

Décembre 2004

Etude longitudinale Recherche de Benzodiazépines et des Antidépresseurs

Ces recherches de toxiques se font dans le cadre du contrôle des médicaments depuis 5 ans. Nous avons traité à ce jour 30 enquêtes ponctuelles.

I. - Recherche des Benzodiazépines (BZD)

I.1 Nombre de réponses

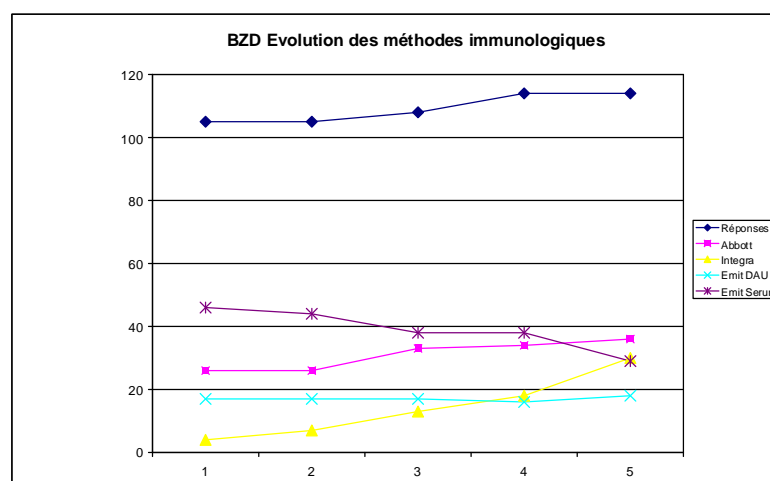
Un peu plus de 100 laboratoires réalisent cette recherche ; il n'y a pas eu de grande augmentation en 5 ans.

I.2 Popularité des techniques

Deux techniques sont utilisées pour cette recherche : FPIA et EMIT.

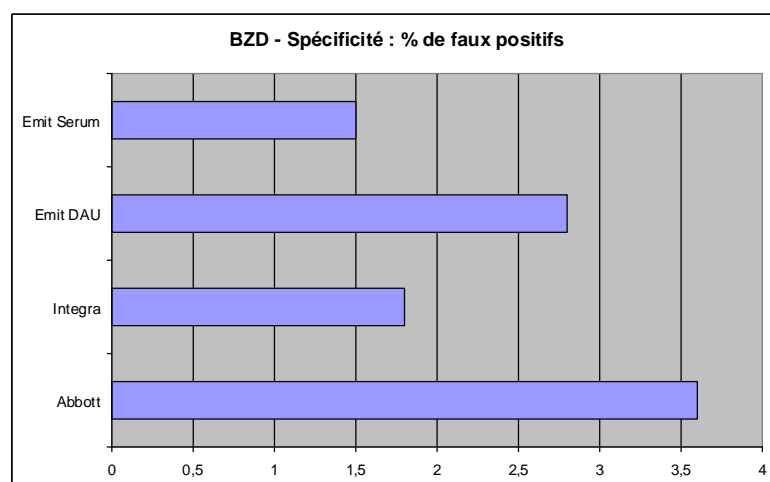
- La FPIA sur les analyseurs Abbott (AxSym, TDX, ADX) et sur les Integra de Roche. On note une progression de l'utilisation des Integra
- La technique EMIT Dade Behring avec 2 kits différents : 1 spécialement conçu pour les urines (Emit DAU) mais qui peut être utilisé sur le sérum et 1 conçu pour le sérum (Emit Serum). On constate une nette diminution du kit Emit Serum qui doit être liée au retrait des analyseurs ACA.

Ceci est illustré sur la figure 1.



1.3 Spécificité des méthodes

Pour évaluer ce critère, nous avons retenu les sérums analysés qui ne contenaient aucune trace de benzodiazépine. Dans l'ensemble les résultats sont bons (Cf. figure 2).



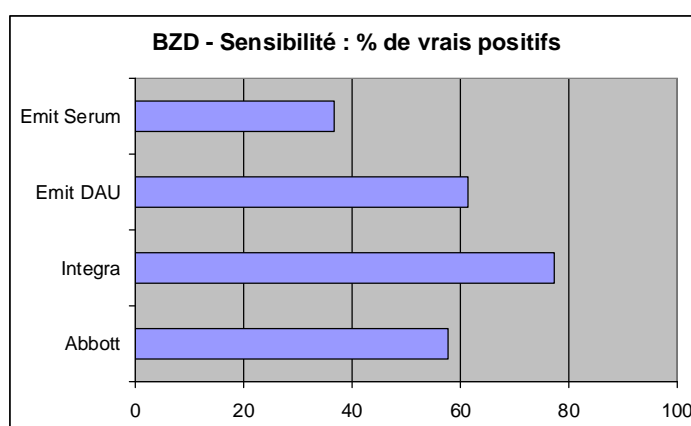
Les quelques faux positifs peuvent s'expliquer par un problème d'utilisation de ces réactifs sur les automates : à trop vouloir privilégier la sensibilité en baissant la valeur « seuil », on risque d'obtenir des faux positifs.

1.4 Sensibilité des méthodes

Pour évaluer ce critère, nous avons retenu les sérums analysés qui contenaient de faibles concentrations de benzodiazépine.

GA	GF	HA	HF	IA	IF	0,25 mg/l de diazépam
JA	JF					0,25 mg/l de lorazépam
KA	KF					0,45 mg/l de bromazépam

La figure 3 montre que l'Integra semble le plus sensible et que la méthode Emit DAU est nettement plus sensible que la méthode Emit Serum.



La différence de réactivité vis-à-vis des benzodiazépines est importante puisque, toutes techniques confondues, nous avons un résultat positif :

- dans 72,8 % des cas pour le diazépam
- 26,4 % des cas pour le lorazépam
- 67,8 % des cas pour le bromazépam

Nous continuerons en 2005 de tester les réactivités différentielles vis-à-vis de l'oxazépam, du clobazam, de l'alprazolam.

1.5 Conseils d'utilisation de ces réactifs

Les méthodes immunologiques qui utilisent des anticorps de « classe » reconnaissant toutes les molécules possédant le noyau chimique benzodiazépine sont des méthodes qualitatives et non quantitatives. Deux aspects sont à prendre en compte : la réactivité des anticorps différente d'une molécule à l'autre et surtout l'hétérogénéité extrême de l'activité pharmacologique des benzodiazépines.

Nous préconisons donc de ne pas faire d'estimation quantitative : il faut utiliser une valeur seuil qui correspond à la meilleure sensibilité mais aussi à la meilleure spécificité et établir de part et d'autre du signal correspondant à cette valeur seuil une zone « douteuse ».

Lorsque le signal est inférieur à la zone douteuse, on rend « inférieur à la limite de détection ».

Lorsqu'il est supérieur on rend « recherche positive ».

Il faut cependant savoir qu'on peut tout à fait passer à côté (signal << seuil) d'une authentique intoxication avec du flunitrazépam, de l'alprazolam ou du clonazépam et le patient va se réveiller sous injection d'anexate et on peut rendre un résultat positif pour un patient qui aura ingéré seulement 2 comprimés de Tranxène (clorazépate) et qui sera dans un état quasi normal.

II. - Recherche des Antidépresseurs tricycliques (ADT)

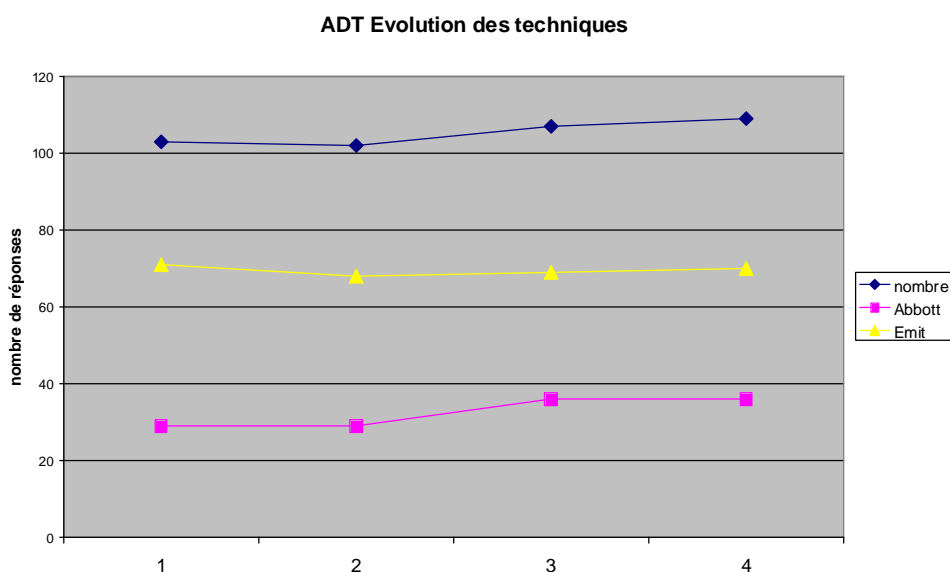
II.1 Nombre de réponses

Comme pour les benzodiazépines, il y a un peu plus de 100 laboratoires qui réalisent cette recherche. Il n'y a pas d'augmentation en 5 ans.

II.2 Popularité des techniques

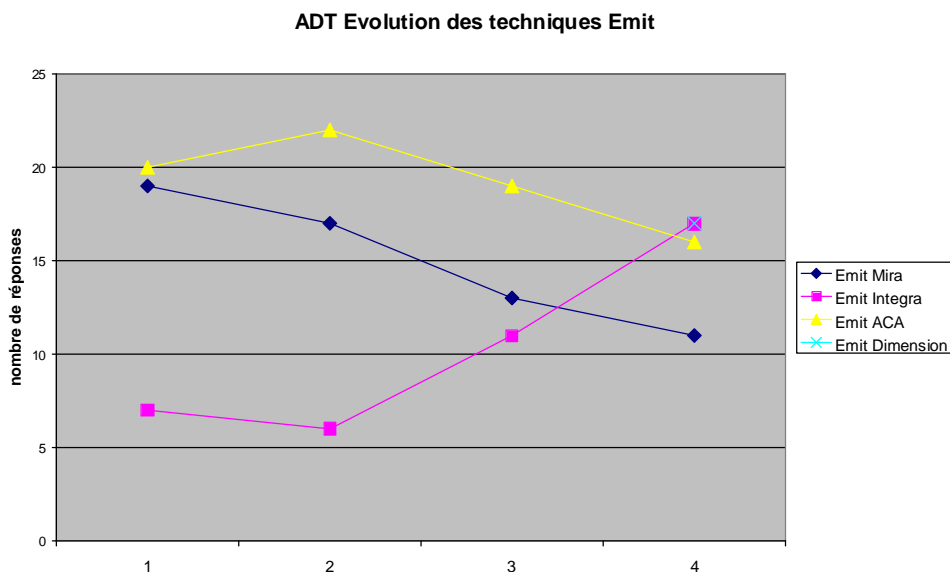
Deux techniques sont utilisées :

- la FPIA sur les analyseurs Abbott exclusivement
- la technique Emit Dade Behring adaptée sur Cobas Mira, ACA, Dimension, Integra



Le nombre d'utilisateurs de techniques Abbott est en légère progression, celui des utilisateurs de méthode Emit est stable ; mais au sein de ce groupe, on constate la diminution importante de

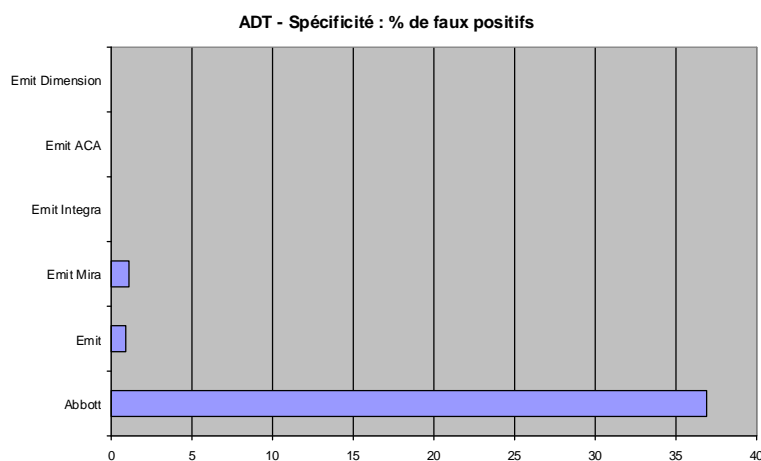
l'utilisation du Mira, la disparition de l'ACA remplacé par le Dimension (17 utilisateurs en 2004) et la nette progression de l'utilisation de l'Integra. (Cf. Figures 4 et 5).



II.3 Spécificité des méthodes

Pour évaluer ce critère nous avons retenu les sérums analysés qui ne contenaient pas d'antidépresseur tricyclique. Nous avons exclu IC et IE qui étaient surchargés en chlorpromazine (neuroleptique phénothiazinique) car toutes les méthodes subissent l'interférence des phénothiazines et rendent un résultat faussement positif en présence de phénothiazine.

La figure 6 montre bien le problème rencontré avec la technique Abbott puisque nous avons plus de 36 % de réponses positives en ADT alors qu'il n'y a avait pas d'ADT dans les échantillons. On suspecte la carbamazépine, médicament antiépileptique dont la structure est proche de celle des ADT d'être responsable de cette interférence.



L'importance de cette interférence est peut être liée à la valeur seuil utilisée par les biologistes. Il ne faut pas trop privilégier la sensibilité au détriment de la spécificité.

Nous pratiquerons un essai en 2005 sans carbamazépine pour confirmer ou infirmer cette hypothèse.

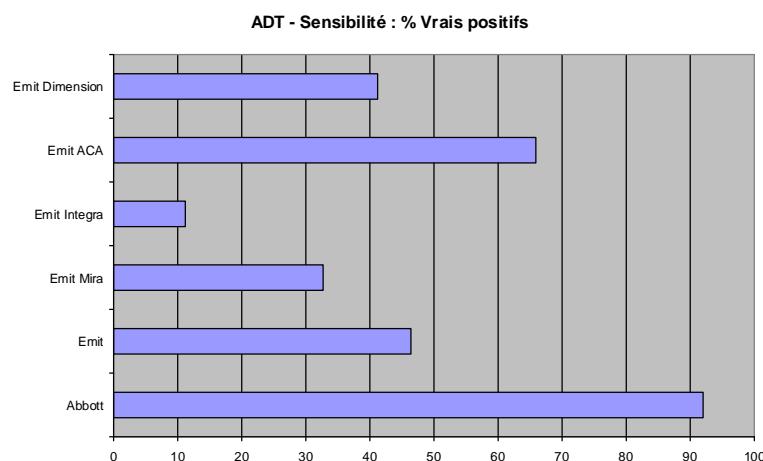
La technologie Emit n'est pas soumise à cette interférence.

II.4 Sensibilité des méthodes

Pour évaluer ce critère nous avons retenu les sérums qui contenaient de faibles concentrations d'ADT :

Amitriptyline	0,2 mg/l	GA	GF	HA	HF	IA	IF
Clomipramine	0,2 mg/l	JA	JF				

La figure 7 montre les résultats.

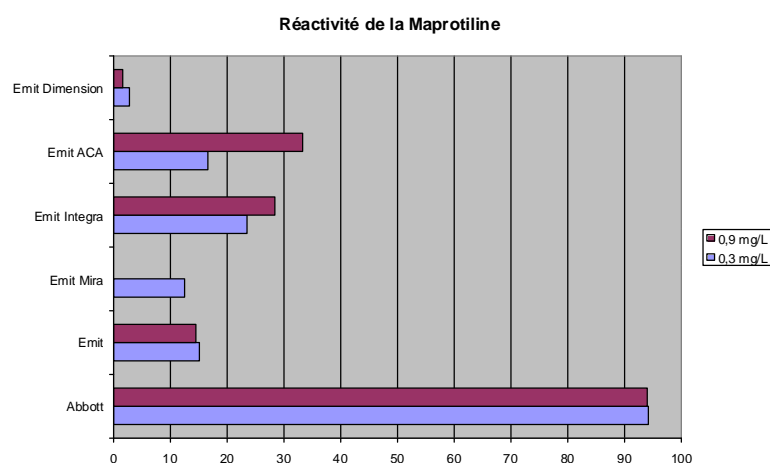


La méthode Abbott semble la plus sensible mais il faut se souvenir de l'interférence de la carbamazépine qui doit en grande partie être responsable du résultat.

L'ACA qui a malheureusement disparu semblait le plus sensible et l'Integra le moins.

En 2004, nous avons testé la réactivité de la Maprotiline (Ludiomil) qui est un antidépresseur tétracyclique ayant les mêmes propriétés pharmaco-toxicologiques que les tricycliques.

Sur la figure 8, nous montrons les pourcentages additionnés des résultats positifs et douteux pour 2 concentrations de maprotiline.



Nous ne pouvons pas conclure pour la méthode Abbott compte tenu de l'interférence de la carbamazépine mais nous constatons que les adaptations Emit donnent des résultats variables, du plus médiocre, moins de 2 % de résultats positifs ou douteux avec le Dimension jusqu'au meilleur, plus de 30 % avec l'ACA.

Paradoxalement la différence de concentration de maprotiline n'améliore pas significativement (sauf pour l'ACA) le pourcentage de résultats rendus positifs ou douteux.

II.5 Conseil d'utilisation

Il s'agit pour les ADT comme pour les BZD de méthodes qualitatives et non quantitatives ; il faut utiliser une valeur seuil qui correspond à la meilleure sensibilité mais aussi à la meilleure spécificité et établir une zone douteuse.

Nous n'avons pas, pour les ADT, le même problème d'hétérogénéité que pour les BZD ; les ADT sont détectés à une concentration frontière entre zone thérapeutique et zone toxique (0,3mg/l).

Il faut cependant savoir que la maprotiline est mal détectée avec les méthodes Emit, que les neuroleptiques phénothiaziniques interfèrent dans tous les cas et que vraisemblablement la carbamazépine interfère avec la méthode Abbott.

Ces éléments d'interprétation doivent accompagner le résultat afin que le clinicien ne se fasse pas piéger par le résultat du laboratoire.

III. - Conclusion

Nous continuerons les années à venir à tester ces méthodes de dépistage en terme de spécificité et de sensibilité.

N'hésitez pas à nous faire part de vos remarques et commentaires.

Dans cette attente, nous vous adressons nos salutations confraternelles.

J.C. Eynard D. Grafmeyer M. Manchon R. Meley