Recherche de drogues et de médicaments par tests rapides d'urine (immuno-essais)

Informations utiles pour les médecins

Matthias Pfäffli[a], Franz Oswald[a], Wolfgang Weinmann[b]

Institut für Rechtsmedizin der Universität Bern; [a] Abteilung Verkehrsmedizin, -psychiatrie und -psychologie; [b] Abteilung Forensische Toxikologie und Chemie

Quintessence

- L'analyse d'urine rapide est un procédé fréquemment utilisé, simple et économique afin de documenter une prise (ou non) de drogues et de médicaments.
- Pour de nombreux principes actifs couramment utilisés, l'analyse d'urine rapide peut présenter une réaction faussement positive.
- En raison des réactions croisées potentielles, le résultat d'une analyse d'urine rapide est purement indicatif et n'est en rien probant.
- Les résultats positifs contestés doivent être vérifiés grâce à une analyse de confirmation.
- Généralement, l'explication d'une analyse d'urine rapide positive par une exposition passive au cannabis doit être considérée comme un argument de défense.
- La consommation d'opiacées, de graines de pavot (gâteau aux graines de pavot, etc.) et la prise de codéine ne peuvent être différenciées par une analyse rapide (sans appareil).

Matthias Pfäffli

Les auteurs déclarent n'avoir aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêts en rapport avec l'article soumis.

Les immuno-essais, ci-après analyses d'urine rapides, sont fréquemment utilisés dans la pratique clinique quotidienne afin de rechercher drogues et médicaments. Ils fournissent une aide rapide au diagnostic en cas de soupçon d'intoxication par drogues ou médicaments, ils permettent le dépistage d'un abus de drogues ou de médicaments et le contrôle de l'abstinence en cas de problématique relative à la prise de substances. En dépit de l'utilisation fréquente de l'analyse d'urine rapide, l'interprétation de ses résultats demeure souvent incertaine pour les médecins pratiquants dans des conditions cliniques [1, 2]. Par la suite, seront abordés certains aspects pertinents des analyses d'urine rapides dans le cadre de la pratique médicale.

Données analytiques

Lors d'une analyse d'urine rapide, le dépistage de drogues et de médicaments repose sur une réaction antigène-anticorps (d'où l'immuno-essai). Les divers tests se distinguent par les anticorps utilisés et la mise en évidence de la réaction antigène-anticorps. Pour de plus amples informations concernant la réaction antigène-anticorps spécifique au test et sa détection, se reporter à la littérature spécialisée.

Sur le fond, la distinction est faite entre les immuno-essais avec et sans instruments. Les premiers sont effectués par du personnel spécialisé à l'aide d'appareils d'analyse dans des laboratoires de recherche sous contrat. Les seconds peuvent être pratiqués par un médecin ou un assistant médical sur place, par exemple à l'aide de bandelettes ou de cassets, et livrent les résultats en quelques minutes (analyses «on site», fig. 1 📷). En principe, les remarques suivantes s'appliquent aussi bien à l'analyse d'urine rapide avec instruments qu'à celle n'en utilisant pas.

Les tests d'urine rapides sont proposés afin de rechercher soit une seule substance soit un groupe de substances. Il convient de noter que les tests recherchant une seule substance sont en général plus sensibles que ceux recherchant un groupe entier. Par exemple, une recherche du groupe des amphétamines par test rapide après la consommation d'ecstasy (3,4-méthylènedioxyamphétamine ou méthylamphétamine) peut se révéler infructueux alors qu'un test ne recherchant que l'ecstasy fournira un résultat positif. Toutefois, un test ciblé peut se révéler positif non seulement pour la substance recherchée, mais également pour diverses substances du même groupe chimique (pour reprendre notre exemple: un test recherchant de l'ecstasy positif à la méthamphétamine). Nous reviendrons plus en détail sur cette problématique relative aux réactions croisées.

Dans un test d'urine, la valeur seuil de la substance à rechercher dépend du fabricant (par ex. 300 ng/ml de morphine pour une analyse de dépistage d'opiacés). La valeur seuil est définie comme la limite au-dessus de laquelle un résultat est considéré positif. Si la substance recherchée se trouve dans l'urine, mais en quantité inférieure à la concentration seuil, le résultat sera négatif. La valeur seuil dépend notamment des particularités chimiques et analytiques de la procédure de test, des réflexions quant aux réactions croisées et des conclusions relatives à la comparaison des résultats de l'analyse avec la procédure de confirmation. Les fabricants de tests fixent les valeurs seuil en fonction des recommandations des autorités ou des organes spécialisés (par ex. la *Substance Abuse and Mental Health Administration* américaine). Dans le cadre des tests ciblant des groupes chimiques, les valeurs seuil diffèrent pour chaque substance à rechercher, ce qui doit être pris en compte lors de l'interprétation des résultats. Outre les tests d'urine rapides, il existe d'autres systèmes d'analyse se basant sur les mêmes principes analytiques, notamment pour la salive («oral fluid») et le sang.

Aujourd'hui, des tests d'urine rapides sont proposés dans le commerce afin de rechercher les drogues cou-

Figure 1
Utilisation d'une cassette de test rapide d'urine (photographie F. Oswald).

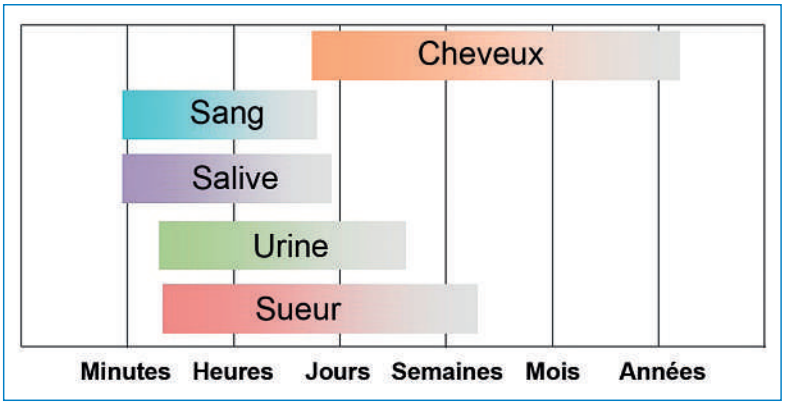

Figure 2
Fenêtre de détection de substances exogènes par analyses dans diverses matrices biologiques (d'après [32]).

rantes, les substituts (méthadone, buprénorphine), ainsi que nombre de médicaments ou de groupes de principes actifs. Cependant, aucun test n'est disponible pour un grand nombre de substances recherchées dans un contexte clinique ou médicolégal, notamment les hypnotiques, tels que le zolpidem, le zopiclon et le zaleplon, et le GHB/GBL (acide gamma-hydroxybutyrique/gamma-butyrolactone) utilisés comme drogues récréatives et comme moyens de soumission chimique [3–6].

Temps de détection

En général, les drogues et les médicaments peuvent être détectés grâce à un test rapide d'urine dans les 2–3 jours suivant la prise d'une dose unique. Les benzodiazépines et barbituriques à longue durée d'action peuvent être détectés sur une période nettement plus longue. La recherche de cannabis par test rapide d'urine se révèle positive pendant plus de 4 semaines après avoir cessé une consommation longue et régulière. La figure 2 présente la fenêtre de détection de substances exogènes par analyses dans diverses matrices biologiques. Le choix de la matrice à analyser doit s'orienter en fonction de la substance recherchée [7, 8].

Détection des effets d'une prise aiguë de substance versus consommation chronique

Une analyse d'urine rapide positive révèle la consommation de la substance correspondante mais ne permet en aucun cas de déterminer si la personne analysée se trouve sous l'influence de ladite substance au moment du recueil des urines. Les effets d'une substance ne peuvent être établis que par sa détection dans le sang [5].

Résultats faussement positifs

Des résultats faussement positifs se caractérisent par un résultat d'analyse positif alors que la substance ou le groupe de substances analysé est absent des urines. Diverses substances peuvent interférer avec un système d'analyse donné et ainsi fournir des résultats faussement positifs en raison d'une réaction croisée. La valeur seuil pour une substance agissant de manière croisée se situe normalement bien au-dessus de celle de la substance recherchée. Le tableau 1 livre un aperçu des réactions croisées décrites dans la littérature pour différents tests d'urine rapide (avec et sans instruments). Il est recommandé de demander au fabricant ou au distributeur du test utilisé les informations sur les réactions croisées connues spécifiques au produit.

Des résultats faussement positifs surviennent le plus fréquemment lors d'analyses visant à détecter les amphétamines. Par contre, la recherche de cocaïne (anticorps dirigés contre les métabolites benzoylecgonines) par test rapide d'urine n'est presque jamais sujet à des réactions croisées.

Les conséquences de résultats faussement positifs ne doivent pas être sous-évaluées. La perte de confiance dans la relation médecin/patient est inévitable lorsque ce dernier est accusé à tort d'une consommation dont il se défend (une drogue illégale par exemple). Dans un contexte pénal (par ex. contrôle du respect d'une mesure) ou relatif à la réglementation routière (par ex. conservation du permis sous condition de respect de non-consommation), des résultats faussement positifs peuvent avoir des conséquences désastreuses. Pour cette raison, en cas de doute concernant le résultat positif d'un test, une analyse de confirmation est préconisée [7–11].

Analyse de confirmation

En raison de son fonctionnement et de la problématique décrite qui lui est associée, le test rapide d'urine a un caractère purement indicatif et non probant. Dans le cas où un patient, après avoir été confronté avec insistance au résultat positif d'un test, nie avoir pris la substance révélée par ledit test, le résultat en question doit toujours être vérifié à l'aide d'une méthode probante. Différents procédés chimiques et toxicologiques sont envisageables, classiquement une séparation chromatographique combinée à une détection de la substance par spectrométrie de masse, telle qu'une chromatographie en phase gazeuse avec spectrométrie de masse (GC-MS), une chromatographie liquide à haute performance avec spectrométrie de masse (CL-MS) ou une spectrométrie de masse en tandem (CL-MS-MS). De telles analyses de confirmation sont réalisables dans des laboratoires spécialisés et doivent être effectuées sur le même échantillon que celui utilisé lors de l'analyse d'urine rapide. Si l'analyse d'urine rapide est réalisée dans un laboratoire externe, le médecin doit également s'assurer, dans l'éventualité d'une analyse de confirmation, qu'un échantillon d'urine soit mis de côté et conservé de manière adaptée jusqu'à son envoi. La plupart des drogues ou de leurs métabolites sont stables durant plusieurs jours dans l'urine conservée au réfrigérateur (à +4 °C). En cas de conservation plus longue, l'échantillon d'urine doit être congelé jusqu'à son envoi.

Tableau 1
Vue d'ensemble des substances actives qui peuvent provoquer des résultats faussement positifs dans le cadre d'un test rapide d'urine (à partir de [7–11]).

Test urinaire de dépistage rapide	Résultats faussement positifs possibles en raison de
Amphétamine (Amphétamine ou méthamphétamine)	Amantadine, bupropion, chlorpromazine, cyclohexylamine (métabolite du cyclamate), désipramine, éphédrine, fluoxétine, labétalol, mébévérine, méthylphénidate, phényléphrine, phénylpropanolamine, prométhazine, pseudoéphédrine, ranitidine, sélégiline, thioridazine, trazodone, trimipramine
Barbituriques	Ibuprofène, naproxène
Benzodiazépine	Sertraline
Buprénorphine	Chloroquine, dihydrocodéine, tramadol
LSD	Ambroxol, sertraline, fentanyl
Méthadone	Clomipramine, chlorpromazine, diphénhydramine, doxylamine, quétiapine, thioridazine, vérapamil
Opiacés	Dextrométhorphane, doxépine, fluoroquinolones (ofloxacine, lévofloxacine), quinine, phénothiazine, rifampicine
Phéncyclidine	Dextrométhorphane, diphénhydramine, doxylamine, ibuprofène, imipramine, kétamine, thioridazine, tramadol, venlafaxine
Tétrahydrocannabinol	Dronabinol, éfavirenz, ibuprofène, naproxène, pantoprazole, tolmétine
Antidépresseurs tricycliques	Carbamazépine, diphénhydramine, quétiapine

La procédure est plus simple lorsqu'elle est conduite de manière indépendante dans le cabinet: si besoin, l'urine examinée peut être soumise à une analyse de confirmation directement après le test rapide d'urine [6, 8, 12, 13].

Résultats faussement négatifs

Des résultats faussement négatifs se caractérisent par un résultat d'analyse négatif alors que la substance recherchée respectivement ses métabolites sont présents dans les urines. Ils sont principalement le résultat de la valeur seuil du test fixée par le fabricant, de la concentration dans l'urine de la substance recherchée, de la réactivité des anticorps utilisés pour la substance recherchée, ainsi que de la formation de conjugués de la substance ne réagissant pas. Ainsi, à titre d'exemple, les tests visant à détecter les benzodiazépines fournissent souvent des résultats négatifs après la prise de bromazépam, clonazépam ou lorazépam.
Des résultats faussement négatifs au sens large peuvent également résulter du temps trop court entre la prise de substance et le recueil d'urine pour que la substance ou ses métabolites soient éliminés dans l'urine. Pour cette raison, un test rapide d'urine négatif n'exclut jamais une intoxication aiguë!
Des résultats faussement négatifs peuvent être également dus à la manipulation de l'urine par la personne examinée [11–13].

Manipulation de l'échantillon d'urine

Trois types de manipulation peuvent être distingués: la substitution de l'échantillon, la manipulation *in vitro* et la manipulation *in vivo* [14–16].

Substitution de l'échantillon

La substitution de l'urine d'une personne se fait généralement au moyen de l'urine dépourvue de substance d'une personne tierce. Cette urine est transportée par la personne examinée dans divers types de petits récipients. Dans ce domaine, l'imagination n'a pas de limites: la littérature décrit une méthode par laquelle un préservatif rempli de l'urine d'un tiers est attaché aux organes génitaux et porté à la température corporelle grâce à un chauffe-mains disponible dans le commerce. Par une ponction du préservatif (au moyen de l'ongle par exemple), un jet d'urine proche de la réalité est ainsi obtenu. Des pénis artificiels pouvant être remplis de l'urine d'un tiers sont également disponibles dans les magasins spécialisés. Une curiosité est décrite: le remplissage rétrograde de la vessie avec l'urine d'un tiers grâce à une sonde urinaire. Dans le commerce, de «l'urine instantanée» peut également être achetée. Il s'agit d'une poudre qui, diluée dans l'eau, paraît avoir l'apparence de l'urine.
Les formes courantes de substitution peuvent être évitées et repérées grâce à un prélèvement d'urine effectué sous contrôle visuel et à la détermination de la température de l'urine ainsi que des valeurs de créatinine dans l'urine.

Tableau 2
Eléments qui indiquent une manipulation d'urine.

Vérification de l'identité de la personne!	
Motifs de suspicion généraux	Température d'urine <32 °C (mesurer directement après le prélèvement) Anomalies sensorielles (couleur, odeur, formation de mousse ou de flocons, dépôt cristallin, etc.) Comportement anormal ou nerveux du patient
Ajout de substances interférentes	Nitrites >500 mg/l pH <3 ou >11 Détection de produits exogènes (agents blanchissants, composés d'ammonium quaternaire, par ex. provenant de détergents, glutaraldéhyde, etc.)
Dilution	Créatinine dans l'urine ≥2 mg/dl, mais <20 mg/dl Poids spécifique >1,0010, mais <1,0030
Substitution d'urine	Créatinine dans l'urine <2 mg/dl Poids spécifique ≤1,0010 ou >1,0200

Manipulation *in vitro*

La littérature répertorie de nombreuses substances qui «désintoxiquent» l'urine et doivent donc permettre d'obtenir un résultat négatif. Outre les produits domestiques tels que les déboucheurs, les agents blanchissants, le savon, le vinaigre, l'ammoniaque, le sel de table et les collyres (Visine®), des «nettoyants urinaires» spécifiques qui contiennent notamment du glutaraldéhyde, des nitrites ou du peroxyde sont disponibles. Ces substances chimiques, en fonction de la substance à détecter et du système de test utilisé, peuvent parfaitement falsifier un test en conduisant à un résultat faussement négatif. Toutefois, la forme de manipulation *in vitro* la plus courante est la dilution de l'urine avec de l'eau du robinet. La plupart du temps, les manipulations *in vitro* peuvent être empêchées grâce à un prélèvement d'urine sous contrôle visuel. Une manipulation peut également être repérée grâce à l'inspection de l'échantillon d'urine (dépôts floconneux ou cristallins, formation de mousse, couleur, odeur), au pH (ajout de substances fortement acides ou basiques) ainsi qu'au poids spécifique, à l'osmolarité et à la température de l'urine (dilution). Des tests aidant à reconnaître une manipulation *in vitro* sont proposés dans le commerce (par ex. des bandelettes urinaires permettant de détecter la créatinine, les nitrites, le poids spécifique et les substances chimiques exogènes fréquemment utilisées). Lors d'un immuno-essai en laboratoire, un test de contrôle peut mettre en évidence un ajout de substances chimiques.

Manipulation *in vivo*

La manipulation *in vivo* généralement pratiquée consiste en la dilution de l'urine par la consommation de grandes quantités de liquide et/ou la prise de diurétiques. Des préparations à base de thé sont disponibles dans le commerce et agiraient supposément sur la dilution de l'urine. La prise de substances qui faussent les analyses de confirmation chimiques et toxicologiques sont plutôt théoriques ou anecdotiques. De nos jours, il convient de ne pas exclure la prise volontaire de médicaments qui provoquent des réactions croisées et ainsi des résultats prétendument «faussement positifs»; les renseignements à ce sujet sont accessibles librement sur Internet. Une dilution *in vivo* de l'urine se reconnaît à la couleur (jaune claire), au poids spécifique, à l'osmolarité et aux valeurs basses de créatinine.

Afin d'exclure une manipulation, le recueil d'urine doit toujours se dérouler sous contrôle visuel; de plus, il convient au minimum de déterminer la concentration de créatinine, comme indicateur d'une éventuelle dilution, et la température de l'urine. Le tableau 2 fournit une vue d'ensemble sur les paramètres qui indiquent une manipulation d'urine.

Questions particulières

Exposition passive au cannabis

Les concernés tentent fréquemment d'expliquer un test rapide d'urine par une exposition passive au cannabis. Après une exposition passive au cannabis, la substance principale, le tétrahydrocannabinol (THC) et ses métabolites (hydroxy-THC, acide THC carboxylique) peuvent effectivement être détectés dans le sang et les urines. Cependant, ils le sont généralement dans des proportions largement inférieures aux valeurs seuil couramment utilisées pour des tests rapides d'urine. Les études dans lesquelles des tests rapides d'urine positifs après une exposition passive ont été rapportés se sont déroulées dans des conditions irréalistes (locaux étroits, combustion importante du cannabis et forte exposition à la fumée). Si aucune de ces conditions extrêmes n'est présente, une explication d'un résultat positif par une exposition passive au cannabis est à considérer comme un argument de défense [17–25].

Traitement de substitution

Dans le cadre d'un traitement de substitution par morphine ou de la distribution médicale d'héroïne, de toute évidence, un test rapide d'urine s'avèrera positif aux opiacés. Afin de mettre en évidence une éventuelle consommation parallèle d'héroïne, un test de dépistage rapide de la 6-monoacétylmorphine (6-MAM), un métabolite spécifique de l'héroïne, est réalisable grâce à l'analytique instrumentale; cependant, la 6-MAM est détectable au maximum 12 heures après la consommation. Il est possible de différencier l'héroïne de la morphine ainsi que les opiacés produits synthétiquement de ceux (naturels) obtenus à partir du pavot à opium grâce à des procédés chimiques et toxicologiques (coûteux pour certains) (par ex. grâce à certains métabolites tels que la 6-MAM, ou grâce à des alcaloïdes associés présents dans le pavot à opium comme la narcotine, la papavérine, la codéine ou la thébaïne). Dans le cas d'une prescription de morphine ou d'héroïne par un médecin,

si la consommation parallèle d'opiacés doit être vérifiée, il convient de recourir à une analyse d'urine non immunochimique. Le meilleur moyen de contrôler une consommation parallèle sur une longue période (plusieurs mois) est l'analyse de cheveux.
Dans le cadre d'un traitement de substitution à la méthadone, un test rapide d'urine positif ne garantit pas que la méthadone est prise de manière correcte, même s'il réagit à la méthadone: quelques gouttes de celle-ci peuvent avoir été ajoutées dans les échantillons (une raison supplémentaire pour effectuer le recueil d'urine sous contrôle visuel) et ainsi provoquer un résultat positif. La prise peut être établie grâce au métabolite EDDP (2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine); des tests adéquats existent. Des tests permettant de détecter la buprénorphine sont également disponibles dans le commerce [7, 26, 27].

Pavot

Le pavot peut contenir de la morphine et d'autres alcaloïdes opiacés. Pour cette raison, la consommation de pavot ou de nourriture contenant du pavot peut conduire à un résultat positif dans le cadre d'un test de dépistage rapide des opiacés. Au sujet de la différenciation entre une consommation de pavot et d'héroïne/morphine, se référer aux réflexions correspondantes dans la partie «Traitement de substitution» [28–31].

Remerciements
Les auteurs remercient Frau Dr. med. S. Jünemann, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Bâle, pour la relecture critique du manuscrit.

Correspondance:
Dr Matthias Pfäffli
Abteilungsleiter
Facharzt für Rechtsmedizin, Verkehrsmediziner SGRM
Institut für Rechtsmedizin der Universität Bern
Abteilung Verkehrsmedizin, -psychiatrie und -psychologie
Sulgenauweg 40
CH-3007 Bern
matthias.pfaeffli[at]irm.unibe.ch

Références
La liste complète des références numérotées se trouve sur www.medicalforum.ch.

De quoi s'agit-il?

Association? Une femme de 38 ans vient consulter son médecin après son 3e accouchement en se plaignant de dyspnée, toux et fièvre. Il lui donne un antibiotique. Elle revient peu de temps plus tard avec en plus une respiration sifflante et le souffle court, surtout la nuit. Une brûlure rétrosternale est interprétée comme un reflux gastro-œsophagien. Ces symptômes persistent pendant 10 ans à intensité variable. La patiente arrête de fumer, en vain. Elle pèse maintenant 128 kg. 5 années s'écoulent encore. Un glucocorticoïde et un antagoniste bêta ne la soulagent pas. Elle change alors de médecin. Elle doit être hospitalisée tous les 3–4 mois. Elle est même ventilée une fois. Ses tests de fonction pulmonaire et un scanner sont normaux. De quoi peut-il bien s'agir?

Bruno Truniger

Réponse: *des années de respiration sifflante, de traitement antiasthmatique inutile et toujours pas de solution. Cette patiente subit une bronchoscopie à fibres optiques dont voici le résultat: à l'expiration et à la toux la trachée et les bronches souches se rétrécissent pour ne laisser qu'une fine lumière lunaire.* ***Trachéomalacie.*** *Tout n'est pas asthme même si cela lui ressemble pendant de si longues années! Plusieurs stents ne lui procurent aucune amélioration. Finalement, une trachéoplastie chirurgicale améliore la situation – du moins pour le moment! (NEJM. 2012;366:1725–30.)*