

ARK™ HS Benzodiazepine II Assay

Il est impératif de lire attentivement la présente notice ARK Diagnostics, Inc. relative au produit ARK Benzodiazepine II Assay avant toute utilisation. Les instructions de cette notice doivent être suivies scrupuleusement. Ce système de dosage offre une procédure de dépistage analytique simple et rapide pour la détection de benzodiazépines dans l'urine. La fiabilité des résultats du dosage ne peut pas être garantie en cas de non-respect de ces instructions.

Tout incident grave lié à l'utilisation de ce dispositif doit être signalé au fabricant et à l'autorité compétente, le cas échéant.

Service clientèle



ARK Diagnostics, Inc.

48089 Fremont Blvd
 Fremont, CA 94538 USA
 Tél. : 1-877-869-2320
 Fax : 1-510-270-6298
 customersupport@ark-tdm.com
 www.ark-tdm.com













EC REP

Emergo Europe
 Westervoortsedijk 60
 6827 AT Arnhem
 The Netherlands



MedEnvoy Switzerland
 Gotthardstrasse 28
 6302 Zug
 Switzerland

Légende des symboles utilisés

	Code de lot	 YYYY-MM-DD	Utiliser avant le/Date d'expiration
	Référence catalogue		Fabricant
	Représentant autorisé		Marquage CE avec numéro de l'organisme notifié
	Consulter les instructions d'utilisation		Réactif 1/Réactif 2
	Limite de température		Dispositif médical de diagnostic in vitro
Rx Only	Pour utilisation sur prescription uniquement		

1 Dénomination

ARK™ HS Benzodiazepine II Assay

2 Utilisation prévue

Le système de dosage ARKHS Benzodiazepine II Assay est un essai immunologique conçu pour la détermination qualitative et/ou semi-quantitative de benzodiazépines dans l'urine humaine à des concentrations seuil de 100 ng/mL et 200 ng/mL. Il est destiné à un usage en laboratoire avec des analyseurs biochimiques cliniques automatisés. Ce dispositif de diagnostic *in vitro* est à utiliser sur prescription uniquement.

Le mode semi-quantitatif est conçu pour (1) permettre aux laboratoires de déterminer une dilution adéquate de l'échantillon en vue de sa confirmation via une méthode confirmatoire telle que la chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (CPG/SM) ou la chromatographie en phase liquide/spectrométrie de masse en tandem (CPL-SM/SM), et pour (2) permettre aux laboratoires d'établir des procédures de contrôle qualité.

Le système de dosage ARK HS Benzodiazepine II Assay ne permet d'obtenir qu'un résultat d'analyse préliminaire. Une méthode biochimique alternative plus ciblée doit être utilisée pour obtenir un résultat d'analyse positif confirmé. La chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (CPG/SM) ou la chromatographie en phase liquide/spectrométrie de masse en tandem (CPL-SM/SM) est la méthode confirmatoire à privilégier. Tout résultat obtenu à un test de dépistage de drogue devra être analysé par un professionnel et être examiné dans un contexte clinique, en particulier lorsque le résultat du test préliminaire est positif.

3 Résumé et présentation du système de dosage

Les benzodiazépines appartiennent à une large classe de médicaments dépresseurs du SNC appelés sédatifs-hypnotiques.¹ Ils sont prescrits comme anxiolytiques, somnifères, anticonvulsivants, myorelaxants, et également largement utilisés pour les procédures préanesthésiques ainsi que pour compléter, induire et maintenir l'anesthésie.^{1,2,3}

Bien qu'ils soient souvent prescrits, les benzodiazépines peuvent faire l'objet d'une consommation abusive.²⁻⁴ L'utilisation chronique de benzodiazépines peut causer une dépendance physique, avec des symptômes de sevrage tels que l'insomnie, l'agitation, l'irritabilité, la tension musculaire et, dans les cas plus graves, des hallucinations, des troubles psychotiques et des convulsions.^{1,2}

Le système de dosage ARK HS Benzodiazepine II Assay est conçu pour détecter une large gamme de composés et de métabolites de benzodiazépine, sans avoir besoin d'un prétraitement à la glucuronidase.

4 Principes de la procédure

Le système de dosage ARK HS Benzodiazepine II Assay est une méthode de dosage immunoenzymatique homogène pour l'analyse des benzodiazépines dans l'urine humaine. Il est basé sur la concurrence entre les benzodiazépines dans l'échantillon et les benzodiazépines marqués au recombinant glucose-6-phosphate déshydrogénase (rG6PDH) qui vont saturer les sites de fixation de l'anticorps. À mesure que ce dernier lie l'anticorps, l'activité enzymatique diminue. En présence de benzodiazépines dans l'échantillon, l'activité enzymatique augmente et est directement liée à la concentration de benzodiazépines. L'enzyme active convertit la nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) en NADH en présence de glucose-6-phosphate (G6P), ce qui entraîne une variation d'absorbance mesurée par spectrophotométrie. L'endogène G6PDH ne compromet pas la réaction car la coenzyme NAD fonctionne uniquement avec l'enzyme bactérienne utilisée dans le système de dosage.

5 Réactifs

RÉF.	Description du produit	Quantité/Volume
5073-0001-00	ARK HS Benzodiazepine II Assay Réactif R1 – Anticorps/substrat Anticorps monoclonaux du lapin aux benzodiazépines, glucose-6-phosphate, nicotamide-adénine-dinucléotide, albumine de sérum bovin, azoture de sodium et stabilisateurs	1 x 28 mL
	Réactif R2 – Enzyme Dérivé de benzodiazépines marqué au recombinant glucose-6-phosphate déshydrogénase (rG6PDH), albumine bovine, tampon, azoture de sodium et stabilisateurs	1 x 14 mL

RÉF.	Description du produit	Quantité/Volume
5073-0001-01	ARK HS Benzodiazepine II Assay Réactif R1 – Anticorps/substrat Anticorps monoclonaux du lapin aux benzodiazépines, glucose-6-phosphate, nicotamide-adénine-dinucléotide, albumine de sérum bovin, azoture de sodium et stabilisateurs	1 x 115 mL
	Réactif R2 – Enzyme Dérivé de benzodiazépines marqué au recombinant glucose-6-phosphate déshydrogénase (rG6PDH), albumine bovine, tampon, azoture de sodium et stabilisateurs	1 x 58 mL

RÉF.	Description du produit	Quantité/Volume
5073-0001-02	ARK HS Benzodiazepine II Assay Réactif R1 – Anticorps/substrat Anticorps monoclonaux du lapin aux benzodiazépines, glucose-6-phosphate, nicotamide-adénine-dinucléotide, albumine de sérum bovin, azoture de sodium et stabilisateurs	1 x 500 mL

	Réactif R2 – Enzyme Dérivé de benzodiazépines marqué au recombinant glucose-6-phosphate déshydrogénase (rG6PDH), albumine bovine, tampon, azoture de sodium et stabilisateurs	1 x 250 mL
--	---	------------

Manipulation et stockage des réactifs

Les réactifs ARK HS Benzodiazepine II Assay sont fournis sous forme liquide, prêts à l'emploi, et peuvent être utilisés dès la sortie du réfrigérateur. Lorsqu'ils ne sont pas utilisés, les réactifs doivent être stockés à une température comprise entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F), en position verticale et avec les bouchons à vis correctement fermés. S'ils sont stockés dans les conditions indiquées, les réactifs restent stables jusqu'à la date d'expiration figurant sur l'étiquette. Ne pas congeler les réactifs. Éviter toute exposition prolongée à des températures supérieures à 32 °C (90 °F). **Le stockage incorrect des réactifs peut affecter les performances du système de dosage.**

Les produits ARK HS Benzodiazepine II ont une teneur en azoture de sodium $\leq 0,09$ %. Par mesure de précaution, la tuyauterie et l'instrumentation doivent être correctement rincées à l'eau afin de limiter l'accumulation éventuelle d'azotures métalliques explosifs.

6 Avertissements et précautions

- Pour un usage diagnostic *In Vitro*. Pour utilisation sur prescription uniquement. *Attention : selon la loi fédérale, ce dispositif ne peut être utilisé que par un médecin ou à la demande d'un médecin.*
- Les réactifs **R1** et **R2** sont fournis ensemble et ne doivent pas être interchangeés avec des réactifs provenant de numéros de lot différents.
- Ne pas utiliser les réactifs au-delà de leur date d'expiration.
- Les réactifs ont une teneur en azoture de sodium $\leq 0,09$ %.

7 Prélèvement et préparation des échantillons pour analyse

- Il incombe à chaque laboratoire de fournir un échantillon valide pour analyse conformément à ses procédures qualité.
- Un prélèvement d'urine humaine est nécessaire. Il doit être manipulé en tant que matériel potentiellement infectieux.
- Collecter l'urine en recourant aux flacons de prélèvement et aux procédures standard. Prendre toutes les précautions nécessaires pour préserver l'intégrité physique et chimique de l'échantillon d'urine entre le moment de la collecte et le moment du dosage, transport compris. L'utilisation d'échantillons d'urine frais est conseillée.
- Reboucher le flacon d'échantillon d'urine juste après la collecte, le conserver au froid à une température comprise entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F) et effectuer le dosage dans les 7 jours suivant la collecte. Si le dosage ne peut pas être réalisé dans les 7 jours, congeler l'échantillon pour le conserver à -20°C.^{5,6}

- Éviter la formation de mousse et les cycles de congélation/décongélation répétés afin de préserver l'intégrité de l'échantillon entre son prélèvement et son analyse.
- Les échantillons congelés doivent être décongelés et parfaitement mélangés avant analyse.
- Centrifuger les échantillons dont la turbidité est élevée ou qui contiennent des particules visibles avant le dosage.
- La présence de bulles ou de mousse sur les échantillons peut entraîner un prélèvement insuffisant d'échantillon et des résultats erronés.
- Chaque laboratoire doit consulter la documentation disponible et les données internes concernant la stabilité de l'échantillon.
- Demander un autre échantillon pour le dosage si l'échantillon actuel semble être de mauvaise qualité. La mauvaise qualité des échantillons d'urine peut affecter les résultats du dosage.

8 Procédure

Matériel fourni

ARK HS Benzodiazepine II Assay – **REF** 5073-0001-00, 5073-0001-01 ou 5073-0001-02

Matériel requis – Fourni séparément

ARK HS Benzodiazepine II Calibrator (Set) – **REF** 5073-0002-00

ARK HS Benzodiazepine II Calibrator A (Négatif) – **REF** 5073-0002-01

ARK HS Benzodiazepine II Calibrator B (Seuil 100 ng/mL) – **REF** 5073-0002-02

ARK HS Benzodiazepine II Calibrator C (Seuil 200 ng/mL) – **REF** 5073-0002-03

ARK HS Benzodiazepine II Control (75 / 125 ng/mL) – **REF** 5073-0003-00

ARK HS Benzodiazepine II Control (150 / 250 ng/mL) – **REF** 5073-0003-01

Instruments

Il peut s'avérer nécessaire de transférer les réactifs **R1** et **R2** dans les flacons de réactif spécifiques à l'analyseur avant utilisation. Éviter toute contamination croisée de **R1** et **R2**.

De nombreux analyseurs de biochimie clinique automatisés avec détermination du taux photométrique à 340 nm conviennent. Consulter la fiche de l'application spécifique à l'analyseur pour la programmation du système de dosage ARK HS Benzodiazepine II Assay, disponible auprès du distributeur ou du service clientèle ARK. Les fiches de protocole d'application qui portent le marquage CE ont été vérifiées par le fabricant. Il incombe au laboratoire d'effectuer toutes les validations appropriées pour l'utilisation du dosage avec d'autres paramètres ou analyseurs.

Consulter le manuel de l'opérateur spécifique à l'instrument pour son entretien quotidien.

Séquence de dosage

Pour effectuer ou étalonner le dosage, consulter le manuel de l'opérateur spécifique à l'instrument.

Résultats qualitatifs

Utiliser le calibrateur B de 100 ng/mL ou le calibrateur C de 200 ng/mL comme calibrateur seuil pour différencier les échantillons positifs des échantillons négatifs. Lancer les contrôles Faible (75 ng/mL) et Élevé (125 ng/mL) du système de dosage ARK HS Benzodiazepine II avec le calibrateur seuil B, ou les contrôles Faible (150 ng/mL) et Élevé (250 ng/mL) du système de dosage ARK HS Benzodiazepine II avec le calibrateur seuil C, comme négatif et positif respectivement. Les résultats du rapport de dosage inférieurs à la valeur de réponse du calibrateur seuil applicable sont considérés comme négatifs. Les résultats du rapport de dosage égaux ou supérieurs à la valeur de réponse du calibrateur seuil applicable sont considérés comme positifs.

Résultats semi-quantitatifs

Réaliser une procédure d'étalonnage en 5 points ; tester les calibrateurs en double exemplaire. Vérifier la courbe d'étalonnage avec les contrôles qualité ARK HS Benzodiazepine II Faible et Élevé conformément au plan d'assurance qualité établi par le laboratoire. Les échantillons dont la concentration dépasse le niveau le plus élevé du calibrateur ARK HS Benzodiazepine II (3000 ng/mL) peuvent être dilués dans le calibrateur A ARK HS Benzodiazepine II (urine négative) et retestés.

Quand procéder au réétalonnage

- Chaque fois qu'un nouveau numéro de lot de réactifs est utilisé
- Chaque fois que les résultats de contrôle qualité l'exigent
- Chaque fois que les protocoles de laboratoire standard l'exigent
- Selon les données de référence, la validité d'une courbe d'étalonnage stockée est d'au moins 15 jours

Contrôle qualité et étalonnage

Les laboratoires doivent établir les procédures de contrôle qualité pour le produit ARK HS Benzodiazepine II Assay. Tous les contrôles qualité requis et les tests doivent être réalisés conformément aux réglementations locales, nationales et/ou fédérales ou aux conditions d'accréditation.

Chaque laboratoire doit établir ses propres plages pour chaque nouveau lot de contrôles. Les résultats du contrôle doivent se situer dans les plages établies, telles que déterminées par les procédures et les directives du laboratoire. ARK HS Benzodiazepine II Control est destiné à être utilisé dans le cadre du contrôle qualité du système de dosage ARK HS Benzodiazepine II Assay.

En mode qualitatif, le contrôle Faible doit être négatif et le contrôle Élevé doit être positif par rapport au calibrateur seuil applicable (100 ng/mL ou 200 ng/mL).

9 Résultats et valeurs attendues

Une méthode de confirmation plus ciblée, telle que par CPL-SM/SM ou CPG-SM, est nécessaire pour obtenir un résultat positif confirmé.

Analyse qualitative – Résultats négatifs

Un échantillon obtenant une valeur de réponse inférieure à la valeur de réponse du calibrateur seuil B ARK HS Benzodiazepine ou du calibrateur seuil C ARK HS Benzodiazepine est interprété comme négatif : soit l'échantillon ne contient pas de benzodiazépines, soit les benzodiazépines sont présents à une concentration inférieure au seuil de référence utilisé pour ce dosage.

Analyse qualitative – Résultats positifs

Un échantillon obtenant une valeur de réponse supérieure ou égale à la valeur de réponse du calibrateur seuil B ARK HS Benzodiazepine ou du calibrateur seuil C ARK HS Benzodiazepine est interprété comme positif, indiquant ainsi la présence de benzodiazépines.

Analyse semi-quantitative

La concentration réelle de benzodiazépine ne peut pas être déterminée avec ce système de dosage. Les résultats semi-quantitatifs pour les échantillons positifs permettent au laboratoire de déterminer une dilution adéquate de l'échantillon pour la méthode confirmatoire. Les résultats semi-quantitatifs permettent également au laboratoire d'établir des procédures de contrôle qualité et d'évaluer la reproductibilité. Les échantillons dont la concentration dépasse le niveau le plus élevé du calibrateur ARK HS Benzodiazepine II (3000 ng/mL) peuvent être dilués dans le calibrateur A ARK HS Benzodiazepine II (urine négative) et retestés.

Les résultats de ce test doivent toujours être interprétés en tenant compte des antécédents médicaux du patient, de la présentation clinique et des observations éventuelles, notamment lorsque les résultats préliminaires sont positifs.

10 Restrictions

- Le système de dosage est conçu pour être utilisé avec l'urine humaine uniquement.
- Les réactifs, les calibrateurs et les contrôles ARK HS Benzodiazepine II Assay ont été développés pour être utilisés ensemble. Leurs performances ne sont pas garanties avec des produits de substitution.
- L'obtention d'un résultat positif avec le système de dosage ARK HS Benzodiazepine II Assay indique uniquement la présence de benzodiazépines, et n'établit pas obligatoirement un lien avec des effets physiologiques et psychologiques.
- L'interprétation des résultats doit tenir compte du fait que les concentrations dans l'urine peuvent considérablement varier en fonction de la quantité de liquide absorbée et d'autres variables biologiques.
- Il est possible que des substances autres que celles recherchées dans le cadre de l'examen compromettent le dosage et faussent les résultats.

11 Caractéristiques de performance spécifiques

Les caractéristiques de performance figurant dans cette section ont été collectées sur l'analyseur biochimique clinique Beckman Coulter AU680® avec le système de dosage ARK HS Benzodiazepine II Assay.

Précision

De l'urine humaine négative ne contenant pas de médicament a été mélangée à de l'étizolam (0,0 à 200,0 ng/mL pour le seuil 100 ng/mL, et 0,0 à 400,0 ng/mL pour le seuil 200 ng/mL). Chaque niveau a été analysé à quatre reprises deux fois par jours pendant 20 jours (N = 160), aussi bien en mode qualitatif que semi-quantitatif. Les résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

Précision qualitative – seuil de 100 ng/mL

Urine humaine (ng/mL)	% de seuil relatif	Nbre de résultats	Résultats de précision qualitative
0,0	-100	160	160 négatifs
25,0	-75	160	160 négatifs
50,0	-50	160	160 négatifs
75,0	-25	160	160 négatifs
100,0	Seuil	160	104 négatifs ; 56 positifs
125,0	+25	160	160 positifs
150,0	+50	160	160 positifs
175,0	+75	160	160 positifs
200,0	+100	160	160 positifs

Précision semi-quantitative – seuil de 100 ng/mL

Urine humaine (ng/mL)	% de seuil relatif	Nbre de résultats	Moyenne (ng/mL)	Résultats de précision semi-quantitative
0,0	-100	160	1,1	160 négatifs
25,0	-75	160	23,2	160 négatifs
50,0	-50	160	50,5	160 négatifs
75,0	-25	160	74,0	160 négatifs
100,0	Seuil	160	98,6	93 négatifs ; 67 positifs
125,0	+25	160	123,3	160 positifs
150,0	+50	160	145,2	160 positifs
175,0	+75	160	170,5	160 positifs
200,0	+100	160	187,6	160 positifs

Précision qualitative – seuil de 200 ng/mL

Urine humaine (ng/mL)	% de seuil relatif	Nbre de résultats	Résultats de précision qualitative
0,0	-100	160	160 négatifs
50,0	-75	160	160 négatifs
100,0	-50	160	160 négatifs
150,0	-25	160	160 négatifs
200,0	Seuil	160	142 négatifs ; 18 positifs
250,0	+25	160	160 positifs
300,0	+50	160	160 positifs
350,0	+75	160	160 positifs
400,0	+100	160	160 positifs

Précision semi-quantitative – seuil de 200 ng/mL

Urine humaine (ng/mL)	% de seuil relatif	Nbre de résultats	Moyenne (ng/mL)	Résultats de précision semi-quantitative
0,0	-100	160	1,1	160 négatifs
50,0	-75	160	50,5	160 négatifs
100,0	-50	160	98,6	160 négatifs
150,0	-25	160	145,2	160 négatifs
200,0	Seuil	160	187,6	147 négatifs ; 13 positifs
250,0	+25	160	240,3	160 positifs
300,0	+50	160	293,2	160 positifs
350,0	+75	160	342,8	160 positifs
400,0	+100	160	391,1	160 positifs

Récupération analytique

La récupération sur l'ensemble de la plage a été évaluée en utilisant le mode semi-quantitatif. De l'urine humaine négative ne contenant pas de médicament a été mélangée à l'étizolam (3750,0 ng/mL), et les dilutions ont été effectuées proportionnellement avec de l'urine humaine ne contenant pas de médicament. Les concentrations en étizolam s'étendaient de 25,0 à 3000,0 ng/mL. À chaque niveau, le pourcentage de récupération a été calculé sur la base de la concentration moyenne (N=6) par rapport à la concentration prévue. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Concentration théorique (ng/mL)	Concentration moyenne (ng/mL)	Récupération (%)
25,0	23,8	95,1
50,0	54,8	109,5
100,0	99,6	99,6
250,0	242,2	96,9
500,0	481,4	96,3
1000,0	951,9	95,2

Concentration théorique (ng/mL)	Concentration moyenne (ng/mL)	Récupération (%)
1500,0	1422,4	94,8
2000,0	1929,9	96,5
2500,0	2333,7	93,3
3000,0	3107,7	103,6

Spécificité analytique

Tous les composés testés ont été ajoutés à de l'urine humaine négative ne contenant pas de médicament, et ont été testés avec le système de dosage ARK HS Benzodiazepine II Assay aussi bien en mode qualitatif que semi-quantitatif.

La réactivité croisée des composés avec relation structurelle suivants a été évaluée en ajoutant ces composés à une urine humaine négative ne contenant pas de médicament, afin de déterminer la concentration minimale qui permettrait d'obtenir un résultat positif équivalent aux seuils d'étizolam de 100 ng/mL ou 200 ng/mL. Ces concentrations ont été utilisées pour déterminer le pourcentage de réactivité croisée, conformément à la formule suivante :

$\% \text{ de réactivité croisée} = (\text{concentration seuil} / \text{concentration minimale de réactifs croisés provoquant un résultat positif}) \times 100$

Pour les composés n'ayant pas fourni un résultat positif, la concentration la plus élevée testée a été utilisée pour calculer le pourcentage de réactivité croisée.

Composés avec relation structurelle

Composés	Concentration qui donnerait un résultat positif équivalent au seuil 100 (ng/mL)	Réactivité croisée au seuil 100 (%)	Concentration qui donnerait un résultat positif équivalent au seuil 200 (ng/mL)	Réactivité croisée au seuil 200 (%)
α-OH-alprazolam	55	181,8	100	200,0
α-OH-midazolam	11	909,1	16	1250,0
α-OH-Triazolam	20	500,0	35	571,4
2-OH-éthylflurazépam	70	142,9	125	160,0
3-OH-flubromazépam	19	526,3	27	740,7
3-OH-phénazépam	15	666,7	22	909,1
4-OH-alprazolam	110	90,9	190	105,3
7-aminoclonazépam	40	250,0	75	266,7
7-amino-flunitrazépam	150	66,7	270	74,1
7-aminonimétazépam	600	16,7	1200	16,7
7-aminonitrazépam	400	25,0	800	25,0
alprazolam	80	125,0	130	153,8
Bromazépam	140	71,4	270	74,1
Chlordiazépoxide	55	181,8	100	200,0
Clobazam	180	55,6	400	50,0
Clonazépam	100	100,0	180	111,1
Delorazépam	10	1000,0	15	1333,3
Démoxépam	100	100,0	180	111,1
Désalkylflurazepam	15	666,7	25	800,0
Clonazolam	350	28,6	800	25,0
Clorazépate	45	222,2	70	285,7
Deschloroétizolam	450	22,2	900	22,2
Diazépam	65	153,8	100	200,0
Diclazépam	15	666,7	25	800,0
Estazolam	60	166,7	85	235,3
Flualprazolam	28	357,1	45	444,4
Flubromazépam	25	400,0	38	526,3
Flubromazolam	40	250,0	68	294,1
Flunitrazépam	450	22,2	850	23,5
Flurazépam	350	28,6	650	30,8
Halazépam	2 500	4,0	5 000	4,0
Kétazolam	2 200	4,5	4 000	5,0
Loprazolam	130	76,9	260	76,9
Lorazépam	12	833,3	16,5	1212,1
Lorazépam glucuronide	13	769,2	20	1000,0

Composés	Concentration qui donnerait un résultat positif équivalent au seuil 100 (ng/mL)	Réactivité croisée au seuil 100 (%)	Concentration qui donnerait un résultat positif équivalent au seuil 200 (ng/mL)	Réactivité croisée au seuil 200 (%)
Lormétazépam	17	588,2	23	869,6
Méclonazépam	36	277,8	57	350,9
Médazépam	250	40,0	500	40,0
Midazolam	16	625,0	25	800,0
N-Déméthylclobazam	160	62,5	320	62,5
N-desméthylflunitrazépam	150	66,7	300	66,7
Nimétazépam	1 350	7,4	3 000	6,7
Nitrazépam	500	20,0	950	21,1
Norchlorodiazépoxyde	75	133,3	120	166,7
Nordazépam	43	232,6	57	350,9
Oxazépam	38	263,2	55	363,6
Oxazépam glucuronide	20	500,0	30	666,7
Phénazépam	15	666,7	20	1000,0
Prazépam	1 700	5,9	3 400	5,9
Pyrazolam	350	28,6	700	28,6
Témazépam	85	117,6	130	153,8
Témazépam glucuronide	35	285,7	70	285,7
Tétrazépam	600	16,7	1 200	16,7
Triazolam	27	370,4	45	444,4

Interférence

Composés sans relation structurelle

Des concentrations élevées des composés non apparentés à la structure suivants ont été introduites dans des urines exemptes de médicaments et testées en mode semi-quantitatif. Les concentrations correspondant à 100 ng/mL et 200 ng/mL d'étizolam ont été identifiées et sont indiquées dans le tableau suivant. Les composés qui n'ont pas produit de réponse positive sont indiqués comme supérieurs à (>) la concentration la plus élevée testée. Lorsqu'il est injecté dans de l'urine contenant de l'étizolam à la concentration de contrôle élevée (125 ng/mL pour le seuil 100 ng/mL, ou 250 ng/mL pour le seuil 200 ng/mL), aucun de ces composés n'a donné de résultat négatif.

Composé	Concentration du composé approximativement équivalente au seuil 100 ng/mL (ng/mL)	Concentration du composé approximativement équivalente au seuil 200 ng/mL (ng/mL)
4-Hydroxydiclofénac	>100 000	>100 000
6-Acétylcodéine	>100 000	>100 000
6-Acétylmorphine	>100 000	>100 000
Acétaminophène	>100 000	>100 000
Acide acétylsalicylique	>500 000	>500 000
Amitriptyline	>100 000	>100 000
Amlodipine	>100 000	>100 000
Amobarbital	>100 000	>100 000
S-(+) amphétamine	>100 000	>100 000
Aripiprazole	>100 000	>100 000
Benzoylécgonine	>100 000	>100 000
Bisoprolol	>100 000	>100 000
4-bromo-2,5-diméthoxyphénéthylamine	>100 000	>100 000
Buprénorphine	>100 000	>100 000
Bupropion	>100 000	>100 000
Buspirone	>100 000	>100 000
Butabarbital	>100 000	>100 000
Caféine	>500 000	>500 000
Cannabidiol	>100 000	>100 000
Cannabinol	>100 000	>100 000
Carbamazépine	>100 000	>100 000
Carisoprodol	>100 000	>100 000
Chlorpromazine	>100 000	>100 000
Chlorprothixène	>100 000	>100 000
Cis-Tramadol	>100 000	>100 000
Clomipramine	>100 000	>100 000
Citalopram	>100 000	>100 000
Cocaïne	>100 000	>100 000
Codéine	>100 000	>100 000
Cotinine	>100 000	>100 000
Cyclobenzaprine	>100 000	>100 000
Delta-9-THC	>100 000	>100 000
Désipramine	>100 000	>100 000
Dextrométhorphane	>100 000	>100 000
Diclofénac	10 000	20 000
Dihydrocodéine	>100 000	>100 000
Diphénhydramine	>100 000	>100 000

Composé	Concentration du composé approximativement équivalente au seuil 100 ng/mL (ng/mL)	Concentration du composé approximativement équivalente au seuil 200 ng/mL (ng/mL)
Doxépine	>100 000	>100 000
Ecgonine	>100 000	>100 000
Éther de méthyle et d'ecgonine	>100 000	>100 000
EDDP	>100 000	>100 000
1R,2S(-)-Éphédrine	>100 000	>100 000
1S, 2R(+)-Éphédrine	>100 000	>100 000
Escitalopram	>100 000	>100 000
Éthyl β-D-glucuronide	>100 000	>100 000
Éthylmorphine	>100 000	>100 000
Fenfluramine	>100 000	>100 000
Fentanyl	>100 000	>100 000
Fluoxétine	>100 000	>100 000
Fluvoxamine	>100 000	>100 000
Gabapentine	>100 000	>100 000
Héroïne	>100 000	>100 000
Hexobarbital	>100 000	>100 000
Hydrocodone	>100 000	>100 000
Hydromorphone	>100 000	>100 000
11-hydroxy-delta-9-THC	>100 000	>100 000
Ibuprofène	>100 000	>100 000
Imipramine	>100 000	>100 000
Indométacine	>100 000	>100 000
Kétamine	>100 000	>100 000
Lamotrigine	>100 000	>100 000
Tartrate de lévorphanol	>100 000	>100 000
Lidocaïne	>100 000	>100 000
Lopéramide	>100 000	>100 000
LSD	>100 000	>100 000
Maprotiline	>100 000	>100 000
MDA	>100 000	>100 000
MDEA	>100 000	>100 000
MDMA	>100 000	>100 000
Mépéridine	>100 000	>100 000
Méprobamate	>100 000	>100 000
Métamizole	>100 000	>100 000
Metformine	>100 000	>100 000
Méthadone	>100 000	>100 000
S(+)-méthamphétamine	>100 000	>100 000

Composé	Concentration du composé approximativement équivalente au seuil 100 ng/mL (ng/mL)	Concentration du composé approximativement équivalente au seuil 200 ng/mL (ng/mL)
Méthaqualone	>100 000	>100 000
Méthylphénidate	>100 000	>100 000
Métoclopramide	>100 000	>100 000
Métoprolol	>100 000	>100 000
Mirtazapine	>100 000	>100 000
Morphine	>100 000	>100 000
Morphine-3-β-glucuronide	>100 000	>100 000
Morphine-6-β-glucuronide	>100 000	>100 000
Nalorphine	>100 000	>100 000
Naloxone	>100 000	>100 000
Naltrexone	>100 000	>100 000
Naproxène	>100 000	>100 000
Néfopam	>100 000	>100 000
N-desméthyl tapentadol	>100 000	>100 000
Norbuprénorphine	>100 000	>100 000
Norcodéine	>100 000	>100 000
Normorphine	>100 000	>100 000
Norpropoxyphène	>100 000	>100 000
Norpseudoéphédrine	>100 000	>100 000
Nortriptyline	>100 000	>100 000
Olanzapine	>100 000	>100 000
Oméprazole	>100 000	>100 000
Opipramol	>100 000	>100 000
Oxaprozine	13 000	25 000
Oxycodone	>100 000	>100 000
Oxymorphone	>100 000	>100 000
Paraxanthine	>100 000	>100 000
Paroxétine	>100 000	>100 000
PCP	>100 000	>100 000
Pentazocine	>100 000	>100 000
Pentobarbital	>100 000	>100 000
Phénobarbital	>100 000	>100 000
Phentermine	>100 000	>100 000
Phényléphrine	>100 000	>100 000
Phénylpropanolamine	>100 000	>100 000
Phénytoïne	>100 000	>100 000
PMA	>100 000	>100 000
Prométhazine	>100 000	>100 000

Composé	Concentration du composé approximativement équivalente au seuil 100 ng/mL (ng/mL)	Concentration du composé approximativement équivalente au seuil 200 ng/mL (ng/mL)
Propoxyphène	>100 000	>100 000
Propranolol	>100 000	>100 000
Prothipendyl	>100 000	>100 000
Protriptyline	>100 000	>100 000
R,R(-)-pseudoéphédrine	>100 000	>100 000
S,S(+)-pseudoéphédrine	>100 000	>100 000
Quétiapine	>100 000	>100 000
Ramipril	>100 000	>100 000
Ranitidine	>100 000	>100 000
Acide ritalinique	>100 000	>100 000
Acide salicylique	>100 000	>100 000
Sécobarbital	>100 000	>100 000
Sertraline	>100 000	>100 000
Citrate de sufentanil	>100 000	>100 000
11-nor-9-carboxy-THC	>100 000	>100 000
Théophylline	>100 000	>100 000
Thioridazine	>100 000	>100 000
Tianeptine	>100 000	>100 000
Trifluorométhylphénylpiperazine	>100 000	>100 000
Trazodone	>100 000	>100 000
Trimipramine	>100 000	>100 000
Acide valproïque	>100 000	>100 000
Venlafaxine	>100 000	>100 000
Vortioxétine	>100 000	>100 000
Zaleplon	>100 000	>100 000
Tartrate de zolpidem	>100 000	>100 000
Zopiclone	>100 000	>100 000

Substances endogènes

Des concentrations élevées des substances endogènes suivantes ont été ajoutées à l'urine mélangée avec de l'étizolam à ± 25 % des concentrations seuil (75 ng/mL et 125 ng/mL pour le seuil 100 ng/mL, 150 ng/mL et 250 ng/mL pour le seuil 200 ng/mL). Seule une interférence avec de l'acide borique a été observée lors de l'essai avec le système de dosage ARK S Benzodiazepine II Assay en mode qualitatif et en mode semi-quantitatif.

Substance	Concentration testée	Niveau d'étizolam ajouté	
		-25 % seuil	+25 % seuil
Acétone	1000 mg/dL	Négatif	Positif
Acide ascorbique	1500 mg/dL	Négatif	Positif
Bilirubine	2 mg/dL	Négatif	Positif
Acide borique	1 % poids/volume	Négatif	Négatif
Créatinine	500 mg/dL	Négatif	Positif
Éthanol	1000 mg/dL	Négatif	Positif
Galactose	10 mg/dL	Négatif	Positif
Gammaglobuline	500 mg/dL	Négatif	Positif
Glucose	2000 mg/dL	Négatif	Positif
Hémoglobine	115 mg/dL	Négatif	Positif
Albumine humaine	500 mg/dL	Négatif	Positif
Acide oxalique	100 mg/dL	Négatif	Positif
Riboflavine	7,5 mg/dL	Négatif	Positif
Azoture de sodium	1 % poids/volume	Négatif	Positif
Chlorure de sodium	6000 mg/dL	Négatif	Positif
Chlorure de sodium	1 % poids/volume	Négatif	Positif
Urée	6000 mg/dL	Négatif	Positif

Densité relative et pH

Des échantillons d'urine d'une densité relative comprise entre 1,002 et 1,030 et d'un pH compris entre 3,0 et 11,0 ont été testés avec deux niveaux d'étizolam à \pm 25 % des concentrations seuil (75 ng/mL et 125 ng/mL pour le seuil 100 ng/mL, 150 ng/mL et 250 ng/mL pour le seuil 200 ng/mL). Aucune interférence n'a été constatée lors de l'essai avec le système de dosage ARK HS Benzodiazepine II Assay aussi bien mode qualitatif que semi-quantitatif.

Comparaison des méthodes

Un total de cent soixante-trois (163) échantillons d'urine humaine non altérés, non prétraités à la glucuronidase et non individuellement identifiables ont été analysés au moyen du système de dosage ARK HS Benzodiazépine II Assay en mode semi-quantitatif afin de détecter la présence de benzodiazépines aux deux niveaux de seuil. Les résultats ont été comparés à ceux de la CPL-SM/SM. La méthode confirmatoire par CPL-SM/SM a été appliquée par un laboratoire de référence agréé. La méthode consiste à traiter des spécimens avec de la glucuronidase, à ajouter des étalons internes et à les injecter dans une colonne pour CPL-SM/SM. Les pics de détection et leurs limites de quantification (LdQ) en ng/mL sont : 7-aminoclonazépam (5) ; alprazolam (1) ; hydroxyalprazolam (1) ; lorazépam (10) ; diazépam (5) ; nordiazépam (5) ; oxazépam (5) ; temazépam (1) ; midazolam (1) ; hydroxymidazolam (1). Les résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessous, où le résultat de la CPL-SM/SM représente la somme de tous les pics de benzodiazépine identifiés.

Tous les échantillons ARK positifs dans cette étude ont été confirmés par CPL-SM/SM comme présentant des concentrations de benzodiazépines d'au moins 20 ng/mL.

Comparaison des méthodes – seuil de 100 ng/mL

Résultat du système ARK Assay	Résultat de CPL-SM/SM (ng/mL)			
	Moins de 50 % du seuil (< 50 ng/mL)	Entre 50 % en dessous du seuil et le seuil (50 – 99,9 ng/mL)	Entre le seuil et 50 % au-dessus du seuil (100 – 149,9 ng/mL)	Supérieur ou égal à 50 % au-dessus du seuil (≥ 150 ng/mL)
Négatif (< 100 ng/mL)	71	3	2	1*
Positif (≥ 100 ng/mL)	8**	9	9	60

N° d'échantillon	ARK Assay (ng/mL)	CPL-SM/SM (ng/mL)	Benzodiazépines présents par CPL-SM/SM
62*	96,3	216,9	Alprazolam ; hydroxyalprazolam
8**	118,2	39,1	7-aminoclonazépam
30**	661,8	26,4	Lorazépam
41**	183,8	23,9	Nordiazépam, oxazépam, témazépam
42**	466,3	27,1	Nordiazépam, oxazépam, témazépam
43**	520,1	23,5	Nordiazépam, oxazépam, témazépam

N° d'échantillon	ARK Assay (ng/mL)	CPL-SM/SM (ng/mL)	Benzodiazépines présents par CPL-SM/SM
90**	> 3 000	46,0	Lorazépam
91**	192,3	28,4	Lorazépam
93**	340,6	29,6	Lorazépam

**Une forte réactivité au 7-aminoclonazépam, au diazépam, au lorazépam-glucuronide, à l'oxazépam-glucuronide et au temazépam-glucuronide a contribué aux résultats positifs obtenus avec le système de dosage ARK Benzodiazépine II Assay.

Comparaison des méthodes – seuil de 200 ng/mL

Résultat du système ARK Assay	Résultat de CPL-SM/SM (ng/mL)			
	Inférieur à 50 % du seuil (<100 ng/mL)	Entre 50 % en dessous du seuil et le seuil (100 – 199,9 ng/mL)	Entre le seuil et 50 % au-dessus du seuil (200 – 299,9 ng/mL)	Supérieur ou égal à 50 % au-dessus du seuil (≥ 300 ng/mL)
Négatif (< 200 ng/mL)	78	6	2	2 [†]
Positif (≥ 200 ng/mL)	13 ^{††}	11	11	40

N° d'échantillon	ARK Assay (ng/mL)	CPL-SM/SM (ng/mL)	Benzodiazépines présents par CPL-SM/SM
55 [†]	180,9	386,1	Alprazolam ; hydroxyalprazolam
61 [†]	176,6	543,4	Alprazolam ; hydroxyalprazolam
30 ^{††}	661,8	26,5	Lorazépam
35 ^{††}	1 620,1	90,3	Lorazépam
42 ^{††}	466,3	27,1	Diazépam, nordiazépam, oxazépam, témazépam
43 ^{††}	520,1	23,5	Nordiazépam, oxazépam, témazépam
47 ^{††}	1 291,9	66,3	Nordiazépam, oxazépam, témazépam
48 ^{††}	838,8	66,5	Nordiazépam, oxazépam, témazépam
72 ^{††}	1 117,9	75,4	Nordiazépam, oxazépam, témazépam
82 ^{††}	811,7	73,0	Nordiazépam, oxazépam, témazépam
90 ^{††}	> 3 000	46,0	Lorazépam
93 ^{††}	340,6	29,6	Lorazépam

N° d'échantillon	ARK Assay (ng/mL)	CPL-SM/SM (ng/mL)	Benzodiazépines présents par CPL-SM/SM
94 ^{††}	1 124,9	60,6	Lorazépam
96 ^{††}	697,6	57,5	Lorazépam
97 ^{††}	815,2	68,0	Lorazépam

†† Une forte réactivité au Diazépam au diazépam, au lorazépam-glucuronide, à l'oxazépam-glucuronide et au témazépam-glucuronide a contribué aux résultats positifs obtenus avec le système de dosage ARK Benzodiazepine II Assay.

12 Références

1. Katzung BG, éd. Basic and clinical pharmacology. 5e éd. Norwalk, Conn: Appleton & Lange, 1992.
2. Julien RM. A primer of drug action. 6e éd. New York, NY: W.H. Freeman & Co; 1992.
3. Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. 8e éd. New York, NY: Pergamon Press, 1990.
4. Adams EH. Prevalence of prescription drug abuse: Data from the National Institute on Drug Abuse. NY State J Med 199; 91 (suppl 11): 32s-36s.
5. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Federal Register / Vol. 69, No. 71 / mardi 13 avril 2004 (date effective : 1^{er} novembre 2004) / Notices.
6. Gonzales, E. et al. 2013. Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* **416**:80-85.

13 Marques commerciales

ARKTM est une marque commerciale de ARK Diagnostics, Inc.

Tous les autres noms de marque ou de produit sont des marques commerciales de leurs propriétaires respectifs.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Révision : mai 2025
1600-1026-00FR Rev 06