

SCDAT

Recommandations pour l'analyse des drogues d'abus

Vers FR 2023-02-28

Glossaire

CSC	Correctional Service of Canada
Observance	Respect par le patient du traitement prescrit
Valeur seuil	Limite de décision médicale et/ou légale, positive/négative
EWDTs	The European Workplace Drug Testing Society
GC-MS	Chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
HPLC-MS	Chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse
ISO/IEC	International Organization for Standardization/International Electrotechnical Commission
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LAMal	Loi fédérale sur l'assurance-maladie (Suisse)
MS	Spectrométrie de masse
Pic	Portion d'un chromatogramme enregistrant la réponse du détecteur quand un composé est élué de la colonne
Prodrogue	Forme inactive d'une drogue activée après métabolisation
QUALAB	Association suisse pour le développement de la qualité dans les laboratoires médicaux
SAMHSA	Substance Abuse and Mental Health Services Administration (U.S.A.)
SCDAT	Swiss Committee for Drugs of Abuse Testing

Table des matières

Glossaire	2
Table des matières	3
Préface	6
1. Portée des directives	7
2. Domaines d'application des directives	8
3. Prélèvement, transport et traitement de l'échantillon (chaîne de qualité)	8
3.1. Prélèvement	8
3.1.1 Objectif de la stratégie de prélèvement	8
3.1.2 Chaîne de qualité	8
3.1.3 Mesures spécifiques pour les échantillons d'urine	8
3.1.4 Mesures spécifiques pour d'autres spécimens	9
3.2 Traitement des échantillons.....	9
3.2.1 Objectifs du traitement des échantillons	9
3.2.2 Mesures	10
3.3 Traitement de l'échantillon au laboratoire d'analyses	10
3.3.1 Objectifs du traitement de l'échantillon au laboratoire d'analyses	10
3.3.2 Mesures	10
4. Spécimens	10
4.1 Stabilité et conservation des spécimens.....	11
4.1.1 Information Générale.....	11
4.1.2 Stockage et emballage des échantillons.....	11
5. Facteurs interférents sur les résultats d'analyses, manipulation d'échantillons d'urine	12
5.1 Objectifs	12
5.2 Facteurs interférents et falsification concernant l'analyse de drogues dans l'urine	12
5.3 Détection de facteurs interférents et de falsification dans l'analyse de drogues dans l'urine	13
5.4 Détection de dilution d'échantillon	14
6. Analyses de dépistage par immunochimie dans l'urine	15
6.1 Analyses de substance unique	16
6.2 Analyse de groupes de substances.....	16
6.3 Concentrations seuils recommandées pour les dosages immunologiques instrumentaux d'échantillons d'urine sans hydrolyse préalable	17
6.4 Test enzymatique d'alcool	17
6.5 Utilisation de tests rapides (non instrumentaux)	18
6.5.1 Remarques générales	18
7. Analyses de dépistage et de confirmation	18
7.1 Remarques générales	18
7.2 Plateformes analytiques	19
7.3. Remarques concernant les analyses d'urine	20
7.4 Remarques concernant les autres matrices	21
8. Interprétation des Résultats	21
8.1 Etapes de l'interprétation.....	21

8.1.1	Interprétation analytique (Experts du laboratoire)	21
8.1.2	Interprétation toxicologique (Experts du laboratoire).....	21
8.1.3	Interprétation médicale (Client, Médecin praticien, Experts du laboratoire)	21
8.2	Facteurs interférant sur la pharmacocinétique et le résultat de l'analyse	21
8.3	Signification d'un résultat.....	22
8.3.1	Questions à se poser lors de l'interprétation d'un résultat	22
8.3.2	Réponses.....	22
8.4	Implications du résultat.....	23
9.	Assurance qualité dans le dépistage de drogues d'abus	23
9.1	Termes métrologiques pour la vérification et la validation de procédures de dépistage ...	24
9.2	Contrôle de qualité	24
9.2.1	Contrôle de qualité interne	24
9.2.2	Contrôle de qualité externe	25
9.2.3	Fournisseurs de programmes de contrôles de qualité externes relevant pour les drogues d'abus	25
10.	Documentation : prescription, résultats et rapport, archivage	27
10.1	Prescription d'une analyse	27
10.1.1	Identification précise d'une prescription.....	27
10.1.2	Justification de la demande et/ou informations cliniques ²	27
10.1.3	Données relatives à l'échantillon ¹	27
10.1.4	Données relatives au donneur.....	27
10.1.5	Analyses prescrites	28
10.2	Rapport et résultats	28
10.2.1	Matériel ¹	28
10.2.2	Résultats	28
10.2.3	Données administratives	29
10.3	Archivage	29
10.3.1	Durée de conservation des données	29
11.	Aspects légaux, confidentialité des données	29
11.1	Protection des données.....	29
11.2	Confidentialité de résultats positifs non sollicités	30
12.	Pharmacocinétique, détectabilité.....	30
12.1	Ethanol (alcool)	31
12.2	Cannabis.....	31
12.3	Cocaine.....	32
12.4	Opiacés.....	32
12.5	Méthadone	34
12.6	Oxycodone	35
12.7	Fentanyl, analogues du fentanyl et autres opioïdes synthétiques	35
12.8	Benzodiazépines.....	36
12.9	Gamma-Hydroxybutyrate (GHB)	39
12.10	Prégabaline	39
12.11	Kétamine.....	39
12.12	Acide Lysergique Diéthylamide (LSD)	39
12.13	Psilocybine.....	40

12.14	Amphétamine	41
12.15	Méthamphétamine.....	42
12.16	Méthylènedioxyméthamphétamine (Ecstasy)	43
12.17	Méthylphénidate et éthylphénidate	44
12.18	Nouvelles substances psychoactives	44
12.18.1	Cathinones synthétiques	44
12.18.2	Cannabinoïdes de synthèse	46
12.18.3	Pipérazines	46
12.18.4	Autres NPS	47
13.	Bibliographie	48
13.1	Manuscrits originaux	48
13.2	Manuels, monographies, guidelines	51
13.3	Sites Web.....	52
13.3.1	Guidelines d'autres Institutions :.....	52
14.	Membres du groupe de travail.....	53
Annexe 1 : Termes métrologiques pour la vérification, la validation et la qualification de procédures d'essais.....		54

Préface

Les directives du SCDAT ont été publiées à l'origine par le groupe de travail sur les tests d'abus de drogues (AGSA). Le SCDAT, successeur de l'AGSA, était un groupe de travail composé de membres des institutions suivantes : Association Suisse des Pharmaciens (pharmaSuisse), Société Suisse de Chimie Clinique (SSCC), Société Suisse de Médecine Légale (SSML), Association Suisse de l'Industrie des Appareils et Produits de Diagnostic (SVDI) et Université de Berne.

Depuis 2014, la responsabilité des directives du SCDAT a été transférée à la SSCC. La présente version des directives est le résultat d'une révision commandée au groupe de travail "Médicaments" de la SSCC.

Ces directives sont destinées à servir de recommandations aux laboratoires cliniques et aux institutions non juridiques qui effectuent des tests de dépistage de drogues dans des échantillons d'urine et de sang. Elles ne sont pas juridiquement contraignantes par nature. L'objectif est d'harmoniser les analyses de drogues.

Les échantillons légaux doivent être analysés par un laboratoire d'analyse médico-légale et les échantillons utilisés pour l'évaluation de l'aptitude à la conduite doivent être analysés par un laboratoire d'analyse ayant reçu une authentification valide de l'Office Fédéral des Routes.

L'utilisation de l'analyse des drogues pour les différentes questions dans les secteurs thérapeutiques ainsi que sur des lieux de travail spécifiques peut avoir des conséquences importantes de nature professionnelle et sociale pour les personnes concernées. C'est pourquoi le plus grand soin doit être apporté à la réalisation des analyses et à l'interprétation des résultats. Les présentes directives aident les laboratoires d'analyse à respecter les mesures d'assurance qualité requises.

Bien que la SSCC prenne le plus grand soin pour assurer l'exactitude des informations sous forme imprimée ou électronique, elle n'assume aucune responsabilité quant à l'exactitude, la précision, l'actualité, la fiabilité et l'exhaustivité de ces informations. La SSCC se réserve expressément le droit de modifier, de supprimer ou de s'abstenir temporairement de publier tout ou partie des contenus, à tout moment et sans préavis. Toute action en responsabilité à l'encontre de la SSCC pour des dommages matériels ou immatériels résultant de l'accès, de l'utilisation ou de la non-utilisation des informations publiées, de l'utilisation inappropriée du lien ou de défauts techniques, est exclue.

Ces directives sont périodiquement révisées et élargies. La présente version est une traduction de la version originale publiée en langue anglaise : SCDAT guidelines for Drugs of Abuse Testing (version EN 2021-03-25, corrected 2022-12-6).

1. Portée des directives

Les présentes directives englobent les différentes étapes de l'analyse des substances psychotropes, depuis la personne à tester, en passant par le prescripteur (le client) et jusqu'au résultat. Elles traitent en particulier du prélèvement, du transport, des phases préanalytique, analytique et post-analytique, de l'assurance de qualité, de l'interprétation et de la documentation des résultats des analyses ainsi que des coûts (voir Figure 1).

Figure 1 Portée des directives

Préanalytique	
	Lieu de prélèvement
	Prélèvement
	Identité, authenticité, intégrité du donneur / de l'échantillon, chaîne de qualité (chain of custody), question, programme analytique Ch 3,4
	Transport
	Contenants (tubes), emballages, résistance aux chocs, chaîne de qualité Ch 3, 10.1
	Laboratoire d'analyses
	Stockage, traitement de l'échantillon Ch 4.1
Analytique	
	Analytique
	Contrôle de qualité, méthodes, limite de détection, sensibilité, spécificité, interférences et falsification/altération Ch 5, 6, 7
	Assurance Qualité
	Contrôle de qualité interne, externe Ch 9
Postanalytique	
	Postanalytique
	Stockage, demandes supplémentaires, confirmation Ch 7
	Interprétation
	Limites de décision, heure de prélèvement, pharmacocinétique, signification d'un résultat Ch 6.3, 8, 12
	Documentation
	Rapports, communication des résultats, traitement des résultats positifs, confirmations, recommandations Ch 10

2. Domaines d'application des directives

Il est recommandé d'appliquer les présentes directives dans les domaines cliniques et médico-sociaux.

Table 1 Domaines d'application des directives

A	Analyse des substances psychotropes pour le diagnostic différentiel
B	Analyse des substances psychotropes pendant la thérapie de substitution, avec prescription d'héroïne (HeGeBe) et/ou de désintoxication, et dans les domaines éducatifs

3. Prélèvement, transport et traitement de l'échantillon (chaîne de qualité)

3.1. Prélèvement

3.1.1 Objectif de la stratégie de prélèvement

L'identité de l'individu ainsi que l'authenticité et l'intégrité des spécimens collectés auprès de l'individu doivent être garanties à tout moment. La stratégie de prélèvement doit prévoir des mesures adéquates pour identifier et prévenir toute altération et/ou falsification médicale, chimique ou physique des échantillons collectés.

La collecte des échantillons d'urine doit respecter la dignité de l'individu tout en garantissant que l'échantillon collecté est fraîchement obtenu.

3.1.2 Chaîne de qualité

La chaîne de qualité doit être garantie tout au long du processus de prélèvement, de transport et de l'analyse des échantillons. Des protocoles standardisés doivent être mis en place pour garantir un processus de prélèvement documenté, effectué par un personnel dédié et qualifié. Sur le site de prélèvement des échantillons, un formulaire de chaîne de qualité doit être utilisé pour accompagner le processus de prélèvement. Ce formulaire peut rester sur le site de prélèvement, tandis que l'échantillon prélevé est accompagné du formulaire de commande (formulaire de demande d'analyse). Le site de prélèvement de l'échantillon est responsable de l'identification correcte du tube d'échantillon et du formulaire de commande.

3.1.3 Mesures spécifiques pour les échantillons d'urine

Les échantillons d'urine utilisés à des fins de dépistage sont connus pour être la cible de tentatives de falsification. Les mécanismes d'altération médicale, chimique ou physique des échantillons collectés incluent des événements tels que la dilution endogène ou exogène, les additifs, la soumission d'un autre échantillon d'urine (de la même personne ou d'une autre personne) ou d'une urine artificielle, et la substitution d'un analyte.

La dilution, l'ajout d'additifs et l'utilisation d'urines artificielles peuvent être contrôlés par diverses procédures de laboratoire (voir ci-dessous) ; la soumission d'un autre échantillon d'urine ou la substitution d'un analyte peut être contrôlée en prouvant le passage de l'échantillon reçu par le corps du donneur.

Afin de minimiser le risque de falsification de l'échantillon pendant le processus de collecte, des mesures doivent être prises pour éviter que des solutions ou des substances susceptibles de falsifier l'échantillon d'urine ne soient introduits de manière dissimulée sur le site de collecte (par exemple, enlever les manteaux ou les vestes, contrôler les poches, laisser les sacs à main avec le vêtement). En outre, le lieu de collecte de l'échantillon doit également être préparé avec le même soin. Par exemple, contrôle de l'accès à l'eau du robinet, utilisation de colorants pour l'eau des toilettes et élimination du savon et d'autres liquides.

Afin de respecter la dignité de la personne qui urine, il n'est pas nécessaire d'observer le prélèvement par du personnel du laboratoire si les précautions mentionnées ci-dessus sont prises, s'il n'y a pas de forte suspicion de falsification de l'échantillon et si aucun échantillon falsifié n'a été présenté lors d'un précédent prélèvement. Une mesure qui peut être prise pour assurer le passage dans le corps de l'urine collectée est l'utilisation de substances marqueurs adaptées, qui sont ingérées, en quantité et dans un intervalle de temps appropriés avant le prélèvement d'urine.

Avant le prélèvement de l'échantillon d'urine :

- Demander au donneur d'éviter de boire excessivement. Il ne faut pas ingérer plus de 200 ml de liquide par heure 2 à 3 heures avant le prélèvement de l'échantillon.
- Donner des instructions orales ou écrites sur la procédure de prélèvement, qui peuvent inclure les mesures décrites dans les paragraphes précédents.

Prélèvement d'échantillons d'urine :

- Fournir un récipient propre et étiqueté pour le prélèvement et le transport d'échantillons d'urine. Veiller à ce que tous les récipients soient identifiables sans équivoque (par exemple en utilisant un code-barres ou un numéro d'identification). S'assurer que le donneur est conscient de l'identité de l'étiquetage de l'échantillon primaire et secondaire.
- Si l'échantillon recueilli lors de la première miction n'est pas suffisant (10 ml), il est possible de procéder à un second prélèvement après un apport supplémentaire de liquide (250 ml maximum). Les échantillons ne doivent pas être poolés.

Après le prélèvement de l'échantillon d'urine :

- Si possible, une mesure de la température de l'urine doit être effectuée sur le site de prélèvement. Délai : jusqu'à 4 minutes après le prélèvement ; plage de température acceptable : 32-38 °C.
- Vérifier l'apparence et la couleur. Noter toute constatation inhabituelle sur le formulaire de la chaîne de qualité et la transcrire sur le formulaire de commande.
- Transférer l'urine du récipient de prélèvement primaire au récipient de prélèvement secondaire. Si possible, divisez l'urine en deux ou plusieurs portions identifiées de manière non équivoque. Assurer le transport conformément aux informations fournies par le laboratoire d'analyse.

3.1.4 Mesures spécifiques pour d'autres spécimens

D'une manière générale, tout prélèvement et tout transport doivent être conformes aux informations fournies par le laboratoire d'analyse. En particulier en ce qui concerne les échantillons de cheveux et de salive, pour lesquels les tests nécessitent des méthodes très sensibles, des mesures préanalytiques très spécifiques sont nécessaires pour garantir des analyses réussies et correctes.

3.2 Traitement des échantillons

3.2.1 Objectifs du traitement des échantillons

La chaîne de qualité doit être assurée tout au long du processus d'analyse. L'identité, l'authenticité et l'intégrité de tout échantillon doivent être garanties à tout moment, du prélèvement à l'analyse. Par conséquent, le prélèvement, le transport et le stockage de tout échantillon doivent être conformes aux instructions fournies par le laboratoire d'analyses. Toute preuve de falsification, de mélange, de dommage et/ou de perte de l'échantillon doit être enregistrée et des mesures doivent être prises pour minimiser le risque de tels incidents.

3.2.2 Mesures

Dans la mesure du possible, 10 ml d'urine doivent être prélevés et divisés en au moins deux sous-échantillons séparés pour permettre des tests secondaires ou de confirmation complètement indépendants si nécessaire. Cela est particulièrement nécessaire pour les prélèvements dont les antécédents juridiques sont présumés ou connus. Le volume minimal d'urine à envoyer pour les tests de dépistage et de confirmation est de 5 ml.

Les échantillons de sang doivent être collectés en deux échantillons indépendants dans des tubes primaires distincts lorsqu'un antécédent légal doit être supposé. Pour tous les autres échantillons, suivre les informations spécifiques fournies par le laboratoire d'analyses.

Les récipients de prélèvement doivent respecter les règles du laboratoire d'analyses. La fermeture doit être incassable et étanche. Les fermetures inviolables (par exemple par l'application d'un ruban adhésif) ne sont pas obligatoires. Tous les sous-échantillons doivent porter un numéro d'identification lisible. Les échantillons doivent être stockés dans un endroit sûr avant d'être transportés au laboratoire d'analyses.

Les formulaires de commande doivent être remplis conformément aux règles du laboratoire d'analyses. Outre le test demandé, le formulaire de commande doit au moins contenir les informations suivantes : le numéro d'identification de l'échantillon, le nom, le prénom, la date de naissance et le sexe du donneur, ainsi que la date et l'heure du prélèvement (voir le chapitre 10.1 pour plus de détails).

3.3 Traitement de l'échantillon au laboratoire d'analyses

3.3.1 Objectifs du traitement de l'échantillon au laboratoire d'analyses

La chaîne de qualité doit également être assurée sur le site d'analyse. La traçabilité de toutes les étapes de la procédure d'analyse est obligatoire.

La manipulation des échantillons et la qualité des méthodes d'analyse doivent être conformes aux exigences écrites. Toutes les procédures d'analyses doivent respecter au moins les exigences de la QUALAB. L'accréditation des laboratoires d'analyses (ISO17025, ISO15189) n'est pas obligatoire mais fortement recommandée. Si une telle accréditation n'est pas en place, les exigences minimales décrites ci-dessous doivent être documentées de manière appropriée.

3.3.2 Mesures

Exigences minimales en matière de compétences du laboratoire d'analyses :

- Accès limité et contrôlé au laboratoire.
- Réception et analyse des échantillons uniquement par du personnel autorisé.
- Installations appropriées pour le stockage des échantillons : +2 à +8 °C avant l'analyse, moins de -18 °C après l'analyse. La durée du stockage postanalytique et du stockage des échantillons excédentaires doivent être d'au moins 6 mois.

4. Spécimens

L'urine est le matériel biologique le plus couramment utilisé pour le dépistage des drogues, car les concentrations de drogues sont généralement plus élevées dans l'urine que dans d'autres échantillons et l'urine est un échantillon facile à utiliser. Le sang est également un spécimen couramment utilisé, surtout si l'urine n'est pas disponible.

D'autres échantillons, comme le liquide buccal (salive) et les cheveux, sont de plus en plus utilisés pour le dépistage des drogues. Ces spécimens offrent de nombreux avantages par rapport au sang et à l'urine, tels que la facilité de collecte des échantillons sans avoir besoin d'une installation ou d'un personnel spécial, une moindre intrusion dans la vie privée pendant la collecte des échantillons et une réduction du potentiel de falsification des échantillons. Malgré ces avantages, les échantillons alternatifs présentent des défis particuliers en matière d'analyse et d'interprétation.

4.1 Stabilité et conservation des spécimens

4.1.1 Information Générale

Une diminution négligeable de la stabilité a peu de conséquences pour les tests qualitatifs. En général, pour les déterminations quantitatives, il faut maintenir des conditions un peu plus restrictives tout en vérifiant la littérature applicable. En fonction de la substance à analyser, le laboratoire d'analyses peut devoir effectuer ses propres validations, étant donné que seules des quantités limitées de données peuvent être disponibles dans la littérature.

4.1.2 Stockage et emballage des échantillons

Pratiquement toutes les drogues d'abus courantes et leurs métabolites sont stables dans l'urine pendant 7 jours à 4 °C lorsqu'ils sont conservés dans un endroit sombre (c'est-à-dire à l'abri de la lumière).

Pour de plus amples informations, veuillez consulter les directives, la littérature et les sites Internet applicables [par exemple CLSI. Toxicology and Drug Testing in the Medical Laboratory ; EWDTs, www.ewdts.org ; SAMHSA, www.samhsa.gov, Gonzales E. et. al. 2013, Dasgupta A. 2019] et la table 2.

Les matériaux plastiques disponibles dans le commerce, qui sont testés et fournis par divers fournisseurs, sont recommandés pour le prélèvement et le stockage des échantillons. Certains matériaux plastiques sont susceptibles d'adsorber les analytes et les métabolites associés et doivent donc être testés avant utilisation s'ils ne sont pas spécifiés conformes par le fournisseur.

La stabilité des composés standards et d'étalonnage qui ne sont pas disponibles dans le commerce avec une déclaration de stabilité doit être vérifiée régulièrement.

Table 2 Stabilité et stockage of Urine Samples

Substance ou groupe de substance	Stabilité dans l'urine (≤ 6 mois = garanti jusqu'à 6 mois)
6-Acétylemorphine	7 jours entre +4 et +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 mois
Amphétamines, y.c. MDMA	7 jours entre +4 et +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 mois
Barbituriques	7 jours entre +4 et +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 mois
Benzodiazépines	7 jours entre +4 et +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 mois
Buprenorphine	7 jours entre +4 et +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 mois
Cocaïne + métabolites	7 jours entre +4 et +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 mois
Codéine	7 jours entre +4 et +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 mois
Ethanol	7 jours entre +4 et +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 mois; Stocker dans des récipients étanches aux gaz.
Ethylglucuronide (EtG)	7 jours entre +4 et +8 °C (urine sans bactéries), < -18 °C: ≤ 6 mois
GHB	7 jours entre +4 et +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 mois
LSD	7 jours entre +4 et +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 mois
Méthadone	7 jours entre +4 et +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 mois
Métabolite de la méthadone (EDDP)	7 jours entre +4 et +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 mois
Nicotine, cotinine	2 jours entre +4 et +8 °C, < -18 °C: ≤ 2 mois
Opiacés	7 jours entre +4 et +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 mois
Phéncyclidine (PCP)	7 jours entre +4 et +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 mois
Psilocybine/psilocine	< -18 °C: ≤ 6 mois
THC-carboxylic acid (Cannabis)	7 jours entre +4 et +8 °C, < -18 °C: ≤ 6 mois

5. Facteurs interférents sur les résultats d'analyses, manipulation d'échantillons d'urine

5.1 Objectifs

L'inexactitude des résultats, qui complique l'interprétation des résultats d'analyse (voir chapitre 8, interprétation), peut être due à des substances influençant les procédures de test. La cause sous-jacente de ces perturbations peut être intentionnelle (falsification de l'échantillon) ou non intentionnelle (interférences endogènes ou exogènes).

La plupart des formes de falsification impliquent une manipulation de l'échantillon d'urine à l'endroit et/ou au moment du prélèvement. D'autres échantillons (par exemple le sang, les cheveux, la sueur) sont habituellement collectés par le personnel qualifié de l'institution qui commande ou effectue les analyses, alors que le prélèvement d'urine implique une manipulation directe de l'échantillon par le donneur.

Il ne faut pas négliger le fait que, dans certains cas, les effets biologiques peuvent être interprétés à tort comme des tentatives de falsification. C'est notamment le cas de la dilution de l'urine, qui est généralement approchée par l'analyse de la créatinine, dont la concentration peut être faible dans certaines conditions médicales.

5.2 Facteurs interférents et falsification concernant l'analyse de drogues dans l'urine

Les facteurs interférents modifient un résultat d'analyse de telle sorte que la véritable valeur du composé analysé n'est pas accessible ; la valeur obtenue ne correspond pas à la valeur vraie. Elle peut être faussement augmentée ou diminuée. Les interférences peuvent conduire à des résultats faussement négatifs ou faussement positifs.

Les interférences se produisent *in vivo* et sont souvent associées à l'ingestion récente d'aliments/compléments ou de médicaments/drogues utilisés à des fins thérapeutiques. Par exemple, dans le cas de causes alimentaires, l'ingestion de graines de pavot (qui peuvent contenir des traces d'opiacés) peut rarement conduire à des résultats faussement positifs dans les tests de dépistage des opiacés urinaires. Dans le cas de médicaments pris à des fins thérapeutiques, les composés parents ou les métabolites peuvent interférer avec les méthodes de dépistage immunochimique. Le m-CPP, métabolite de la trazodone, peut entraîner des résultats faussement positifs dans les tests de dépistage des amphétamines urinaires. Il faut faire attention au fait que les données fournies par les fabricants de réactifs ne sont souvent pas en mesure de couvrir toutes les interférences possibles et que les données de la littérature peuvent ne pas se référer aux designs réels des tests.

On se trouve en présence de falsification si l'échantillon d'urine est délibérément enrichi de substances ou de cocktails de substances (xénobiotiques) ou s'il est remplacé par ou mélangé à des matrices naturelles ou artificielles. La falsification d'un échantillon vise généralement à donner des résultats faussement négatifs. Dans certaines situations, des résultats faussement positifs peuvent également être visés, par exemple si un patient sous traitement de substitution ajoute le médicament de substitution (par exemple la méthadone) à un échantillon d'urine vidée exempt de ce médicament.

- La falsification par des xénobiotiques inclut l'acidification de l'urine ou l'ajout d'eau de Javel ou de détergents. En outre, il est possible d'ajouter des substances (par exemple des enzymes) qui modifient la drogue à détecter, empêchant ainsi la détection de ladite drogue par un test de confirmation.
- Par mélange ou remplacement de l'échantillon on peut comprendre la substitution partielle ou totale par un échantillon d'urine d'une autre personne ne comportant pas la drogue cherchée, par de l'urine disponible dans le commerce et par la dilution avec de l'eau ou d'autres liquides

auxquels un colorant a été ajouté ou qui ont une coloration similaire à celle de l'urine (par exemple du jus de pomme).

5.3 Détection de facteurs interférents et de falsification dans l'analyse de drogues dans l'urine

La clé de la détection des facteurs interférents et de la falsification des échantillons est la chaîne de qualité.

Il est toujours de la responsabilité du laboratoire d'analyses d'identifier les causes courantes de facteurs d'interférence et de falsification des échantillons et de fournir des informations sur les contre-mesures adéquates. Si l'on veille à ce que l'échantillon n'ait pas été altéré, endommagé ou incorrectement transporté / stocké après le prélèvement, tout résultat d'analyse suspect peut être associé au processus de prélèvement. Pour la suspicion de falsification de l'échantillon au point de prélèvement, voir le chapitre 3.

Si les résultats de dépistage laissent suggérer la présence d'interférences dues à des médicaments thérapeutiques, des suppléments ou des régimes alimentaires, le client doit être informé et peut être amené à fournir des informations anamnestiques supplémentaires, par exemple sur les médicaments pris jusqu'à deux semaines avant le test. En outre, des mesures adéquates doivent être prises pour identifier la source de contamination et exclure les résultats faussement positifs ; par exemple, par des tests de confirmation.

Pour identifier une falsification d'échantillon par l'ajout de substances interférant avec le principe du test, il est fortement recommandé soit d'utiliser des tests de dépistage qui donnent des résultats fortement positifs en cas de falsification de l'échantillon en raison d'une conception de type compétitif du test, soit d'utiliser des tests supplémentaires de contrôle de la réaction (par exemple en suivant le principe de "sample check" des tests CEDIA.

Si de tels tests ne sont pas disponibles, l'intégrité de l'échantillon d'urine peut être vérifiée par des tests sur bandelettes urinaires comprenant par exemple le pH (test d'acidification / basification), la gravité spécifique (test de dilution de l'urine), les nitrites (ajout comme adultérant), les "leucocytes" (le principe de mesure - activité estérase - peut donner des résultats positifs si des estérases d'origine différente sont présentes (par ex. jus de fruits), ou si des agents oxydants forts / formaldéhyde sont présents), les "érythrocytes" (le principe de mesure - activité peroxydase - peut donner des résultats positifs si des agents oxydants forts / formaldéhyde sont présents), glutaraldéhyde.

Les analyses de la créatinine, du pH et de la gravité spécifique sont obligatoires si aucune autre mesure n'est prise pour vérifier l'intégrité de l'échantillon. Pour l'interprétation des résultats des mesures de la créatinine et de la gravité spécifique, voir le chapitre 5.4.

Un échantillon est défini comme falsifié ("validité de l'échantillon échouée") si la performance du test de dépistage est altérée tel que défini par les instructions du fournisseur et/ou si des contrôles d'intégrité supplémentaires indiquent un problème d'intégrité (Table 3).

Table 3 Critères pour qualifier une falsification d'échantillon, basés sur les résultats d'analyse de laboratoire et d'inspection du spécimen

Paramètre	Un spécimen est défini comme falsifié ("validité de l'échantillon échouée") si...
Inspection visuelle	...une substance exogène indicatrice d'une manipulation est détectée (p.ex. formation de mousse provenant d'un savon liquide).

Analyse urinaire de substances spécifiques	... une substance endogène (p.ex. créatinine, glucose) est détectée dans des concentrations grossièrement non physiologiques en l'absence d'évidence médicale d'une cause sous-jacente.
tests supplémentaires de contrôle de la réaction	... le résultat est associé à une alarme "sample check" en accord avec les instructions du fournisseur.
pH	< 3 ou > 10
Gravité spécifique	Hors de 1.001 – 1.020
Nitrites	> 500 mg/L

5.4 Détection de dilution d'échantillon

Le dosage de la créatinine est un élément obligatoire du dépistage urinaire des drogues. Un certain nombre de facteurs doivent être compris et pris en compte lors de l'interprétation de sa concentration. Sa concentration dans l'urine dépend fortement de la masse musculaire, du poids et du sexe de la personne. En raison de l'équilibre hydrique de l'organisme, une consommation accrue d'alcool entraîne une augmentation de l'excrétion d'eau, ce qui a pour conséquence de faire baisser les concentrations de créatinine mais aussi de diluer les concentrations de métabolites de drogues dans l'urine. Il faut donc éviter de boire excessivement avant de procéder à un dépistage urinaire de drogues (voir ci-dessus).

Les intervalles de référence de la créatinine urinaire fournis par les fabricants de tests sont souvent définis pour une urine spécifique (par exemple, la première/seconde urine du matin) mais rarement pour un échantillonnage aléatoire. Les patients d'un service des urgences ou d'une unité de soins intensifs ou les patients pédiatriques peuvent avoir des taux de créatinine plus faibles sans pour autant être falsifiés. Par conséquent, ces fourchettes ne doivent pas être utilisées dans les tests de dépistage de drogues pour évaluer la validité d'un échantillon d'urine. Les limites de décision suivantes définissent les niveaux de créatinine abaissés comme une tentative de falsification et sont résumées dans le tableau 4 :

- Les échantillons dont le taux de créatinine est supérieur à 2,0 mmol/L sont considérés comme acceptables pour le dépistage des drogues.
- Les échantillons dont le taux de créatinine est inférieur ou égal à 2,0 mmol/L mais supérieur à 0,5 mmol/L doivent subir un test de gravité spécifique supplémentaire. Les résultats de gravité acceptables pour accepter un échantillon pour le dépistage de drogues vont de 1,001 à 1,020.
- Les échantillons dont le taux de créatinine est compris entre 0,5 mmol/L et 2,0 mmol/L et dont les résultats de gravité spécifique sont acceptables doivent être déclarés comme dilués. Étant donné que de tels échantillons peuvent entraîner des résultats faussement négatifs, un commentaire doit être ajouté aux résultats négatifs des drogues. Un test réflexe de confirmation doit être recommandé dans de tels cas. Les résultats positifs ne sont pas commentés.
- Les échantillons dont le taux de créatinine est compris entre 0,5 mmol/L et 2,0 mmol/L et dont la gravité spécifique n'est pas acceptable : les résultats sont traités de la même manière que les échantillons dont le taux de créatinine est inférieur ou égal à 0,5 mmol/L.
- Les échantillons dont le taux de créatinine est inférieur ou égal à 0,5 mmol/L et/ou dont la gravité spécifique se situe en dehors de la fourchette indiquée ci-dessus peuvent être inadaptes à l'analyse et doivent être signalés comme " validité de l'échantillon échouée ". Si ces échantillons sont néanmoins positifs lors du test de dépistage, il faut recommander un test réflexe de confirmation. Les résultats négatifs ne doivent pas être signalés.

Si les mesures de gravité spécifique ne sont pas disponibles, les échantillons d'urine avec des taux de créatinine situés dans la fourchette de 0,5 mmol/L à 2,0 mmol/L doivent être traités comme si le test de gravité spécifique avait échoué.

Table 4 Résumé des niveaux de concentration de créatinine urinaire pour la détection de falsification d'urine

Créatinine [mmol/L]	Qualification de l'échantillon	Gravité spécifique	Rendu des résultats	Commentaires
>2.0	Acceptable pour le dépistage de drogues	Non nécessaire	Tout résultat peut être rendu	Aucun
>0.5 - ≤2.0	Diluée, à vérifier par gravité spécifique	1.001 - 1.020	Tout résultat peut être rendu	Commentaire sur des résultats négatifs: une dilution suspectée peut induire des résultats faussement négatifs ; une analyse de confirmation est recommandée
>0.5 - ≤2.0	Diluée, à vérifier par gravité spécifique	< 1.001 > 1.020	Résultats négatifs ne doivent pas être rendus; Il est recommandé de soumettre un résultat positif à un test de confirmation	Commentaire sur tous les résultats: validité de l'échantillon échouée
≤0.5		Toute valeur	Résultats négatifs ne doivent pas être rendus; Il est recommandé de soumettre un résultat positif à un test de confirmation	Commentaire sur tous les résultats: validité de l'échantillon échouée

6. Analyses de dépistage par immunochimie dans l'urine

En général, les analyses de dépistage ne permettent d'obtenir que des résultats qualitatifs. En fonction des conséquences des résultats qualitatifs du dépistage, des analyses de confirmation doivent être effectuées. Dans tous les cas, une méthode de test chromatographique est plus concluante que la plupart des tests immunologiques. Toutefois, ces derniers restent les méthodes de choix pour les tests rapides car les procédures chromatographiques demandent généralement beaucoup de travail et de temps. Les tests immunochimiques de groupe sont indiqués lorsqu'une détection rapide de composés présumés ingérés, pour une certaine classe de substances (qui peut couvrir un grand nombre de molécules) et des analyses en série sont nécessaires. Il faut être conscient que pour de telles analyses de groupes il existe une forte probabilité de résultats faussement positifs et faussement négatifs.

Les anticorps utilisés dans les dosages immunologiques peuvent cross-réagir avec plus d'une seule substance (la substance cible principale et certains de ses métabolites ou un certain nombre de substances de la même classe). L'amplitude de la cross-réactivité n'est pas homogène entre les substances détectables. Le signal résultant est donc la valeur cumulée des contributions de toutes les substances produisant des réactions croisées. Dans certains cas, cela peut conduire à des résultats positifs (selon une concentration seuil définie) qui ne peuvent être confirmés par des méthodes chromatographiques (par exemple LC-MS/MS), qui détectent et quantifient des substances uniques avec une sélectivité individuelle plus élevée. Les méthodes chromatographiques sont des méthodes ciblées qui ne couvrent pas nécessairement tous les métabolites d'un médicament donné, ni même toutes les drogues possibles d'une classe, et ne font pas la somme de toutes les concentrations des substances détectées. Et même dans ce cas, à une limite de détection similaire à celle des immunoessais, les concentrations individuelles inférieures à cette limite ne s'additionneront pas pour donner un signal détectable. Les résultats d'immunoessais négatifs peuvent être, dans le même raisonnement, dus à la présence d'une substance à faible réaction croisée, qui sous-estime la concentration réelle.

Étant donné que la détection à l'aide d'immunoessais donne normalement des niveaux de seuils "oui/non", les résultats nécessitent une interprétation critique et, selon le cas, des mesures de confirmation supplémentaires sont nécessaires (chapitre 7).

De nombreux dosages immunologiques peuvent produire des résultats semi-quantitatifs, mais ces valeurs doivent être interprétées avec prudence dans l'urine, en raison de l'effet cumulatif de la réactivité croisée de plusieurs substances, comme décrit précédemment. Par conséquent, ces résultats semi-quantitatifs dans l'urine ne doivent pas être extrapolés à la dose de drogue ou au moment de l'ingestion.

6.1 Analyses de substance unique

Les analyses immunologiques de substances uniques sont conçues pour détecter une seule substance et/ou un de ses métabolites prouvant sa présence.

Voici quelques exemples d'analyses de substances uniques :

Substance détectée :	Démontre la présence de :
6-Acétylmorphine (6-AM) = 6-Monoacétylmorphine (6-MAM)	Héroïne
Benzoylécgonine	Cocaïne
Buprenorphine	Buprenorphine
Cotinine	Nicotine
Ethyl glucuronide (EtG)	Ethanol
LSD	LSD
Méthadone et/ou EDDP	Méthadone
Acide carboxylique de THC (THC-COOH)	THC

6.2 Analyse de groupes de substances

Les analyses de groupes de substances utilisant des immunoessais détectent une série de substances ou de métabolites structurellement apparentés (mais généralement pas tous) en tant que groupe dans un seul processus analytique.

Selon le fabricant, l'étalonnage des systèmes analytiques pour les analyses de groupes de substances est basé sur une substance standard différente, ce qui entraîne une spécificité variable en termes de résultats. Dans chaque cas, les résultats ne sont que qualitatifs car la réactivité des anticorps utilisés avec les substances individuelles au sein d'une classe de substances est très variable. En outre, on ne sait pas si une ou plusieurs substances produisent le résultat positif.

Les résultats négatifs ne sont pas nécessairement toujours concluants car, selon l'anticorps utilisé, les substances individuelles de la classe de substances ou leurs métabolites ne réagiront pas suffisamment en raison de leur faible réactivité croisée avec l'anticorps de diagnostic.

Voici des exemples de telles analyses de groupes de substances :

- Amphétamines
- Barbituriques
- Benzodiazépines
- Opiacés
- Antidépresseurs tricycliques

Les échantillons d'urine présentant des concentrations élevées de l'analyte (au-dessus de la plage de mesure) ne doivent pas être dilués car il n'y a pas de corrélation directe entre l'affinité de l'anticorps et la concentration de la substance.

6.3 Concentrations seuils recommandées pour les dosages immunologiques instrumentaux d'échantillons d'urine sans hydrolyse préalable

Le tableau 5 montre les concentrations seuils de différentes publications pour les substances individuelles et les groupes de substances. Elles s'appliquent aux immunoessais instrumentaux d'échantillons d'urine qui n'ont pas subi d'hydrolyse préalable.

Tableau 5: Concentrations seuils recommandées pour les dépistages par immunoessais d'échantillons d'urine sans hydrolyse préalable (X : pas de recommandation)

Substances uniques		SCDAT (2020)	EWDTs (2015)	SAMHSA (2012)	CSC (2019)
Unique	6-Acétymorphine (6-AM) [µg/L]	10	X	10	10
	Buprenorphine [µg/L]	10	5	X	X
	Cocaïne ou métabolite de cocaïne (benzoylecgonine) [µg/L]	300	150	150	150
	Cotinine (nicotine) [µg/L]	50	X	X	X
	EDDP (Méthadone) [µg/L]	100	100	X	100
	Ethyl glucuronide (EtG) [mg/L]	0.5 ¹	X	X	X
	GHB [mg/L]	5 ²	X	X	X
	LSD [µg/L]	0.5	1.0	X	0.2
	Méthadone [µg/L]	300	300	X	X
THC-COOH (Cannabis) [µg/L]	50	50	50	50	
Groupes de substances					
Groupe	Amphétamines [µg/L]	500	500	500	500
	Barbituriques [µg/L]	300	200	X	X
	Benzodiazépines [µg/L]	100	200	X	100
	Opiacés [µg/L]	300	300	2000	300

¹ Une valeur seuil de 0,1 mg/L peut être appropriée pour établir l'abstinence. Les patients doivent alors s'abstenir de manger avant de prélever l'urine.

² La concentration de GHB endogène dans l'urine est < 5 mg/L dans la plupart des cas.

Pour les immunoessais sans instrument ("tests rapides"), les concentrations seuils sont établies par les fabricants et sont donc constantes. Lors du choix d'un immunoessai sans instrument, il convient de tenir compte de la concentration seuil appliquée.

L'hydrolyse de l'urine avant l'analyse permet la détermination indirecte des métabolites conjugués (par exemple, les glucuronides de la morphine, les glucuronides des benzodiazépines), améliorant ainsi la probabilité de détecter la consommation.

6.4 Test enzymatique d'alcool

Dans les cas cliniques, l'alcool (éthanol) est déterminé par des tests enzymatiques, qui transforment l'éthanol par l'alcool déshydrogénase (ADH). D'autres alcools comme l'alcool isopropylique (isopropanol, ingrédient de nombreux désinfectants) sont également convertis par l'ADH et donc détectés. Ces alcools ne peuvent être trouvés dans l'urine qu'en cas d'intoxication avec ces composés. Il faut prendre en compte le fait qu'après la consommation d'alcool de fruits mûrs, des concentrations de < 3 mmol/L peuvent être trouvées dans l'urine.

En cas de prélèvement sanguin pour l'analyse de l'alcool, il faut utiliser des désinfectants sans éthanol ni isopropanol (par exemple des solutions aqueuses d'iode ou de chlorhexidine).

En raison de fenêtres de détection plus longues que pour la drogue parente, d'autres biomarqueurs de l'ingestion d'éthanol, comme l'éthylglucuronide, sont recommandés, en particulier pour les échantillons d'urine.

6.5 Utilisation de tests rapides (non instrumentaux)

À quelques exceptions près, les "tests rapides" pour le dépistage des drogues dans l'urine, la salive et la sueur sont des immunoessais sans instrument qui permettent de prendre rapidement (dans les 5 à 10 minutes) une décision oui/non en dehors du laboratoire d'analyse ("sur place"). Les tests de salive et de sueur sont utilisés depuis un certain temps, principalement dans le domaine médico-légal. Les tests immunologiques sans instrument ne devraient être utilisés que comme tests de dépistage.

6.5.1 Remarques générales

- Comme pour les immunoessais sur instrument, les immunoessais sans instrument ont un caractère purement indicatif et non probant. Les instructions d'utilisation de tous les fabricants soulignent ce fait, mais de nombreux utilisateurs n'y prêtent pas ou peu attention.
- Malgré leur simplicité et le fait qu'ils ne dépendent pas d'un instrument, ces tests immunologiques sans instrument, ainsi que les tests instrumentaux sur site, ne doivent être réalisés que par du personnel qualifié qui sait interpréter les résultats et les éventuelles irrégularités.
- En cas de résultat positif, ne pas jeter pas l'échantillon. Il doit être conservé pour toute analyse de confirmation qui pourrait être nécessaire.
- La plupart de ces systèmes d'analyse ont un indicateur de test qui révèle toute irrégularité dans la séquence de réaction. Néanmoins, des irrégularités qui ne sont pas indiquées par les contrôles internes peuvent toujours se produire (par exemple, certaines méthodes de falsification, des interférences avec l'un des indicateurs de test ou des altérations causées par des médicaments).
- Les échantillons de contrôle de qualité généralement utilisés pour tester la qualité des tests de dépistage sont artificiels. Par conséquent, des différences peuvent être constatées lors de la comparaison des résultats des indicateurs de test individuels de différents fabricants (par exemple, des réactions croisées variables avec les isomères optiques, principalement les amphétamines). Des résultats faussement négatifs peuvent également se produire en raison d'un excès d'antigène (effet de crochet à haute dose).
- -Les concentrations seuils des immunoessais sans instrument sont définies par le fabricant des appareils et ne peuvent pas être modifiées par l'utilisateur. Les immunoessais sans instrument doivent donc être sélectionnés avec soin.

7. Analyses de dépistage et de confirmation

7.1 Remarques générales

Les analyses immunochimiques ne peuvent fournir que des résultats préliminaires. En raison du risque de résultats faussement positifs, la confirmation des résultats positifs doit être effectuée lorsque des sanctions peuvent être imposées à la personne impliquée en raison des résultats obtenus, et est fortement recommandée dans toutes les autres situations. Les analyses immunochimiques peuvent également donner des résultats faussement négatifs, par exemple en raison d'une faible réaction croisée de la substance présente dans l'échantillon avec l'anticorps de détection utilisé. Si la situation clinique n'est pas conforme au résultat négatif, les échantillons dont le résultat est négatif doivent également subir une analyse de confirmation.

La plateforme analytique de confirmation doit être une plateforme analytique chromatographique avec une détection spécifique de la substance. Aucun autre test immunologique ne doit être utilisé à cette fin.

Les tests immunochimiques ne portent que sur quelques substances ou classes de substances. De nombreuses autres classes de substances peuvent présenter un intérêt pour le dépistage des

drogues. Par exemple, les nouvelles substances psychoactives (composés psychoactifs vendus sur Internet dans de nombreux cas) ne sont dans la plupart des cas pas détectables à l'aide des tests immunochimiques "classiques". L'utilisation d'une analyse de dépistage chromatographique permet la détection d'un spectre beaucoup plus large de médicaments et de drogues d'abus. Contrairement à une plateforme analytique de confirmation qui ne fait que confirmer le résultat d'un test immunochimique en détectant les mêmes substances que ce dernier, une analyse de dépistage chromatographique est conçue pour permettre la détection d'un plus grand nombre de substances et de classes de substances qui pourraient ne pas être détectables par les tests immunochimiques.

Il est de la plus haute importance de conserver les échantillons soumis à une analyse de confirmation ou de dépistage chromatographique pendant une période prolongée afin de permettre une nouvelle analyse éventuelle, par exemple par un laboratoire d'analyse médico-légale. Nous recommandons un stockage pendant au moins 6 mois à une température inférieure à -18°C.

7.2 Plateformes analytiques

Les plateformes analytiques suivantes sont recommandées pour les analyses de confirmation :

- Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS)
- Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS)

Les deux types de plateformes analytiques sont bien établis dans la routine clinique et fournissent des résultats fiables lorsqu'un processus robuste de validation de la méthode a été réalisé. Nous recommandons l'utilisation d'une plateforme analytique qui utilise le mode MRM (multiple reaction monitoring) ou d'une plateforme analytique basée sur une bibliothèque pour la confirmation ou le dépistage chromatographique. Les plateformes analytiques qui utilisent le mode MRM doivent utiliser au moins deux transitions par composé. Afin d'identifier un composé dans un échantillon, les plateformes analytiques basées sur une bibliothèque recherchent la meilleure correspondance entre le spectre de masse de ce composé - acquis après une étape de fragmentation ("empreinte moléculaire" / « molecular fingerprint ») - et les spectres des substances de référence stockées dans la bibliothèque. Nous recommandons l'utilisation de plus de métriques d'identification, par exemple le temps de rétention. Plus on utilise de paramètres d'identification distincts, plus la spécificité de l'identification est élevée.

La GC-MS ainsi que la LC-MS sont techniquement exigeantes et ne devraient être utilisées que par un personnel bien formé. Les plateformes analytiques doivent être validées et le laboratoire d'analyses doit être accrédité selon les normes ISO 17025 ou ISO 15189. Des mesures appropriées de contrôle de qualité interne et externe sont obligatoires pour surveiller les performances des plateformes analytiques. Lors de l'interprétation des résultats obtenus avec les plateformes analytiques de confirmation chromatographique ou de dépistage, divers pièges doivent être pris en compte. L'interprétation des résultats doit être effectuée par un personnel compétent.

Ces plateformes analytiques chromatographiques de confirmation et de dépistage ont également des limites :

- Seules les substances incluses dans la plateforme analytique peuvent être identifiées. L'évolution rapide du marché des drogues de synthèse oblige donc à actualiser en permanence la plate-forme analytique et les bibliothèques de référence.
- Les plateformes analytiques chromatographiques de confirmation et de dépistage présentent également des lacunes en matière de détection. Il est fortement recommandé de prendre contact avec le laboratoire chargé de l'analyse si la situation clinique ne concorde pas avec un résultat négatif.
- Des molécules ou des métabolites structurellement similaires peuvent générer des spectres de masse et des schémas de fragmentation similaires/identiques. Une confirmation et une interprétation minutieuses doivent être garanties.
- Le délai d'exécution plus élevé par rapport aux plateformes d'analyse immunochimique (généralement plusieurs heures) doit être pris en compte. Sauf dans les centres de soins tertiaires, la disponibilité n'est généralement pas assurée 7 jours sur 7.

- Les aspects pharmaco- et toxicocinétiques restent applicables : si une substance ou son métabolite est complètement éliminé de l'organisme, les plateformes analytiques chromatographique de confirmation et de dépistage ne détecteront pas le composé dans le sang ou l'urine. Par exemple, le GHB est éliminé très rapidement de l'organisme.

Une liste des laboratoires effectuant des analyses chromatographiques de confirmation et de dépistage est disponible sur le site Internet de la Société suisse de chimie clinique.

Les résultats des analyses chromatographiques de confirmation et de dépistage sont généralement qualitatifs. Des recommandations concernant les limites de détection de plusieurs analytes sont publiées par différentes sociétés scientifiques.

Table 6: Limites de détection recommandées [$\mu\text{g/L}$] pour les analyses de confirmation dans l'urine.

Analyte	SCDAT (2020)	GTFCH (2011)	CSC (2019)	SAMSHA (2012)	EWDTS (2015)
THC-COOH	10	10 ¹	10 ¹	15	15
Amphétamine	200	200	250	250	200
Méthamphétamine	200	200	250	250	200
MDMA	200	200	250	250	200
MDA	200	200	250	250	200
MDEA	200	200			200
Benzoylecgonine	30	30	100	100	100
Buprenorphine ou métabolite	2.0				2.0
Méthadone	200	200	100		250
EDDP	75	200			75
6-Acétylmorphine	10	10	10	10	10
Morphine	25 ¹	25 ¹	300	2000	300
Codéine	25 ¹	25 ¹	300	2000	300
Oxycodone	100		10	100	100
Alprazolam	50 ¹		50		100
Bromazepam	50 ¹		50		100
Clonazepam	50 ¹		50		100
Diazepam	50 ¹		50		100
Flunitrazepam	50 ¹				100
Flurazepam	50 ¹		50		100
Lorazepam	50 ¹		50		100
Midazolam	50 ¹				100
Nitrazepam	50 ¹		50		100
Nordiazepam	50 ¹		50		100
Oxazepam	50 ¹		50		100
Temazepam	50 ¹		50		100
LSD	0.1		0.1		1
Ethyl glucuronide (EtG)	100				

¹ après hydrolyse

7.3. Remarques concernant les analyses d'urine

Pour de nombreuses substances, les concentrations sont plus élevées dans l'urine que dans le sang, ce qui - avec la fonction de stockage de la vessie - est un avantage pour des fenêtres de détection plus longues. Cependant, comme seules les substances présentes dans le sang sont censées être pharmacologiquement actives, l'urine ne reflète pas nécessairement l'état actuel du patient. Dans l'ensemble, l'urine est la matrice préférée, par exemple pour le suivi de l'abstinence, mais pas pour l'évaluation d'une intoxication aiguë, où une substance peut déjà être éliminée du sang et être encore présente dans l'urine. En outre, les procédures d'analyse de l'urine doivent être

capables de détecter les métabolites des drogues, car la plupart des substances sont excrétées dans l'urine sous forme de métabolites. Pour certaines classes de substances, l'interprétation du profil des métabolites nécessite une attention particulière, car plusieurs composés parents ont des métabolites identiques ou similaires.

7.4 Remarques concernant les autres matrices

Pour les autres matrices (par exemple le sang), une plateforme de dépistage chromatographique basée sur la GC-MS ou la LC-MS est la plateforme analytique préférée.

8. Interprétation des Résultats

Les résultats des analyses doivent être interprétés en prenant compte des considérations analytiques, toxicologiques et médicales. Ce faisant, les facteurs pharmacocinétiques, de même que la signification et les conséquences des résultats, doivent être pris en compte.

8.1 Etapes de l'interprétation

8.1.1 Interprétation analytique (Experts du laboratoire)

- Vérification et interprétation des résultats en tenant compte des événements pré-analytiques, des données d'assurance qualité, des outliers et des spécifications de la plateforme analytique (sensibilité, spécificité, seuil, réactivité croisée, etc.).

8.1.2 Interprétation toxicologique (Experts du laboratoire)

- La dose, la fréquence de consommation, la voie d'application, les interactions, la variabilité interindividuelle, la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacogénétique et la plausibilité sont prises en compte.

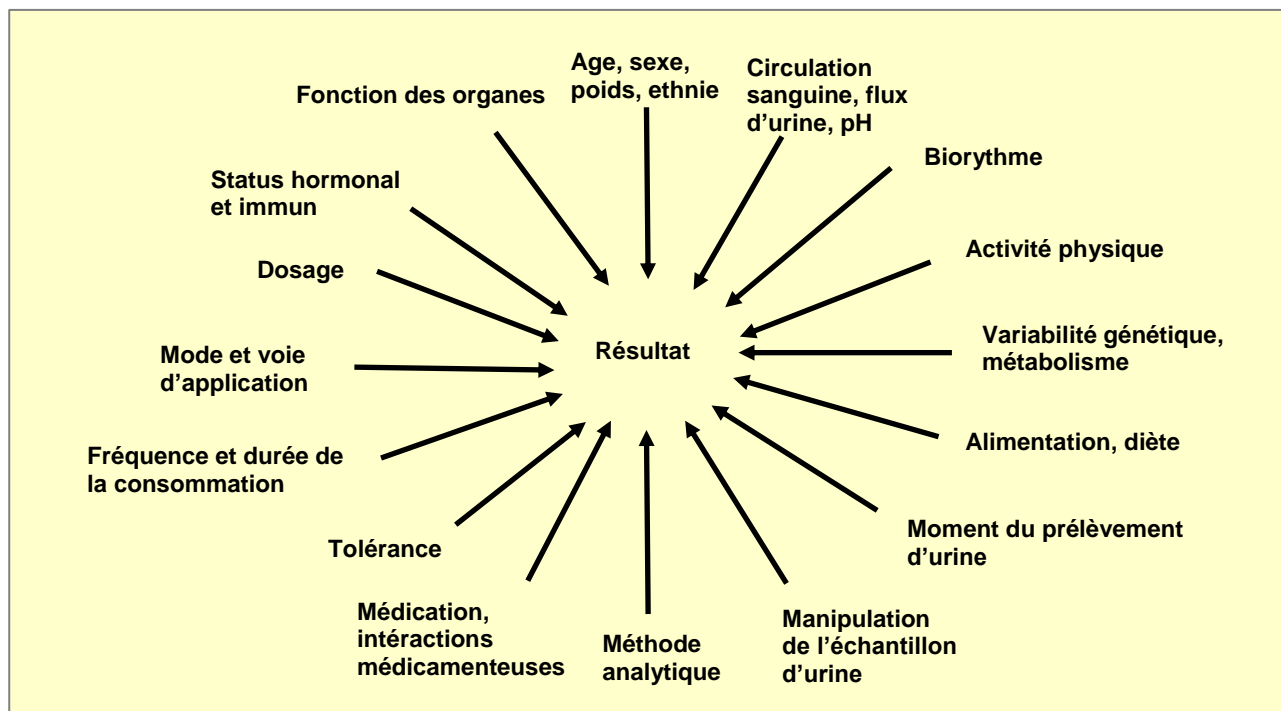
8.1.3 Interprétation médicale (Client, Médecin praticien, Experts du laboratoire)

- Prise en compte des antécédents médicaux du patient, par exemple, toute condition préexistante (fonction des organes, déficience enzymatique, troubles métaboliques, âge).
- Preuve de l'influence de la drogue au moment du prélèvement de l'échantillon d'urine.
- Ordonnance du médecin ? Automédication ? Alimentation ?
- Contrôle de plausibilité.

8.2 Facteurs interférant sur la pharmacocinétique et le résultat de l'analyse

La figure 2 montre les facteurs exogènes et endogènes qui influencent la pharmacocinétique, le métabolisme, ainsi que la procédure d'analyse et, finalement, le résultat de l'analyse.

Figure 2: Facteurs influençant la pharmacocinétique et le résultat de l'analyse



8.3 Signification d'un résultat

8.3.1 Questions à se poser lors de l'interprétation d'un résultat

Résultat négatif :

- N'y a-t-il pas eu de consommation à ce jour ?
- N'y a-t-il pas eu de nouvelle consommation, ou y a-t-il eu seulement une consommation occasionnelle ?
- Pas de consommation en raison d'un test annoncé ?
- Falsification de l'échantillon d'urine ?

Résultat positif :

- Nécessité d'une confirmation par des méthodes chromatographiques ?
- Consommation chronique ou occasionnelle ?
- Inhalation passive (cannabis, cocaïne) ?
- Réactions croisées avec des médicaments ou des aliments ?

8.3.2 Réponses

Le test immunochimique est négatif, ce qui signifie que les drogues d'abus sélectionnées et/ou leurs métabolites ne sont pas détectées avec la méthode appliquée :

- L'individu ne consomme pas de drogues d'abus détectables avec la méthode utilisée.
- Il est possible que l'individu consomme des drogues d'abus qui ne sont pas détectables.
Explications possibles :
 - Les concentrations de la drogue d'abus et/ou de ses métabolites sont trop faibles
 - Fréquence de consommation trop faible
 - Mauvais moment pour le prélèvement

- Manipulation de l'échantillon d'urine ou consommation d'une quantité excessive de liquide (par exemple, dilution de l'urine)
- La procédure d'analyse n'a pas été réalisée correctement :
 - Mélange d'échantillons
 - Méthode pas assez sensible
 - Mauvais réactif
 - Méthode d'analyse défectueuse
 - Mauvais test demandé

Le test immunochimique est positif, ce qui signifie que les drogues d'abus sélectionnées et/ou leurs métabolites sont détectables avec les méthodes appliquées :

- Il est possible que l'individu consomme des drogues d'abus détectables avec la méthode utilisée.
- Il est possible que l'individu consomme une autre substance présentant une réaction croisée avec la méthode utilisée.

Étapes suivantes :

- Confirmation des résultats positifs avec une méthode chromatographique
- La procédure d'analyse n'a pas été réalisée correctement
 - Mélange d'échantillons

Test immunochimique positif - Analyse de confirmation positive :

- Preuve d'une consommation minimale ponctuelle de drogue.
- La preuve d'une consommation chronique de drogue n'est possible qu'en cas de suivi à long terme (prélèvements multiples et résultats positifs répétés).

Test immunochimique positif - Analyse de confirmation négative :

- Le résultat du test immunochimique est dû à d'autres constituants de l'échantillon et constitue donc un faux positif.
- La concentration de chaque composé individuel est inférieure à la limite d'identification de la méthode de confirmation, mais la somme de tous les métabolites génère un résultat positif dans le test immunochimique.

Test immunochimique négatif - Analyse de confirmation positive :

- La concentration de la drogue d'abus établie par l'analyse de confirmation est inférieure au niveau seuil du test immunochimique correspondant.
- Le résultat du test immunochimique est faussé par d'autres constituants de l'échantillon et constitue donc un faux négatif.
- L'analyse de confirmation n'a pas été effectuée correctement ; l'analyse doit être répétée.

8.4 Implications du résultat

Les résultats obtenus par les analyses peuvent avoir des implications juridiques, financières, sociales et médicales. Chaque individu a le droit d'être correctement testé :

- La qualité de l'analyse et la fiabilité du résultat sont essentielles non seulement dans les analyses médico-légales mais aussi dans les domaines cliniques et socio-médicaux.
- L'interprétation critique du résultat par le laboratoire d'analyse doit être incluse et le respect des processus de l'assurance qualité doit être garanti.

9. Assurance qualité dans le dépistage de drogues d'abus

Tout laboratoire effectuant des tests de dépistage de drogues, qu'il s'agisse de tests simples ou de tests plus complexes (tels que les plateformes d'analyse chromatographique), doit respecter des normes de qualité minimales. Bien que l'accréditation formelle ne soit pas obligatoire, elle est fortement recommandée pour les laboratoires effectuant des tests non simples. Les normes applicables correspondantes sont les normes ISO 15189 et ISO 17025. L'application de règles d'assurance qualité appropriées permet de s'assurer que les méthodes d'analyse sont validées ou

vérifiées de manière robuste, que les paramètres et critères de qualité sont définis et respectés, et que l'ensemble du processus entre le prélèvement des échantillons et la transmission des résultats est sous contrôle.

Typiquement, un certain nombre de spécifications doivent être documentées afin de décrire la performance d'un test. Celles-ci comprennent une limite inférieure de détection ou de quantification, une plage de linéarité, le coefficient de variation de la méthode à une concentration donnée. L'exactitude et la précision peuvent être évaluées et suivies à l'aide de contrôles de qualité internes pour chaque série de mesures et en soumettant la méthode d'analyse à des contrôles de qualité externes fournis par des fournisseurs de programmes de contrôle de qualité externe spécialisés (tableaux 7 et 8). Pour un certain nombre de tests, des critères spécifiques sont définis par les directives de la QUALAB [<https://www.qualab.swiss/fr/Directives-actuelles.htm> et <https://www.qualab.swiss/fr/CONTR-LE-DE-QUALIT-EXTERNE.htm>]. Ceux-ci doivent être obligatoirement respectés pour les tests correspondants, afin qu'ils puissent être remboursés par les assurances maladie.

9.1 Termes métrologiques pour la vérification et la validation de procédures de dépistage

Dans le processus de mise en œuvre d'un test, un certain nombre de mesures doivent être effectuées et qualifiées. Les critères d'acceptation d'un test doivent être documentés et appliqués.

Il existe des directives qui aident dans ce processus. Parmi celles qui sont recommandées figurent les directives du GTFCh, du CLSI et de la FDA. Toutes utilisent des termes de métrologie spécifiques qui doivent être compris. L'annexe 1 dresse une liste de ces termes, qui s'appuie sur le Vocabulaire international des termes fondamentaux et généraux de métrologie [JCGM 200:2012], les Directives pour la validation des procédures d'essais physico-chimiques et pour la détermination de l'incertitude de mesure [JCGM 100:2008], et les Directives et recommandations du GTFCh [www.gtfch.ch ; Peters 2007].

Guidelines exist that help in that process. Recommended ones include the guidelines of GTFCh, CLSI and FDA. All of them use specific metrology terms that need to be understood. Appendix 1 assembles a list of such terms, which relies on the International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology [JCGM 200:2012], the Guidelines for the Validation of Physicochemical Testing Procedures and for the Determination of Measurement Uncertainty [JCGM 100:2008], and the Guidelines and Recommendations of the GTFCh [www.gtfch.ch; Peters 2007].

9.2 Contrôle de qualité

Chaque laboratoire d'essais doit garantir la qualité des analyses effectuées sous sa responsabilité. Par conséquent, des mesures particulières doivent être prises pour répondre aux exigences.

D'une manière générale, les instruments utilisés pour les analyses de laboratoire doivent faire l'objet d'une maintenance régulière et être maintenus en permanence en bon état de fonctionnement. Les instructions d'utilisation des fabricants doivent être respectées. En outre, les laboratoires doivent garantir que leurs analyses sont effectuées selon l'état actuel de l'art et reconnu de la technique d'analyse.

En termes de contrôles de qualité, le laboratoire d'analyses doit établir des procédures pour vérifier les résultats attendus au moyen de contrôles de qualité internes et pour comparer ses résultats avec ceux d'autres laboratoires au moyen de contrôles de qualité externes.

9.2.1 Contrôle de qualité interne

Selon les directives de la QUALAB, un contrôle de qualité interne doit être effectué régulièrement pour toutes les analyses des laboratoires d'analyses médicales qui figurent sur la liste fédérale des analyses ou qui peuvent être facturées dans le cadre d'une indemnité forfaitaire par cas conformément à la LAMal.

Les échantillons de contrôle doivent être analysés dans le cadre du contrôle de qualité interne. Ils doivent être analysés avec les mêmes réactifs et instruments que ceux utilisés pour analyser les échantillons des patients.

9.2.2 Contrôle de qualité externe

Selon les directives de la QUALAB, tous les laboratoires remboursés par les assurances maladie doivent participer à des programmes de contrôle de qualité externe. Comme les tests immunologiques de dépistage des drogues font partie de la liste des contrôles de qualité externes obligatoires, les laboratoires d'analyses doivent participer au programme d'un fournisseur suisse de contrôles de qualité externes. Pour les analyses de confirmation et de dépistage chromatographique, il est fortement recommandé de participer au programme d'un fournisseur international de contrôles de qualité externes.

Nous recommandons également aux laboratoires d'analyses qui ne sont pas remboursés par les assurances maladie de participer à un programme de contrôle de qualité externe.

Tableau 7: Le SCDAT recommande les valeurs seuils suivantes pour les contrôles de qualité externes obligatoires dans l'urine

Cannabis	50 µg/L	en ce qui concerne le THC-COOH
Cocaïne (métabolite)	300 µg/L	en ce qui concerne la benzoylecgonine
Barbituriques	300 µg/L	en ce qui concerne le sécobarbital
Benzodiazépines	100 µg/L	en ce qui concerne le nordiazépam
Amphétamines	1000 µg/L	en ce qui concerne l'amphétamine ou la méthamphétamine
Opiacés	300 µg/L	en ce qui concerne la morphine
Méthadone	300 µg/L	en ce qui concerne la méthadone
EDDP	300 µg/L	en ce qui concerne l'EDDP

9.2.3 Fournisseurs de programmes de contrôles de qualité externes relevant pour les drogues d'abus

Le tableau 8 contient une liste non exhaustive d'institutions nationales et internationales fournissant des programmes de contrôle de qualité externes.

Tableau 8: Fournisseurs de programmes de contrôles de qualité externes

Pays	Adresse	Hyperlien	Reconnaissance QUALAB pour le dépistage de drogues d'abus
Suisse	CSCQ Centre Suisse de Contrôle de Qualité Chemin du Petit-Bel-Air 2 CH - 1225 Chêne-Bourg	http://www.cscq.ch	Centre suisse pour le contrôle de qualité externe
Suisse	MQ Verein für medizinische Qualitätskontrolle c/o Institut für klinische Chemie Universitätsspital Zürich CH - 8091 Zürich	http://www.mqzh.ch	Centre suisse pour le contrôle de qualité externe
Royaume Uni de Grande Bretagne	UK NEQAS UK NEQAS Central Office Northern General Hospital Herries Road Sheffield, S5 7AU UK	https://ukneqas.org.uk/	Non applicable pour les contrôles obligatoires
Allemagne	Arvecon GmbH Kiefernweg 4 D-69190 Walldorf	http://www.pts-gtfch.de	Non applicable pour les contrôles obligatoires
Allemagne	INSTAND Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V. Uwierstrasse 20 D-40223 Düsseldorf	https://www.instand-ev.de	Non applicable pour les contrôles obligatoires
Allemagne	Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB) Friesdorfer Straße 153 53175 Bonn	https://www.rfb.bio	Non applicable pour les contrôles obligatoires
France	Centre Lyonnais pour la Promotion de la Biologie et du contrôle de Qualité (ProBioqual) 9 rue Professeur Florence F-69003 Lyon	http://www.probioqual.com	Non applicable pour les contrôles obligatoires
Les Pays-Bas	Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische Geneesmiddel-analyse en Toxicologie (KKGt) P.O. Bos 43100, NL - 2504 AC Den Haag	http://kkggt.nl	Non applicable pour les contrôles obligatoires
Etats Unis	American College of Pathologists (CAP) Laboratory Accreditation program 325 Waukegan Road, Northfield, IL 60093-2750 / USA	http://www.cap.org	Non applicable pour les contrôles obligatoires
Allemagne	LGC Standards GmbH Mercatorstrasse 51 46485 Wesel Germany	https://www.lgcstandards.com	Non applicable pour les contrôles obligatoires

10. Documentation : prescription, résultats et rapport, archivage

La documentation sert à assurer la transmission des informations et leur traçabilité tout en maintenant la sécurité et la confidentialité. Les systèmes électroniques de stockage de données sont équivalents aux supports écrits pour la transmission d'informations et l'archivage.

10.1 Prescription d'une analyse

Le laboratoire prestataire doit fournir un catalogue qui indique les analyses réalisées, les conditions préanalytiques (modalités de prescription, matériel à prélever, conditions de prélèvement, conservation de l'échantillon, transport) ainsi que les informations pertinentes concernant l'analyse (méthodologie) et les aspects postanalytiques (rendu des résultats, tarification).

La prescription d'une analyse est réalisée en utilisant le formulaire fourni par le laboratoire prestataire. La prescription doit clairement indiquer les analyses à réaliser. La prescription peut être sous forme papier ou électronique. Le(s) échantillon(s) doi(ven)t être identifiable(s) et pouvoir être relié(s) sans ambiguïté à la prescription. La prescription doit inclure les informations suivantes :

10.1.1 Identification précise d'une prescription

- Nom et coordonnées du demandeur (personne/institution réalisant la prescription)
- Date de la prescription¹ ou date de réception
- Indication du laboratoire prestataire (si la prescription n'est pas faite en utilisant le formulaire du laboratoire prestataire)¹.

10.1.2 Justification de la demande et/ou informations cliniques²

La liste ci-dessous n'est pas exhaustive. Elle fournit des exemples d'informations qui peuvent être utiles pour le traitement analytique et/ou postanalytique de l'échantillon.

- Empoisonnement
- Traitement de substitution ou prise en charge d'un état de manque
- Facteurs physiologiques (p. ex., grossesse, insuffisance hépatique ou rénale)
- Particularités biologiques (p. ex., profil pharmacogénétique)
- Médicaments, drogues d'abus ou autres substance d'intérêt prescrites et/ou consommées
- Autres informations cliniques (p. ex., état clinique du patient, dialyse, allergies).

10.1.3 Données relatives à l'échantillon¹

- Date et heure de prélèvement
- Matériel prélevé
- Récipient utilisé
- Mesures particulières (urgence).

10.1.4 Données relatives au donneur

- Identité précise (nom, prénom, date de naissance ou code¹)
- Adresse²
- Code d'identification attribué par le prescripteur²
- Sexe²
- Poids et taille².

¹ information requise

² information facultative

10.1.5 Analyses prescrites

- Désignation correcte de la substance ou du groupe de substances à analyser¹
- Informations complémentaires, p. ex., analyse de confirmation².

Le laboratoire prestataire contrôle le contenu de la prescription, ce qui comprend le formulaire de demande et les échantillons associés. Le laboratoire prestataire doit avoir une procédure pour gérer les non-conformités (i.e. identifier et documenter l'information manquante ou non-conforme, contacter le prescripteur pour compléter la demande ou corriger la non-conformité observée, décider quant à la réalisation ou non de l'analyse).

10.2 Rapport et résultats

Le laboratoire prestataire doit s'assurer que le rapport contient les informations nécessaires et pertinentes pour communiquer et accompagner les résultats. Cela comprend :

- les commentaires relatifs aux caractéristiques de l'échantillon pouvant influencer sur la qualité des résultats,
- les commentaires relatifs aux caractéristiques de l'échantillon et/ou de la prescription conduisant au rejet de l'échantillon,
- les résultats critiques,
- si applicable, les commentaires relatifs à l'interprétation des résultats : vérification/ré-analyse, commentaire sur un changement récent méthode, etc.

Le rapport doit contenir les données et métadonnées suivantes :

10.2.1 Matériel¹

- Type d'échantillon¹
- Description de l'échantillon avant et après l'analyse².

10.2.2 Résultats

Dans tous les cas, pour toutes les analyses demandées :

- Nom de la substance ou du groupe de substances analysée(s)¹
- Identification de toutes les analyses réalisées par un sous-traitant¹
- Méthode analytique (dans le rapport ou par référence à une source externe, telle qu'un vademecum ou un catalogue d'analyses)¹
- Valeurs quantitatives avec les unités; résultats qualitatifs avec une interprétation univoque¹
- Intervalles de référence ou valeurs seuils (limites de décision)²
- Commentaires relatifs à l'interprétation, si applicable²
- Informations relatives à la qualité de l'échantillon et aux potentielles réserves à appliquer pour tout échantillon présentant une altération qui peut influencer le résultat (matériel différent de celui préférentiellement utilisé/spécifié, volume inadéquat, problème de conservation, échantillon lipémique, hémolysé, ictérique, ...) ¹

De plus, en cas de détection par une méthode immunochimique :

- Interprétation : indication univoque de la positivité ou de la négativité du test¹
- Nom de la substance de référence²
- Seuil décisionnel pour la substance de référence²
- Information sur les substances recherchées mais non détectées dans le cas où la liste des substances recherchées n'est pas explicite¹
- Information sur les substances détectées mais non mentionnées dans la prescription² (ou ressource externe listant tous les analytes recherchés dans le cas de groupes de substances).

D'autre part, dans le cas d'analyses de confirmation (méthodes chromatographiques) :

- Limites de détection², information sur les limites de la méthode²

¹ information requise

² information facultative

10.2.3 Données administratives

- Identification du patient
- Identification du prescripteur
- Date de collecte de l'échantillon et/ou de réception de la prescription¹
- Date du rapport (date de diffusion)¹
- Date de l'analyse²
- Signature de la personne responsable de la diffusion du rapport (format électronique possible)¹
- Mode de transmission du rapport (par ex., téléphone, fax, email, dossier patient informatisé)²
- Information sur d'éventuelles copies¹
- Référence à la facturation
- Identification et adresse du laboratoire prestataire (adresse pour des questions)¹
- Indication de l'état du rapport si intermédiaire ou partiel¹

10.3 Archivage

Le laboratoire prestataire doit avoir une procédure documentée pour identifier, collecter, indexer, garantir l'accès, mettre à jour, modifier et éliminer tous les documents relatifs à une prescription. Cela inclut les étapes pré-analytiques, analytiques et post-analytiques, ainsi que le rapport.

En particulier, toutes les données listées dans les sections 11.1 et 11.2 doivent être archivées par le laboratoire prestataire.

Les données (formulaire de prescription, extraits du manuel qualité, protocoles analytiques, données brutes, contrôles de qualité, calibrations, rapports) doivent être archivées de façon à ce qu'il soit possible d'en obtenir une copie en tout temps pendant la période de conservation définie par la QUALAB.

10.3.1 Durée de conservation des données

Les données de laboratoire de nature exclusivement clinique doivent être gardées au minimum 5 ans (sauf indication particulière). Les règles en matière de protection des données et les instructions de la QUALAB s'appliquent également.

11. Aspects légaux, confidentialité des données

Les prérequis généraux sont :

- La personne à l'origine de la demande d'analyse de drogues d'abus doit être clairement identifiable.
- La légitimité du demandeur à prescrire une analyse de drogues d'abus doit être connue.
- Le laboratoire réalisant les analyses de drogues d'abus doit posséder les qualifications et les autorisations requises.
- La traçabilité des résultats doit être garantie.
- La qualité des résultats doit pouvoir être démontrée.
- Les résultats ne doivent être transmis qu'à la personne ayant prescrit l'analyse.

11.1 Protection des données

La confidentialité des données (données brutes et résultats d'analyse, données patient) doit être garantie selon les termes de la loi fédérale sur la protection des données (LPD) et de la loi fédérale sur l'assurance-maladie (LAMal).

De manière générale, les lois et normes suivantes doivent être prises en considération :

- Secret médical en accord avec la LAMal,
- Protection des données en accord avec la LPD (loi sur la protection des données).

¹ information requise

² information facultative

11.2 Confidentialité de résultats positifs non sollicités

En accord avec l'Article 10 de la " Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine - 4 avril 1997 [Conseil Européen 1997]", chaque être humain possède un droit à l'information concernant tous les détails collectés relatifs à sa santé. Tous les résultats demandés doivent être transmis à la personne ou, le cas échéant, à l'agence, personne, ou organisme désigné par le législateur. En agissant ainsi, veuillez noter que l'intérêt et le bien-être de l'individu priment sur l'intérêt de la société ou de la science. Tous les résultats, même ceux non inclus dans la demande, doivent être traités confidentiellement.

12. Pharmacocinétique, détectabilité

La détectabilité des stupéfiants dépend de divers facteurs tels que la quantité de substance ingérée, la voie d'administration, la co-ingestion d'autres drogues, les caractéristiques génétiques et phénotypiques de l'individu, les habitudes de consommation. La détectabilité est aussi influencée par la sensibilité de la méthode de détection et le seuil de positivité choisi. Les fenêtres de détection indiquées ici pour les stupéfiants doivent donc être considérées comme des estimations.

Tableau 9: Composés présentés dans ce chapitre

Substances	Composés avec des données sur la détectabilité
Ethanol	éthanol éthylglucuronide (EtG) phosphatidyléthanol (PEth)
Cannabis	Δ 9-tétrahydrocannabinol (THC) 11-hydroxy- Δ 9-tétrahydro-cannabinol (11-OH-THC) 11-nor-9-carboxy- Δ 9-tétrahydro-cannabinol (THC-COOH)
Cocaïne	cocaïne benzoylecgonine ecgonine méthyl ester
Opiacés	héroïne 6-acétylmorphine (6-MAM) morphine codéine
Méthadone	méthadone EDDP
Oxycodone	oxycodone noroxycodone oxymorphone noroxymorphone
Fentanyl	fentanyl norfentanyl
Benzodiazépines	
Gamma-Hydroxybutyrate (GHB)	GHB
Prégabaline	prégabaline
Kétamine	kétamine norkétamine
Acide Lysergique Diéthylamide (LSD)	LSD 2-oxo-3-hydroxy-LSD
Psilocybine	psilocine
Amphétamine	amphétamine
Méthamphétamine	méthamphétamine amphétamine

Méthylènedioxyamphétamine (MDMA)	MDMA méthylènedioxyamphétamine (MDA) 4-hydroxy-3-méthoxy-méthamphétamine (HMMA)
Méthylphénidate	méthylphénidate
Cathinones synthétiques	méphédronne
Cannabinoïdes synthétiques	JWH-018
Pipérazines	N-Benzylpipérazine (BZP) 3'-hydroxy-BZP 4'-hydroxy-BZP 1-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazine (TFMPP) 4-hydroxy-TFMPP

12.1 Ethanol (alcool)

Pharmacocinétique : l'absorption de l'éthanol par le tractus gastro-intestinal est rapide avec un pic de concentration sanguine atteint entre 30 et 90 minutes après l'ingestion quand l'estomac est vide. En présence d'aliments, l'efficacité et la vitesse d'absorption sont toutes les deux diminuées. Le pic de concentration sanguine peut alors être réduit jusqu'à 70%. L'éthanol est principalement métabolisé par la voie de l'alcool déshydrogénase en acétaldéhyde et en acide acétique. Des voies de métabolisation non oxydatives mineures conduisent à la production de divers produits conjugués : éthylglucuronide (EtG), éthylsulfate, éthylesters d'acides gras libres (free fatty acids ethyl esters, FAAEs), phosphatidyléthanol (PEth).

$T_{1/2}^*$: éthanol : 2-14 h.

La vitesse d'élimination peut varier entre les individus d'un facteur 3 environ (0.1 à 0.3 g/L/h) en fonction de différents facteurs, tels que les caractéristiques génétiques et les habitudes de consommation [Winek 1984; Jones 2011].

* Définie comme la demi-vie d'élimination dans la suite du document

Délectabilité : Ethanol dans le sang: quelques heures. La concentration sanguine d'éthanol, mesurée par des méthodes enzymatiques automatisées ou par chromatographie gazeuse, est le principal marqueur de l'intoxication alcoolique dans un contexte clinique. Les méthodes de mesure dans l'air expiré sont principalement utilisées pour les contrôles routiers.

EtG, FAAEs, PEth sont des marqueurs directs de la consommation d'éthanol qui sont utilisés pour détecter l'abus d'alcool ou contrôler l'abstinence en addictologie et en médecine légale. EtG : jusqu'à 1 jour dans le sang, jusqu'à 4 jours dans l'urine, jusqu'à 6 mois dans les cheveux ; PEth : 2 à 4 semaines dans le sang [Angulo Aguilar A 2019].

12.2 Cannabis

Pharmacocinétique : le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) est la principale substance psychoactive du cannabis. L'oxydation sur le C-11 conduit à la formation de 11-hydroxy- Δ^9 -tétrahydro-cannabinol (11-OH-THC, métabolite actif) et de 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -tétrahydro-cannabinol (THC-COOH, métabolite inactif) qui sont principalement excrétés sous forme de glucuronides. De plus, des conjugués d'acides gras persistent très longtemps dans l'organisme. Environ un tiers de la dose de THC absorbée est excrétée dans l'urine et deux tiers dans les selles [Huestis 1999; Iversen 2000; McGilveray 2005; Musshoff 2006].

La $T_{1/2}$ du THC et de ses métabolites est difficile à déterminer car les valeurs indiquées dans la littérature sont variables [Verstraete 2004; Musshoff 2006; Baselt 2017]. Les informations données ici sont donc des estimations : THC : 20-36 h, 11-OH-THC : 12-36 h, THC-COOH : 25-55 h. Pour des consommateurs réguliers, une $T_{1/2}$ jusqu'à 13 jours a été décrite à la fois pour le THC et le THC-COOH.

Délectabilité : Le THC-COOH est le principal marqueur urinaire de la consommation de cannabis. Il s'agit du composé détecté par les tests immunologiques de criblage. Sa délectabilité est très variable :

- administration unique (fumeur) : en moyenne 30 h, jusqu'à 4 jours;
- administration unique (voie orale) : jusqu'à 6 jours;
- consommation occasionnelle (une à deux fois par semaine) : jusqu'à 30 jours;
- consommation régulière : jusqu'à 3 mois.

Dans le sang, le THC-COOH est détectable 12 à 48 h chez un consommateur occasionnel et jusqu'à un mois chez un consommateur chronique. La durée de détection du THC-COOH peut être expliquée par une cinétique multi-compartimentale, une distribution et une élimination multiphasiques et par la forte affinité des dérivés du THC pour les tissus adipeux.

Le THC et le 11-OH-THC doivent être ciblés, au lieu du THC-COOH, pour détecter une consommation de cannabis récente [Manno 2001; Brenneisen 2010]. La fenêtre de détection du 11-OH-THC est plus courte que celle du THC, sauf en cas de d'ingestion par voie orale.

Délectabilité du THC pour une consommation occasionnelle [Niedbala 2001] :

- dans le sang : 3 - 12 h;
- dans la salive : 8 - 16 h.

Les consommateurs chroniques présentent des fenêtres de détection plus larges [Karschner 2009] : dans le sang, THC jusqu'à 12 jours et 11-OH-THC jusqu'à 3 jours.

12.3 Cocaine

Pharmacocinétique : les principaux métabolites de la cocaïne sont la benzoylecgonine et l'ecgonine méthyl ester (méthylecgonine). Ils sont formés par hydrolyse enzymatique (pseudo-cholinestérase) ou spontanée. L'anhydroecgonine méthylester est un marqueur spécifique de la consommation de "crack", tandis que le cocaéthylène est détecté lors de la prise concomitante d'alcool.

$T_{1/2}$: cocaïne : 0.5-1.5 h (jusqu'à 4h chez des consommateurs chroniques);
benzoylecgonine : 3.5-8 h; ecgoninéméthylester : 3.5-6 h.

Délectabilité :

Urine :

- cocaïne : jusqu'à 12 h (administration unique);
- benzoylecgonine : 1 - 3 jours (administration unique), jusqu'à 3 semaines (consommateur chronique);
- ecgonine méthyl ester : 24 - 48 h (administration unique).

Sang :

- cocaïne : 4 - 12 h (administration unique);
- benzoylecgonine : 1 - 2 jours (administration unique), jusqu'à 8 jours (consommateur chronique).

Salive :

- cocaïne : 5 - 12 h (administration unique);
- benzoylecgonine : 12 - 24 h (administration unique), jusqu'à 10 jours (consommateur chronique)

[Verstraete 2004; Baselt 2017].

12.4 Opiacés

Pharmacocinétique : l'héroïne (diacétylmorphine) est métabolisée par des estérases en 6-acétylmorphine (6-MAM) puis en morphine. La morphine est principalement excrétée sous forme de 3-O- et 6-O-glucuronide. Une voie de métabolisation mineure conduit à la production de normorphine et d'hydromorphone.

La codéine est métabolisée en morphine par la voie du CYP2D6. Le taux de conversion de la codéine en morphine est donc influencé par le génotype du

CYP2D6. Deux autres voies de métabolisation importantes sont la formation de norcodéine par la voie du CYP3A4 et la glucurono-conjugaison en codéine-6-glucuronide. Une voie mineure mène à la production d'hydrocodone qui est elle-même transformée en norhydrocodone, hydromorphone, et dihydrocodéine [Cervinski 2019].

T_{1/2} : héroïne : 2-7 min; 6-acétylmorphine : 6-25 min; morphine : 2-3 h; codéine : 1.5-3.5 h.

Délectabilité :

Urine :

- 6-acétylmorphine : 2 - 4.5 h (administration unique), jusqu'à 35 h (consommateur chronique);
- morphine : 10 - 55 h (administration unique), jusqu'à 11 jours (consommateur chronique);
- codéine : jusqu'à 30h (administration unique).

Sang :

- héroïne : < 10 min (administration unique);
- 6-acétylmorphine : 1 - 2 h (administration unique);
- morphine : 12 - 24 h (administration unique), jusqu'à 5 jours (consommateur chronique);
- codéine : 6 - 16h (administration unique).

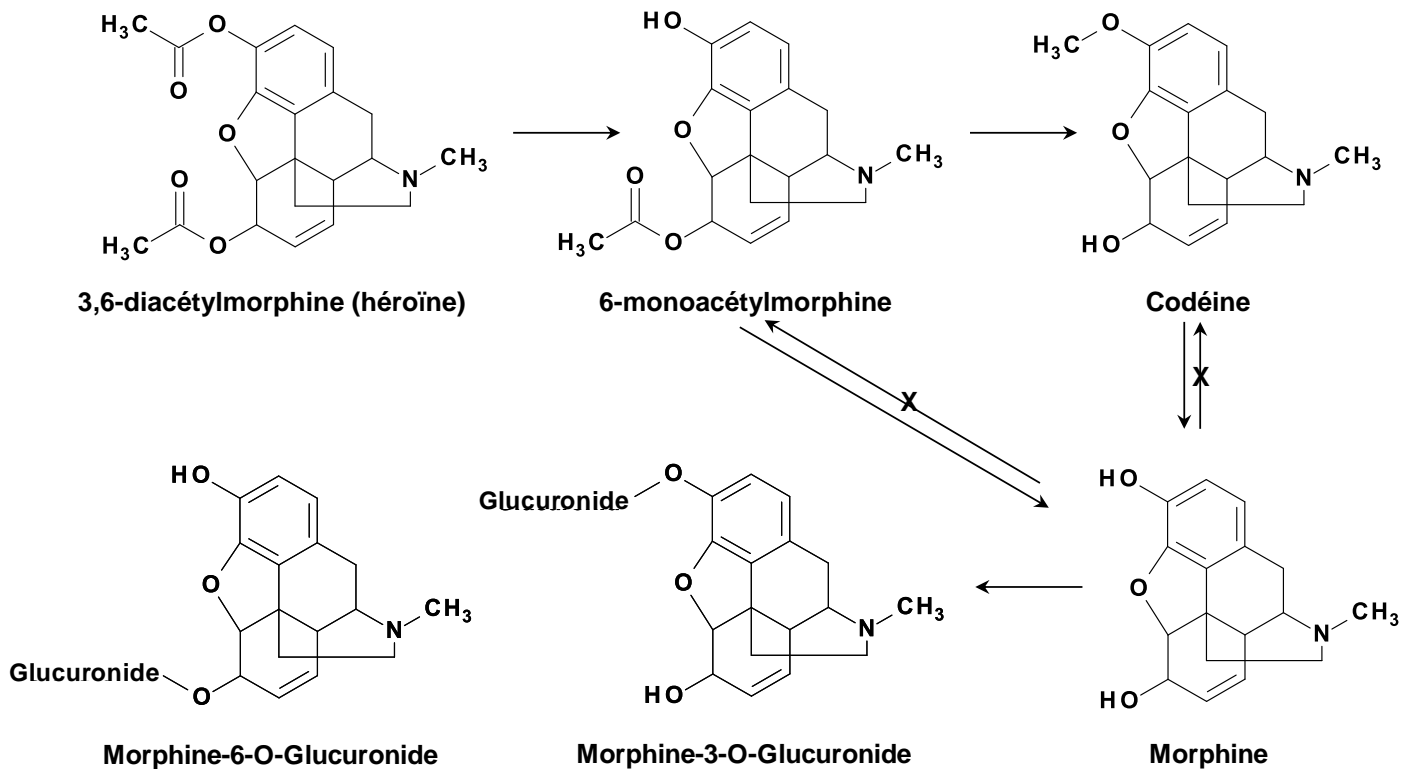
Salive :

- 6-acétylmorphine : < 1 h (administration unique);
 - morphine : 12 - 24 h (administration unique)
- [Verstraete 2004; Baselt 2017]

Différentiation des types de consommation : déterminer si un sujet a pris de l'héroïne ou un traitement médical contenant de la codéine peut être difficile puisque ces deux composés sont métabolisés en morphine. De plus, les préparations d'héroïne illicite contiennent comme impuretés de la codéine et de l'acétylcodéine qui est désacétylée pour produire de la codéine. Prouver la consommation d'héroïne est donc uniquement possible par la détection de son métabolite spécifique, la 6-acétylmorphine. Cependant, comme la demi-vie de la 6-acétylmorphine est courte, sa fenêtre de détection dans le sang est étroite. Dans le cas d'échantillons négatifs en 6-acétylmorphine, des auteurs ont proposé d'utiliser le ratio morphine/codéine ; un ratio morphine/codéine > 1 dans le plasma, le sérum ou le sang total étant indicatif de l'usage d'héroïne [Ceder 2001]. Néanmoins, la transformation de la codéine en morphine étant soumise à une grande variabilité interindividuelle, le ratio morphine/codéine doit être interprété avec précaution.

Traitement avec prescription d'héroïne : la consommation parallèle d'héroïne illicite ne peut être confirmée de manière fiable que par la détection d'un marqueur spécifique, la 6-acétylcodéine, qui est formée lors de la préparation d'héroïne à partir de l'opium brut [Staub 2001; Brenneisen 2002]. La présence d'alcaloïdes du pavot *Papaver somniferum*, comme la thébaïne, la noscapine et la papavérine, suggère l'usage d'héroïne illicite mais ne peut être considérée comme une preuve formelle [Trafkowski 2006].

Figure 3: Métabolisme de la diacétylmorphine (héroïne)



12.5 Méthadone

Pharmacocinétique : la méthadone est métabolisée par mono- et di-N-déméthylation suivi d'une cyclisation spontanée des métabolites en 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP) et 2-éthyl-5-méthyl-3,3-diphénylpyrroline (EMDP) qui sont eux-mêmes glucurono-conjugués. Le métabolite principal est l'EDDP [Baselt 2017].

$T_{1/2}$: méthadone : 15-55 h.

Déteçtabilité : Urine :

- méthadone : 1.5 - 3 jours,
- EDDP : 3 - 4 jours.

La recherche concomitante d'EDDP est recommandée pour le contrôle de la compliance dans les traitements de substitution car le métabolisme de la méthadone peut être fortement augmenté par interaction avec d'autres médicaments et chez les métaboliseurs rapides. Cela permet également de détecter les cas d'adultération du prélèvement urinaire par ajout de méthadone :

- méthadone et EDDP négatifs : pas de consommation de méthadone,
- méthadone et EDDP positifs : consommation de méthadone,
- méthadone négative, EDDP positif : consommation de méthadone (métaboliseur rapide, interaction médicamenteuse),
- méthadone positive, EDDP négatif : adultération par ajout de méthadone dans l'urine.

12.6 Oxycodone

Pharmacocinétique : la voie de métabolisation principale de l'oxycodone est N-déméthylation pour former la noroxycodone. Il y a également, dans un degré moindre, production d'oxymorphone par O-déméthylation. Ces deux métabolites sont ensuite transformés en noroxymorphone. Seuls 10% de la dose sont excrétés inchangés dans l'urine.

T_{1/2} : oxycodone : 3.2-5.6 h (formulation à libération immédiate), 4.5-8 h (formulation à libération contrôlée); noroxycodone : 5.8 h; oxymorphone : 8.8 h; noroxymorphone : 9 h [Cone 2015].

Délectabilité: Urine (administration unique) [Cone 2013] :

- oxycodone : 24 - 36 h,
- noroxycodone : 32 - 52 h,
- oxymorphone : jusqu'à 28 h,
- noroxymorphone : jusqu'à 36 h.

Sang (administration unique) :

- oxycodone : 12 - 14 h,
- noroxycodone : 10 - 32 h.

Salive (administration unique) [Cone 2015] :

- oxycodone : 14 - 36 h,
- noroxycodone : 8 - 24 h.

12.7 Fentanyl, analogues du fentanyl et autres opioïdes synthétiques

Pharmacocinétique : la voie principale de biotransformation du fentanyl est la N-désalkylation en norfentanyl, un métabolite inactif. D'autres voies mineures représentent moins de 1% du processus de métabolisation. Moins de 10% de la dose sont excrétés inchangés dans l'urine

Il existe plus de 30 analogues du fentanyl. Le sufentanyl (Sufenta®), l'alfentanyl (Rapifen®) et le rémifentanil (Ultiva®) sont utilisés en clinique. Les autres composés sont des drogues illicites. Toutes ces substances sont caractérisées par la puissance de leur action pharmacologique (carfentanyl : 10'000 fois la puissance de la morphine). Les principaux métabolites du sufentanyl sont le N-désalkylsufentanyl et le O-déméthylsufentanyl. Environ 80% d'une dose sont excrétés dans l'urine en 24h dont seulement 2% sous forme inchangée. Le carfentanyl est principalement métabolisé par N-désalkylation et monohydroxylation du cycle pipéridine.

Le U-47700 est un opioïde synthétique non apparenté au fentanyl. Il est principalement métabolisé en N-déméthyl-U-47700 et N,N-didéméthyl-U-47700.

T_{1/2} : fentanyl (très variable selon la voie d'administration) : IV : 2-4 h; transdermique : 13-22 h; spray nasal : 15-25 h, orale : 3-36 h (dose unique), 11-45 h (doses multiples); sufentanyl : IV : 2.7 h, sublingual : 7-12 h; carfentanyl : 5.7 h, norcarfentanyl : 11.8 h.

[Baselt 2017; Krotulski 2018; Jannetto 2019]

Délectabilité : Urine (administration unique) [Silverstein 1993] :

- fentanyl : 12 - 48 h;
- norfentanyl : 2 - 4 jours.

12.8 Benzodiazépines

Note : En parallèle des benzodiazépines établies utilisées en thérapeutique, plusieurs nouvelles benzodiazépines sont apparues en Europe ces dernières années. Elles sont vendues sur internet ou sur le marché des drogues illicites comme produits de remplacement des benzodiazépines prescrites ou comme contrefaçons de médicaments licites. Les molécules les plus fréquemment saisies en Europe en 2017 étaient l'étizolam, le clonazolam, le norfludiazépam, le diclazépam, le phénazépam [EMCDDA - EU Drug Markets Report 2019].

Pharmacocinétique : les voies de métabolisation des benzodiazépines varient selon la structure de la molécule considérée. Le chlordiazepoxide (Librax®, Limbitrol®, Libricol®), le clorazépate (Tranxilium®), le diazépam (Valium®), le kétazolam (Solatran®), le prazépam (Demetrin®), le témazépam (Normisom®) sont métabolisés en nordiazépam et/ou en oxazépam (Anxiolit®, Seresta®) par désalkylation, oxydation et hydroxylation. Les métabolites sont éliminés par les reins, principalement sous forme de glucuronides.

Le clonazépam (Rivotril®), le flunitrazépam (Rohypnol®), le nitrazépam (Mogadon®) sont métabolisés par réduction en dérivés 7-amino, N-acétylation, N-déméthylation, 3-hydroxylation et glucurono-conjugaison.

Le bromazépam (Lexotanil®) est métabolisé par 3-hydroxylation et clivage suivi d'une hydroxylation. Les métabolites hydroxylés sont conjugués à l'acide glucuronique.

Le clobazam (Urbanyl®) est principalement métabolisé en déméthylclobazam par N-déméthylation.

L'alprazolam (Xanax®) et le triazolam (Halcion®) sont métabolisés par 1- et 4-hydroxylation et conjugaison. L'alprazolam est aussi transformé en benzophénones par clivage.

Le flurazépam (Dalmadorm®) est métabolisé par oxydation, N-dééthylation et conjugaison. Le métabolite urinaire majoritaire est le conjugué du N-1-hydroxyéthylflurazépam.

Le midazolam (Dormicum®, Buccocalm®) est principalement métabolisé par le CYP3A4/5 en 1-hydroxymidazolam.

Le lorazépam (Temesta®, Sedazin®, Somnium®) et le lormetazépam (Noctamid®, Loramet®) sont principalement métabolisés par glucurono-conjugaison.

L'étizolam est fortement métabolisé par hydroxylation aux positions α - et 1'-. Les métabolites α -OH et 1'-OH sont ensuite conjugués.

T_{1/2} : 1-30 h (triazolam), 8-20 h (bromazépam), 10-30 h (flunitrazépam), 20-40 h (diazépam), 40-100 h (nordiazépam).

DéTECTABILITÉ: Plusieurs jours à plusieurs mois (suite à une consommation prolongée).

Figure 4: Métabolisme des 1,4-benzodiazépines

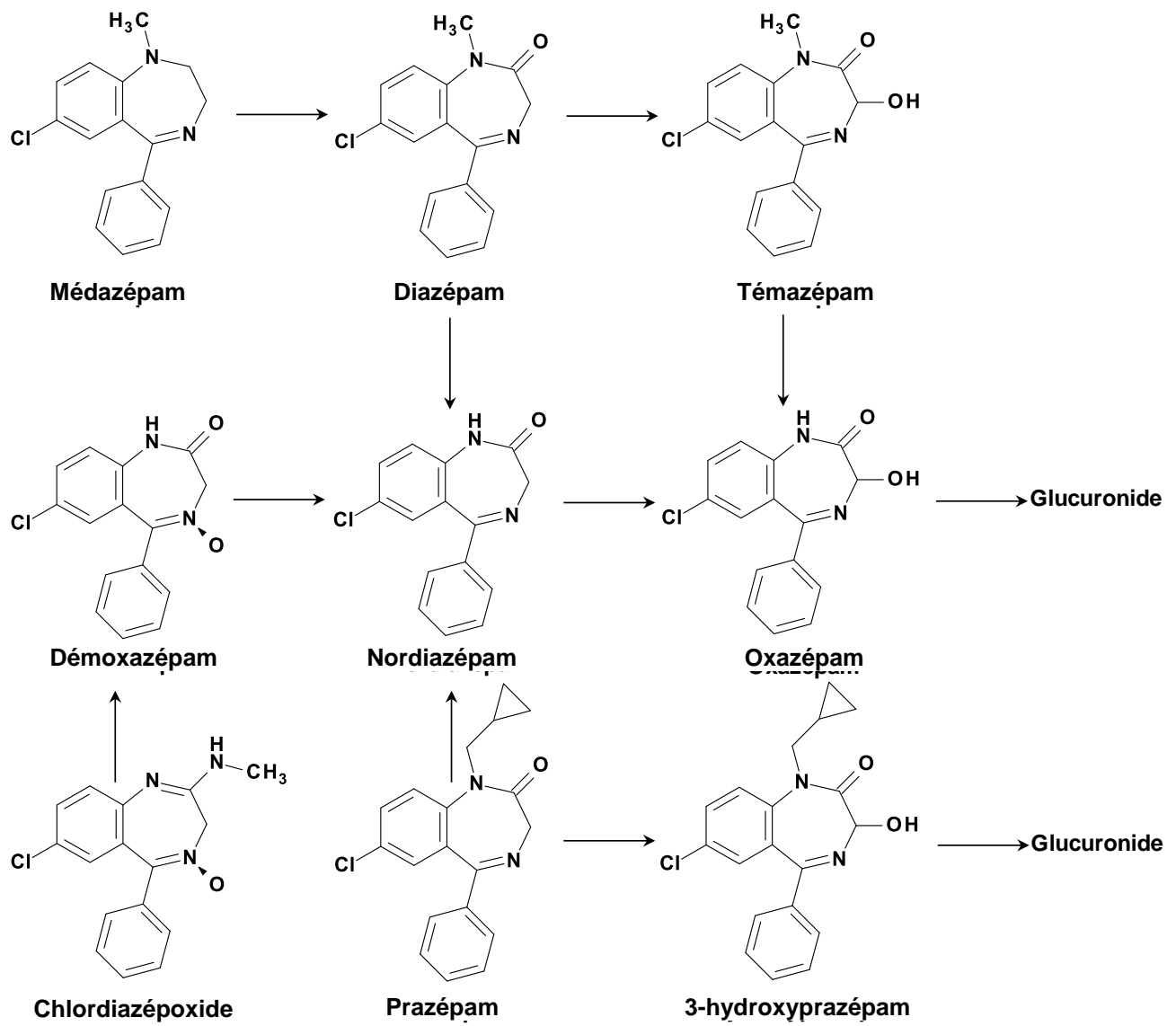


Figure 5: Métabolisme des 7-nitrobenzodiazépines

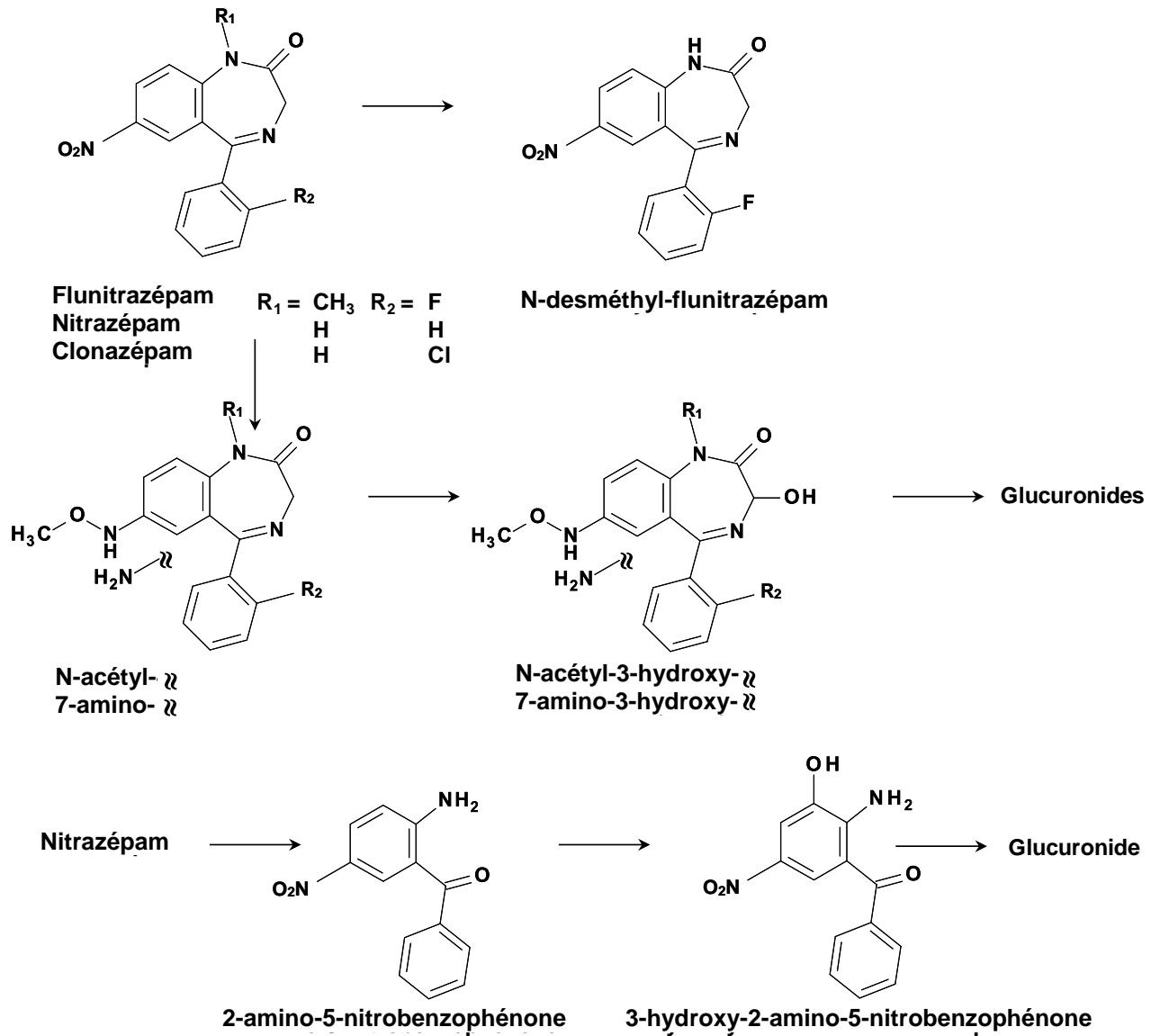
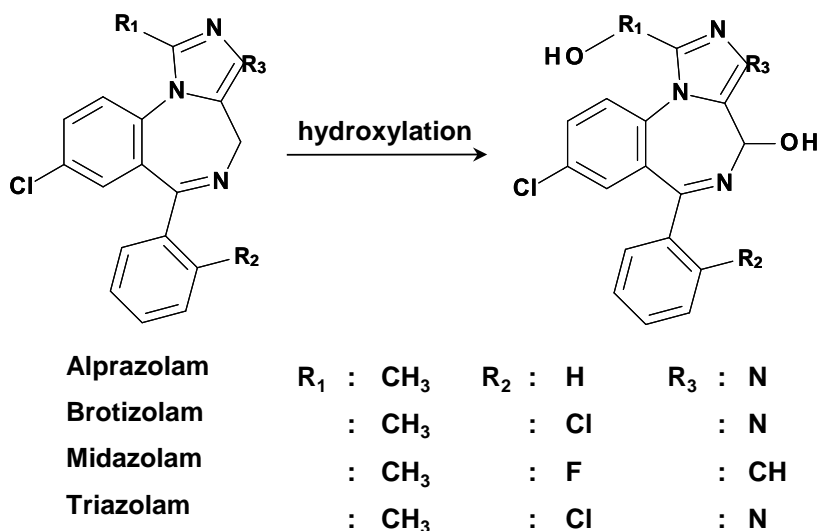


Figure 6: Métabolisme des triazolobenzodiazépines



12.9 Gamma-Hydroxybutyrate (GHB)

Pharmacocinétique : le GHB est métabolisé en succinate par la voie de l'alcool déshydrogénase. Moins de 2% d'une dose de GHB sont excrétés inchangés dans l'urine [Baselt 2017].

La gamma-butyrolactone (GBL) et le 1,4-butanediol (BD) sont des substances rapidement métabolisées en GHB après ingestion orale. Les effets psychoactifs de la GBL et du BD découlent de leur transformation en GHB. La gamma-valérolactone (GVL) est métabolisée en acide gamma-hydroxy-valérique (GHV, 4-méthyl-GHB).

T_{1/2} : GHB : 20-60 min.

Délectabilité : Urine:
- 6 - 12h
Note : la concentration de GHB endogène trouvée dans les urines de sujets sains varie entre 0.1 à 6.6 mg/L.
Sang :
- Jusqu'à 6 h
Salive :
- Jusqu'à 6 h
[Brenneisen 2004; Haller 2006; Baselt 2017]

12.10 Prégabaline

Pharmacocinétique : la prégabaline est majoritairement excrétée inchangée dans l'urine (90% de la dose). Le principal métabolite, la N-méthylprégabaline, représente moins de 1 % de la dose [Baselt 2017].

T_{1/2} : prégabaline 4.6-6.8 h [Bockbrader 2010].

Délectabilité : Urine (administration unique) [Spigset 2013] :
- prégabaline : 2.5 - 4 jours;
Sang (administration unique) [Bockbrader 2010] :
- prégabaline : 36 - 48 h.

12.11 Kétamine

Pharmacocinétique : la kétamine est métabolisée dans le foie par N-déméthylation en norkétamine puis par hydroxylation en déhydronorkétamine et conjugaison. La norkétamine est un métabolite actif avec un tiers du potentiel anesthésique de la kétamine.

T_{1/2} : kétamine 2-4 h (IV) [Dinis-Oliveira 2017].

Délectabilité : Urine (administration unique) [Adamowicz 2005] :
- kétamine : 1 - 4 jours;
- norkétamine : 1 - 5 jours.

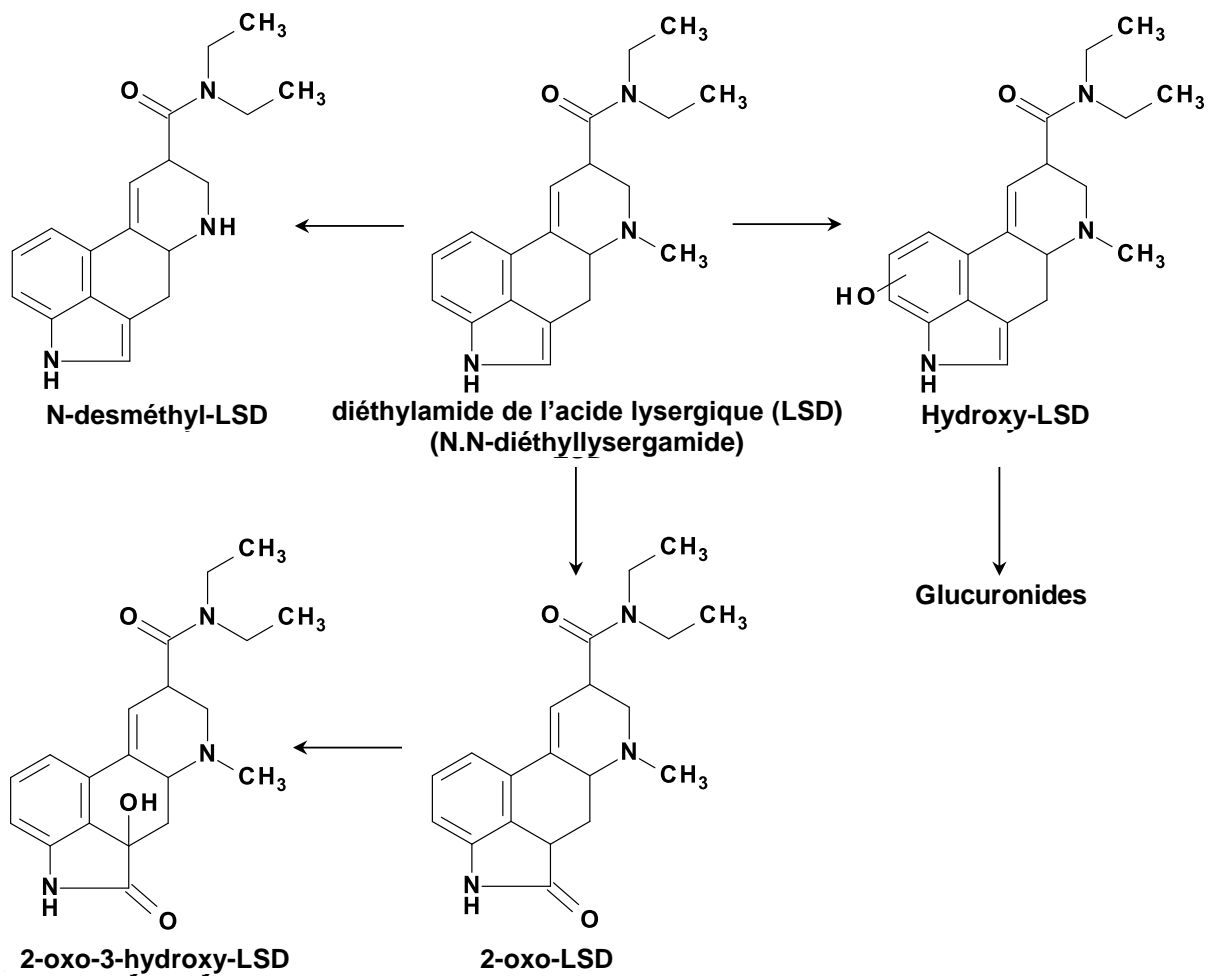
12.12 Acide Lysergique Diéthylamide (LSD)

Pharmacocinétique : les principales voies de métabolisation du LSD sont la N-désalkylation, l'hydroxylation et la glucuronidation. Le métabolite prédominant dans l'urine est le 2-oxo-3-hydroxy-LSD. D'autres métabolites identifiés sont le nor-LSD, l'acide lysergique éthylamide, le LSD trioxylé, l'acide lysergique éthyl-2-hydroxyéthylamide et le 13-/14-hydroxy-LSD, ainsi que des glucuronides [Canezin 2001].

T_{1/2} LSD : 2.2-3.4 h [Dolder 2017].

Délectabilité : Urine (administration unique) [Verstraete 2004] :
- LSD : 24 - 36 h;
- 2-oxo-3-hydroxy-LSD : jusqu'à 96 h.
Sang (administration unique) [Passie 2008; Dolder 2016] :
- LSD : 6 - 16 h.

Figure 7: **Métabolisme de l'acide lysergique diéthylamide (LSD)**



12.13 Psilocybine

Pharmacocinétique : la psilocybine est un alcaloïde présent dans de nombreuses espèces de *Psilocybe*, tels que *P. mexicana*, *P. cubensis*, et *P. semilanceata* ("champignons magiques"). Il s'agit d'un dérivé phosphate de la N,N-diméthyltryptamine (DMT) [Hofmann 1959]. La psilocybine est une prodrogue rapidement convertie par les estérases intestinales en psilocine qui est la substance pharmacologiquement active. La psilocine est ensuite métabolisée en un métabolite inactif, l'acide 4-hydroxyindol-3-yl-acétique (HIAA). Le HIAA est le métabolite urinaire prédominant. La psilocine est aussi glucuron-conjuguée. En 24 h, seulement 3% de la dose sont excrétés sous forme de psilocine libre.

$T_{1/2}$: psilocine : 1.8- 4.5 h ; HIAA : 1-4 h [Hasler 1997].

Délectabilité : Urine (administration unique) [Hasler 2002] :

- psilocine : 24 h ;

Sang (administration unique) [Hasler 1997] :

- psilocine : 7 h.

12.14 Amphétamine

Pharmacocinétique : l'amphétamine est métabolisée par plusieurs voies oxydatives conduisant à la formation de différents métabolites (phénylacétone, acide benzoïque, acide hippurique, noréphédrine, p-hydroxynoréphédrine, p-hydroxyamphétamine) qui sont ensuite conjugués. Ces métabolites sont principalement excrétés dans l'urine. Les cinétiques de métabolisme et d'excrétion dépendent du pH urinaire : 30-40% de l'amphétamine ingérée sont excrétés inchangés à un pH urinaire normal. Par contre, un pH acide augmente l'excrétion (jusqu'à 78% / 24 h dont 68% inchangés) tandis qu'un pH alcalin diminue l'excrétion (45% /24 h dont 2% inchangés).

$T_{1/2}$: 7-14 h [Baselt 2017].

Délectabilité :

Urine :

- amphétamine : 1 - 3 jours (administration unique); jusqu'à 9 jours (consommateur chronique).

Sang :

- amphétamine : 48 h.

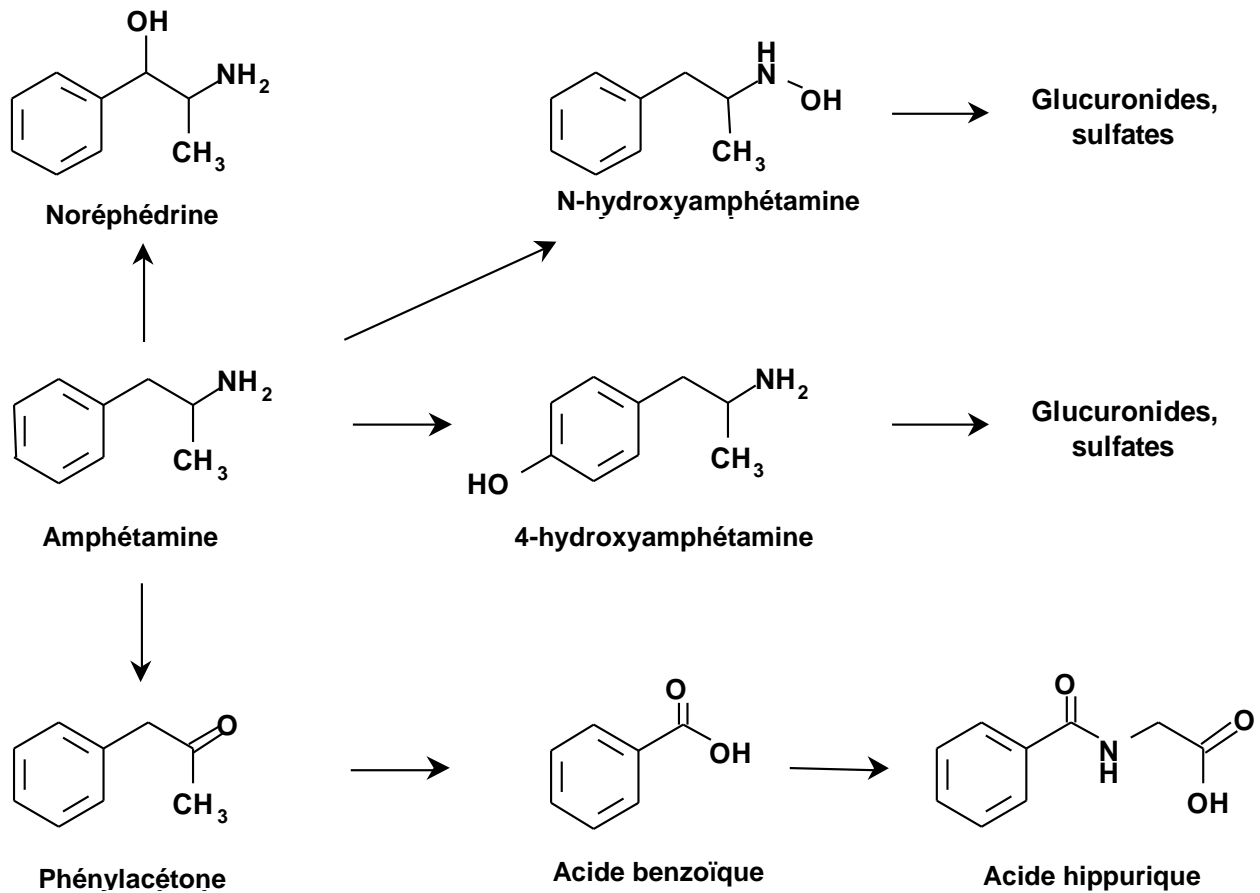
Salive :

- amphétamine : 20 - 50 h (administration unique); jusqu'à 6 jours (consommateur chronique)

[Verstraete 2004; Andås 2016]

Plusieurs spécialités pharmaceutiques, dont la plupart sont maintenant interdites en Europe, sont métabolisées en amphétamine et peuvent positiver les tests de détection [Cody 2002] : amphétaminil (Aponeuron®), benzphétamine (Didrex®), clobenzorex (Asenlix®, Dinintel®, Finedal®), diméthylamphétamine (Metrotonin®), Lisprodexamphétamine, d-amphétamine (Elvanse®), éthylamphétamine (Apetinil®, Adiparthrol®), famprofazone (Gewodin®, Gewolen®), fénéthylline (Captagon®, Biocapton®, Fitton®), Fenproporex (Perphoxene®), Furfenorex (Frugalan®), mefenorex (Pondinil®, Rondimen®), prenylamine (Segontin®), sélégiline (commercialisée en France, Selegiline Mylan®, Deprenyl®).

Figure 8: Métabolisme de l'amphétamine



12.15 Méthamphétamine

Pharmacocinétique : la méthamphétamine est N-déméthylée en amphétamine qui est le principal métabolite. Dans des conditions de pH urinaire normal jusqu'à 43% de la méthamphétamine sont excrétés inchangés en 24 h et 4-7% sous forme d'amphétamine. Avec une urine acide, jusqu'à 76% sont excrétés inchangés en 24 h et 7% sous forme d'amphétamine. Avec une urine basique, 2% de la méthamphétamine sont excrétés inchangés en 24 h et < 0.1% sous forme d'amphétamine. Les autres métabolites sont la p-hydroxy-méthamphétamine (libre ou conjuguée), représentant environ 15% de la dose, et des métabolites de l'amphétamine en quantité moindre [Baselt 2017].
 $T_{1/2}$ méthamphétamine : 10-33 h [Baselt 2017].

Délectabilité :

Urine :

- méthamphétamine ± amphétamine : 1 - 4 jours (administration unique), jusqu'à 5 jours (consommateur chronique);

Sang :

- méthamphétamine : 48 h (administration unique);

Salive :

- méthamphétamine : 24 h (administration unique), 36 - 72 h (administration répétée), jusqu'à 8 jours (consommateur chronique).

[Verstraete 2004; Andås 2016]

Plusieurs spécialités pharmaceutiques, dont la plupart sont maintenant interdites en Europe, sont métabolisées en méthamphétamine et peuvent positiver les tests de détection [Cody 2002] : benzphétamine (Didrex®), diméthylamphétamine (Metrotoni®), famprofazone (Gewodin®, Gewolen®),

fencamine (Altimina®, Sicoclor®) Furfenorex (Frugalan®), séléiline (commercialisée en France, brand name Selegiline Mylan®, Deprenyl®).

12.16 Méthylènedioxyamphétamine (Ecstasy)

Pharmacocinétique : le métabolisme de la 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDMA) implique une N-déméthylation pour former la 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDA) et un clivage oxydatif pour former des métabolites hydroxylés (4-hydroxy-3-méthoxyamphétamine (HMMA), 4-hydroxy-3-méthoxyamphétamine (HMA), 3,4-dihydroxyamphétamine et 3,4-dihydroxyamphétamine) qui sont ensuite conjugués avec l'acide glucuronique [Baselt 2017]. La MDA est active pharmacologiquement.

La 3,4-méthylènedioxyéthylamphétamine (MDEA, "Eve") est métabolisée par clivage, conjugaison, N-dééthylation et déamination.

$T_{1/2}$: MDMA: 7-8 h, MDA : 11-16 h, HMMA : 10-12 h

Délectabilité: Urine (administration unique) [Schwaninger 2011] :

- MDMA : 1 - 5 jours,
- MDA : 1 - 3 jours,
- HMMA : 1 - 4 jours.

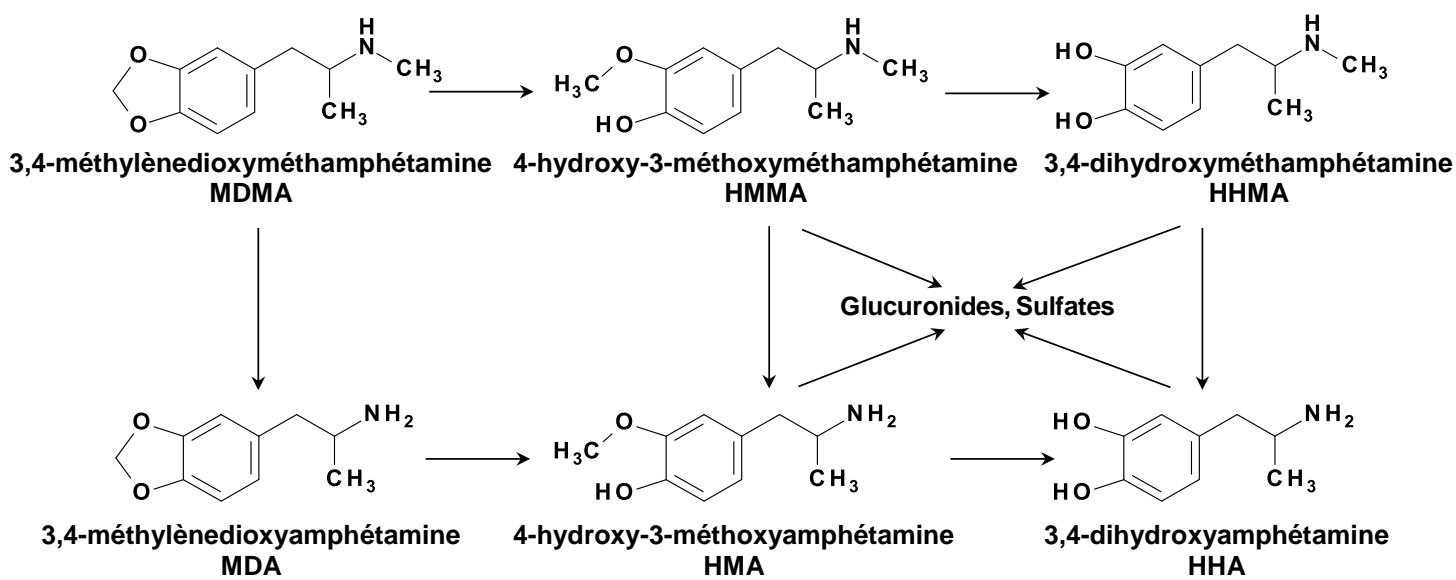
Sang (administration unique) :

- MDMA : 48 h,
- MDA : 24 h.

Salive (administration unique) [Barnes 2011] :

- MDMA : 1 - 3 jours,
- MDA : 1 - 2 jours.

Figure 9: Métabolisme de la 3,4-méthylènedioxyamphétamine



12.17 Méthylphénidate et éthylphénidate

Pharmacocinétique : le méthylphénidate (Ritalin®) est rapidement métabolisé en acide ritalinique, un métabolite inactif. D'autres métabolites sont formés par hydroxylation, méthylation, oxydation et conjugaison. De l'éthylphénidate peut être détecté en petite quantité en cas de prise concomitante d'éthanol. En 24 h, 80% d'une dose de méthylphénidate sont excrétés, dont 60-81% sous forme d'acide ritalinique et 5-12% sous forme d'acide 6-oxo-ritalinique. Moins de 1% est excrété inchangé. Cependant, le pourcentage peut être plus élevé à un pH urinaire acide [Baselt 2017].

L'éthylphénidate est un proche analogue du méthylphénidate vendu sur le marché des drogues récréatives pour ses effets stimulants. L'acide ritalinique et le méthylphénidate ont été identifiés *in vitro* comme les principaux métabolites de l'éthylphénidate [Negreira 2016].

T_{1/2} : méthylphénidate 2.1-3.5 h (forme à libération normale), 3.8-5.7 h (forme à libération prolongée), 3-5 h (système transdermique); acide ritalinique : 4 h (forme à libération normale).

DéTECTABILITÉ: Urine : méthylphénidate et acide ritalinique : au moins 24 h (20 mg par voie orale) [Solans 1994].

12.18 Nouvelles substances psychoactives

Les nouvelles substances psychoactives (new psychoactive substances - NPS) représentent un vaste groupe de composés apparus ces dernières années sur le marché des drogues récréatives en tant qu'alternative légale aux drogues illicites traditionnelles. Depuis 2008, le marché des NPS se caractérise par un taux sans précédent d'apparition de nouveaux produits, avec plusieurs dizaines de nouvelles molécules identifiées chaque année [EMCDDA - EU Drug Markets Report 2019]. Le marché des NPS est aussi caractérisé par une dynamique très rapide avec de constants changements et un turnover des substances élevé. Seuls quelques composés restent présents sur le marché pendant plusieurs années. La première conséquence est que, pour la plupart des NPS, il n'y a que peu, sinon pas, de données disponibles concernant les propriétés pharmacocinétiques et la détectabilité. La deuxième conséquence est que la détection de ces substances et/ou de leurs métabolites représente un défi analytique pour les laboratoires cliniques. Les principales catégories de NPS sont présentées ci-dessous avec des exemples représentatifs de substances. Il faut cependant garder à l'esprit qu'il est quasiment impossible de fournir une image à la fois juste et complète des composés disponibles en un lieu donné à un moment donné. À noter que des exemples de certaines catégories de NPS (opioïdes synthétiques, benzodiazépines, éthylphénidate) ont été présentés plus haut dans les paragraphes concernés.

12.18.1 Cathinones synthétiques

Note : Les cathinones synthétiques sont des analogues structuraux de la cathinone, une des principales substances psychoactives du khat (*Catha edulis*). Plus de 130 molécules différentes ont été décrites et de nouvelles apparaissent régulièrement sur le marché. Les composés les plus fréquemment saisis en Europe en 2017 étaient la N-éthylhexedrone, la 4-CMC/cléphédronne, la 4-CEC, la 3-CMC, la 3-CEC, l'éphylone et la dibutylone/bk-MMBDB [EMCDDA - EU Drug Markets Report 2019]. Seuls quelques exemples de cathinones synthétiques sont présentés ci-dessous.

Pharmacocinétique : la méphédronne (4-méthylméthcathinone) est métabolisée par déméthylation, réduction, hydroxylation et conjugaison des métabolites hydroxylés. La molécule mère, ainsi que la norméphédronne, l'hydroxynorméphédronne, la 4-hydroxyméthylméphédronne et la 4-hydroxyméthylnorméphédronne ont été détectées dans l'urine [Baselt 2017].

La 3-MMC (3-méthylméthcathinone) est un isomère de la méphédronne. Son métabolisme n'est pas complètement élucidé mais la 3-méthyléphédronne et la

3-méthylnoréphédrine ont été identifiées comme métabolites probables [Ferreira 2019].

La méthcathinone est métabolisée en éphédrine et pseudoéphédrine [Paul 2001].

La méthylone (3,4-méthylènedioxy-N-méthylcathinone) est métabolisée en 3,4-méthylènedioxycathinone, 4-hydroxy-3-méthoxyméthcathinone et 3-hydroxy-4-méthoxyméthcathinone. La molécule mère et les métabolites sont retrouvés dans l'urine sous forme libres et conjuguées [Baselt 2017].

La 4-MEC (4-méthyléthcathinone) est métabolisée par N-dééthylation, réduction, hydroxylation et conjugaison. La molécule mère et divers métabolites, dont la nor-4-MEC, sont détectés dans l'urine [Helfer 2015].

L' α -PVP (α -pyrrolidinovalérophénone) a un métabolisme complexe qui implique plusieurs voies oxydatives. Les principaux produits d'excrétion urinaire sont l' α -PVP, la 2'-oxo-PVP (α -PVP lactame), la 1-hydroxy-N,N-bis-désalkyl- α -PVP et la 1-hydroxy-PVP [Nóbrega 2018].

La MDPV (3,4-méthylènedioxypropylvalérophénone) est métabolisée par déméthylation, oxydation du cycle pyrrolidine et hydroxylation des chaînes latérales et aromatique. Les métabolites sont sulfatés ou glucurono-conjugués puis excrétés dans l'urine. La 4-hydroxy-3-méthoxypropylvalérophénone est le métabolite majoritaire trouvé dans l'urine [Baumann 2017].

$T_{1/2}$: méphédrone : 2.2 h; α -PVP : 4.3 h.

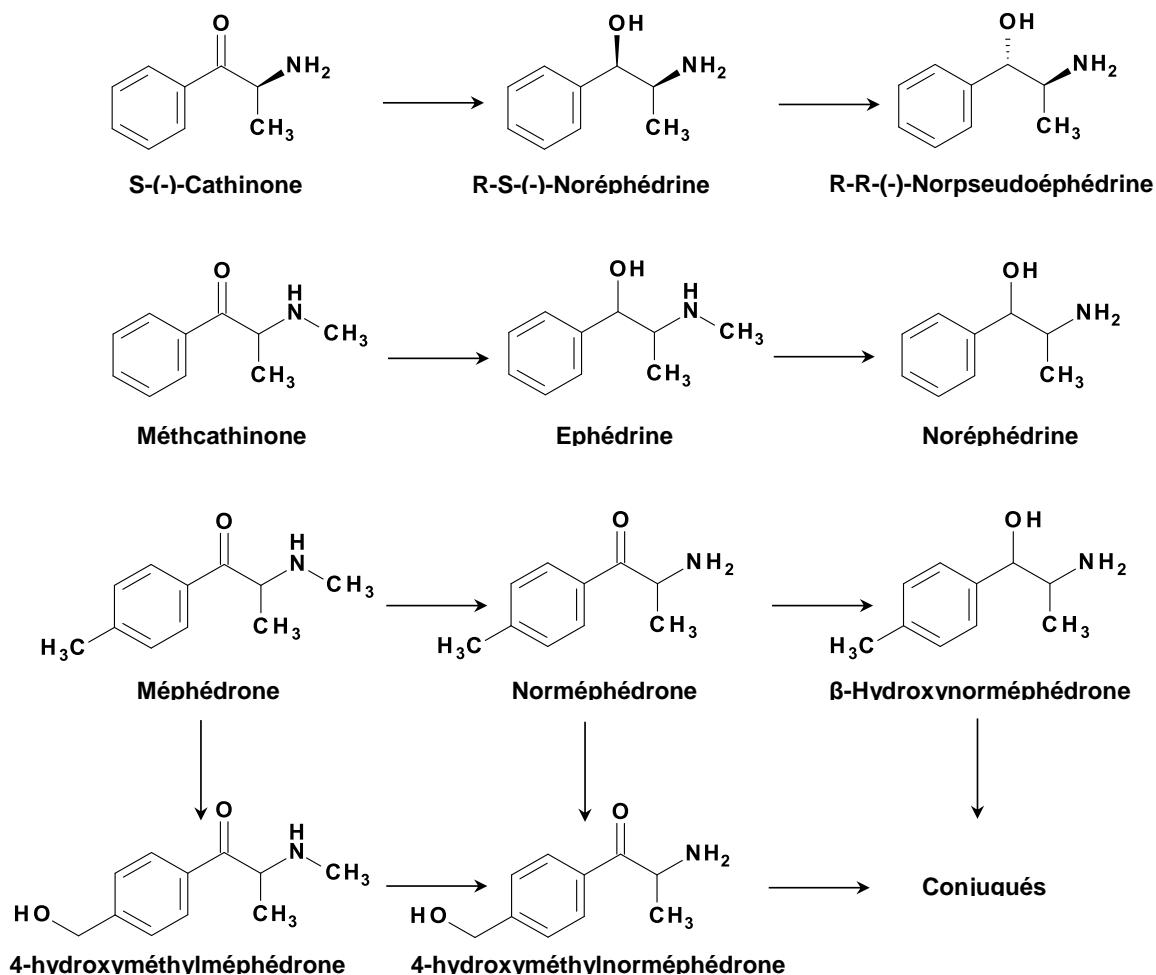
Délectabilité: Urine (administration unique) [Olesti 2017] :

- méphédrone : 12 - 48 h.

Sang (administration unique) :

- méphédrone : 8 - 18 h.

Figure 10: Métabolisme de la cathinone, de la méthcathinone et de la méphédrone



12.18.2 Cannabinoïdes de synthèse

Note : les cannabinoïdes de synthèse sont des agonistes des récepteurs cannabinoïdes qui miment les effets du cannabis naturel. Ils sont habituellement vaporisés sur ou mélangés avec des plantes pour être fumés comme un joint. Ils peuvent aussi être utilisés sous forme de poudre. Plus de 190 molécules différentes ont été décrites et de nouvelles apparaissent régulièrement sur le marché. Les substances les plus souvent identifiées en Europe en 2017 étaient les suivantes : 5F-MDMB-PINACA/5F-ADB, MDMB-CHMICA, AMB-FUBINACA, AB-CHMINACA, ADB-FUBINACA, CUMYL-PeGACLONE, CUMYL-4CN-BINACA, et JWH-018 [EMCDDA - EU Drug Markets Report 2019].

Pharmacocinétique : les cannabinoïdes de synthèse subissent généralement des processus de biotransformation très importants produisant de nombreux métabolites (≥ 13 métabolites pour le JWH-018, ≥ 15 pour AB-CHMINACA ou MDMB-CHMICA). $T_{1/2}$: des demi-vies d'élimination très variables ont été observées pour ces composés, allant de quelques heures à plusieurs semaines chez des consommateurs chroniques [Baselt 2017].

DéTECTABILITÉ : à l'exception de quelques composés, les données sur la détectabilité des cannabinoïdes de synthèse dans les liquides biologiques humains sont très limitées. Il est à noter que des fenêtres de détection très longues, de plusieurs mois, ont été décrites pour certains métabolites de cannabinoïdes de synthèse en cas de consommation importante [Franz 2020].

Urine :

- JWH-018 acide pentanoïque : jusqu'à 4 semaines (administration unique) [Toennes 2018],
- JWH-018-COOH : jusqu'à 6 semaines [Hegstad 2015]

Sang :

- JWH-018 : jusqu'à 4 semaines (administration unique) [Toennes 2017]

Salive :

- JWH-018 : < 12h (administration unique) [Toennes 2018]

12.18.3 Pipérazines

Pharmacocinétique : la N-benzylpipérazine (BZP) est principalement métabolisée par hydroxylation, N-désalkylation, O-méthylation et conjugaison [Baselt 2017]. Dans les urines de 24h, la BZP inchangée représente environ 6% de la dose tandis que deux métabolites, 3'-hydroxy-BZP et 4'-hydroxy-BZP, sont détectés sous forme libre (0.1%) et sous forme de conjugués O-sulfate et N-sulfate (environ 10%) [Antia 2009].

De nombreux autres dérivés pipérazine ont été synthétisés tels que la 1-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazine (TFMPP), la 1-(3-chlorophényl)-pipérazine (mCPP), la para-méthoxyphénylpipérazine (MeOPP) et la 1-(3,4-méthylènedioxybenzyl)-pipérazine (MDBZP). La TFMPP est métabolisée par hydroxylation, clivage du cycle pipérazine et conjugaison. Le principal métabolite urinaire est la 4-hydroxy-TFMPP [Staack 2003; Antia 2010]. À noter que la mCPP est le métabolite d'un médicament antidépresseur, la trazodone (Trittico®).

$T_{1/2}$: BZP : 4.3-5.5 h; TFMPP : 2-6 h, 4-hydroxy-TFMPP : 6.6 h; mCPP : 4.3 h.

DéTECTABILITÉ : Sang (administration unique) :

- BZP, 3'-hydroxy-BZP et 4'-hydroxy-BZP : 24 h [Antia 2009].
- TFMPP : 24h, 4-hydroxy-TFMPP : 8 h [Antia 2010].

12.18.4 Autres NPS

Phényléthylamines :

La famille des phényléthylamines regroupe un ensemble de substances avec une structure de base commune correspondant à un groupe amine rattaché à un cycle benzène par une chaîne à deux carbones (groupe éthyle). En fonction des substitutions chimiques, les phényléthylamines ont des effets stimulants, entactogènes ou psychédéliques [King 2014, Tyrkkö 2016]. D'autre part, des changements dans la structure chimique, même minimes, peuvent entraîner d'importantes variations dans la puissance de l'effet. Les composés de la série 2-Cx (2C-B, 2C-E, 2C-I, etc.), de la série Dox (DOB, DOC, DOI, etc.), de la série 25x-NBOMe (25B-NBOMe, 25C-NBOMe, 25I-NBOMe, etc.) et le Bromo-DragonFLY sont des exemples de phényléthylamines hallucinogènes. La 4-fluorométhamphétamine (4-FA), *para*-méthoxyméthamphétamine (PMMA), 4-méthylthioamphétamine (4-MTA) sont des analogues structurels de l'amphétamine et de la méthamphétamine avec des propriétés stimulantes. Des substances telles que le 6-(2-aminopropyl)benzofuran (6-APB, benzofury) et le 5-(2-Aminopropyl)indole (5-API, 5-IT) sont des phényléthylamines avec des effets empathogènes.

Arylcyclohexylamines :

Ces composés sont des analogues structurels de la phencyclidine (PCP) et de la kétamine [Morris 2014]. Ils exercent des effets dissociatifs par, en partie au moins, un antagonisme du récepteur NMDA. Des exemples de cette catégorie de NPS sont le 3-MeO-PCP, le 3-MeO-PCPr et la méthoxétamine (MXE).

Tryptamines :

Les tryptamines substituées sont des substances psychédéliques structurellement reliées à la psilocybine. Ce groupe de NPS comprend des composés comme la diméthyltryptamine (DMT), l'alpha-méthyltryptamine (AMT), la 5-MeO-DMT et la 5-MeO-DALT

Aminoindanes :

Les aminoindanes ont des effets entactogènes et empathogènes similaires à ceux de la MDMA. Ce groupe comprend des substances comme le 5,6-méthylènedioxy-2-aminoindane (MDAI) et le 2-aminoindane (2-AI).

Extraits de plantes:

Des extraits ou des parties de plantes tropicales ont récemment gagné en popularité du fait de leurs propriétés psychoactives et ont de fait été classées comme NPS. Le Kratom (*Mitragyna speciosa*) est un arbre tropical dont les feuilles (et parfois d'autres parties de la plante) sont utilisées pour leur effets narcotiques. Différents alcaloïdes dont la mitragynine, la mitraphylline et la 7-hydroxymitragynine sont responsables des propriétés pharmacologiques. Les graines de la liane *Argyreia nervosa* (liane d'argent, rose des bois ou hawaïian baby woodrose) contiennent des alcaloïdes de type ergoline, tels que l'ergine, l'ergométrine et acide lysergique, qui produisent des effets psychédéliques. Les gousses de l'arbre *Anadenanthera peregrina* (yopo) sont utilisées pour leurs propriétés hallucinogènes dues à la présence de composés de type tryptamine, en particulier la bufoténine, la diméthyltryptamine et la 5-MeO-DMT.

13. Bibliographie

13.1 Manuscrits originaux

Adamowicz P., Kala M. Urinary excretion rates of ketamine and norketamine following therapeutic ketamine administration: method and detection window considerations. *J Anal Toxicol.* 2005; 29: 376-382.

Andås H.T., Enger A., Øiestad Å.M., Vindenes V., Christophersen A.S., Huestis M.A., Øiestad E.L. Extended Detection of Amphetamine and Methamphetamine in Oral Fluid. *Ther Drug Monit.* 2016; 38: 114-119.

Angulo Aguilar A., Bamert L., Sporkert F., Bertholet N. New biomarkers of alcohol use. *Rev Med Suisse.* 2019; 15: 1173-1176.

Antia U., Lee H.S., Kydd R.R., Tingle M.D., Russell B.R. Pharmacokinetics of 'party pill' drug N-benzylpiperazine (BZP) in healthy human participants. *Forensic Sci. Int.* 2009; 186: 63-67.

Antia U., Tingle M.D., Russell .BR. Validation of an LC-MS method for the detection and quantification of BZP and TFMPP and their hydroxylated metabolites in human plasma and its application to the pharmacokinetic study of TFMPP in humans. *J Forensic Sci.* 2010; 55: 1311-1318

Barnes A.J., Scheidweiler K.B., Kolbrich-Spargo E.A., Gorelick D.A. Goodwin R.S., Huestis M.A. MDMA and metabolite disposition in expectorated oral fluid after controlled oral MDMA administration. *Ther Drug Monit.* 2011; 33: 602-608.

Baumann M.H., Bukhari M.O., Lehner K.R., Anizan S., Rice K.C., Concheiro M., Huestis M.A. Neuropharmacology of 3,4-Methylenedioxypyrovalerone (MDPV), Its Metabolites, and Related Analogs. *Curr Top Behav Neurosci.* 2017; 32: 93-117.

Brenneisen R., Hasler F., Würsch D. Acetylcodeine as a urinary marker to differentiate the use of street heroin and pharmaceutical heroin. *J. Anal. Toxicol.* 2002; 26: 561-6.

Brenneisen R., Elsohly M.A., Murphy T.P., Passarelli J., Russmann S., Salamone S.J., Watson D.E. Pharmacokinetics and excretion of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in healthy subjects *J. Anal. Toxicol.* 2004; 28: 625-630.

Brenneisen R., Meyer P., Chtioui H., Saugy M., Kamber M. Plasma and urine profiles of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and its metabolites 11-hydroxy-THC and 11-nor-9-carboxy-THC after cannabis smoking by healthy volunteers to estimate recent consumption of athletes. *Anal. Bioanal. Chem.* 2010; 396: 2493-2502.

Bockbrader H.N., Radulovic L.L., Posvar E.L., Strand J.C., Alvey C.W., Busch J.A., Randinitis E.J., Corrigan B.W., Haig G.M., Boyd R.A., Wesche D.L. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010; 50 :941-50.

Canezin J., Cailleux A., Turcant A., Le Bouil A., Harry P., Allain P. Determination of LSD and its metabolites in human biological fluids by high-performance liquid chromatography with electrospray tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 2001; 765: 15-27.

Ceder G., Jones A.W. Concentration ratios of morphine to codeine in blood of impaired drivers as evidence of heroin use and not medication with codeine. *Clin. Chem.* 2001; 47: 1980-1984.

Cervinski M.A., Jannetto P.J. A Question of Opioid Diversion or Compliance. *Clin. Chem.* 2019; 65: 236–241.

Cody J.T. Precursor medications as a source of methamphetamine and/or amphetamine positive drug testing results. *J Occup Environ Med.* 2002; 44: 435-450.

Cone E.J., Heltsley R., Black D.L., Mitchell J.M., Lodico C.P., Flegel R.R. Prescription opioids. I. Metabolism and excretion patterns of oxycodone in urine following controlled single dose administration. *J Anal Toxicol.* 2013; 37: 255-264.

Cone E.J., DePriest A.Z., Heltsley R., Black D.L., Mitchell J.M., LoDico C., Flegel R. Prescription opioids. III. Disposition of oxycodone in oral fluid and blood following controlled single-dose administration. *J Anal Toxicol.* 2015; 39: 192-202.

Dinis-Oliveira R.J. Metabolism and metabolomics of ketamine: a toxicological approach. *Forensic Sci Res.* 2017; 2: 2-10.

Dolder P.C., Schmid Y., Haschke M., Rentsch K.M., Liechti M.E. Pharmacokinetics and Concentration-Effect Relationship of Oral LSD in Humans. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016; 1: 1-7.

Dolder P.C., Schmid Y., Steuer A.E., Kraemer T., Rentsch K.M., Hammann F., Liechti M.E. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2017; 56: 1219-1230.

Ferreira B, Dias da Silva D, Carvalho F, de Lourdes Bastos M, Carmo H. The novel psychoactive substance 3-methylmethcathinone (3-MMC or metaphedrone): A review. *Forensic Sci Int.* 2019; 295: 54-63.

Franz F, Haschimi B, King LA, Auwärter V. Extraordinary long detection window of a synthetic cannabinoid metabolite in human urine - Potential impact on therapeutic decisions. *Drug Test Anal.* 2020, 12: 391-396.

Gonzales E., Ng G., Pesce A., West C., West R., Mel Ch. Latyshev S., Almazan P., Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* 416 (2013) 80–85.

Haller C., Thai D., Jacob P. 3rd, Dyer J.E. GHB urine concentrations after single-dose administration in humans. *J Anal Toxicol.* 2006; 30: 360-364.

Hasler F., Bourquin D., Brenneisen R., Bär T., Vollenweider F.X. Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharm. Acta Helv.* 1997; 72: 175-84.

Hasler F., Bourquin D., Brenneisen R., Vollenweider F.X.. Renal excretion profiles of psilocin following oral administration of psilocybin: a controlled study in man. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2002; 30: 331-39.

Hegstad S., Westin A.A., Spigset O. Detection Times of Carboxylic Acid Metabolites of the Synthetic Cannabinoids JWH-018 and JWH-073 in Human Urine. *J. Anal. Toxicol.* 2015; 39: 280-286.

Helfer A.G., Turcant A., Boels D., Ferec S., Lelièvre B., Welter J., Meyer M.R., Maurer H.H. Elucidation of the metabolites of the novel psychoactive substance 4-methyl-N-ethyl-cathinone (4-MEC) in human urine and pooled liver microsomes by GC-MS and LC-HR-MS/MS techniques and of its detectability by GC-MS or LC-MS(n) standard screening approaches. *Drug Test Anal.* 2015; 7: 368-375.

Hofmann A., Heim R., Brack A., Kobel H., Frey A., Ott H., Petrzilka T., Troxler F. Psilocybin und Psilocin, zwei psychotrope Wirkstoffe aus mexikanischen Rauschpilzen. *Helv. Chim. Acta* 1959; 42: 1557-70.

Huestis M. Pharmacokinetics of THC in inhaled and oral preparations. In: Nahas G.G., Sutin K., Harvey D., Agurell S. (eds.). *Marihuana and Medicine*. Humana Press, Totowa, NJ, 1999: 105-116.

Iversen L.L. *The Science of Marijuana*. Oxford: Oxford University; 2000: 51.

Jannetto P.J., Helander A., Garg U., Janis G.C., Goldberger B., Ketha H. The Fentanyl Epidemic and Evolution of Fentanyl Analogs in the United States and the European Union. *Clin Chem*. 2019; 65: 242-253.

Jones A.W. Pharmacokinetics of Ethanol - Issues of Forensic Importance. *Forensic. Sci. Rev*. 2011; 23: 91-136.

Karschner E.L., Schwilke E.W., Lowe R.H., Darwin W.D., Hering R.I., Cadet J.L., Huestis M.A. Implications of plasma delta-9-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-THC, and 11-nor-9-carboxy-THC concentrations in chronic cannabis smokers. *J. Anal. Toxicol*. 2009; 33: 469-477.

King L.A. New phenethylamines in Europe. *Drug Test Anal*. 2014; 6: 808-818

Krotulski A.J., Mohr A.L.A., Papsun D.M., Logan B.K. Metabolism of novel opioid agonists U-47700 and U-49900 using human liver microsomes with confirmation in authentic urine specimens from drug users. *Drug Test Anal*. 2018; 10: 127-136.

Manno J.E., Manno B.R., Kemp P.M., Alford D.D., Abukhalaf I.K., McWilliams M.E., Hageman F.N., Fitzgerald M.J. Temporal indication of marijuana use can be estimated from plasma and urine concentrations of delta9-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-delta9-tetrahydrocannabinol, and 11-nor-delta9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid. *J. Anal. Toxicol*. 2001; 25: 538-49.

McGilveray I.J. Pharmacokinetics of cannabinoids. *Pain Res. Manag*. 2005; 10: 15A-22A.

Morris H., Wallach J. From PCP to MXE: a comprehensive review of the non-medical use of dissociative drugs. *Drug Test Anal*. 2014; 6: 614-632.

Musshoff F., Madea B. Review of biologic matrices (urine, blood, hair) as indicators of recent or ongoing cannabis use. *Ther. Drug Monit*. 2006; 28:155-63.

Negreira N., Erratico C, van Nuijs A.L., Covaci A. Identification of in vitro metabolites of ethylphenidate by liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal*. 2016; 117: 474-84.

Niedbala R.S., Kardos K.W., Fritch D.F., Kardos S., Fries T., Waga J., Robb J., Cone E.J. Detection of marijuana use by oral fluid and urine analysis following single-dose administration of smoked and oral marijuana. *J. Anal. Toxicol*. 2001; 25: 289-303.

Nóbrega L., Dinis-Oliveira R.J. The synthetic cathinone α -pyrrolidinovalerophenone (α -PVP): pharmacokinetic and pharmacodynamic clinical and forensic aspects. *Drug Metab Rev*. 2018; 50: 125-139.

Olesti E., Pujadas M., Papaseit E., Pérez-Mañá C., Pozo Ó.J., Farré M., de la Torre R. GC-MS Quantification Method for Mephedrone in Plasma and Urine: Application to Human Pharmacokinetics. *J Anal Toxicol*. 2017; 41: 100-106.

Passie T., Halpern J.H., Stichtenoth D.O., Emrich H.M., Hintzen A. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther*. 2008; 14: 295-314.

Paul B.D., Cole K.A. Cathinone (Khat) and methcathinone (CAT) in urine specimens: A gas chromatographic-mass spectrometric detection procedure. *J. Anal. Toxicol*. 2001; 25: 525-530.

Peters F.T., Drummer O.H., Musshoff F. Validation of new methods. *J. For. Sci. Int*. 2007; 165: 216-224.

Schwaninger A.E., Meyer M.R., Barnes A.J., Kolbrich-Spargo E.A., Gorelick D.A., Goodwin R.S., Huestis M.A., Maurer H.H. Urinary excretion kinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and its phase I and phase II metabolites in humans following controlled MDMA administration. *Clin Chem.* 2011; 57: 1748-1756

Silverstein J.H., Rieders M.F., McMullin M., Schulman S., Zahl K. An analysis of the duration of fentanyl and its metabolites in urine and saliva. *Anesth Analg.* 1993; 76: 618-621.

Solans A., Carnicero M., De La Torre R., Segura J. Simultaneous detection of methylphenidate and its main metabolite, ritalinic acid, in doping control. *J. Chromatogr. B Biomed. Appl.* 1994; 658: 380-384.

Spigset O., Westin A.A. Detection times of pregabalin in urine after illicit use: when should a positive specimen be considered a new intake? *Ther Drug Monit.* 2013; 35 :137-140.

Staack R., Fritschi G., Maurer H. New designer drug 1-(3- trifluoromethylphenyl) piperazine (TFMPP): gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/mass spectrometry studies on its phase I and II metabolism and on its toxicological detection in rat urine. *J. Mass Spectrom.* 2003; 38: 971-981.

Staub C., Marset M., Mino A., Mangin P. Detection of acetylcodeine in urine as an indicator of illicit heroin use: method validation and results of a pilot study. *Clin. Chem.* 2001; 47: 301-307.

Toennes S.W., Geraths A., Pogoda W., Paulke A., Wunder C., Theunissen E.L., Ramaekers J.G. Pharmacokinetic properties of the synthetic cannabinoid JWH-018 and of its metabolites in serum after inhalation. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2017; 140: 215-222.

Toennes S.W., Geraths A., Pogoda W., Paulke A., Wunder C., Theunissen E.L., Ramaekers J.G. Excretion of metabolites of the synthetic cannabinoid JWH-018 in urine after controlled inhalation. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2018; 150: 162-168.

Toennes S.W., Geraths A., Pogoda W., Paulke A., Wunder C., Theunissen E.L., Ramaekers J.G. Pharmacokinetic properties of the synthetic cannabinoid JWH-018 in oral fluid after inhalation. *Drug Test. Anal.* 2018; 10: 644-650.

Trafkowski J., Madea B., Musshoff F. The significance of putative urinary markers of illicit heroin use after consumption of poppy seed products. *Ther. Drug Monit.* 2006; 28: 552-558.

Tyrkkö E., Andersson M., Kronstrand R. The Toxicology of New Psychoactive Substances: Synthetic Cathinones and Phenylethylamines. *Ther Drug Monit.* 2016; 38(2): 190-216.

Verstraete A.G. Detection times of drugs of abuse in blood, urine, and oral fluid. *Ther Drug Monit.* 2004; 26: 200-205.

Winek C.L., Murphy K.L. The rate and kinetic order of ethanol elimination. *Forensic. Sci. Int.* 1984; 25: 159-166.

13.2 Manuals, monographies, guidelines

Baselt R.C. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 11th ed., Chemical Toxicology Institute, Foster City, CA, 2017.

CLSI. Toxicology and Drug Testing in the Medical Laboratory. 3rd ed. CLSI guideline C52. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017

Dasgupta A., Critical Issues in Alcohol and Drugs of Abuse Testing, 2nd Edition, Academic Press, Elsevier 2019.

Evaluation of Measurement Data - Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM). JCGM 100:2008; <http://www.bipm.org/en/publications/guides/gum.html>

International Vocabulary of Metrology (VIM). German-English version. ISO/IEC-Guideline 99:2007. 3rd ed. 2010, DIN Deutsches Institut für Normung e.V. Beuth, Berlin Vienna Zurich.

ISBN 978-3-410-20070-3. English-French version:

<http://www.bipm.org/fr/publications/guides/vim.html>

Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Clinical Drug Testing in Primary Care. Technical Assistance Publication (TAP) 32. HHS Publication No. (SMA) 12-4668. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2012: www.samhsa.gov

13.3 Sites Web

13.3.1 Guidelines d'autres Institutions :

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), www.samhsa.gov

Forensic Toxicology Laboratory Guidelines, Society of Forensic Toxicologists (SOFT): <http://www.soft-tox.org>

Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh): <http://www.gtfch.org>

Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs, Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA): <https://www.samhsa.gov/workplace/resources>

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA): <https://www.samhsa.gov/>

Kriterien zum Betreiben von med.-analyt. Labors: <https://www.sulm.ch/d/qualitaetssicherung/kbmal-3-0>

Schweizerische Kommission für Qualitätssicherung im medizinischen Labor (QUALAB): <http://www.qualab.swiss>

Correctional Service of Canada (CSC): <https://www.csc-scc.gc.ca/index-en.shtml>

Correctional Service of Canada (CSC), Urinalysis Testing: <https://www.csc-scc.gc.ca/politiques-et-lois/566-10-cd-eng.shtml>

European Guidelines for Workplace Drug Testing in Urine (EWDTS): <http://www.ewdts.org/>

Infos Drugs and Drug Screening: <http://www.drogenscreening.info>

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). . <http://www.emcdda.europa.eu/>

Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies: <https://www.ofdt.fr>

Party Project: <http://www.party-project.de>

Drugs: <http://www.drogen-wissen.de/>

Erowid: <http://www.erowid.org>

Streetwork: <https://www.saferparty.ch/allgemein.html>

14. Membres du groupe de travail

Table 10 Membres SCDAT

Nom	Adresse
Binz, Pierre-Alain	CHUV – centre hospitalier universitaire vaudois Service de chimie clinique BH /18 /711 Rue du Bugnon 46 CH-1011 Lausanne Tel.: +41 21 314 16 46 E-Mail: pierre-alain.binz@chuv.ch Website: www.chuv.ch
Fuhrer, Cyril	Medics Labor AG Südbahnhofstrasse 14c 3001 Bern E-Mail: mailto:cyril.fuhrer@medics.ch Website: www.medics.ch
Lescuyer, Pierre	Service de Médecine de Laboratoire Hôpitaux Universitaires de Genève Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4 1211 Genève 14 Tel.: +41 22 372 73 85 E-Mail: pierre.lescuycer@hcuge.ch Website: www.hug.ch/medecine-laboratoire
Müller, Daniel	Labormedizin Klinische Chemie Universitätsspital Basel Petersgraben 4 4031 Basel Tel.: +41 61 328 51 55 E-Mail: daniel.mueller@usb.ch Website: www.usb.ch/labormedizin
Seger, Christoph	Labordiagnostic St. Gallen West AG Zürcher Strasse 505 9015 St. Gallen Tel: +41 71 343 83 83 Email: christoph.seger@labordiagnostic.ch Website: www.labordiagnostic.ch
Rentsch, Katharina M.	Labormedizin Klinische Chemie Universitätsspital Basel Petersgraben 4 4031 Basel Tel.: +41 61 265 42 36 E-Mail: katharina.rentsch@usb.ch Website: www.usb.ch/labormedizin

Annexe 1 : Termes métrologiques pour la vérification, la validation et la qualification de procédures d'essais

Les termes suivants doivent être compris comme des mesures de qualité pour les méthodes et les tests mis en œuvre et, en tant que tels, servent à documenter l'adéquation des procédures d'analyse à l'objectif visé. Les références au Vocabulaire international des termes fondamentaux et généraux de métrologie (JCGM 200:2012) sont mentionnées entre parenthèses.

Justesse de mesure (VIM 2.14)

La justesse décrit l'étroitesse de l'accord entre la moyenne d'un grand nombre de valeurs mesurées répétées et une valeur de référence. La justesse des résultats des méthodes immunochimiques spécifiées dans ces directives est influencée par différents facteurs:

- Matrice biologique
- Interférences (documenté sous « sélectivité »)
- Réactions croisées (documenté sous « spécificité »)
- Et dans le cas d'analyse de groupe de substances par des réactivités variables en fonction de la concentration et de l'affinité à l'anticorps.

Fidélité de mesure (VIM 2.15)

La précision décrit l'étroitesse de l'accord entre les indications ou les valeurs des quantités mesurées obtenues par des mesures répétées sur le même objet ou des objets similaires dans des conditions spécifiées. Elle quantifie l'écart aléatoire des valeurs qui sont proches de la moyenne. La précision est généralement exprimée en termes d'"imprécision" et est calculée sous la forme d'un écart-type ou d'un coefficient de variation des relevés obtenus. Une imprécision élevée est exprimée par un écart-type important. On distingue la répétabilité, la précision de laboratoire et la précision comparative.

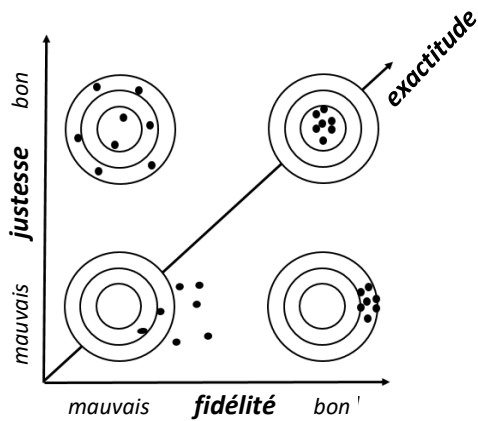
La répétabilité de mesure (dans une série) décrit la fidélité des valeurs mesurées répétées de la même quantité (concentration, intensité, etc.) obtenues dans les mêmes conditions expérimentales. Ces conditions comprennent la même procédure de mesure, les mêmes opérateurs, le même système de mesure, les mêmes conditions de fonctionnement dans le même lieu, ainsi que des mesurages répétés sur le même objet ou des objets similaires pendant une courte période de temps. On utilise quelquefois le terme « condition de fidélité intra-série » pour désigner ce concept. C'est une métrique pour déterminer l'erreur aléatoire d'une analyse quantitative.

La précision de laboratoire ou fidélité intermédiaire de mesure (fidélité de mesure de laboratoire) est obtenue par l'analyse d'un même échantillon ou d'un échantillon similaire dans un laboratoire, sous des conditions où un paramètre est changé (par exemple l'opérateur, l'instrument, les étalonnages, le contrôle de qualité interne d'un jour à l'autre), ceci sur une période de temps étendue. On utilise quelquefois le terme « condition de fidélité inter-série » pour désigner ce concept.

La reproductibilité de mesure décrit la fidélité de mesure obtenue pour un échantillon donné dans un ensemble de conditions qui comprennent des lieux, des opérateurs et des systèmes de mesure différents (conditions de contrôle de qualité externe).

Exactitude de mesure (VIM 2.13)

L'exactitude de mesure décrit l'étroitesse de l'accord entre une valeur mesurée et une valeur vraie d'un mesurande. Elle est exprimée à l'aide d'une valeur d'erreur systématique (justesse) et aléatoire (fidélité).



Erreur de mesure (VIM 2.16)

L'erreur de mesure décrit la différence entre la valeur de la quantité mesurée et une valeur de référence. Elle peut être utilisée pour exprimer la différence entre une grandeur mesurée et une valeur attendue, par exemple dans le cas de la mesure d'un calibrateur pour lequel on suppose une incertitude de mesure négligeable. Dans ce cas, l'erreur est connue.

Erreur systématique (VIM 2.17)

Composante de l'erreur de mesure qui, dans des mesures répétées, reste constante ou varie de manière prévisible. Dans ce cas, la valeur de référence peut être une valeur de quantité vraie (et connue), une valeur de quantité mesurée d'un étalon de mesure ou une valeur conventionnelle.

Biais

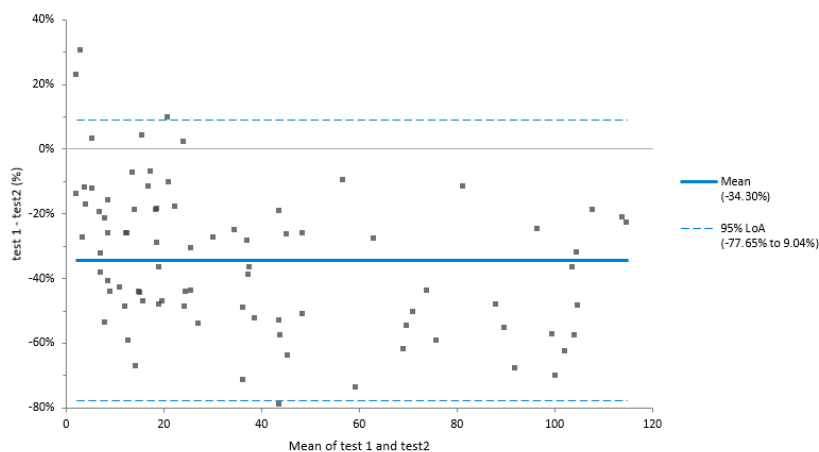
Estimation d'une erreur systématique:

Un biais peut être mis en évidence et caractérisé à l'aide d'un graphique de Bland-Altman (ou graphique des différences).

Ce type de graphique affiche un diagramme de dispersion des différences par rapport aux moyennes des deux mesures.

La différence moyenne et les limites d'accord (LoA) sont représentées par des lignes horizontales.

Les limites de concordance (LdC) sont généralement calculées comme la différence moyenne \pm 1,96 (ou deux) écarts types (SD, voir aussi Précision) des différences. Elles représentent les limites de l'intervalle de confiance de 95 % de la concordance entre les mesures.



Incertitude de mesure (VIM 2.26)

L'incertitude de mesure est un paramètre d'un résultat et signifie la dispersion des valeurs attribuées à une grandeur mesurée.

Elle peut comprendre les incertitudes des différentes étapes d'une analyse :

- Le prélèvement de l'échantillon
- Condition de l'échantillon
- Préparation de l'échantillon
- Taille d'une aliquote de l'échantillon
- L'étalonnage
- Matériaux de référence
- Équipement et instruments
- Conditions environnementales et altération.

L'estimation de l'incertitude de mesure peut être spécifiée, par exemple, par le biais de tests inter-laboratoires ou à l'aide de la précision du laboratoire calculée à partir d'échantillons de contrôle. Une incertitude de mesure standard résulte de l'écart type pour la mesure du matériel de contrôle de la qualité sur plusieurs jours de mesure.

L'incertitude de mesure constitue un paramètre important pour toutes les analyses. Plus la plage de valeurs pour une mesure correcte est étroite, plus la procédure d'analyse est performante [DIN 13005, Directives Eurachem, Vocabulaire International de Métrologie].

Sélectivité (VIM 4.13) (Interférence)

La sélectivité est la capacité d'un système de mesure à discriminer et à identifier sans équivoque différents analytes sans interférer entre eux ou sans interférence due à d'autres substances endogènes ou exogènes (métabolites, contamination, produits de dégradation, matrice).

Limite de détection (VIM 4.18)

La limite de détection est définie comme la plus faible concentration d'un analyte, dans un échantillon, pour lequel les critères de probabilité sont remplis. Des mesures inférieures à cette concentration ne peuvent être reportées, que ce soit pour des analyses quantitatives ou qualitatives. La limite de détection dépend

- De l'analyte mesuré
- De la méthode d'analyse
- De l'extraction
- D'éventuels effets de la matrice
- Du niveau de bruit de l'instrument.

Limite de quantification

La limite (ou le seuil) de quantification (Lower Limit of Quantification, LLOQ) correspond à la plus faible concentration d'une mesure dans un échantillon, pouvant être quantifiée avec une précision et une exactitude acceptables dans les conditions expérimentales indiquées. Les valeurs en dessous du seuil de quantification ne peuvent être interprétées que qualitativement.

Sensibilité (VIM 4.12)

La sensibilité correspond au quotient de la variation d'une indication d'un système de mesure par la variation de la concentration de la substance mesurée. Dans une relation linéaire, la sensibilité correspond à la pente de la droite de calibration. La sensibilité peut dépendre de la concentration de la substance mesurée.

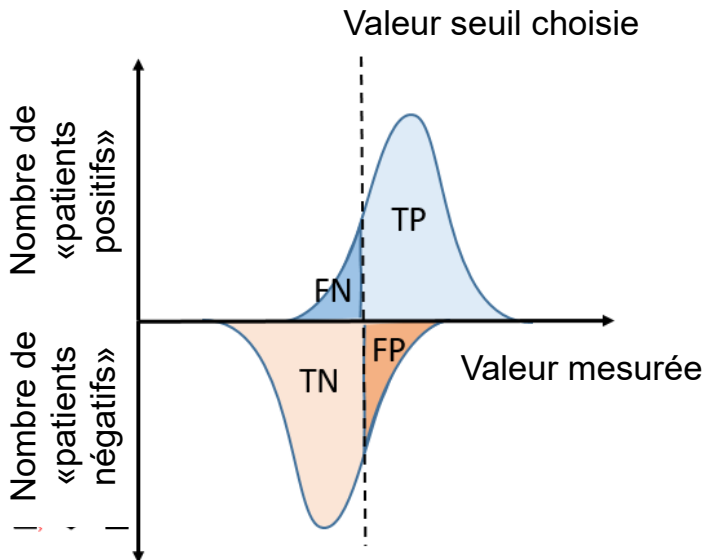
Valeur seuil

La limite de décision définit la valeur à partir de laquelle un résultat d'analyse est interprété positif ou négatif. Dans des tests de groupe de substances, cette valeur se réfère à la substance utilisée

pour le calibrage de la méthode d'analyse. Pour éviter des résultats « faux positifs », la valeur seuil se trouve généralement autour d'un multiple au-dessus de la limite de détection ou de la limite de quantification

Classification dans un essai de diagnostic binaire

Figure 11: Distribution des descriptifs de population dans un test de diagnostic. TP sont les vrais positifs, TN sont les vrais négatifs, FP sont les faux positifs et FN sont les faux négatifs.



La figure 11 décrit la distribution de TP, TN, FP, FN dans un test de diagnostic basé sur une valeur mesurée quantitative, en fonction d'une valeur seuil donnée. La distribution bleue représente la valeur mesurée pour le test positif (patients atteints par exemple) et la distribution orange représente les valeurs mesurées pour le test négatif (individus sains ou non atteints par exemple).

Les caractéristiques de performance du test (sensibilité diagnostique, spécificité diagnostique, précision diagnostique, etc.) peuvent être mesurées à partir de ces quatre populations.

Sensibilité diagnostique

La sensibilité diagnostique est une quantité statistique qui décrit la probabilité selon laquelle un fait positif vrai sera reconnu comme tel. Elle est également appelée taux de rappel ou taux de vrais positifs.

$$\text{Sensibilité diagnostique} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN})$$

Où TP et FN sont le nombre de vrais positifs et de faux négatifs, respectivement.

Spécificité diagnostique

La spécificité diagnostique est une quantité statistique (taux de réussite) décrivant la probabilité avec laquelle un facteur réellement négatif sera reconnu comme négatif dans un test.

$$\text{Spécificité diagnostique} = \text{TN} / (\text{TN} + \text{FP})$$

Où FP et TN sont le nombre de faux positifs et de vrais négatifs, respectivement.

Exactitude de diagnostic

$$\text{Exactitude de diagnostic} = (TP + TN) / (TP + TN + FP + FN)$$

Où TP, FN, FP et TN sont le nombre de vrais positifs, faux négatifs, faux positifs et vrais négatifs, respectivement.

Stabilité

La stabilité chimique des analytes dans une matrice donnée et dans des conditions précises devrait être garantie depuis le prélèvement de l'échantillon jusqu'à la fin de l'analyse.

La stabilité pendant le stockage et pendant des phases de congélation / décongélation répétées est indépendante des méthodes, de sorte que les données de stabilité indiquées dans la littérature peuvent être prises en considération. Si de telles informations n'existent pas, elles doivent être déterminées dans le cadre de la validation de la méthode.