

Mme Marie-José Royer-Morrot\*, Pr Martine Galliot-Guilley\*\*

\* Pharmacologue, Service de pharmacologie clinique et toxicologie, CHU de Nancy, France

\*\* Pharmacologue, Laboratoire de toxicologie biologique, Hôpital Lariboisière, Paris, France

# Mésusage de substances psychoactives en milieu professionnel

## V – Dépistage biologique

### 1 – Les différentes méthodes validées pour le dépistage biologique. Intérêt, limites actuelles de l'interprétation des résultats et limites économiques

#### Résumé

La consommation de substances psychoactives (SPA) licites ou illicites est en augmentation, notamment en milieu professionnel. Son diagnostic à partir de l'interrogatoire du patient est souvent difficile, ce qui peut justifier un dépistage biologique. Le choix du milieu biologique (sang, urine, salive, air expiré, cheveux) et de la méthode d'analyse est fonction de l'attente du clinicien. Les marqueurs biologiques directs (éthanol, éthylglucuronide) et indirects (VGM,  $\gamma$ GT, CDT) peuvent aider le clinicien à évaluer une conduite d'alcoolisation. En présence d'un éthylotest positif, un prélèvement pour l'alcoolémie est conseillé. Les méthodes de dépistage des drogues et substances illicites sont basées sur une réaction immunochimique qui reconnaît les composants d'une famille moléculaire sans les distinguer. Les résultats sont qualitatifs, ils s'expriment par "présence" ou "absence" d'une famille par rapport à un seuil de positivité analytique. Il ne s'agit pas d'un seuil d'aptitude. Les tests urinaires ciblent en général les métabolites, les tests salivaires les molécules mères. Les méthodes de confirmation (chromatographie gazeuse ou liquide couplée à la spectrométrie de masse) permettent l'identification et la quantification des molécules mères et métabolites de SPA présents dans l'échantillon. Ces méthodes sont très spécifiques et sensibles. Un résultat positif ne renseigne pas sur l'importance de la conduite addictive. L'interprétation des résultats du dépistage biologique doit prendre en compte les données du patient, d'où l'importance de l'interaction clinico-biologique.

#### Mots-clés

Alcool – Drogue – Médicament psychotrope – Dépistage – Confirmation.

Cet article est issu de l'Argumentaire des Recommandations pour la pratique clinique "Dépistage et gestion du mésusage de substances psychoactives (SPA) susceptibles de générer des troubles du comportement en milieu professionnel".

Société française d'alcoologie, en partenariat avec la Société française de médecine du travail.

#### Summary

**Misuse of psychoactive drugs at workplace. V – Laboratory screening. 1 – The various validated laboratory screening methods. Value, current limitations of interpretation of the results and economic limitations**

The use of legal or illegal psychoactive substances is on the increase, especially in the workplace. The diagnosis of psychoactive substance use based on clinical interview is often difficult, which may justify laboratory screening tests. The choice of biological medium (blood, urine, saliva, expired air, hair) and the method of analysis is determined by the clinician's expectations. Direct (ethanol, ethylglucuronide) and indirect laboratory markers (MCV,  $\gamma$ GT, CDT) can help the clinician evaluate alcohol abuse. It is recommended to take a sample for blood alcohol assay in the presence of a positive breath alcohol test. Screening methods for drugs and illicit substances are based on an immunochemical reaction which recognizes the constituents of a molecular family without distinguishing between specific molecules. The results are purely qualitative, expressed as "presence" or "absence" of a family with respect to an analytical positive cut-off and does not constitute a job capacity cut-off. Urine tests generally target metabolites, while saliva tests target parent molecules. Confirmation methods (gas or liquid chromatography-mass spectrometry) allow identification and quantification of parent molecules and metabolites of psychoactive substances present in the sample. These methods are very specific and sensitive. However, a positive result does not indicate the magnitude of the addictive behaviour. Interpretation of the results of laboratory screening must take the patient's data into account, hence the importance of clinical and laboratory interactions.

#### Key words

Alcohol – Drug – Psychoactive substance – Screening – Confirmation.

Depuis trois décennies, le nombre de substances psychoactives (SPA) licites ou illicites ne cesse d'augmenter, entraînant un accroissement de leur usage thérapeutique, mais aussi de leur mésusage pouvant conduire à la dépendance et à des troubles du compor-

tement en milieu professionnel. Effectuées dans les départements du sud-ouest et du centre-ouest de la France, les études de Mura et al. (1) confirment, comme celles de Verstraete et Legrand (2) au niveau européen, l'influence de la consommation d'alcool et de stupéfiants sur les accidents de la route. Si les résultats varient selon les pays, la conduite sous influence de SPA demeure un problème majeur dans l'Hexagone. Les dépistages au bord de la route semblent cependant avoir un rôle efficace dans la prévention.

Le diagnostic de consommation de SPA est souvent difficile pour le clinicien car il repose sur les dires du patient, qui peut minorer ou occulter certaines habitudes d'utilisation. Ceci peut parfois justifier le recours (dans les limites éthiques) au dépistage biologique avant la prise en charge d'un patient ou pendant son suivi afin d'identifier sa consommation réelle. Utiliser ces tests de dépistage hors champ médical peut cependant s'avérer dangereux, une des difficultés résidant par ailleurs dans l'adéquation entre la question posée par le clinicien et les réponses apportées par la biologie.

Le choix de la méthode d'analyse se faisant en fonction de l'attente du clinicien, différentes méthodes peuvent être utilisées :

- Méthodes de dépistage : elles reposent généralement sur une réaction immuno-chimique mettant en jeu des anticorps de famille moléculaire, qui reconnaissent tous les composants de cette famille mais ne peuvent pas les distinguer. Ces méthodes sont sensibles, mais leur spécificité reste cependant limitée à une famille moléculaire (opiacés naturels, cannabis, cocaïne, amphétamines). La réponse ne peut et ne doit être que "présence" ou "absence" d'une famille, avec un seuil de positivité arbitraire, conventionnel mais international.
- Méthodes de confirmation : elles permettent d'identifier et/ou de quantifier la ou les molécules psychoactives présentes dans le milieu biologique. Ce sont :
  - . le plus souvent des méthodes physico-chimiques : chromatographie en phase gazeuse ou chromatographie en phase liquide couplées à des détecteurs plus ou moins spécifiques, le plus fiable et performant étant la spectrométrie de masse ;
  - . des méthodes chimiques légalement reconnues : le dosage d'alcool dans le sang par distillation puis oxydation (méthode de Cordebard), par exemple ;
  - . plus rarement, des méthodes immuno-chimiques utilisant des anticorps spécifiques d'une molécule : dosages plasmatiques de l'éthanol, du phénobarbital, par exemple.

Les tests de dépistage sont le plus souvent réalisés sur des prélèvements urinaires (3) ; les analyses de confirmation et de quantification sur des prélèvements de sang (4). Les SPA peuvent être identifiées et quantifiées dans la salive (5) et dans d'autres milieux biologiques appelés "matrices alternatives" : la sueur et les cheveux.

Ce document portera sur le dépistage, l'identification et la quantification dans les milieux biologiques des SPA (6) :

- alcool (7) ;
- "drogues" et substances illicites : opiacés et produits de substitution (8), cannabis (9), cocaïne (10), psychostimulants et hallucinogènes – amphétamines et dérivés (11) ;
- médicaments psychotropes.

## A – Matériels biologiques

---

### **Sang**

Après administration, le xénobiotique passe dans le sang, se distribue dans tout ou partie de l'organisme, est plus ou moins métabolisé et éliminé.

### **Urines**

Les molécules mères et leurs métabolites sont principalement éliminés à partir du plasma par excrétion urinaire. La concentration de métabolite(s) est généralement supérieure à celle de la molécule mère, et les concentrations urinaires plus élevées que les concentrations dans le sang.

### **Salive**

Le terme "salive" est souvent remplacé par "fluide oral" pour l'analyse des drogues. Les molécules de faible poids moléculaire, comme l'éthanol, filtrent à partir du sang à travers les membranes par les pores ; les stupéfiants passent les membranes par un mécanisme de diffusion passive dépendant de leurs propriétés physico-chimiques (poids moléculaire, pka, liposolubilité), de leur liaison aux protéines plasmatiques, ainsi que du pH du milieu (plasma, fluide oral). La concentration salivaire est corrélée à la concentration dans le sang pour de nombreuses molécules. La substance mère est majoritaire dans la salive. Les fenêtres de détection sont de l'ordre de celles du plasma et plus courtes que celles de l'urine qui contient des métabolites à demi-vie souvent plus longue que celle de la molécule mère.

Si les cannabinoïdes ne sont quasiment pas excrétés dans la salive, la cavité buccale est, elle, contaminée par la fumée de cannabis, compte tenu de leur mode de consommation. Le  $\Delta^9$ -THC est détectable plusieurs heures dans la salive après avoir fumé, les métabolites 11-OH-THC et THC-COOH ne sont détectés que par des méthodes extrêmement sensibles (12).

### Sueur

Les xénobiotiques sont excrétés dans la sueur et peuvent être concentrés sur un patch pendant plusieurs jours, permettant ainsi d'augmenter la fenêtre de détection. La molécule mère est majoritaire dans la sueur, un milieu qui est rarement utilisé dans la pratique pour la recherche de SPA.

### Cheveux (13)

La cinétique d'incorporation des SPA dans les phanères dépend des propriétés physico-chimiques des molécules et de leur affinité pour la mélanine (fonction de son degré d'oxydation). Elle se ferait, d'une part, par diffusion interne à partir du sang vers les cellules du bulbe pileux et, d'autre part, par diffusion externe à partir des sécrétions sudorales et sébacées. Des phénomènes de migration à l'intérieur du cheveu peuvent modifier les concentrations. La molécule mère est majoritaire. Les substances fumées (nicotine, cannabis, cocaïne...) peuvent également se déposer par contamination passive sur toute la longueur des cheveux. Leur analyse permettant de faire la différence entre un consommateur occasionnel et un consommateur régulier, les mesures dans les cheveux sont généralement utilisées dans un cadre médico-légal ou post-mortem.

## B – Alcool

Face à la consommation d'alcool, le clinicien dispose de marqueurs biologiques qui peuvent l'aider à évaluer directement ou indirectement cette consommation. Le patient a ou n'a pas un usage ponctuel et/ou régulier ; cet usage peut devenir un mésusage en cas de prise de risque notable, de conséquences nocives pour la santé ou de dépendance. S'il le juge nécessaire, le clinicien doit pouvoir s'aider de la biologie pour évaluer une conduite d'alcoolisation, quantifier l'imprégnation alcoolique et juger des répercussions sur la santé. Les marqueurs biologiques (14) de la consommation alcoolique sont soit des marqueurs directs (éthanol, éthylglucuronide, éthylsulfate), soit des marqueurs indirects ( $\gamma$ GT, VGM, CDT).

### B.1. Marqueurs directs

#### B.1.1. Éthanol

- Alcool dans le sang

L'alcoolémie ou éthanolémie peut être déterminée par trois méthodes différentes ; deux sont légalement reconnues, la troisième, la plus utilisée en clinique, ne l'est pas :

- Méthode par oxydation, de Cordebard (Arrêté du 27 septembre 1972, publié au JO du 30 novembre 1972) (15) : cette méthode est longue, peu sensible, de spécificité limitée (tous les composés réducteurs positivent la réaction). C'est le principe de l'éthylotest (catégorie A) pour le dépistage de l'alcool dans l'air expiré.

- Méthode par chromatographie en phase gazeuse (Arrêté du 6 mars 1986, publié au JO du 16 mars 1986) : reconnue légalement, cette méthode est très spécifique, sensible, mais nécessite un appareillage coûteux à l'achat.

- Méthode enzymatique automatisée : rapide, simple, sensible, spécifique mais non reconnue légalement. Cette méthode de dosage de l'éthanol plasmatique ne peut être utilisée qu'en clinique.

L'alcoolémie doit être inférieure à 0,50 g/L de sang (ou 0,25 mg/L dans l'air expiré) pour la conduite automobile et, depuis le 25 octobre 2004, à 0,20 g/L de sang pour les conducteurs de transport en commun.

L'éthanol est éliminé sous forme inchangée dans l'air expiré, la sueur et les urines. La vitesse d'élimination de l'alcool à partir du sang est de l'ordre de 0,15-0,20 g/L par heure avec de grandes variations individuelles.

- Alcool dans l'air expiré

**Méthodes de dépistage** – L'éthylotest est une technique d'évaluation "approximative" de l'imprégnation alcoolique par mesure du taux d'alcool dans l'air expiré (concentration inférieure ou supérieure à un seuil) :

- Les éthylotests chimiques (catégorie A) ou alcootests, à usage unique et en vente libre à des prix variant de un à deux euros (en 2012), sont constitués d'un embout stérilisé, d'un tube de verre rempli de dichromate de potassium solide ( $K_2Cr_2O_7$ ) acidifié de couleur orange et d'un ballon plastique de un litre. Si la personne qui souffle dans le ballon a consommé de l'alcool, le chrome (VI) orange du dichromate sera réduit en chrome (III) vert. La réaction d'oxydoréduction se manifestera par la couleur verte atteignant dans le tube de verre un trait délimitant la valeur à ne pas dépasser. Tous les composés réducteurs (aldéhydes du tabac, aldéhydes désinfectants dans les bains de bouche...) peuvent provoquer la même réaction

sans qu'il y ait eu prise d'éthanol, d'où des faux positifs. Ces alcootests ont une précision d'environ 20 %.

- Les éthylotests électroniques (catégorie B) affichent une concentration (valeur indicatrice). Dans ces appareils, l'alcool est oxydé en acide acétique produisant un courant proportionnel à la concentration d'alcool avec une précision d'environ 5 %. Lorsque la mesure est positive à l'éthylotest, il est conseillé de pratiquer un prélèvement pour l'alcoolémie.

**Méthode de dosage** – L'éthylomètre mesure une concentration par l'absorption infrarouge de l'éthanol à deux longueurs d'onde. Autorisé par la loi, il doit être soumis à un contrôle annuel par le service des poids et mesures. L'interférence analytique de composés chimiques volatils ne peut être exclue. L'éthylomètre et l'analyse sanguine sont les deux procédés légaux de mesure de la concentration d'alcool pouvant être pris en considération pour des sanctions, en sécurité routière notamment.

### B.1.2. Éthylglucuronide

L'éthylglucuronide (EtG) est un produit du métabolisme non oxydatif de l'éthanol via l'UDP glucuronyl transférase. Moins de 0,1 % de l'éthanol absorbé est éliminé sous forme d'EtG. Les paramètres pharmacocinétiques de l'EtG après prise unique d'éthanol à la dose de 0,5 g/kg sont reportés dans le tableau I. Les prélèvements de sang sont effectués sur fluorure ; la température de conservation des prélèvements (sang, urine...) est de + 4 ° ou - 20 °C. Les dosages sont effectués soit par des méthodes de couplage chromatographie (gazeuse ou liquide) – spectrométrie de masse, soit par le test DRI-EtG-EIA de Microgenics-Beckman Coulter France SAS (urine). Le seuil de 0,5 mg/L a été retenu pour les urines.

La présence d'EtG (un marqueur spécifique de l'absorption d'éthanol) dans les urines confirme une consommation récente d'éthanol. Le dosage permet de contrôler l'abstinence lors d'un sevrage éthylique. Les résultats sont positifs lors de la consommation de boissons alcooliques ou alcoolisées, mais aussi de médicaments ou d'aliments contenant de l'alcool, bains de bouche, eau de Cologne,

**Tableau I :** Paramètres pharmacocinétiques de l'éthylglucuronide après prise unique d'éthanol à la dose de 0,5 g/kg

Éthylglucuronide	Sang	Urine
Délai apparition (heures)	1-1,5	4,7
T max (heures)	4	-
Demi-vie (heures)	3,5	-
Fenêtre de détection (heures)	10	30-80

etc., au seuil de positivité de 0,1 mg/L. Des "faux négatifs" peuvent avoir pour origine une dégradation bactérienne (hydrolyse d'EtG, infection à *E. Coli* par exemple).

## B.2. Marqueurs indirects

Si les VGM,  $\gamma$ GT, ASAT, ALAT sont des marqueurs biologiques non spécifiques de l'éthylisme chronique, la transferrine déficiente en carbohydrate (CDT, *carbohydrate deficient transferrin*) est en revanche un marqueur beaucoup plus spécifique d'une consommation continue. Les transaminases ASAT et ALAT ne permettent pas le diagnostic, mais sont des marqueurs de la répercussion de la consommation. Ces marqueurs biologiques n'ont pas les mêmes sensibilités, spécificités et significations cliniques et médico-légales. Ils ne dosent pas directement la molécule d'alcool, mais évaluent indirectement les effets de cette molécule dans l'organisme (16), ce qui nécessite de tenir compte des variations génétiques, physiologiques et physiopathologiques individuelles quant à l'effet de l'alcool sur l'organisme pour l'interprétation.

### B.2.1. Gamma-glutamyl-transférase ( $\gamma$ GT)

La  $\gamma$ GT est un marqueur de routine peu spécifique. Son augmentation n'est pas la preuve formelle d'une alcoolisation excessive, mais sa diminution en une à deux semaines lors du sevrage peut servir de critère diagnostique d'une alcoolisation chronique. Les faux négatifs pour la  $\gamma$ GT sont rares. Ils peuvent s'expliquer par une absence d'induction enzymatique soit d'origine métabolique, soit en raison d'une alcoolisation plus occasionnelle que chronique.

### B.2.2. Volume globulaire moyen (VGM)

Le VGM est peu spécifique et moins sensible que la  $\gamma$ GT. N'augmentant pas en cas de consommation aiguë d'alcool occasionnelle, son augmentation témoigne d'une consommation chronique d'alcool notable. Très lente, sa diminution ne permet pas de suivre le patient au début du sevrage. La cinétique du VGM est nettement plus lente que celle de la  $\gamma$ GT, aussi bien pour l'augmentation lors d'une alcoolisation chronique au long cours que pour la décroissance après le sevrage.

### B.2.3. Transferrine déficiente en carbohydrate (CDT)

La CDT est le marqueur biologique le plus récent, le plus spécifique et le plus sensible de l'alcoolisation chronique. Ce terme correspond en fait à plusieurs isoformes d'une glycoprotéine : la transferrine. En cas d'alcoolisation ex-

cessive, on assiste à une nette augmentation de la forme disialylée, d'où l'appellation du test : transferrine disialylée. De nombreuses méthodes analytiques basées sur des tests immunologiques ont fourni des résultats insuffisamment spécifiques des cinq isoformes de la transferrine, avec pour conséquence des interprétations faussement positives de la consommation d'alcool, pouvant injustement prolonger le retrait du permis de conduire.

Depuis quatre ans, l'électrophorèse capillaire et la chromatographie liquide fournissent des résultats spécifiques, avec les résultats suivants :

- valeur négative : pourcentage de CDT < 1,8 % ;
- valeur "grise" : 1,8 % < CDT < 2,3 % ;
- valeur positive : pourcentage de CDT > 2,3 %.

La sensibilité du test est de 76 % et la spécificité de 95 %. Utilisant un kit d'immuno-analyse après une séparation chromatographique par échanges d'ions (seuil de 2,6 % de transferrine totale), Schellenberg et al. (17) concluent que le pourcentage de CDT reflète la consommation, même modérée, d'alcool.

En fonction du contexte clinique et psychologique du salarié, la combinaison de différents marqueurs peut être utile pour orienter vers ou conforter un diagnostic de mésusage (tableau II) :

- les marqueurs directs permettent uniquement de confirmer la présence d'alcool à un moment donné dans l'organisme, témoins d'une intoxication alcoolique aiguë (IAA) révélatrice d'un risque conjoncturel (ivresse dite "simple") ou d'une pathologie avérée (ivresse dite "compliquée") ;
- les marqueurs indirects donnent une orientation sur un risque ou une pathologie avérée, potentiellement liée à une alcoolisation chronique, mais sans certitude (spécificité). Ces marqueurs orientent en termes de diagnostic étiologique (exemple : cirrhose alcoolique vs cirrhose virale) et, à un moindre degré, sur le niveau du risque ou de la pathologie (exemple :  $\gamma$ GT témoin d'une induction enzymatique ou d'une cytolyse).

La  $\gamma$ GT augmente en cas de consommation régulière, mais a une spécificité insuffisante. Le VGM peut augmenter lors d'une consommation régulièrement excessive d'alcool. Il est moins sensible que les  $\gamma$ GT, mais possède une spécifi-

cité de 90 %. La CDT est le marqueur le plus performant de l'alcoolisation chronique. Bien qu'une élévation dès 40 g par jour puisse être observée, l'effet seuil se situe majoritairement entre 60 et 80 g d'alcool par jour. La CDT est également un bon marqueur de surveillance du sevrage.

La combinaison de la  $\gamma$ GT et de la CDT permet d'obtenir une sensibilité et une spécificité plus importante que pour chaque marqueur pris indépendamment. Hietala et al. (18) ont mené une étude chez 165 buveurs d'alcool (40 à 540 g par jour dans le mois précédent) versus 86 volontaires abstinents ou buvant moins de 40 g d'alcool par jour. Après prélèvement sanguin, le marqueur  $\gamma$ GT-CDT a été calculé en utilisant la formule proposée par Anttila et al. (19) :  $\gamma$ GT-CDT =  $0,8 \times \ln(\gamma$ GT) +  $1,3 \times \ln(\% \text{ CDT})$ . Ce marqueur s'élève à partir d'environ 40 g d'alcool par jour, avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 98 %. Le seuil de positivité de  $\gamma$ GT-CDT diffère selon le sexe : 4,18 % chez l'homme et 3,81 % chez la femme.

## C – Drogues et substances illicites

Le dépistage biologique des drogues et substances illicites concerne de nombreuses molécules dont la liste ne cesse de s'allonger : les opiacés et les traitements de substitution, le cannabis, la cocaïne, auxquels les amphétamines et produits hallucinogènes peuvent être ajoutés. Le choix de la matrice biologique dépendra de la facilité de prélèvement, des méthodes d'analyse disponibles, de leur fiabilité, ainsi que du délai de suspicion de consommation. Les dates et heures de prélèvement doivent être renseignées, ainsi que les dates et heures de réception au laboratoire.

### C.1. Prélèvements

#### Sang

Le prélèvement invasif doit être effectué par un personnel médical. Il est souhaitable de prélever un échantillon sanguin au même moment que le prélèvement urinaire pour permettre de valider un résultat de dépistage urinaire et avoir un maximum de données pour aborder l'interprétation du résultat.

#### Urine

Le recueil de l'urine est réalisé dans un flacon "à usage unique", en polystyrène et bouchon en polypropylène, sans conservateur. Ce recueil doit être effectué selon un protocole rigoureux respectant la confidentialité et

Tableau II : Mésusage

Usage à risque	Usage nocif	Usage avec dépendance
Marqueurs directs Alcoolémie	Marqueurs indirects $\gamma$ GT, VGM, CDT, ASAT, ALAT...	Il n'existe pas de diagnostic biologique de la dépendance

l'anonymat (un numéro et non le nom de la personne), l'absence d'adultération du prélèvement, le fractionnement en trois de l'échantillon pour dépistage, la confirmation et l'expertise, les indications du nom du prescripteur, de la date... Cette étape très importante doit être conduite par un personnel motivé, ce qui facilitera l'éventuelle prise en charge ultérieure.

### Salive

Facile et non invasif, le recueil peut aisément être réalisé sous contrôle, limitant ainsi le risque d'adultération. Il s'effectue par l'intermédiaire d'un écouvillon, soit à partir d'un crachat, soit en balayant la cavité buccale. Une stimulation salivaire préalable par des bonbons acides ou des cristaux d'acide citrique en augmentant la production de fluide oral diminuerait la concentration des molécules recherchées. Il y a peu de kits commercialisés.

### Cheveux

Le prélèvement est non invasif (mèche d'environ 60 cheveux coupés le plus près de la peau, le côté racine étant orienté par une cordelette à 1 cm de la racine). La molécule mère est majoritaire dans les cheveux, et la durée de détection est fonction de la longueur des cheveux. Des risques d'adultération peuvent provenir des traitements capillaires. Une décontamination est nécessaire suite à la possibilité d'une contamination passive de la mèche de cheveux prélevée.

### Conservation des prélèvements

Les stupéfiants contenus dans des prélèvements d'urine, de sang et de salive doivent être conservés congelés à - 20 °C ; les cheveux se conservent à température ambiante dans une enveloppe. Compte tenu de la survenue possible d'importantes dégradations in vitro de la famille des benzodiazépines, les prélèvements biologiques pour leur recherche et confirmation/quantification doivent être conservés à l'abri de la lumière et rapidement congelés à - 20 °C.

## C.2. Méthodes de dépistage

### Tests non instrumentaux

Ils reposent sur des méthodes d'immunochromatographie.

- Urine

Les volumes de la prise d'essai (languette, pipette ou réservoir), délai de lecture (moins de cinq ou dix minutes), seuil de détection et spécificité dépendront du type de test utilisé (se reporter aux données fournisseurs).

- Salive (20)

Le test Rapid STAT® (Mavand, Düsseldorf, Allemagne) (21) est utilisé en France depuis août 2008. Le résultat est obtenu en 13 minutes. Les seuils de détection sont reportés dans le tableau III. La phéncyclidine (seuil 2,5 ng/mL) est également détectée par ce test.

- Sang

Des tests de dépistage dans le sang total, plasma ou sérum, sont disponibles depuis peu. Les molécules détectées et les seuils de positivité sont donnés pour le test sanguin Drug-Screen® (Nal Von Minden GmbH, Germany) dans le tableau IV.

### Tests sur automates multiparamétriques

Ces méthodes de dépistage des stupéfiants par immuno-analyse (22) sont adaptées aux prélèvements urinaires. Les grands principes de ces analyses sont, entre autres, les méthodes EMIT® (*Enzyme multiplied immunoassay technique*), FPIA (*Fluorescence polarisation immunoassay*), CEDIA (*Cloned enzyme donor immunoassay*), KIMS (*Kinetic interaction of microparticles in solution*). Ces méthodes utilisent de faibles prises d'essai, sont automatisables, rapides (résultat en moins de 20 minutes), sensibles et adaptées à l'urgence. Les seuils de positivité de la méthode EMIT® sont donnés à titre d'exemple dans le tableau V.

Tableau III : Seuils de détection du test Rapid STAT®

Famille	Seuil détection (ng/mL)	
	Rapid STAT®	Arrêté 24/07/2008
Amphétamines	50	50
Benzodiazépines (oxazépam)	25	
Cocaïne (benzoylecgonine)	10	10
Méthadone	15	
Méthamphétamine	50	
MDMA	50	
Opiacés (morphine)	10	10
Marijuana (THC)	15	15

Tableau IV : Seuils de positivité pour le test sanguin Drug-Screen®

Famille	Molécules détectées	Seuil détection (ng/mL)
Amphétamines	Amphétamine	50
Méthamphétamines	Méthamphétamine	50
Cannabis	11-nor-Δ9-THC-COOH	12
Cocaïne	Benzoylecgonine	50
Opiacés	Morphine	40
Barbituriques	Sécobarbital	100
Benzodiazépines	Oxazépam	100

**Tableau V** : Seuils de positivité pour la méthode EMIT®

Famille	Molécules détectées	Seuil détection (ng/mL)
Amphétamines	d-métamphétamine	1000
Cannabis	Δ9-tétrahydrocannabinol	50
Cocaïne	Benzoylécgonine	300
Opiacés	Morphine	300
Méthadone	Méthadone	300

Ces méthodes immunochimiques de dépistage peuvent parfois manquer de spécificité. Les anticorps impliqués dans la réaction antigène (stupéfiant recherché)-anticorps peuvent réagir avec des molécules de structure chimique proche (en fonction des kits réactifs utilisés, interférences plus ou moins importantes des amines sympathomimétiques, des produits de putréfaction et des médicaments tels les phénothiazines avec les amphétamines) ou éloignée (interférence de l'acide niflumique avec le cannabis) (23). Ce manque de spécificité peut conduire à des résultats faussement positifs, tandis qu'un défaut de réaction antigène-anticorps peut, à l'inverse, donner un résultat faussement négatif. Un résultat positif par immuno-analyse doit donc être confirmé par une technique séparative, comme la chromatographie couplée à la spectrométrie de masse.

La recherche d'opiacés ne permettant pas la détection de la buprénorphine ni de la méthadone, il faut effectuer une recherche spécifique (24) de ces molécules. Pour les molécules pour lesquelles il n'existe pas d'immuno-analyse (tramadol, fentanyl par exemple), des méthodes spécifiques doivent être développées.

### C.3. Méthodes de confirmation (25)

Pour les stupéfiants (amphétamines, cannabis, cocaïne, opiacés, méthadone et son métabolite EDDP), la confirmation d'un dépistage urinaire positif par immuno-analyse se fera par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS). Les méthodes d'analyse consensuelle en France pour l'analyse des drogues illicites dans le sang et l'urine sont celles recommandées par la SFTA (26-28). La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) est la technique de choix pour une quantification simultanée de la buprénorphine et de son métabolite la norbuprénorphine.

Les seuils de positivité (confirmation) varient en fonction du milieu biologique et de la classe de stupéfiants étudiée. Il n'existe pas, aujourd'hui en France, de consensus pour les valeurs seuil de confirmation de ces molécules dans

le fluide oral. Les concentrations seuils pour l'urine et le sang sont données dans les tableaux VI et VII.

L'identification par GC-MS de cocaéthylène, métabolite produit par transestérification de la cocaïne et de l'éthanol, permet de confirmer la présence de cocaïne.

Les laboratoires effectuant ces analyses doivent, d'une part, effectuer des contrôles de qualité internes et, d'autre part, adhérer à des contrôles de qualité externes (norme ISO 15189).

### C.4. Interprétation des résultats

Les fenêtres de détection des quatre familles de stupéfiants dépendent (tableau VIII) :

- de la dose et de la voie d'administration ;
- de l'usage aigu ou chronique ;
- des variations métaboliques ;
- du seuil de détection de la méthode analytique.

**Tableau VI** : Concentrations seuils pour l'urine (seuils proposés par la Substance Abuse and Mental Health Services Administration)

Molécule	Seuil confirmation (ng/mL)
d-méthamphétamine	250
Δ9-THC-COOH	15
MAM	10
Morphine, codéine	200
Cocaïniques	100

**Tableau VII** : Concentrations seuils pour le sang (seuils proposés par la Société française de toxicologie analytique)

Famille	Limite détection (ng/mL)	Seuil positivité (ng/mL)
Amphétamines	1,0	50
Cannabinoïdes	0,2	1
Cocaïniques	5,0	50
Opiacés	2,0	20

**Tableau VIII** : Fenêtre de détection en fonction du prélèvement

Famille	Urine	Salive*
Amphétamines	2-3 jours	12-50 heures
Cannabis	1-3 jours, occasionnel, plusieurs mois, chronique	Diminution rapide
Cocaïne	2-3 jours	12-24 heures
Opiacés	2-3 jours	12-36 heures

\* Société française de toxicologie analytique, 13<sup>ème</sup> congrès, 2005.

## Sang

Les dosages de stupéfiants dans le sang apportent des informations complémentaires. La présence d'un stupéfiant et de ses métabolites correspond à une consommation récente ; le sujet peut être sous influence du psychoactif.

## Urine

L'urine est le milieu de choix pour rechercher la consommation de SPA sans préjuger du niveau d'influence du produit à l'instant du prélèvement (cf. tableau VIII).

## Salive (29)

La présence d'un composé dans la salive permet de conclure à la présence dans le sang. Cependant, les cinétiques des molécules dans ces deux milieux ne sont pas parallèles. Il n'y a pas de corrélation entre les concentrations sanguines et les concentrations salivaires pour de nombreux composés.

## Cheveux

Si l'analyse segmentaire des cheveux devrait permettre d'établir un calendrier rétrospectif de consommation, il faut cependant tenir compte d'une possible diffusion interne des molécules, ainsi que d'une pousse non continue du cheveu.

Le dépistage des quatre familles moléculaires (opiacés naturels, cannabis, cocaïne, amphétamines) repose sur des méthodes immunochimiques mettant en jeu comme réactifs des anticorps capables de reconnaître la structure moléculaire commune à toute la famille étudiée :

- le noyau morphinane pour les opiacés naturels ;
- la benzoylecgonine pour la cocaïne ;
- l'acide  $\Delta^9$ -THC pour le cannabis ;
- l'amphétamine et les méthylènedioxy-amphétamines.

Ces tests de dépistage ne sont que qualitatifs. Leurs résultats se traduisant par "présence" ou "absence" d'une famille, ils ne peuvent conduire à des mesures quantitatives ni à une identification moléculaire.

Pour chaque famille, un seuil de positivité (ou de décision, ou *cut-off*) découpe la plage des résultats en deux parties : positif au-dessus du *cut-off*, négatif en dessous. Pouvant varier selon les méthodes d'analyse utilisées, le seuil de décision doit être précisé par le laboratoire réalisant le dépistage. Il ne s'agit pas d'un seuil d'aptitude, mais de positivité ou négativité analytique. La relation dose-effet n'est pas documentée pour les quatre familles de stupéfiants (cannabis, cocaïne, opiacés et amphétamines).

Lors de sa séance du 22 septembre 2010, l'Académie nationale de pharmacie a émis des recommandations relatives au dépistage des stupéfiants et à la fiabilité des tests utilisés. Considérant que le seul test salivaire (Rapid STAT) "utilisé actuellement pour le dépistage du cannabis ne fournit pas les performances requises", elle recommande par ailleurs "de ne mettre les outils du dépistage entre les mains de non-professionnels de la santé qu'après un avis scientifique des instances compétentes". Elle se fondait alors sur les résultats d'études récentes dont celle de Mura et al. (30), qui concluait à environ 10 % de faux positifs. En 2006, l'étude "Rosita 2" (*Roadside testing assessment*) concluait déjà que les tests salivaires n'étaient pas encore fiables (31). L'étude de Röhrich et al. (32) fait état de 10,8 % de résultats faussement positifs et conclue que le test salivaire n'est pas suffisamment performant pour le cannabis.

**R.12. À la date de la rédaction de ces recommandations (2012), les méthodes validées pour les SPA (alcool, cannabis, cocaïne, opiacés, phéncyclidine, benzodiazépines, amphétamines, méthamphétamines et méthadone) reposent sur le prélèvement de sang (sang total ou sérum) ou d'urine. Insuffisamment fiables, les tests salivaires ne peuvent pas être recommandés (avis d'expert).**

### C.4.1. Interprétation et limites de la recherche immunochimique des opiacés

Toutes les molécules ayant un noyau morphinane présent dans l'urine conduiront à un résultat positif en immuno-chimie. Ces opiacés sont soit des opiacés naturels (morphine, codéine), soit des opiacés d'hémisynthèse ayant un même précurseur chimique, la morphine. Or, ce noyau est également la structure de base de :

- médicaments : codéine, codéthyline, pholcodine, morphine ;
- molécules toxicomanogènes : héroïne et son métabolite, la 6-mono-acétyl-morphine.

Un résultat positif en opiacés ne peut donc en aucune manière prouver formellement une héroïnomanie ou une dépendance aux opiacés. Interpréter un résultat positif nécessite d'avoir deux types d'informations à l'esprit : thérapeutiques et métaboliques.

#### • Thérapeutiques

Plusieurs dizaines de spécialités pharmaceutiques, à visée antitussive et antalgique, contiennent des opiacés naturels ou d'hémisynthèse. Même à doses infrathérapeutiques, l'absorption de l'une de ces spécialités positive la recherche urinaire.

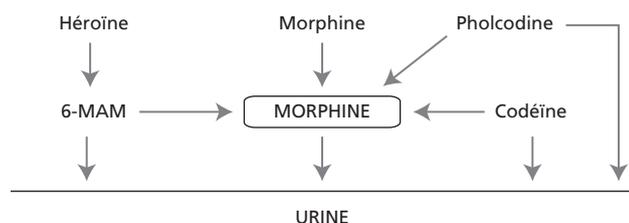


Figure 1. – Opiacés métabolisés en morphine.

Tableau IX : Temps de demi-vie et de présence des opiacés dans l'urine

Molécule	Demi-vie	Fenêtre détection
Héroïne	4-6 minutes	Non détectée
6-MAM	9-15 minutes	~ 7 heures
Morphine	1-3 heures	12-48 heures
Codéine	2-4 heures	24-48 heures
Codéthylène	2 heures	24 heures
Pholcodine	37 heures	11-20 jours

• Métaboliques

Les opiacés naturels et d'hémisynthèse, dont l'héroïne, sont tous métabolisés en morphine (figure 1). Les temps de demi-vie et de présence de ces molécules dans l'urine sont donnés dans le tableau IX. Molécule mère, l'héroïne n'est jamais retrouvée dans les urines. Tenant compte de ces données (figure 2) :

- si le résultat immunochimique est négatif, il n'y a pas eu consommation d'opiacés naturels, mais peut-être d'opioïdes synthétiques (méthadone, buprénorphine/Subutex®, tramadol...). Une limite importante à connaître lors de sevrages à l'aide des produits de substitution. Exemples : un héroïnomanie en sevrage par le Subutex® sera "opiacés négatifs" ; un héroïnomanie en sevrage par le Subutex® sera "opiacés positifs" s'il continue à consommer l'héroïne ou d'autres opiacés naturels ;
- si le résultat immunochimique est positif, il y a présence urinaire d'un ou plusieurs opiacés naturels.

Face à un dépistage positif par test immunochimique, ces exemples prouvent l'absolue nécessité de poursuivre l'exploration pour différencier les opiacés grâce à des méthodes physico-chimiques performantes. Il est alors impératif que le médecin du travail stipule dans sa prescription. Ces méthodes reposent toutes sur la séparation des drogues par chromatographie en phase gazeuse ou en phase liquide, couplée à des détecteurs de plus en plus spécifiques et sensibles. Le couplage à la spectrométrie de masse reste notamment la méthode de référence en cas

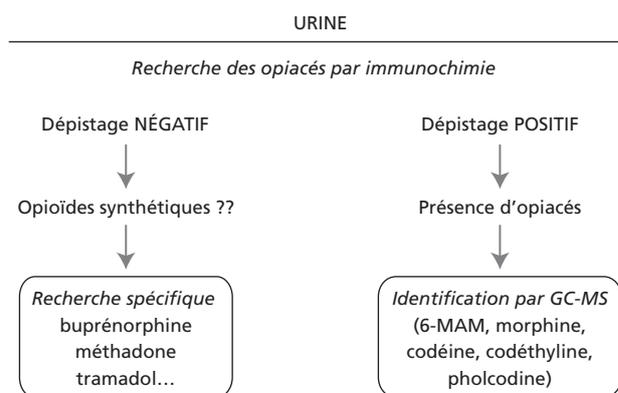


Figure 2. – Recherche des opiacés dans l'urine par immunochimie.

d'implication judiciaire, mais elle est coûteuse et délicate. Ces méthodes chromatographiques ne permettront pas seulement la différenciation des opiacés, mais aussi :

- leur dosage (possible dans le plasma, sérum, sang total) ;
- l'identification et le dosage des opioïdes synthétiques : méthadone, buprénorphine, dextropropoxyphène (arrêt de commercialisation le 1<sup>er</sup> mars 2011), tramadol...

• Quelques données pharmaco-analytiques sur :

- La méthadone :
  - . dépistage urinaire par test immunochimique utilisant des anticorps spécifiques antiméthadone : positif pendant cinq à sept jours après une prise ;
  - . dosage plasmatique : 1 mg/L quatre heures après une prise ; 0,30 mg/L 24 heures après la prise. En dessous de 0,30 mg/L, le patient présente des signes de manque, d'où l'intérêt de cette dernière mesure en cas de problème au cours de la thérapeutique de sevrage ;
  - . ne se métabolise pas en morphine ;
  - . ne positive pas le test immunochimique de recherche des opiacés naturels.
- La buprénorphine :
  - . dépistage urinaire par test immunochimique utilisant des anticorps spécifiques antibuprénorphine qui ne détectent pas les opiacés naturels ;
  - . dosage plasmatique par chromatographie liquide couplée à un détecteur très sensible : 3 à 4 µg/L une heure après une prise de 4 mg. Cette mesure n'a d'intérêt qu'en cas de doute sur le suivi de la thérapeutique de sevrage ;
  - . phase d'élimination longue : 20 à 25 heures ;
  - . ne se métabolise pas en morphine, le métabolite est la norbuprénorphine, pharmacologiquement active avec effets toxiques en association avec les benzodiazépines.

- Le tramadol :
  - . test immunologique non encore commercialisé ;
  - . dosage par chromatographie gazeuse ou liquide : dans le plasma, les concentrations thérapeutiques sont de 100 à 300 µg/L ;
  - . le métabolite (O-déméthyl-tramadol) est de deux à quatre fois plus analgésique que la molécule mère ;
  - . demi-vie du tramadol et de son métabolite O-déméthyl : cinq à sept heures.

Tous ces composés opiacés naturels et synthétiques passent la barrière placentaire et se retrouvent dans le lait maternel.

#### C.4.2. Interprétation et limites de la recherche immuno-chimique de cannabis

Après une longue phase d'indifférence et de contradictions, l'augmentation de l'utilisation du cannabis révèle des effets indésirables importants ayant des impacts graves sur les consommateurs (33) et leur environnement (34).

Principe actif du cannabis, le Δ9-tétrahydrocannabinol ou THC possède des propriétés psychoactives. Le cannabis est utilisé sous forme :

- d'herbe ou marijuana (contient 1 à 5 % de THC dans le cannabis naturel, jusqu'à 25 % dans le cannabis sous serre), fumée seule ou avec du tabac ;
- de résine ou haschisch (THC : 6 à 20 %), fumée avec du tabac ;
- d'huile incluse dans des pâtisseries.

Le THC (35) est très lipophile ce qui explique, d'une part, son stockage durable dans les graisses, et en particulier le cerveau à partir duquel il peut y avoir relargage, et, d'autre part, la lente élimination urinaire de son métabolite (l'acide Δ9-THC), de plusieurs jours à une semaine après consommation d'une ou deux cigarettes, plusieurs semaines à plusieurs mois en cas de prises quotidiennes :

- l'acide Δ9-THC apparaît dans l'urine une à deux heures après une prise ;
- l'acide Δ9-THC est le métabolite détecté par les tests immuno-chimiques pour le dépistage du cannabis dans les urines ;
- le THC se retrouve dans le sang pendant un temps court après une prise.
- la décroissance plasmatique est contemporaine de l'accroissement des concentrations cérébrales et du développement des effets centraux qui sont maximum en 30 minutes, mais peuvent se prolonger pendant plusieurs heures.

Présence dans les urines ne signifie pas présence dans le sang. Le dépistage urinaire d'une consommation de cannabis à un temps "t" traduit une exposition neurologique au cannabis antérieure pouvant subsister au temps "t". Les temps de séjour dans le sang, dans les graisses et les urines ne sont pas identiques. L'importance des effets physiques et psychiques du cannabis est corrélée à la dose et la concentration sanguine maximale (36).

Deux types de récepteurs ont été localisés dans le cerveau, au niveau :

- de l'hippocampe (régulation de la mémoire) ;
- du lobe frontal (régulation de la décision et de l'activité volontaire) ;
- du cervelet (régulation de l'équilibre) ;
- des noyaux centraux (régulation de la vision et de l'audition).

Deux types de kits commerciaux de détection immuno-chimique du cannabis se distinguent par leur seuil de positivité (*cut-off*) fixé arbitrairement par le fabricant. La plupart des kits utilisés pour les tests urinaires ont un seuil de 50 ng/mL. Les trousses à 20 ng/mL sont utiles pour prouver une exposition passive en pédiatrie ou chez l'adulte vivant en atmosphère confinée. Très récemment, des tests unitaires ont été commercialisés à des fins d'auto-surveillance ou de prise en charge médicale. Leur fiabilité varie en fonction du fabricant.

La durée de la positivité urinaire (voir tableau X) peut aider le clinicien à s'orienter vers une exposition passive (32) ou une consommation active (en répétant le test de dépistage à une semaine d'écart). En cas de positivité et d'utilisation pouvant être déniée (sécurité routière, médico-légale, embauche...), tous les résultats immuno-chimiques devront être confirmés par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, qui permettra en outre la quantification du THC et du 11-OH-THC dans le sang et de l'acide Δ9-THC dans l'urine.

En conclusion, le clinicien doit avoir à l'esprit plusieurs points importants sur le dépistage du cannabis :

- connaître le seuil de positivité (*cut-off*) de la méthodologie utilisée par le laboratoire ;

Tableau X : Fenêtre de détection du cannabis urinaire par immuno-chimie

Fumeur de cannabis	Seuil 50 µg/L
Occasionnel	1-3 jours
Régulier	Plusieurs semaines
Passif	Négatif

- tenir compte de la grande rémanence biologique des cannabinoïdes, due à leur lipophilie ;
- considérer le résultat immunologique comme une présumption devant être impérativement confirmée par une méthode physico-chimique de référence ;
- le dépistage dans la salive nécessite une confirmation des résultats positifs ;
- le dépistage dans les cheveux doit être réservé au domaine médico-légal et confié à des laboratoires compétents.

#### C.4.3. Interprétation de la recherche immunochimique de la cocaïne

Après avoir augmenté d'environ 500 tonnes en cinq ans, la production mondiale de chlorhydrate de cocaïne est aujourd'hui évaluée à plus de 1 500 tonnes par an. Une progression qui s'accompagne naturellement d'une augmentation de la consommation, d'autant que le prix moyen du gramme est passé de 130-150 € il y a dix ans à 44-88 € en 2010. L'utilisation de la cocaïne était alors discrète, surtout par des usagers cherchant à faire reculer leurs limites de fatigue et de performance dans des milieux assez fermés. Cette consommation se répand désormais parmi les adultes jeunes (15-34 ans), voire les élèves. Selon l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, la cocaïne aurait provoqué la mort d'au moins 500 Européens en 2007.

La prise quotidienne est très variable (quelques milligrammes à dix grammes par 24 heures) selon le degré d'accoutumance qui s'installe très rapidement. La cocaïne est administrée par :

- voie intranasale ("le sniff de lignes") ;
- voie pulmonaire ;
- voie intraveineuse.

Si le chlorhydrate de cocaïne est le plus souvent "sniffé", le "crack" (cocaïne base) est généralement fumé car il est plus volatil et plus stable à la chaleur.

La concentration maximale plasmatique est atteinte en 30 à 40 minutes si elle est "sniffée", et en cinq minutes si elle est fumée. La demi-vie d'élimination de la cocaïne est courte, de 0,5 à 1,5 heure. La cocaïne est un diester qui s'hydrolyse dans l'organisme en benzoylecgonine et méthylecgonine, puis en ecgonine. Tous ces métabolites sont inactifs pharmacologiquement.

Après une prise unique, l'élimination urinaire de la cocaïne est brève (inférieure à dix heures) et faible, tandis que celle de ses métabolites peut se prolonger pendant plusieurs jours. La cocaïne et la méthylecgonine n'étant

pas reconnues par l'anticorps, le dépistage urinaire de la cocaïne repose sur la détection immunochimique du métabolite principal : la benzoylecgonine (*cut-off* = 300 ng/mL). Une détection urinaire précoce (< cinq heures) après une prise sera le plus souvent négative. Cette détection a une très bonne spécificité (pas de faux positifs ou négatifs, sauf en cas d'adultération volontaire de l'urine).

La confirmation (indispensable dans le cadre médico-légal) et le dosage de la cocaïne et de ses métabolites est réalisée par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, qui permet par ailleurs de connaître la composition de certains mélanges à base de cocaïne.

Le dosage de la cocaïne et de ses métabolites dans les cheveux (*cut-off* : 500 pg/mg de cheveux) permettrait de reconstituer l'historique de la consommation, notamment dans les épreuves de performance (37).

#### C.4.4. Interprétation de la recherche immunochimique des amphétamines

L'usage thérapeutique des amphétamines est officiellement interdit depuis 1995 ; ces molécules ne devaient pas être délivrées pour leur propriété anorexigène. Elles sont cependant utilisées illégalement pour leurs effets psychostimulants (soirées festives) et notamment pour le dopage sportif. Les utilisateurs ont recherché des dérivés amphétaminiques de plus en plus actifs (hallucinogènes en particulier), d'où des synthèses clandestines et artisanales. La plus connue est la MDMA (méthylènedioxy-méthylamphétamine) ou ecstasy (38). Beaucoup d'autres molécules sont utilisées, toutes avec des effets hallucinogènes, délires et troubles psychiques parfois très importants. Toutes sont vendues fallacieusement sous le nom générique d'ecstasy alors qu'il s'agit le plus souvent de médicaments aux effets parfois toxiques.

Les utilisateurs s'administrent généralement les amphétamines par voie orale, intraveineuse ou intranasale quand elles sont vendues sous le vocable de cocaïne. La MDMA a une demi-vie de sept heures environ et son maximum d'action se situe 1,5 heure après la prise.

Le dépistage urinaire des amphétamines est fondé sur la mise en œuvre de tests immunochimiques à l'aide de deux types d'anticorps :

- les anticorps polyclonaux, qui reconnaîtront toutes les amphétamines mais faiblement l'ecstasy ;
- les anticorps monoclonaux, qui détecteront bien l'ecstasy.

Ces tests de dépistage ont une spécificité limitée : on trouve des faux positifs avec certains médicaments (chloroquine, fonzylane...). Il est donc indispensable de confirmer la positivité d'une urine lors d'un test immunochimique par une méthode séparative, une chromatographie couplée à la spectrométrie de masse.

## D – Médicaments psychotropes

### D.1. Anxiolytiques

La large prescription d'anxiolytiques est à l'origine de la fréquence de leur mésusage et de la pharmacodépendance qu'ils induisent. Les molécules les plus utilisées sont les benzodiazépines : bromazépam, oxazépam, diazépam, clonazépam, alprazolam, flunitrazépam... Ces molécules peuvent être détectées dans le sang et l'urine par des tests immunochimiques dont la sensibilité est variable en fonction de la benzodiazépine consommée.

Deux molécules – le zolpidem (Stilnox®) et la zopiclone (Imovane®) – ne sont pas chimiquement des benzodiazépines bien qu'apparentées pharmacologiquement. Elles ne seront pas détectées par le test immunochimique "benzodiazépines". Leur identification et leur dosage nécessiteront de mettre en œuvre une chromatographie couplée à la spectrométrie de masse, indispensable en cas d'usage criminel (soumission chimique).

À noter que :

- plusieurs benzodiazépines (chlordiazepoxide, clorazepate dipotassique, diazépam, nordazépam, prazépam) se métabolisent en oxazépam que l'on retrouvera sans la molécule mère. Par conséquent, il ne faut pas nécessairement conclure à la prise d'une spécialité à base d'oxazépam (Seresta®) lorsque ce dernier est détecté ;
- ces anxiolytiques sont les principaux responsables des "soumissions chimiques" conduisant à une spoliation des victimes (amnésie, vol, viol...).

### D.2. Antidépresseurs

Les antidépresseurs sont des molécules de plus en plus prescrites. On distingue :

- les antidépresseurs à structure tricyclique (imipramine, clomipramine, amitriptyline...) qui sont dépistables au niveau sanguin ou urinaire par des tests immunochimiques de sensibilité différente selon l'antidépresseur. Les

réponses sont "positif" ou "négatif" et ils ne permettent pas d'identifier les molécules

- les antidépresseurs non tricycliques (fluoxétine, venlafaxine, séropram...) qui ne seront jamais mis en évidence par les tests immunochimiques destinés aux antidépresseurs tricycliques. Ils pourront être identifiés et dosés individuellement par chromatographie gazeuse ou liquide, après extraction du sang, voire de l'urine.

D'autres médicaments psychotropes sont utilisés :

- phénothiazines ;
  - carbamates (méprobamate – arrêt de commercialisation le 12 janvier 2012) ;
  - barbituriques : phénobarbital, les autres d'action rapide – interdits à la prescription en France – pouvant avoir des retentissements sur la vigilance. Les spécialités contenant du pentobarbital commercialisées en France sont à usage vétérinaire.
- L'identification et le dosage de ces molécules doivent faire l'objet d'une demande précise du clinicien qui est en général informé par le patient de la thérapeutique.

## E – Éléments partiels sur le coût des analyses

Si le coût du dépistage est difficile à évaluer dans le cadre français, il est possible de se référer à la nomenclature des actes pour une première approximation. À noter toutefois que les tarifs varient selon les contextes (hospitalier, sécurité routière, médico-légal...) et selon les matrices biologiques (sang, urine, salive).

Les actes de dépistage inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) sont notés en nombre de lettres-clés "B" (JO du 10 janvier 2012). La tarification est en 2012 la suivante (1 "B" = 0,27 € ; tableau XI) :

- recherche immunochimique de l'une des quatre familles de drogues (opiacés, cannabis, cocaïne, amphétamines) : B95. Cette recherche n'identifie pas un composé, mais indique la présence ou l'absence d'une famille ;
- chromatographie couplée à la spectrométrie de masse : BHN300 à 400, selon la complexité de la demande. C'est la méthode la plus fiable, indispensable dans un cadre médico-légal ;
- chromatographie liquide ou gazeuse couplée à des détecteurs plus simples : BHN120 (identification et quantification d'une molécule) ;
- pour l'alcoolémie, quelle que soit la méthode utilisée (enzymatique ou chromatographique), la tarification est

Tableau XI : Cotation des analyses

Code acte	Désignation	Cotation
0534	Alcool (éthylrique ou méthylrique)	B30
1659*	Analgésiques ou stupéfiants non nommément inscrits à la NABM (sang)	B95
0659*	Analgésiques ou stupéfiants non inscrits à la NABM (autre liquide biologique que sang)	B95
M025	Dosage des métabolites actifs ou utiles à l'interprétation (limité à un métabolite)	BHN120
M017	Recherche et dosage d'une famille en GC ou LC couplée à un spectromètre de masse	BHN400
M055	Recherche et dosage d'une famille en GC ou LC hors spectromètre de masse	BHN300
M029	Alcoolémie médico-légale réalisée obligatoirement en chromatographie	BHN120

\* Cet examen est uniquement pris en charge dans le cas d'un diagnostic d'urgence ou d'une surveillance thérapeutique.

NABM : nomenclature des actes de biologie médicale ; GC : chromatographie gazeuse ; LC : chromatographie liquide ; HN : hors nomenclature.

la même : B30. La méthode chromatographique étant obligatoire, la cotation est plus élevée (B120) dans un cadre médico-légal.

R.13. Le coût d'un dépistage ne se limitant pas à une tarification des actes d'analyse, des études devraient être menées en s'appuyant sur une méthodologie rigoureuse incluant les effets potentiels des dépistages, leur fiabilité (faux positifs ou vrais négatifs), etc. (accord professionnel).

En effet, les études menées ou analysées par la Haute autorité de santé en matière d'analyse coût-bénéfice des actions de dépistage montrent que l'efficacité (y compris pour la Sécurité sociale) dépend moins du tarif que des conséquences décisionnelles (repérage, suivi ou non d'un traitement, compliance, modalité du dépistage – individuel, généralisé, obligatoire, etc.). Or, sur tous ces points la littérature est quasi inexistante. ■

R.14. Il est recommandé que le médecin du travail se rapproche des biologistes pour l'interprétation des résultats (accord professionnel).

M.-J. Royer-Morrot, M. Galliot-Guilley  
 Mésusage de substances psychoactives en milieu professionnel.  
 V – Dépistage biologique. 1 – Les différentes méthodes validées pour  
 le dépistage biologique. Intérêt, limites actuelles de l'interprétation  
 des résultats et limites économiques

*Alcoologie et Addictologie* 2013 ; 35 (4) : 341-354

## Références bibliographiques

- 1 - Mura P, Brunet B, Chaleroix C, Dumestre-Toulet V. Prévalence de l'alcool et des stupéfiants chez 503 conducteurs décédés dans un accident de la voie publique en 2012 et 2011 en France. 20<sup>ème</sup> Congrès de la SFTA ; 2012 ; Chambéry ; O4.
- 2 - Verstraete A, Legrand SA. Prevalence of driving under the influence of alcohol, illicit and medicinal drugs: a roadside survey in 13 European countries. 20<sup>ème</sup> Congrès de la SFTA ; 2012 ; Chambéry ; O5.
- 3 - Cirimele V, Pelissier-Alicot AL. Dépistage urinaire. In : Mura P, Kintz P. Drogues et accidentalité. Les Ulis : EDP Sciences ; 2011. p. 203-34.
- 4 - Saussereau E, Goullé JP, Lacroix C, Ricordel I. Dosages sanguins et urinaires ». In : Mura P, Kintz P. Drogues et accidentalité. Les Ulis : EDP Sciences ; 2011. p. 257-320.
- 5 - Verstraete A. Le Dépistage salivaire. In : Mura P, Kintz P. Drogues et accidentalité. Les Ulis : EDP Sciences ; 2011. p. 235-56.
- 6 - Mura P, Saussereau E, Brunet B, Goullé JP. Exploration biologique des drogues illicites et des médicaments psychotropes en milieu professionnel. *Ann Pharm Fr.* 2012 ; 70 : 120-32.
- 7 - Anger JP, Fantoni-Quinton S, Lhermitte M. Alcool éthylique (éthanol). In : Mura P, Kintz P. Drogues et accidentalité. Les Ulis : EDP Sciences ; 2011. p. 51-74.
- 8 Pépin G, Eysseric H. Héroïne, morphine et autres opioïdes. In : Mura P, Kintz P. Drogues et accidentalité. Les Ulis : EDP Sciences ; 2011. p. 127-82.
- 9 - Mura P, Dumestre-Toulet V. Cannabis. In : Mura P, Kintz P. Drogues et accidentalité. Les Ulis : EDP Sciences ; 2011. p. 75-102.
- 10 - Anger JP, Alvarez JC, Pépin G, Mura P. Cocaïne et crack. In : Mura P, Kintz P. Drogues et accidentalité. Les Ulis : EDP Sciences ; 2011. p. 183-202.
- 11 - Klinzig F, Ghysel MH. Amphétamines et dérivés. In : Mura P, Kintz P. Drogues et accidentalité. Les Ulis : EDP Sciences ; 2011. p. 103-26.
- 12 - Fabritius M, Staub C, Mangin P, Appenzeller M, Giraud C. Profils cinétiques salivaires chez des fumeurs réguliers de marijuana ayant inhalé un joint de cannabis pur titré à 11 % de THC. 20<sup>ème</sup> Congrès de la SFTA ; 2012 ; Chambéry ; O10.
- 13 - Goullé JP, Kintz P. Le cheveu : un efficace marqueur biologique d'exposition aux xénobiotiques. *Ann Biol Clin.* 1997 ; 55 (5) : 435-42.
- 14 - Kintz P, Villain M, Mandel A, Cirimèle V. Les marqueurs de l'éthylisme chronique. Focus sur les approches immunochimiques. *Ann Toxicol Anal.* 2009 ; 21 (1) : 21-5.
- 15 - République Française. Arrêté du 27 septembre 1972 fixant la technique de la recherche et du dosage d'alcool dans le sang prélevé par les articles R. 25 et R. 26 du Code des débits de boissons et des mesures contre l'alcoolisme. *JO.* 30 novembre 1972 : 1208-1209.
- 16 - Moirand R, Le Gruyer A, Le Lan C, Brissot P, Loreal O. Marqueurs biologiques de l'alcoolisme. *EMC, Hépatologie.* 2010 ; 7-007-B-60.
- 17 - Schellenberg F, Schwan R, Mennetrey L, Loiseaux MN, Pagès JC, Reynaud M. Dose-effect relation between daily ethanol intake in the range 0-70 grams and % CDT value: validation of cut-off value. *Alcohol Alcohol.* 2005 ; 40 (6) : 531-4.
- 18 - Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Niemela O. Comparison of the combined marker GGT-CDT and the conventional laboratory markers of alcohol abuse in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers. *Alcohol Alcohol.* 2006 ; 41 : 528-33.
- 19 - Anttila P, Järvi K, Latvala J, Blake JE, Niemelä O. A new modified gamma-%CDT method improves the detection of problem drinking: studies in alcoholics with and without liver disease. *Clin Chim Acta.* 2003 ; 338 (1-2) : 45-51.
- 20 - Verstraete A, Labat L. Utilisation des tests rapides de détection

- des drogues dans la salive au bord de la route et en santé au travail. *Ann Toxicol Anal.* 2009 ; 21 (1) : 3-8.
- 21 - Röhrich J, Zörntlein S, Becker J, Urban R. Detection of delta9-tetrahydrocannabinol and amphetamine-type stimulants in oral fluid using the Rapid Stat point-of-collection drug-testing device. *J Anal Toxicol.* 2010 ; 34 (3) : 155-61.
  - 22 - Goullé JP, Saussereau E, Guerbet M, Lacroix C. Immunochimie : quelle place en 2008 ? *Ann Toxicol Anal.* 2009 ; 21 (1) : 49-53.
  - 23 - Boucher A, Vilette P, Crassard N, Bernard N, Descotes J. Dépistage urinaire de stupéfiants : interférence entre acide niflumique et cannabis. *Arch Ped.* 2009 ; 16 : 1457-60.
  - 24 - Alvarez JC. Le dépistage immunochimique des médicaments substitutifs de l'héroïne et autres opioïdes. *Ann Toxicol Anal.* 2009 ; 21 (1) : 13-9.
  - 25 - Goullé JP, Lacroix C. L'addiction en milieu professionnel : quelles techniques de confirmation après l'immuno-analyse. *Ann Toxicol Anal.* 2002 ; 14 (1) : 27-32.
  - 26 - Gaillard Y, Pepin G, Marquet P, Deveaux M, Mura P. Identification et dosage de la benzoylécgonine, cocaïne, méthylecgonine-ester, codéine, morphine et 6-acétylmorphine dans le sang total. *Toxicorama.* 1996 ; 8 (2) : 17-22.
  - 27 - Kintz P, Cirimèle V, Pepin G, Marquet P, Deveaux M, Mura P. Identification et dosage des cannabinoïdes dans le sang total. *Toxicorama.* 1996 ; 8 (2) : 29-33.
  - 28 - Marquet P, Lachâtre G, Kintz P, Pepin G. Identification et dosage des principales drogues amphétaminiques dans le sang total par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG-SM). *Toxicorama.* 1996 ; 8 (2) : 23-8.
  - 29 - Wille S, Raes E, Lillsunde P, Gunnar T, Laloup M, Samyn N, Christophersen AS, Moeller MR, Hammer KP, Verstraete AG. Relationship between oral fluid and blood concentrations of drug of abuse in drivers suspected of driving under the influence of drugs. *Ther Drug Monit.* 2009 ; 31 (4) : 511-9.
  - 30 - Mura P, Papet Y, Brunet B. Étude et comparaison des concentrations sanguines en THC obtenues après 839 dépistages urinaires et après 740 dépistages salivaires par le test Rapid STAT. 18<sup>ème</sup> Congrès de la SFTA ; 2010 ; Antibes Juan-Les-Pins ; C6, p. 21.
  - 31 - Verstraete A, Raes E. Tests salivaires pour la détection de conduite sous influence : résultats de l'étude Rosita 2. *Ann Toxicol Anal.* 2006 ; 18 (3) : 167-8.
  - 32 - Röhrich J, Schimmel I, Zörntlein S, Drobnik S, Kaufmann T, Kuntz V, Urban R. Concentration of delta9-tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-carboxy tetrahydrocannabinol in blood and urine after passive exposure to cannabis in a coffee shop. *J Anal Toxicol.* 2010 ; 34 (4) : 196-203.
  - 33 - Barguil Y, Charlot JY, Southwell G, Kintz P, Baumann F, Guegan A, Cirimèle V, Villain M, Choblet E, Hnawia, Nour M. Évaluation du risque d'apparition de comorbidités psychiatriques chez le consommateur de cannabis par la détermination du rapport des concentrations capillaires en THC et en CBD. 18<sup>ème</sup> Congrès de la SFTA ; 2010 ; Antibes Juan-Les-Pins ; C18, p. 34.
  - 34 - Ronen A, Schwartz Chassidim H, Gershon P, Parmet Y, Rabino-vich A, Bar-Hamburger R, Cassuto Y, Shinar D. The effect of alcohol, THC and their combination on perceived effects, willingness to drive and performance of driving and non-driving tasks. *Accident Analysis & Prevention.* 2010 ; 42 : 1855-65.
  - 35 - Goullé JP, Saussereau E, Lacroix C. Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). *Ann Pharm Fr.* 2008 ; 66 : 232-44.
  - 36 - Cocchetto DM, Owens SM, Perez-Reyes M, DiGiuseppi S, Miller LL. Relationship between plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentration and pharmacologic effects in man. *Psychopharmacology.* 1981 ; 75 (2) : 158-64.
  - 37 - Cairns T, Hill V, Schaffer M, Thisle W. Levels of cocaine and its metabolites in washed hair of demonstrated cocaine users and workplace subjects. *Forensic Sci Int.* 2004 ; 145 : 175-81.
  - 38 - Verstraete A, Deveaux M. Apport de l'analyste lors des intoxications par les nouvelles drogues de synthèse. *Ann Toxicol Anal.* 2000 ; 12 (4) : 325-9.

### Autres références

- Mura P, Kintz P. Drogues et accidentalité. Les Ulis : EDP Sciences ; 2011.
- Mura P. Alcool, médicaments, stupéfiants et conduite automobile. Paris : Elsevier, Option Bio ; 1999.