

Étude de l'implication de la similarité structurale, la lipophilie et la classe chimique dans les interférences observées dans les tests rapides de dépistage des drogues dans les urines

Study of implication of structural similarity, lipophilicity and chemical class in observed interferences in rapid urine drug screening tests

Mohamed Ali Soussi^{1,2}
Dorra Kacem^{1,2}
Wahiba Douki^{1,2}
Mohamed Fadhel Najjar^{1,2}

¹ Laboratoire de Biochimie-
Toxicologie, Hôpital universitaire
Fattouma Bourguiba, Monastir
5000, Tunisie.

² Faculté de Pharmacie de Monastir,
Université de Monastir, Tunisie.

Auteur correspondant :
Dr Mohamed Ali Soussi

Adresse:
Laboratoire de Biochimie-
Toxicologie, Hôpital universitaire
Fattouma Bourguiba, Monastir
5000, Tunisie.

Courriel :
mohamedalisoussi@yahoo.fr

Résumé

Introduction : Les interférences observées dans les tests immunochimiques de dépistage urinaire des drogues, constituent un véritable problème. L'objectif de ce travail était d'étudier l'influence de trois paramètres: la lipophilie, la similarité structurale et la classe chimique dans la survenue de ces interférences.

Matériel et méthodes: Une analyse bibliographique a été réalisée pour relever les interférences décrites pour la recherche urinaire immunochimique des drogues. L'indice de similarité entre molécules interférentes et celles recherchées a été calculé. Le coefficient de partage et la classe chimique de chaque molécule ont été aussi déterminés. Une analyse statistique a été réalisée pour étudier la corrélation entre ces paramètres et la fréquence des interférences.

Résultats: Nous avons recensé 120 interférences à partir de la littérature. Les faux positifs représentaient 90% des résultats. Les réactions croisées liées aux opioïdes et amphétamines étaient les plus observées. La similarité structurale était statistiquement corrélée à la fréquence des interférences décrites. Le pourcentage de faux positifs pour des molécules de classe chimique différente de la molécule recherchée était de 86,1% alors que 83,3% des faux négatifs étaient de la même classe chimique.

Conclusion: La considération de la similarité structurale et la classe chimique lors de l'interprétation des résultats des tests immunochimiques urinaires de dépistage des drogues, peut permettre de minimiser l'impact des interférences voire de les prédire.

Mots-clés : test immunochimique, drogues, urine, indice de similarité, interférences.

Abstract

Introduction: False positives and negatives results in urine drug immunoassays present a real problem. The objective of this study was to analyze the relationship between three parameters e.g. lipophilicity, similarity coefficient, and chemical class and the frequency of these false results.

Materials and Methods: The molecules that cross react with immunological urine tests, were picked up from the literature. The similarity coefficient between these molecules and the screened drugs was calculated. The partition coefficient (LogP) and chemical class were also determined. A statistical analysis was performed to highlight any significant correlation between these parameters and the frequency of false positives and negatives.

Results: We reviewed 120 false results from literature. False positives accounted for 90% of the results. Cross-reactions related to opioids and amphetamines screens were the most common. Similarity coefficient was statistically correlated with the frequency of false positives and negatives. The percentage of false positives which belonged to a different chemical class than the screened drug was 86.1% whereas 83.3% of false negatives belonged to the same chemical class.

Conclusion: Taking in consideration similarity coefficient and chemical class when interpreting the results of urine drug immunoassays can help to minimize false positives and negatives results or even predict them.

Keywords: urine drug immunoassays, false negative, false positive, similarity coefficient, cross reactivity.

INTRODUCTION

La consommation des drogues, toujours en recrudescence, est un problème de santé publique partout dans le monde. Selon l’Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (UNDOC), 271 millions de personnes ont consommé des drogues en 2017, soit une augmentation de 30% par rapport à 2009 (1).

Devant ce fléau mondial, la mise en place de méthodes efficaces et rapides pour détecter ces substances est primordiale. Parmi ces méthodes, les tests immunochimiques urinaires permettent d’avoir des résultats rapides avec un coût relativement moindre que celui des méthodes chromatographiques (2).

Cependant, ces tests ne sont pas exempts d’inconvénients. En effet, de nombreux faux négatifs (FN) et faux positifs (FP) ont été rapportés. Les FP sont définis comme étant des résultats obtenus lorsque le test détecte incorrectement la présence de la drogue, alors que les FN correspondent aux résultats obtenus lorsque le test est incapable de détecter la présence de la drogue ou de

ses métabolites (3). Ces erreurs peuvent être dues à la présence dans les urines d’autres médicaments prescrits en pratique courante et/ou utilisés en automédication, ou à un manque de sensibilité de ces tests pour certaines molécules (2). Des interférences ont été imputées à la similarité structurale entre la molécule à rechercher et la molécule interférente (4).

Dans ce travail, nous nous sommes proposé d’étudier la corrélation entre la similarité structurale, la lipophilie et la classe chimique et l’occurrence des FP et FN rapportés dans la littérature.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Une recherche bibliographique concernant les FP et les FN observés lors de la recherche de drogues et médicaments psychotropes dans la majorité des tests rapides existants sur le marché, a été réalisée. La recherche n’a concerné que les tests immunochimiques urinaires. La liste des molécules étudiées est présentée dans le tableau 1. Lors de l’analyse bibliographique, qui a recensé les

Tableau 1 : Différentes molécules étudiées

Drogue	Molécule ou métabolite recherché
Cocaïne	Benzoylécgonine
Cannabis	11-nor-9-carboxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC-COOH)
Benzodiazépines	Oxazépan, Nordazépan
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline et Nortriptyline
Barbituriques	Phénobarbital
Amphétamines	MDMA, Méthamphétamine, Amphétamine
Opioides	Morphine, Morphine-3-glucuronide, Hydromorphone, Codéine, Méthadone, EDDP Buprénorphine et Norbuprénorphine

interférences positives et négatives décrites ces 20 dernières années, il a été vérifié si la drogue recherchée ou la molécule interférente est sous sa forme inchangée ou de métabolite.

Pour chaque molécule recherchée et chaque molécule interférente, la lipophilie a été déterminée par le LogP. Ce paramètre est un prédicteur du comportement de la molécule dans un système biphasique en précisant son caractère hydrophile ou hydrophobe. Notre méthode de travail a consisté à calculer la différence de logP entre les molécules recherchées par les tests immunochimiques (LogP1) et les molécules interférentes (LogP2). L’indice de similarité (IS) ou indice de Tanimoto qui permet une mesure quantitative du degré d’analogie structurale entre deux molécules a été aussi étudié (5). Cet indice varie de 0 à 1, 1 définissant une similarité maximale entre deux structures chimiques. Le site

Chemminetools a été utilisé pour calculer l’indice de Tanimoto entre les drogues recherchées et les molécules interférentes dans les urines (6). Enfin, une catégorisation des molécules recherchées et celles interférentes selon la classe chimique a été aussi prise en compte.

Etude statistique

Nous avons utilisé le logiciel SPSS (Statistical package for the social sciences) version 22. L’association entre les différents paramètres cités précédemment et l’occurrence des FP et FN a été déterminée par le test khi-deux d’indépendance. Le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Dans cette étude, ont été identifiées et analysées 120 interférences dont 90% étaient des faux positifs. Les interférences liées aux opioïdes et aux amphétamines sont celles les plus souvent décrites dans la littérature (Tableau 2).

Tableau 2 : Répartition des faux positifs et négatifs selon la littérature

Drogue	FP	FN	Total	Références
Opioïdes	43	4	47	(12,13)
Amphétamines	40	/	40	(12-19)
Antidépresseurs tricycliques	12	/	12	(20-22)
Benzodiazépines	6	6	12	(20,23)
Cannabis	5	1	6	(24,25)
Barbituriques	2	/	2	(23)
Cocaïne	/	1	1	(24)
Total	108	12	120	/

La lipophilie

Ce paramètre influence les propriétés pharmacocinétiques d’une molécule de l’absorption jusqu’à l’élimination. Il définit aussi l’affinité de la molécule pour les différentes protéines et récepteurs biologiques (7). Après analyse statistique, nous n’avons pas retrouvé d’association significative liée à la différence de logP entre la molécule à rechercher dans les urines et la molécule interférente (Tableau 3).

Cependant, une étude de Singh *et al.*, réalisée en 1992 (8), a montré qu’il existe une relation entre la lipophilie et la spécificité des immunoessais destinés pour la recherche des opioïdes. En effet, l’hordéine (une glycoprotéine présente dans l’orge et d’autres céréales) a une moindre probabilité d’interférer avec les molécules les plus lipophiles (buprénorphine et etorphine).

En d’autres termes, plus la lipophilie des opioïdes augmente, plus la spécificité des tests immunochimiques augmente.

Cette probable relation entre la lipophilie et les résultats faussement positifs ou négatifs est très peu décrite dans la littérature et n’est pas déterminée pour toutes les familles des drogues recherchées dans les urines.

Indice de similarité

Notre étude a montré l’influence de cet indice sur les résultats des tests de dépistage des drogues dans les urines par les méthodes immunochimiques (Tableau 3). La répartition de l’IS montre aussi que la majorité des FP sont associés à un indice de similarité inférieur à 0,5 contrairement aux FN (Figure 1).

Tableau 3 : Influence des paramètres sur les faux positifs et les faux négatifs

Paramètre	FP (%)	FN (%)	p
logP	 Log P1 –Log P2 ≤ 1	31,5	66,60
	1 < Log P1 –Log P2 ≤ 2	26,80	16,7
	LogP1 –LogP2 > 2	41,7	16,7
Indice de similarité	IS <0.5	73,15	16,7
	IS ≥ 0.5	26,85	83,3
Classe Chimique	Identique	13,9	83,3
	Différente	86,1	16,7

FP: faux positifs, FN: Faux négatifs, LogP1 : logP de la molécule recherchée , LogP2 : logP de la molécule interférente
 IS : Indice de similarité

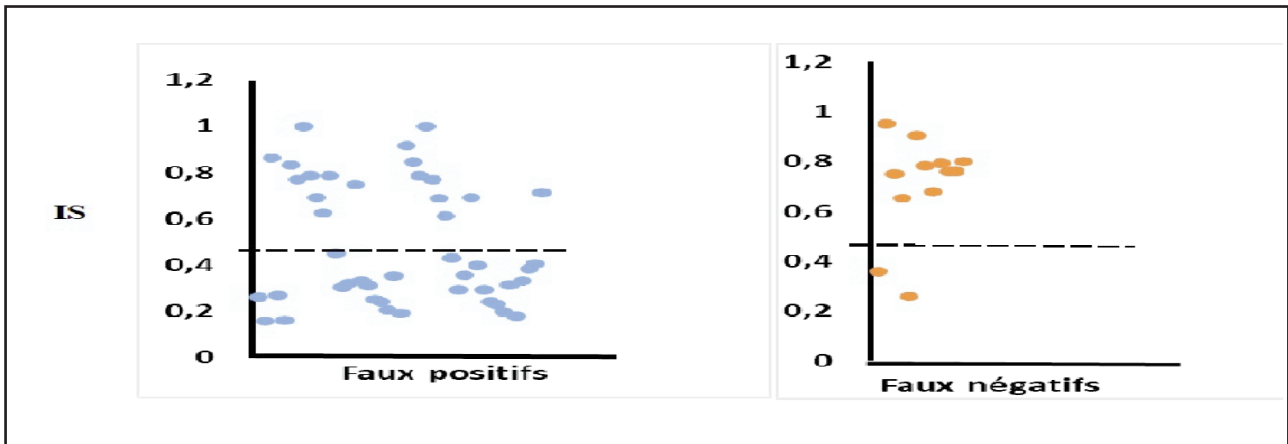


Figure 1 : Répartition des faux positifs et faux négatifs des drogues selon l'indice de similarité (IS).

Une étude réalisée en 2009 par Karawoski *et al.*, (9) confirme l'influence significative de ce paramètre sur les interférences dans la recherche immunologique des drogues. Un travail réalisé sur les réactions croisées liées aux fluoroquinolones a montré que les interférences positives concernaient des molécules avec un faible indice de similarité (10).

L'indice de Tanimoto repose sur la structure bi-dimensionnelle de la molécule. Cependant, l'interaction d'une drogue avec sa cible fait intervenir la structure tridimensionnelle. Ainsi, des résultats FP liés à une forme énantiomérique différente de celle recherchée par des tests immunochimiques de la méthamphétamine ont été décrits (11).

Par ailleurs, la complexité de la réaction antigène-anticorps, la différence de principe et technique de détection entre plusieurs tests peut expliquer l'existence d'interférences entre des molécules non similaires.

Classe chimique

86,1% des molécules interférant positivement appartiennent à une classe chimique différente de celle de la molécule cible, contre 13,9 % qui appartiennent à la même classe. Cette association significative a été vérifiée par une étude qui a révisé tous les résultats des tests immunochimiques spécifiques des antidépresseurs tricycliques archivés durant une période de deux ans (21). Les auteurs rapportent que seulement 38,7% des échantillons étaient réellement positifs alors que le reste des résultats positifs était en rapport avec la présence de molécules appartenant à différentes familles : cyclobenzaprine (41,9%), phénothiazines (3,2%), autres molécules : venlafaxine, carbamazépine, topiramate et quetiapine (16%).

D'autres auteurs confirment que des médicaments de

classes chimiques différentes de celles recherchées, peuvent être à l'origine de FP (15). Il s'agit notamment d'antihistaminiques avec les amphétamines, d'anti-inflammatoires avec les barbituriques et d'antibiotiques avec les opioïdes.

Pour les molécules à l'origine de FN, 83,3% sont de la même classe que la molécule cible. Il a été montré que les immuno-essais spécifiques des opiacés sont inaptes à détecter certaines molécules qui appartiennent à cette classe, telles que l'oxymorphone et l'oxycodone. Il en est de même pour certains immuno-essais spécifiques des benzodiazépines avec lesquels le clonazépam et le lorazépam par exemple ne sont pas détectés. Cette faible sensibilité peut s'expliquer par la non capacité des tests urinaires à reconnaître le métabolite glucuronide prédominant. Ainsi, certains laboratoires ont inclus dans le processus de reconnaissance antigène-anticorps, une étape de rupture de la liaison glucuronide (21).

CONCLUSION

Notre étude portant sur l'influence de certains paramètres sur la fréquence des FP et FN dans la recherche de drogues par des méthodes immunochimiques dans les urines, a montré une association significative avec la similarité structurale et la classe chimique. Des analyses prenant en considération d'autres paramètres (technique de détection, concentration de l'interférent...) sont nécessaires pour expliquer la survenue de ces réactions croisées.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Office des Nations Unies contre la drogue et le crime. Rapport mondial sur les drogues ; 2019 (Document consulté sur le site : https://www.unodc.org/unodc/fr/frontpage/2019/June/world-drug-report-2019_-35-million-people-worldwide-suffer-from-drug-use-disorders-while-only-1-in-7-people-receive-treatment.html le 25 aout 2022.
2. Liakoni E, Yates C, Dines AM, Dargan PI, Heyerdahl F, Hovda KE, *et al.* Acute recreational drug toxicity: Comparison of self-reports and results of immunoassay and additional analytical methods in a multicenter European case series. *Medicine* 2018;97(5):e9784.
3. Reschly-Krasowski JM, Krasowski MD. A Difficult Challenge for the Clinical Laboratory: Accessing and Interpreting Manufacturer Cross-Reactivity Data for Immunoassays Used in Urine Drug Testing. *Acad Pathol.* 2018 ;5:2374289518811797.
4. Saitman A, Park HD, Fitzgerald RL. False-Positive Interferences of Common Urine Drug Screen Immunoassays: A Review. *J Anal Toxicol.* 2014;38(7):387-96.
5. Daina A, Blatter MC, Gerritsen VB, Zoete V. Educational Tools to Introduce Computer-Aided Drug Design to Students and to the Public at Large. *Chimia.*2018;72(1-2):55.
6. Backman TWH , Cao Y, Girke T. ChemMine tools: an online service for analyzing and clustering small molecules. *Nucleic Acids Research* 2011 ; 39:486-491.
7. Rutkowska E, Pajak K, Józwiak K. Lipophilicity--methods of determination and its role in medicinal chemistry. *Acta Pol Pharm.* 2013 ;70(1):3-18.
8. Singh AK, Granley K, Misrha U, Naeem K, White T, Jiang Y. Screening and confirmation of drugs in urine : Interference of hordenine with the immunoassays and thin layer chromatography methods. *Forensic Sci Int.* 1992 ;54(1):9-22.
9. Krasowski MD, Siam MG, Iyer M, Pizon AF, Giannoutsos S, Ekins S. Chemoinformatic Methods for Predicting Interference in Drug of Abuse/Toxicology Immunoassays. *Clin Chem.* 2009 ;55(6):1203-13.
10. Colby JM, Patel PC, Fu DY, Rutherford NJ. Commonly used fluoroquinolones cross-react with urine drug screens for opiates, buprenorphine, and amphetamines. *Clin Biochem.* 2019 ;68:50-4.
11. Dinis-Oliveira R J. Heterogeneous and homogeneous immunoassays for drug analysis. *Bioanalysis* 2014 ;6(21):2877-96.
12. Boyd JM, Sadrzadeh SM. Limitations of immunoassays for screening of drugs of abuse in urine : Issues of false positive and false negative results. In : Dasgupta A, Sepulveda JL. *Accurate results in the clinical laboratory.* London : Elsevier; 2019. p. 233-42.
13. Saitman A, Park HD, Fitzgerald RL. False-positive interferences of common urine drug screen immunoassays: A review. *J Anal Toxicol.* 2014 ;38(7):387-96.
14. Kale N. Urine drug Tests : Ordering and interpreting results. *Am Fam Physician.* 2019;99(1):33-9.
15. Brahm NC, Yeager LL, Fox MD, Farmer KC, Palmer TA. Commonly prescribed medications and potential false-positive urine drug screens. *Am J Health Syst Pharm.* 2010 ;67(16):1344-50.
16. Melanson SE, Lee-Lewandrowski E, Griggs DA, Long WH, Flood JG. Reduced interference by phenothiazines in amphetamine drug of abuse immunoassays. *Arch Pathol Lab Med.* 2006 ;130(12):1834-8.
17. Baron JM, Griggs DA, Nixon AL, Long WH, Flood JG. The trazodone metabolite meta-chlorophenylpiperazine can cause false-positive urine amphetamine immunoassay results. *J Anal Toxicol.* 2011 ;35(6):364-8.
18. Quesada L, Gomila I, Fe A, Servera MA, Yates C, Morell-Garcia D, *et al.* Fenofibric acid can cause false-positive urine methylenedioxymethamphetamine immunoassay results. *J Anal Toxicol.* 2015 ;39(9):734-40.
19. Bedussi F, Acerbis E, Noseda R, Demagistri D, Zamprogno E, Ceschi A. False-positive urine screen test for MDMA in a patient exposed to mebeverine. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 ;87(5):2397-8.
20. Moeller KE, Kissack JC, Atayee RS, Lee KC. Clinical Interpretation of Urine Drug Tests. *Mayo Clin Proc.* 2017 ;92(5):774-796.
21. Krasowski MD, Pizon AF, Siam MG, Giannoutsos S, Iyer M, Ekins S. Using molecular similarity to highlight the challenges of routine immunoassay-based drug of abuse/toxicology screening in emergency medicine. *BMC Emerg Med.* 2009 ;9:5.
22. Hendrickson RG, Morocco AP. Quetiapine cross-reactivity among three tricyclic antidepressant immunoassays. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003 ;41(2) :105-8.
23. Algren DA, Christian MR. Buyer Beware: Pitfalls in Toxicology Laboratory Testing. *Mo Med* 2015;112(3):206-10.
24. Neerman MF. Drugs of Abuse : Analyses and Ingested Agents That Can Induce Interference or Cross-Reactivity. *Lab Med.* 2006 ;37(6):358-61.
25. Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine drug screening : practical guide for clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2008 ;83(1):66-76.