

Les analyses offertes par le Centre de toxicologie du Québec (CTQ) en soutien à la médecine des toxicomanies

Nicolas Caron, Ph. D., CSPQ, nicolas.caron@inspq.qc.ca

Andrée-Anne Marcoux, Ph. D., andree-anne.marcoux@inspq.qc.ca

Déclaration de conflits d'intérêt

- Nicolas Caron : aucun conflit d'intérêt
- Andrée-Anne Marcoux : aucun conflit d'intérêt

Objectifs

- Présenter le CTQ et le situer dans le réseau
- Présenter l'offre de service du CTQ pour la médecine des toxicomanies
- Favoriser les échanges et les collaborations potentielles entre les cliniciens et le CTQ

Structure de la présentation

- Introduction
 - Brève historique du CTQ
 - Mandat du CTQ pour le réseau
 - Aperçu des activités du CTQ
- Spécificité de l'offre du CTQ vs CH
- Analyses médicaments et drogues disponibles au CTQ
- Développements en cours
- Possibilités de collaborations

The background of the slide is a solid teal color. Overlaid on this background is a repeating pattern of white silhouettes of people. These silhouettes are of various ethnicities and are shown in profile or three-quarter view, facing different directions. Some are looking up, some are looking forward, and some are looking down. The silhouettes are of different heights and are scattered across the entire slide, creating a sense of a diverse crowd.

Introduction

Historique du CTQ

- 1971-1972 : Centre régional de toxicologie au Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL)
 - Mandat : soutien technique, médical et documentaire aux 3 centres antipoisons (CHUL, Ste-Justine et Hôpital de Montréal pour enfants)
- 1975-1976 : diversification des expertises
 - Ex. : programme global de surveillance des travailleurs exposés aux substances toxiques, 1^{ère} étude de santé environnementale (Me-Hg dans le nord-ouest Qc), dosage des taux thérapeutiques des médicaments
- 1979 : Centre de toxicologie du Québec, mandat provincial
- 1998 : création de l'INSPQ qui devient l'administrateur du CTQ

Mandat du CTQ

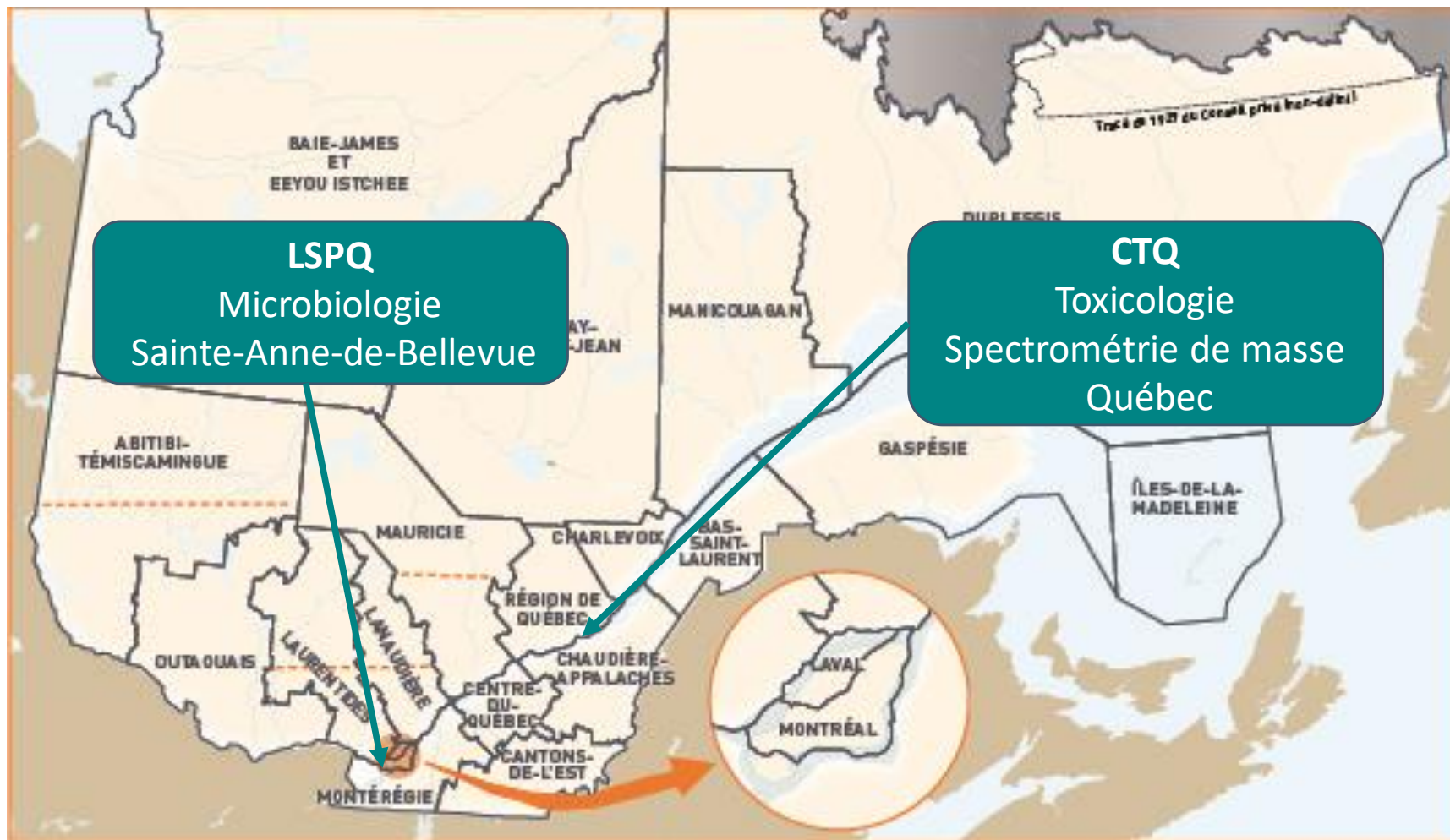
L'INSPQ a pour fonction:

« D'administrer le Centre de toxicologie du Québec, lequel a pour principale mission de fournir des services de laboratoires spécialisés en toxicologie et de fournir, par l'intermédiaire de ce Centre, l'expertise nécessaire au Centre anti-poison pour l'exercice de sa mission. »

Loi sur l'INSPQ, Art 4 (1998, mise à jour en 2011)

- Centre de référence en toxicologie
- Partenaire provincial « hors réseau », car ne relève pas directement du MSSS

Le CTQ et le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ)



Le CTQ en bref

- Horaire de 8h à 24h, 365 jours / année
- 65 membres du personnel
 - 42 technicien.ne.s de laboratoire et technologistes médicaux
 - 13 professionnel.le.s (chimistes et biochimistes)
- Environ 60 000 échantillons par année
 - 20 % réseau hospitalier
 - 80 % projets spéciaux (ex.: Santé Canada)
- Matrices : sang, sérum, plasma, urine, tissus, cheveux, ongles



Le CTQ dans le RSSS

- Analyses ultraspécialisées (suprarégionales) :
 - Polluants organiques (division environnement)
 - Métaux lourds et éléments traces (division métaux)
 - Médicaments et drogues d'abus (division clinique)
- Plus de 260 analyses disponibles dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*



<https://www.msss.gouv.qc.ca/repertoires/biomed/>



The background of the slide is a solid teal color. Overlaid on this background is a repeating pattern of white silhouettes of people's heads and shoulders. The silhouettes are of various ethnicities and are shown in different orientations, some facing left and some facing right, creating a sense of a diverse crowd.

Offre de service

Clientèle de la clinique

- Centre antipoison du Québec
- Directions de santé publique (enquêtes)
- Réseau de la santé (confirmation DDR et dosage Rx)
- Statistique Canada (Étude can. sur les mesures de santé)
- Clinicien.ne.s en traitement des dépendances
- Projets de recherche universitaires
- Autres ministères
- Autres provinces

CTQ vs CH

Laboratoire suprarégional

- Délais de transport
- Non intégré au système informatique local
- Spécialités
- Dépistage de drogues émergentes
- Dosage et confirmation de drogues
- Dosage de médicaments moins courants
- Rx Psychiatrie
- Rx Traitement Douleur
- Analyses de haute complexité

Laboratoire hospitalier

- Proximité géographique
- Intégration au système informatique
- Analyses courantes et rapides
- Plateforme automatisée
- Haut débit et haute fréquence
- Dosage de certains médicaments
- Dépistage de drogues
- Analyses de basse et haute complexité en fonction du milieu

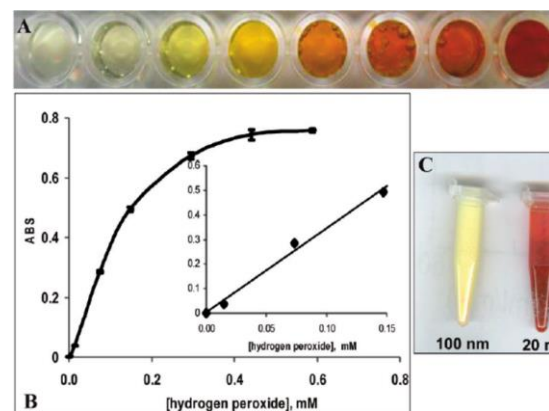
Offre de service: Médicaments et drogues

- Dépistage toxicologique d'urgence (CAPQ) * délai de 3-4 h
 - GC-MS + Alcools/volatiles + Drogues de rue par immunoessais
- Dépistage ciblé par LC-MSMS (DSP, MD du réseau) * délai de 7-14 J
 - Bonne sensibilité, spécificité et large spectre de médicaments et des drogues courantes et émergentes
- DDR urinaires et confirmation par spect. de masse * délai de 7-21 J
 - 10 familles / Schéma classique comme dans suivi des travailleurs
- Dosages spécifiques (quant.) des médicaments (pharmacologie) par spect. de masse * délai 10 J
 - Surtout psychiatrie et médicaments rarement dosés (ex: olanzapine, méthadone, buprénorphine...)

Drogues et médicaments par immunoessais en centres hospitaliers

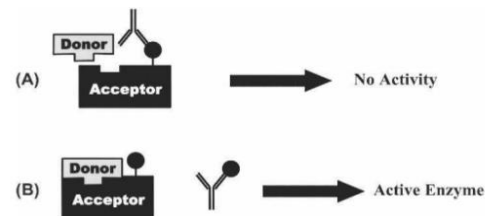
Immunoessais sont pratiques, peu coûteux, rapides et faciles d'utilisation sur le terrain mais:

- peu spécifiques,
- difficiles à interpréter,
- faux positifs, faux négatifs
- seuils pour cribler l'usage de drogues chez les travailleurs
- sensibilité insuffisante dans certains cas, mais trop élevée dans d'autres
- délai de mise en marché vs drogues émergentes

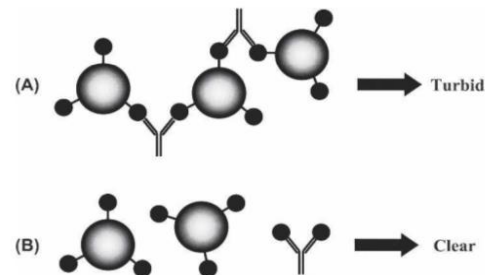


Principe des immunoessais en milieu hospitalier

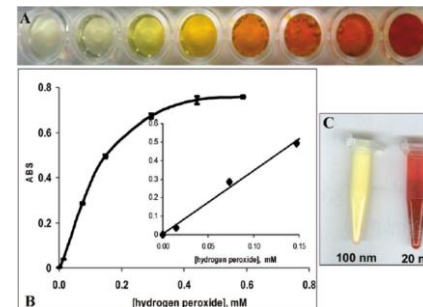
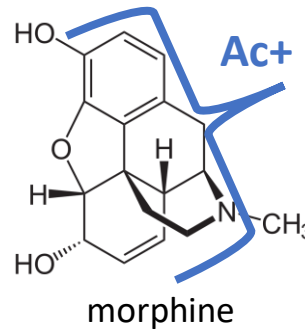
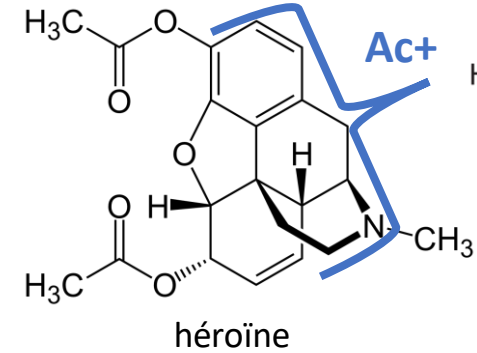
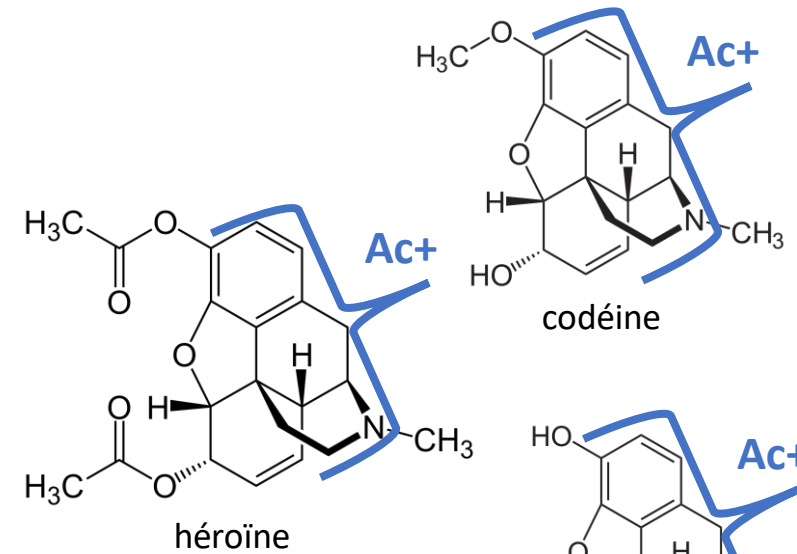
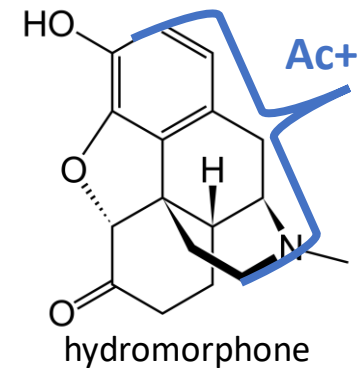
Immunoessais sont conçus pour mener à des réactions croisées pour tous les membres d'une famille avec une homologie structurale afin d'obtenir un résultat présomptif



Enzymatique homogène

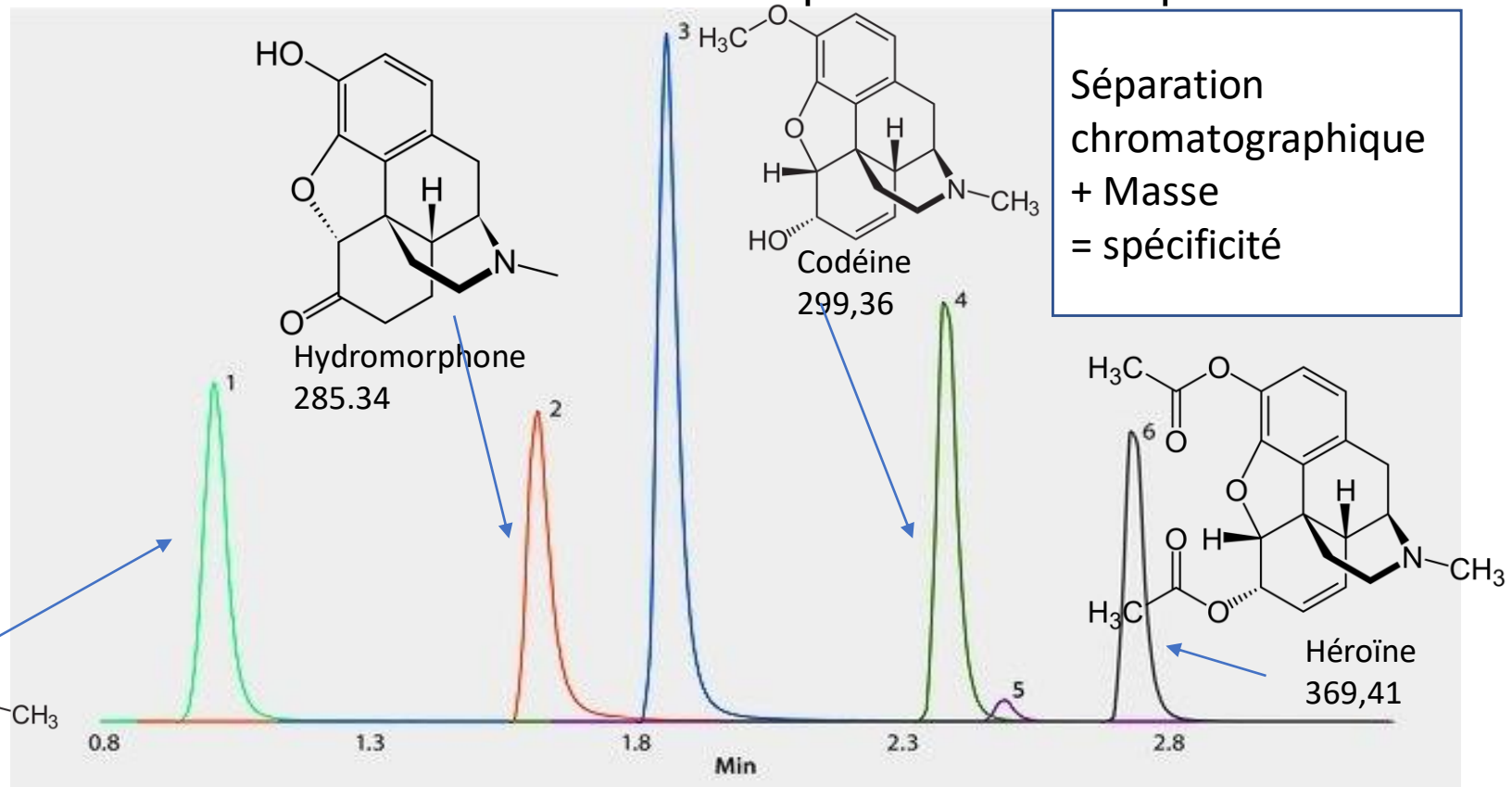
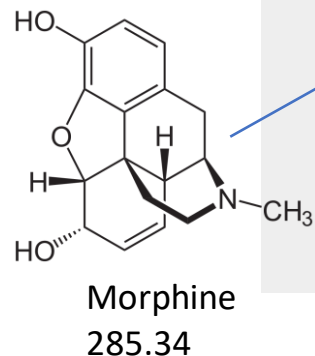


Turbidimétrie



Principe de la spectrométrie de masse

La Spectrométrie de masse permet de séparer en deux dimensions pour identifier spécifiquement des molécules confondues par des anticorps

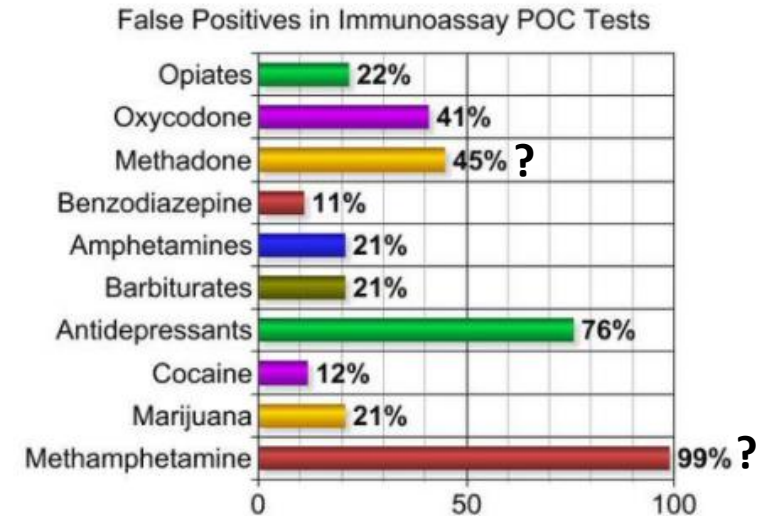


Séparation
chromatographique
+ Masse
= spécificité

Études et controverses sur la fiabilité des immunoessais (délocalisée/POC)

Kirsh et al., 2015
Journal of Opioid Management
PMID: 25750166

- Comparaison Immuno vs LC-MSMS chez 4299 pts
- 51,5% unexpected results
- Étude associée à une compagnie privée offrant des analyses de confirmation par LC-MSMS



Manchikanti et al., 2011
Pain Physician.
PMID: 21412372

- Comparaison Immunoessais vs LC-MSMS chez 1000 pts
- 32,9% des échantillons envoyés en confirmation par LC-MSMS
- Résultats d'immunoessais compatibles avec traitement dans 80,4% des cas
- Immuno + LC-MSMS, accord en hausse à 89,3%

Fiabilité avec ses limites

Faux positifs notoires dans la littérature:

- Amphétamines: bupropion, prométhazine, DMAA, chlorpromazine, vyvance*
- TCA: Quétiapine
- Cannabis: éfavirenz, ibuprofène, cannabinoïdes (non THC)
- Méthadone: Tramadol !, Tapentadol, vérapamil
- Buprénorphine: Morphine !, dihydrocodéine, méthadone, codéine....
- Opiacés: naloxone, contrave / naltrexone !.....
- PCP: Kétamine

Une vision canadienne

5.4.ii Confirmatory Testing

The Ministry of Health provides MSP coverage for confirmatory testing only in cases in which the presence of the drug would significantly impact the clinical management of the patient. Because confirmatory testing is expensive, it should only be requested when clinically indicated and when accurate test results are required to make important treatment decisions.

Clinicians must specifically indicate confirmatory testing after a positive test result on the laboratory requisition. For example, if confirmation of fentanyl is required from an initial fentanyl-positive screen, write “*confirm fentanyl if positive.*”



Dépistage ciblé LC-MS-MS



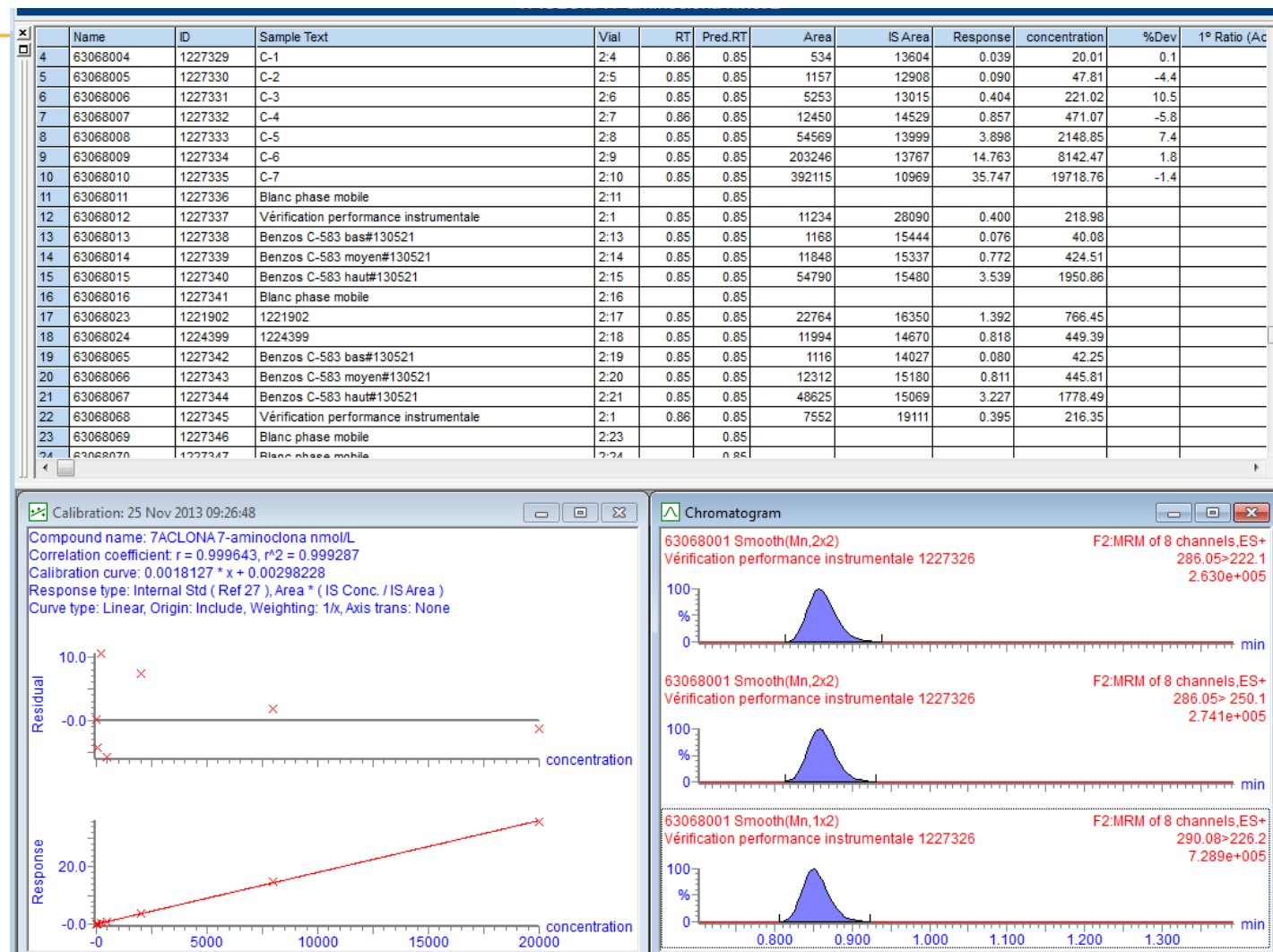
Avantages:

- Grande sensibilité
- Versatilité (métabolites)
- Compatible avec toutes les matrices liquides (salive, sang, urine)
- Pas limité aux immunoessais disponibles commercialement
- Détecte les nouvelles drogues (NPS)

ANTIPSYCHOTIQUES ET ANTIDÉPRESSEURS			
9-Hydroxy-risperidone	Désipramine	Maprotiline	Risperidone
Amisulpride	Desmethyl venlafaxine	Mirtazapine	Sertraline
Amoxapine	Doxipine + M	Moclobémide	Trazodone
Aniprazole	Duloxétine	Nortriptyline	Trimipramine + M
Bupropion + M	Fluoxétine + M	Olanzapine	Venlafaxine
Citalopram + M	Halopéridol	Paroxétine	
Clomipramine + M	Imipramine	Pimozide	
Clozapine + M	Loxapine	Quétiapine	
BARBITURIQUES			
Amobarbital	Phénobarbital	Sécobarbital	
Butalb			

La spectrométrie de masse permet également la quantification précise des produits

- Quantification spécifique et précise est aussi possible
- Confirmation des drogues suite au dépistage
- Suivi thérapeutique
- TDM



Opioides dosés dans le sérum/pl.

6-Acétylmorphine	Dihydrocodéïne	Morphine	Oxycodone
Acétylfentanyl	Fentanyl	Naloxone	Oxymorphone
Buprénorphine	Héroïne	Naltrexone	Pentazocine
Butorphanol	Hydrocodone	Norbuprénorphine	Propoxyphène
Carfentanyl*	Hydromorphone	Norfentanyl	Tapentadol
Codéine	Lévorphanol	Normépéridine	Cis-Tramadol
Dextrométorphan	Mépéridine	Noroxycodone	
Dextrorphan	Méthadone	O-Desméthyl-Tramadol	

Analyses disponibles

PHARMACOLOGIE			
☐ Profil Antidépresseurs (tricycliques + IRS)	SR/PL	☐ Clobazam + M	SR/PL
☐ Profil Antipsychotiques	SR/PL	☐ Clomipramine + M	SR/PL
☐ Profil Benzodiazépines	SR/PL	☐ Clonazépam + M	SR/PL
☐ Profil Opioides	SR/PL	☐ Clozapine + M	SR/PL
☐ 9-OH Risperidone	SR/PL	☐ Cotinine	SR/PL/U
☐ Acébutolol	SR/PL	☐ Desmethylvenlafaxine	SR/PL
☐ Amiodarone + M	SR/PL	☐ Diltiazem	SR/PL
☐ Amitriptyline + M	SR/PL	☐ Doxépine + M	SR/PL
☐ Amoxapine	SR/PL	☐ Duloxétine	SR/PL
☐ Aripiprazole	SR/PL	☐ Fentanyl + M	SR/PL
☐ Buprénorphine	SR/PL	☐ Fluoxétine + M	SR/PL
☐ Bupropion + M	SR/PL	☐ Imipramine + M	SR/PL
☐ Chlorpromazine + M	SR/PL	☐ Lorazépam	SR/PL
☐ Citalopram / ☐ Escitalopram	SR/PL	☐ Méthadone	SR/PL
☐ Méthotriméprazine	SR/PL		

Dans la pratique...

Quand un prélèvement sanguin est-il pertinent dans un Tx agoniste aux opioïdes (TAO)?

- Manifestation d'effets secondaires
- Suspicion d'une interaction avec une autre médication
- Ajustement de dose inefficace
- Suspicion que le patient vend une partie de sa dose

Pourquoi le test urinaire pour le dépistage de drogues étendu avant et pendant le TAO?

- Confirmer la dépendance (quel opioïde)
- Vérifier si le patient est déjà en traitement
- Confirmer que le patient est abstinent
- Nouveaux opioïdes indétectables par les méthodes usuelles
- Détecter la prise de nouveaux médicaments pouvant interagir avec le TAO

Développements en cours

Nouvelle méthodologie pour le dosage des médicaments permettra de diminuer le temps-réponse à 2-3 jours au lieu de 10-15 jours

Comité consultatif provincial de toxicologie analytique *en partenariat avec la Direction de la biovigilance et de la biologie médiale (DBBM)

- Mandat : Fournir une expertise-conseil à la DBBM sur des enjeux et des problématiques relatifs à l'organisation des laboratoires de toxicologie
- Exemples de sujets pouvant être traités:
 - L'offre de service en toxicologie selon la hiérarchie du laboratoire
 - Outils d'aide à l'interprétation des résultats de toxicologie

Perspectives et discussion

- Utilisation des analyses déjà disponibles
- Prise de besoin pour d'autres analyses
- Soutien et partenaire R&D pour le réseau. Par exemple :
 - Projet clinique visant l'amélioration de l'efficacité du traitement/diminution des effets secondaires
 - Évaluation du changement d'une médication
 - Évaluer d'autres matrices que le sérum et l'urine (ex. salive)
 - Toute autre questionnement pour lequel les analyses de laboratoire apportent des données pertinentes!

Questions, commentaires et discussion



Merci de votre attention!

Nicolas Caron, Ph. D., CSPQ, nicolas.caron@inspq.qc.ca

Andrée-Anne Marcoux, Ph. D., andree-anne.marcoux@inspq.qc.ca

www.inspq.qc.ca