

Dosage DRI™ Fentanyl

Diagnostics *in vitro*

REF 10016437 (trousse de 3 x 18 mL)

Utilisation prévue

Le dosage immunoenzymatique DRI™ Fentanyl est destiné à la détermination qualitative du fentanyl dans l'urine d'origine humaine.

Ce dosage fournit uniquement un résultat de test analytique préliminaire. Une autre méthode chimique plus spécifique doit être utilisée afin d'obtenir un résultat analytique confirmé. La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse et la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem constituent les méthodes de confirmation de choix.¹ Il convient d'utiliser de considération clinique et de jugement professionnel pour tout résultat de test de drogue, tout particulièrement lorsque des résultats positifs préliminaires sont employés.

Résumé et explication du test

Le fentanyl est un analgésique opiacé de synthèse semblable à la morphine. Il est cependant 50 à 100 fois plus puissant que la morphine. Il est surtout prescrit à des patients souffrant de douleurs chroniques et généralement employé pour la gestion de la douleur après une intervention chirurgicale. Le fentanyl est prescrit sous la forme d'anesthésique intraveineux (Sublimaze®), de patch transdermique (Duragesic®) et de comprimé transmuqueux (Actiq®). La dose de fentanyl présente dans les patchs Duragesic est comprise entre 2,5 et 10 mg et entre 0,2 et 1,6 mg dans les comprimés Actiq. La demi-vie du fentanyl est comprise entre 3 et 12 heures^{2,3}. Le fentanyl est exclusivement métabolisé par N-désalkylation et hydroxylation^{4,5}. Plus de 90 % de la dose est éliminée en norfentanyl et métabolites hydroxylés⁶. Moins de 7 % de la dose est éliminée telle quelle dans les urines^{7,8}.

Le dosage DRI Fentanyl est fourni sous forme d'immunodosage enzymatique liquide homogène prêt à l'emploi. Le dosage utilise un anticorps monoclonal spécifique du fentanyl capable de détecter le fentanyl sans entraîner de réactivité croisée significative avec d'autres composés opiacés.

Le dosage est basé sur la compétition entre un médicament marqué au glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) et le médicament libre de l'échantillon urinaire, pour une quantité fixe de sites de liaison de l'anticorps spécifique. En l'absence de médicament libre dans l'échantillon, l'anticorps spécifique se lie au médicament marqué au G6PDH et provoque une réduction de l'activité enzymatique. Ce phénomène crée une relation directe entre la concentration du médicament dans l'urine et l'activité enzymatique. Cette dernière est déterminée par spectrophotométrie à 340 nm en mesurant la conversion de nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) en NADH.

Réactifs

REAGENT Réactif de substitution/anticorps (R1)

Contenu : anticorps monoclonaux anti-fentanyl de souris, glucose-6-phosphate (G6P) et nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) en tampon Tris avec azoture de sodium comme conservateur.

REAGENT Réactif conjugué enzymatique (R2)

Contenu : dérivé de fentanyl marqué avec du glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) en tampon Tris avec azoture de sodium comme conservateur.

Produits supplémentaires nécessaires (vendus séparément)

REF	Description de la trousse
1388	Étalon négatif DRI (25 mL)
10016485	Étalon 2 ng/mL DRI Fentanyl (10 mL)
10016484	Contrôle bas 1 ng/mL DRI Fentanyl (25 mL)
10016486	Contrôle haut 3 ng/mL DRI Fentanyl (25 mL)

Précautions d'emploi et avertissement

DANGER : 1. Les réactifs sont nocifs en cas d'ingestion.
2. Les réactifs contiennent $\leq 0,2$ % d'albumine de sérum bovin (ASB) et $\leq 0,5$ % d'anticorps spécifiques au médicament (souris).
3. Les réactifs utilisés dans les composants du dosage contiennent $\leq 0,09$ % d'azoture de sodium, susceptible de réagir au contact de tuyauteries en plomb ou en cuivre et de former des azotures potentiellement explosifs. Lors de leur élimination, ces réactifs doivent être abondamment rincés à l'eau pour éviter toute accumulation d'azoture.

H317 - Peut provoquer une allergie cutanée.

H334 - Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation.

Éviter de respirer les gaz ou vapeurs. Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail. Porter des gants de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. Lorsque la ventilation du local est insuffisante, porter un équipement de protection respiratoire. En cas de contact avec la peau : laver abondamment à l'eau et au savon. EN CAS D'INHALATION : s'il y a difficulté à respirer, transporter la victime à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer. En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin. En cas de symptômes respiratoires : appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin. Laver les vêtements contaminés avant réutilisation. Éliminer le contenu/contenant dans un endroit conforme aux réglementations locales/régionales/nationales/internationales.

Préparation et stockage des réactifs

Ces réactifs sont prêts à l'emploi. Aucune préparation supplémentaire n'est nécessaire. Ces réactifs doivent être conservés au réfrigérateur. Tous les composants du dosage, ouverts ou non, sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur leur étiquette. Aucun réactif ne doit être utilisé au-delà de sa date de péremption.

Prélèvement et manipulation des échantillons

Recueillir les échantillons d'urine dans des récipients en verre ou en plastique. Prendre toutes les précautions requises pour préserver l'intégrité chimique de l'échantillon d'urine entre le moment du prélèvement et celui du dosage.

Les échantillons conservés à température ambiante et qui ne font pas l'objet d'un test initial dans les 7 jours suivant leur arrivée au laboratoire doivent être placés dans une unité de réfrigération sécurisée. Le fentanyl est stable entre 2 et 8 °C et -20 °C pendant 12 semaines^{9,10,11}.

Les laboratoires suivant les directives obligatoires de la SAMHSA doivent consulter ses exigences en matière de conservation réfrigérée à court et long termes¹².

Afin de préserver l'intégrité de l'échantillon, ne pas faire mousser et éviter la congélation et la décongélation répétées. Il convient de veiller à éviter la présence de débris conséquents dans les échantillons prélevés. Il est recommandé de centrifuger les échantillons à forte turbidité avant analyse. Avant d'être analysés, les échantillons congelés doivent être décongelés et mélangés. La falsification d'un échantillon d'urine peut engendrer des résultats erronés. En cas de falsification soupçonnée, prélever un autre échantillon et les transférer tous deux au laboratoire pour analyse. **Manipuler tous les échantillons d'urine comme s'ils étaient potentiellement infectieux.**

Procédure de dosage

Pour effectuer ce dosage immunologique, il est possible d'utiliser des analyseurs chimiques cliniques capables de maintenir une température constante, de pipeter des échantillons, de mélanger des réactifs, de mesurer des vitesses de réaction enzymatique à 340 nm et de chronométrer la réaction avec précision. Reportez-vous aux instructions d'applications spécifiques de chaque analyseur pour connaître les paramètres chimiques avant d'effectuer le dosage.

Contrôle de la qualité et étalonnage

Il est recommandé aux laboratoires d'utiliser des échantillons de contrôle pour garantir les performances correctes du dosage. Assurez-vous que les résultats des contrôles concordent avec les plages établies, comme indiqué par les directives et procédures de laboratoire. Les résultats non compris dans les plages spécifiées ne sont pas valides. Toutes les exigences de contrôle qualité doivent être appliquées conformément aux règlements locaux, régionaux et nationaux, ou aux conditions d'agrément.

Résultats et valeurs attendues

L'étalon de 2 ng/mL sert de référence de seuil pour distinguer les échantillons « positifs » et « négatifs ». Un échantillon qui présente un changement de valeurs d'absorbance (ΔA) supérieur ou égal à la valeur obtenue avec l'étalon seuil est considéré comme positif. Un échantillon qui présente un changement de valeur d'absorbance (ΔA) inférieur à la valeur obtenue avec l'étalon seuil est considéré comme négatif.

Limites

- Un résultat positif de ce dosage indique uniquement la présence de fentanyl et n'est pas nécessairement en corrélation avec des effets physiologiques et psychologiques.
- Il est possible que d'autres substances et/ou facteurs (p. ex. techniques ou opératoires), autres que ceux énumérés dans l'étude, puissent affecter le test et provoquer des résultats erronés.

Caractéristiques de performances spécifiques

Les résultats de performance type obtenus sur l'analyseur Beckman Coulter Olympus AU680 sont présentés ci-dessous. Les résultats obtenus dans votre laboratoire peuvent différer de ces données.

Précision

Fentanyl	n = 240	En cours d'analyse		Analyse totale	
		Étal. / Ctrl.	Moyenne (mA/min)	E-T	% VC
1 ng/mL	462	2,9	0,63	3,6	0,78
2 ng/mL	476	2,5	0,53	3,5	0,74
3 ng/mL	497	2,6	0,52	3,2	0,65

Interférences

Des substances endogènes et exogènes ont été testées pour leurs interférences potentielles avec le dosage DRI Fentanyl. Aucune interférence n'a été observée dans les échantillons d'urine contenant des composants aux concentrations répertoriées ci-dessous. Des niveaux de pH de 4 à 9 pour les échantillons d'urine ont également été étudiés pour d'éventuelles interférences.

Composé	Concentration (mg/dL)
Acétaminophène	10
Acétone	500
Acide acétylsalicylique	10
Acide ascorbique	150
Caféine	10
Créatinine	400
Éthanol	1 000
Galactose	5
Glucose	1 000
Hémoglobine	150
Albumine de sérum humain	200
Ibuprofène	10
Acide oxalique	50
Riboflavine	3
Chlorure de sodium	400
Urée	1 000
pH	4-9

Spécificité

La réactivité croisée du fentanyl, de ses métabolites et de ses analogues a été évaluée en ajoutant des quantités connues de chaque analyte à l'urine propre. Les résultats figurent dans le tableau ci-dessous :

Fentanyl et ses métabolites	Concentration testée (ng/mL)	Pos/Nég	Réactivité croisée (%)
Fentanyl	2	Pos	100
Despropionyl fentanyl	100	Nég	< 2
Norfentanyl	10 000	Pos	0,02
Analogues de fentanyl			
Acétylfentanyl	2	Pos	100
Acrylfentanyl	2	Pos	100
Alfentanil	10 000	Nég	< 0,02
Benzylfentanyl	4	Pos	50
β-hydroxythiofentanyl	10	Pos	20
Butyrfentanyl	1	Pos	200
Carfentanyl	6	Pos	33,3
cis-3-méthylfentanyl	150	Pos	1,3
Furanylfentanyl	5	Pos	40
Isobutyrylfentanyl	2	Pos	100
méta-fluorobutyrylfentanyl	3	Pos	66,7
Norcarfentanil	20 000	Pos	0,01
Ocfentanil	16	Pos	12,5
para-fluorobutyrylfentanyl	2	Pos	100
para-fluorofentanyl	2	Pos	100
para-méthoxybutyrylfentanyl	500	Pos	0,4
Rémifentanil	2 500	Pos	0,08
Sufentanil	300	Pos	0,67

Thiénylfentanyl	16	Pos	12,5
trans-3-méthylfentanyl	3	Pos	66,7
Valérylfentanyl	2	Pos	100

La réactivité croisée des composés structurellement proches ou non des opiacés a été évaluée aux concentrations répertoriées ci-dessous :

Composés structurellement proches ou non des opiacés	Concentration testée (ng/mL)	Pos/Nég	Réactivité croisée (%)
6-acétylmorphine	50 000	Nég	< 0,004
3,4-Méthylènedioxypropylvalérone (MDPV)	100 000	Nég	< 0,002
7-hydroxymitragynine	50 000	Nég	< 0,004
AH-7921	10 000	Pos	0,02
Buprénorphine	100 000	Nég	< 0,002
Buprénorphine glucuronide	50 000	Nég	< 0,004
Codéine	100 000	Nég	< 0,002
Dextrométhorphan	200 000	Nég	< 0,001
Dihydrocodéine	200 000	Nég	< 0,001
EDDP	50 000	Nég	< 0,004
Héroïne	50 000	Nég	< 0,004
Hydrocodone	100 000	Nég	< 0,002
Hydromorphone	100 000	Nég	< 0,002
Lévorphanol	20 000	Nég	< 0,01
Mépéridine	100 000	Nég	< 0,002
Méthadone	150 000	Nég	< 0,001
Mitragynine	100 000	Nég	< 0,002
Morphine	200 000	Nég	< 0,001
Morphine-3-glucuronide	500 000	Nég	< 0,001
Naloxone	25 000	Nég	< 0,008
Naltrexone	25 000	Nég	< 0,008
Norbuprénorphine	50 000	Nég	< 0,004
Norcodéine	100 000	Nég	< 0,002
Normépéridine	50 000	Nég	< 0,004
Normorphine	100 000	Nég	< 0,002
Oxycodone	200 000	Nég	< 0,001
Oxymorphone	500 000	Nég	< 0,001
Tapentadol	50 000	Nég	< 0,004
Tapentadol-O-bêta-D-Glucuronide	50 000	Nég	< 0,004
Thébaïne	100 000	Nég	< 0,002
Tiildine	50 000	Nég	< 0,004
Tramadol	100 000	Nég	< 0,002
N-desméthyl-tramadol	100 000	Nég	< 0,002
O-desméthyl-tramadol	100 000	Nég	< 0,002
U-47700	100 000	Pos	0,002
W-15	100 000	Nég	< 0,002
W-18	100 000	Nég	< 0,002

La réactivité croisée des composés sans liaison structurelle a été évaluée aux concentrations répertoriées ci-dessous :

Composés structurellement sans liaison	Concentration testée (ng/mL)	Pos/Nég	Réactivité croisée (%)
7-amino-clonazépam	200 000	Nég	< 0,001
7-amino-nitrazépam	200 000	Nég	< 0,001
9-hydroxy-rispéridone	10 000	Pos	0,02
Acétaminophène	500 000	Nég	< 0,001
Acide acétylsalicylique	500 000	Nég	< 0,001
Alprazolam	200 000	Nég	< 0,001
Amitriptyline	25 000	Nég	< 0,008
Amoxicilline	100 000	Nég	< 0,002
Amphétamine	1 000 000	Nég	< 0,001
Aripiprazole	500	Nég	< 0,4
Bénazépril	200 000	Nég	< 0,001
Benzoylécgonine	1 000 000	Nég	< 0,001
Bisprolol	200 000	Nég	< 0,001
Bromazépam	200 000	Nég	< 0,001
Buspirone	100 000	Nég	< 0,002
Caféine	100 000	Nég	< 0,002
Carbamazépine	500 000	Nég	< 0,001
Cétirizine	50 000	Nég	< 0,004
Chlorazépam	200 000	Nég	< 0,001
Chlordiazépoxide	200 000	Nég	< 0,001
Chlorpromazine	100 000	Nég	< 0,002
Cimétidine	500 000	Nég	< 0,001
Clobazam	200 000	Nég	< 0,001
Clomipramine	25 000	Nég	< 0,008
Clonazépam	200 000	Nég	< 0,001
Déhydro-aripiprazole	500	Nég	< 0,4
Délorazépam	200 000	Nég	< 0,001
Désipramine	50 000	Nég	< 0,004
Diméthylène paroxétine	100 000	Nég	< 0,002
Diazépam	200 000	Nég	< 0,001
Diphénhydramine	10 000	Nég	< 0,02
Acide diphénylméthoxyacétique	100 000	Nég	< 0,002
Doxépine	50 000	Nég	< 0,004
Doxylamine	100 000	Nég	< 0,002
Éphédrine	250 000	Nég	< 0,001
Fexofénadine	50 000	Nég	< 0,004
Flunitrazépam	200 000	Nég	< 0,001
Fluoxétine	100 000	Nég	< 0,002
Fluphénazine	25 000	Nég	< 0,008
Flurazépam	200 000	Nég	< 0,001
Gabapentine	100 000	Nég	< 0,002
Hydroxyzine	25 000	Nég	< 0,008
Ibuprofène	500 000	Nég	< 0,001
Imipramine	40 000	Nég	< 0,005
Labétalol	100 000	Nég	< 0,002
Loratidine	50 000	Nég	< 0,004
Lorazépam	200 000	Nég	< 0,001
Lormétazépam	200 000	Nég	< 0,001
Maprotiline	500 000	Nég	< 0,001
Médazépam	200 000	Nég	< 0,001
Mélpérone	15 625	Pos	0,013

Suite du tableau

Composés structurellement sans liaison	Concentration testée (ng/mL)	Pos/Nég	Réactivité croisée (%)
Méta-Chlorophénylpipérazine	100 000	Nég	< 0,002
Méthylphénidate	100 000	Nég	< 0,002
Métoprolol	200 000	Nég	< 0,001
Métronidazole	200 000	Nég	< 0,001
Mirtazapine	100 000	Nég	< 0,002
Nalbuphine	500 000	Nég	< 0,001
Naproxène	25 000	Nég	< 0,008
Nitrazépam	200 000	Nég	< 0,001
Nordiphénhydramine	100 000	Nég	< 0,002
Norfenfluramine	10 000	Nég	< 0,02
Nortriptyline	100 000	Nég	< 0,002
Oxazépam	100 000	Nég	< 0,002
Maléate de paroxétine	100 000	Nég	< 0,002
Phéncyclidine	15 000	Nég	< 0,013
Phénobarbital	500 000	Nég	< 0,001
Pipampérone	15 625	Pos	0,013
Prazépam	200 000	Nég	< 0,001
Prégabaline	100 000	Nég	< 0,002
Prométhazine	50 000	Nég	< 0,004
Propoxyphène	15 000	Nég	< 0,013
Quétiapine	100 000	Nég	< 0,002
Ranitidine	200 000	Nég	< 0,001
Rispéridone	5 000	Pos	0,04
Acide ritalinique	100 000	Nég	< 0,002
Ropinrole	50 000	Nég	< 0,004
Sécobarbital	500 000	Nég	< 0,001
Talwin (Pentazocine)	10 000	Nég	< 0,02
Témazépam	200 000	Nég	< 0,001
Trazadone	10 000	Nég	< 0,02
Triazolam	200 000	Nég	< 0,001
Vérapamil	10 000	Nég	< 0,02
Zolpidem	100 000	Nég	< 0,002
Acide phényl-4-carboxylique Zolpidem	100 000	Nég	< 0,002

Précision

Au total, 170 échantillons cliniques ont été testés avec le dosage DRI Fentanyl en mode qualitatif et les résultats ont été comparés à la méthode de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS).

		LC-MS/MS	
		+	-
Dosage DRI Fentanyl	+	102	0
	-	4*	64

* Les valeurs LC-MS/MS étaient situées entre 2 et 2,4 ng/mL.

Bibliographie

1. V. Coopman, J. Cordonnier, K. Pien and D. Van Varenbergh, LC-MS/MS analysis of Fentanyl and norfentanyl in a fatality due to Application of Multiple Durogesic® Transdermal Therapeutic Systems. *Forensic Sci Int.*,169 (2-3):223- 227, (2007).
2. Krinsky, Clarissa S.; Lathrop, Sarah L.; Crossey, Michael; Baker, Ginger; Zumwalt, Ross, A Toxicology-Based Review of Fentanyl-Related Deaths in New Mexico (1986–2007) *American Journal of Forensic Medicine & Pathology*,32(4) , 347–351 (2011).
3. Núñez-Olarte JM, Alvarez-Jiménez P: Emerging opioid abuse in terminal cancer patients taking oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough pain. *J Pain Symptom Manage*.Dec;42(6):Epub (Nov., 2011).
4. Schneider, E. and Brune, K., Opioid activity and distribution of Fentanyl metabolites, Naumyn-Schmiedeberg's, *Arch Pharmacol*, 334, 267-274 (1986).
5. Goromaru T, Matsuura H, Yoshimura N, Miyawaki T, Sameshima T, Miyao J, Furuta T, Baba S., Identification and quantitative determination of fentanyl metabolites in patients by gas chromatography--mass spectrometry, *Anesthesiology*. 61(1):73-7 (1984).
6. Hammargren WR, Henderson GL, Analyzing nor metabolites of the fentanyl by gas chromatography/electron capture detection, *J. Anal Toxicol.* 12(4):183-91(1988).
7. Silverstein JH, Rieders MF, McMullin M, Schulman S, Zahl K. An analysis of the duration of fentanyl and its metabolites in urine and saliva. *Anesth Analg.* 76(3):618-21 (1993).
8. Mystakidou K, Katsouda E, Parpa E, Tsiatas ML, Vlahos L. Oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: an overview of its pharmacological and clinical characteristics, *J Opioid Manag.* Mar-1(1):36-40. (2005).
9. Gardner MA, Sampsel S, Jenkins WW, Owens JE. Analysis of Fentanyl in Urine by DLLME-GC-MS. *Journal of Analytical Toxicology* 2015;39:118-125.
10. C52-A2, Toxicology and Drug Testing in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Second Edition, *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLIS)* (April 2007).
11. N.-H. Huynh, N. Tyrefors, L. Ekman, M. Johansson (2005). Determination of fentanyl in human plasma and fentanyl and norfentanyl in human urine using LC-MS/MS, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 37, 1095-1100.
12. *Notice of Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Program: Final Guidelines; Federal Register*, Substance Abuse and Mental Health Administration (SAMHSA), (1994) 110 (June 9):11983.

Glossaire :

<http://www.thermofisher.com/symbols-glossary>



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
US Customer and
Technical Support:
1-800-232-3342



EC REP

B-R-A-H-M-S GmbH
Neuendorfstrasse 25
16761 Hennigsdorf, Germany



Pour des mises à jour de la notice, consulter:
www.thermofisher.com/diagnostics

Autres pays :

Veuillez contacter votre représentant Thermo Fisher Scientific local.

10017010-5-FR
2018 10

thermo
scientific