

Les immunoessais en toxicologie : confirmation nécessaire ?

N. Donzé¹, M. Rossier¹, M. Augsburger², Institut Central des Hôpitaux¹, Hôpital du Valais, Sion, CURML² Lausanne et Genève

Vignette

Dans un contexte de suivi d'abstinence, un dépistage de drogues est réalisé chez un patient. Le résultat attendu est une absence dans les urines des substances d'abus courantes (amphétamines, benzodiazépines, cocaïne, opioïdes, cannabis, paracétamol, zolpidem). Or après analyse, l'immunoessai se révèle positif pour l'ecstasy et les amphétamines. Le patient nie avoir consommé des amphétamines ou même de l'ecstasy. Respectant le principe «*in dubio pro reo*», une confirmation par spectrométrie de masse est réalisée. Aucune trace d'amphétamine, ni d'ecstasy n'est alors mise en évidence. Les substances détectées sont les suivantes : phényléphrine, acide ascorbique et paracétamol, notamment composants du Néo-Citran®. Il s'agit donc d'un résultat faussement positif. En effet, la phényléphrine est connue pour réagir de manière croisée avec les tests immunologiques de la famille des amphétamines.

Les immunoessais

Les tests immunologiques sont des outils de dépistage de la présence de différentes substances, notamment psychoactives, comme les médicaments ou les substances illicites. Il s'agit d'immunoessais, à savoir des tests basés sur une réaction anticorps-antigène. Ceci implique le développement d'anticorps susceptibles de réagir avec différentes substances cibles, dans le cas présent des médicaments, des substances illicites et leurs métabolites.

La technique des immunoessais a été développée dans la première moitié du XXe siècle par le Dr Rosalyn Yalow (Prix Nobel de médecine en 1977 pour ces travaux) et le Dr Solomon Bersen, dans le but de mesurer l'insuline dans le sang de personnes souffrant de diabète. Par la suite, cette technique a été appliquée pour le dépistage d'autres substances, non peptidiques, de faibles poids moléculaires, comme des médicaments psychoactifs et des substances illicites. Cependant, dès le début de l'application de cette technologie au dosage des drogues et des médicaments, dans les années 1970, on s'est aperçu que la spécificité de cette approche n'était pas absolue pour des petites molécules dont les structures chimiques sont souvent très proches. Ainsi, très vite, la communauté scientifique a réalisé l'importance de connaître les réactions croisées des anticorps à la base des immunoessais, pouvant conduire à des résultats faussement positifs.

Familles ou substances cibles	Exemples de substances pouvant interférer de manière significative
Amphétamines	Chlorpromazine, Desipramine, Fluoxétine, Phényléphrine, Trazodone, Trimipramine, Vicks inhaléur
Benzodiazépines	Sertaline, Citalopram, Esomeprazole, Fluoxétine, Isotretionine, Lidocaïne, Rabeprazol, venlafaxine
Cannabis	Dronabinol, Éfavirenz, Ibuprofène, Prométhazine, Inhibiteurs de la pompe à proton, Sulindac, Tolmetin, Méthotrexate
Cocaïne	Cerufloxim, Cyamemzin, Darunavir, Doxylamine Succinate, Levomepromazine, Tropicatopine
Méthadone	Paracétamol, Diphényldramine, Atomoxetine, Dexchlorphéniramine, Dimenhhydrinat, Doxylamine, Tapentadol
Opiacés	Abacavir, Carvedilol, Cefalexine, Cinoxacine, Cyanémazine, Doxépine, Fleroxacin, Gabapentine, Hydrocodone, Hydromorphone, Lamivudine, Mepivacaine, Méthotrexate, Mirtazapine, oxycodone, Pholcodine, Procaïne, Prothipendyle, Rifampicine, Trimipramine
Oxycodone	Codéine, Méthotrexate
Paracétamol	Méthotrexate, Aripiprazole
Tramadol	Méthotrexate

Tableau 1: Quelques exemples d'interférences par réaction croisée

Le manque de fiabilité des immunoessais a conduit à l'indication dans les recommandations internationales de procéder à des analyses de confirmation et/ou de caractérisation à l'aide de méthodes chromatographiques et de spectrométrie de masse. En aucun cas le résultat positif d'un test de dépistage ne peut être confirmé par un autre test de dépistage, ni être utilisé à des fins de quantification d'un analyte dans un échantillon biologique.

De manière générale, un instrument utilisant une technique de type immunoessai ne démontre jamais avec certitude la consommation d'un médicament ou d'une substance illicite. Il ne permet que de dépister la consommation possible d'une substance avec une certaine probabilité.

L'utilisation de résultats obtenus uniquement avec des immunoessais à des fins d'investigations judiciaires ou administratives est contraire aux recommandations médico-légales (forensiques) nationales et internationales. Une analyse de confirmation par chromatographie et spectrométrie de masse, en particulier en cas de contestation du résultat, est indispensable et obligatoire pour déterminer une infraction pénale ou administrative.

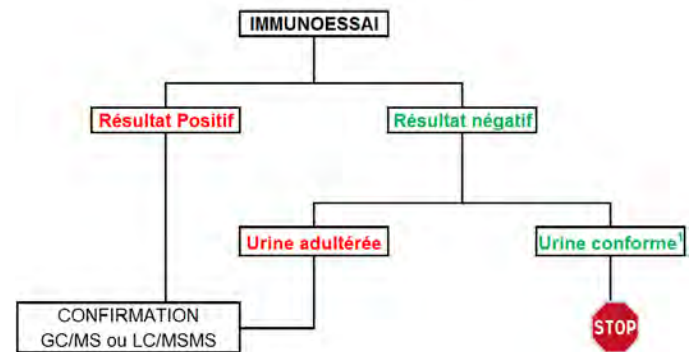
Des résultats faux négatifs pour le dépistage des drogues sont aussi parfois observés. D'un point de vue forensique, les produits adjuvants utilisés pour masquer la présence de substances dans les urines sont nombreux, comme par exemple, le vinaigre, le jus de citron, le sel, les solvants, l'eau oxygénée, l'eau de Javel, les détergents, le savon liquide, l'ammoniaque, le sang et simplement de l'eau pour diluer l'urine.

D'une manière générale les critères qui définissent une urine non altérée sont les suivants :

Température	33°C—36°C
Couleur	Jaune pâle à jaune foncé
Aptitude à mousser	Négligeable
Créatinine	> 400 µmol/L (> 45 mg/dl)
Densité	1.007 - 1.035
pH	4,5 - 8,0

Algorithme

Lors d'un dépistage (immunoessai), la bonne pratique de laboratoire dans le domaine toxicologique implique la démarche décrite ci-dessous. Dans la phase préanalytique, il est nécessaire d'observer la miction afin de diminuer le risque d'adultération ou d'échange de l'échantillon.



Préanalytique et tarif

Dépistage	Méthode	Position OFAS	Points
	Immunoassays	1686.00	19.4
		1687.00	13
	GC-MS	1684.00	145

Type d'échantillon

Urine

Références

- [1] Guidelines de la société américaine de toxicologie forensique (SOFT).
- [2] Passer à travers les tests de dépistage : substitution, dilution, adultération des urines et des cheveux, ATA, Véronique Dumestre (<http://dx.doi.org/10.1051/ata/2002038>)
- [3] http://www.mayomedicallaboratories.com/it-mmfiles/Adulterant_Survey_Algorithm.pdf

Personnes de contact

Nicolas Donzé
Dr Marc Augsburger

nicolas.donze@hopitalvs.ch
marc.augsburger@chuv.ch