

SCDAT

Directives pour l'analyse de substances psychotropes

Version FR 2012-11-15

Glossaire

BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
CAP	College of American Pathologists
CCM	Chromatographie sur couche mince
CE-UV	Electrophorèse capillaire avec détection UV-VIS
Compliance	(observance) Terme utilisé pour mesurer si un patient respecte la posologie de ses médicaments
CQ	Contrôle de qualité
CSCQ	Centre Suisse de Contrôle de Qualité
Cut-off	Limite de décision positif / négatif
DETEC	Département fédéral de l'environnement, des transports, de l'énergie et de la communication
DFI	Département fédéral de l'intérieur
DFJP	Département fédéral de justice et police
DIN	Deutsches Institut für Normung e. V.
EN	Norme européenne
fedpol	Office fédéral de la police
GC-MS	Chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
GC-NPD	Chromatographie gazeuse avec détecteur azote-phosphore
ID	Identification
ISO/IEC	Organisation Internationale de Normalisation / Commission Electrotechnique Internationale
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LAMal	Loi fédérale sur l'assurance maladie
LC-DAD	Chromatographie en phase liquide avec détecteur à barrettes de diodes (DAD)
LC-MS	Chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse
LSD	N,N-diéthyllysergamide
MQ	Verein für Medizinische Qualitätskontrolle
MS	Spectrométrie de masse
NIDA	U.S. National Institute on Drug Abuse
OAMal	Ordonnance sur l'assurance maladie
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OFAS	Office fédéral des assurances sociales
OFROU	Office fédéral des routes
On Site	Sur place
OPAS	Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins
Peak	(pic) Grandeur caractéristique en chromatographie
Prodrug	Substance pharmacologique inactive ou moins active que son métabolite
QUALAB	Commission suisse pour l'assurance qualité dans le laboratoire médical
SAMHSA	U.S. Substance Abuse and Mental Health Services Administration
SAS	Service d'accréditation suisse
SCDAT	Swiss Guidelines Committee for Drugs of Abuse Testing
Spiker	Personne imitant la compliance dans le programme de substitution
Spot	Spot urinaire / Urine spontanée
SULM / USML	Union Suisse de Médecine de Laboratoire
TDM	Suivi thérapeutique (Therapeutic Drug Monitoring)
THC	Delta-9-Tétrahydrocannabinol
Workplace Testing	Dépistage de la consommation de drogues sur le lieu de travail

Table des matières

Table des matières.....	3
Préface	7
1 Portée des directives	8
2 Domaine d'application des directives	9
3 Prélèvement, transport et traitement de l'échantillon (chaîne de qualité)	9
4 Interférence sur les résultats d'analyses, manipulation des échantillons d'urine ou d'autres échantillons	11
4.1 Types d'interférences (voir aussi chapitre 11.1)	11
4.1.1 Interférences médicamenteuses.....	11
4.1.2 Autres interférences	11
4.2 Interférences et leur mise en évidence	11
4.3 Définitions selon le SCDAT, la SAMHSA et l'ASNZ.....	12
5 Échantillons	13
5.1 Stabilité et conservation de l'échantillon	13
5.1.1 Généralités.....	13
5.1.2 Conditions de conservation, emballage.....	13
6 Systèmes d'analyses rapides sans instrument: nouvelles technologies	15
6.1 Indications générales	15
6.2 Domaines d'application	15
6.3 Nouvelles technologies	16
7 Analyse immunochimique de l'urine	16
7.1 Analyse d'un constituant unique	16
7.1.1 Domaines d'application	16
7.2 Analyse d'un groupe de composants.....	17
7.2.1 Domaines d'application	17
7.3 Suivi thérapeutique.....	18
7.4 Recommandations concernant les limites de décision (cut-off/valeur seuil) pour l'analyse immunochimique avec instrument et sans hydrolyse préalable	19
7.5 Analyse enzymatique de l'alcool (éthanol).....	20
8 Analyse chromatographique de confirmation dans l'urine	20
8.1 Remarques générales	20
8.2 Méthodes	20
8.3 Domaines d'application	21
9 Analyse du sang	21
9.1 Analyse du sang, sérum ou plasma comme aide au diagnostic différentiel (A).....	21
9.1.1 Détermination d'alcool.....	22
9.2 Analyse du sang, sérum ou plasma à but légal (C)	22
10 Interprétation des résultats	23
10.1 Étapes de l'interprétation.....	23
10.1.1 Interprétation analytique (personnel du laboratoire).....	23
10.1.2 Interprétation toxicologique (personnel du laboratoire)	23
10.1.3 Interprétation médicale (prescripteur, médecin, personnel du laboratoire).....	23
10.2 Facteurs pouvant influencer la pharmacocinétique et le résultat d'analyse.....	23

10.3	Validation des résultats	24
10.3.1	Questions lors d'une recherche immunochimique	24
10.3.2	Réponses.....	24
10.4	Conséquences du rapport	25
11	Assurance de qualité lors de l'analyse des substances psychotropes	25
11.1	Termes métrologiques de vérification et de validation des méthodes d'essai	25
11.1.1	Justesse de mesure (VIM 2.14).....	26
11.1.2	Fidélité de mesure (VIM 2.15)	26
11.1.3	Exactitude de mesure (VIM 2.13)	26
11.1.4	Sélectivité (VIM 4.13) (interférences)	26
11.1.5	Limite de détection (VIM 4.18).....	26
11.1.6	Limite de quantification.....	27
11.1.7	Sensibilité (VIM 4.12)	27
11.1.8	Limite de décision (cut-off /valeur seuil).....	27
11.1.9	Incertitude de mesure (VIM 2.26)	27
11.1.10	Sensibilité diagnostique.....	27
11.1.11	Spécificité analytique.....	27
11.1.12	Spécificité diagnostique.....	28
11.1.13	Stabilité	28
11.2	Assurance de qualité.....	28
11.2.1	Contrôle de qualité interne	28
11.2.2	Contrôle de qualité externe	28
11.2.3	Fournisseurs de programmes de contrôle de qualité externe	28
11.2.4	Programmes de contrôle de qualité disponibles sur le marché.....	30
12	Documentation des résultats, rapports, archivage.....	30
12.1	Demande d'examen	30
12.1.1	Identification unique de la requête.....	31
12.1.2	Motif de la demande et/ou indication clinique ²	31
12.1.3	Description de l'échantillon ¹ (examen à but légal ¹)	31
12.1.4	Données sur la personne	31
12.1.5	Examens demandés.....	31
12.2	Rapport	31
12.2.1	Matériel	31
12.2.2	Résultat.....	31
12.2.3	Données administratives ¹	32
12.3	Archivage	32
12.3.1	Durée de conservation des données	32
13	Urgence des résultats.....	32
13.1	Classification de l'urgence.....	32
14	Frais, facturation, liste des analyses	33
14.1	Analyse des substances psychotropes dans le domaine clinique et dans l'aide au diagnostic différentiel (A).....	33
14.2	Analyse des substances psychotropes dans le traitement par substitution ou pendant le sevrage (B)	33
14.3	Analyse des substances psychotropes à buts légaux (C)	34

14.4	Analyse des substances psychotropes à buts non traditionnels (C)	34
15	Points de vue légaux, normes, protection des données	34
15.1	Protection des données.....	34
15.2	Aspects éthiques.....	34
15.2.1	Généralités.....	34
15.2.2	Principes	34
15.2.3	Disponibilité de l'information	34
15.2.4	Échantillonnage.....	35
15.2.5	Déroulement de l'analyse	35
15.2.6	Transmission des résultats.....	35
15.2.7	Conservation des documents médicaux.....	35
15.2.8	Accès aux données médicales des laboratoires	35
15.2.9	Utilisation des échantillons dans d'autres buts	35
15.2.10	Aspects financiers	35
15.3	Prescripteurs autorisés.....	35
15.4	Laboratoires autorisés à effectuer des analyses de substances psychotropes	35
15.5	Reconnaitances et autorisations nécessaires des laboratoires	36
15.6	Traitement des résultats positifs non demandés.....	36
16	Pharmacocinétique, détectabilité.....	37
16.1	Alcool (éthanol) et éthylglucuronide (EtG)	37
16.2	Amphétamines et dérivés	37
16.2.1	Amphétamine	37
16.2.2	Cathinone, Méthcathinone, Méthylméthcathinone (Méphédrone, 4MMC).....	38
16.2.3	Méthamphétamine.....	39
16.2.4	3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDMA).....	42
16.3	Barbituriques	42
16.4	Benzodiazépines	43
16.5	Cannabis.....	46
16.6	Cocaïne.....	47
16.7	Acide gamma-hydroxybutyrique (GHB)	49
16.8	Kétamine.....	50
16.9	LSD	51
16.10	Méthadone	52
16.11	Méthaqualone	53
16.12	Méthylphénidate	54
16.13	N-benzylpipérazine et substances apparentées	55
16.14	Nicotine	57
16.15	Opiacés.....	58
16.16	Psilocybine.....	59
17	Littérature	61
17.1	Ouvrages originaux	61
17.2	Manuels, monographies, directives	64
17.3	Sites Web.....	65
17.3.1	Directives d'autres institutions:	65
17.3.2	Départements fédéraux suisses et agences nationales (Allemagne, USA):.....	65

17.3.3	Informations générales sur l'analyse de drogues et de substances psychotropes:	65
18	Membres du groupe de travail.....	66

Préface

Ces directives révisées du SCDAT correspondent à la révision entière des directives publiées à l'origine par le groupe de travail pour l'analyse de substances psychotropes (AGSA - Arbeitsgruppe Suchtstoffanalytik), mis en place par l'USML. Le SCDAT a succédé à l'AGSA. Les représentants des institutions suivantes y ont participé :

- Société Suisse des Pharmaciens (pharmaSuisse)
- Société Suisse de Chimie Clinique (SSCC)
- Société Suisse de Médecine Légale (SSML)
- Union Suisse de Médecine de Laboratoire (USML)
- Association suisse de l'industrie des équipements et produits diagnostiques (ASID)
- Université de Berne

Ces directives doivent être interprétées comme des lignes directrices. Elles n'ont pas de portée légale. Il est toutefois nécessaire de standardiser l'analyse des substances psychotropes. L'analyse des substances psychotropes, pour des raisons diverses dans le domaine médical, légal ou encore sur certains lieux de travail, peut avoir des conséquences graves pour les personnes concernées. L'exécution de l'analyse et l'interprétation des résultats doivent donc être effectuées avec le plus grand soin. Les directives renseignent les laboratoires sur la mise en place d'une assurance qualité.

Ces directives seront revues et complétées périodiquement.

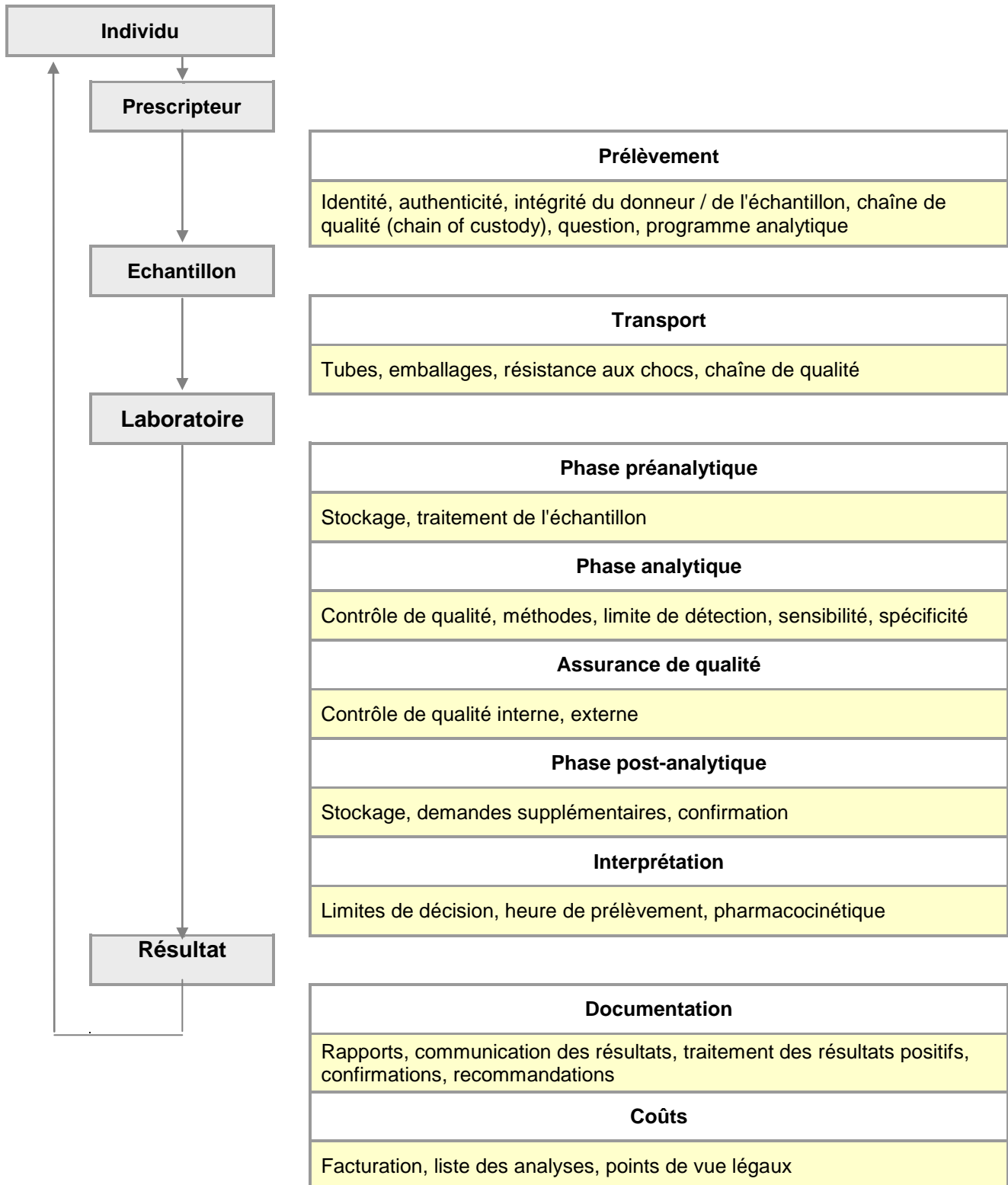
Le SCDAT se tient à disposition des laboratoires effectuant des analyses de narcotiques ainsi que des Centres Suisses de contrôle de qualité, pour les conseiller.

Bien que le SCDAT respecte avec soin la fidélité des informations publiées sous forme imprimée ou électronique, aucune garantie ne peut être donnée en ce qui concerne la conformité, la précision, l'actualité, la fiabilité et l'intégrité de ces informations. Le SCDAT se réserve le droit de modifier à tout moment l'ensemble ou une partie des contenus, de les supprimer ou occasionnellement ne pas les publier sans autre information. Le SCDAT refuse toute responsabilité pour des dommages matériels ou non, suite à des actions causées par l'accès ou par l'utilisation et/ou la non-utilisation des informations publiées ou par l'utilisation abusive des liens Internet ou pour tout autre incident. En cas de divergences entre les textes allemand, anglais ou français, le texte allemand fait foi.

1 Portée des directives

Les recommandations suivantes comprennent les diverses étapes de l'analyse des substances psychotropes à partir du patient, en passant par le prescripteur et jusqu'au résultat. Il s'agit en particulier du prélèvement, du transport, des phases préanalytique, analytique et post-analytique, de l'assurance de qualité, de l'interprétation, de la documentation ainsi que des coûts (voir figure 1).

Figure 1 : Portée des recommandations



2 Domaine d'application des directives

Il est recommandé d'appliquer les présentes directives dans les domaines cliniques, de médecine légale et sociale (voir figure 2 : A à D).

Figure 2 Domaine 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
C	Analyse des substances psychotropes à but légal
D	Analyse des substances psychotropes sur le lieu de travail ou de formation

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

Les diverses étapes de l'analyse de substances psychotropes sont détaillées ci-après (voir aussi figure 1) :

Individu – Prélèvement / collecte de l'échantillon

Objectifs

- Garantir l'identité, l'authenticité et l'intégrité de l'individu et de l'échantillon (urine*, sang, sérum, sueur, salive, cheveux, etc.).
*par exemple faire boire un liquide contenant un marqueur facilement identifiable ½ h avant le prélèvement d'échantillon [Gauchel 2003].
- Respecter la sphère privée.
- Reconnaître et empêcher des manipulations médicales, chimiques et/ou physiques (dilution endogène / exogène, addition, substitution) de l'échantillon d'urine.

Mesures (urine)

- Contrôler l'identité¹
- Mesurer la température (32-38 °C) dans les 4 min (sur le lieu de la collecte d'échantillon)¹
- Contrôler l'odeur, la couleur et l'aspect³
- Colorer l'eau de rinçage des toilettes, installer le lavabo et conserver le savon et le désinfectant hors des toilettes³
- Inspection visuelle³
- Instructions des conseils concernant la collecte d'urine à fournir par le laboratoire¹

Mesures requises (autres matériaux)

- Contrôle d'identité¹
- Préparation de l'échantillon : sang, sueur, salive, cheveux etc. selon les indications du laboratoire concerné
- Instructions et conseils pour l'échantillonnage¹ fournis par le laboratoire

Échantillons, matériaux

Objectifs

- Garantir l'identité, l'authenticité et l'intégrité de l'échantillon
- Reconnaître et empêcher des altérations chimiques et/ou physiques (décomposition, contamination, casse, etc.), des manipulations, échanges et/ou perte de l'échantillon

Mesures

- Urines : si possible 30 mL ou plus ; Sang : minimum 2,5 mL, autres matériaux : voir indications spécifiques.
- Utiliser des tubes (fournis par le laboratoire) étanches, incassables, munis d'une fermeture de sécurité² et d'une étiquette avec un numéro d'identification unique¹ ; autres matériaux selon indication du laboratoire d'essai.
- Utiliser un formulaire de demande d'examen (simple, clair) : numéro d'identification, nom, prénom, date de naissance, sexe, date et heure du prélèvement.
- Respecter la chaîne de qualité.

Laboratoire

Objectifs

- Veiller à ce que l'identité de l'échantillon ainsi que la traçabilité de toutes les étapes lors du processus analytique soient respectées.
- Le traitement de l'échantillon et la qualité de l'analyse doivent répondre aux exigences de l'accréditation pour le SAS, de la certification pour l'OCDE (BPL) et de la QUALAB.

Mesures

- Limiter et contrôler l'accès au laboratoire¹
- Réception des échantillons uniquement par le personnel autorisé¹
- Documenter la couleur¹, l'aspect¹, l'odeur³, le pH¹, la créatinine¹, le poids spécifique ou la densité³, ainsi que l'indice de réfraction³.
- Conserver (sous clé) à + 4 °C avant analyse et à – 20 °C après analyse².
- Délai de conservation : pour A et B, non fixé (6 mois recommandés), pour C et D au moins 1 an.

¹ Obligatoire pour les domaines A – D

² Obligatoire pour les domaines C et D

³ Facultatif

4 Interférence sur les résultats d'analyses, manipulation des échantillons d'urine ou d'autres échantillons

Le respect des mesures préanalytiques (décrit au chapitre 3) garantit un comportement adéquat et peut favoriser la mise en évidence d'interférences analytiques qui, introduites volontairement ou involontairement, pourraient compliquer l'interprétation (voir chapitre 10 interprétations des résultats).

La majorité des manipulations concerne le prélèvement d'urine. Le prélèvement de sang, de salive ou de sueur (uniquement avec des « Sweat Patches » contrôlables) permet un contrôle d'identité complet, puisque ces outils sont utilisés par les collaborateurs des institutions prescripteurs. Une manipulation de ces matériaux n'est généralement pas possible. Les cheveux peuvent être manipulés par des lavages intensifs, par un colorant ou par un décolorant.

4.1 Types d'interférences (voir aussi chapitre 11.1)

4.1.1 Interférences médicamenteuses

- Les médicaments (antidépresseurs, neuroleptiques, etc.) pris dans un but thérapeutique peuvent interférer sur certaines méthodes. Ces informations ne sont pas toujours fournies par les fabricants.

4.1.2 Autres interférences

- Influence physiologique (influence des résultats in vivo), par exemple par absorption excessive d'eau, d'aliments ou de médicaments (graines de pavot, préparations multivitaminées, etc.).
- Substances ajoutées à l'urine qui influencent le dosage d'un ou de plusieurs analytes ou leur méthode de vérification.
- Substances qui transforment la molécule psychotrope, empêchant ainsi la recherche par une méthode de confirmation.
- Échange d'urine contre d'autres urines sans stupéfiant, urines pures commercialisées ou autres liquides teintés.

4.2 Interférences et leur mise en évidence

Le tableau 1 ci-dessous présente des manipulations possibles et la manière dont elles peuvent être reconnues par des examens analytiques et visuels.

Tableau 1 Interférences et leur mise en évidence au laboratoire

Interférences lors de l'analyse des échantillons d'urine	Examens de laboratoire
Dilution : absorption excessive de boissons, diurétique, ajout de liquide	créatinine/densité, couleur
Solutions décolorantes (nettoyant WC) avec hypochlorite	pH, check ¹ , odeur, couleur, bandelettes ²
Savon liquide	check ¹ , mousse
Aldéhydes (par exemple glutaraldéhyde)	check ¹ , bandelettes
Acides et bases fortes	pH, check ¹
Nitrite	NO ₂ ⁻ sur bandelettes ²
Ascorbate	pH, check ¹
Médicaments, infusions spéciales	chromatographie

Chromates	colorimétrie, bandelettes ²
Peroxyde + peroxydase (Stealth)	check ¹ , bandelettes ²
Vitamines (préparations multivitaminées)	chromatographie
Autres (gouttes oculaires, etc.)	chromatographie et autres
Interférences lors de l'analyse des cheveux	Examens de laboratoire
Shampooings spéciaux	
Permanententes	Consistance du matériau
Décoloration et coloration des cheveux	Consistance du matériau
Rayons UV intensifs (Solarium)	

¹ *Check = méthode d'analyse spéciale pour le constituant concerné, par exemple « Sample Check® ».*

² *Bandelette, par exemple Adultacheck® 4, 6, 10 (pH, NO₂⁻, créatinine, aldéhyde, chromate, oxydants, poids spécifique, halogène, peroxydase/oxydants).*

Il faut noter que les types de manipulation évoluent rapidement et qu'ils s'adaptent souvent à la méthode d'analyse correspondante.

4.3 Définitions selon le SCDAT, la SAMHSA et l'ASNZ

- Conformément au SCDAT et l'ASNZ [Australien/New Zealand StandardTM 2008], une urine est considérée comme diluée (et non définissable comme manipulée, pas de sanctions possibles), si :
Créatinine <1,8 mmol/L (SCDAT), resp. 20 mg/dL (ASZN), mais > 0,4 mmol/L (SCDAT) resp > 5 mg/dL (ASZN)*.
- Selon le SCDAT et ASZN, une urine est considérée comme manipulée, et selon SAMHSA comme diluée, si :
Créatinine <0,4 mmol/L (SCDAT), resp. <5 mg/dL (ASZN, SAMHSA [SAMHSA 2008])*.
- Selon le SCDAT et la SAMHSA, une urine est considérée comme manipulée, si :
 - la concentration de nitrite est > 500 g/L
 - le pH est < 3 ou > 11
 - la présence de substances exogènes démontre des interactions (voir 4.2)
 - la présence de substances endogènes en concentration non physiologique est détectable.

* Ces concentrations se basent sur des études nouvelles et bien documentées qui recommandent des valeurs abaissées pour la créatinine [Arndt 2007a, Arndt 2007b, Arndt 2009]. Ceci vaut pour l'identification de manipulation d'urine aussi bien dans le domaine de médecine clinique que pour celui des drogues.

5 Échantillons

Les recommandations se réfèrent surtout aux échantillons d'urine, de sérum et de plasma. D'autres matériaux sont mentionnés pour compléter la liste des échantillons souvent utilisés.

Tableau 2 : Types d'échantillons des divers domaines d'application

Spécimen	Domaine d'application			
	A	B	C	D
Urine	X	X	X	X
Sérum, plasma	X	X	X	X
Sang	X	-	X	-
Sueur	-	X	X	X
Sang post-mortem	-	-	X	-
Salive	X	X	X	X
Contenu gastrique	X	-	X	-
Ponctions et liquides	X	-	X	-
Liquide de dialyse	X	-	-	-
Tissu	-	-	X	-
Cheveux	-	X	X	X
Autres échantillons	X	-	X	X

5.1 Stabilité et conservation de l'échantillon

5.1.1 Généralités

Pour les analyses qualitatives, une légère diminution de la stabilité n'est pas critique. En général, pour les analyses quantitatives des conditions plus restrictives doivent être respectées (surtout en médecine légale) et la littérature correspondante doit être consultée. Pour certaines substances, le laboratoire doit effectuer ses propres validations, les indications de la littérature étant souvent insuffisantes.

5.1.2 Conditions de conservation, emballage

Presque toutes les substances psychotropes connues et leurs métabolites dans l'urine, conservés à 4 °C et à l'abri de la lumière, sont stables pendant au moins 7 jours. Dans la littérature et pour le domaine de médecine légale [Baselt 2011], une augmentation du GHB dans les échantillons est décrite. Ceci peut conduire à de fausses interprétations, puisque la teneur endogène est alors dépassée et qu'une prise exogène pourrait être suspectée. Ce phénomène n'a toutefois pas pu être confirmé par différents laboratoires dosant le GHB dans l'urine conservée à -20 °C.

Pour de plus amples indications, voir les directives correspondantes [NCCLS 1999 ; USP 1990] et le tableau 3.

Pour le prélèvement et la conservation des échantillons, des tubes en matière plastique (polycarbonate, polyéthylène, polypropylène) sont recommandés. D'autres matières peuvent

adsorber l'analyte (le THC par exemple) et certains métabolites. Elles ne devraient donc pas être utilisées [Roth 1996].

La stabilité des échantillons standards non lyophilisés, telle que déclarée par les fabricants, doit être vérifiée.

Il est recommandé d'ajuster le pH de l'urine à 5-7 après l'avoir dégelée pour l'analyse [USP 1990]. Attention : bien homogénéiser les échantillons après les avoir décongelés.

Tableau 3 **Stabilité et conservation des échantillons d'urine**

Substance ou groupe de substances	Stabilité dans l'urine (≤ 6 mois = 6 mois assurés)
Ethanol / éthylglucuronide (EtG)	5 jours à +4 °C
Amphétamines y compris MDMA	7 jours à +4 °C ; ≤ 6 mois à -20 °C
Barbituriques	7 jours à +4 °C ; ≤ 6 mois à -20 °C
Benzodiazépines	7 jours à +4 °C ; ≤ 6 mois à -20 °C
Buprénorphine	7 jours à +4 °C ; ≤ 6 mois à -20 °C
THC-carboxylate (Cannabis)	7 jours à +4 °C ; ≤ 6 mois à -20 °C, (attention : stabilité dépendant du tube de conservation)
Cocaïne + métabolites	7 jours à +4 °C ; ≤ 6 mois à -20 °C
Codéine	7 jours à +4 °C ; ≤ 6 mois à -20 °C
Éthanol	7 jours à +4 °C ; ≤ 6 mois à -20 °C, dans des tubes hermétiquement fermés
GHB	à < -20 °C plusieurs mois (≤ 6)
LSD	7 jours à +4 °C ; ≤ 6 mois à -20 °C
Méthadone	7 jours à +4 °C ; ≤ 6 mois à -20 °C
Métabolite de la méthadone (EDDP)	7 jours à +4 °C ; ≤ 6 mois à -20 °C
Méthaqualone	7 jours à +4 °C ; ≤ 6 mois à -20 °C
Nicotine, cotinine	2 jours à +4 °C ; 2 mois à -20 °C
Opiacés	7 jours à +4 °C ; ≤ 6 mois à -20 °C
6-Acétylmorphine	7 jours à +4 °C ; ≤ 6 mois à -20 °C
Phencyclidine (PCP)	7 jours à +4 °C ; ≤ 6 mois à -20 °C
Psilocybine/Psilocine	7 jours à +4 °C ; ≤ 6 mois à -20 °C

6 Systèmes d'analyses rapides sans instrument: nouvelles technologies

Hormis quelques exceptions (voir 6.3) les systèmes analytiques rapides pour le dépistage des substances psychotropes dans l'urine, la salive et la sueur sont des techniques immunochimiques sans instrument qui ne sont pas appropriées pour les dépistages en série (voir chapitre 7). Ils permettent cependant, hors du laboratoire ("on-site"), de donner rapidement (5 - 10 min) une information préliminaire oui / non. L'urine ne nécessite en général aucun traitement préalable. De tels tests de salive et de sueur sont utilisés depuis un certain temps, particulièrement dans le domaine forensique.

6.1 Indications générales

- Les systèmes analytiques immunochimiques donnent uniquement des résultats à caractère indicatif. Ils n'apportent aucune preuve. Ces restrictions sont mentionnées dans les modes d'emploi ; mais elles ne sont pas ou peu pris en compte par de nombreux utilisateurs.
- Malgré la simplicité et l'indépendance des systèmes analytiques immunochimiques rapides sans instrument, ces derniers ainsi que les analyses instrumentales « onsite » ne devraient être utilisés que par du personnel formé, capable d'interpréter les résultats et les défaillances éventuelles.
- En cas de résultat positif, l'échantillon d'urine ne doit pas être détruit. Il sera conservé pour une éventuelle analyse de confirmation. Lors d'une requête spéciale en médecine légale, il est possible qu'après un résultat positif d'un examen de salive, un échantillon supplémentaire de salive soit prélevé. On utilisera alors un récipient adéquat (par exemple Salivette®).
- La plupart de ces essais comprennent un champ témoin qui indique une éventuelle interférence. Toutefois, il est possible que des interférences ne soient pas révélées sur le contrôle interne. Des perturbations, non indiquées sur le champ témoin, sont toujours possibles. Ainsi lors de l'analyse de l'urine, certaines manipulations ou certains médicaments peuvent interférer sur un ou plusieurs champs de réaction. Malgré le développement constant des systèmes analytiques pour l'examen de la salive, les résultats sont encore trop souvent faussement positifs ou négatifs. En médecine légale, une analyse de confirmation dans le sang est indispensable.
- Les échantillons de contrôle de qualité utilisés avec les systèmes analytiques simples sont en général artificiels. On observe alors des divergences entre les différents champs de réaction des divers producteurs (par exemple réactions croisées différentes entre des isomères optiques, principalement pour les amphétamines). Des résultats faux négatifs peuvent aussi résulter d'un excédent d'antigène (High-Dose Hook Effect).

6.2 Domaines d'application

- A :** Dans les centres d'urgences, il est préférable d'utiliser des systèmes analytiques immunochimiques utilisant des appareils calibrés selon les recommandations du SCDAT. Suivant la demande d'examen, une analyse différentielle et une analyse de confirmation sont nécessaires. Les résultats d'une analyse qualitative peuvent mener à un diagnostic erroné. Une analyse quantitative peut être nécessaire.
- B :** Dans les cabinets médicaux et les pharmacies, l'analyse rapide permet de vérifier la déclaration du patient ou de contrôler sa collaboration ou la compliance (Compliance-Monitoring, méthadone). Il est recommandé que les analyses rapides doivent être effectuées en présence du patient. Un résultat contesté par le patient doit être confirmé par une méthode utilisant un principe analytique différent.
- C :** Les systèmes analytiques immunochimiques sans instrument à but légal sont souvent utilisés par la police dans des contrôles de la circulation routière. Les « indications générales » sous chapitre 6.1 doivent être rigoureusement respectées surtout pour les analyses de salive. Pour d'autres demandes en médecine légale, les analyses rapides immunologiques ne doivent pas être utilisées. Les analyses de sueur sont utilisées dans de rares cas de suivi sur du long terme, par exemple pour vérifier le soupçon d'une consommation de substances psychotropes.

D : Les systèmes analytiques immunochimiques sans instrument ne sont utilisés qu'exceptionnellement. Les systèmes analytiques complexes utilisant des appareils calibrés selon les recommandations du SCDAT sont préférables. Lors d'un contrôle d'urine sur le lieu de travail (Workplace Testing), les résultats positifs doivent être confirmés.

6.3 Nouvelles technologies

Les nouvelles technologies se présentent principalement sous la forme de mise à jour ou de changements apportés à des systèmes de détection des systèmes analytiques immunochimiques existants. Par exemple on peut mentionner les biopuces avec marqueurs bioluminescents.

Des systèmes analytiques transportables qui offrent la possibilité de détermination semi-quantitative de substances spécifiques tel le THC-carboxylate apparaissent sur le marché. Certains permettent aussi la quantification après calibration sur une courbe standard. Les principes de détection de ces systèmes sont principalement de type spectroscopique tel que la mesure d'intensité d'une bande colorée (dans le domaine visible) sur des plaques ou des strips. D'autres méthodes sont basées sur une mesure de fluorescence suite à une réaction dans une analyse immunochimique sur plaque impliquant un fluorophore.

Les systèmes analytiques immunochimiques avec électrodes (chip technology) n'ont pas fait leur preuve, en contraste avec les méthodes analytiques en chimie clinique. Par contre, les méthodes impliquant une réaction spécifique entre l'analyte et une nanoparticule colorante et utilisant une détection optique sur micro-plaques ou sur un système de microarray semblent prometteuses. Elles permettent la détermination quantitative d'une substance particulière sans faire appel à une réaction antigène-anticorps. Le principe se base sur un déplacement spécifique du spectre optique de la nanoparticule après réaction avec l'analyte. Bien que cette approche pourrait permettre la détermination spécifique de milliers de composés, elle ne fournit actuellement qu'un résultat positif/négatif en milieu aqueux et a besoin d'être testée.

7 Analyse immunochimique de l'urine

Ce terme comprend toutes les variantes de systèmes analytiques utilisant une réaction antigène-anticorps, indépendante du système de détection.

7.1 Analyse d'un constituant unique

Les systèmes analytiques immunochimiques pour la détermination d'un constituant ciblent un seul constituant et/ou son métabolite.

Il en est ainsi par exemple pour : cannabis (THC-carboxylate), cocaïne métabolite (benzoyl-ecgonine), méthadone, 2-éthylidène-1,5-diméthyle-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP, métabolite de la méthadone), LSD, méthaqualone, 6-acétylmorphine (6-MAM), buprénorphine, éthylglucuronide (EtG) et cotinine.

7.1.1 Domaines d'application

L'analyse d'un constituant unique utilisant des méthodes immunochimiques est recommandée selon le domaine d'application (Tableau 4).

Le dosage de la méthadone doit être interprété avec prudence.

Tableau 4 : Analyse d'un constituant unique dans divers domaines d'application

Classe	A	B	C	D
Buprénorphine	X	X	X ²	-
THC-carboxylate (cannabis)	X	X	X ²	X
Benzoylécgonine (cocaïne)	X	X	X ²	X
LSD	X	-	X ²	X
Méthadone	X ¹	X ¹	X ²	-
EDDP (métabolite de la méthadone)	X ¹	X ¹	X ²	-
Méthqualone	X	X	X ²	-
6-Acétylmorphine (6-AM, héroïne)	X	X	X ²	X
Ethylglucuronide (EtG)	-	X	X ²	X
Cotinine (nicotine, tabac)	-	X	X ²	X

X *Domaine d'application*

¹ *Les résultats négatifs ne sont pas toujours fiables. La plupart des méthodes pour le dosage de la méthadone ne réagissent pas avec le métabolite principal, l'EDDP. Il est possible que seul l'EDDP soit présent dans l'urine, suite à une métabolisation rapide (« Fast Metabolizers ») ou par induction des enzymes du métabolisme (interaction avec par exemple la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, etc.). Dans ce cas, l'identification de l'EDDP est utile.*

² *Utilisable uniquement comme analyse de dépistage.*

7.2 Analyse d'un groupe de composants

L'analyse d'un groupe de composants avec des systèmes analytiques immunochimiques détecte simultanément une famille de molécules (mais pas toutes) de structure similaire.

Les anticorps réagissent avec un nombre plus ou moins important de composants d'une structure apparentée ou avec leurs métabolites, (voir chapitre 8). Le résultat permet uniquement une interprétation qualitative (une ou plusieurs substances sont détectables ou non). La calibration pour la détection des groupes de composants peut utiliser différentes substances, selon le fabricant, ce qui peut mener à des interprétations divergentes des résultats.

On peut mentionner comme exemple les méthodes de dépistage des benzodiazépines, des opiacés, des amphétamines, des barbituriques, ou des antidépresseurs tricycliques.

Selon la méthode, des urines présentant de hautes concentrations (> plage de mesure) ne peuvent pas être diluées. Il existe un rapport entre l'affinité de l'anticorps et la concentration de la substance.

7.2.1 Domaines d'application

La recommandation de l'analyse d'un groupe de composants à l'aide de méthodes immunochimiques varie selon le domaine d'application (tableau 5). L'analyse doit être interprétée avec prudence.

Tableau 5 : Analyse d'un groupe de composants dans divers domaines d'application

Groupes de composants	A	B	C	D
Amphétamines	X ^{1,2}	X ²	X ³	X ²
Barbituriques	X ^{1,2}	X ²	X ³	X ²
Benzodiazépines	X ^{1,2}	X ²	X ³	X ²
Opiacés	X ¹	X	X ³	X
Antidépresseurs tricycliques	X ^{1,2}	-	X ³	-

X *Domaine d'application.*

¹ *Problèmes causés par une réactivité variable des anticorps avec certains composants d'une même classe. Aucune indication quantitative n'est possible.*

² *Les résultats négatifs ne sont pas toujours corrects car, selon la méthode, certains constituants d'un même groupe ou leurs métabolites ne réagissent pas. C'est aussi le cas pour les métabolites d'un seul composant (par exemple méthadone).*

³ *Utilisable uniquement pour un dépistage.*

Commentaire concernant l'analyse immunochimique :

Quelques soient les cas, la méthode chromatographique donne plus de garanties qu'une méthode immunologique. Celle-ci est toutefois la méthode idéale pour des analyses rapides ; les analyses chromatographiques étant techniquement plus complexes et plus longues. L'application des essais immunochimiques pour les groupes de substances est indiquée en cas de besoin de réponse sur l'absorption possible d'une substance d'un groupe pouvant contenir de nombreuses molécules, ainsi que pour des essais en série ou de cohorte. La possibilité de résultats faux positifs et faux négatifs reste à considérer.

En raison de la présence de nombreux métabolites, la sensibilité des méthodes immunochimiques est meilleure que celle des procédures chromatographiques (par exemple HPLC), puisque pour la technique immunologique les signaux des métabolites sont cumulés, tandis que les procédures chromatographiques présentent un signal individuel pour chaque métabolite. Les analyses immunochimiques étant généralement utilisées pour une décision « oui/non », les résultats doivent être interprétés de façon particulièrement critique. Si nécessaire, et selon le domaine d'application, des mesures supplémentaires peuvent être exigées (voir chapitre 11).

7.3 Suivi thérapeutique

Si, selon la demande d'examen, l'élimination d'une certaine substance psychotrope doit être surveillée, cela peut se faire par la comparaison des quotients de la créatinine. Le quotient de la créatinine de différentes substances psychotropes est donné à la figure 3.

Figure 3 : Calcul du quotient de la créatinine

$\frac{\text{concentration du psychotrope dans l'urine } (\mu\text{g/L})}{\text{concentration de la créatinine dans cette urine (mmol/L)}} = \frac{\text{substance psychotrope } (\mu\text{g})}{\text{créatinine (mmol)}}$
--

Ce quotient peut prouver une consommation intermédiaire (quotient échantillon 1 → consommation → quotient échantillon 2) ou peut indiquer la vitesse d'élimination lors d'une consommation unique. Ces quotients sont calculés exclusivement sur la base des dosages chromatographiques (par exemple : THC-carboxylate, oxazépam ou lorazépam après déglucuronidation, etc.).

Dans le cas du THC-carboxylate, le prélèvement des deux échantillons d'urine sera effectué au minimum après 24 h et au maximum après 7 jours. Une consommation intermédiaire est probable si $Q2/Q1 \geq 1,5$ (Huestis & Cone 1998).

7.4 Recommandations concernant les limites de décision (cut-off/valeur seuil) pour l'analyse immunochimique avec instrument et sans hydrolyse préalable

Les limites de décision dépendent du domaine d'application. Elles sont valables pour des substances uniques et pour des groupes de substances : Ces limites sont indiquées dans le tableau 6. Elles sont valables pour les urines analysées par des méthodes immunochimiques avec instrument et sans hydrolyse.

Tableau 6 : Limites de décision pour l'urine, recommandées par le SCDAT pour les analyses immunochimiques avec instrument et sans hydrolyse préalable

Substances		A	B	C	D ¹
	Buprénorphine (µg/L)	N	10	X	-
	THC-carboxylate (Cannabis) (µg/L)	N	50	X	50
	Cocaïne ou Cocaïne - métabolite (Benzoylécgonine) (µg/L)	N	300	X	150
	GHB (mg/L)	5 ²	5 ²	5 ²	-
	LSD (µg/L)	N	0.5	X	-
	Méthadone (µg/L)	N	300	X	-
	EDDP (métabolite de la méthadone) (µg/L)	N	100	X	-
	Méthamqualone (µg/L)	N	300	X	-
	6-Acétilmorphine (6-AM) (µg/L)	N	10	X	-
	Ethylglucuronide (EtG)	X	X	X	X
	Cotinine (nicotine)	X	X	X	X
Groupes de substances					
	Amphétamines (µg/L)	N	500	X	500
	Barbituriques (µg/L)	N	300	X	-
	Benzodiazépines (µg/L)	N	100	X	-
	Opiacés (µg/L)	N	300	X	2 000

N *Limites de détection*

X *Sans recommandation*

¹ *Limite de décision selon NIDA / SAMHSA*

² *La concentration endogène du GHB dans l'urine se situe à < 5 mg/L*

Pour les systèmes analytiques sans instrument, aucune limite de décision ne peut être recommandée, car elles sont fixées par le fabricant et ne peuvent pas être modifiées.

Une hydrolyse de l'urine avant analyse permet un dosage indirect des composants conjugués (par exemple : morphine glucuronide, benzodiazépines glucuronidées), ce qui augmente la concentration du composant et améliore sa détection.

7.5 Analyse enzymatique de l'alcool (éthanol)

L'alcool (éthanol) est déterminé dans les laboratoires cliniques à l'aide d'analyses enzymatiques. Ces tests utilisent de l'alcool déshydrogénase (ADH) pour transformer l'alcool. Ceci implique que non seulement l'éthanol, mais d'autres alcools tels l'isopropanol et l'éthylène glycol, également substrats de l'ADH, sont aussi transformés et co-détectés. Habituellement on ne s'attend à trouver ces alcools que dans l'urine en cas d'intoxication avec ces composés. Lors d'analyses d'urine, il faut tenir compte que des concentrations <3 mmol/L peuvent être mises en évidence après consommation de fruits mûrs.

8 Analyse chromatographique de confirmation dans l'urine

Les analyses de confirmation sont réalisées à l'aide de systèmes chromatographiques utilisant en règle générale une détection par spectroscopie. La détermination d'un ou de plusieurs constituants a ainsi pour but de confirmer le résultat obtenu avec un système analytique immunochimique.

8.1 Remarques générales

On doit faire appel aux analyses de confirmation si le dépistage à l'aide d'un système analytique immunochimique n'est pas suffisamment spécifique et si le résultat a des conséquences pour la personne concernée. Il est obligatoire d'utiliser une méthode de confirmation basée sur un autre système analytique, différent du système utilisé pour le dépistage (par exemple immunochimique). L'utilisation d'une deuxième méthode immunochimique n'est pas admise comme méthode de confirmation.

8.2 Méthodes

Les méthodes suivantes sont recommandées :

- Chromatographie gazeuse avec spectrométrie de masse (toutes les molécules) GC-MS
- Chromatographie gazeuse avec détecteur azote-phosphore (par exemple pour la méthadone et la cotinine) GC-NPD
- Electrophorèse capillaire avec détection UV-VIS CE-UV
- Chromatographie en phase liquide avec détecteur à barrettes de diodes (par exemple pour les benzodiazépines) HPLC-DAD
- Chromatographie en phase liquide avec détection par spectrométrie de masse (toutes les molécules) LC-MS
- Chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (headspace, alcool) GC-FID

Les méthodes de chromatographie gazeuse ou en phase liquide, couplées à la spectrométrie de masse sont devenues les méthodes de choix pour les analyses de confirmation. Elles produisent, correctement utilisées, les résultats les plus fiables au niveau des limites de détection, de la sensibilité et de la spécificité. Beaucoup de substances psychotropes et leurs métabolites peuvent être déterminées en GC et GC-MS par leurs dérivés. Avec l'utilisation des étalons internes deutérés, les récupérations variables des extractions peuvent être compensées. Grâce aux bibliothèques de spectres de références actuellement disponibles, l'identification est devenue relativement facile. Toutefois, l'analyse doit être exécutée par un personnel qualifié; le cas échéant, une mauvaise interprétation peut mener à de faux résultats.

La LC-MS est une bonne technique alternative à la confirmation par GC-MS. Elle permet la détermination des substances psychotropes, y compris de leurs métabolites, sans dérivation. Avec le détecteur à barrettes de diodes (DAD) et avec le spectromètre de masse (MS), on dispose de techniques permettant une meilleure interprétation des pics. La spécificité de la MS est nettement supérieure.

8.3 Domaines d'application

- A :** Selon la demande, il est nécessaire de procéder à une analyse différentielle et à une analyse de confirmation (analyse quantitative dans le sérum ou le plasma uniquement).
- B :** Une analyse de confirmation est nécessaire seulement si les résultats de l'analyse immunologique sont contestés par le patient.
- C :** L'analyse de confirmation est nécessaire pour toutes les analyses immunochimiques entraînant un résultat positif. Selon le cas, le résultat négatif d'une analyse immunologique doit aussi être confirmé (par exemple l'urine d'un trafiquant de drogues).
- D :** Les résultats positifs doivent toujours être confirmés.

9 Analyse du sang

Les analyses de sang s'appliquent uniquement dans les domaines A et C mais pas dans les domaines B et C.

9.1 Analyse du sang, sérum ou plasma comme aide au diagnostic différentiel (A)

Le tableau 7 résume les conditions pour la recommandation d'une analyse différentielle immunochimique de substances ou groupes de substances psychotropes dans le sang, le sérum ou le plasma (héparinate de lithium, sodium ou ammonium).

Tableau 7 : Recommandations du SCDAT concernant l'utilisation de techniques immunochimiques pour l'analyse du sérum et du plasma

Constituants, groupes de constituants	Échantillon / procédures d'origine	Échantillon analysé	Préparation de l'échantillon	Résultats	Cut-off ¹ (µg/L)
Amphétamines	urine	sérum ou plasma	nécessaire	pos/nég	Limite de détection
Barbituriques	sérum ² , urine	sérum ou plasma	aucune (uniquement nécessaire pour le sang total)	pos/nég	200 - 300 (dépendant du fournisseur)
Benzodiazépines	sérum ² , urine	sérum ou plasma	aucune (uniquement nécessaire pour le sang total)	pos/nég	15 - 300
Cocaïne (benzoylecgonine)	urine	sérums ou plasma	nécessaire	pos/nég	Limite de détection
Méthadone	urine	sérum ou plasma	aucune (selon la technique)	pos/nég où µg/L	Limite de détection
Opiacés	urine	sérum ou plasma	nécessaire	pos/nég	Limite de détection
THC-carboxylate	urine	sérum ou plasma	nécessaire	pos/nég	Limite de détection
Antidépresseurs tricycliques	sérum	sérum ou plasma	aucune (uniquement nécessaire pour le sang total)	pos/nég	300

¹ Méthodes dépendant du fournisseur

² Il ne reste que peu de fabricants proposant des réactifs pour l'analyse de ce paramètre dans le sérum.

Peu de fournisseurs de réactifs pour le dosage de substances psychotropes offrent également des réactifs pour le dosage des barbituriques, des benzodiazépines et des antidépresseurs tricycliques dans le sérum ou le plasma.

Les autres substances ou groupes de substances peuvent être analysées après une préparation convenable de l'échantillon, en utilisant les méthodes prévues pour l'analyse de l'urine.

Il est important de savoir que les méthodes pour l'analyse de l'urine visent en général les métabolites principaux qui ne se trouvent pas forcément en concentration mesurable dans le sang. L'utilisation de ces méthodes n'est acceptable que si elle est validée pour cette application.

Les problèmes mentionnés dans le chapitre 7 concernant les analyses de l'urine avec des systèmes analytiques immunochimiques sont aussi valables pour la plupart des analyses du sang, sérum ou plasma (réactions croisées différentes des anticorps avec les constituants des groupes ainsi que substances différentes pour la calibration, selon le fabricant).

Les résultats ne livrent qu'une indication concernant la présence d'une substance ou d'un groupe de substances et ne permettent pas de mesurer sa concentration. Une interprétation du résultat positif en tant que « présence en concentration thérapeutique » ou « présence en concentration toxique » n'est pas possible.

9.1.1 Détermination d'alcool

Dans les cas cliniques, l'alcool (éthanol) est déterminé par méthode enzymatique, disponible 24h/24. Il faut prendre en considération que tous les alcools sont globalement mesurés dans cette méthode, car ils sont tous des substrats de l'alcool déshydrogénase. Ceci s'applique à l'isopropanol qui entre dans la composition de nombreux désinfectants. Il faut donc utiliser d'autres types de désinfectants tels que des solutions aqueuses iodées ou de la chlorhexidine si on veut faire une analyse d'alcool par collection sanguine.

9.2 Analyse du sang, sérum ou plasma à but légal (C)

L'analyse des substances psychotropes dans l'urine ne suffit en général pas pour répondre aux exigences de la toxicologie légale. Pour déterminer si une personne était sous l'influence d'une substance psychotrope, par exemple dans la circulation routière ou lors d'un délit ou d'un crime, ou encore pour déterminer la cause d'un décès, une analyse rapide préliminaire de l'urine doit impérativement être suivie par une analyse de confirmation qualitative et quantitative du sang. Les méthodes recommandées sont données dans le tableau 8.

Tableau 8 : Recommandations pour l'analyse quantitative en médecine légale

Constituants et groupes de constituants	Méthodes d'analyse
Opiacés et opioïdes	GC-MS ou LC-MS
Cocaïne et métabolites	GC-MS, LC-MS
THC et THC-métabolites	GC-MS, LC-MS
Méthadone et métabolites	GC-MS, GC-NPD, HPLC-DAD, LC-MS
Amphétamines et drogues synthétiques	GC-MS, HPLC-DAD, LC-MS
Benzodiazépines, Zolpidem, Zopiclone	GC-MS, GC-ECD, HPLC-DAD, LC-MS
Barbituriques	GC-MS, GC-NPD, HPLC-DAD
GHB	GC-MS
Alcool / éthylglucuronide	GC-FID, ADH / GC-MS/MS, HPLC-MS
Cotinine (nicotine)	GC-MS, GC-ECD, HPLC-DAD, HPLC-MS

Lors de l'analyse à l'aide d'un système GC-MS et LC-MS, l'utilisation d'étalons internes deutérés est recommandée.

Les analyses immunochimiques d'échantillons sanguins (nécessitant en général une préparation préalable de l'échantillon) ne peuvent être appliquées en toxicologie légale que pour un dépistage. Aucune limite de décision ne peut être donnée.

10 Interprétation des résultats

Les résultats d'analyse devraient être interprétés d'un point de vue analytique, toxicologique et médical. Les facteurs pharmacocinétiques doivent être pris en compte aussi bien que la signification et les conséquences du résultat.

10.1 Étapes de l'interprétation

10.1.1 Interprétation analytique (personnel du laboratoire)

- Vérification et interprétation des résultats en tenant compte de la phase préanalytique, documentation de la chaîne de qualité, assurance de qualité, valeurs aberrantes et spécifications des méthodes (spécificité, sensibilité, limites de décision, réactions croisées etc.).

10.1.2 Interprétation toxicologique (personnel du laboratoire)

- Vérification et interprétation des résultats en tenant compte de la dose, de la fréquence de consommation, de la voie d'ingestion, des interactions, de la variabilité interindividuelle, de la tolérance, de la pharmacocinétique, de la pharmacogénétique et de la plausibilité (voir figure 4).

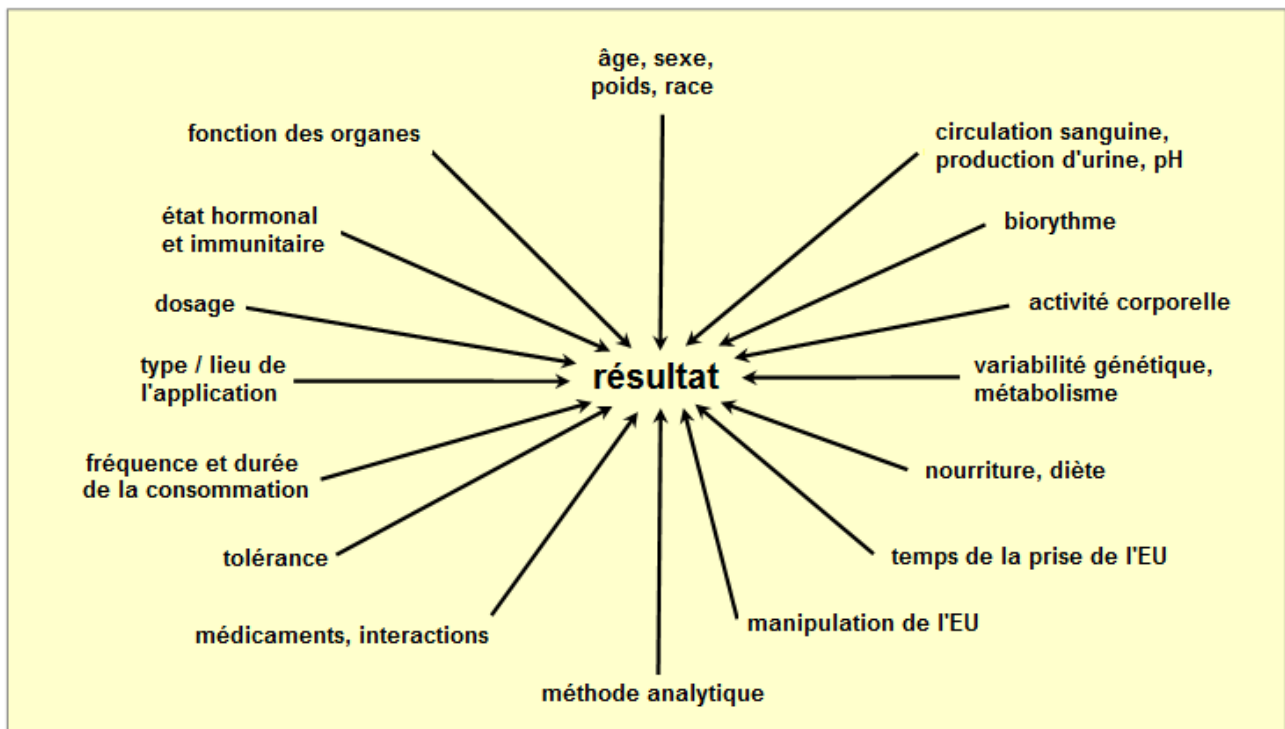
10.1.3 Interprétation médicale (prescripteur, médecin, personnel du laboratoire)

- Prise en considération de l'état de santé de la personne, par exemple maladies préexistantes (déficience enzymatique, métaboliques, âge)
- Signes d'une influence de substances psychotropes au moment de la prise de l'échantillon
- Traitement médicamenteux sur ordonnance médicale ou par automédication, aliments ?
- Contrôle de plausibilité.

10.2 Facteurs pouvant influencer la pharmacocinétique et le résultat d'analyse

La figure 4 montre les facteurs exogènes et endogènes qui influencent la pharmacocinétique, le métabolisme et finalement le résultat d'analyse.

Figure 4 : Facteurs influençant la pharmacocinétique et le résultat d'analyse



10.3 Validation des résultats

10.3.1 Questions lors d'une recherche immunochimique

Résultat négatif:

- Aucune consommation ?
- Pas de consommation récente mais une consommation sporadique ?
- Pas de consommation en vue d'un prélèvement d'échantillon annoncé ?
- Manipulation de l'échantillon d'urine ?

Résultat positif :

- Confirmation avec des méthodes physico-chimiques ?
- Consommation chronique ou sporadique ?
- Inhalation passive (cannabis, cocaïne) ?
- Réaction croisée avec des médicaments ou de la nourriture?

10.3.2 Réponses

Recherche immunochimique négative, c.-à-d. que les systèmes analytiques utilisés ne permettent pas de détecter les substances psychotropes ou leurs métabolites :

- La personne ne consomme aucune substance psychotrope détectable avec le système analytique utilisé.
- La personne consomme des substances qui ne sont pas détectables.

Causes:

- Échantillons inversés
- Concentration trop basse
- Fréquence de consommation rare
- Prise d'échantillon au mauvais moment
- Manipulation de l'échantillon d'urine
- Système analytique trop peu sensible ou mal choisi, erreur d'analyse
- Demande d'analyse mal ciblée.

Recherche immunochimique positive:

- Indice de la présence de substances psychotropes au-dessus de la concentration de la limite de décision. Seule l'analyse de confirmation apportera une preuve.
- Aucune conclusion n'est possible concernant l'état psychique et physique de la personne ainsi que son comportement au moment de la prise de l'échantillon.

Analyse de confirmation positive:

- Preuve d'une consommation d'une substance psychotrope (minimum une fois).
- Preuve d'une consommation chronique d'une substance psychotrope uniquement lors d'une surveillance régulière (plusieurs prises ou résultats positifs à répétition). Prendre en considération les faits cliniques et sociaux.

Recherche immunochimique négative – Analyse de confirmation positive :

- La concentration de la substance psychotrope est en-dessous de la limite de décision de la technique immunochimique utilisée.
- Le résultat de l'analyse immunochimique a été perturbé par d'autres composants. Il s'agit alors d'un faux négatif.
- L'analyse de confirmation n'a pas été effectuée correctement, l'analyse doit être répétée.

10.4 Conséquences du rapport

Les rapports d'analyses de substances psychotropes peuvent avoir des conséquences légales, économiques, sociales, médicales et éthiques. Chaque personne examinée a le droit de demander une procédure d'analyse correcte :

- la qualité de l'analyse et la certitude du résultat sont indispensables non seulement dans le domaine légal mais aussi dans le domaine médico-social.
- une interprétation critique du résultat par le laboratoire, y compris l'assurance de qualité.
- une interprétation critique du résultat par le prescripteur (voir chapitre 12.1.3).

11 Assurance de qualité lors de l'analyse des substances psychotropes

L'analyse de substances psychotropes ne devrait être effectuée que dans les laboratoires accrédités. Les normes en vigueur sont ISO 15189 et ISO 17025. Toutes les séries d'analyses doivent être exécutées avec des contrôles de qualité internes. Le spectre d'analyses doit être couvert par un programme de contrôle de qualité externe (Tableaux 10 et 11). Celui-ci doit être réalisé conformément aux directives de la QUALAB. En cas de comparaison de méthodes, un nombre adéquat d'échantillons avec des valeurs proches de la limite de décision est également requis.

11.1 Termes métrologiques de vérification et de validation des méthodes d'essai

Le SCDAT se base sur les définitions des termes du « Vocabulaire International de Métrologie (VIM 2008 et corrigendum 2010) » ; « Évaluation des données de mesure - Guide pour l'expression de l'incertitude de mesure (GUM 2008) » et les directives et recommandations du GTFCh [Peters 2006].

Il est important que les appareils installés dans le laboratoire soient entretenus régulièrement pour garantir un bon état de fonctionnement. Les modes d'emploi des fabricants doivent être respectés. De plus, les laboratoires doivent garantir que les analyses sont exécutées selon des techniques analytiques mises à jour.

Il faut également prendre en compte les paramètres suivants comme critères de qualité pour les méthodes d'essais. Ils servent à documenter l'adéquation des techniques utilisées à l'objectif de l'analyse.

11.1.1 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.

11.1.2 Fidélité de mesure (VIM 2.15)

La fidélité de mesure décrit l'étroitesse de l'accord entre les valeurs mesurées obtenues par des mesurages répétés du même objet dans des conditions spécifiées. Elle est en général donnée sous la forme d'une imprécision et exprimée numériquement par des caractéristiques telles que l'écart-type, la variance ou le coefficient de variation dans les conditions spécifiées. La fidélité sert à définir la répétabilité, la fidélité intermédiaire et la reproductibilité des mesures.

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 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).

11.1.3 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. Il convient de ne pas utiliser le terme « exactitude de mesure » pour la justesse de mesure. Elle est exprimée à l'aide d'une valeur d'erreur systématique (justesse) et aléatoire (fidélité).

11.1.4 Sélectivité (VIM 4.13) (interférences)

La sélectivité décrit la propriété d'un système de mesure, utilisant une procédure de mesure spécifiée, selon laquelle le système fournit des valeurs mesurées pour un ou plusieurs mesurandes, telles que les valeurs de chaque mesurande sont indépendantes des autres mesurandes ou d'autres grandeurs (interférences) en cours d'examen. Par analogie, on peut la décrire comme étant la capacité d'un système de mesure de quantifier une substance sans subir l'influence de composés endogènes ou exogènes tels que métabolites, impuretés, matrice, etc.

11.1.5 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.

11.1.6 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.

11.1.7 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.

11.1.8 Limite de décision (cut-off /valeur seuil)

La limite de décision définit la valeur à partir de laquelle un résultat d'analyse est interprété positif ou négatif. Dans des essais 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 », le cut-off se trouve généralement autour d'un multiple au-dessus de la limite de détection ou de la limite de quantification.

11.1.9 Incertitude de mesure (VIM 2.26)

L'incertitude de mesure est un paramètre non négatif qui caractérise la dispersion des valeurs attribuées à un mesurande. Celle-ci peut provenir des différentes étapes d'une analyse :

- collection de l'échantillon
- état de l'échantillon
- préparation de l'échantillon
- mesure d'une aliquote de l'échantillon
- calibrage
- matériaux de référence
- appareils et instruments
- conditions ambiantes et manipulation.

L'estimation de l'incertitude de mesure peut se faire par exemple à partir des contrôles de qualité externe (reproductibilité de mesure) ou au moyen du contrôle de qualité interne (fidélité intermédiaire de mesure) des échantillons. L'incertitude de mesure typique ressort de l'écart type de la mesure du matériau de contrôle de qualité sur une période définie.

L'incertitude de mesure représente un paramètre important pour chaque méthode d'analyse. Plus la largeur de l'intervalle est étroite, plus la méthode d'analyse est efficace (DIN 13005, EURACHEM / CITAC, Vocabulaire International de Métrologie).

Selon ISO 17025 et ISO 15189, les laboratoires accrédités doivent spécifier dans le rapport d'analyse l'incertitude de mesure pour tous les résultats. [ISO/IEC 17025:2005, ISO 15189:2003].

11.1.10 Sensibilité diagnostique

En statistique et en épidémiologie, la sensibilité d'un examen diagnostique est sa capacité de donner un résultat positif lorsque la maladie (ou la condition) est présente.

$$\text{Sensibilité diagnostique} = (\text{vrais positifs}) / (\text{vrais positifs} + \text{faux négatifs})$$

11.1.11 Spécificité analytique

La spécificité est la capacité d'une méthode à mesurer une substance ou une classe de substances sans interférence par d'autres composés existants dans l'échantillon, ce qui permet ainsi d'identifier la substance de manière univoque.

Selon la technologie, différents composés de structure apparentée peuvent provoquer un résultat positif. La limite de décision inférieure d'une méthode de confirmation quantitative devrait être par conséquent plus petite que celle de la recherche préalable (« screening »).

11.1.12 Spécificité diagnostique

En statistique et en épidémiologie, la spécificité est la capacité d'un test ou d'un examen à donner un résultat négatif lorsque la maladie (ou la condition) n'est pas présente.

$$\text{Spécificité diagnostique} = (\text{vrais négatifs}) / (\text{vrais négatifs} + \text{faux positifs})$$

11.1.13 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.

11.2 Assurance de qualité

Tableau 9 : Assurance de qualité en fonction du domaine d'application

Démarches en assurance de qualité	A	B	C	D
Contrôle de qualité interne et externe	X	X	X	X
Assurance qualité selon convention QUALAB, conformément à la liste des analyses du DFI, à la LAMal, à l'OAMal et à l'OPAS	X	X	-	(X)
Analyse de confirmation systématique des échantillons positifs	-	-	X	X
Selon la demande d'analyse, analyse de confirmation (surtout pour les échantillons positifs)	X	X	-	-

11.2.1 Contrôle de qualité interne

Pour toutes les analyses au laboratoire médical, un contrôle de qualité interne doit être effectué régulièrement selon la convention QUALAB, si les laboratoires facturent leur prestation d'après la liste des analyses du DFI ou de manière forfaitaire selon la LAMal.

Pour le contrôle de qualité interne, un échantillon de contrôle est analysé dans les mêmes conditions que pour les échantillons des patients, en utilisant les mêmes réactifs et les mêmes instruments.

[Directive pour le contrôle de qualité interne Annexe au Concept d'assurance qualité dans le laboratoire médical (Concept QUALAB)].

11.2.2 Contrôle de qualité externe

Si un laboratoire réalise des analyses soumises au contrôle de qualité externe obligatoire selon la QUALAB, il doit s'inscrire auprès d'un centre de contrôle de qualité reconnu par la QUALAB et doit réussir le nombre minimal d'analyses de contrôle de qualité exigé. Pour les analyses des soins de base (voir liste des analyses), seuls les centres suisses de contrôle de qualité sont reconnus. Pour toutes les autres analyses, les centres de contrôle de qualité à l'étranger peuvent être reconnus sur demande d'une société scientifique.

Concernant les enquêtes obligatoires, le SCDAT recommande les limites de décision suivantes pour l'analyse de l'urine :

Cannabis	50 µg/L	(en équivalent THC-COOH)
Cocaïne (métabolites)	300 µg/L	(en équivalent benzoylecgonine)
Barbituriques	300 µg/L	(en équivalent sécobarbital)
Benzodiazépines	100 µg/L	(en équivalent nordiazépam)
Amphétamines	1 000 µg/L	(en équivalent amphétamine ou méthamphétamine)
Opiacés	300 µg/L	(en équivalent morphine)
Méthadone	300 µg/L	(en équivalent méthadone)

11.2.3 Fournisseurs de programmes de contrôle de qualité externe

Le tableau 10 présente les instituts offrant des enquêtes d'aptitude (contrôle de qualité externe).

Tableau 10: Fournisseurs de programmes pour le contrôle de qualité externe

Pays	Adresse	Domaine	Lien Web
Suisse CH-1	Centre Suisse de Contrôle de Qualité CSCQ 2 Chemin du Petit Bel-Air, CH-1225 Chêne-Bourg	TDM psychotropes légal toxicologie	http://www.cscq.ch
Suisse CH-2	MQ Verein für medizinische Qualitätskontrolle Universitätsspital Zürich, CH-8091 Zürich	psychotropes	http://www.mqnet.ch
Allemagne DE-1	Arvecon GmbH Kiefernweg 4 D-69190 Walldorf	TDM légal toxicologie	http://www.pts-gtfch.de
Allemagne DE-2	Institut für Standardisierung und Dokumentation im medizinischen Laboratorium e.V. (IN STAND) Uwierstrasse 20, Postfach 250211, D-40223 Düsseldorf	TDM	http://www.instandev.de
Allemagne DE-3	Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB - DGKL) Im Mühlenbach 52a, D-53127 Bonn	TDM psychotropes	http://www.dgkl-rfb.de
Finlande FI	Labquality Oy Ratamestarinkatu 11A, FI-00520 Helsinki	TDM psychotropes	http://www.labquality.fi
France FR	Centre Lyonnais pour la Promotion de la Biologie et du contrôle de Qualité (ProBioqual) 9 rue Professeur Florence, F-69003 Lyon	TDM psychotropes	http://www.probioqual.com
Pays-Bas NL	Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische Geneesmiddel-analyse en Toxicologie (KKG T) P.O. Bos 43100, NL-2504 AC Den Haag	TDM psychotropes	http://www.kkgt.nl/pr ogramm.htm
Royaume-Uni GB	Cardiff Bioanalytical Services Ltd. 16, Mount Stuart Square, UK Cardiff CF10 5DP, Wales	TDM psychotropes	http://www.heathcontrol.com
Etats-Unis US	College American of Pathologists (CAP) Laboratory Accreditation program 325 Waukegan Road, Northfield, IL 60093-2750, U.S.A.	TDM psychotropes	http://www.cap.org

11.2.4 Programmes de contrôle de qualité disponibles sur le marché

Le tableau 11 résume les substances des divers programmes de contrôle de qualité.

Tableau 11 : Programmes de contrôle de qualité disponibles sur le marché (Etat 2010)

Psychotropes	CH-1	CH-2	DE-1	DE-2	DE-3	FI	FR	NL	GB	US
Alcool	B		S		S	B			B	B
Amphétamines	BSU ₁	U	BSU	U	U	U	U	SU	U	BSU
Barbituriques	BSU	U	BU	SU	U	U	U	SU	U	SU
Benzodiazépines	BSU	U	BSU	SU	U	U	SU	SU	U	SU
Buprénorphine	U		SU		U	U				
Cannabis	BSU	U	BSU	U	U	U	U	SU	U	SU
Cocaïne (métabolites)	BSU	U	BSU	U	U	U	U	SU	U	BSU
EDDP	U		SU							
Ethanol	BSU	U	BSU	SU	SU	BS	S	SU	BSU	SU
Kétamine										BSU
LSD	U	U	SU	U	U				U	BSU
Méthadone	BSU	U	SU	U	U	U	U	U	U	BSU
Méthaqualone	BSU	U		U	U			SU	U	BSU
Opiacés	BSU	U	BSU	U	U	U	U	SU	U	SU
Autres										
Substances volatiles ²	BS		(S)	S	S					
CDT ³	S		S	SU	S					
Substances toxiques ⁴	S		BSU		BSU		SU	SU	BSU	BSU

¹ S : sérum / plasma ; B : sang ; U : urine

² Acétaldéhyde, acétone, éthanol, isopropanol, méthanol

³ CDT comme marqueur de l'abus d'éthanol

⁴ Psychotropes spéciaux et médicaments

12 Documentation des résultats, rapports, archivage

La documentation sert à l'information mais doit maintenir la sécurité et la confidentialité des données dans la chaîne de qualité (chain of custody). La validité des supports électroniques pour l'information et l'archivage est identique à celle du support papier.

12.1 Demande d'examen

La demande d'examen utilise le formulaire mis à disposition par le laboratoire et sur lequel il est clairement indiqué quelles analyses devront être effectuées. La demande d'examen contient en particulier les indications suivantes :

12.1.1 Identification unique de la requête

- Nom du prescripteur²
- Date de la demande¹ d'examen ou date de l'enregistrement
- Signature du prescripteur¹.

12.1.2 Motif de la demande et/ou indication clinique²

- Intoxication
- Substitution ou sevrage
- Légal (par exemple circulation routière)
- Surveillance sur le lieu de travail, examen par le médecin du personnel
- Facteurs physiologiques (par exemple grossesse, affections hépatiques ou rénales)
- Individualité biologique (par exemple N-acétyltransférase)
- Substances psychotropes consommées, y compris sur ordonnance, médicaments ou autres substances importantes
- Autres indications cliniques (par exemple état clinique, dialyse, allergies).

12.1.3 Description de l'échantillon¹ (examen à but légal¹)

- Date et heure de la prise
- Échantillon
- Type d'échantillon (spot, période de collection)
- Indications spéciales (urgence).

12.1.4 Données sur la personne

- Identification unique¹ (nom, prénom, date de naissance, code)
- Sexe¹
- Poids et taille¹
- Adresse²
- Identification de l'échantillon chez le prescripteur².

12.1.5 Examens demandés

- Indication correcte du constituant ou du groupe de constituants à rechercher ou à doser¹
- Indications supplémentaires (par exemple analyse de confirmation)².

12.2 Rapport

La non-conformité d'une demande d'examen doit être indiquée sur le rapport.

12.2.1 Matériel

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

12.2.2 Résultat

Dépistage par des méthodes immunochimiques:

- Nom du constituant ou du groupe de constituants¹
- Interprétation¹
- Nom de la substance de référence²
- Concentration de la substance de référence à la limite de décision²
- Valeur mesurée²
- Indication des constituants recherchés mais non trouvés¹
- Indication des constituants trouvés mais non demandés².

Analyses de confirmation (méthodes chromatographiques):

¹ Indication obligatoire

² Indication facultative

- Nom des molécules trouvées¹
- Valeurs mesurées²
- Limites de détection², limites de décision²
- Indication de l'incertitude de mesure²
- Rapport (voir chapitre 10)²
- Indication des constituants trouvés mais non demandés².

12.2.3 Données administratives¹

- Date du prélèvement de l'échantillon et/ou date de l'enregistrement de la demande d'examen¹
- Date du rapport (date de la transmission)¹
- Date de l'analyse²
- Visa de la personne responsable¹ pour la validation du rapport (les visas électroniques sont aussi valables)
- Type de transmission (téléphone, fax, courriel)²
- Remarque concernant des copies¹
- Remarque concernant la facturation²
- Adresse du laboratoire (ou à qui s'adresser en cas de questions)¹.

12.3 Archivage

Toutes les données mentionnées sous 12.1 et 12.2 doivent être archivées par le prescripteur (12.1) et par le laboratoire (12.2).

Les données (demandes d'examens, extrait du manuel qualité, procès-verbaux des mesures, contrôles de qualité, calibrations, rapports) sont archivées de façon à pouvoir en tout temps reconstituer un rapport. Les supports électroniques (CD-ROM ou supports magnétiques par exemple) sont préférés aux archives papier.

12.3.1 Durée de conservation des données

Les données contenant exclusivement des informations cliniques doivent être conservées au minimum pendant 5 ans (sauf indication contraire). En outre, les indications de la QUALAB et les directives sur la protection des données doivent être prises en compte (voir chapitre 15).

Les données à caractère légal doivent être conservées au minimum pendant 10 ans, sauf si d'autres instructions officielles demandent leur destruction ou une anonymisation préalable.

13 Urgence des résultats

13.1 Classification de l'urgence

L'urgence de la communication des résultats d'analyses est résumée dans le tableau 12. Elle comprend 3 niveaux.

Tableau 12 : **Urgence des résultats**

Niveau	Action	A	B	C	D
I	Résultat accessible en 3 heures maximum	X	-	-	-
II	Résultat accessible en 24 heures maximum	X	-	-	-
III	Résultat accessible en l'espace de quelques jours	-	X	X	X

Exemples :

- I Hôpitaux avec un service d'urgences. Lors d'une intoxication, il est important de détecter sans délai les substances toxiques (situation d'urgence).
- II Dans des cas exceptionnels, il est important pour un thérapeute de recevoir le résultat rapidement pour pouvoir modifier le plan thérapeutique.
- III Pour le thérapeute et le patient lors d'un programme de substitution, il est important de démontrer ou d'exclure, dans un délai acceptable, une consommation parallèle.

14 Frais, facturation, liste des analyses

Pour la facturation des analyses de substances psychotropes à l'assurance maladie, la « liste des analyses et tarifs - LAMal » doit être utilisée (éditeur : Département fédéral de l'intérieur; voir l'Annexe 3 de l'ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS), www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/02874/04308/index.html?lang=fr). La liste des analyses est une liste positive, c.-à-d. que seules les analyses mentionnées seront remboursées par la caisse maladie (LAMal, art. 34 §1).

Les analyses ne sont remboursées par les assureurs que si le laboratoire participe aux programmes d'assurance de qualité prévues dans la LAMal. Les modalités de mise en œuvre de l'assurance de qualité doivent être intégrées dans un contrat avec les assureurs maladie (art. 58 LAMal et art. 77 OAMal). La commission suisse pour l'assurance qualité dans le laboratoire médical (QUALAB) est responsable de sa mise en œuvre.

14.1 Analyse des substances psychotropes dans le domaine clinique et dans l'aide au diagnostic différentiel (A)

Si le tiers payant est une assurance sociale, l'application du tarif de la « Liste des analyses » est obligatoire. L'assurance de qualité, selon les critères de la QUALAB, effectuée par le laboratoire est comprise dans le prix. Les conditions pour l'application du tarif par le laboratoire sont l'autorisation du canton et de l'OFAS ainsi que la signature d'un contrat entre le tiers payant et le prestataire, ou l'adhésion du laboratoire ou de son chef à une association qui a signé ce contrat (par exemple : FAMH, FMH, H⁺, pharmaSuisse).

La facture est adressée au patient ou à l'hôpital dans lequel le patient est hospitalisé.

14.2 Analyse des substances psychotropes dans le traitement par substitution ou pendant le sevrage (B)

Si le tiers payant est une assurance sociale, l'application du tarif de la « liste des analyses » est obligatoire (voir chapitre 14.2.). La facture est destinée au patient ou à l'institution soignante (forfait).

Si le tiers payant n'est pas une assurance sociale, un tarif individuel peut être appliqué.

Les bases de calcul tiennent compte des points suivants :

- réception, contrôle, marquage et identification de l'échantillon
- stockage de l'échantillon
- préparation de l'échantillon
- l'analyse y compris tous les frais pour les appareils, les réactifs et le personnel
- validation et interprétation des résultats
- assurance qualité, contrôle interne et externe.

La validation et l'interprétation des résultats d'analyse sont donc incluses dans le tarif.

L'utilisation d'un tarif hospitalier nécessite une réglementation par contrat. La facture sera adressée au prescripteur ou à l'institution prescripteur ou encore à l'Etat.

14.3 Analyse des substances psychotropes à buts légaux (C)

Les laboratoires de toxicologie légale facturent leur prestation selon le tarif de leur institut de médecine légale ou exceptionnellement selon le tarif d'un autre institut reconnu par le canton ou l'université. La facture est adressée au prescripteur.

14.4 Analyse des substances psychotropes à buts non traditionnels (C)

Pour la facturation dans ce domaine, le tarif de la « liste des analyses » doit être appliqué.

15 Points de vue légaux, normes, protection des données

Les conditions générales sont :

- Le prescripteur d'une demande d'examen doit être clairement identifiable.
- Sa légitimation pour l'ordonnance d'un examen doit être reconnue.
- Le laboratoire procédant à l'analyse doit pouvoir démontrer ses qualifications et ses autorisations
- La traçabilité des résultats doit être garantie
- La qualité des résultats doit être documentée
- Les rapports sont uniquement portés à la connaissance de la personne examinée, à une autre personne légitimée par la personne examinée ou à une autre personne légitimée par la loi
- Le laboratoire doit informer le prescripteur concernant les prestations éventuellement exécutées par un laboratoire tiers.

15.1 Protection des données

La protection des données (données primaires et résultats, données du patient) doit être assurée. La base légale est la loi fédérale de la protection des données et la LAMal.

Les lois et les normes suivantes doivent être respectées :

- Le secret médical selon la LAMal
- La loi sur la protection des données
- La loi pénale et le secret d'instruction.

15.2 Aspects éthiques

Les aspects éthiques se basent essentiellement sur l'annexe C de la norme ISO 15189 et la "Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with Regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, 1997-04-04".

15.2.1 Généralités

Le laboratoire fixe ses prestations dans une directive ou dans le manuel qualité (laboratoire accrédité conformément à ISO 15189).

15.2.2 Principes

Le principe général de l'éthique médicale est avant tout la santé du patient. Le laboratoire traite tous les échantillons de manière identique et sans discrimination.

15.2.3 Disponibilité de l'information

Le laboratoire obtient toutes les informations nécessaires pour garantir l'identification de l'échantillon et du patient, et pour garantir que l'analyse et l'interprétation des résultats soient correctes. Il ne peut pas demander d'informations qui ne soient pas nécessaires pour les manipulations demandées (religion, parti politique, position sociale de la personne examinée, etc.). La personne examinée est informée sur la raison et l'étendue des informations rassemblées.

15.2.4 Échantillonnage

Toutes manipulations sur les échantillons d'un individu doivent se faire avec son accord.

15.2.5 Déroulement de l'analyse

Le laboratoire n'effectue que les analyses pour lesquelles il est compétent. Pour les paramètres qui ne font pas partie des prestations du laboratoire, il peut les sous-traiter - avec le consentement du prescripteur - dans un laboratoire compétent. Le laboratoire qui effectue l'analyse est responsable de la qualité et de l'interprétation des résultats de sa propre prestation.

15.2.6 Transmission des résultats

Les laboratoires disposent d'une procédure écrite, précisant la façon dont les résultats sont communiqués et comment l'accès aux résultats est garanti à la personne examinée.

15.2.7 Conservation des documents médicaux

Une procédure (Standard Operation Procedure, SOP) et le manuel qualité donnent des renseignements sur la durée d'archivage des documents et sur la protection des données contre la perte, la modification et l'accès aux personnes non autorisées.

15.2.8 Accès aux données médicales des laboratoires

Les archives doivent être facilement accessibles aux personnes autorisées. La personne examinée a généralement accès à ses propres données par l'intermédiaire du prescripteur ou d'une autre personne autorisée. La personne examinée peut avoir un accès direct à ses données si le prescripteur l'a précisé dans la demande d'examen.

15.2.9 Utilisation des échantillons dans d'autres buts

Si un échantillon est utilisé dans d'autres buts que ceux exigés par le prescripteur et sans le consentement préalable de la personne examinée, il doit être rendu anonyme.

15.2.10 Aspects financiers

Des accords financiers entre le laboratoire et le prescripteur visant à obtenir d'autres consultations, des prestations supplémentaires ou des répétitions qui interfèrent avec l'indépendance du jugement et qui sont contre l'intérêt de la personne examinée, ne sont pas permis.

15.3 Prescripteurs autorisés

Le tableau 13 résume les institutions et les personnes autorisées, selon le domaine, à faire des demandes d'examens de substances psychotropes.

Tableau 13 Prescripteurs autorisés selon le domaine d'application

A	Professionnels de la santé
B	Responsables de soins dans des programmes de substitution ou de sevrage
C	Personnes ou institution autorisées.
D	Chaque personne, qui selon le droit civil, présente un intérêt licite et à condition que la personne examinée en soit informée et donne son accord. Le laboratoire n'a aucune responsabilité autre que la qualité du résultat.

15.4 Laboratoires autorisés à effectuer des analyses de substances psychotropes

Le tableau 14 résume les institutions autorisées à effectuer des analyses de substances psychotropes selon différents domaines.

Tableau 14 Personnes et institutions autorisées à effectuer des analyses de substances psychotropes en fonction du domaine d'application

A	Laboratoires autorisés par le canton ou la confédération selon l'OAMal et l'OPAS
B	Comme A, et laboratoires autorisés par les autorités
C	Laboratoires de toxicologie légale des instituts de médecine légale, Laboratoires avec autorisation spéciale ou autorisés par les autorités
D	Comme B, autorisation souhaitée comme pour A

15.5 Reconnaissances et autorisations nécessaires des laboratoires

Le tableau 15 indique les reconnaissances et autorisations nécessaires pour les laboratoires.

Tableau 15 : Reconnaissances et autorisations légales nécessaires pour les laboratoires

	Selon « liste des analyses » LAMal	Assurance de qualité obligatoire et contractuelle (Concept QUALAB)	DFJP, DETEC (OFROU) ou instance cantonale
A	X	X	-
B	X	X	-
C	-	-	X
D	-	-	-

15.6 Traitement des résultats positifs non demandés

Selon l'article 10 de la « Convention européenne sur les droits de l'homme et la biomédecine » du 4 avril 1997 [Conseil de l'Europe 1997], toute personne a le droit de connaître toute information recueillie sur sa santé. Tous les résultats d'analyses demandés doivent être communiqués à la personne ou éventuellement à une autorité ou à une personne ou instance désignée par la loi. Il faut considérer que l'intérêt et le bien de l'être humain doivent prévaloir sur le seul intérêt de la société ou de la science. Aussi les résultats d'analyses non exigés par le prescripteur doivent être traités confidentiellement (Tableau 16).

Tableau 16 : Traitement des résultats positifs non demandés

	Contrôle habituel	Résultats complémentaires, indiquant une consommation supplémentaire
A	1	1
B	1	2
C	1	2
D	1	2

¹ A communiquer au prescripteur

² A communiquer uniquement aux professionnels de santé traitants

16 Pharmacocinétique, détectabilité

La détection dépend de divers facteurs. Cette annexe se réfère en général à une détection par des méthodes immunochimiques.

16.1 Alcool (éthanol) et éthylglucuronide (EtG)

Nom de scène: --

Résorption: 20 min - 2 h (valeurs mesurées dans les cas de circulation routière).

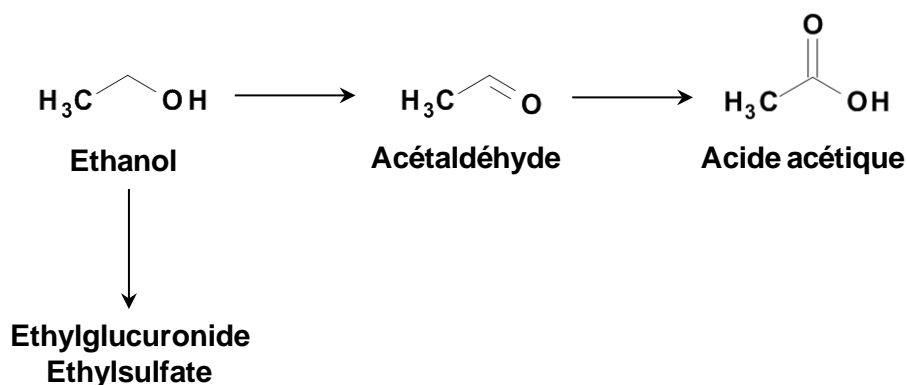
Métabolisme: L'éthanol est métabolisé en acétaldéhyde et en acide acétique (Fig. 5). Les conjugués éthylglucuronide (biomarqueur spécifique pour la consommation d'alcool) et l'éthylsulfate (produit secondaire dans le cas de consommation faible) sont produits par glucuronidation et sulfatation [Baselt 2011, Alt 1997, Abbott Laborlexikon].

Élimination: Entre 0.1 g/kg et 0.2 g/kg par heure.

T_{1/2}*: 2 - 14 h.

*Toujours défini comme demi-vie d'élimination.

Figure 5: Métabolisme de l'alcool (éthanol)



16.2 Amphétamines et dérivés

16.2.1 Amphétamine

Nom de scène: Speed.

Métabolisme: Fig. 6 : Le métabolisme et l'élimination dépendent du pH : un pH acide augmente l'élimination dans l'urine (exemple : jusqu'à 78% / 24h, 68% sous forme non-métabolisée), un pH alcalin diminue l'élimination dans l'urine (45% / 24 h, 2% sous forme non-métabolisée).

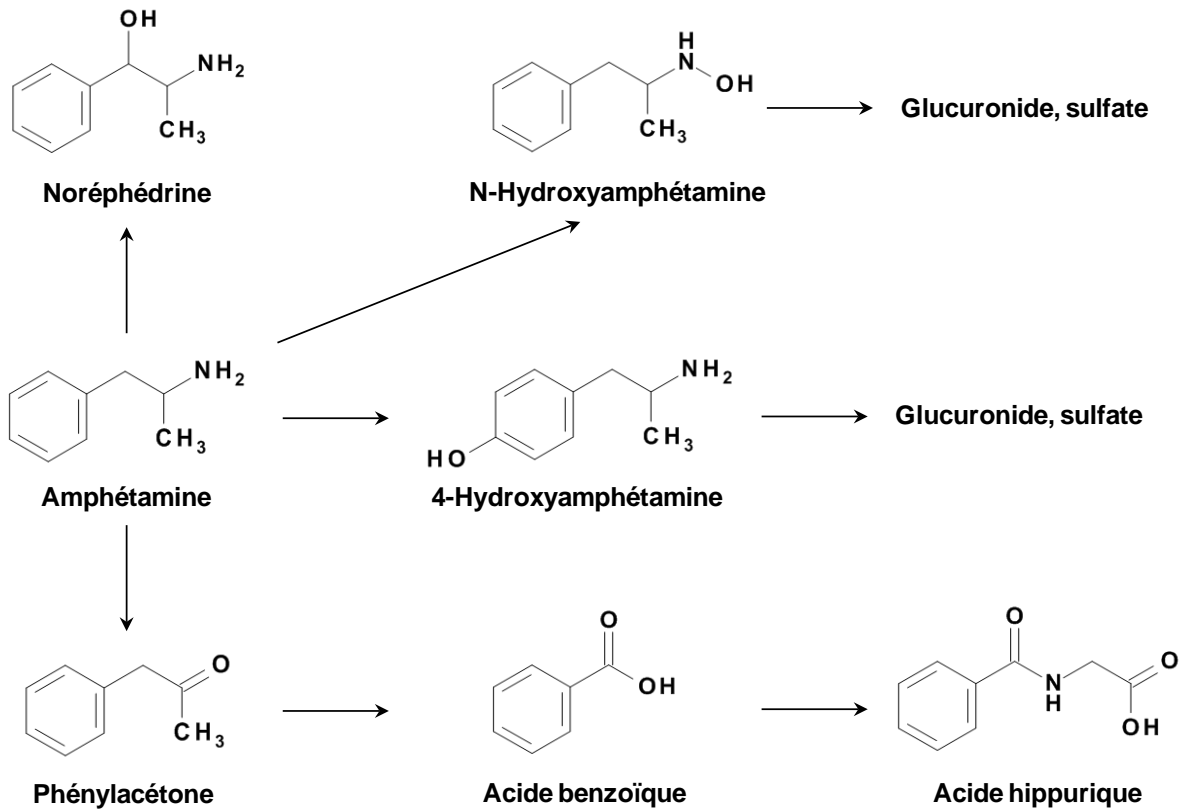
Fig. 9 : Certains médicaments (anorexigènes etc.) sont métabolisés en amphétamine et ou méthamphétamine.

T_{1/2}: 7 - 34 h, dépendant du pH de l'urine [Baselt 2011]

L'amphétamine et la méthamphétamine apparaissent dans l'urine après 20 min.

Délectabilité: Jusqu'à 72 h (substance non-métabolisée), dépendant de la dose et fréquence de consommation.

Figure 6: Métabolisme de l'amphétamine



16.2.2 Cathinone, Méthcathinone, Méthylméthcathinone (Méphédrone, 4MMC)

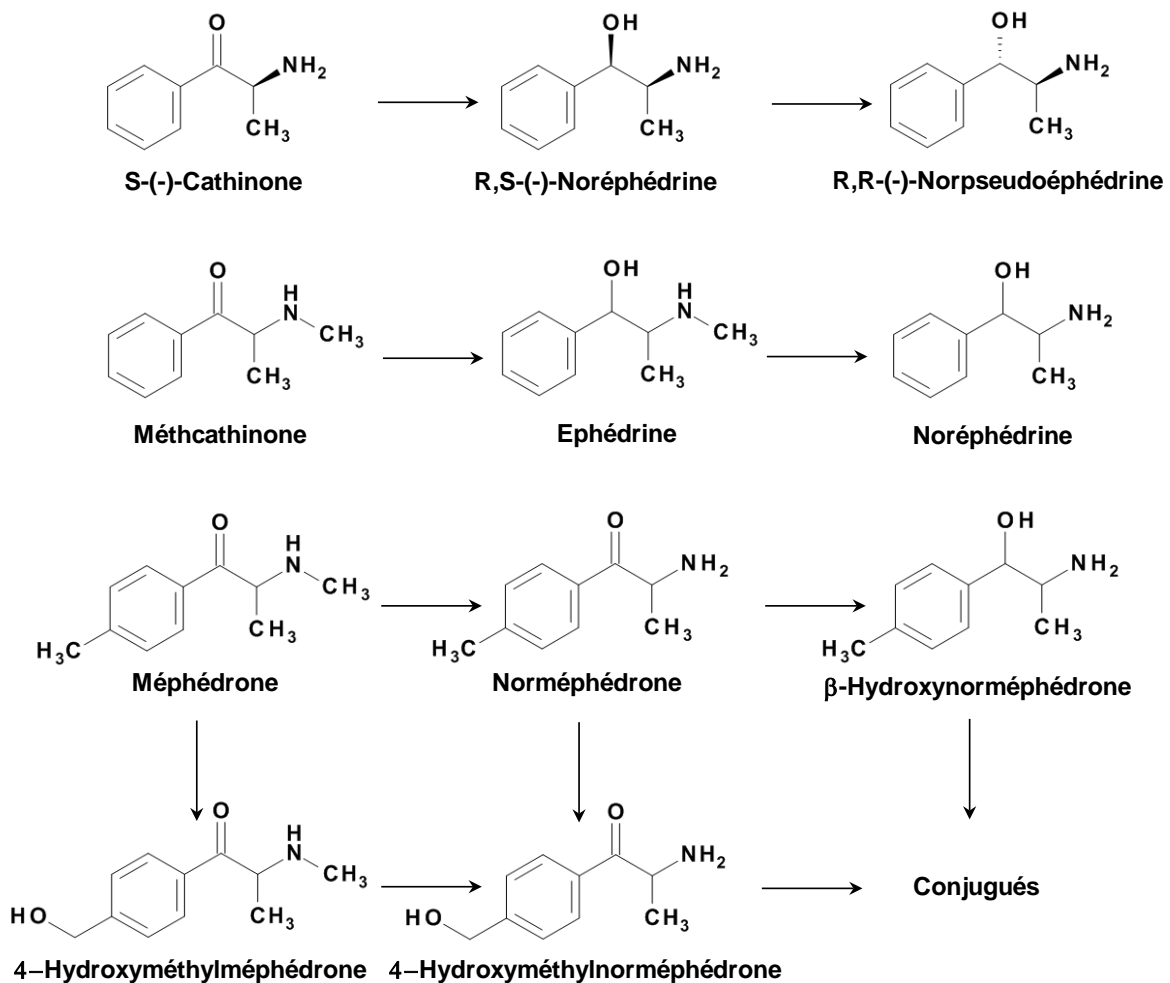
Nom de scène: Cat (méthcathinone); M-Cat, Meouw (méthylméthcathinone).

Métabolisme: Fig. 7 : La cathinone est rapidement métabolisée par réduction. Après une dose unique 2.4% sont éliminés, dans l'urine de 24 h, 28% y sont convertis en noréphédrine et 3.8% en norpseudoéphédrine [Brenneisen 1986]. L'éphédrine et la pseudoéphédrine sont les métabolites principaux de la méthcathinone (Fig. 7) [Paul 2001]. La méthylméthcathinone (méphédrone) est métabolisée en norméphédrone (méthcathinone), hydroxyméthylméphédrone et hydroxynorméphédrone (Fig. 7) [Meyer 2010] par déméthylation, réduction et hydroxylation. Les métabolites hydroxylés sont principalement éliminés sous la forme de conjugués.

T_{1/2}: Cathinone : 2.7 - 6 h.

Délectabilité: Cathinone 4 - 8 h. Cathinone est le marqueur spécifique urinaire pour la détection de la consommation de khat.

Figure 7: Métabolisme de la cathinone, de la méthcathinone et de la méthylméthcathinone



16.2.3 Méthamphétamine

Nom de scène: Meth, Crystal, Crystal Meth, Ice. Crank, Jaba.

Métabolisme: Dans des conditions normales, la méthamphétamine est éliminée telle quelle à 43%, à 4 - 7% sous forme d'amphétamine et à 15% sous forme de 4-hydroxyméthamphétamine (libre ou conjuguée) (Fig. 8). Dans de l'urine acide, l'amphétamine est éliminée telle quelle jusqu'à 76% en l'espace de 24h, et 7% sous la forme d'amphétamine. Dans une urine alcaline la vitesse d'excrétion est réduite à respectivement 2% et < 0.1% [Baselt 2011]. Il est aussi ici à noter que certains médicaments (anorexigènes etc.) sont métabolisés en amphétamine et ou méthamphétamine (Fig. 9).

T_{1/2}: 6 - 15 h, dépendant du pH de l'urine. La méthamphétamine apparaît dans les 20 min après application.

Délectabilité: 65 h, dépendant de la dose et de la fréquence de consommation [Huestis 2007].

Figure 8: Métabolisme de la méthamphétamine

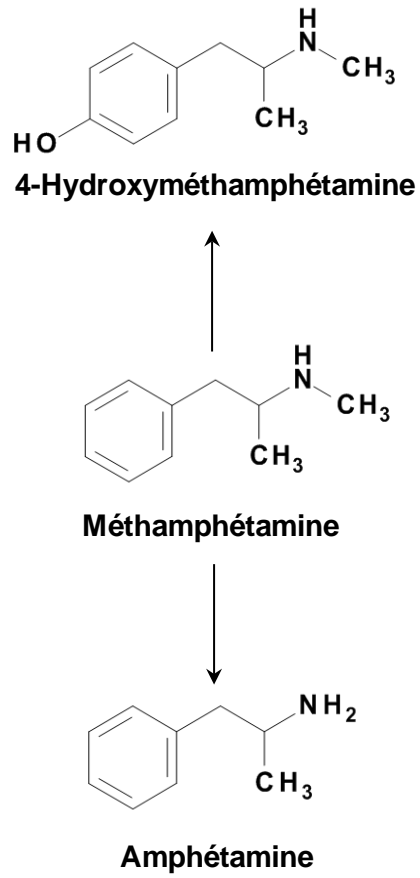
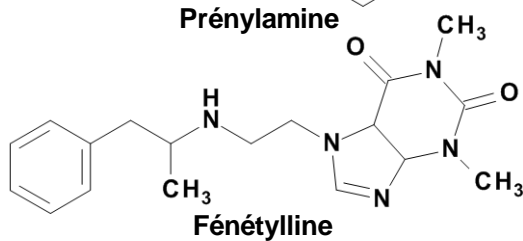
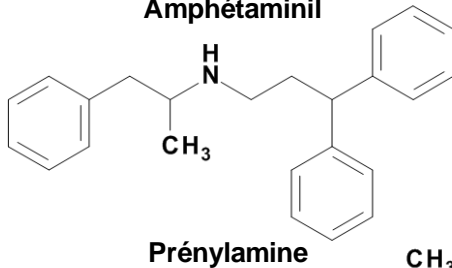
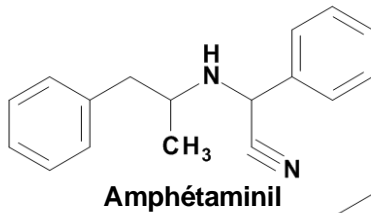
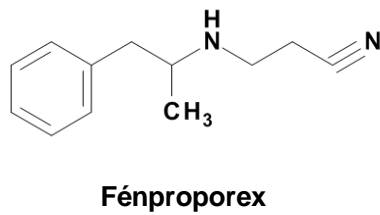
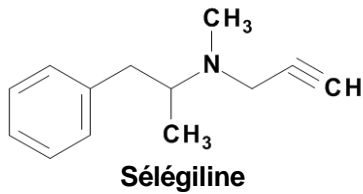
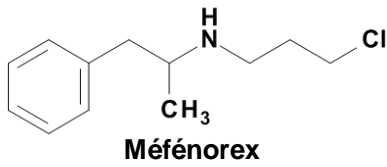
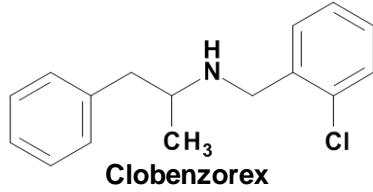
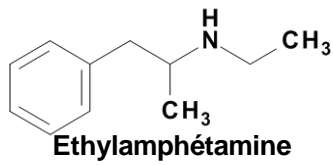
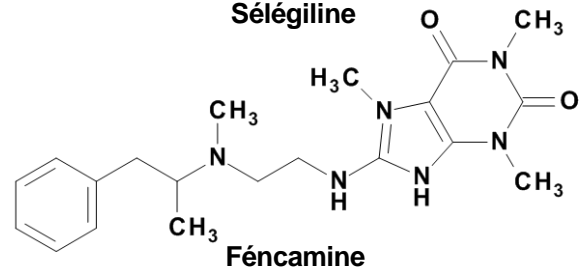
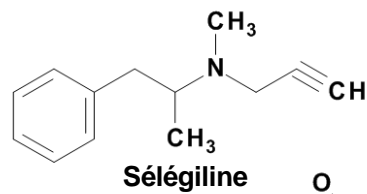
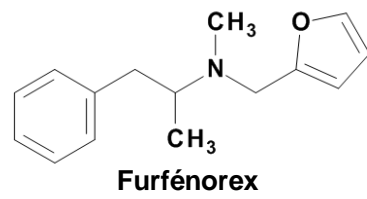
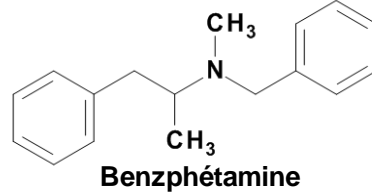
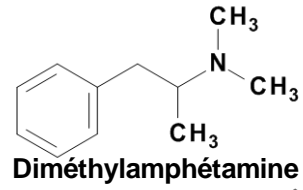


Figure 9: Substances métabolisées en amphétamine et méthamphétamine

Amphétamine comme métabolite



Méthamphétamine comme métabolite



16.2.4 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA)

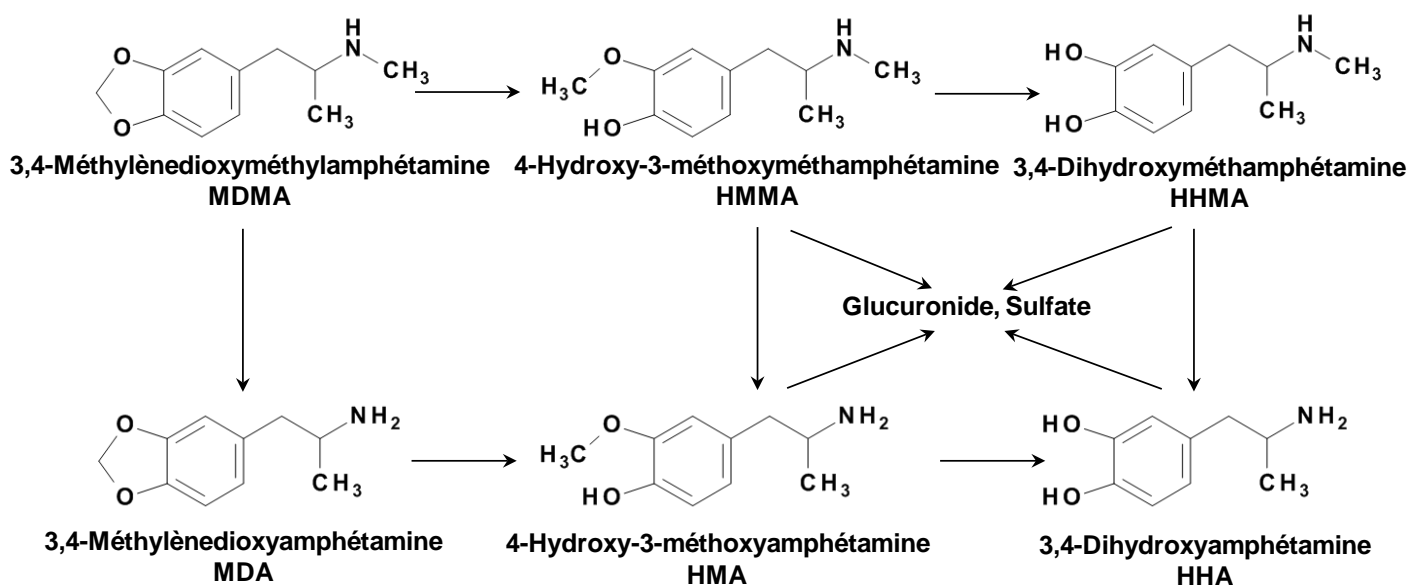
Nom de scène: Ecstasy, Exstasy, XTC.

Métabolisme: MDMA ("Ecstasy") est essentiellement éliminée telle quelle (Fig. 10). Les métabolites sont générées par N-déméthylation, ouverture de cycle, méthylation et glucuronidation. Le métabolite principal dans l'urine est la 4-hydroxy-3-méthoxy-méthamphétamine (HMMA) qui est éliminée surtout sous sa forme glucuronide [Helmlin 1996 ; Maurer 1996]. Après application orale de 100-125 mg de MDMA, 26% de la dose est éliminée telle quelle en 24 h, 23% sous la forme de HMMA, 20% de 3,4-dihydroxyméthamphétamine, 1 % de MDA et 0.9% de 3-hydroxyméthamphétamine. 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDA) est principalement éliminée telle quelle. 3,4-méthylènedioxyéthylamphétamine (MDE, « Eve ») est métabolisée par rupture de cycle, conjugaison, N-dééthylation et déamination.

T½: 5 - 9 h.

Délectabilité: 1 - 4 jours.

Figure 10: Métabolisme de la 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA)



16.3 Barbituriques

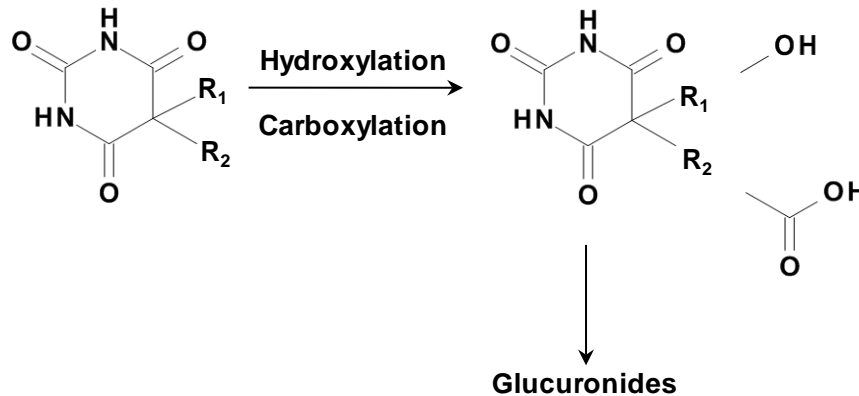
Nom de scène: Barbs, Barbies, Downers.

Métabolisme: Phénobarbital, pentobarbital, cyclobarbital etc. : oxydation des radicaux R₁ et R₂ en C-5' hydroxylation, carboxylation etc. suivi d'une conjugaison (formation de glucuronides) (Fig. 11). Le phénobarbital est éliminé à 25% sous forme non-métabolisée et le pentobarbital est éliminé jusqu'à 50% sous forme non-métabolisée.
Thiobarbituriques : ' désulfuration S-2.
Méthyphénobarbital : ' N-desméthylation.

T_{1/2}: 15 - 48 h (pentobarbital), 48 - 120 h (phénobarbital) 15 - 40 h (sécobarbital).

Déteçtabilité: Jusqu'à 5 jours (pentobarbital), jusqu'à 8 jours (phénobarbital).

Figure 11: Métabolisme des barbituriques



16.4 Benzodiazépines

Nom de scène: Benzos, Downers; Rophies, Roofies, R2 (Flunitrazépam).

Métabolisme: Fig. 12: 1,4-benzodiazépines (diazépam, chlórdiazépoxyde, etc.): l'alkylation, l'oxydation et l'hydroxylation génèrent les métabolites principaux (nordiazépam et oxazépam) qui, après 3-hydroxylation sont éliminés dans l'urine sous forme glucuronide.

Fig. 13: 7-nitrobenzodiazépines (flunitrazépam, nitrazépam, etc.): métabolisation par réduction en dérivés 7-amino-, N-acétylation, N-desméthylation, 3- hydroxylation et -glucuronidation. Le flunitrazépam est éliminé sous forme non-métabolisée à moins de 1%.

Fig. 14: Triazolobenzodiazépines : 1- et 4-hydroxylation, par ouverture du cycle et formation de benzophénones (alprazolam).

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

Déteçtabilité: Plusieurs jours à plusieurs mois lors de consommation de longue durée.

Figure 12: Métabolisme des 1,4-benzodiazépines

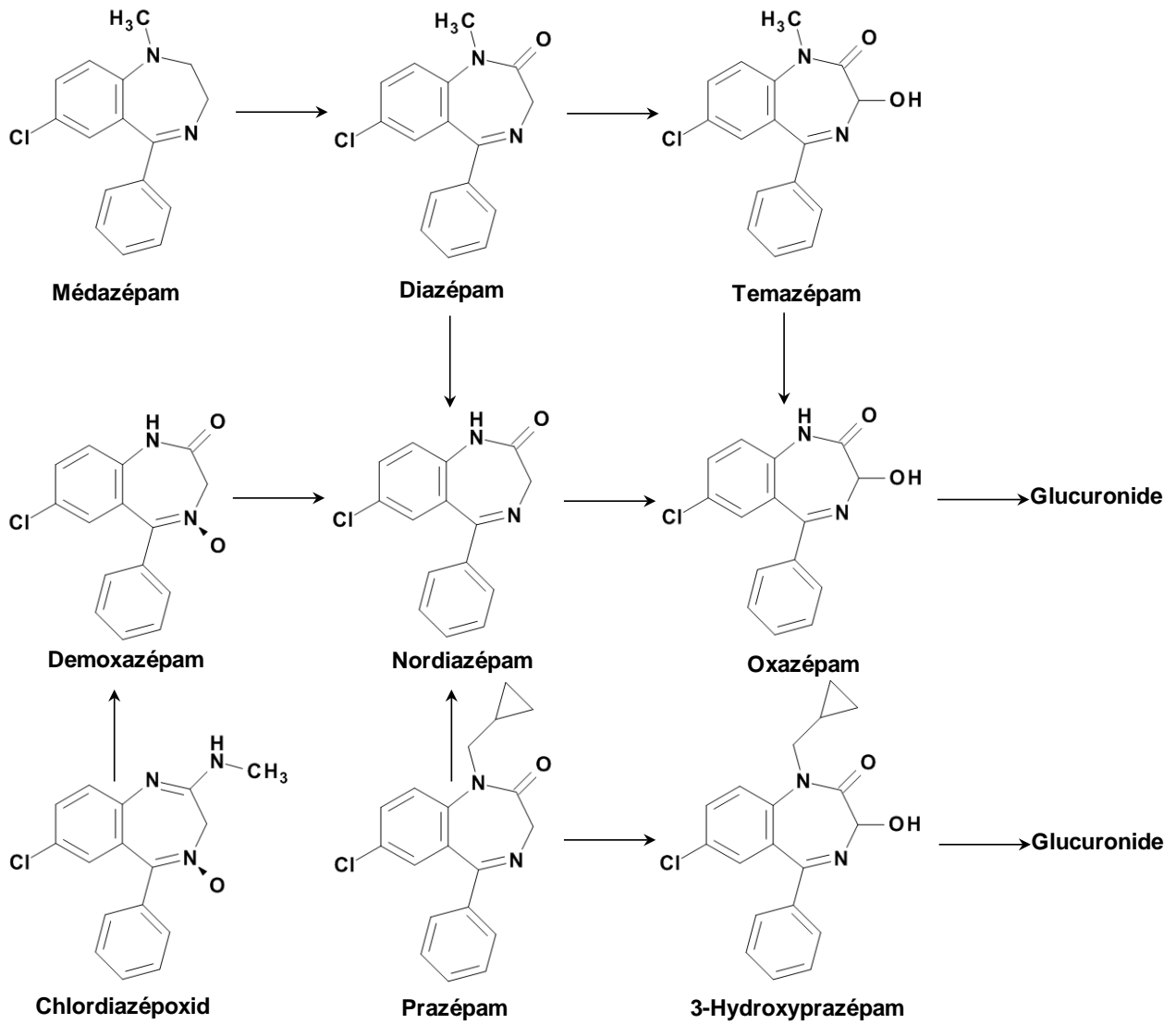


Figure 13: Métabolisme des nitrobenzodiazépines

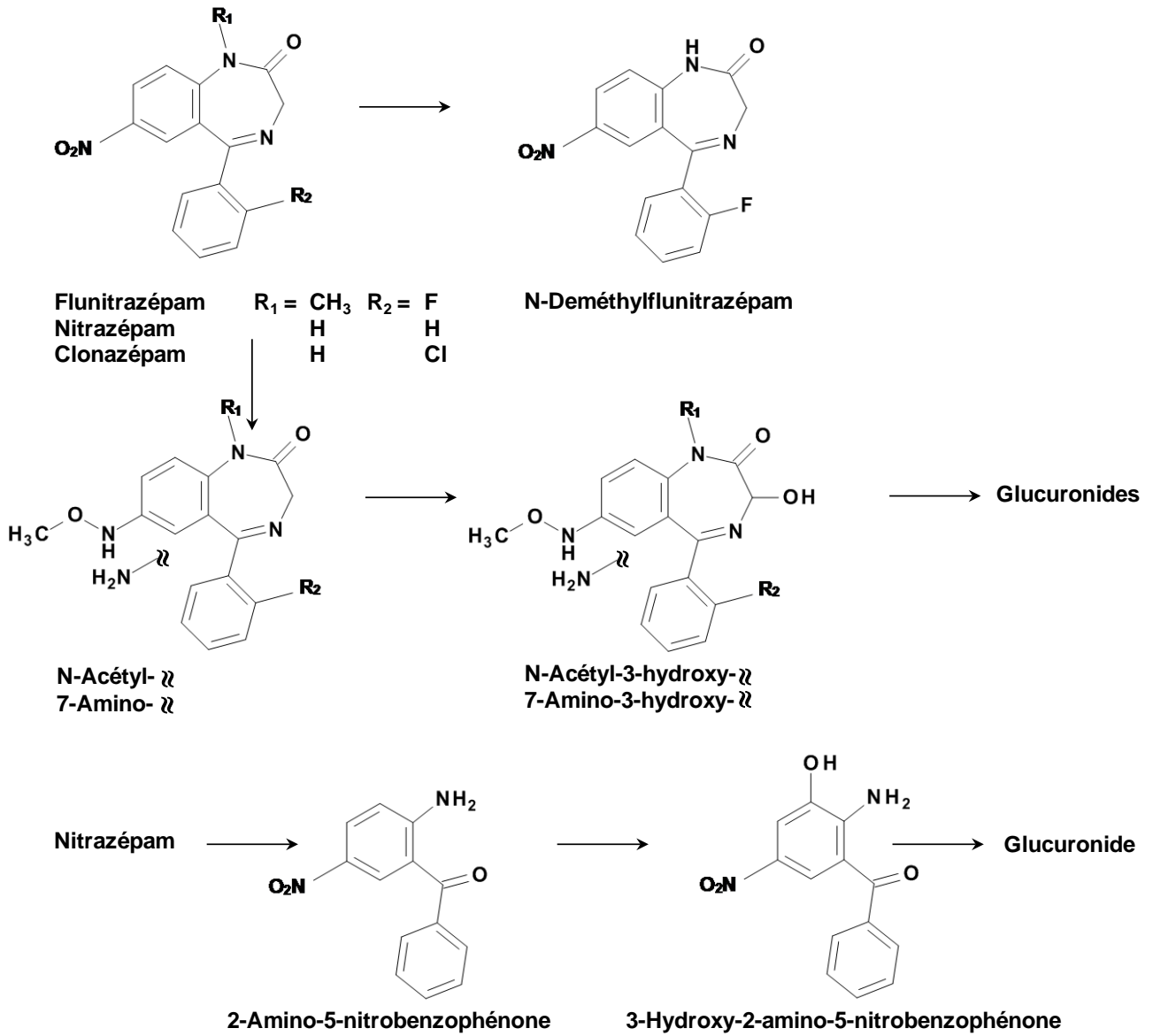
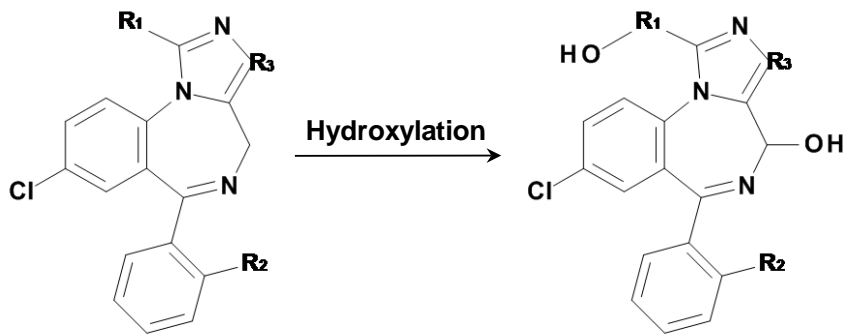


Figure 14: Métabolisme des triazolobenzodiazépines



Alprazolam	R ₁ : CH ₃	R ₂ : H	R ₃ : N
Brotizolam	: CH ₃	: Cl	: N
Midazolam	: CH ₃	: F	: CH
Triazolam	: CH ₃	: Cl	: N

16.5 Cannabis

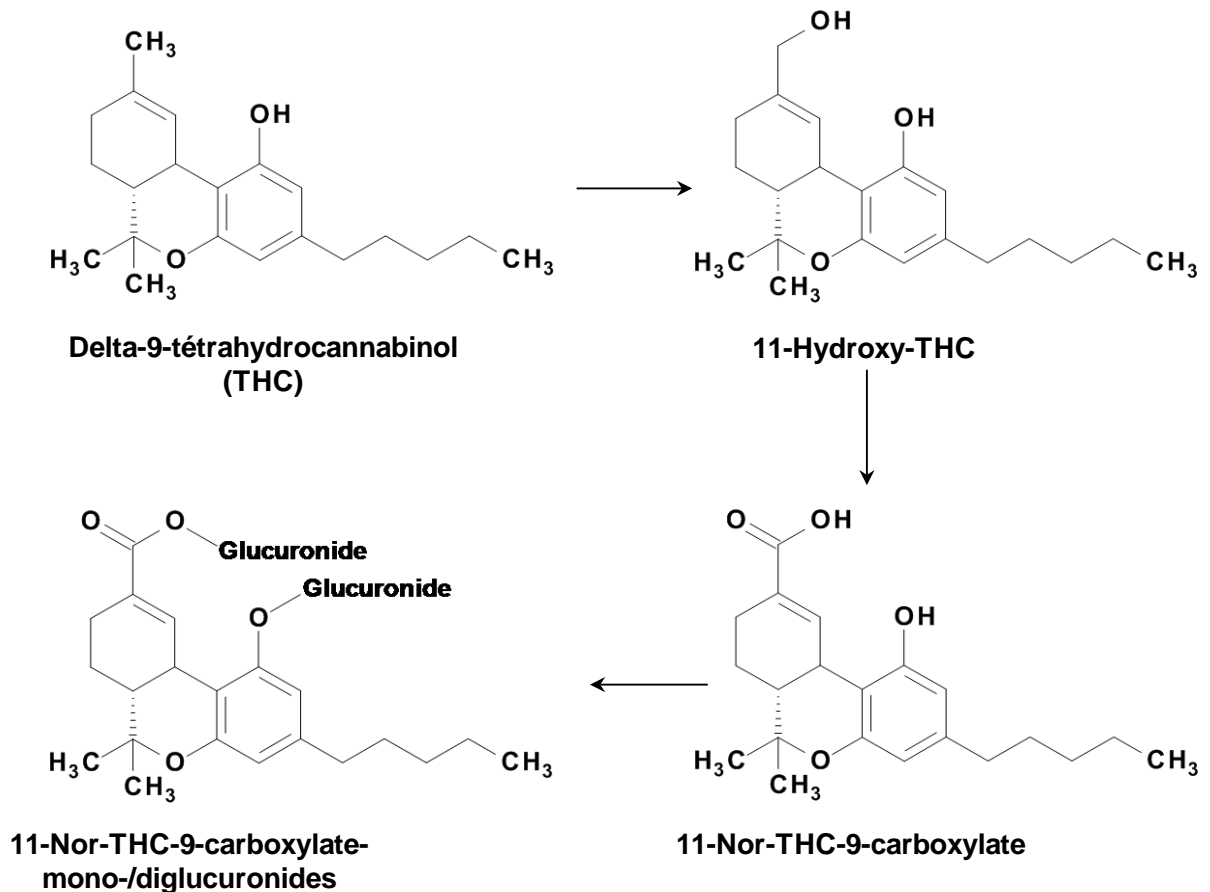
Nom de scène: Marijuana, Marihuana, Pot, Herbe, Grass, Bhang (feuilles et fleurs de cannabis); Hasch, Piece (résine de cannabis).

Métabolisme: Par oxydation en C-11 (ainsi que sur la chaîne latérale) se créent des hydroxy- et carboxy-métabolites qui sont éliminés surtout sous forme de glucuronides (Fig. 15). De plus, des acides gras conjugués ont été trouvés; ils restent plus longtemps présents dans le corps. Environ 1/3 d'une dose de THC absorbée est éliminé par l'urine, 2/3 par les selles [Huestis 1999, McGilveray 2005, Musshoff 2006, Iversen 2000].

T_{1/2}: THC: 20-57 (consommation irrégulière), 3 - 13 jours (consommation régulière); 11-Nor-THC-9-carboxylate : 1 - 3 jours.

Déteçtabilité: Jusqu'à 3 jours (consommation unique), jusqu'à 30 jours (consommation sporadique, 1 fois par semaine), jusqu'à 80 jours (consommation chronique). La fenêtre de détection du THC dans l'urine est liée à la cinétique pluri-compartimentale, à la distribution et à l'élimination multiphasique ainsi qu'à l'affinité du THC pour les tissus adipeux. Comme preuve d'une consommation récente, le THC et le 11-hydroxy-THC devraient être utilisés comme analytes cibles dans l'urine, au lieu du 11-nor-THC-9-carboxylate [Manno 2001, Brenneisen 2010]. Ceci n'est toutefois valable que dans le cas d'une consommation occasionnelle. Les consommateurs chroniques montrent une fenêtre de détection plus étendue [Karschner 2009].

Figure 15: **Métabolisme du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC)**



16.6 Cocaïne

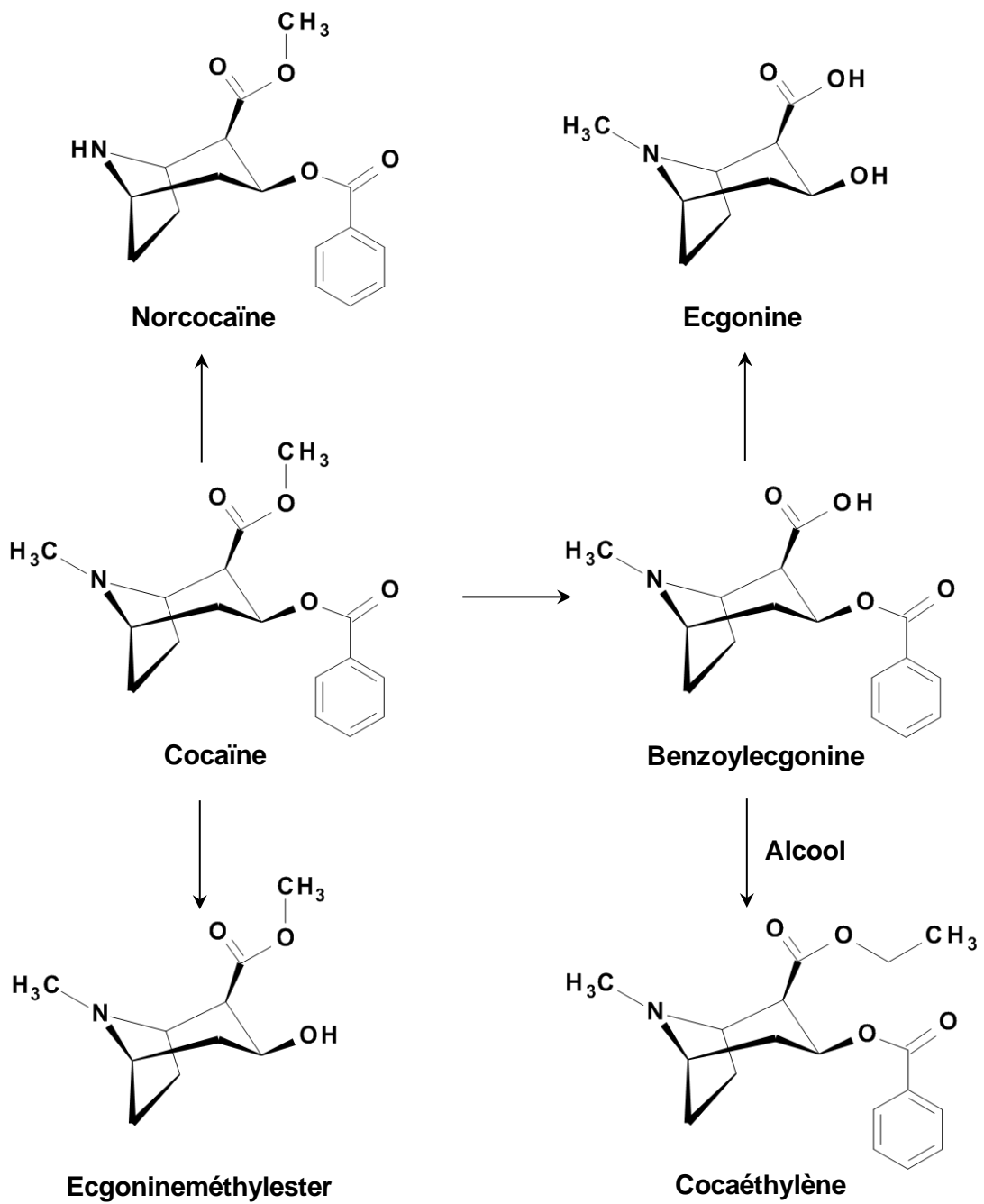
Nom de scène: Coke, Neige, Charlie, Crack.

Métabolisme: Les métabolites principaux sont la benzoylecgonine et l'ecgoninéméthylester (méthylecgonine) (Fig. 16). Ils résultent d'une hydrolyse spontanée ou enzymatique (pseudo-cholinestérase). L'anhydroecgoninéméthylester est un marqueur pour la consommation de « Crack », tandis que le cocaéthylène apparaît lors d'une consommation simultanée d'alcool.

T_{1/2}: 0,5 - 1,5 h (cocaïne), 3,5 - 8 h (benzoylecgonine), 3,5 - 6 h (ecgoninéméthylester).

Déteçtabilité: 4 - 12 h (cocaïne), 1 - 4 jours (benzoylecgonine), jusqu'à 5 jours (benzoylecgonine, consommation chronique).

Figure 16: Métabolisme de la cocaïne



16.7 Acide gamma-hydroxybutyrique (GHB)

Nom de scène: GHB: Fantasy, G, K.O. Drops, Liquid Ecstasy, Natriumoxybate, Salty Water, Soap, drogue du violeur.
GBL: Renewtrient, Blue Nitro, Gamma G; BD: Borametz, BVM, Promusol, Thunder Nectar.

Métabolisme: La GHB est presque entièrement métabolisée par l'alcool déshydrogénase en H₂O et CO₂. Aucun autre métabolite spécifique n'est connu. En règle générale, moins de 5% d'une dose de GHB sont éliminés non métabolisés dans l'urine (1% seulement après une dose de 25 mg/kg).

Administrées par voie orale, les molécules gamma-butyrolactone (GBL) et butane-1,4-diol (BD) sont rapidement métabolisées en GHB (Fig. 17). GBL par la lactonase endogène, BD par l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde-déshydrogénase.

L'effet de la GBL et de la BD, est basé sur sa conversion en GHB selon la dose, euphorisant, entraînant l'envie de danser, sédatif et entraînant le coma lors de très fortes doses.

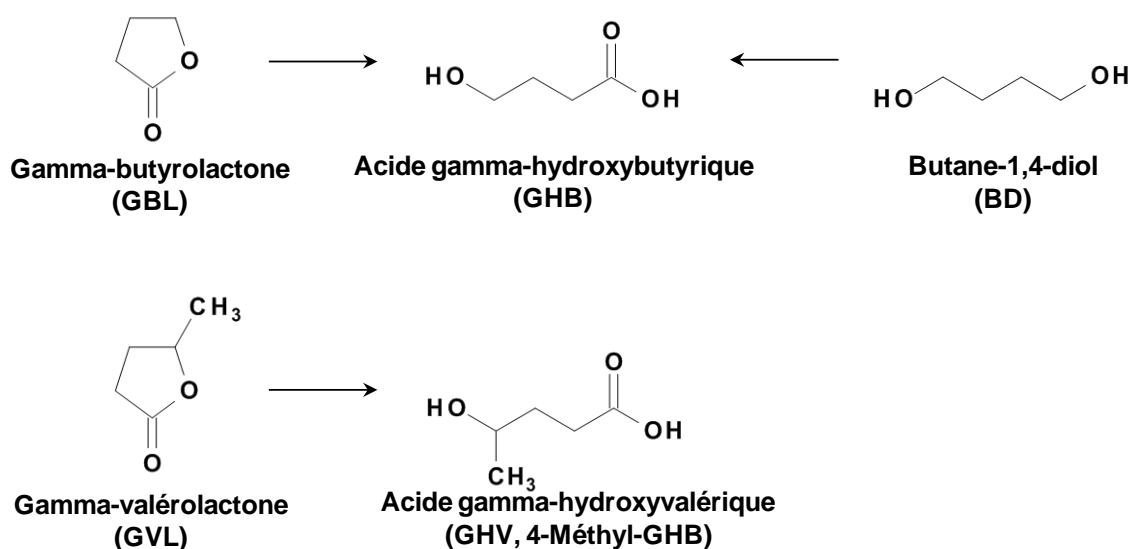
Gamma-valérolactone (GVL ; utilisé dans la parfumerie et dans l'industrie alimentaire pour son goût et son odeur identiques à ceux de l'anis) est métabolisé en acide gamma-hydroxy-valérique (GHV ou 4-méthyl-GHB), dont l'effet est moindre mais similaire à celui de la GHB, et dont la diffusion est encore inconnue.

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

DéTECTABILITÉ: Après une dose orale de GHB de 25 mg/kg, environ 1 - 5% de la substance ont été trouvés dans l'urine, ce qui permet d'estimer une fenêtre de détection de maximum 12 h (sérum ≤ 6 h) [Brenneisen 2004, Baselt 2008].

Note: L'analyse du plasma ou de l'urine est réalisée avec des techniques enzymatiques [Sciotti 2010], GC-MS [Brenneisen 2004], LC-MS/MS ou HPCE-UV/MS [Baldacci 2003].

Figure 17: Métabolisme de l'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) et des dérivés



16.8 Kétamine

Nom de scène: K, Kate, Barbara, Ket, Kitty, Kiti, Special K, Multiketamine, Fiction, Keta.

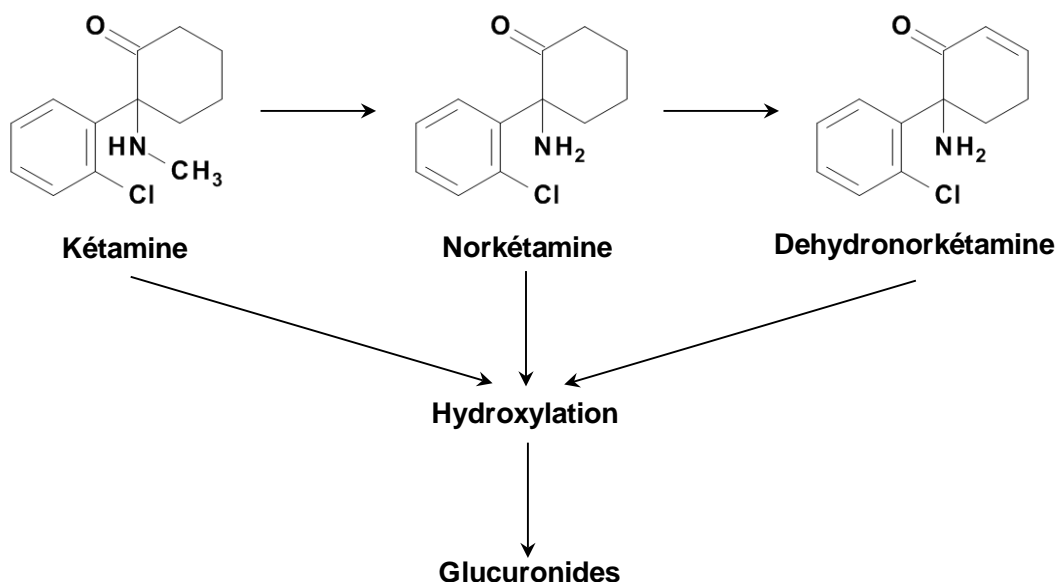
Métabolisme: La kétamine est métabolisée dans le foie surtout par N-déméthylation et déhydroxylation, suivie d'une conjugaison (Fig. 18). La voie la plus importante, la N-déméthylation par le cytochrome P₄₅₀, mène à la norkétamine, métabolite actif avec un tiers du pouvoir anesthésique de la kétamine [Baselt 2008].

T_{1/2}: 3 - 4 h (kétamine), 240 min (norkétamine).

Délectabilité: 1 jour dans l'urine.

Note: Pas de méthode immunologique disponible. Détectable dans l'urine ou dans le sang (kétamine, norkétamine, déhydronorkétamine et conjugués) par GC-MS ou LC-MS [Baselt 2008].

Figure 18: Métabolisme de la kétamine



16.9 LSD

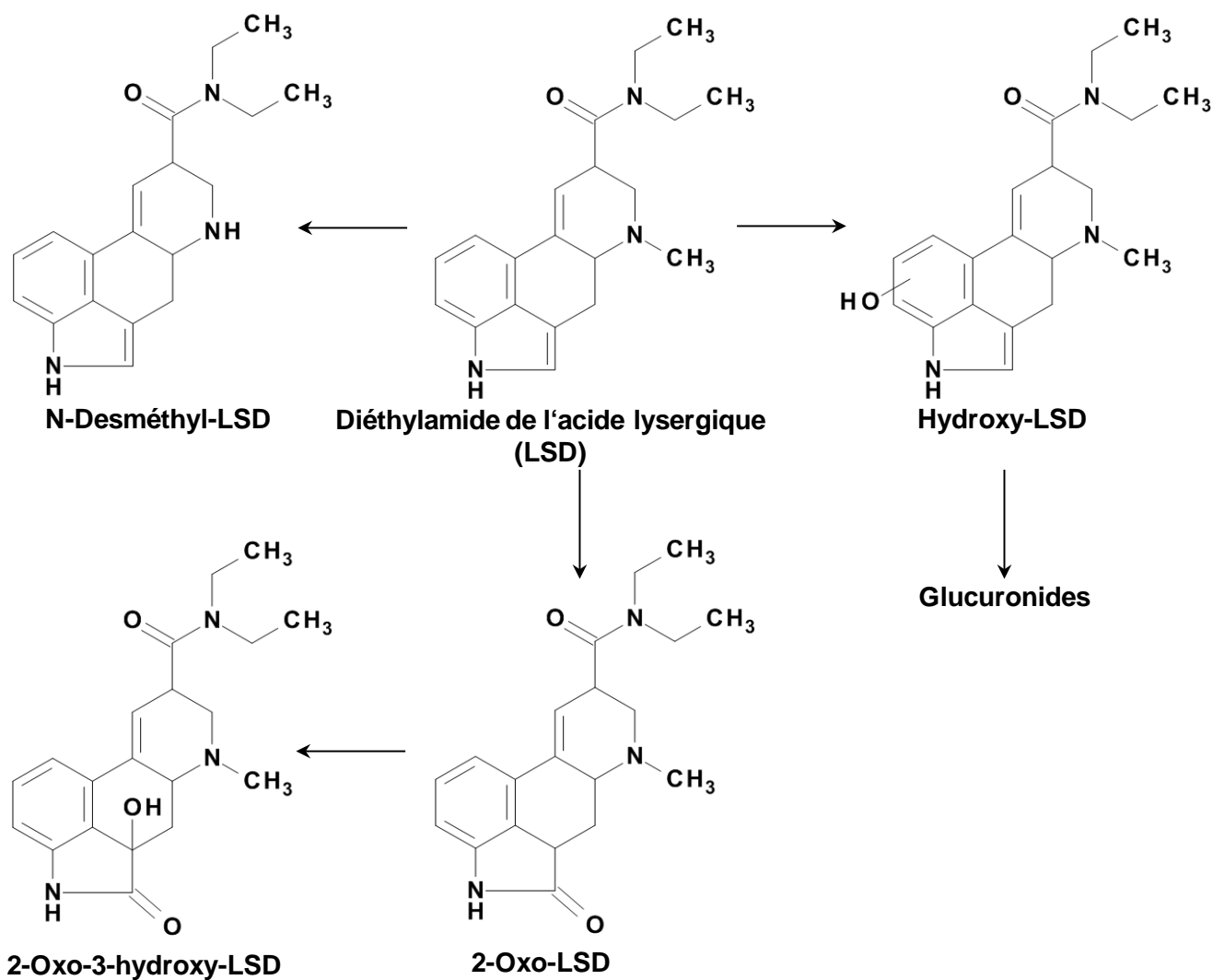
Nom de scène: Trips, Acide.

Métabolisme: N-déméthylation, N-deéthylation, hydroxylation et glucuronidation sont les étapes les plus importantes de la métabolisation (Fig. 19). Les métabolites principaux dans l'urine sont le 2-oxo-3-hydroxy-LSD et le nor-LSD. D'autres métabolites sont le nor-iso-LSD, l'éthylamide de l'acide lysergique, la trihydroxy-LSD, l'éthyl-2-hydroxy-éthylamide de l'acide lysergique ainsi que la 13-/14-hydroxy-LSD et ses glucuronides [Canezin 2001].

T_{1/2}: 3 - 4 h.

Déteçtabilité: 1 - 2 jours.

Figure 19: **Métabolisme de la LSD**



16.10 Méthadone

Nom de scène: Dolly, Doll, Red Rock.

Métabolisme: La méthadone est métabolisée par mono- et di-N-déméthylation, puis se transforme spontanément en une structure cyclique, d'une part en 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP) et d'autre part en 2-éthyl-5-méthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EMDP), suivie d'une glucuro-conjugaison (Fig. 20). Le métabolite principal est l'EDDP [Baselt 2008].

T_{1/2}: 15 - 55 h.

Délectabilité: Méthadone 1.5 - 3 jours, EDDP 3 - 4 jours.

Note: Le métabolisme de la méthadone étant fortement accéléré par l'interaction avec une médication concomitante et une métabolisation rapide (voir chapitre 10), l'EDDP devrait également être dosée pour vérifier la compliance. Ce dosage additionnel rend la détection d'un spiking manipulatif possible (vente des restes de la méthadone par les spikers).

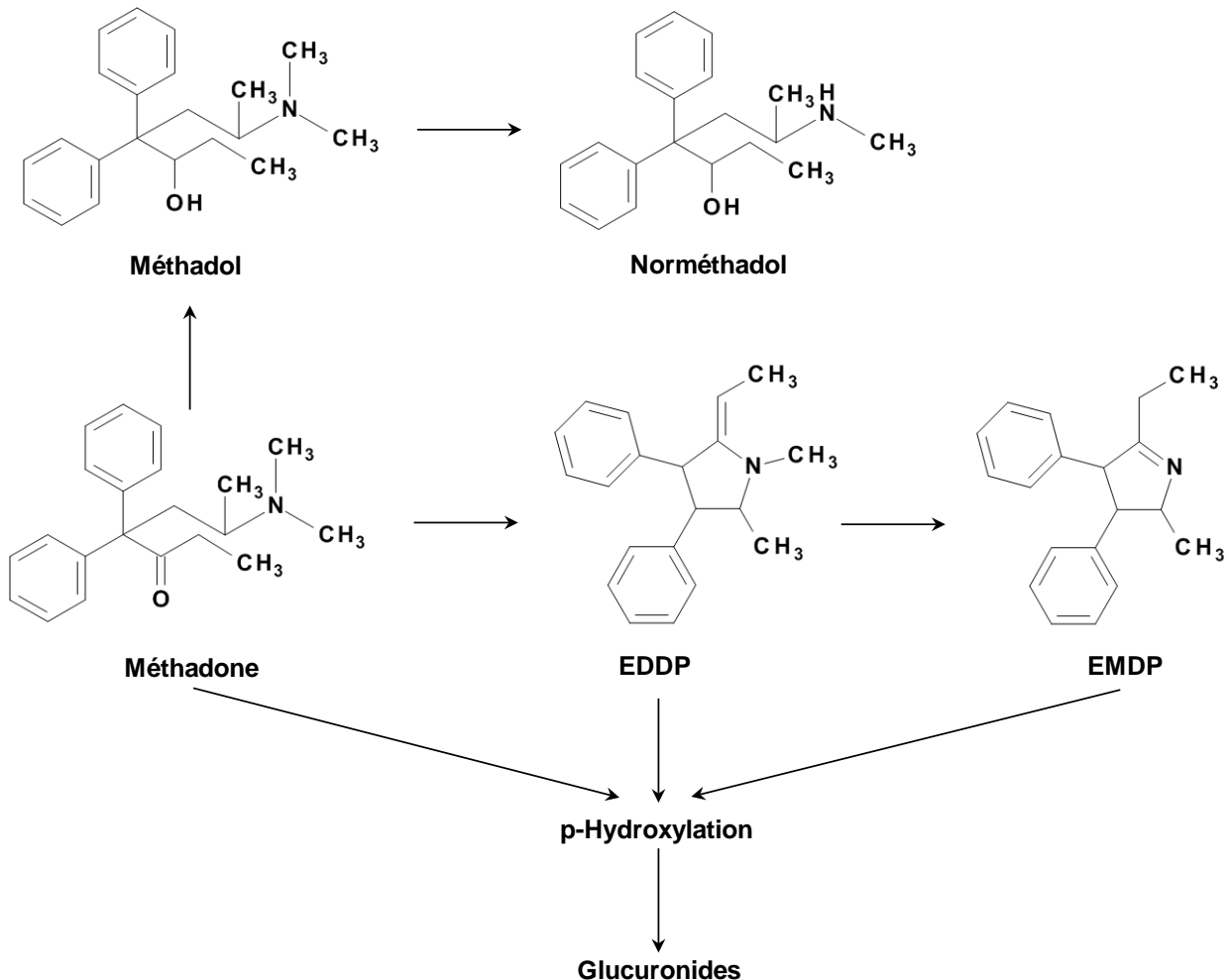
Méthadone et EDDP nég.: pas de consommation de méthadone.

Méthadone et EDDP pos.: consommation de méthadone.

Méthadone nég., EDDP pos.: métabolisme rapide, interaction médicamenteuse

Méthadone pos., EDDP nég.: Spiker.

Figure 20: **Métabolisme de la méthadone**



16.11 Méthaqualone

Nom de scène: Seven-one-fours, Seventeen, Lemmon 714, Mandrax.

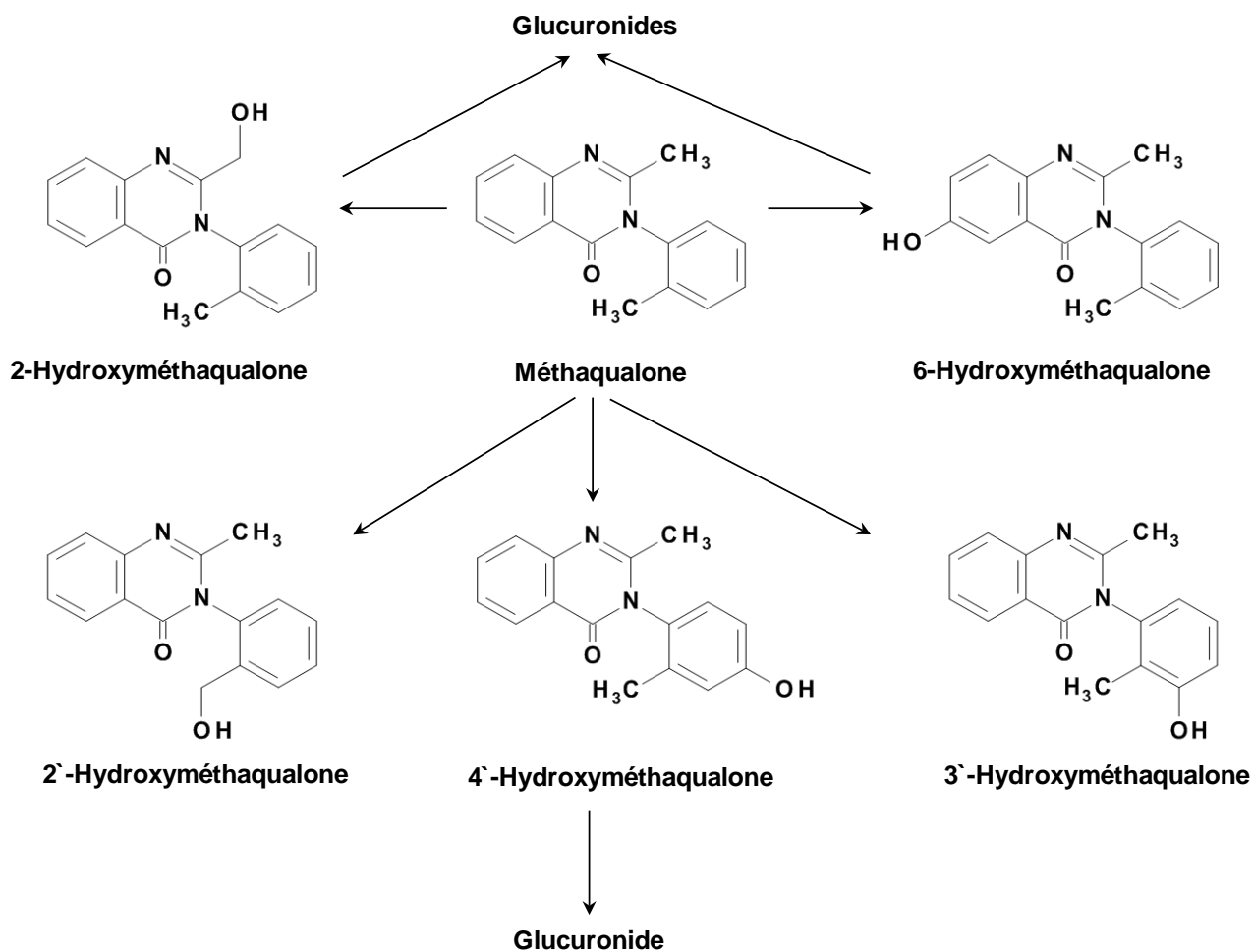
Métabolisme: La méthaqualone est métabolisée par hydroxylation en diverses positions, produisant ainsi de nombreux métabolites, y compris les dérivés dihydroxy- et N-oxy- (Fig. 21) [Brenner 1996]. Les métabolites principaux sont:

Méthaqualone-N-oxyde,
4'-hydroxyméthaqualone-glucuronide,
2'-hydroxyméthyl-méthaqualone-glucuronide,
3-hydroxyméthaqualone,
2-hydroxyméthyl-méthaqualone-glucuronide,
6-hydroxyméthaqualone-glucuronide

T_{1/2}: 20 - 60 h.

Délectabilité: 3 - 4 jours.

Figure 21: Métabolisme de la méthaqualone



16.12 Méthylphénidate

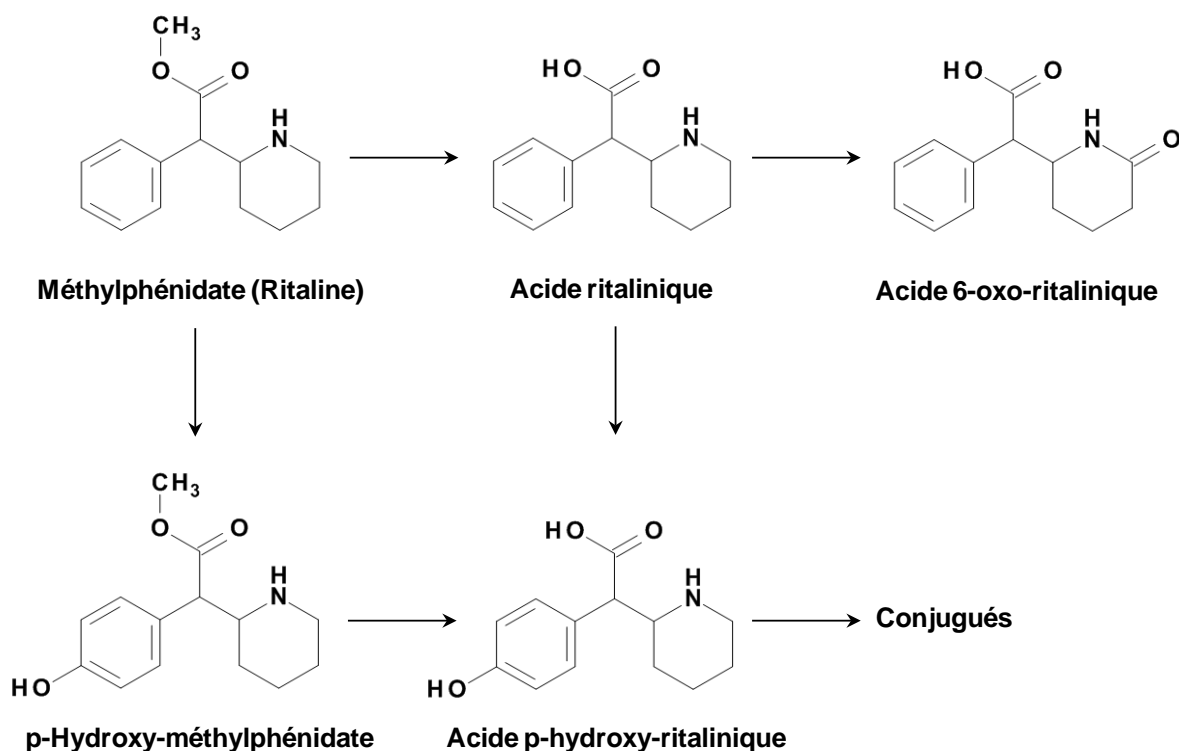
Nom de scène: Ritas, pep, drogue de l'intelligence.

Métabolisme: Le méthylphénidate (ritaline) est rapidement métabolisé en acide ritalinique inactif (Fig. 22). D'autres métabolites sont formés par hydroxylation, méthylation, oxydation et conjugaison. On peut détecter de l'éthylphénidate après consommation d'alcool. 80% d'une dose de méthylphénidate est éliminée dans les 24 h, 60 - 81% sous forme d'acide ritalinique et 5 - 12% sous forme d'acide 6-oxoritalinique [Baselt 2011]. Moins de 1% est éliminé tel quel, valeur qui peut être augmentée dans une urine acide.

T_{1/2}: 1.4 - 4.2 h.

Déteçtabilité: Au moins 24 h (dose thérapeutique de 20 mg [Solans 1994]).
Note : Comme le méthylphénidate ne peut être détecté par des analyses immunochimiques pour l'amphétamine et la méthylamphétamine [Taylor 2004], l'utilisation de tests ELISA spécifiques, de GC-MS ou LC-MS est encouragée [Solans 1994, Eichhorst 2004, Paterson 2012].

Figure 22: Métabolisme du méthylphénidate



16.13 N-benzylpipérazine et substances apparentées

Les N-benzylpipérazines et les substances apparentées sont des drogues de synthèse (designer drug) avec un mécanisme d'action d'inverseur des transporteurs de dopamine et de sérotonine. D'autres représentants de cette classe sont 1-(3,4-Méthylènedioxybenzyl)-pipérazine (MDBP), 1-(4-Méthoxyphényl)-pipérazin (MeOPP), 1-(3-Trifluorométhylphényl)-pipérazine (TFMPP) et 1-(3-Chlorophényl)-pipérazine (mCPP).

Nom de scène: A2, BZP.

Métabolisme: La métabolisation de la N-benzylpipérazine (Fig. 23) se fait principalement par hydroxylation, N-désalkylation, O-méthylation et conjugaison [Balmelli 2001, Staack 2002, Antia 2009, Baselt 2011]. Environ 6% de la BZP est éliminée telle quelle; les deux métabolites 3'-hydroxy-BZP et 4'-hydroxy-BZP se trouvent seulement en traces (0.11%). Aucun autre mécanisme d'élimination n'est connu jusque-là, on ne peut s'attendre qu'à une faible bio-disponibilité (environ 12.5%) [Antia 2009]. Parmi d'autres dérivés de pipérazine on peut compter la 1-(3,4-méthylènedioxybenzyl)pipérazine (MDBP), la 1-(4-méthoxyphényl)pipérazine (MoPP), la 1-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine (TFMPP), et la 1-(3-chlorophényl)pipérazine (mCPP). TFMPP est métabolisée par hydroxylation, clivage du cycle pipérazine et conjugaison (Fig. 24). Le métabolite principal dans l'urine est la 4-hydroxy-TFMPP [Staak 2003].

T½: 4 - 6 h.

DéTECTABILITÉ: 24 - 48 h.
Note: Pas de méthode immunologique disponible. Analyse par des méthodes chromatographiques (HPLC-DAD, LC-MS or GC-MS) [Tsutsumi 2005, Moreno 2011].

Figure 23: **Métabolisme de la N-benzylpipérazine**

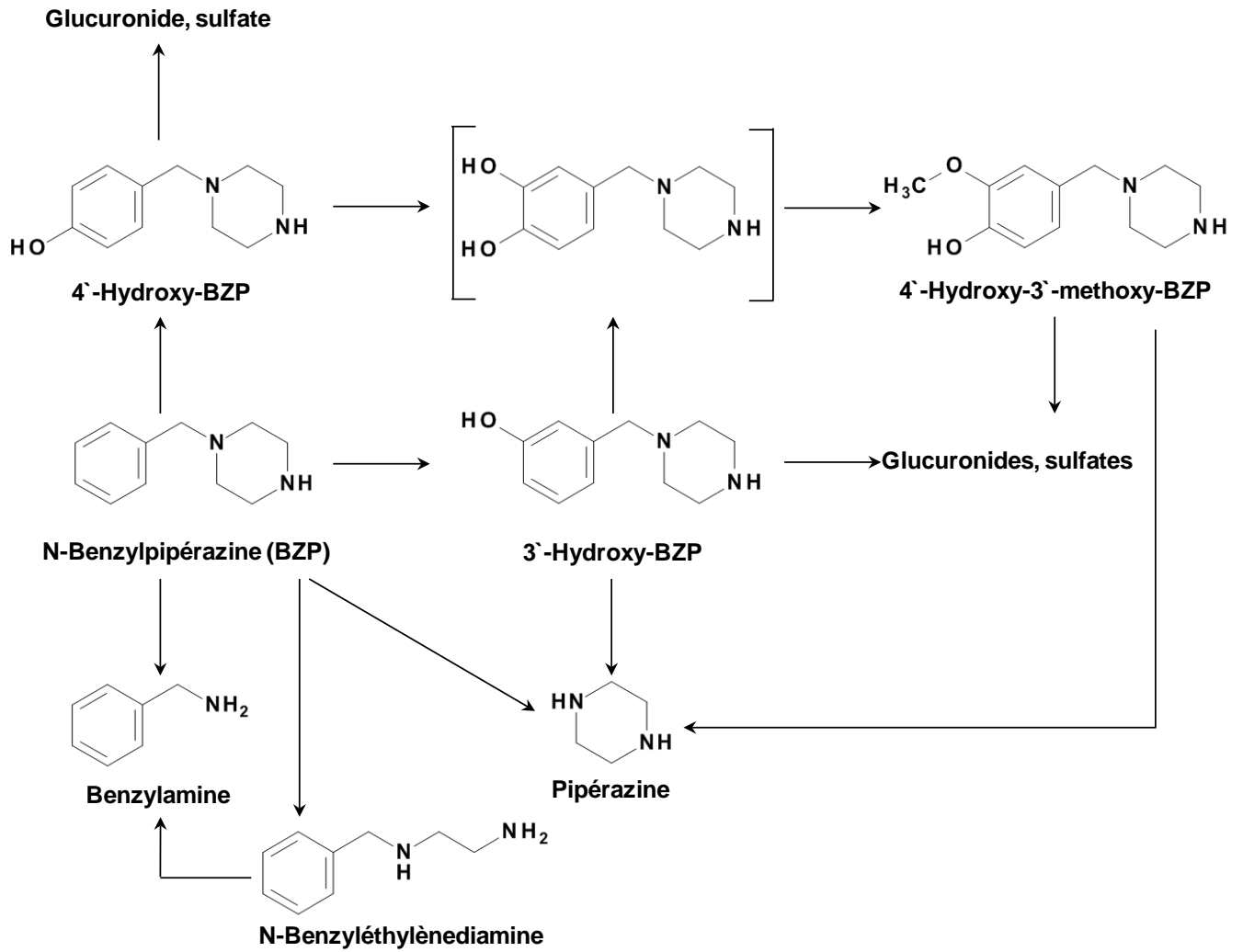
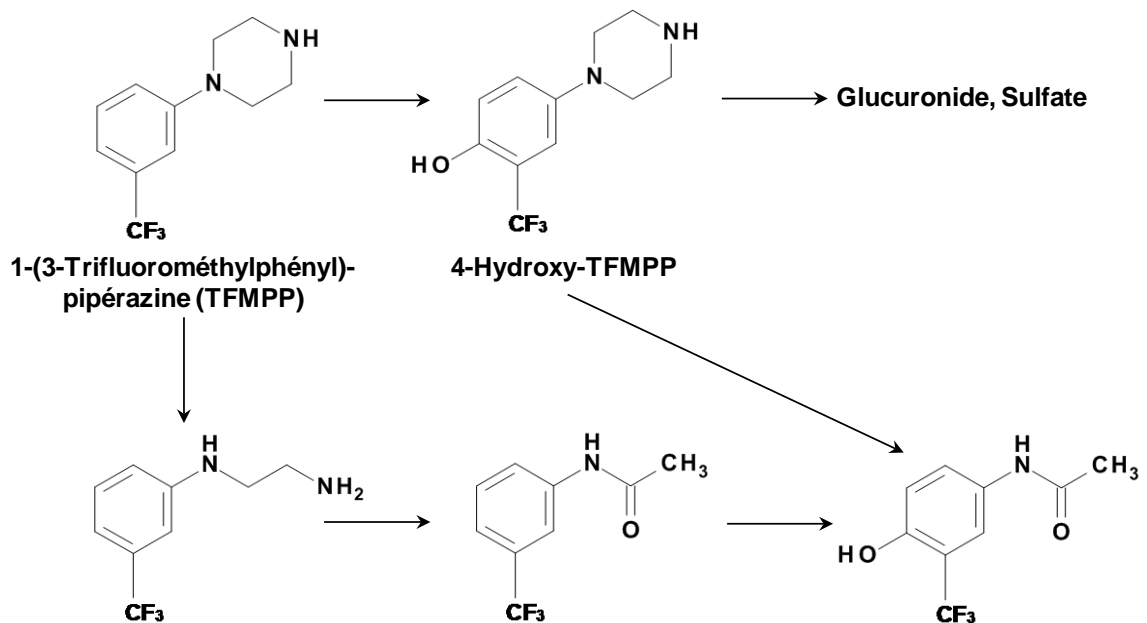


Figure 24: **Métabolisme de la 1-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine (TFMPP)**



16.14 Nicotine

Nom de scène: --

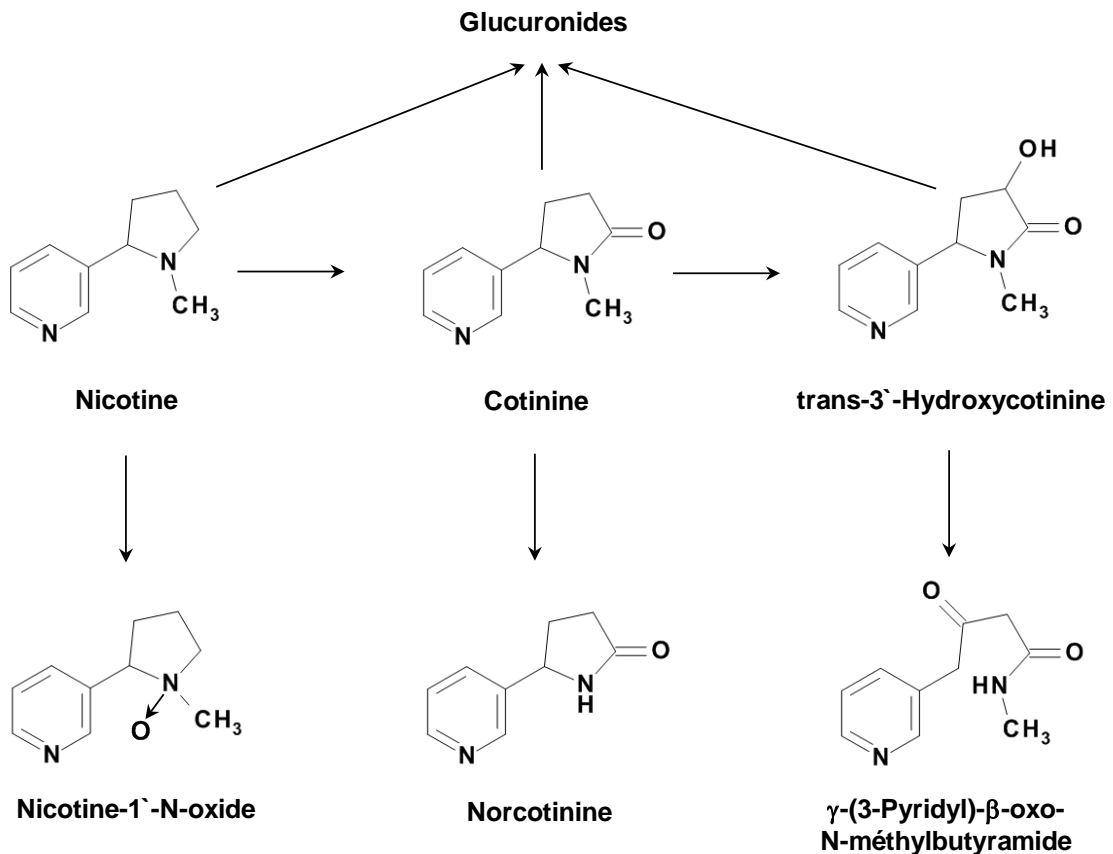
Métabolisme: La nicotine est presque complètement dégradée en métabolites inactifs par oxydation, ouverture de cycle, hydroxylation et glucuronidation (Fig. 25). Dans une urine de 24 h on trouvera les éliminations suivantes: 35% en trans-3'-hydroxycotinine, 10% en cotinine, 4% en nicotine-1'-N-oxyle et seulement environ 5% sous forme inchangée.

T_{1/2}: Nicotine: 24 - 84 min (dépendant du pH); cotinine: 19 h.

Délectabilité: 8 - 48 h (dépendant du pH).

Note: le dosage de la cotinine, principal métabolite de la nicotine, est utilisé pour détecter une consommation de tabac active et permet une différenciation entre fumeurs et non-fumeurs. Elle n'est pas détectée chez les fumeurs passifs et occasionnels. La mesure de la nicotine dans les cheveux est recommandée pour la mise en évidence d'absorption de fumée de longue durée, y compris la fumée passive.

Figure 25: Métabolisme de la nicotine



16.15 Opiacés

Nom de scène:	Brown sugar, H.
Métabolisme:	La diacétylmorphine (héroïne) est métabolisée en 6-acétylmorphine et en morphine par hydrolyse enzymatique (estérases) et éliminée sous forme de 3-O- et 6-O-glucuronides (Fig. 26).
T _{1/2} :	3 - 20 min (diacétylmorphine), 9 - 40 min (6-acétylmorphine), 1 - 7 h (morphine).
Délectabilité:	Morphine-glucuronide jusqu'à 48 h (dans de rares cas jusqu'à 72 h), 6-acétylmorphine jusqu'à 8 - 12 h.

Note : Différenciation de la consommation des opiacés :

La consommation de graines de pavots et la prise de médicaments contenant de la codéine peuvent mener à des concentrations en opiacés mesurables dans l'urine. L'analyse permet une différenciation de l'héroïne par analyse immunochimique en dosant la 6-acétylmorphine, marqueur spécifique. Une confirmation par une méthode chromatographique est nécessaire en raison des substances interférentes possibles (voir chapitre 10). La métabolisation de la codéine en morphine est fortement liée à la variabilité interindividuelle. Les quotients codéine/morphine doivent être interprétés avec prudence.

Consommation d'héroïne:

Une dose de 20 - 200 mg / jour mène à une concentration urinaire de 2 - 150 mg/L de morphine, de 0.05 - 10 mg/L de codéine et de 0 - 10 mg/L de 6-acétylmorphine.

Consommation de codéine:

Une dose de 60 - 240 mg / jour mène à une concentration urinaire de 1 - 10 mg/L de morphine et de 5 - 50 mg/L de codéine.
Quotient codéine/morphine > 0.5 si morphine > 0.2 mg/L.

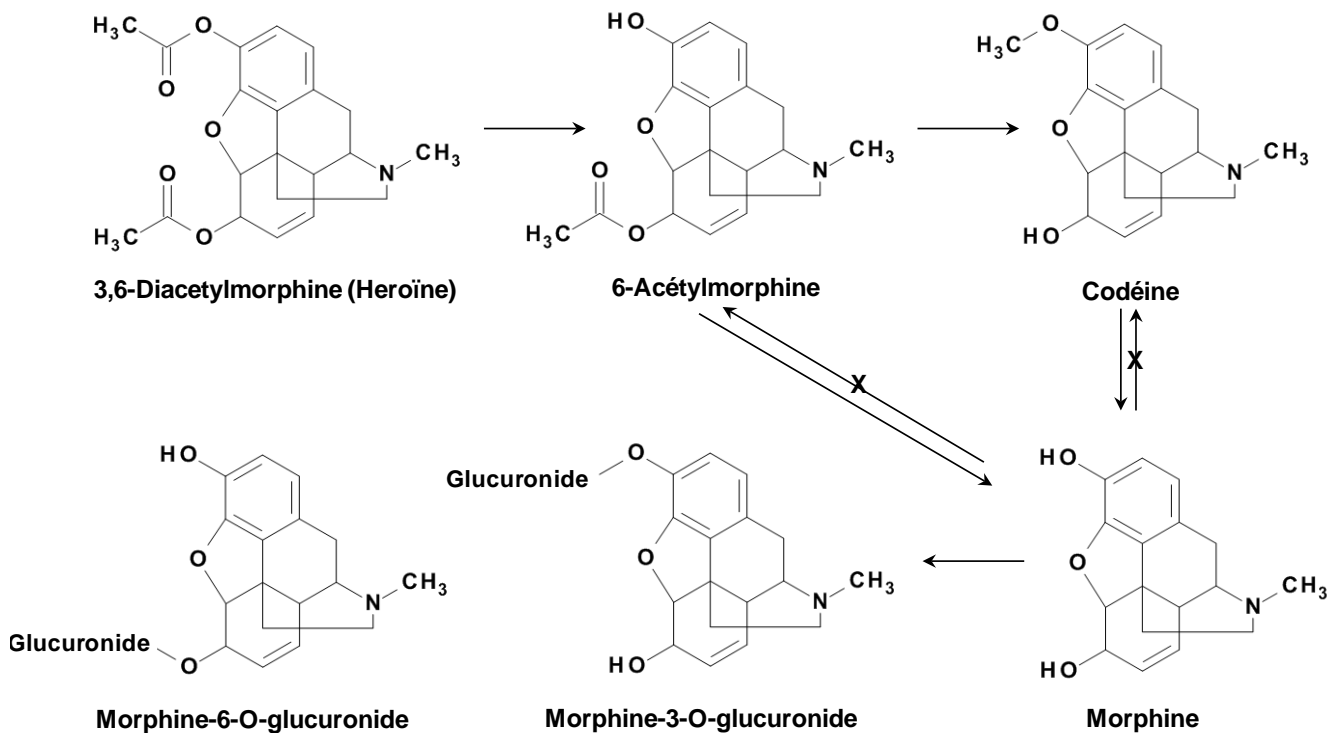
Consommation de morphine:

Quotient codéine/morphine < 0.5 si morphine > 0.2 mg/L.

Traitement de substitution en cas d'héroïnomanie:

La recherche d'une consommation additionnelle d'héroïne de rue n'est assurée que si le 6-acétylcodéine (sous-produit lors de la fabrication de l'héroïne à partir de l'opium brut) dans l'urine est démontrable. La détectabilité de la 6-acétylcodéine dans l'urine dépend de la technique analytique: avec GC-MS environ 10 h après consommation [Staub 2001, Brenneisen 2002].

Figure 26: Métabolisme de la 3,6-diacétylmorphine (héroïne)



16.16 Psilocybine

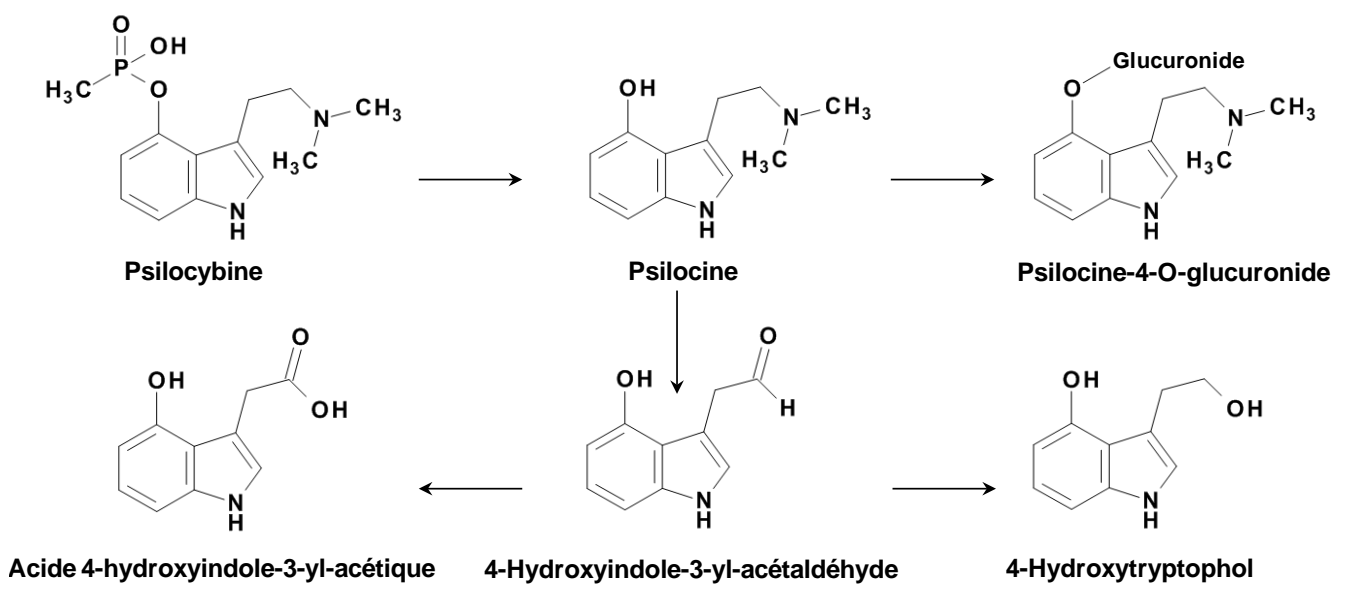
Nom de scène: Psilos, Magic Mushrooms, champignons hallucinogènes.

Métabolisme: La psilocybine est un ester d'acide phosphorique de la N,N-diméthyltryptamine (DMT) et un alcaloïde qui se trouve dans de nombreux champignons hallucinogènes (*P. mexicana*, *P. cubensis*, *P. semilanceata*, etc., « Magic Mushrooms ») [Hoffmann 1959]. La psilocybine agit comme précurseur de substance active. Elle est convertie en psilocine par les estérases intestinales (déphosphorylation). La psilocine est métabolisée via un produit intermédiaire (4-hydroxyindole-3-yl-acétaldéhyde) en 4-hydroxytryptophane et le produit final principal, le 4-hydroxyindole-3-yl-acétate (HIAA) (Fig. 27) [Hasler 1997]. Ce dernier est le métabolite dominant dans l'urine, alors que sous 24 h seulement 3% de la dose est éliminée en psilocine.

T_{1/2}: 1.5 - 4.5 h.

Délectabilité: Environ 12 h.
 Note: il n'existe pas d'analyses immunochimiques. La mise en évidence de la consommation de champignons hallucinogènes est réalisable par des méthodes HPLC-DAD, LC-MS (pour la psilocybine et la psilocine) ou alors GC ou GC-MS (seulement psilocine).

Figure 27: Métabolisme de la psilocybine



17 Littérature

17.1 Ouvrages originaux

Alt A., Wurst F.M., Seidl S., Evaluation of the ethylglucuronide in urine samples with the internal standard d5-ethylglucuronide. *Blutalkohol* 1997; 34: 360-365.

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. *Forens. Sci. Int.* 2009; 186: 63-7.

Arndt T., Urin-Kreatininkonzentrationen: Kenngrösse zur Prüfung auf Probenverwertbarkeit? Kritische Überlegungen aus ca 25.000 Urin-Kreatininbestimmungen in einem klinisch-chemischen Labor, *Toxichem+Krimtech* 2007a; 74: 94-99.

Arndt T., Urin-Kreatininkonzentrationen: Kenngrösse zur Prüfung auf Probenverwertbarkeit? Teil 2. Auswertung von ca. 20.000 Kreatinin-Analysen im Rahmen des Drogenscreenings. *Toxichem+Krimtech* 2007b; 74: 155-158.

Arndt T., Urine-creatinine concentration as a marker of urine dilution: Reflections using a cohort of 45,000 samples *Forens. Sci. Intern.* 2009; 186: 48-51.

Baldacci A.,Theurillat R., Caslavska J., Pardubska H., Brenneisen R., Thormann W. Determination of γ -hydroxybutyric acid in human urine by capillary electrophoresis with indirect UV detection and confirmation with electrospray ionization ion-trap mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 2003 ; 990 : 99-110.

Balmelli C, Kupferschmidt H, Rentsch K, Schneemann M. Fatal brain oedema after ingestion of ecstasy and benzylpiperazine. *Dtsch. Med. Wschr.* 2001 ; 126 : 809-81.

Brenneisen R., Geisshüsler S., Schorno X. Metabolism of cathinone to (-)-norephedrine and (-)-norpseudoephedrine. *J. Pharm. Pharmacol.* 1986; 38: 298-300.

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.

Brenner C., Hui R., Passarelli J., Wu R., Brenneisen R., Bracher K., ElSohly M.A., Ghodoussi V.D., Salamone S.J. Comparison of methaqualone excretion pattern using Abuscreen ONLINE and EMIT II immunoassays and GC/MS. *Forens. Sci. Intern.* 1996; 79: 31-41.

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.

C52-A2 : Toxicology and drug testing in the clinical laboratory; approved guideline, 2nd ed. Wayne, Pennsylvania: CLSI, 2007

- Eichhorst J., Etter M., Lepage J., Lehotay D.C. Urinary screening for methylphenidate (Ritalin) abuse: a comparison of liquid chromatography-tandem mass spectrometry, gas chromatography-mass spectrometry, and immunoassay methods. *Clin. Biochem.* 2004; 37: 175-183.
- Europarat 1997. Übereinkommen vom 4. April 1997 zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin (Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin; Von der Bundesversammlung genehmigt am 20. März 2008, Ratifikationsurkunde von der Schweiz hinterlegt am 24. Juli 2008, In Kraft getreten für die Schweiz am 1. November 2008): www.admin.ch/ch/d/sr/i8/0.810.2.de.pdf
- Gauchel G., Huppertz B., Feiertag H., Keller R. Clinical use of polyethylene glycols as marker substances and determination in urine by liquid chromatography. *J. Chromatogr. B* 2003; 787: 271-9.
- Hasan L., Jermann T.M., Weber J.M., Abrahamsson L., Sciotti M.A., Bottcher M., Jochle W., Gygax D., Scholer A. An enzymatic method to determine gamma-hydroxybutyric acid in serum and urine. *Ther. Drug Monit.* 2011; 33: 757-765.
- 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.
- 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.
- Helmlin H.J., Bracher K., Bourquin D., Styk J., Vonlanthen D., Brenneisen R. Analysis of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) and its metabolites in plasma and urine by HPLC-DAD and GC/MS. *J. Anal. Toxicol.* 1996; 20: 432-440.
- Huestis MA, Cone EJ. Differentiating new marijuana use from residual drug excretion in occasional marijuana users. *J. Anal. Toxicol.* 1998; 22: 445-54.
- 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.
- Huestis M.A., Cone E.J. Methamphetamine disposition in oral fluid, plasma, and urine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1098: 104-121.
- Iversen L.L. *The Science of Marijuana*. Oxford : Oxford University; 2000: 51.
- 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.
- Manno J.E., Manno B.R., Kemp P.M., Alford D.D., Abukhalaf I.K., McWilliams M.E., Hagaman 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.
- Maurer H.H. On the metabolism and toxicological analysis of methylenedioxyphenyl-alkylamine designer drugs by GC-MS. *Ther. Drug Monit.* 1996; 18: 465-470.
- McGilveray I.J. Pharmacokinetics of cannabinoids. *Pain Res. Manag.* 2005; 10: 15A-22A.

Meyer M.R., Wilhelm J., Peters F.T., Maurer H.H. Beta-keto amphetamines: studies on the metabolism of the designer drug mephedrone and toxicological detection of mephedrone, butylone, and methylone in urine using gas chromatography-mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 2010; 396: 1225-1233.

Moreno I.E., da Fonseca B.M., Barroso M., Costa S., Queiroz J.A., Gallardo E. Determination of piperazine-type stimulants in human urine by means of microextraction in packed sorbent and high performance liquid chromatography-diode array detection. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2012; 61: 93-99.

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.

Paterson S.M., Moore G.A., Florkowski C.M., George P.M. Determination of methylphenidate and its metabolite ritalinic acid in urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2012; 881-882: 20-26.

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. Forens. Sci. Int.* 2007; 165: 216-224.

Roth K.D.W., Siegel N.A., Johnson R.W., Litauszki L., Salvati L., Harrington C.A., Wray L.K. Investigation of the effects of solution composition and container material type on the loss of 11-nor-delta-9-THC-9-carboxylic acid. *J. Anal. Toxicol.* 1996; 20: 291-300.

Sciotti M.A., Hasan L., Scholer A., Jermann T.M., Weber J.M., Gygax D. Development and characterization of an enzymatic method for the rapid determination of gamma hydroxybutyric acid. *Chimia* 2010; 64: 793-798.

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.

Staack R.F., Fritschi G., Maurer H.H. Studies on the metabolism and toxicological detection of the new designer drug N-benzylpiperazine in urine using gas chromatography – mass spectrometry. *J. Chromatogr. B* 2002; 773: 35-46.

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: 301-7.

Taylor E.H., Pizzo P. Evaluation of the DrugCheck[®] 9 on-site immunoassay test cup according to a standard method validation protocol. *J. Anal. Toxicol.* 2004; 28: 190-197.

Tsutsumi H., Katagi M., Miki A., Shima N., Kamata T., Nishikawa M., Nakajima K., Tsuchihashi H. Development of simultaneous gas chromatography-mass spectrometric and liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometric determination method for the new designer drugs, N-benzylpiperazine (BZP), 1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine (TFMPP) and their main metabolites in urine. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2005; 819: 315-322.

United States Pharmacopeia (USP) Ed. XXII, NF XVII, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 1990.

17.2 Manuels, monographies, directives

Australien/New Zealand StandardTM. Procedures for specimen collection and detection and quantification of drugs of abuse in urine. AS/NZS4308:2008. Standards Australia/Standards New Zealand, 2008.

Baselt R.C. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 9th ed., Chemical Toxicology Institute, Foster City, CA, 2011.

Chamberlain J. The Analysis of Drugs in Biological Fluids, 2nd ed., CRC Press, Boca Raton, FL, 1995.

Drummer O.H., The Forensic Pharmacology of Drugs of Abuse, Arnold Publishers, 2001.

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>

Guide pour l'accréditation de laboratoires médicaux selon ISO/CEI 17025, ISO 15189 ou combinées; 322f – Leitfaden.

Guidelines for Accreditation of the Swiss Laboratories Performing Forensic Toxicological Analyses, 26.11.2007, 315e-Guidelines rev. 01.

Instructions concernant la constatation de l'incapacité de conduire dans la circulation routière, Office fédéral des routes (OFROU), Bern 22. mai 2008:
http://www.astra2.admin.ch/media/pdfpub/2008-05-22_2362_f.pdf

ISO/IEC 17025:2005: General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories:
http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=39883

ISO 15189:2007: Medical Laboratories - Particular Requirements for Quality and Competence:
http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=42641

Iten P.X.. Fahren unter Drogen- oder Medikamenteneinfluss. Institut für Rechtsmedizin Universität Zürich, 1994.

Liu R.H., Goldberger B.A. (eds.). Handbook of Workplace Drug Testing. AACCC Press, Washington, DC, 1995.

Schütz H. Screening von Drogen und Arzneimitteln mit Immunoassays, 3. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsabteilung, Abbott GmbH, Wiesbaden, 1999.

Society of Forensic Toxicologists (SOFT), Forensic Toxicology Laboratory Guidelines:
http://www.soft-tox.org/docs/Guidelines_2006_Final.pdf

UN International Drug Control Programme (UNDCP). Recommended Methods for the Detection and Assay of Heroin, Cannabinoids, Cocaine, Amphetamine, Methamphetamine, and Ring-Substituted Amphetamine Derivatives, United Nations, New York, 1995.

Vocabulaire international de métrologie (VIM). Version Allemande - Anglais. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007. 3. Aufl 2010, DIN Deutsches Institut für Normung e.V. Beuth, Berlin Wien Zürich. ISBN 978-3-410-20070-3. Version Anglais - Français:
<http://www.bipm.org/fr/publications/guides/vim.html>

Wong S.H.Y., Sunshine I. (eds.). Handbook of Analytical Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology. CRC Press, Boca Raton, FL, 1997.

17.3 Sites Web

17.3.1 Directives d'autres institutions:

Commission suisse pour l'assurance qualité dans le laboratoire médical (QUALAB):
<http://www.qualab.ch>

Critères de fonctionnement des laboratoires d'analyses médicales:
<http://www.qualab.ch/CFLAM.html>

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>

17.3.2 Départements fédéraux suisses et agences nationales (Allemagne, USA):

Bund gegen Alkohol und Drogen im Strassenverkehr: <http://www.bads.de>

Office fédéral de la santé publique (OFSP): <http://www.baq.admin.ch>

Office fédéral de la police (fedpol): <http://www.fedpol.admin.ch>

Office fédéral des assurances sociales (OFAS): <http://www.bsv.admin.ch>

US National Institute on Drug Abuse (NIDA): <http://www.nida.nih.gov>

17.3.3 Informations générales sur l'analyse de drogues et de substances psychotropes:

Abbott lexique de laboratoire: <http://www.laborlexikon.de/>

Drogen-Wissen: <http://www.drogen-wissen.de/>

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

Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EMCDDA):
<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fr>

Infos médicaments et screening de médicaments:
<http://www.drogenscreening.info>

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

QualiMedic: <http://hausarzt.qualimed.de/drogen.html>

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC): World Drug Report 2012:
http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR_2012_web_small.pdf

18 Membres du groupe de travail

Tableau 18 Composition du SCDAT

Nom	Fonction / représentation	Adresse
Binz, Pierre-Alain	Swiss Institute of Bioinformatics	CMU - 1, rue Michel Servet 1211 Geneva 4 Tél : +41 22 379 5050 E-Mail : pierre-alain.binz@isb-sib.ch Website : www.isb-sib.ch
Bossy Pierre-Alain	Association suisse des équipements et produits diagnostiques (ASID)	Thermo Fisher Scientific 2 ch. du Sacré-Coeur 1470 Estavayer-le-Lac Tel.: +41 26 663 86 70 Fax: +41 26 663 86 59 E-Mail: pierre-alain.bossy@thermofisher.com
Brenneisen, Rudolf	Université Berne (Président du groupe)	Universität Bern Dept. Klinische Forschung Murtenstrasse 35 3010 Bern Tél : +41 31 632 8714 Fax : +41 31 632 8721 E-Mail : rudolf.brenneisen@dkf.unibe.ch Website : www.phytopharm.dkf.unibe.ch
Briellmann, Thomas	Société Suisse de Médecine Légale (SSML)	Institut für Rechtsmedizin Forensische Chemie und Toxikologie Pestalozzistrasse 22 4056 Basel Tél : +41 61 267 3895 Fax : +41 61 267 3907 E-Mail : thomas.briellmann@bs.ch Website : www.sgrm.ch
Deom, André (fin 2012)	Les laboratoires médicaux suisses (FAMH)	224b route de Veyrier 1255 Veyrier - (Genève) Tél : +41 79 797 78 07 Fax : +41 22 784 45 27 E-Mail : dedeom@gmail.com
Rentsch, Katharina M.	Société Suisse de Chimie Clinique (SSCC)	Labormedizin Klinische Chemie Universitätsspital Basel Petersgraben 4 4031 Basel Tel.: +41 61 265 42 36 Fax: +41 61 265 53 33 E-Mail: rentschk@uhbs.ch Website: www.sccc.ch
Scholer, André (fin 2012, décédé)	Conseiller	