

Toxicologie
clinique



Bulletin d'information toxicologique

Volume 28, numéro 4, octobre 2012

Le Bulletin d'information toxicologique est une publication conjointe de l'équipe de toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec et du Centre antipoison du Québec.

Centre de santé et de services sociaux
de la Vieille-Capitale

Centre affilié universitaire

Centre antipoison du Québec

Institut national
de santé publique

Québec



Centre de toxicologie

Rédacteur en chef

Pierre-André Dubé, M. Sc., pharmacien
Institut national de santé publique du Québec

Rédacteur en chef adjoint

René Blais, M.D., directeur médical
Centre antipoison du Québec

Secrétaire à la rédaction

Nicole Dubé, agente administrative
Institut national de santé publique du Québec

Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le portail de l'équipe de toxicologie clinique à l'adresse suivante : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle de l'Institut national de santé publique du Québec ou du Centre antipoison du Québec.

ISSN : 1927-0801 (En ligne)

©Gouvernement du Québec (2012)

Suivez-nous sur les réseaux sociaux :



ASPECTS ANALYTIQUES DU FENTANYL

Nicolas J. Caron, Ph. D.

Biochimiste, Institut national de santé publique du Québec

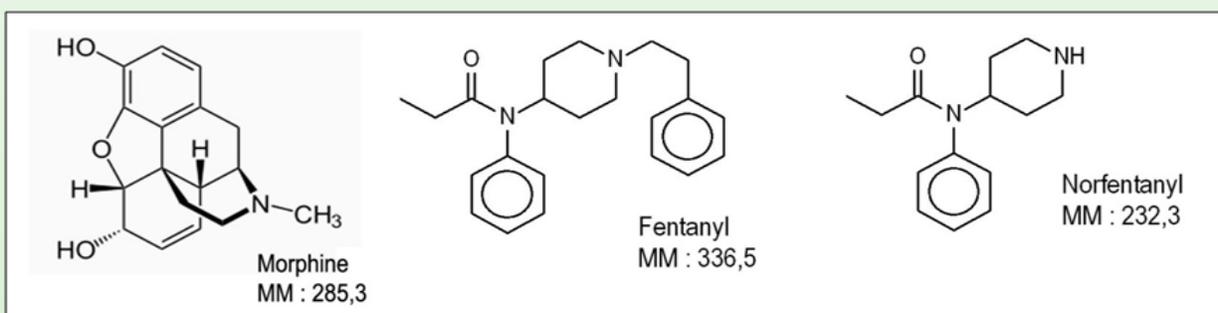
Michel A. Lefebvre, M. Sc.

Biochimiste clinique, Institut national de santé publique du Québec

Introduction

Le fentanyl est un opioïde synthétique très puissant dont l'utilisation dans un contexte thérapeutique ne requiert que de très faibles doses. On le détecte alors à des concentrations de quelques ng/ml (ou quelques nmol/L). À de telles concentrations, les méthodes de dépistage d'inconnus par GC-MS ne démontrent pas une sensibilité suffisante pour exclure totalement la présence de fentanyl dans un échantillon biologique. En effet, même si son hydrophobicité le rend relativement facile à extraire, ses concentrations usuelles dans l'urine sous les 10 ng/ml en font une molécule qu'on pourra difficilement distinguer du bruit de fond en routine. Il est donc nécessaire d'utiliser des méthodes directes pour le quantifier, mais également pour le dépister. Même si le fentanyl partage presque toutes les propriétés de la morphine, ses différences structurales (figure 1) le rendent invisible aux méthodes immunologiques de dépistage visant la morphine.⁽¹⁾

Figure 1 – Structure moléculaire de la morphine, du fentanyl et de son métabolite principal le norfentanyl



Certaines des premières études pharmacocinétiques consacrées au fentanyl furent effectuées à l'aide d'essais radio-immunologiques (RIA).⁽²⁾ Le manque de spécificité de ce type de méthode a ensuite incité les divers groupes œuvrant dans ce domaine à s'orienter vers la GC-MS⁽³⁾ ou vers l'utilisation de chromatographie liquide couplée à des détecteurs UV ou MS-MS.⁽⁴⁾ On retrouve maintenant des trousse ELISA qui peuvent être automatisées, mais surtout des trousse immuno-enzymatiques homogènes destinées au dépistage urinaire du fentanyl qui peuvent être installées sur des multianalyseurs robotisés. La compagnie Immunalysis offre une trousse dont nous avons fait la validation et qui est utilisée au Laboratoire de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Ce type de méthode immunologique doit se limiter au contexte d'urgence, tandis qu'il devrait être suivi d'une confirmation par GC-MS ou LC-MS dans un contexte de dépistage.

Laboratoire de toxicologie

Depuis 2004, le Laboratoire de toxicologie de l'INSPQ offre la quantification (dosage) du fentanyl et de son métabolite (norfentanyl) dans le sang et le plasma. Ces deux composés sont extraits à pH alcalin avec un mélange chlorobutane/acétonitrile. Les extraits sont évaporés, repris dans la phase mobile et analysés par HPLC-MS-MS en mode MRM avec une source électrospray en mode positif. L'ampleur du domaine d'application de cette méthode nous permet de doser précisément la concentration sanguine du fentanyl et de son métabolite principal le norfentanyl.

Il faut être conscient que la détermination du fentanyl dans le sang et l'urine s'adresse aujourd'hui à des clientèles très diverses : l'intoxication aiguë, les cliniques de la douleur (particulièrement les personnes âgées), les programmes de désintoxication, etc. À cet effet, nous avons récemment implanté deux nouvelles méthodes d'analyse pour le dépistage et le dosage du fentanyl dans l'urine.

L'immunoessai homogène conçu par la compagnie Immunalysis nous permet de détecter la présence du fentanyl dans l'urine en utilisant un seuil de 2 ng/ml (5,9 nmol/L). Cet immunoessai démontre une immunoréactivité croisée très limitée pour les métabolites du fentanyl comme le norfentanyl (0 %) ou le despropionylfentanyl (8 %). Lors d'une étude sur une population de patients traités en clinique de la douleur, cette méthode automatisée a démontré une sensibilité de 100 % et une spécificité de 96 % en utilisant un seuil décisionnel à 2 ng/ml (en comparaison à la méthode de confirmation par LC-MS). Son domaine de linéarité est cependant très restreint et, en dehors d'un contexte d'urgence, elle n'est utilisée qu'en dépistage. Ce test est d'ailleurs en usage au Laboratoire de toxicologie dans le profil d'urgence.

La confirmation des échantillons positifs dans l'urine est effectuée par une méthode en LC-MS-MS qui permet de quantifier le fentanyl et le norfentanyl. De plus, la méthode permet de quantifier dans le même essai les substances suivantes : 6-acétylmorphine, benzoylécgonine, cocaïne, ecgonine méthyl ester, méthadone, EDDP, morphine, morphine-3-glucuronide, héroïne et lévamisole.⁽⁵⁾ Cette méthode a été rigoureusement validée. Elle utilise aussi la HPLC-MS-MS en mode MRM, et elle est beaucoup moins susceptible aux interférences qu'une méthode immunoenzymatique. Le tableau 1 (page suivante) résume ces différentes méthodes et certains des paramètres.

Tableau 1 – Méthodes disponibles au Laboratoire de toxicologie de l'INSPQ pour le dépistage et le dosage du fentanyl

Méthodes	Numéro	Matrices	Fréquence	Limite de détection utilisée ng/ml (nmol/L)	
				Fentanyl	Norfentanyl
Dépistage immuno-enzymatique	C-529	Urine	Urgence 18h/24	2,0 (5,9)	n. d.
Dosage par LC-MS/MS	C-571	Urine	2 semaines	0,5 (1,5)	1,8 (7,7)
Dosage par LC-MS/MS	C-539	Plasma, sang	2 semaines	0,023 (0,068)	0,035 (0,15)

Légende : n. d. = non détecté

Conclusion

La fréquence d'utilisation du fentanyl dans une perspective thérapeutique est en forte croissance depuis une décennie en Amérique du Nord. De plus en plus de patients sont traités avec des timbres contenant du fentanyl. On s'attend à ce que le nombre de patients développant une dépendance augmente au même rythme, tout comme les possibilités d'utilisations illicites. Le Laboratoire de toxicologie de l'INSPQ peut maintenant identifier cette molécule dans un contexte d'urgence, fournissant ainsi aux intervenants du système de la santé un outil supplémentaire pour limiter les dommages collatéraux à cette popularité grandissante.

Pour toute correspondance

Nicolas Caron
 Laboratoire de toxicologie
 Institut national de santé publique du Québec
 945, avenue Wolfe, 4^e étage, Québec (Québec) G1V 5B3
 Téléphone : 418 650-5115, poste 4645
 Télécopieur : 418 654-2148
 Courriel : nicolas.caron@inspq.qc.ca

Références

- 1) Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008 Mar;11(2 Suppl):S133-S153.
- 2) Michiels M, Hendriks R, Heykants J. Radioimmunoassay of the antidiarrhoeal loperamide. *Life Sci* 1977 Aug 1;21(3):451-9.

- 3) Goldberger BA, Chronister CW, Merves ML. Quantitation of fentanyl in blood and urine using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *Methods Mol Biol* 2010;603:245-52.
- 4) Huynh NH, Tyrefors N, Ekman L, Johansson M. Determination of fentanyl in human plasma and fentanyl and norfentanyl in human urine using LC-MS/MS. *J Pharm Biomed Anal* 2005 Apr 29;37(5):1095-100.
- 5) Caron NJ, Fleury N, Lefebvre MA. Performance evaluation of an enzymatic immunoassay for urinary screening of Fentanyl in hospitalized patients. Congrès annuel conjoint SQBC/CSCC, Québec, Juin 2012.