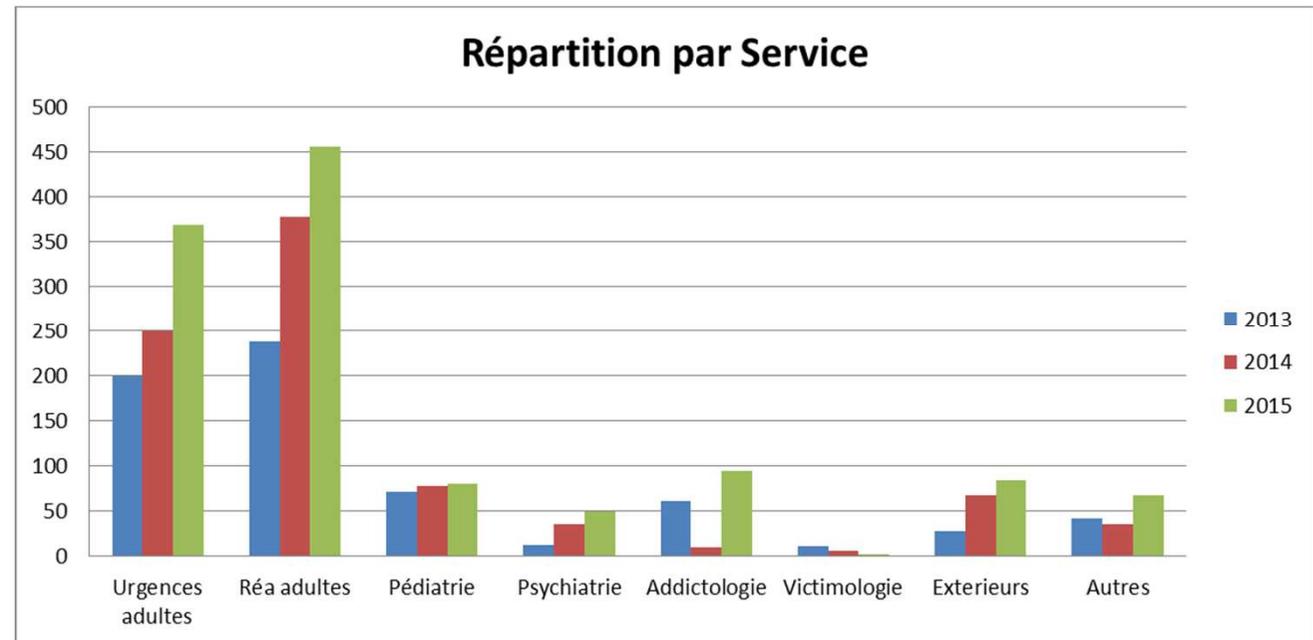
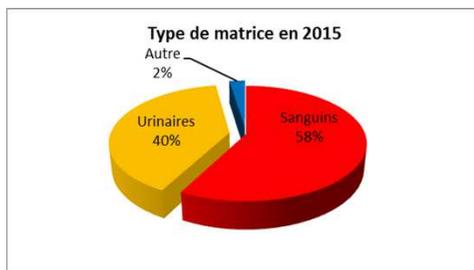
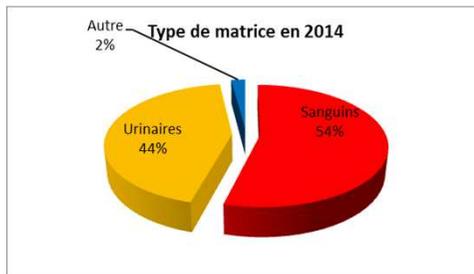
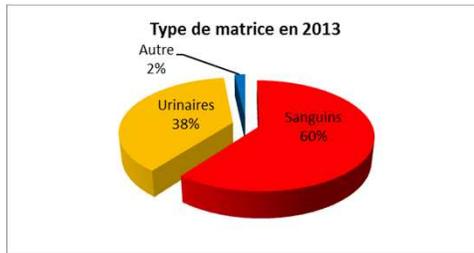
Répartition mensuelle en 2014
(n=958)



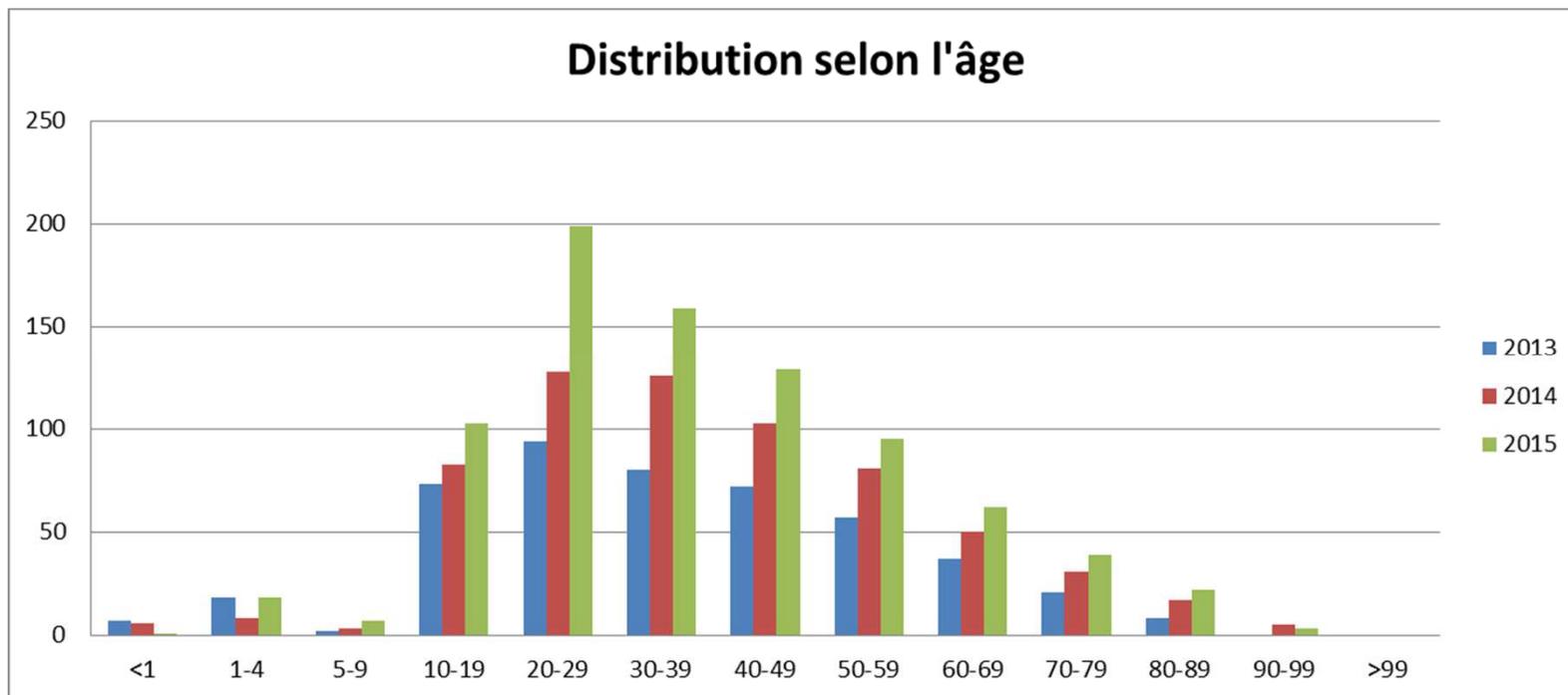
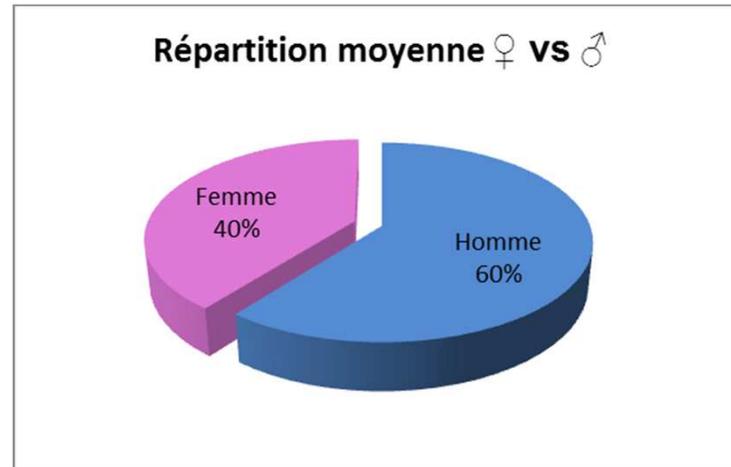
Répartition mensuelle en 2015
(n=1201)



5. ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE



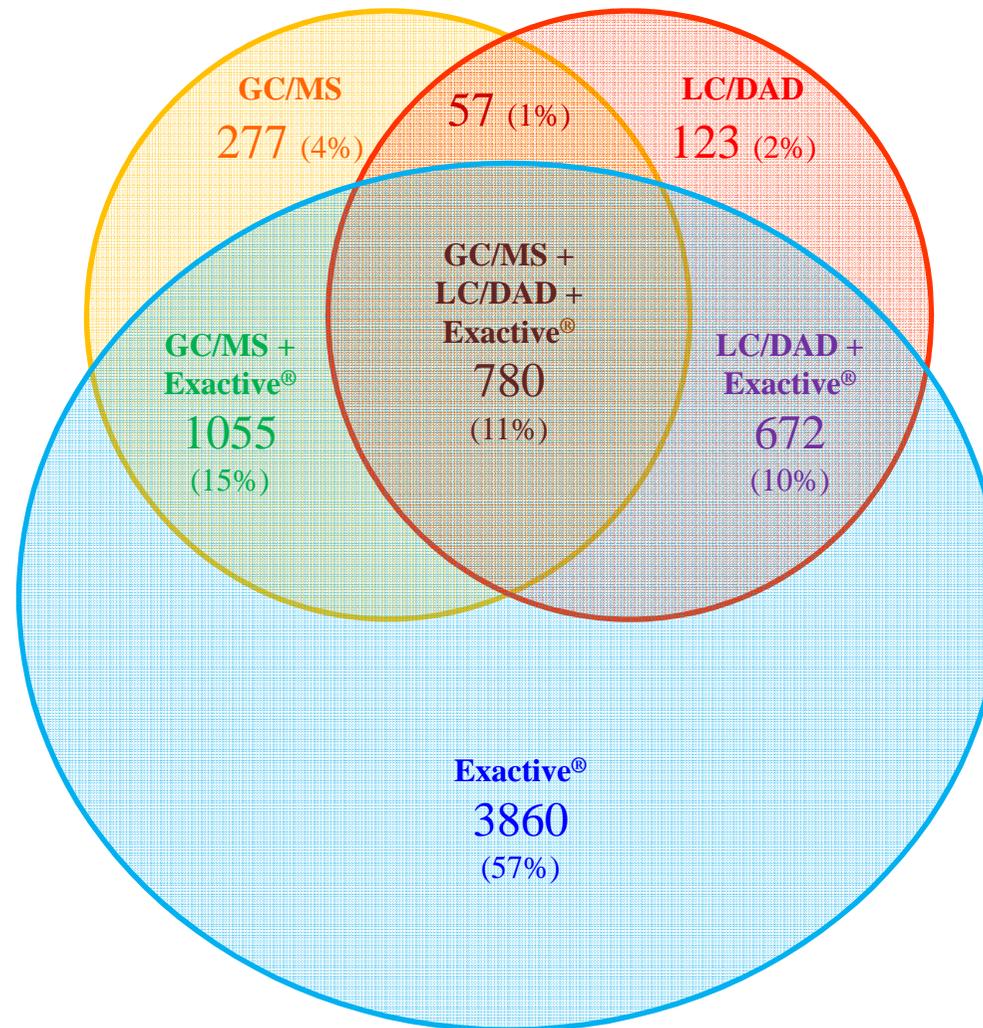
5. ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE



5. ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Résultats POSITIFS (moy 90% des dossiers)	2013		2014		2015	
Nombre identifications	3314		5228		6824	
LC/DAD seule	150	5%	199	4%	123	2%
LC/DAD + GC/MS	97	3%	66	1%	57	1%
GC/MS seule	221	7%	292	6%	277	4%
LC/DAD + GC/MS + LC/MS	433	13%	645	12%	780	11%
GC/MS + LC/MS	457	14%	714	14%	1055	15%
LC/DAD + LC/MS	328	10%	602	12%	672	10%
LC/MS seule	1628	49%	2710	52%	3860	57%
LC/DAD	1008	31%	1512	29%	1632	24%
GC/MS	1208	37%	1717	33%	2169	31%
LC/MS	2846	86%	4671	90%	6367	93%
Nombre de molécules différentes	309		353		342	

5. ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE



Distribution des résultats Positifs en fonction des techniques analytiques; année 2015

5. ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

2013

	Molécules	Total
1	Paracétamol	179
2	Oxazepam	147
3	Midazolam	130
4	Nordiazepam	126
5	Laudanosine	78
6	Etomidate	77
7	Propofol	74
8	Cetirizine	73
9	OH-Midazolam	70
10	Lidocaine	60
11	THC-COOH	57
12	Hydroxyzine	57
13	EDDP	57
14	Methadone	54
15	Diazepam	52
16	Cyamemazine	50
17	Morphine	42
18	Amoxicilline	36
19	Bromazepam	35
20	Tramadol	34
21	Zolpidem	32
22	Codeine	32
23	Alprazolam	31
24	Zopiclone	31
25	Thiopental	27
26	Fentanyl	27
27	Citalopram	26
28	Loxapine	25
29	Ibuprofene	25
30	Venlafaxine	24

2014

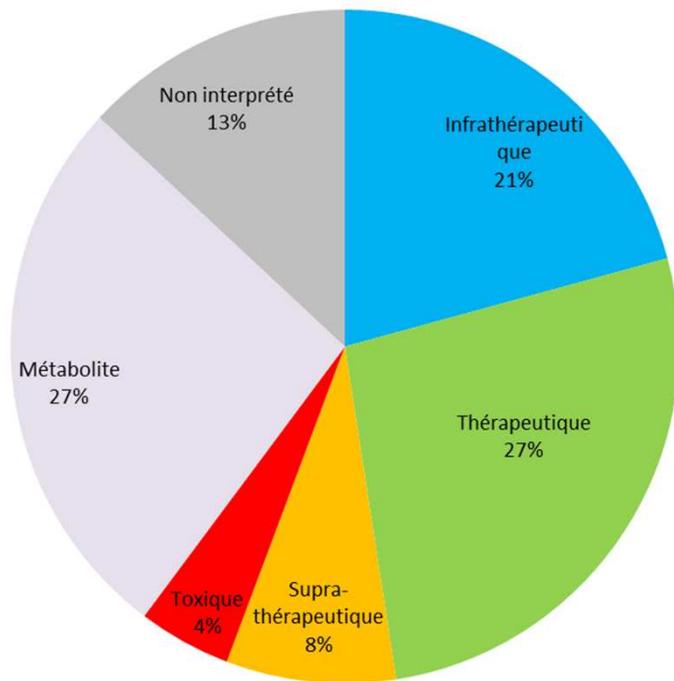
	Molécules	Total
1	Oxazepam	239
2	Paracetamol	215
3	Midazolam	179
4	Nordiazepam	175
5	Cetirizine	138
6	OH midazolam	121
7	Methadone	111
8	Laudanosine	110
9	Etomidate	108
10	EDDP	106
11	Hydroxyzine	103
12	Propofol	102
13	THC-COOH	100
14	Diazepam	95
15	Morphine	79
16	Cyamemazine	66
17	Zopiclone	59
18	Codeine	58
19	Lidocaine	55
20	Alprazolam	53
21	Citalopram	53
22	Amoxicilline	52
23	Bromazepam	51
24	Fentanyl	49
25	Norcitalopram	46
26	Benzoyllecgonine	46
27	Acide Valproïque	46
28	Venlafaxine	44
29	Norvenlafaxine	43
30	Levetiracetam	40

2015

	Molécules	Total
1	Oxazepam	324
2	Paracetamol	303
3	Nordiazepam	299
4	Midazolam	176
5	THC-COOH	165
6	Diazepam	150
7	Cetirizine	147
8	Laudanosine	138
9	OH Midazolam	136
10	Propofol	124
11	Etomidate	121
12	Hydroxyzine	103
13	Cyamemazine	97
14	Methadone	97
15	EDDP	95
16	Atracurium	91
17	Morphine	89
18	Lidocaine	82
19	Alprazolam	76
20	Temazepam	73
21	Codeine	73
22	Citalopram	72
23	Tramadol	71
24	Norcitalopram	64
25	Omeprazole	61
26	Norhydroxyzine	59
27	Nortramadol	58
28	Amoxicilline	58
29	Benzoyllecgonine	57
30	Zopiclone	54

5. ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

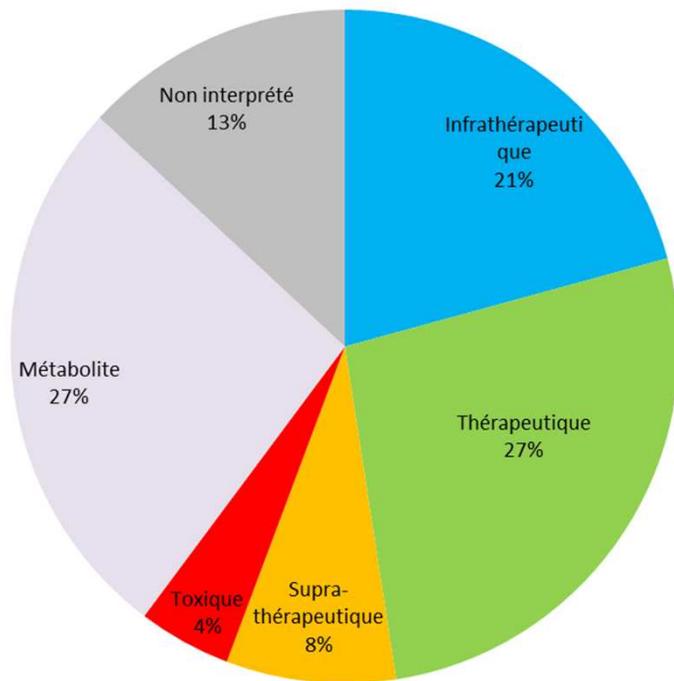
Interprétation semi-quantitative par LC/HRMS dans le sang pour 3157 indentification - 2015 -



	Molécule	[Toxique]	Nb de fois identifié	% de toxique qd identifié
1	Alprazolam	16	50	32%
2	Zopiclone	12	29	41%
3	Nordiazepam	11	170	6%
4	Oxazepam	8	192	4%
5	Hydroxyzine	8	49	16%
6	Bromazepam	7	29	24%
7	Diazepam	5	99	5%
8	Tramadol	5	35	14%
9	Citalopram	4	41	10%
10	Zolpidem	4	27	15%
11	Codeine	4	22	18%
12	Baclofène	4	18	22%
13	Doxylamine	4	9	44%
14	Paracetamol	3	129	2%
15	Verapamil	3	4	75%
16	Mirtazapine	2	27	7%
17	Paroxetine	2	27	7%
18	3-OH bromazepam	2	25	8%
19	Lorazepam	2	22	9%
20	Levetiracetam	2	22	9%

5. ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Interprétation semi-quantitative par LC/HRMS dans le sang pour 3157 indentification - 2015 -



	Molécules	[Supra-théra]	Nb de fois identifié	% de supra-théra qd identifié
1	Nordiazepam	25	170	15%
2	Amitriptyline	13	27	48%
3	Diazepam	12	99	12%
4	Amoxicilline	12	23	52%
5	Paracétamol	11	129	9%
6	Loxapine	11	27	41%
7	Oxazepam	9	192	5%
8	Alprazolam	9	50	18%
9	Amlodipine	9	10	90%
10	Cetirizine	6	70	9%
11	Zopiclone	6	29	21%
12	Clomipramine	6	17	35%
13	Citalopram	5	41	12%
14	Bromazepam	5	29	17%
15	Lormetazepam	5	25	20%
16	Buprenorphine	5	6	83%
17	Mirtazapine	4	27	15%
18	Nortriptyline	4	26	15%
19	Fentanyl	4	21	19%
20	Prazepam	4	13	31%

6. CONCLUSION et PERSPECTIVE

- Application nouvelle méthode de criblage dans le laboratoire
- Couplage de trois méthodes analytiques.
- Validation qualitative de la méthode →
- Passage CQI et EEQ (SFTA)
- Application quotidiennement. Intérêt de l'interprétation biologique +++
- Criblage ciblé à l'aide de bibliothèques spectrales
- Evolutions: bibliothèques spectrales, recherche d'inconnus



N° accréditation : 8-3140
Liste des site(s) et portée(s) disponible(s) sur www.cofrac.fr

Merci pour votre attention