

Dépistage des substances d'abus

Nicolas Widmer¹, Thierry Buclin¹, Marc Augsburger²

¹ Division de pharmacologie et toxicologie cliniques

² Laboratoire de toxicologie et chimie forensiques; Centre hospitalier universitaire et Université de Lausanne

Le médecin de premier recours est régulièrement confronté aux problèmes d'abus de substances¹ et à leurs conséquences sur la santé.^{2,3} Cet article se propose de revoir quelques aspects importants des tests diagnostiques utilisés pour le dépistage et le suivi de la consommation abusive de médicaments ou de drogues illicites (stupéfiants).

Le « test antidrogue » imposé par les Chemins de fers fédéraux à certains employés depuis le 1^{er} janvier 2007 a porté ce thème à l'attention du grand public⁴ et cette pratique a suscité des controverses dans d'autres entreprises.^{5,6} En mai dernier, des pharmacies suisses, qui proposaient un test urinaire de dépistage de drogues aux parents souhaitant tester leur enfant, ont fait parler d'elles.⁷ Enfin, dans le domaine de la circulation routière, une attention accrue est désormais portée à l'influence des médicaments et des stupéfiants sur la capacité de conduire.

Contexte historique

L'abus de substances existe depuis des millénaires dans les sociétés humaines mais des méthodes de test dans les liquides biologiques n'ont été développées que depuis quelques décennies et mises à disposition du public tout récemment seulement. Les tests de dépistage rapide de drogues ont été institués lors de la guerre du Vietnam, un nombre

important de GIs en étant revenus avec une dépendance à l'héroïne. Des tests urinaires, basés sur l'utilisation de radicaux libres (FRAT), furent alors utilisés à large échelle⁸ et remplacés ensuite par des méthodes immunologiques (EMIT). Cette industrie a pris son essor au milieu des années 1970 en raison de l'utilisation croissante de substances illégales par les jeunes occidentaux (cannabis, LSD et cocaïne).⁹

Au début des années 1980, l'armée américaine introduisit le principe de tolérance zéro suite au crash meurtrier d'un avion de combat américain sur un porte-avions, l'enquête ayant montré que certains membres de l'équipage étaient sous l'influence de drogues. Tous les militaires de la Navy furent donc testés, puis le reste de l'armée américaine, ainsi que d'autres forces de l'OTAN. Ce dépistage a également fait son apparition dans certaines grandes entreprises avant de s'établir dans les administrations gouvernementales américaines à la fin des années 1980 suite à un grave accident de train dans le Maryland, les mécaniciens qui pilotaient une des locomotives étant sous l'influence de cannabis.⁸ L'armée suisse s'efforce également d'appliquer ce principe de tolérance zéro en organisant des dépistages ponctuels.¹⁰

En parallèle à ces développements, les autorités sanitaires ont progressivement établi des directives visant

à contrôler la mise sur le marché d'appareils de mesure ainsi que les conditions d'analyse et d'interprétation des résultats.¹¹

Milieux d'analyse

On peut analyser les substances d'abus dans une grande variété de milieux biologiques, chacun apportant une information différente sur le délai ou l'ampleur de la prise et se révélant plus ou moins commode à échantillonner, analyser et interpréter.¹² Les analyses varient selon le type de prélèvement, la molécule parente étant davantage présente dans les cheveux ou la salive et les métabolites polaires dans l'urine. Quelques autres milieux ont été étudiés (sueur, ongles, lait maternel) mais nous n'aborderons ici que les 4 principaux :

L'**urine** demeure le milieu de prédilection pour les tests de dépistage de substances d'abus. Elle offre l'avantage de fournir un grand volume d'échantillons, ainsi que des quantités élevées d'analytes, en raison de l'effet concentrateur des reins. Les substances contenues dans l'urine sont de plus relativement stables lors de congélation.⁹ En outre, il existe beaucoup de données sur l'excrétion urinaire des substances ainsi que de directives sur les analyses, comme celles du Centre suisse de contrôle de qualité.^{13,14}

En raison des concentrations élevées, l'urine se prête facilement à l'analyse sur site, notamment dans les services d'urgence (point of care testing)¹² au moyen de divers systèmes d'analyse sur simples plaquettes (stick) qui fournissent très rapidement des résultats qualitatifs (oui/non).¹⁵ Leur fiabilité n'est cependant pas excellente.

Assister à la collecte d'urine est souvent délicat (respect de l'intimité), à moins de se trouver dans un cadre médico-légal, ce qui représente un problème important puisqu'on peut se trouver confronté à des biais, que ce soit sous forme de masquage au moyen de substances rendant les tests négatifs (oxydants) ou les positivant pour faire conclure à tort à une consommation illicite. Certaines techniques de laboratoire permettent parfois de déceler ces fraudes.^{12,16} Les biais par dilution (absorption d'importantes quantités d'eau avant le prélèvement) sont par contre plus difficiles à détecter, même si des mesures de créatinine urinaire ou de densité spécifique peuvent les suggérer. Enfin, la prudence est de mise lors de l'interprétation quantitative des mesures urinaires car il n'est pas évident, voire impossible, de calculer la dose et le délai de prise de la substance à partir de ces valeurs.¹² L'urine renseigne donc en principe sur l'existence ou non d'une exposition plus ou moins récente ; elle peut demeurer positive longtemps après la fin des effets psychotropes.

Le **sang** est le milieu qui offre la meilleure corrélation entre les concentrations mesurées et les effets pharmacologiques. Il s'agit en toxicologie forensique du milieu de référence, l'information apportée par l'urine étant insuffisante pour déterminer la contemporanéité de l'influence d'une substance chez un individu au moment d'un fait.¹²

Les concentrations y sont toutefois relativement faibles. Qui plus est, l'analyse sanguine demande passablement de temps, en raison notamment de la nécessaire purification préalable de l'échantillon (extraction). Une récolte de sang invasive ne se prête pas à toutes les situations et le risque de transmission infectieuse est plus élevé qu'avec d'autres types d'échantillonnages.¹² Finalement, la demi-vie sanguine des médicaments est relativement courte (au contraire notamment des cheveux).

L'analyse des liquides oraux, dont la **salive** n'est qu'un constituant, remonte déjà au milieu du XIX^e siècle (avec l'alcool).¹⁷ Ce milieu a été depuis lors très largement utilisé pour l'analyse d'hormones, d'enzymes, d'ADN, de médicaments et de substances d'abus.

Le prélèvement peut être facilement effectué sous contrôle, sans nuire à l'intimité de la personne, ce qui limite les risques de falsification.^{12,16} Des appareils d'analyse sur site sont disponibles sur le marché. Les concentrations salivaires mesurées sont nettement mieux corrélées aux concentrations sanguines que les concentrations urinaires.¹²

Les liquides oraux ont cependant l'inconvénient majeur de ne fournir que de petits volumes d'échantillon, dans lesquels la substance recherchée ne se trouve qu'en faible concentration et parfois pour une courte durée après la prise (par ex. : cannabinoïdes).¹² La salive comporte également un risque de contagion. Enfin, le risque de contamination est important lors de prélèvements effectués peu après l'inhalation ou l'ingestion de la substance mesurée (concentrations faussement élevées).¹²

Une très grande variété de substances et de leurs métabolites a été mise en évidence dans les **cheveux**.

On a entre autres détecté par ce biais de la cocaïne chez d'anciennes momies précolombiennes. Les cheveux croissent typiquement de 1 cm par mois et leur analyse permet d'obtenir un profil historique de la consommation de drogue. Lors de tests de dépistage, un échantillon de quelques cheveux est analysé par méthode immunologique ou chromatographique après préparation.¹²

On peut également prélever des poils ou des cheveux de nouveau-nés pour mesurer des expositions prénatales.¹²

Les données sur cette possibilité d'analyse s'accumulent et des directives voient progressivement le jour. Son avantage est la longue rémanence des substances dans les cheveux. Un problème majeur, par contre, est la contamination : il n'est pas toujours simple de distinguer entre consommation et exposition environnementale (par ex. : fumée passive). Qui plus est, certaines substances se lient préférentiellement aux pigments des cheveux, d'où des résultats différents entre cheveux clairs ou foncés. Enfin, la distribution des substances dans les cheveux n'est pas simple à modéliser et établir une chronologie de prise est souvent délicat, contrairement aux espoirs fondés il y a quelques années.¹²

Méthodes analytiques

De nombreuses méthodes d'analyse ont été développées pour ces divers prélèvements, regroupées en :

- Immunochimiques : FRAT (free radical immunoassay technique, historique), EMIT (enzyme-mediated immunoassay technique), RIA (radioimmunoassay) ;
- Chromatographiques : CCM (chromatographie sur couche mince, pour de petites séries), CE (capillary electrophoresis),

LC (liquid chromatography) ou GC (gas chromatography), souvent la méthode de choix avec détection par spectrométrie de masse : GC-MS.

La LC/GC-MS, offrant un très haut degré de reconnaissance (« empreinte digitale » de la substance), est devenue la référence pour la détection qualitative et la détermination quantitative.¹⁸

Les tests immunochimiques ont l'avantage d'être simples et rapides et de ne pas nécessiter de personnel qualifié. Leur fiabilité est toutefois inférieure à celle de la LC/GC-MS.¹² Un travail récent a en effet observé que les résultats de tests de dépistage sur plaquette (oui/non) ne concor-

daient totalement avec ceux d'une analyse confirmatoire que dans moins de 50% des cas.¹⁹ Leur interprétation demande donc de bonnes connaissances et ne peut se substituer au jugement clinique. Lors d'analyse groupée de plusieurs substances d'une même classe (par ex. : opiacés, benzodiazépines), les tests immunochimiques ne permettent aucune interprétation quantitative du fait de réactions croisées, nécessitant des analyses de confirmation par des méthodes chromatographiques. Ces dernières devraient être notamment accessibles aux services d'urgence.¹⁴

Dans tous les cas, une méthode trop peu sensible peut engendrer des faux

négatifs (si la quantité présente n'est pas différenciable de zéro). La spécificité est également importante : une analyse chimique peut parfois signaler une substance différente de celle recherchée, d'où de « faux positifs » (par ex. : des morphinanes inactifs présents dans les graines de pavot suffisent à positiver les urines pour la détection d'opiacés). Les tableaux 1 à 3 présentent les performances générales des tests immunologiques urinaires et des analyses chromatographiques disponibles dans les hôpitaux universitaires romands, ainsi qu'un ordre de grandeur des concentrations sanguines observables.

Tableau 1 : Performances des analyses immunochimiques utilisées pour le dépistage urinaire de la consommation de différentes substances.^{14,20}

Substances / famille de substances	Limites de décision ¹	Durée de mise en évidence de la consommation de la substance mère
Amphétamines ²	500 – 1000 µg/l	~ 2-3 jours
Antidépresseurs tricycliques	750 µg/l	~ 3-6 jours, voire plus selon la consommation
Barbituriques	200-300 µg/l	De quelques jours à 1 semaine selon le barbiturique
Benzodiazépines ³	100-300 µg/l	De quelques heures à quelques semaines selon la benzodiazépine et la consommation
Buprénorphine	5 µg/l	~ 1 semaine
Cannabis	50 µg/l	De quelques jours à plusieurs semaines selon la consommation
Cocaïne	200-300 µg/l	~ 2-3 jours
LSD	0,5 µg/l	~ 1-2 jours
Méthadone	300 µg/l	~ 1 semaine
EDDP (métabolite de la méthadone)	300 µg/l	~ 1 semaine
Méthaqualone	300 µg/l	~ 3-4 jours
Opiacés ⁴	300 µg/l ; 2000 µg/l ⁵	~ 2-3 jours
6-MAM (métabolite de l'héroïne)	10 µg/l	~ 8-24 heures
Propoxyphène	300 µg/l	~ 1 semaine

1. Les limites de décision (cut-off) doivent être exprimées en équivalents de la substance de référence qui diffèrent selon le fabricant du test utilisé. Les limites de décision dépendent du contexte (suivi de personnes toxicodépendantes, service d'urgence, contrôles sur les lieux de travail, toxicologie forensique, etc.) et sont définies par les organismes professionnels concernés.
2. La capacité de dépistage de la consommation d'Ecstasy (MDMA) varie selon le test. Tous les dérivés synthétiques des amphétamines, de même que tous les sympathomimétiques, ne sont pas forcément détectables par les analyses immunochimiques.
3. Certaines benzodiazépines, comme le lorazépam et le bromazépam, sont difficilement identifiables, voire non détectables par les analyses immunochimiques.
4. De nombreux opioïdes, comme la buprénorphine, le fentanyl et la méthadone ne sont pas détectables par les analyses immunochimiques utilisées pour le dépistage de la consommation des opiacés.
5. Limite de décision utilisée pour le dépistage urinaire de la consommation d'héroïne. En cas de positivité, il est généralement indiqué d'effectuer un test 6-MAM (métabolite spécifique de l'héroïne).

Tableau 2: Limites de décision recommandées en Suisse pour les analyses urinaires de confirmation effectuées par méthodes chromatographiques GC-MS(/MS) ou LC-MS(/MS).¹⁴

Substances ¹		Limites de décision
Amphétamines	Amphétamine	500 µg/l
	Méthamphétamine	500 µg/l
Barbituriques	Butalbital	200 µg/l
	Pentobarbital	200 µg/l
	Phénobarbital	200 µg/l
	Sécobarbital	200 µg/l
Cannabis	Acide-THC-carboxylique	15 µg/l
Cocaïne	Benzoylcgonine	150 µg/l
Opiacés	Codéine	300 µg/l
	Morphine	300 µg/l

1 De nombreuses autres substances peuvent être mesurées par des laboratoires spécialisés mais il n'existe pas de norme officielle. Le laboratoire concerné peut toutefois indiquer des limites, basées notamment sur la sensibilité de la méthode.

Diagnostic en cas de suspicion d'abus de substances

Les analyses mentionnées ci-dessus s'appliquent à de nombreuses situations, à commencer par le dépistage au cabinet médical, dans une polyclinique ou un centre d'urgences. Dans ce contexte, il faut rappeler la nécessité de principe d'informer le patient des tests dont ses prélèvements feront l'objet. La population pharmaco- et toxico-dépendante est très hétérogène et plus ou moins motivée à un traitement, ce qui rend l'investigation difficile. Pour

Tableau 3: Ordre de grandeur des concentrations sanguines et des demi-vies d'élimination des principales substances faisant couramment l'objet d'analyses confirmatoires par GC-MS(/MS) ou LC-MS(/MS).^{14,21,22}

Substances		Gamme « thérapeutique » (ou habituelle)	Seuil de « toxicité »	Demi-vie
Amphétamines	Amphétamine	20-100 µg/l	200-500 µg/l	4-8 h
	Méthamphétamine	10-50 µg/l	200-5000 µg/l	6-9 h
Barbituriques	Butalbital	1-5 mg/l	10-15 mg/l	30-40 h
	Pentobarbital	1-5 mg/l	5-10 mg/l	20-40 h
	Phénobarbital	10-40 mg/l	40-60 mg/l	60-130 h
	Sécobarbital	1-5 mg/l	5-10 mg/l	15-30 h
Benzodiazépines	Bromazépam	80-200 µg/l	300-400 µg/l	8-22 h
	Diazépam	20-2000 µg/l	3000-20 000 µg/l	24-48 h ¹
	Lorazépam	10-250 µg/l	300-600 µg/l	10-40 h
	Midazolam	40-250 µg/l	1000-1500 µg/l	1,5-3 h
	Oxazépam	15-1500 µg/l	2000-3000 µg/l	6-20 h
Cannabis	THC ²	1.5-200 µg/l		20-30 h ³
Cocaïne	Cocaïne	50-900 µg/l	~ 900 µg/l	0,5-1 h ⁴
Opiacés	Codéine	30-250 µg/l	500-1000 µg/l	3-4 h
	Méthadone (R,S) ⁵	50-600 µg/l	200-2000 µg/l	23-25 h
	Morphine	10-100 µg/l	~ 100 µg/l	1-4 h

1. Existence en plus de métabolites actifs (oxazépam et nordazépam).

2. Pic de THC très élevé juste après consommation, mais effets retardés.

3. Acide-THC-carboxylique.

4. Demi-vie de l'effet: 0,3-0,4 h; demi-vie du métabolite principal (benzoylcgonine): 5-6 h.

5. Les concentrations « thérapeutiques » chez le méthadonien tolérant recouvrent les gammes toxiques chez l'individu sain.

faciliter la tâche des praticiens, la Division d'abus de substance du CHUV a développé un questionnaire destiné à établir rapidement un profil d'addiction (questionnaire RAP) en faisant la synthèse des approches somatiques, psychiatriques, motivationnelles et de crise.¹

Le choix d'un test de dépistage doit tenir compte tant du contexte que des aspects techniques précités, notamment le risque de biais volontaires ou involontaires (par ex. : prise de médicaments ou de complexes multivitaminés interférant avec le dosage).¹⁴

Un résultat numérique seul n'est donc rien sans une interprétation détaillée, laquelle demande de considérer de nombreux facteurs : pathologie, insuffisance d'organe, possibles polymorphismes génétiques, âge, comédication sur prescription ou en automédication, plausibilité du résultat, observation de l'effet clinique de la substance, etc.^{14,23}

Suivi des toxicomanes en traitement de sevrage

Dans les années 1960, les toxicomanes étaient suivis en Suisse romande par les psychologues et les services sociaux. Les médecins généralistes s'occupèrent ensuite des conséquences somatiques de la toxicodépendance et furent les premiers à prescrire de la méthadone. Depuis l'épidémie VIH, l'introduction de la méthadone orale a contribué à offrir de meilleures conditions de vie aux toxicomanes et leur prise en charge tend à s'inscrire dans un cadre multidisciplinaire.^{24,25}

Actuellement, les cabinets médicaux et les pharmacies se basent sur les tests rapides sur plaquettes dans le cadre de la surveillance des traitements de substitution par méthadone et héroïne (compliance monitoring ou vérification de l'absence de prise conjointe d'autres psychotropes). Les problématiques

du prélèvement urinaire, surveillé ou non, et de l'interprétation représentent deux éléments importants dans ce contexte ambulatoire. Le dépistage doit s'effectuer dans un climat de confiance et un résultat contesté par le patient implique un contrôle par une méthode d'analyse de référence dans un laboratoire spécialisé.¹²

Dépistage dans le cadre d'une intoxication

Le dépistage de médicaments ou de substances d'abus se justifie également en cas d'intoxication accidentelle, volontaire ou malveillante (vol, contrainte sexuelle).

Le Tox-Zentrum fournit sur son site internet diverses informations importantes sur la prise en charge des intoxications.²⁶ Des analyses toxicologiques sur des prélèvements sanguins ou urinaires, et parfois du contenu gastrique, sont recommandées. On peut dans un premier temps effectuer des analyses rapides au moyen de systèmes non instrumentaux (plaquettes) mais elles doivent être confirmées par un laboratoire spécialisé. Un traitement doit souvent être initié sans attendre les résultats de laboratoire, dont les éventuels résultats négatifs le feront arrêter s'il s'avère superflu.²⁶ Rappelons toutefois qu'on ne peut détecter que ce que l'on recherche et qu'il est donc possible de manquer des substances potentiellement toxiques. Les tests rapides de benzodiazépines ne détectent par exemple pas les somnifères plus récents tels que le zolpidem (Stilnox).

En cas d'intoxication malveillante, la Consultation interdisciplinaire de médecine et de prévention de la violence des hôpitaux de Genève (HUG) met à disposition divers protocoles de prise en charge (indications sur les prélèvements à effectuer, envoi dans un laboratoire de médecine légale, etc.).²⁷ Le gamma-

hydroxybutyrate (GHB), parfois retrouvé dans ce contexte, est particulièrement délicat à mesurer. Il s'agit en effet d'une substance endogène, presque intégralement métabolisée par l'alcool-déshydrogénase, dont moins de 5% est en général éliminé sous forme inchangée dans l'urine, avec une demi-vie d'élimination de l'ordre de 30-60 minutes. Aucun test immunologique n'existe et les prélèvements, à faire au plus vite, doivent être envoyés à un laboratoire médico-légal équipé d'appareils permettant d'utiliser le rapport isotopique ¹²C/¹³C pour différencier molécules exogènes et endogènes.^{14,28}

Mesures ordonnées par la police dans le contexte routier

En Suisse, la loi sur la circulation routière interdit depuis 2005 toute conduite automobile sous l'influence d'alcool, de stupéfiants ou de médicaments*. Le taux définissant l'incapacité de conduire due à l'alcool est actuellement de 0.5 g/kg. Lorsque, à l'occasion d'un contrôle, la police soupçonne une capacité de conduire compromise par l'influence de stupéfiants ou de médicaments, elle peut effectuer un test rapide. Par la suite, une analyse de sang et un examen médical sont ordonnés²⁹ et l'échantillon initial doit être conservé pour un test de confirmation.¹² Dans les autres cadres légaux, l'analyse immunochimique sans instruments (plaquettes) n'est par contre pas recommandée. En pratique, lorsque le sang recèle au moins 1,5 µg/l de THC ou 15 µg/l de morphine, de cocaïne ou d'une drogue de synthèse (par ex. : ecstasy), le conducteur est déclaré incapable de conduire : ces seuils officiels spécifient la tolérance zéro.²⁹

* RS 741.01.

Dépistage dans les entreprises

En 2000, suite au programme de dépistage pratiqué chez les apprentis de Hoffmann-La Roche, le préposé fédéral à la protection des données a jugé que le dépistage systématique des drogues chez les employés d'une entreprise était contraire au droit suisse et portait atteinte à la personne. Cette prise de position a été confirmée en 2003 par la Commission fédérale de la protection des données.³⁰ Le dépistage de drogues au sein d'une entreprise ne peut donc se justifier que dans le cadre d'un concept global, uniquement sur la base d'un soupçon fondé d'abus et avec le consentement de la personne concernée. Un tel dépistage est plus aisément admissible dans le cadre d'emplois impliquant directement la sécurité du public, comme chez les employés des transports publics, les pilotes d'avion, les grutiers, ainsi que les chauffeurs routiers. Depuis le 1^{er} juillet 2007, les Chemins de fers fédéraux imposent des tests antidrogues à certains employés, notamment aux mécaniciens de locomotives et au personnel de sécurité.⁴ Le préposé fédéral a toutefois demandé que l'Office des transports définisse des valeurs limites claires, ne traite que les prélèvements dont les concentrations les dépasseraient et non les échantillons qui ne seraient que détectables (de par un usage durant les loisirs, par exemple).^{30,31} Le cas d'autres professionnels, notamment médecins et chirurgiens, n'est pas réglementé à l'heure actuelle. Le médecin d'entreprise suisse doit ainsi être spécialement attentif aux répercussions légales de tests de dépistage. Il est en effet difficile de faire la part du respect de la vie privée et des impératifs de la vie professionnelle. Ce genre de pratiques est davantage répandu aux USA (67% des grandes

entreprises américaines, soit 40 million d'analyses par an).¹² L'approche des membres du Bureau international du travail est principalement préventive. Ils invitent les employeurs et les travailleurs à évaluer ensemble les effets de la consommation de drogues et d'alcool sur le travail et à inscrire les règles de dépistage dans un contexte global de prévention et de prise en charge au sein de l'entreprise.⁵ Pratiquement, les laboratoires suisses recommandent de privilégier les systèmes d'analyse calibrés lors de contrôles sur le lieu de travail plutôt que les tests rapides sur plaquettes.¹⁴

Dépistage des adolescents

Des tests à l'usage de parents, voire des écoles, soucieux de la consommation éventuelle des enfants sont disponibles depuis peu dans certaines pharmacies.⁷ Il s'agit de simples tests immunochimiques sur plaquettes permettant de détecter le cannabis, la cocaïne ou les opiacés, mais pas le LSD ni l'ecstasy (par ex. : Protzek, distribué en Suisse). Selon les experts de l'addiction, de tels tests risquent cependant d'instaurer un climat de suspicion néfaste au dialogue et à la confiance essentiels à l'éducation des jeunes. De plus, comme déjà mentionné, ces tests nécessitent une interprétation rigoureuse et les faux positifs comme les faux négatifs ne sont pas exceptionnels. Finalement, ces tests ne disent rien sur le rapport du jeune avec la substance (usage festif occasionnel ou régulier avec ou sans conséquences psychosociales).⁷ L'Institut suisse de prévention de l'alcoolisme et autres toxicomanies (ISPA) s'oppose fermement aux dépistages systématiques à l'école, inadéquats dans un objectif de prévention et sortant du mandat scolaire.³² Cette attitude pourrait cependant être nuancée pour les éco-

les privées, notamment si l'élève est prévenu de ce genre de mesures lors de sa procédure d'admission. Le débat vient toutefois d'être relancé dans le canton de Vaud avec le dépôt annoncé d'une motion au Grand conseil demandant de permettre aux établissements scolaires publics de dépister systématiquement le cannabis en cas de suspicion de consommation chez un élève.³³

Que retenir ?



Bien que de nombreuses méthodes analytiques de détection des substances d'abus aient été validées, leur utilisation ne devrait s'inscrire que dans un contexte global de soins. Dans le cadre de l'addiction, de tels tests sans prise en charge psychosociale conjointe ont toutes les chances d'être inutiles, voire d'aller à l'encontre du but initial. Dans tous les cas (cliniques, professionnels ou médico-légaux), le dépistage n'a de sens qu'associé à une interprétation toxicologique et clinique rigoureuse, ainsi qu'à de bonnes connaissances du contexte et des diverses limitations des méthodes analytiques (faux positifs et faux négatifs).

Des directives sur le dépistage des substances d'abus sont progressivement émises par diverses associations professionnelles mais les bases épidémiologiques et légales solides manquent toujours. Des efforts sont en cours pour harmoniser les conditions d'analyse et le rendu des résultats.

Les analyses immunochimiques sur plaquettes représentent un moyen simple et rapide de dépister des groupes de substances d'abus mais leur fiabilité est imparfaite. Tout résultat contesté ou lourd de conséquences devrait donc faire l'objet

d'une analyse de confirmation par méthode chromatographique. Les tests de dépistages de substances d'abus représentent un outil très utile dans de nombreuses situations

mais ils nécessitent notamment des conditions contrôlées et une interprétation analytique et toxicologique rigoureuse.

Références :

- Besson. In Abus de substance: Prise en charge de patients dans le canton de Vaud. Edition 2006. www.lvt.ch/medrotox/ (consulté le 20.09.2007).
- Substance abuse and mental health services administration, Office of applied studies. NSDUH Series H-32, DHHS Publication No. SMA 07-4293. Rockville, 2007.
- Substance abuse and mental health services administration, Office of applied studies. DAWN Series D-29, DHHS Publication No. SMA 07-4256. Rockville, 2007.
- Chemins de fer fédéraux. Communiqué de presse du 12.07.2007.
- Bureau international du travail. Travail 2006;57:33.
- Association des médecins de Genève. In Charte des médecins de Genève (AMG), 1999. www.amge.ch/index.php?option=content&task=view&id=55 (consulté le 20.09.2007).
- Girard. In. Emission radiophonique « On en parle ». Radio suisse romande 8.06.2007. www.rsr.ch/la-1ere/on-en-parle/selectedDate/4/6/2007 (consulté le 20.09.2007).
- Reynold. In Wong. Forensic science and medicine: Drugs of abuse: Body fluid testing. Human Press Inc, Totowa, 2005.
- Addiction 1997;92(10):1241.
- Département fédéral de la défense, de la protection de la population et des sports. Communiqué de presse du 16.05.2002.
- Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie. www.drogues.gouv.fr/ (consulté le 20.09.2007).
- Kadehjian. In Wong. Forensic science and medicine: Drugs of abuse: Body fluid testing. Human Press Inc, Totowa, 2005.
- Manuel du centre suisse de contrôle de qualité. Version 7.70 du 30.07.2007. www.cscq.ch/ (consulté le 21.09.2007).
- Groupe de travail analyse des substances psychotropes. www.cscq.ch/agsa/ (consulté le 21.09.2007).
- Kadehjian. J Analyt Toxicol 2001;25(8):670.
- Wu. Forensic Sci Rev 1998;10(1):47.
- Schmidt. Zeitblatt für die Medizinische Wissenschaft 1875;13:371.
- Vu Duc. Médecine sociale et préventive 1986;31:199.
- Mach. Ther Drug Monitoring 2007;29(1):27.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Federal Register 2004;69(71):19643.
- Winek. Forensic Sci Intl 2001;122(2-3):107.
- Schulz. Pharmazie 2003;58(7):447.
- Cone. Annals of the New York Academy of Sciences 2007;1098:51.
- Becciolini-Lebas. Thèse de doctorat en médecine. Université de Genève; 1999.
- Du Pasquier. PharmaJournal 2008;3: 15.
- Centre suisse d'informations toxicologiques. 2003. www.toxi.ch/ (consulté le 24.09.2007).
- Consultation interdisciplinaire de médecine et de prévention de la violence, Dépt de médecine communautaire et premier recours, HUG <http://premier-recours.hug-ge.ch/>.
- Saudan. J Analyt Toxicol 2005;29(8):777.
- Office fédéral des routes. Communiqué de presse du 9.09.2004. www.astra.admin.ch/dokumentation/00109/00113/00491/index.html?lang=fr&msg-id=1073.
- Commission fédérale de la protection des données et de la transparence. Dossier 68.68 du 29.08.2003. www.vpb.admin.ch/franz/cont/aut/aut_1.2.3.5.html (consulté le 24.09.2007).
- Préposé fédéral à la protection des données et à la transparence. Communiqué de presse du 8.08.2007.
- Institut suisse de prévention de l'alcoolisme et autres toxicomanies. In Aide et conseils. www.sfa-ispa.ch/ (consulté le 24.09.2007).
- Haury. Motion déposée au Grand Conseil vaudois le 20.11.2007.

Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules

Rédacteur responsable: Dr J. DESMEULES – E-mail: Jules.Desmeules@hcuge.ch

Comité de rédaction: Prof J. BIOLLAZ, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Prof P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr T. BUCCLIN, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr J. CORNUZ, Division d'évaluation et de coordination des soins, CHUV, Lausanne. Prof P. DAYER, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr J. DESMEULES, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof J. DIEZI, Institut de pharmacologie et toxicologie, Lausanne. Prof J.P. GUIGNARD, Service de pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr C. LUTHY, Clinique de médecine interne de réhabilitation, Genève. Dr M. NENDA, Clinique de médecine I, HUG, Genève. Dr P. SCHULZ, Unité de psychopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr N. VOGT, Unité de gérontopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève.

Secrétariat de rédaction: Mme F. Morel, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpital cantonal, 1211 Genève 14, Suisse. Tél. 022 382 99 32 - Fax 022 382 99 40 - Email: florence.morel@hcuge.ch.

Administration et abonnements: Editions Médecine et Hygiène, Case postale 475, 1225 Chêne-Bourg, Suisse. Tél. 022 702 93 11 - Fax 022 702 93 55 - Email: abonnements@medhyg.ch
CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse: institutionnel CHF 56.-, € 37.-; individuel CHF 49.-, € 32.- étranger CHF 89.-, € 58.- (étudiants et assistants: CHF 26.-).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2008 – Genève

Pharmacovigilance : effets indésirables cutanés (toxidermies)

Les toxidermies, des effets indésirables cutanés liés à l'administration de médicaments,¹ sont au premier rang des accidents iatrogènes allergiques ou idiosyncrasiques.² Certains médicaments d'usage courant en induisent chez 1 à 3 % des consommateurs. Plus de 90 % d'entre elles sont bénignes (éruptions érythémateuses, urticaires, prurits, photosensibilités, ...). Les formes sévères impliquant le pronostic vital sont l'anaphylaxie, certaines vasculites, la pustulose exanthématique aiguë généralisée-PEAG, le syndrome d'hypersensibilité (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms-DRESS) et surtout les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). Elles demeurent heureusement rares (1 cas pour 10 000 à 1 000 000 patients traités pour chacun de ces effets).¹ Cette faible incidence rend quasi-impossible une détection lors des essais cliniques précédant l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ces effets secondaires sévères devraient donc être notifiés plus systématiquement aux instances de pharmacovigilance (centres locaux de pharmacovigilance, firmes pharmaceutiques) pour permettre une évaluation correcte du rapport bénéfices/risques après commercialisation.

La pharmacovigilance suisse repose sur la notification à Swissmedic des effets indésirables médicamenteux.³ Suspectant une importante sous-

notification des effets indésirables cutanés médicamenteux, les services de pharmacologie et toxicologie cliniques et de dermatologie des Hôpitaux universitaires de Genève ont instauré un réseau de pharmacovigilance permettant, afin d'assurer une prise en charge adaptée, de détecter activement chez les patients hospitalisés la survenue des effets indésirables cutanés médicamenteux répondant aux critères suivants :

- toxidermie motivant ou prolongeant une hospitalisation ;
- toxidermie sévère causant un décès, un état critique, un handicap permanent ou sérieux ;
- effet secondaire cutané consécutif à la prise d'un médicament

mis sur le marché il y a moins de 5 ans ;

- effet secondaire cutané non encore décrit dans la littérature.

Il est souhaitable de notifier tout effet indésirable correspondant aux critères précités à l'un des centres régionaux de pharmacovigilance. Ce recensement systématique à large échelle devrait en effet permettre de mieux cibler les médicaments les plus inducteurs d'un type donné de toxidermie (imputabilité extrinsèque). Ce critère est un argument fort de la démarche décisionnelle chez un patient prenant plusieurs médicaments, tout en sachant qu'il ne s'agit que d'un argument de probabilité.

Genève	Lausanne
Centre d'informations thérapeutiques et Centre régional de pharmacovigilance Service de pharmacologie et toxicologie cliniques Hôpitaux universitaires de Genève 1211 Genève 14 Tél. 022 382 99 36/32 Fax 022 382 99 40/45 medvig@hcuge.ch www.pharmacoclin.ch	Centre d'informations thérapeutiques, Centre régional de pharmacovigilance Division de pharmacologie et toxicologie cliniques Hôpital de Beaumont 6 ^e étage 1011 Lausanne CHUV Tél. 021 314 41 89 Fax 021 314 42 66 vigil@chuv.ch www.chuv.ch/pcl www.swisstis.ch

Références :

1. Roujeau. Ann Dermatol Venereol 2002; 129:2S163.
2. Roujeau. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2002;42:71
3. <http://www.swissmedic.ch>