

# Lettre à la rédaction : Faux positifs au test Emit® Amphétamine/Méthamphétamine après prise de cyamémazine (Tercian®)

## *False-positive results with Emit® Amphetamine/Methamphetamine test after cyamemazine (Tercian®) absorption*

---

**Robert LEROYER<sup>(1)</sup>, Françoise CANN<sup>(1)</sup>, Françoise ALBESSARD<sup>(2)</sup>,  
Danièle DEBRUYNE<sup>(2)</sup>**

---

(1) Laboratoire de Pharmacie-Toxicologie, CHU Caen - 14033 CAEN CEDEX

(2) Laboratoire de Pharmacologie, CHU Caen - 14033 CAEN CEDEX

---

*(Reçu le 3 mai 2004 ; accepté après modifications le 4 octobre 2004)*

L'utilisation de tests immunologiques pour la détection urinaire de dérivés amphétaminiques est limitée par l'existence de très nombreux faux positifs, en raison de réactions croisées, soit par dégradation de substances endogènes (amines de putréfaction), soit par présence de molécules exogènes, en particulier de médicaments et leurs métabolites. Il peut alors s'agir d'une analogie structurale forte (éphédrine et dérivés, pseudo-éphédrine, phényléphrine, phénylpropanolamine), de certains anorexigènes, d'un métabolisme aboutissant à un dérivé amphétaminique ou proche (prénylamine, bupropion, phentermine, méthoxyphénamine, mébévérine) ou encore de l'existence, dans la formule de la molécule et/ou de ses métabolites, d'enchaînements carbone-azote aminé semblables à la chaîne latérale des amphétamines : chloroquine, procaïnamide, ranitidine, labétalol, bromphéniramine, buflomédil, psychotropes tricy-

cliques dont doxépine, désipramine et aussi phénothiazines, dont prométhazine et chlorpromazine (1-2). La difficulté réside dans la non-disponibilité de métabolites étalons pour identifier formellement les substances interférentes et, pour les phénothiazines, à la complexité du métabolisme aboutissant à la présence urinaire de très nombreuses substances (3).

Nous avons été confrontés à une série de 18 faux positifs en 2 ans au test Emit® d.a.u.® Monoclonal Amphétamine/Méthamphétamine Assay Dade Behring réf. 3C549 (valeur supérieure au cut-off fixé à 1000 ng/ml en d-méthamphétamine) lors de la prise de cyamémazine (Tercian®), soit en situation thérapeutique soit au cours d'intoxication volontaire, modérée, non létale, associée ou non à d'autres médicaments ; pour ces échantillons, il n'a jamais été confirmé, par GC-MS, la présence de dérivés amphétaminiques ni de sub-

stances interférentes. Ce neuroleptique est actuellement le plus prescrit en France (4) dans la prise en charge de la schizophrénie (16,6 % des traitements, 26 % des patients). Sa toxicité est celle des phénothiazines, neurologique et cardio-vasculaire, avec atteinte possible des organes d'élimination rénale et hépatique (5-6). Si les surdosages sont fréquents, les descriptions concernant les intoxications mortelles sont rares et souvent en association avec d'autres médicaments (5,7-11). Dans les cas rapportés, les concentrations de cyamémazine (CMZ), et éventuellement de ses deux principaux métabolites, déméthylcyamémazine (DMCMZ) et cyamémazine sulfoxyde (SOCMZ), ont été mesurées dans les liquides biologiques (tableau I).

Les substances pures de référence (CMZ, DMCMZ et SOCMZ) nous ont été fournies par Aventis Pharma S.A. et une réponse positive au test Emit® n'a pu être obtenue que pour des concentrations très élevées, supérieures à 100 µg/ml en étalons par surcharge urinaire ; de même une réponse positive n'est obtenue que pour des concentrations de 1000 µg/ml en prométhazine et chlorpromazine ; en l'absence d'autres métabolites disponibles, en particulier le déméthylcyamémazine sulfoxyde (DMSOCMZ) qui, par analogie au métabolisme bien décrit de la lévomépromazine (3), est très certainement envisageable à côté de nombreux dérivés hydroxylés, nous avons tenté d'isoler et d'identifier les substances responsables de la réaction croisée par différentes approches chromatographiques.

La CCM sur gel de silice avec un mélange éluant adapté (toluène-acétone-diéthylamine 70 : 30 : 5) permet de séparer les 3 substances de référence et surtout les métabolites polaires ; après extraction de 2 ml d'urines dans un Toxitube A®, évaporation sous azote et reprise par 30 µl de méthanol, la migration effectuée sur 15 cm permet sous UV à 254 et 366 nm d'identifier plus de 10 métabolites ; un grattage du gel de silice effectué sur différentes zones de migration suivi d'une élution par le méthanol, centrifugation, évaporation, reprise par 250 µl d'une solution tampon et test Emit®, permet de localiser les substances interférentes donnant une réponse positive au test Emit®, par rapport à un témoin de gel de silice vierge traité dans les mêmes conditions, dans les portions les plus polaires.

Ces mêmes extraits ont été repris par 100 µl d'acétate d'éthyle pour analyse en GC-MS sans dérivation (colonne DB17MS 15m/0.32 mm sur Varian Saturn II) ; par analogie avec les ions caractéristiques des substances de référence (CMZ : 58-223-323-205-237, DMCMZ : 224-309-44-20-237 et SOCMZ : 58-237-323-224-340-205), il est possible de confirmer la présence d'au moins 6 dérivés de la cyamémazine, sulfoxydés ou non, dans les substances polaires, sans

identification formelle du DMSOCMZ.

Une approche quantitative a été réalisée sur 14 échantillons positifs par CLHP et détection à barrette de diode Waters 996, avec colonne Zorbax RX C8 15 cm/4.6 mm, extraction par mélange heptane-alcool isoamylique 98,5/1,5 en milieu alcalin en utilisant la prochlorpromazine comme étalon interne, l'élution étant réalisée avec un gradient de concentration d'un mélange tampon phosphate 0,1M pH 2,3 contenant 0,1 % d'anhydride trifluoroacétique et acétonitrile (V/V : 80 % à 65 %). Ce gradient permet la séparation des substances de référence et surtout des pics polaires, ainsi que la quantification. Les caractéristiques du spectre UV du SOCMZ ( $\lambda$  max. 232 et 269 nm) sont très différentes de celles de CMZ et DMCMZ ( $\lambda$  max. 245 et 275 nm). La présence sur le chromatogramme de pics supplémentaires de temps de rétention différents des substances de référence mais de spectres comparables à celui du SOCMZ permet de supposer la présence d'autres dérivés sulfoxydés polaires. Les concentrations mesurées en CMZ et en métabolites sont du même ordre que celles publiées et ne peuvent expliquer la réponse positive au test Emit® (tableau II).

L'identité des substances interférentes n'est pas établie. Cependant il est peu probable que le cycle phénothiazine en soit la cause puisque la cyano-3 phénothiazine également testée donne une réponse négative et que ni les métabolites primaires classiques ni les urines testées ne réagissent avec les tests immuno-chromatographiques Syva RapidTest d.a.u.® Mamp (sensibilité 1000 ng/ml). L'hypothèse restante est donc une hydrolyse métabolique au niveau de l'azote du cycle, soit libérant la chaîne 3-(diméthylamino)-2 méthyl-propyle, soit formant plus probablement, par ouverture du cycle phénothiazine, une structure réactive proche des amphétamines avec chaîne latérale fixée sur un cycle. L'interprétation de la réponse au test Emit® Amphétamine/Méthamphétamine doit donc faire l'objet d'une attention particulière en cas de prise connue ou suspectée de cyamémazine.

**Tableau I :** Concentrations ( $\mu\text{g/ml}$ ) de Cyamémazine (CMZ) et métabolites (déméthylé DMCMZ et sulfoxydé SOCMZ) dans les intoxications létales.

Références	Milieu	CMZ	DMCMZ	SOCMZ
7	sang	3,55	2,66	14,45
	urine	80,26	89,29	1580
	contenu gastrique	9,01	5,11	63,60
9	sang	4,70	0,13	0,45
	urine	0,92	0,18	0,14
	contenu gastrique	16,60	1,36	26,00
8	sang	9,80		
	urine	7,20		
	contenu gastrique	23,20		
10	sang	0,20		
11	sang	1,80		
	urine	0,60		
	contenu gastrique	1,60		
	bile	1,30		

**Tableau II :** Concentrations ( $\mu\text{g/ml}$ ) de Cyamémazine (CMZ) et métabolites (déméthylé DMCMZ et sulfoxydé SOCMZ) dans les urines donnant un faux positif au test Emit® Amphétamine.

Patient	Circonstance	CMZ	DMCMZ	SOCMZ
1	traitement	0,22	0,69	2,97
2	traitement	NQ	0,15	0,23
3	intoxication	0,24	0,62	5,12
4	intoxication	1,34	1,54	3,35
5	traitement	0,25	1,15	17,52
6	traitement	0,21	0,79	5,95
7	traitement	0,02	0,36	6,91
8	intoxication	1,14	1,25	15,98
9	traitement	0,46	1,79	36,98
10	traitement	0,02	0,21	7,06
11	intoxication	0,30	2,83	11,29
12	intoxication	0,05	0,68	4,03
13	traitement	0,56	0,67	15,86
14	traitement	0,12	0,64	1,52

## Références

1. Notice technique Emit® d.a.u.® Monoclonal Amphetamine/Methamphetamine Assay réf. 3C549. Dade Behring.
2. Crane T., Dawson C.M., Tickner T.R. False-positive results from the Syva EMIT® d.a.u. monoclonal assay as a result of antipsychotic drug therapy. Clin. Chem. 1993 ; 39(3) : 549.
3. Hals P.A., Dahl S.G. Metabolism of levomepromazine in man. Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin. 1995 ; 20(1) : 61-71.
4. Brunot A., Lachaux B., Sontag H., Casadebaig F., Philippe A., Rouillon F., Cléry-Melin P., Hergueta T., Llorca P.M., Moreau Defarges T., Guillon P., Lebrun T. Etude pharmaco-épidémiologique de la prescription des antipsychotiques en milieu psychiatrique en France - Profil et prise en charge du patient schizophrène traité par antipsychotiques. L'Encéphale ; 2002 ; XXVIII : 129-38.
5. Teillol L. Intoxication volontaire par la propafénone associée à la cyamémazine. A propos d'une observation. Thèse de doctorat en médecine. 2001. (n°2001-TOU3-3-1022) Université Paul Sabatier, Toulouse.
6. Cadranel J.F., Bonnard P., Cazier A., di Martino V., Pras V., Devergie B., Biour M. Cyamemazine-induced acute hepatitis after unique massive intake : a case report. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999 ; 11(4) : 451-3.
7. Darmanaden R., Santoro J.P. Intoxication mortelle par cyamémazine. J. Pharm. Clin. 1992 ; 11 : 306-8.
8. Tracqui A., Kintz P., Jamey C., Mangin P. Toxicological data in a fatality involving cyamemazine. J. Anal. Toxicol. 1993 ; 17 : 386-8.
9. Ghysel M.H., Descamps F., Salvadore O., Haguenoer J.M. Recherche et dosage de cyamémazine et de ses métabolites dans les liquides biologiques après une intoxication mortelle. Toxicorama 1994 ; VI(3) : 47-51.
10. Rop P.P. Concentrations of cis(Z)-clopenthixol and trans(E)-clopenthixol in a lethal case involving zuclopenthixol, diazepam and cyamemazine. J. Anal. Toxicol. 2001 ; 25 : 348-52.
11. Alunni-Perret V., Ohayon P., Duval H.P., Quatrehomme G. Acute fatal poisoning with cyamemazine. Forensic Sci. Int. 2003 ; 137 : 13-5.