



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Constantine 3 Salah BOUBNIDER

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie



صالح بوبنيدر
SALAH BOUBNIDER

DEPISTAGE DES DROGUES SUR URINE ET CHEVEUX PAR LA CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE COUPLEE A LA SPECTROMETRIE DE MASSE CHEZ LES TOXICOMANES

THESE

Présentée pour l'Obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences
Médicales
En Toxicologie

Par

TEHAMI Soumia

Année universitaire

2023/ 2024



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Constantine 3 Salah BOUBNIDER

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie



N° de série :

N° d'ordre :

DEPISTAGE DES DROGUES SUR URINE ET CHEVEUX PAR
LA CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE COUPLEE A
LA SPECTROMETRIE DE MASSE CHEZ LES TOXICOMANES

THESE

Présenté pour l'Obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences
Médicales
En Toxicologie

Par

TEHAMI Soumia

Devant le jury composé de :

Haciba REZK- KALLAH BENZINA	Président	Professeur	Faculté de médecine Oran
Rachid DJAFER	Directeur	Professeur	Faculté de médecine Annaba
Mohamed Habib BELMAHI	Examineur	MCA	Faculté de médecine Constantine
Sabah BENBOUDIAF	Examineur	MCA	Faculté de médecine Sétif
Mohamed Cherif SEGHIR	Examineur	MCA	Faculté de médecine Constantine

Année universitaire
2023/ 2024

REMERCIEMENTS

Avant tout Je remercie ALLAH le tout puissant et miséricordieux de m'avoir donné de la force dans les moments de faiblesse, de m'avoir guidé dans les nuits les plus sombres, de m'avoir donné le courage et l'espoir dans les moments de découragement et de déception, de m'avoir écouté dans les moments de solitude, de m'avoir récompensé pour les efforts que j'ai fournis et de m'avoir réalisé le rêve de ma vie.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

« وَالرَّاسِخُونَ فِي الْعِلْمِ يَقُولُونَ آمَنَّا بِهِ كُلٌّ مِنْ عِنْدِ رَبِّنَا »

صدق الله العظيم

Directeur de thèse

✍ A mon encadrant le Professeur DJAFER Rachid, Professeur en toxicologie et Chef de service de toxicologie-CHU Annaba.

Mon cher Professeur, tous les mots de mon vocabulaire ne suffisent pas pour exprimer ma profonde gratitude pour vous.

Votre encouragement m'a toujours accompagné depuis que j'étais résidente, vous m'avez tant soutenu et poussé vers l'avant, vous m'avez appris les principes et les directives de la méthodologie dans le domaine de la recherche scientifique et particulièrement dans le domaine de la toxicologie, vous m'avez ouvert tant de portes pour la réussite, vous m'avez encadré, guidé et dirigé de la façon la plus méticuleuse.

Vos conseils éclairés, votre expertise, votre engagement et votre disponibilité ont été inestimables et ont joué un rôle crucial dans ma réussite.

Votre soutien moral et votre confiance en mes compétences m'ont donné la force de persévérer et de mener à terme mon travail.

À votre côté scientifique très brillant s'ajoute votre côté humain connu par toute personne qui vous a rencontré, vous n'hésitez jamais à donner de l'aide et des conseils à ceux qui ont besoin.

Mon cher professeur vous êtes une source d'inspiration et un exemple à suivre, je suis très reconnaissante d'avoir eu la chance de travailler sous votre direction.

Présidente de jury

- ✎ Professeur REZK-KALLAH BENZINA Haciba, Professeur en toxicologie et Chef de service de toxicologie CHU-Oran.

Permettez-moi Professeur de vous adresser mes remerciements les plus sincères, pour ce grand honneur que vous m'avez fait en présidant le jury, vos corrections et remarques pertinentes vont sans doute améliorer et enrichir mon travail, merci d'avoir consacré votre temps et votre expertise pour évaluer ma thèse.

Je vous remercie Professeur pour votre gentillesse et vos mots doux, veuillez trouver ici, l'expression d'un hommage sincère.

Membres de jury

- ✎ Professeur BELMAHI Mohamed Habib, Professeur en toxicologie, Chef de service de toxicologie CHU-Constantine et Doyen de la faculté de génie des procédés- Université de Constantine 3 Salah BOUBNIDER.

Monsieur BELMAHI, je vous exprime mon respect et ma profonde estime pour votre personne, vous m'avez enseigné depuis mon cursus en pharmacie, vous m'avez appris les bases de la toxicologie et aujourd'hui vous m'honorez en tant que jury, j'en suis très reconnaissante.

- ✎ Professeur BENBOUDIAF Sabah, Professeur en toxicologie, Chef de service de toxicologie CHU-Sétif et Chef de département de pharmacie-Université 1 de Sétif.

Professeur, je vous remercie pour tout ce que vous avez donné pour moi, et ce, depuis mon résidanat, des conseils, de l'écoute et de l'aide, vos remarques et directives sont d'une valeur inestimable, veuillez trouver ici ma très haute considération et mon profond respect.

- ✎ Professeur SEGHIR Mohamed Cherif, Professeur en psychiatrie.

Professeur, je vous remercie tout d'abord pour votre accueil dans le service de psychiatrie, pour votre gentillesse, amabilité et votre précieuse contribution à la réalisation de ce travail, je vous remercie également pour vos remarques éclairées et d'avoir pris le temps pour enrichir mon travail. Veuillez accepter, Monsieur, mes respects les plus distingués.

✎ **École Nationale de Polytechniques-Constantine**

Je tiens à remercier le Professeur BOUZID Djalel, Professeur en génie des procédés pour sa contribution à la réalisation de ce travail, d'avoir mis à ma disposition le CPG-SM pendant ces trois ans, de m'avoir fourni les réactifs et le matériel nécessaire pour la réalisation du travail.

Je tiens à remercier également Professeur BOUTAMINE, Chef de département de génie des procédés pour m'avoir donné l'accès aux laboratoires et aux équipements.

Mes remerciements chaleureux pour Professeur TOUATI, pour son aide et son soutien.

Je remercie la doctorante RAYANE pour son soutien et accompagnement.

Je remercie également l'équipe des techniciennes ASMA et HALA.

Enfin, j'adresse mes sincères remerciements à Mr HAMANA le Directeur de l'école de m'avoir accueilli dans son école et de m'avoir donné l'accès aux équipements.

✎ **Laboratoire de toxicologie médico-légale de l'université de Vérone**

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements pour le Professeur TAGLIARO Chef de service d'avoir accepté de m'accueillir dans son laboratoire et de mettre à ma disposition les équipements et les réactifs dont j'ai eu besoin pour la réalisation de mon travail.

Mes chaleureux remerciements pour Professeur BORTOLOTTI, la plus gentille et la plus douce, je vous remercie pour votre accueil, votre gentillesse et votre modestie.

Mes sincères remerciements vont à Professeur GOTTARDO, Professeur en toxicologie médico-légale et une légende dans le domaine d'analyse des drogues sur cheveux, vous m'avez appris la méthodologie de la recherche de drogues sur cheveux, merci de m'avoir donné toutes les astuces en prenant en compte même les plus petits détails pour réussir ces méthodes, vous m'avez fait gagner des années de recherches en une courte période.

Je tiens également à exprimer mes remerciements à l'équipe de post-docs, Dr FRANCESCO pour sa gentillesse et son aide précieuse et pour sa contribution dans l'étude statistique de mes données, Dr MARCO le plus actif et intelligent pour son aide inestimable, Dr ANNA pour le partage des informations et connaissances, Dr NADIA la plus gentille, modeste et attentive pour son aide et son soutien, GIACOMO pour sa gentillesse et son accueil.

J'adresse également mes remerciements à l'équipe de doctorants, Dr MATILDA, Dr LAURA et Dr SARRA pour leur gentillesse et aide.

Je tiens à remercier également l'équipe de techniciens MARRA et LOUIDJI.

✎ **Service de psychiatrie adulte de l'EHS psychiatrie-Constantine**

J'adresse mes remerciements à Professeur MADOU, Professeur en psychiatrie et Chef de service de psychiatrie adulte de m'avoir accueilli dans le service.

Je remercie encore une fois le professeur SEGHIR pour son soutien, ses conseils précieux, et sa contribution dans la réalisation de ce travail.

Je remercie également les médecins psychiatres surtout Dr KAMAS pour sa contribution dans la collecte des échantillons et des renseignements cliniques nécessaires à l'étude.

✎ **Service de pédopsychiatrie de l'EHS psychiatrie-Constantine**

Je tiens tout d'abord à remercier Professeur TERRANTI, Professeur en psychiatrie et Chef de service de pédopsychiatrie, pour son accueil au niveau de son service.

Je remercie également Dr CHEROUANA, Médecin spécialiste en pédopsychiatrie pour sa contribution dans la collecte des échantillons et des renseignements cliniques.

✎ **Centre intermédiaire de soins en addictologie de Zouaghi-Constantine**

J'adresse mes remerciements les plus sincères à Dr BOURASS, Médecin spécialiste en psychiatrie pour sa contribution dans la collecte des échantillons et renseignements cliniques, mais surtout son soutien moral et ses encouragements.

Je remercie infiniment le Dr BOUALEM, médecin généraliste et Chef de service et Mr OULBANI Directeur de l'EPSP Bachir MENTOURI, pour m'avoir autorisé de travailler avec les patients consultants au niveau du centre.

✎ **Service de Toxicologie CHU-Constantine**

Je remercie le Chef de service le Professeur BELMAHI d'avoir mis à ma disposition l'équipement VIVA E et les réactifs nécessaires pour réaliser une partie de mon travail.

Je remercie également toute l'équipe des MCA, Maitres assistants, Assistants et Résidents.

✎ **Collègues**

Je remercie Pr LAKEHAL ; Professeur en épidémiologie et Dr TITEL ; Maitre-assistant en chimie analytique pour leur aide.

Je remercie également l'ingénieur de notre laboratoire LEILA pour son soutien.

Je remercie Dr YAMOUN, Dr BENYAHIA, Dr CHELIGHEM et Dr KERDOUN.

✎ **Étudiants**

Je remercie mes chers étudiants CHAWKI, SARA, SARAH, IKRAM, MERIEM, RANIA et AMMAR.

✎ **Patients**

Je remercie tous les patients participants à l'étude.

DEDICACES

Je dédie ce travail à

Ma mère Souad,

Napoléon Ier a dit : « L'avenir d'un enfant est l'œuvre de sa mère », sa citation résume tout ce que j'ai à dire maman, aujourd'hui, tu récoltes le fruit de tes efforts et tes sacrifices, je dédie ma réussite à toi mon cœur.

Mon père Ammar,

Mon cher papa, je dédie ce travail à toi, papa, tu n'as jamais exprimé ton amour par des mots, mais plutôt tu l'as toujours prouvé par des actions, tu continues toujours à me soutenir et à me protéger même étant adulte, papa aujourd'hui, tu peux être fière de ta fille.

Mon mari Badreddine,

Mon chéri merci d'être toujours là pour me motiver à réaliser mes rêves, m'inspirer à faire mieux, me soutenir et m'encourager, merci pour ton amour et merci de prendre soin de moi.

Mes chers enfants Layen et Adem,

Mes petits bouts d'amour, mes enfants chéris, vous êtes mon bonheur infini, merci à Dieu de vous avoir donné la vie, vous êtes ce que la vie m'a donné de plus joli.

Mes sœurs Halima, Manel et Djihane,

Halima, merci de m'encourager dans mes projets et dans mes rêves, ton support fait une grande différence dans ma vie.

Manel, merci d'être une sœur aussi formidable, merci de me prêter ton épaule quand j'en ai de besoin.

Djihane, merci de m'aimer et de me prouver à quel point tu tiens à moi de mille et une façon.

Mes frères Mohammed et Mustapha,

Mon grand frère, tu es pour moi un deuxième papa, Mustapha toi, tu es mon ami le plus cher à mon cœur.

Ma belle-famille,

Mes beaux-parents, beau-frère et belles-sœurs merci pour votre soutien.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	V
LISTE DES TABLEAUX	IX
LISTE DES ABREVIATIONS.....	XII
INTRODUCTION	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I. GENERALITES	
I.1. HISTORIQUE.....	7
I.2. DÉFINITIONS	8
I.2.1. Drogue.....	8
I.2.2. Substance psychoactive.....	8
I.2.3. Toxicomanie.....	8
I.2.4. Dépendance	9
I.2.5. Tolérance.....	9
I.2.6. Sevrage	10
I.2.7. Abus	10
I.2.8. Addiction.....	10
I.2.9. Troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives.....	12
I.3. DONNÉES MONDIALES ET LOCALES SUR LE MARCHÉ DES DROGUES.....	13
I.3.1. Au niveau mondial	13
I.3.2. Au niveau national	14
I.4. CLASSIFICATIONS DE DROGUES.....	15
I.4.1. Selon l'Office des Nations unies contre la drogue et le crime (ONU).....	15
I.4.2. Selon les effets cliniques et expérimentaux	17
I.5. NEUROBIOLOGIE DE L'ADDICTION	18
I.5.1. Voie dopaminergique méso limbique	21
I.5.2. Motivation et incitation	21
I.6. DROGUES ET ADDICTION : DONNÉES ESSENTIELLES	22
I.6.1. Cannabis.....	22
I.6.2. Prégabaline (Lyrica®).....	27
I.6.3. Opiacés et Opioïdes.....	28
I.6.4 Benzodiazépines.....	32
I.6.5. Ecstasy.....	37
I.6.6. Cocaïne.....	40
I.7. RÉGLEMENTATION.....	42
I.7.1. Internationale.....	42
I.7.2. Nationale	44
CHAPITRE II. APPROCHES ANALYTIQUES	
II.1. OBJECTIFS	46
II.1.1. SCREENING TOXICOLOGIQUE DANS LES PROCÉDURES PÉNALES	46
II.1.2. OBJECTIFS DE DIAGNOSTIC, DE TRAITEMENT ET DE RÉINSERTION	46
II.2. PHASE PRÉ ANALYTIQUE	46
II.2.1. Formulaire de demande d'analyse	46
II.2.2. Prélèvement	47
II.2.3. Conservation des prélèvements.....	49

II.2.4. Méthodes de prétraitement.....	50
II.3. PHASE ANALYTIQUE.....	56
II.3.1. Méthodes immunologiques.....	56
II.3.2. Méthodes chromatographiques	57
II.4. PHASE POST ANALYTIQUE	57
II.4.1. Interprétation de résultats urinaires.....	58
II.4.2. Interprétation de résultats sanguins.....	59
II.4.3. Interprétation de résultats capillaires	60
CHAPITRE III.....	
LES CHEVEUX DANS L'ANALYSE DE DROGUES.....	
III.1. STRUCTURE ET CYCLE DE CROISSANCE	62
III.1.1. Structure	62
III.1.2. Cycle de croissance	62
III.2. INCORPORATION DE DROGUES.....	63
III.2.1. Voies d'incorporation	63
III.2.2. Mécanisme de fixation des drogues dans les cheveux	64
III.2.3. Stabilité de la molécule déposée.....	65
III.2.4. Relation dose-concentration	65
III.3. STRATÉGIE DE DÉPISTAGE	65
III.3.1. Prélèvement	65
III.3.2. Décontamination.....	66
III.3.3. Procédures de digestion des cheveux	66
III.3.4. Procédures d'extraction des drogues à partir de cheveux.....	67
III.3.5. Méthodes analytiques	67
III.3.6. Interprétation des résultats.....	69
III.4. APPLICATIONS.....	73
III.4.1. Agressions sexuelles facilitées par la drogue	74
III.4.2. Vérification de l'historique de la consommation par l'analyse segmentaire des cheveux ...	74
III.4.3. Détection des drogues dans les cheveux des enfants.....	75
III.4.4. Dopage.....	76
III.4.5. Dépistage de drogues pour les tests d'aptitude avant l'embauche et la délivrance du permis de conduire	77
III.4.6. Toxicologie post-mortem	77
III.4.7. Abus d'Alcool et détection dans les cheveux	77
III.4.8. Aide au diagnostic de troubles psychiatriques liés à la consommation de drogues	79
III.4.9. Cheveux et surveillance thérapeutique	79

PARTIE PRATIQUE.....

CHAPITRE I.....

MATERIEL ET METHODES

I.1 MATÉRIEL	85
I.1.1. Prélèvements	85
I.1.2. FICHE DE RENSEIGNEMENTS ET LETTRE DE CONSENTEMENT.....	85
I.1.3. RÉACTIFS	85
I.1.4. ÉQUIPEMENTS.....	90
I.1.5. LOGICIELS INFORMATIQUES	101
I.2. MÉTHODES.....	102
I.2.1. Étude épidémiologique.....	102
I.2.2. Optimisation et validation des méthodes d'analyse	105
I.2.3. Analyse des échantillons	116

CHAPITRE II. RESULTATS

II.1 RÉSULTATS DE L'ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE.....	135
II.1.1. Répartition des cas selon critères sociodémographiques	135

II.1.2. Répartition des cas selon le motif de consultation.....	137
II.1.3. Répartition des cas selon les antécédents médicaux et psychiatriques.....	137
II.1.4. Répartition des cas selon le traitement médical suivi.....	139
II.1.6. Résultats sur l'historique de la consommation.....	140
II.1.7. Étude de la comorbidité.....	141
II.2 RÉSULTATS DE L'OPTIMISATION ET LA VALIDATION DES MÉTHODES D'ANALYSE.....	143
II.2.1. Résultats de l'optimisation et la validation des méthodes d'analyse urinaire de drogues... ..	143
II.2.2. Résultats de l'optimisation et la validation des méthodes d'analyse capillaire de drogues.	177
II.3. RÉSULTATS D'ANALYSE DE DROGUES.....	180
II.3.1. Résultats d'analyse de drogues urinaire.....	180
II.3.2. Résultats d'analyse capillaire de drogues.....	206
II.4 COMPARAISON DES MÉTHODES D'ANALYSE.....	229
II.4.1. Comparaison des méthodes d'analyse urinaire.....	229
II.4.2. Comparaison des méthodes d'analyse capillaire.....	231
II.5. COMPARAISON DES RÉSULTATS URINAIRES ET CAPILLAIRES.....	234
II.5.1. COMPARAISON DES RÉSULTATS URINAIRES ET CAPILLAIRES DU CANNABIS.....	234
II.5.2. COMPARAISON DES RÉSULTATS URINAIRES ET CAPILLAIRES DE LA PRÉGABALINE.....	234
II.5.3. COMPARAISON DES RÉSULTATS URINAIRES ET CAPILLAIRES DU TRAMADOL.....	234
II.5.4. COMPARAISON DES RÉSULTATS URINAIRES ET CAPILLAIRES DES BENZODIAZÉPINES.....	235
II.5.6. COMPARAISON DES RÉSULTATS URINAIRES ET CAPILLAIRES DE LA CODÉINE.....	235
II.5.7. COMPARAISON DES RÉSULTATS URINAIRES ET CAPILLAIRES DE L'ÉCSTASY.....	235
II.5.8. COMPARAISON DES RÉSULTATS URINAIRES ET CAPILLAIRES DE LA COCAÏNE.....	236
II.5.9. COMPARAISON DES RÉSULTATS URINAIRES ET CAPILLAIRES DE LA NICOTINE ET LA COTININE.....	236
II.6 COMPARAISON DES RÉSULTATS D'ANALYSE AVEC LES DÉCLARATIONS DES PATIENTS.....	237
II.7. ÉTUDE DE L'INFLUENCE DE DES DONNÉES SUR LA CONSOMMATION SUR LES RÉSULTATS D'ANALYSE.....	237
II.7.1. Étude de l'influence de des données du questionnaire sur les résultats urinaires de drogues	237
II.7.2. Étude de l'influence des données du questionnaire sur les résultats de dépistage sur cheveux	246
II.8. RÉSULTATS D'ANALYSE ET TROUBLES PSYCHIATRIQUES.....	257
II.8.1 Au niveau urinaire.....	257
II.8.2 Au niveau des cheveux.....	257
CHAPITRE III DISCUSSION.....	
III.1. ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE.....	259
III.1.2. Répartition des cas selon les déclarations sur les drogues consommées.....	264
III.1.3. Motifs de consommation.....	266
III.1.4. Fréquence de consommation.....	267
III.1.5. Étude de la comorbidité.....	267
III.2. OPTIMISATION ET VALIDATION DES TECHNIQUES.....	270
III.2.1. Optimisation et validation de dépistage du cannabis urinaire par CPG-SM.....	271
III.2.2. Optimisation et validation de dépistage du Tramadol urinaire par CPG-SM.....	272
III.2.3. Optimisation et validation de dépistage des Benzodiazépines urinaires par CPG-SM.....	273
III.2.4. Optimisation et validation de la méthode du dosage de la Prégabaline sur cheveux par UPLC-SM-SM.....	274
III.3. ANALYSE DES DROGUES.....	275
III.3.1. Cannabis.....	275
III.3.2. Opiacés et opioïdes.....	277
III.3.3. Prégabaline.....	278
III.3.4. Benzodiazépines.....	280
III.3.5. Amphétamines.....	280
III.3.6. Cocaïne.....	281
III.3.7 TABAC.....	282

III.3.8. NEUROLEPTIQUES	282
III.3.9 Antidépresseurs	283
III.3.10 Antiépileptiques.....	283
III.3.11 Hypnotiques.....	283
III.3.12 Antihistaminiques.....	284
III.4. COMPARAISON DES MÉTHODES D'ANALYSE DE DROGUES	284
III.4.1. Comparaison des méthodes d'analyse urinaire	284
III.4.2. Comparaison des méthodes d'analyse capillaire	288
III.5. COMPARAISON DES RÉSULTATS URINAIRES ET CAPILLAIRES.....	290
III.5.1. COMPARAISON DES RÉSULTATS URINAIRES ET CAPILLAIRES POUR LE CANNABIS	290
III.5.2. COMPARAISON DES RÉSULTATS URINAIRES ET CAPILLAIRES POUR LES OPIACÉS ET OPIOÏDES.....	291
III.5.3. COMPARAISON DES RÉSULTATS URINAIRES ET CAPILLAIRES POUR LA PRÉGABALINE ..	291
III.5.4. COMPARAISON DES RÉSULTATS URINAIRES ET CAPILLAIRES POUR LES BENZODIAZÉPINES	292
III.5.5. COMPARAISON DES RÉSULTATS URINAIRES ET CAPILLAIRES POUR LES AMPHÉTAMINES	292
III.5.6. COMPARAISON DES RÉSULTATS URINAIRES ET CAPILLAIRES POUR LA COCAÏNE.....	292
III.5.7. COMPARAISON DES RÉSULTATS URINAIRES ET CAPILLAIRES POUR LA NICOTINE ET LA COTININE	292
III.6 LIMITES DE L'ÉTUDE	295

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXE

ANNEXE A. FICHE DE RENSEIGNEMENT ET LETTRE DE CONSENTEMENT	
ANNEXE B. GUIDE DE VALIDATION DES PROCÉDURES ANALYTIQUES SELON ICH	
ANNEXE C. COURBES D'ÉTALONNAGE DE LA PRÉGABALINE SUR CHEVEUX	
ANNEXE D. LONGUEUR DES ÉCHANTILLONS DE CHEVEUX ANALYSÉS	
ANNEXE E. RÉACTIVITÉS CROISÉES AU THC-COOH PAR WERFEN	
ANNEXE F. RÉACTIVITÉS CROISÉES AU THC-COOH PAR VIVA E	
ANNEXE G. CHROMATOGRAMMES DE RÉSULTATS URINAIRES DU TOXTYPER	

GLOSSAIRE

RESUME

ABSTRACT

ملخص.....

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Approche catégorielle et dimensionnelle de l'addiction entre le DSM-IV et le DSM-V [23].....	12
Figure 2. Estimation globale de nombre d'usagers de drogues en millions pour l'année 2020 [25].....	14
Figure 3. Schéma d'une synapse chimique entre deux neurones [30].....	19
Figure 4. Principaux effets des drogues au niveau d'une synapse chimique [31].....	20
Figure 5. Métabolisme du THC [33].	23
Figure 6. Localisation des récepteurs cannabinoïdes [35].....	24
Figure 7. Structure de la Clorazépate dipotassique [60].....	32
Figure 8. Structure du Bromazépam [61].	32
Figure 9. Structure chimique du Diazépam [62].	33
Figure 10. Structure chimique du Prazépam [63].....	33
Figure 11. Représentation du récepteur GABA-A [65].....	36
Figure 12. Chemins métaboliques de l'Ecstasy chez l'homme [73].	38
Figure 13. Principe de l'extraction par formation de paires d'ions [111].	53
Figure 14. Principe de l'extraction solide-liquide en ligne [122].....	55
Figure 15. Structure du cheveu [135].	62
Figure 16. Cycle de la croissance du cheveu [135].	63
Figure 17. Mécanismes d'incorporation des drogues dans les cheveux [136].	64
Figure 18. Automate VIVA E.....	90
Figure 19. Automate WERFEN LAB TAURUS®.	91
Figure 20. Chromatographe en phase gazeuse GC-2010 Plus SHIMADZU.	91
Figure 21. Chromatographe en phase gazeuse AGILENT Technologies 7890B.....	92
Figure 22. Chromatographe en phase gazeuse AGILENT Technologies 6890N.....	93
Figure 23. Chromatographe en phase gazeuse AGILENT Technologies 7890B.....	93
Figure 24. Chromatographe en phase gazeuse AGILENT 7880A.	94
Figure 25. Chromatographe en phase liquide (UPLC) AGILENT 1290.....	94
Figure 26. Chromatographe en phase liquide (UPLC) BrukerDaltonics, Bremen, Germany.	95
Figure 27. Homogénéisateur broyeur Precellys Evolution Bertin®.....	95
Figure 28. Système d'extraction SPE BAKER-21®.	96
Figure 29. Agitateurs (extracteurs) : Wise Shake®.....	96
Figure 30. Générateur d'azote pour le séchage : turbovap (Biotage®).....	97
Figure 31. Centrifugeuse : aida®.	97
Figure 32. Centrifugeuse Sigma® 3-I6PK.	98
Figure 33. Bain à ultrasons : ARGO LAB®	99
Figure 34. Étuve CARBOLITE®.	99
Figure 35. Balance de précision ACS® 220-4.	100
Figure 36. Balance de précision EXACTA®.	100
Figure 37. Bain marie : ARGO LAB®.....	101
Figure 38. Tests rapides pour le dépistage de la Prégabaline.....	119
Figure 39. Répartition des cas selon l'âge.....	135
Figure 40. Répartition des cas selon les catégories d'âge.	136
Figure 41. Chromatogramme du THC-COOH.	143
Figure 42. Chromatogramme du THC-COOH-d3.....	144
Figure 43. Chromatogramme du THC-OH.....	144
Figure 44. Chromatogramme du THC.....	145
Figure 45. Chromatogramme du CBN.	145

Figure 46. Chromatogramme du CBD.	146
Figure 47. Graphique des effets principaux pour le THC-COOH.....	147
Figure 48. Graphique des effets principaux pour le THC-OH.	147
Figure 49. Graphique des effets principaux pour le THC.	148
Figure 50. Graphique des effets principaux pour le CBD.	148
Figure 51. Graphique des effets principaux pour le CBN.	149
Figure 52. Diagramme de Pareto des effets normalisés sur le THC-COOH.....	150
Figure 53. Diagramme de Pareto des effets normalisés sur le THC-OH.	150
Figure 54. Diagramme de Pareto des effets normalisés sur le THC.....	151
Figure 55. Diagramme de Pareto des effets normalisés sur le CBD.	151
Figure 56. Diagramme de Pareto des effets normalisés sur le CBN.	152
Figure 57. Optimisation de réponses des cannabinoïdes.	156
Figure 58. Chromatogramme du Blanc du THC-COOH.....	156
Figure 59. Limite de détection du THC-COOH.	157
Figure 60. Graphiques des effets principaux pour l'optimisation de la méthode CPG pour Tramadol.....	158
Figure 61. Diagramme de Pareto des effets normalisés pour l'optimisation de la méthode CPG pour Tramadol.....	158
Figure 62. Optimisation des réponses pour la méthode CPG pour Tramadol.	160
Figure 63. Chromatogramme du Tramadol.	160
Figure 64. Chromatogramme de l'Ibuprofène (étalon interne).	161
Figure 65. Graphique des effets principaux pour l'optimisation de l'extraction du Tramadol.....	162
Figure 66. Diagramme de Pareto des effets normalisés pour l'optimisation de l'extraction du Tramadol.....	162
Figure 67. Optimisation des réponses pour l'extraction du Tramadol.	164
Figure 68. Chromatogramme du Blanc du Tramadol.....	165
Figure 69. Limite de détection du Tramadol.	165
Figure 70. Chromatogramme du Diazépam.	166
Figure 71. Chromatogramme du Diazépam d5.	167
Figure 72. Chromatogramme du clorazépaté.	167
Figure 73. Chromatogramme du bromazépam.	168
Figure 74. Chromatogramme du Prazépam.	168
Figure 75. Graphique des effets principaux pour le Bromazépam.	169
Figure 76. Graphique des effets principaux pour Clorazépaté.	170
Figure 77. Diagramme de Pareto des effets normalisés pour le Bromazépam.....	170
Figure 78. Diagramme de Pareto des effets normalisés pour le Clorazépaté.	171
Figure 79. Optimisation des réponses pour Benzodiazépines.	173
Figure 80. Chromatogramme du blanc au temps de rétention de Diazépam.....	173
Figure 81. Chromatogramme du blanc au temps de rétention du Clorazépaté.....	174
Figure 82. Chromatogramme du blanc au temps de rétention du Bromazépam.	174
Figure 83. Chromatogramme du blanc au temps de rétention du Prazépam.....	175
Figure 84. Diazépam LD=10ng/ml.....	175
Figure 85. Clorazépaté LD=10ng/ml.....	176
Figure 86. Prazépam LD=10ng/ml.	176
Figure 87. Chromatogrammes de la Prégabaline et Baclofène-d4.	177
Figure 88. Chromatogramme du blanc de la Prégabaline.	178
Figure 89. Courbe moyenne d'étalonnage pour les trois jours de validation.	179
Figure 90. Résultats d'analyse du THC-COOH par VIVA E (n=119).....	180
Figure 91. Résultats d'analyse du Tramadol par VIVA E (n=119).....	181

Figure 92. Résultats d'analyse du Tramadol par VIVA E (n=119).....	181
Figure 93. Résultats d'analyse du THC-COOH par WERFEN (n=119).....	182
Figure 94. Résultats d'analyse des Benzodiazépines par WERFEN (n=119).....	182
Figure 95. Résultats d'analyse des Opiacés par WERFEN (n=119).....	183
Figure 96. Résultats d'analyse des Amphétamines par WERFEN (n=119).....	184
Figure 97. Résultats d'analyse de la Prégabaline par tests rapides (n=119).....	184
Figure 98. Chromatogramme de l'échantillon numéro 3.	185
Figure 99. Chromatogramme et le spectre de masse de la Prégabaline dans l'échantillon 26.	186
Figure 100. Molécules et métabolites de benzodiazépines retrouvés par le TOXTYPER (n=119).	187
Figure 101. Chromatogramme et spectre de masse du nordiazépam dans l'échantillon 14.	188
Figure 102. Chromatogramme et spectre de masse du Tramadol dans l'échantillon 103.	189
Figure 103. Chromatogramme et spectre de masse de la Codéine dans l'échantillon 48.	190
Figure 104. Chromatogramme et spectre de masse de la MDMA dans l'échantillon 110.	191
Figure 105. Chromatogramme et spectre de masse de la MDA dans l'échantillon 110. ..	192
Figure 106. Chromatogramme et spectre de masse de la Nicotine de l'échantillon 3.	193
Figure 107. Chromatogramme et spectre de masse de la Cotinine de l'échantillon 3.	194
Figure 108. Résultats de dépistage urinaire des neuroleptiques par le TOXTYPER (n=119).	195
Figure 109. Chromatogramme et spectre de masse de la Lévomépromazine dans l'échantillon 5.	196
Figure 110. Résultats de dépistage urinaire des antidépresseurs par le TOXTYPER (n=119).	197
Figure 111. Chromatogramme et spectre de masse de l'Amitriptyline dans l'échantillon 12.	198
Figure 112. Chromatogramme et spectre de masse de la carbamazépine dans l'échantillon 38.	199
Figure 113. Chromatogramme et spectre de masse du zolpidem dans l'échantillon 81. ..	200
Figure 114. Résultats de dépistage urinaire des antihistaminiques par le TOXTYPER (n=119).	201
Figure 115. Chromatogramme et spectre de masse de l'Hydroxyzine dans l'échantillon 62.	202
Figure 116. Chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon 37.	203
Figure 117. Chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon 48.	204
Figure 118. Chromatogramme du Tramadol dans l'échantillon 13.....	204
Figure 119. Chromatogramme de Diazépam dans l'échantillon 25.	205
Figure 120. Chromatogramme de clorazépate dans l'échantillon 17.	205
Figure 121. Chromatogramme et spectre de masse de la Prégabaline dans l'échantillon 25.	207
Figure 122. Chromatogramme et spectre de masse du Nordiazépam dans l'échantillon 3.	208
Figure 123. Chromatogramme et spectre de masse du Tramadol dans l'échantillon 13...	209
Figure 124. Chromatogramme et spectre de masse de la Codéine dans l'échantillon 84 .	210
Figure 125. Chromatogramme et spectre de masse de la MDMA dans l'échantillon 24..	211
Figure 126. Chromatogramme et spectre de masse de la MDA dans l'échantillon 24.	212
Figure 127. Chromatogramme et spectre de masse de la Cocaïne dans l'échantillon 26.	213
Figure 128. Chromatogramme et spectre de masse de la Benzoylécgonine dans l'échantillon 26.	214
Figure 129. Chromatogramme et spectre de masse de la Nicotine dans l'échantillon 2...	215

Figure 130. Chromatogramme et spectre de masse de la Cotinine dans l'échantillon 2...	216
Figure 131. Résultats de dépistage capillaire des neuroleptiques par le TOXTYPER (n=119).	217
Figure 132. Chromatogramme et spectre de masse du sulpiride dans l'échantillon 3.	218
Figure 134. Chromatogramme et spectre de masse de l'Amitriptyline dans l'échantillon 11.	219
Figure 134. Chromatogramme et spectre de masse du zolpidem dans l'échantillon 117.	220
Figure 135. Résultats de dépistage capillaire des antihistaminiques par le TOXTYPER (n=119).	221
Figure 136. Chromatogramme et spectre de masse de la prométhazine dans l'échantillon 117.	222
Figure 137. Chromatogramme de la cocaïne dans l'échantillon 50.	224
Figure 138. Chromatogramme de la codéine dans l'échantillon 96.	225
Figure 139. Chromatogramme de la MDMA dans l'échantillon 57.	225
Figure 140. Chromatogramme de BZD dans l'échantillon 37.	226
Figure 141. Chromatogramme de la Prégabaline dans l'échantillon 69.	227
Figure 142. Chromatogramme du THC dans l'échantillon 90.	228
Figure 143. Chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon 5.	228
Figure 144. Comparaison des résultats d'analyse avec les déclarations des patients.	237

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Critères diagnostiques du DSM V comparés à ceux du DSM IV [23].	11
Tableau 2. Classification selon l'ONU [28].	16
Tableau 3. Principales classes et sous classes des substances psychoactives selon Delay et Deniker.	17
Tableau 4. Classification des Benzodiazépines selon la demi-vie d'élimination [59].	35
Tableau 5. Polarité et pouvoir d'élution des principaux solvants [110].	52
Tableau 6. Étapes de l'extraction en phase solide hors ligne.	54
Tableau 7. Caractéristiques des principaux tests immunologiques [128].	56
Tableau 8. Cut-offs de quelques substances au niveau urinaires [131].	59
Tableau 9. Seuils de détection fixés par la SOHT [192].	73
Tableau 10. Standards et standards internes.	88
Tableau 11. Critères d'éligibilité.	103
Tableau 12. Matrice de l'optimisation de la dérivation.	107
Tableau 13. Conditions chromatographiques de l'analyse du THC-COOH.	107
Tableau 14. Ions majoritaires et temps de rétentions du THC, THC-OH, THC-COOH, THC-COOH-d3, CBN et CBD.	107
Tableau 15. Matrice utilisée pour l'optimisation de l'extraction du Tramadol.	109
Tableau 16. Matrice utilisée pour l'optimisation de la méthode GC.	110
Tableau 17. Conditions chromatographiques pour l'analyse du Tramadol.	110
Tableau 18. Ions majoritaires du Tramadol et l'Ibuprofène.	110
Tableau 19. Matrice utilisée pour l'optimisation de l'extraction des benzodiazépines.	112
Tableau 20. Conditions chromatographiques de l'analyse des Benzodiazépines.	112
Tableau 21. Ions majoritaires des Benzodiazépines analysées.	113
Tableau 22. Ions majoritaires de la Prégabaline et du Baclofène-d4.	114
Tableau 23. Cut off utilisées pour l'analyse de drogues par VIVA E.	117
Tableau 24. Cut off utilisées pour l'analyse de drogues par WERFEN.	118
Tableau 25. Conditions chromatographiques de l'analyse du THC-COOH par CPG-SM (AGILENT).	124
Tableau 26. Ions majoritaires du THC-COOH et acide Méfanimique.	124
Tableau 27. Fragments des drogues d'abus.	127
Tableau 28. Conditions chromatographiques de l'analyse des drogues d'abus.	128
Tableau 29. Ions majoritaires des drogues d'abus analysées par CPG-SM.	129
Tableau 30. Conditions chromatographiques de l'analyse du THC par GC-SM-SM.	131
Tableau 31. Ions majoritaires du THC.	131
Tableau 32. Conditions chromatographiques de la méthode d'analyse du THC-COOH sur cheveux.	131
Tableau 33. Ions majoritaires du THC-COOH et THC-COOH d3.	132
Tableau 34. Ions majoritaires des benzodiazépines par UPLC-SM-SM.	133
Tableau 35. Répartition des cas selon le suivi en addictologie.	137
Tableau 36. Antécédents médicaux.	138
Tableau 37. Antécédents psychiatriques.	138
Tableau 38. Répartition des cas selon le traitement médical suivi.	139
Tableau 39. Date de dernière prise.	141
Tableau 40. Schizophrénie et consommation de drogues.	141
Tableau 41. Dépression et consommation de drogues.	142
Tableau 42. Troubles psychotiques brefs et consommation des drogues.	142
Tableau 43. Troubles anxieux et consommation des drogues.	143
Tableau 44. Critères de validation du modèle pour le THC-COOH.	152

Tableau 45. Critères de validation du modèle pour le THC-OH.....	153
Tableau 46. Critères de validation du modèle pour le THC.....	154
Tableau 47. Critères de validation du modèle pour le CBD.....	154
Tableau 48. Critères de validation du modèle pour le CBN.....	155
Tableau 49. Critères de validation du modèle des conditions chromatographiques pour le Tramadol.....	159
Tableau 50. Critères de validation du modèle pour l'extraction du Tramadol.....	163
Tableau 51. Critères de validation du model de Bromazépam.....	171
Tableau 52. Validation du model de Clorazépate.....	172
Tableau 53. Critères de validation du dosage de la Prégabaline sur cheveux.	179
Tableau 54. Comparaison des méthodes d'analyse du THC-COOH urinaire.....	229
Tableau 55. Comparaison des méthodes d'analyse du Tramadol urinaire.	229
Tableau 56. Comparaison des méthodes d'analyse de la Prégabaline urinaire.	229
Tableau 57. Comparaison des méthodes d'analyse des BZD urinaires.....	230
Tableau 58. Comparaison des méthodes d'analyse de la Cocaïne urinaire.....	230
Tableau 59. Comparaison des méthodes d'analyse des opiacés urinaires.....	230
Tableau 60. Comparaison des méthodes d'analyse des Amphétamines urinaire.	231
Tableau 61. Comparaison des méthodes d'analyse de la Nicotine et la Cotinine capillaires.	231
Tableau 62. Comparaison des méthodes d'analyse du THC et THC-COOH capillaires. .	231
Tableau 63. Comparaison des méthodes d'analyse de la Prégabaline capillaire.....	232
Tableau 64. Comparaison des méthodes d'analyse des BZD capillaires.	232
Tableau 65. Comparaison des méthodes d'analyse de la Morphine capillaire.....	232
Tableau 66. Comparaison des méthodes d'analyse de la Codéine capillaire.	232
Tableau 67. Comparaison des méthodes d'analyse de l'Ecstasy capillaire.....	233
Tableau 68. Comparaison des méthodes d'analyse de la Cocaïne capillaire.	233
Tableau 69. Comparaison des méthodes d'analyse de la Nicotine et la Cotinine capillaires.	233
Tableau 70. Comparaison des résultats urinaires et capillaires du Cannabis.	234
Tableau 71. Comparaison des résultats urinaires et capillaires de la Prégabaline.	234
Tableau 72. Comparaison des résultats urinaires et capillaires du Tramadol.	234
Tableau 73. Comparaison des résultats urinaires et capillaires des Benzodiazépines.....	235
Tableau 74. Comparaison des résultats urinaires et capillaires de la Morphine.....	235
Tableau 75. Comparaison des résultats urinaires et capillaires de la Codéine.....	235
Tableau 76. Comparaison des résultats urinaires et capillaires de l'Ecstasy.....	236
Tableau 77. Comparaison des résultats urinaires et capillaires de la Cocaïne.	236
Tableau 78. Comparaison des résultats urinaires et capillaires de la Nicotine et la Cotinine	236
Tableau 79. Codage des variables (données du questionnaire) pour les résultats urinaires de drogues.....	238
Tableau 80. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats urinaires du THC-COOH urinaire.	239
Tableau 81. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats des benzodiazépines urinaires.....	241
Tableau 82. Effets des variables (données du questionnaires) sur les résultats de l'analyse du Tramadol urinaire	243
Tableau 83. Effets des Variables (données du questionnaire) sur les résultats d'analyse de la Prégabaline urinaire.	244
Tableau 84. Effets des Variables (données du questinnaire) sur les résultats de l'analyse de l'Ecstasy urinaire.	246

Tableau 85. Codage des variables (données du questionnaire) pour l'analyse des drogues sur cheveux.	247
Tableau 86. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats de la Prégabaline sur cheveux.	248
Tableau 87. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats des BZD sur cheveux.	249
Tableau 88. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats du Tramadol sur cheveux.	250
Tableau 89. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats de l'Ecstasy sur cheveux.	251
Tableau 90. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats de la cocaïne capillaire.	252
Tableau 91. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats de la nicotine sur cheveux.	253
Tableau 92. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats de la Cotinine sur cheveux.	253
Tableau 93. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats de la Morphine capillaires.	254
Tableau 94. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats du THC capillaire.	255
Tableau 95. Effets des variables (données du questionnaire) sur le THC-COOH capillaire.	256

LISTE DES ABREVIATIONS

6-MAM	:	6-MonoAcétylMorphine.
11-OH-THC	:	11-hydroxy-delta-9-tétrahydrocannabinol.
ADN	:	Acide désoxyribonucléique.
Ag	:	Antigène.
Ag*	:	Antigène marqué.
AMM	:	Autorisation de mise sur le marché.
APGC	:	Atmospheric Pressure Gas Chromatography.
ASFD	:	Agressions sexuelles facilitées par la drogue.
ATV	:	Aire tegmentale ventrale.
AV. J-C	:	Avant Jésus-Christ.
BE	:	Benzoylecgonine.
BZD	:	Benzodiazépines.
CB1	:	Récepteurs cannabinoïdes de type 1.
CB2	:	Récepteurs cannabinoïdes de type 2.
CHU	:	Centre Hospitalo Universitaire
CIM-10	:	La 10ème Révision de la classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes.
CLHP	:	Chromatographie en phase liquide à haute performance.
CLHP-SM-SM	:	Chromatographie liquide avec spectrométrie de masse en tandem.
Covid 19	:	Maladie à coronavirus 2019.
CPG	:	Chromatographie en phase gazeuse.
CPG-SM	:	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.
CPG-SM-SM	:	Chromatographie gazeuse avec spectrométrie de masse en tandem.
Cut-off	:	Valeurs seuils.
CYP1A2	:	Cytochrome P450 famille1, sous famille A, numéro 2.
CYP 2D6	:	Cytochrome P450 famille2, sous famille D, numéro 6.
CYP 3A4	:	Cytochrome P450 famille3, sous famille A, numéro 4.
d	:	Delta.
DAT	:	Transporteur neuronal de la dopamine.
DOA	:	Drug of Abuse.
DSM-IV	:	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux IV.
DSM-V	:	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux V.
DTT	:	1,4-Dithiothreitol.
EDDP	:	La 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine
EHS	:	Établissement hospitalier spécialisé

EME	:	Ester méthylique de l'ecgonine
EPSP	:	Établissement publique de santé de proximité
ESPAD	:	<i>European school Survey Project on Alcohol and other Drugs.</i>
EtG	:	Éthyle glucuronide.
EWDTs	:	<i>European Workplace Drug Testing Society.</i>
FDA	:	<i>Food and Drug Administration.</i>
FAEE	:	Esters éthyliques d'acides gras.
G6P	:	Glucose 6 phosphate.
GABA	:	Acide gamma-aminobutyrique.
GABA-A	:	Récepteurs GABA type A.
GABA-B	:	Récepteurs GABA type B.
GABA-C	:	Récepteurs GABA type C.
GHB	:	Gamma-hydroxybutyrate.
GTFCh	:	<i>Guidlines of Toxicology and Forensic chemistry.</i>
HBSC	:	<i>Health Behavior in School-aged Children.</i>
HCl	:	Acide chlorhydrique.
ICH	:	<i>International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.</i>
Irefrea	:	Institut de recherche européen sur les facteurs de risque dans l'enfance et l'adolescence.
IV	:	Intraveineuse.
k	:	Kappa.
μ	:	Mu.
MBDB	:	2-méthylamino-1-(3,4-méthylènedioxyphényl) butane
MDA	:	Méthylènedioxyamphétamine.
MDEA	:	3,4-méthylènedioxy-N-éthylamphétamine
MDMA	:	La 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine.
MEPS	:	Micro-extraction en phase solide.
Minutes	:	Min
MSTFA	:	N-Méthyl-N-tri méthyl silyl -tri fluor acétamide.
MTBSTFA-1%	:	N-Methyl-N- (tert-butyl dimethyl silyl) trifluoroacetamide,
TBDMCS	:	Tertbutyl dimethyl chloros.
NAD	:	Nicotinamide adénine dinucléotide.
NAOH	:	Hydroxyde de potassium.
OMS	:	Organisation mondiale de santé.
ONU	:	Office des Nations unies.
ONUDC	:	Office des Nations Unies contre la drogue et le crime.
PFPA	:	Pentafluoropropionic anhydride.
PFPOH	:	Pentafluoropropanol.
pH	:	<i>Potentiel hydrogène.</i>
RIA	:	Radio-immunologique.
SAMHSA	:	<i>Substance abuse and mental health services administration.</i>
SDS	:	Dodécylsulfate de sodium.
SOHT	:	<i>Society of hair testing.</i>

SPE	:	Extraction en phase solide.
SPL	:	Liste de précurseurs programmés.
STFA-1%TMCS	:	N, O-Bis (tri méthyl silyl) trifluoroacetamide avec 1% Triméthylchlorosilane.
THC	:	Delta-9-tétrahydrocannabinol.
THC-COOH	:	11-nor-9 carboxy-delta 9-THC-COOH.
TMS	:	Trimethylsilyl.
VTA	:	Zone tegmentale ventrale.
X²	:	Khi carré de Pearson ou khi deux

INTRODUCTION

L'organisation mondiale de santé (OMS) définit la toxicomanie comme un état de dépendance physique et/ou psychique vis-à-vis d'un produit, s'établissant chez un sujet à la suite de l'utilisation périodique ou continue de celui-ci [1].

L'usage de substances psychoactives représente un lourd fardeau, aussi bien pour l'individu que pour la société, et cela, partout dans le monde. Selon le rapport mondial 2022, on estime que 284 millions de personnes dans le monde (5,6%) âgées de 15 à 64ans, dont une majorité d'hommes, avaient consommé une drogue au cours de l'année 2020, soit une augmentation de 26% par rapport à 2010. On constate également une augmentation dramatique des décès directement ou indirectement liés aux drogues, avec un nombre de morts estimé à 494 000 pour la seule année 2019, ainsi qu'une augmentation générale de 17,5% entre 2009 et 2019. La drogue la plus largement utilisée dans le monde reste le Cannabis, avec une estimation de 209 millions de consommateurs (15-64ans), l'usage de stimulants de type Amphétamines concernait 34 millions de personnes en 2020 (similaire à ce qu'elle était en 2010) ; la pandémie de COVID-19 semble avoir mis un coup de frein temporaire à l'augmentation de la consommation de drogues de type Cocaïne et Ecstasy, semble-t-il en raison de la fermeture obligatoire des lieux de divertissement et de réception du public, environ 21,5 millions de personnes ont fait usage de la Cocaïne au moins une fois au cours de l'année 2020. L'usage d'Opioïdes demeure à un niveau élevé, avec une légère augmentation depuis 2017. Pour l'année 2020, on estime que 61,3 millions de personnes dans le monde ont utilisé des Opioïdes durant l'année écoulée. Ce chiffre inclut les personnes qui utilisent des Opiacés (Héroïne et Opium principalement) et celles qui utilisent des médicaments opioïdes à des fins non médicales [2].

D'un pays de transit, l'Algérie est devenue ces dernières années un pays consommateur de drogues, en particulier le Cannabis et les psychotropes, le bilan de lutte contre le trafic et l'usage de stupéfiants et de substances psychotropes a enregistré durant les onze premiers mois de l'année 2022 : 12 103 trafiquants, 49 143 usagers et 49 cultivateurs de Cannabis, 618 trafiquants et 381 usagers de Cocaïne, 13 trafiquants de Crack, 149 trafiquants et 149 usagers d'Héroïne, 4 cultivateurs d'Opium, 19 388 trafiquants et 24 373 usagers de substances psychotropes [3].

En Algérie, la lutte contre la propagation de la drogue et l'usage de ses derniers se base sur le triptyque prévention-soins-répression. Pour achever ces objectifs, il est indispensable de commencer par un dépistage qui est une étape préliminaire et incontournable.

Il est généralement recommandé de pratiquer un test initial de détection sur urine (technique immunologique) puis, en cas de résultat positif, un test de confirmation sur urine ou sang (chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) ou chromatographie en phase gazeuse (CPG)) [4].

Ces dernières années, des progrès remarquables dans les techniques d'analyse sensibles ont permis l'analyse de drogues dans des échantillons biologiques non conventionnels tels que le cheveu. Les avantages de cet échantillon par rapport aux milieux traditionnels, comme l'urine et le sang, sont évidents : le prélèvement est non invasif (contrairement au sang), relativement facile à effectuer et dans les situations de criminalistique, il peut être réalisé sous l'étroite surveillance des agents des services répressifs afin d'éviter toute adultération ou substitution. En outre, la fenêtre de détection de la drogue est considérablement étendue à des semaines, des mois, voire des années, il possède la propriété unique d'être le marqueur des expositions répétées ou chroniques, permettant en outre d'établir le profil de consommation à long terme et son évolution [5-8].

Dans la pratique, l'analyse urinaire et l'analyse des cheveux s'avèrent plutôt complémentaires, les urines permettent de caractériser un usage ponctuel et les cheveux une exposition cumulée [6,9]. Les applications de l'analyse capillaire couvrent plusieurs domaines comme le suivi des personnes faisant usage de drogues, le dépistage en psychiatrie et en médecine légale particulièrement la soumission chimique, en effet l'analyse capillaire permet de distinguer entre une consommation aigüe et une consommation chronique, d'établir un lien chronologique entre la consommation de drogue et les troubles psychiatriques [4,10-13].

L'expertise toxicologique à partir des cheveux est désormais reconnue dans plusieurs pays du monde, et présentant un outil de diagnostic incontournable [9].

Dans notre pratique quotidienne, nous avons constaté l'absence de l'utilisation des cheveux comme un prélèvement pour l'analyse de drogues dans les laboratoires de toxicologie en Algérie, cette dernière se limite toujours à un dépistage urinaire ou sanguin, en utilisant des techniques chromatographiques dans certains laboratoires ou en se limitant aux techniques immunologiques dans d'autres.

Le dépistage de drogue sur cheveux, serait-il d'un grand intérêt pour le diagnostic et le suivi des patients faisant usage de drogues ? Le dépistage complémentaire de drogues sur deux milieux biologiques différents (urine et cheveux) pourrait-il répondre aux besoins de cliniciens dans la prise en charge de ces derniers ?

Objectif principal

Évaluer l'intérêt de dépistage de drogues sur cheveux par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse dans le diagnostic et la prise en charge de personnes faisant usage de drogues.

Objectifs secondaires

1-Optimiser et valider des techniques de dépistage de drogues sur urines et cheveux par chromatographie.

2-Comparer les techniques immunologiques et chromatographiques utilisées pour l'analyse de drogues.

3-Comparer les résultats urinaires et capillaires des drogues

4-Étudier le profil des personnes faisant usage de drogues.

5-Déterminer les contextes d'utilisation et les facteurs de risque.

6-Étudier le lien entre la consommation de drogues et les effets psychiatriques.

Pour répondre à cette question de recherche et pour atteindre nos objectifs, nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive, transversale à visée analytique, passons par plusieurs étapes :

-La première est la collecte des échantillons d'urine et cheveux au niveau de deux services de l'EHS de psychiatrie Mahmoud BELAMRI-Constantine (service de psychiatrie adulte et service de pédopsychiatrie) et le centre de soins intermédiaires en addictologie relevant de L'EPSP Bachir MENTOURI Constantine, accompagnés de fiches de renseignements remplies par des médecins psychiatres des deux structures.

-La deuxième étape consiste à l'analyse immunochimique par automate VIVA E des drogues au niveau du laboratoire de toxicologie-CHU Constantine.

-La troisième étape est la mise au point et l'optimisation des techniques d'analyse de drogues urinaires par CPG-SM au niveau de la plateforme technologique de l'école nationale de polytechniques-Constantine, ensuite les échantillons donnant des résultats positifs avec le VIVA E sont analysés par le CPG-SM.

-La quatrième étape consiste à l'analyse des échantillons urinaires par technique immunochimique et des techniques chromatographiques, et l'analyse des échantillons de cheveux par les techniques chromatographiques, avec mise au point et validation d'une technique de dosage de la Prégabaline sur cheveux au niveau du laboratoire de toxicologie médico-légale du département de santé publique de l'université de Vérone.

-La dernière étape est le traitement de données obtenues en utilisant le SPSS.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I.
GENERALITES

I.1. Historique

L'histoire de la drogue se confond avec l'histoire de l'humanité, celle des relations ambiguës avec les objets environnants qui risquent d'obscurcir leur existence, celle de leurs connaissances et de leurs croyances.

Avant l'avènement de la chimie organique, qui permettait d'isoler les principes actifs, les gens utilisaient d'abord des remèdes naturels puis les cultivaient. Les médecines naturelles ont été utilisées très tôt non seulement dans les cérémonies et dans les guérisons religieuses, mais aussi dans les "festins" [14].

Chaque drogue a une histoire particulière, l'Alcool ; une substance obtenue en concentrations variables à partir de la fermentation naturelle du raisin et d'autres fruits, est utilisé depuis des milliers d'années. Il est associé aux rituels magiques et à la médecine empirique de l'époque. Le Chanvre a été utilisé pour la première fois vers 2700 av. J-C (avant Jésus-Christ), mentionné dans le Traité de médecine chinoise par l'empereur chinois Shennong. Le Chanvre, dont nous obtenons le Cannabis, est une plante connue depuis longtemps sur plusieurs continents, notamment en Asie, Afrique du Nord et l'Europe, où la culture a été encouragée au 17^{ème} siècle.

L'Opium était cultivé en Asie du Sud-est et en Europe depuis 3000ans, des textes anciens décrivent son usage pour soulager la douleur et la diarrhée et pour calmer les enfants qui pleurent trop.

La consommation traditionnelle de Coca (feuille à mâcher) par les peuples andins a fait ses preuves depuis des milliers d'années av. J-C. La Coca a toujours été considérée comme une plante sacrée et médicinale. Son usage a longtemps été réservé à la classe dirigeante, et le reste de la population ne peut l'utiliser que dans certains jours fériés.

Au cours des deux derniers siècles, surtout au cours des dernières décennies, le problème des drogues et de leur usage s'est rapidement développé.

Une grande partie des connaissances anciennes de l'homme sur les remèdes naturels a été perdue et abandonnée, d'abord à cause de la morale religieuse, puis médicale.

Influencé par l'émergence d'une société techno-industrielle et le développement ultérieur d'une société libérale et hyper consommatrice, le phénomène de la drogue et de l'addiction est aujourd'hui associé à des comportements spécifiques et renforcés sans précédent dans l'histoire de l'humanité.

Plus que jamais, les savoirs évoluent, les pratiques et les paradigmes changent. Au début du 21^e siècle, l'humanité vit également un moment sans précédent à cet égard.

C'est une "transition" vers un avenir qui a beaucoup de potentiel, tant en termes de risques que de nouveaux pouvoirs.

La société d'aujourd'hui est confrontée à des substances beaucoup plus actives et ciblées. Ces usages sont devenus monnaie courante, font partie de notre mode de vie, posent des problèmes de santé publique et constituent un enjeu de plus en plus important.

I.2. Définitions

En science, définir et nommer quelque chose lui permet d'exister. Sur le plan médical également, définir, décrire et nommer une pathologie permet son identification puis la détermination des modalités de traitement.

I.2.1. Drogue

« Un terme d'usage varié. En médecine, il fait référence à toute substance susceptible de prévenir ou de guérir une maladie ou d'améliorer le bien-être physique ou mental, dans l'usage courant, le terme se réfère souvent spécifiquement aux drogues psychoactives, dont l'usage non-médical s'ajoute à l'usage médical» [15].

I.2.2. Substance psychoactive

« Une substance psychoactive s'entend d'une substance qui, lorsqu'elle est ingérée ou administrée, altère les processus mentaux, comme les fonctions cognitives ou l'affect. Cette désignation de même que son équivalent de psychotrope sont les termes les plus neutres et descriptifs qui puissent s'appliquer à toute la catégorie des substances, licites ou non, qui présentent un intérêt pour les politiques de contrôle des drogues » [16].

Le terme « psychoactif » n'implique pas forcément une dépendance ; il est souvent omis dans le langage courant, par exemple quand il est fait référence à « l'utilisation de drogues » ou à « l'abus de substances » [17].

I.2.3. Toxicomanie

« Habitude de consommer de façon régulière et importante des substances susceptibles d'engendrer un état de dépendance psychique et/ou physique. La toxicomanie se manifeste par un besoin incoercible de consommer certaines substances (drogues), recherchées pour leurs effets euphorisants (Cannabis, Cocaïne, Opium), enivrants (Alcool, voir alcoolisme), excitants (Tabac, amphétamines) ou hallucinogènes (Mescaline).

Ainsi, la notion de toxicomanie ne se limite pas à l'usage de produits illicites, d'autres substances, légales et relativement bien intégrées socialement, peuvent, selon l'usage qui en est fait, engendrer, à l'instar des drogues, un état de dépendance.

Il en est ainsi du Tabac et de certains médicaments tels que les tranquillisants (anxiolytiques, hypnotiques) ou les stimulants (amphétamines) » [18].

I.2.4. Dépendance

La 10^{ème} Révision de la classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10) définit le syndrome de dépendance comme : « Un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance consiste en un désir (souvent puissant, parfois compulsif) de prendre une substance psychoactive » [1].

Le terme général de dépendance fait référence à la fois aux composantes physiques et psychologiques.

- La dépendance psychique désigne des symptômes psychologiques (caractérisés par une préoccupation émotionnelle et mentale des effets ou des besoins impérieux de la substance). La conséquence de la dépendance psychologique est la nécessité de prendre des psychotropes de façon continue ou régulière par tous les moyens nécessaires pour retrouver leurs effets psychologiques. Les envies compulsives sont des obsessions inévitables qui submergent et perturbent la psyché du consommateur, affectant l'humeur et modifiant le comportement.
- La dépendance physique est un état résultant de l'usage répété et excessif de psychotropes, dans lequel l'organisme s'est adapté à leur présence constante à certaines concentrations. Ce niveau lorsqu'il est inférieur à un certain seuil, il se produit un dysfonctionnement du système nerveux qui provoque un ensemble de signes et de symptômes appelés sevrage (abstinence, privation). Le type, la gravité, le début et la durée de sevrage dépendent du psychotrope utilisé, de la dose prise, de la fréquence et de la durée d'utilisation, ainsi que de facteurs biologiques et socioculturels individuels [19].

I.2.5. Tolérance

La tolérance se définit comme étant « Une diminution de la réponse à une dose de substance qui se produit avec l'utilisation continue, des doses plus élevées de cette substance sont nécessaires pour obtenir les effets initialement produits par des doses plus faibles » [15].

I.2.6. Sevrage

« Un groupe de symptômes dont le regroupement et le degré de gravité varient et qui surviennent lors de l'arrêt ou de la réduction de l'utilisation d'une substance psychoactive consommée de façon répétée, généralement pendant une période prolongée et/ou à fortes doses. Le syndrome peut être accompagné de signes de perturbation physiologique » [15].

I.2.7. Abus

Dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV), l'abus de substances psychoactives est défini comme « un mode d'utilisation inadéquat caractérisé par une utilisation continue par un sujet qui a conscience de souffrir d'un problème persistant ou récurrent d'ordre social, professionnel, psychologique ou physique, causé ou exacerbé par une utilisation, qui peut être récurrente, dans des conditions présentant un danger physique » [20].

Il n'est pas utilisé dans la CIM-10, en raison de son ambiguïté ; les notions d'utilisation nocive pour la santé et d'utilisation dangereuse sont équivalentes à l'OMS, bien qu'elles ne se réfèrent généralement qu'aux seuls effets sur la santé et non aux conséquences sociales. Dans d'autres contextes, le mot « abus » a été utilisé pour désigner des utilisations non-médicales ou non autorisées, quelles qu'en soient les conséquences. En 1969, le Comité d'experts de l'OMS sur la pharmacodépendance a défini l'abus de drogues comme « l'usage excessif persistant ou sporadique d'un médicament non-conforme ou ne correspondant pas à une pratique médicale acceptable » [21].

I.2.8. Addiction

C'est une maladie chronique qui appartient au champ des troubles psychiatriques. Celle-ci se caractérise par la dérégulation du système de contrôle de l'utilisation des substances.

Aujourd'hui, il est proposé d'y associer les comportements gratifiants tels que les jeux d'argent et le jeu sur Internet, l'activité physique ainsi que l'alimentation. On parle donc d'addiction avec ou sans substances [17, 22].

L'addiction se caractérise par : l'incapacité répétée à contrôler un comportement visant à produire du plaisir ou à lutter contre l'inconfort interne et la poursuite d'un tel comportement malgré ses conséquences négatives.

Le DSM-V (la cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) proposait une approche dimensionnelle « un sujet présente une addiction plus ou moins sévère, selon le nombre de symptômes présentés dans une liste de 11 items regroupant abus et dépendance » (Tableau1).

Cette nouvelle approche, dimensionnelle, permet de justifier les bénéfices d'interventions et de programmes de traitements progressifs, allant de simples interventions courtes à une prise en charge médicale et psychosociale globale. Elle justifie également des stratégies de traitement allant de la simple réduction de la consommation à l'abstinence [23].

Tableau 1. Critères diagnostiques du DSM V comparés à ceux du DSM IV [23].

Critères diagnostiques	DSM IV		DSM V
	Abus (présence d'au moins un critère)	Dépendance (présence d'au moins trois critères)	Troubles de l'usage (présence : 2/3 critères (trouble léger), 4/5 critères (Trouble modéré), 6 critères ou plus (trouble sévère)
1-Consommation prolongée plus importante que prévue		X	X
2-Désir persistant et efforts infructueux pour réduire ou arrêter la consommation		X	X
3-Temps considérable consacré à chercher la substance		X	X
4-Craving			X
5-Problèmes sociaux	X		X
6-Consommations malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux persistants	X		X
7-Nombreuses activités, familiales, sociales, professionnelles abandonnées ou réduites		X	X
8-Consommation dans les situations à risque (exemple : conduite de voiture)	X		X
9-Consommation poursuivie malgré la connaissance des problèmes physiques ou physiologiques persistants		X	X
10-Tolérance		X	X
11-Syndrome de sevrage		X	X

L'évolution de la conception des addictions entre le DSM-IV et le DSM-V se trouve bien résumée dans la figure 1, on note un passage d'une classification en catégories d'usage (abus DSM-IV/usage nocif CIM-10 et dépendance/DSM-IV et CIM-10) à une classification par gravité progressive correspondant à une addiction allant de modérée à sévère [23].

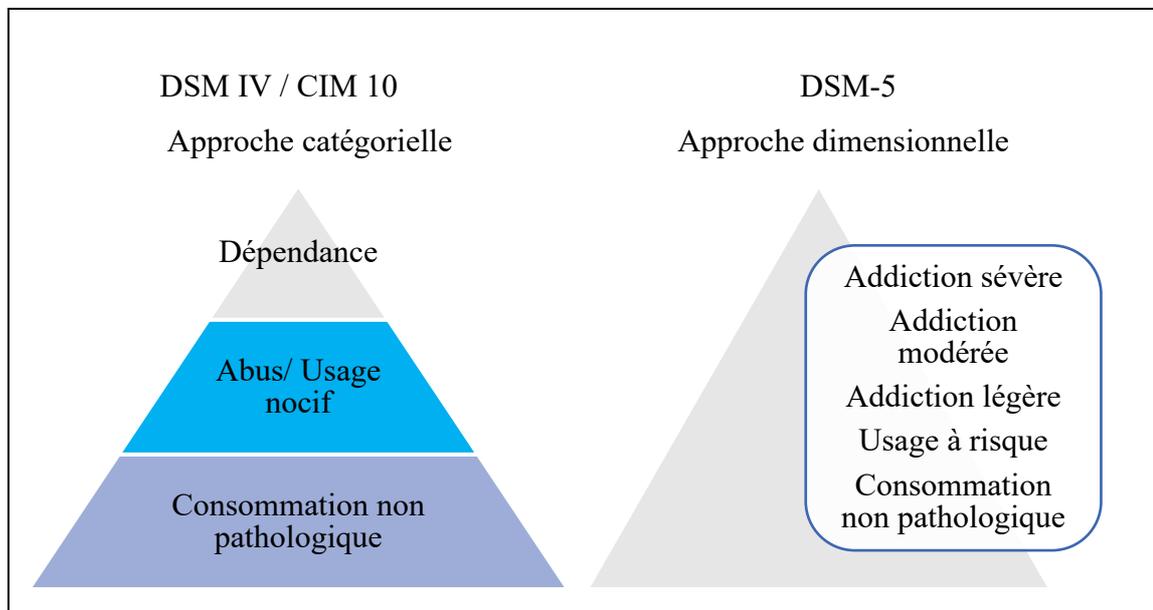


Figure 1. Approche catégorielle et dimensionnelle de l'addiction entre le DSM-IV et le DSM-V [23].

I.2.9. Troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives

Le DSM V combine les anciens diagnostics d'abus de substance et de dépendance du DSM IV en un seul nouveau diagnostic de trouble d'utilisation de substance.

Il s'agit d'une version abrégée de la terminologie utilisée par la CIM-10, à savoir « troubles mentaux et troubles du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives ». Cela comprend l'intoxication aiguë, l'usage nocif, le syndrome de dépendance, le syndrome de sevrage, le syndrome de sevrage avec delirium, les troubles psychotiques et l'amnésie. Ces troubles peuvent également être regroupés par substance, comme les troubles liés à la consommation d'Alcool, à l'utilisation de Cannabis ou à l'utilisation de stimulants. Les troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives sont définis comme étant cliniquement significatifs ; le terme « problèmes liés à l'utilisation de substances psychoactives » est plus général et fait référence à des conditions et à des événements qui peuvent ne pas avoir de signification clinique [24].

I.3. Données mondiales et locales sur le marché des drogues

I.3.1. Au niveau mondial

Selon le rapport mondial 2020 sur les drogues et la toxicomanie environ 269 millions de personnes ont consommé les drogues en 2018 au niveau mondial, notons une augmentation du pourcentage de consommation par 30% par rapport à 2009, alors que 35 millions de personnes souffrent de troubles liés à l'usage de drogues [25].

Selon le rapport mondial 2022 sur les drogues et la toxicomanie, on estime que 284 millions de personnes dans le monde âgées de 15 à 64ans, dont la majorité était des hommes, avaient consommé de la drogue au cours de l'année 2020. Cela correspond à environ une personne sur dix-huit dans cette tranche d'âge, soit 5,6%, et c'est 26% de plus qu'en 2010, où il y avait environ 226 millions d'usagers de drogues et une prévalence de 5%, cette augmentation est en partie due à la croissance de la population mondiale [2].

La consommation de drogues est plus courante dans les pays développés que dans les pays en développement. Des drogues comme la Cocaïne sont encore plus fortement associées aux régions les plus riches du monde. De plus, dans le même pays, la consommation de drogue est plus fréquente parmi les couches les plus riches de la société. Cependant, les troubles liés à l'usage de drogues sont plus fréquents chez les personnes de statut socio-économique inférieur.

Environ 209 millions ont consommé le Cannabis en 2020 (Figure 2), ce qui en fait la drogue la plus utilisée au monde. Le Tramadol exacerbe la crise des opioïdes en Afrique de l'Ouest, centrale et du Nord et le Fentanyl en Amérique du Nord. Bien que ces régions aient peu de points communs en termes d'économie, de démographie ou de tendances générales en matière d'abus de drogues, elles partagent toutes deux une crise des opioïdes caractérisée par des substances facilement disponibles et bon marché. Le marché des stimulants est dominé par la Cocaïne et la Métamphétamine et la consommation de ces deux substances augmente sur leurs principaux marchés.

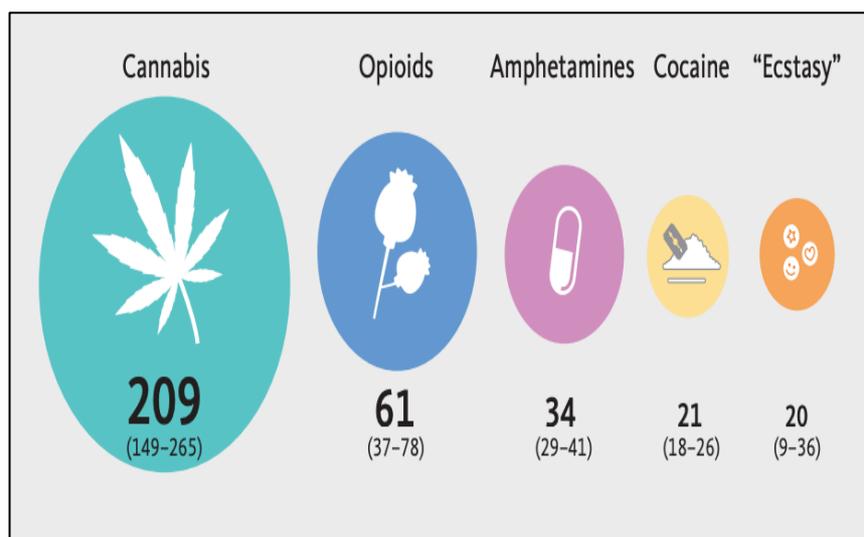


Figure 2. Estimation globale de nombre d’usagers de drogues en millions pour l’année 2020 [25].

La pandémie de COVID-19 (maladie à coronavirus 2019) a peut-être affecté les modes de consommation plus que le nombre de personnes consommant les drogues. L'ONU DC (office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime) a discuté pour la première fois l'impact du COVID-19 dans le Rapport mondial sur les drogues 2020 et a fourni un aperçu de l'impact de la première vague de la pandémie sur la consommation de drogues et les personnes qui en consomment dans le Rapport mondial sur les drogues 2022. Des études ont confirmé une augmentation générale de la consommation d'Alcool, de Tabac et de Cannabis, en particulier lors des premiers confinements. Alors que le nombre de personnes consommant du Cannabis est resté stable dans les pays où les données pour 2019 et 2020 sont disponibles (par exemple, l'Australie, le Canada, Chili et certains pays européens), les taux de consommation ont augmenté en raison de l'augmentation de la fréquence d'utilisation et des quantités utilisées [26, 27].

I.3.2. Au niveau national

Le bilan de lutte contre le commerce et l'usage illicite de stupéfiants et de substances psychotropes au cours des onze premiers mois de l'année 2022, se caractérise par la saisie de 55 650,109Kg de résine de Cannabis, 5 226,54g d'herbe de Cannabis, 5ml d'huile de Cannabis, 935,713g de graines de Cannabis, 54 165,478g de Cocaïne, 36,950g de Crack, 7 950,897g d'Héroïne, 126,3g de graines d'Opium, 10 379 704 comprimés de substances psychotropes de différentes marques et 306 flacons de solutions psychotropes [3].

De la comparaison avec les onze premiers mois de l'année 2021, on a une augmentation de : 5ml d'huile de Cannabis (+100%), 2 056 plantes de Cannabis (+479,25%), 54 165,478g de Cocaïne (+100%), 32,950g de Crack (+823,75%), 6 094,915g d'Héroïne (+328,39%), 108 plantes d'Opium (+130,12%), 5 342 232 comprimés de substances psychotropes (+106,05%), 72 flacons (+30,77%).

Les investigations menées dans ce cadre par les services concernés ont abouti à l'interpellation de 106 370 individus : 12 103 trafiquants, 49 143 usagers et 49 cultivateurs de Cannabis, 618 trafiquants et 381 usagers de Cocaïne, 13 trafiquants de Crack, 149 trafiquants et 149 usagers d'Héroïne, 4 cultivateurs d'Opium, 19 388 trafiquants et 24 373 usagers de substances psychotropes [3].

I.4. Classifications de drogues

I.4.1. Selon l'Office des Nations unies contre la drogue et le crime (ONU)

Les drogues placées sous contrôle international sont regroupées et inscrites à quatre tableaux en fonction du potentiel toxicomanogène, du risque d'abus et de l'utilité thérapeutique des substances concernées.

-Les stupéfiants placés sous contrôle en vertu de la Convention de 1961 sont inscrits aux tableaux I ou II, selon le rapport entre leur utilité thérapeutique et le risque d'abus. Les dispositions applicables aux stupéfiants du Tableau I correspondent au régime de base de la Convention de 1961, au tableau II sont inscrits les stupéfiants dont on considère qu'ils présentent un moindre risque d'abus et qui sont plus largement utilisés à des fins médicales. Aux tableaux III et IV figurent, respectivement, les préparations contenant des stupéfiants des tableaux I et II qui ont un usage médical légitime, et certains stupéfiants du tableau I dont on estime qu'ils ont des propriétés particulièrement dangereuses et une utilité thérapeutique plutôt limitée.

-Dans la Convention de 1971, les substances requérant des mesures de contrôle sont réparties dans quatre tableaux en fonction du rapport entre leur utilité thérapeutique et les risques de santé publique que pose leur abus, les tableaux sont établis selon une échelle mobile de ces deux variables : au tableau I, sont inscrites les substances présentant un important risque de santé publique et une faible utilité thérapeutique, auxquelles s'appliquent donc les mesures de contrôle les plus strictes, tandis qu'au tableau IV figurent les substances présentant, à l'inverse, un plus faible risque de santé publique et une plus grande utilité thérapeutique (tableau 2) [28].

Tableau 2. Classification selon l'ONU [28].

Convention unique de 1961 sur les stupéfiants			
Tableau I	Tableau II	Tableau III	Tableau IV
Substances fortement addictives et présentant un risque élevé d'abus (Ex. Cannabis, Opium, Héroïne, Méthadone, Cocaïne, feuille de Coca, Oxycodone).	Substances moins addictives et susceptibles d'abus que celles du Tableau I (Ex. Codéine, Dextropropoxyphène).	Préparations à faible taux de stupéfiants peu susceptibles d'abus et exemptes de la plupart des mesures de contrôle imposées aux drogues qu'elles contiennent (Ex. <2,5% de Codéine, <0,1% de Cocaïne).	Certaines drogues figurant aussi au Tableau I, aux propriétés particulièrement dangereuses et sans valeur thérapeutique notable (Ex. Cannabis et Héroïne).
Convention de 1971 sur les substances psychotropes			
Tableau I	Tableau II	Tableau III	Tableau IV
Drogues au potentiel d'abus élevé présentant un risque grave pour la santé publique et à faible valeur thérapeutique (Ex. Cathinones).	Drogues au potentiel d'abus présentant un risque grave pour la santé publique et à valeur thérapeutique faible à moyenne (Ex. Amphétamines).	Drogues au potentiel d'abus présentant un risque grave pour la santé publique, mais à valeur thérapeutique moyenne à grande (Ex. Barbituriques).	Drogues au potentiel d'abus présentant un risque faible pour la santé publique, mais à valeur thérapeutique faible à grande (Ex. Diazépam).
Convention de 1988 contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes			
Tableau I		Tableau II	
Précurseurs de substances psychotropes telles que l'Ephédrine, le Pépironal, le Safrole, l'Acide phénylacétique, l'Acide lysergique et quelques réactifs essentiels comme l'Anhydride acétique qui sert à transformer la Morphine en Héroïne ainsi que le permanganate de potassium utilisé pour l'extraction de la Cocaïne.		Ample gamme de réactifs et de solvants pouvant servir à la production illicite de stupéfiants et de substances psychotropes, mais d'usage industriel très commun, comme l'Acétone, l'Éther éthylique et le Toluène.	

I.4.2. Selon les effets cliniques et expérimentaux

La classification des substances psychoactives qui a été généralement adoptée est celle de J. Delay et P. Deniker. Elle est fondée sur les effets dominants au point de vue clinique et expérimental, et distingue quatre principaux groupes d'agents (tableau 3). Il est à noter que cette classification pharmaco-clinique, proposée par ces deux psychiatres français, au milieu du XXe siècle, reste encore la plus pertinente et la plus compréhensible, cette classification a été reprise par plusieurs auteurs notamment Pellicier et Thuillier en 1991, récemment une 4^{ème} classe a été rajouté par plusieurs auteurs ; les thymorégulateurs dont le chef de file est représenté par les sels de lithium [29].

Tableau 3. Principales classes et sous classes des substances psychoactives selon Delay et Deniker.

Classes	Effets sur le SNC	Sous classes	Exemples de substances psychoactives
Psycholeptiques	Diminution de l'activité du cerveau	-Nooleptiques -Thymoleptiques -Régulateurs de l'humeur -Psycholeptiques divers	-Hypnotiques barbituriques. -Neuroleptiques -Sels de Lithium -Tranquillisants (anxiolytiques)
Psychoanaleptiques	Accélération de l'activité du SNC	-Nooanaleptiques -Thymoanaleptiques -Stimulants	-Amphétamines -Antidépresseurs -Khat et Caféine
Psychodysleptiques	Perturbation de l'activité du cerveau essentiellement sur les fonctions perceptives.	-Hallucinogènes -Stupéfiants	-Mescaline, LSD -Morphine et héroïne

I.5. Neurobiologie de l'addiction

L'addiction est un dysfonctionnement cérébral causé par l'usage de substances psychoactives. Ces substances modifient la perception, les émotions et la motivation normales du cerveau. Cependant, comme pour le dysfonctionnement de tout organe ou appareil particulier, il faut d'abord connaître son fonctionnement normal afin de comprendre son dysfonctionnement [23].

Dans le passé, la dépendance n'était pas considérée comme un dysfonctionnement du cerveau, mais avec les progrès récents des neurosciences, il est clair qu'elle est comme toute autre maladie neurologique ou psychiatrique un dysfonctionnement cérébral. Les nouvelles technologies ont permis de visualiser et de mesurer les fluctuations de l'activité cérébrale depuis le niveau moléculaire et cellulaire jusqu'aux variations complexes des processus cognitifs observées avec l'utilisation occasionnelle ou à long terme de substances psychoactives.

Le cerveau est un organe bien organisé dans lequel différentes régions ont des fonctions spécifiques ; une région du cerveau appelée le cerveau postérieur contient des structures importantes pour le maintien de la vie, telles que les centres qui contrôlent la respiration et la vitalité, le mésencéphale est une région qui contient de nombreuses zones importantes pour la dépendance aux substances psychoactives, car elles sont impliquées dans la motivation et l'apprentissage à partir de stimuli environnementaux de base, ainsi que dans le renforcement des comportements agréables et nécessaires dans la vie, comme manger et boire, le cerveau antérieur est plus complexe et chez l'homme, le cortex préfrontal est très développé, lui donnant accès à la pensée abstraite, aux prédictions et à l'intégration des idées et de la mémoire.

L'imagerie cérébrale montre que certaines régions du cerveau antérieur sont activées par des stimuli qui provoquent des envies compulsives chez les personnes faisant usage de drogues, et que d'autres régions semblent fonctionner anormalement dans l'usage aigu ou chronique de drogues et la toxicomanie [23].

Les cellules cérébrales ou les neurones communiquent entre eux par l'intermédiaire de transmetteurs chimiques libérés au niveau des synapses (Figure 3). Lorsqu'un neurone est excité, le corps cellulaire envoie un signal électrique le long d'une extension appelée axone, qui peut être court pour atteindre les neurones voisins ou très longs pour atteindre d'autres zones du cerveau. À la fin de l'axone, se trouve un bouton terminal. Pour qu'un message atteigne le neurone suivant à partir d'un axone terminal, il doit traverser un espace appelé synapse ou fente synaptique.

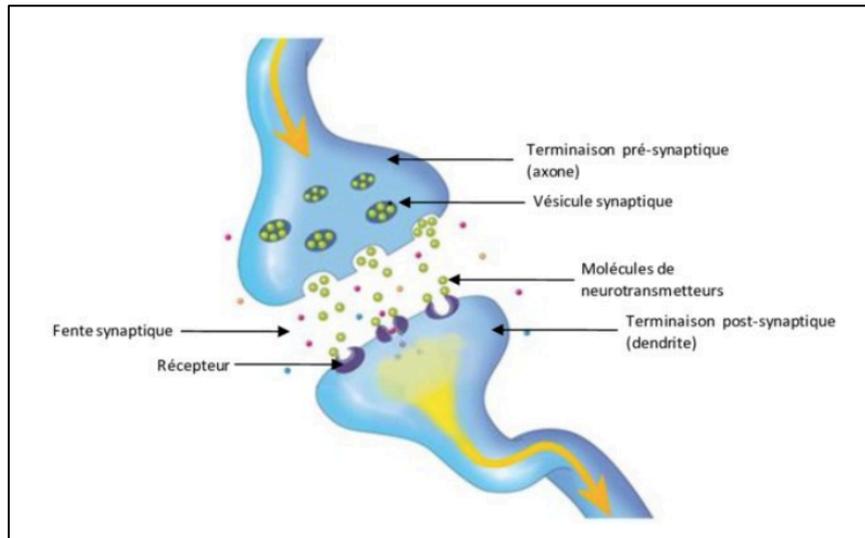


Figure 3. Schéma d'une synapse chimique entre deux neurones [30].

Les messagers chimiques sont libérés par le neurone présynaptique qui envoie le message au neurone postsynaptique qui les reçoit. Ces produits chimiques ou neurotransmetteurs ont des structures et des fonctions spécifiques, et la nature du neurotransmetteur libéré dépend du type de neurone. Les neurotransmetteurs les plus connus dans le métabolisme des substances psychoactives sont la dopamine, la sérotonine, la noradrénaline, le GABA (acide gamma-aminobutyrique), le glutamate et les opioïdes endogènes [23].

Le cerveau contient des dizaines de messagers différents, chaque neurotransmetteur se lie à un récepteur spécifique, comme une clé et sa serrure.

La liaison d'un neurotransmetteur à son récepteur peut provoquer divers changements dans la membrane postsynaptique, ainsi les récepteurs sont nommés d'après le type de neurotransmetteur auquel ils se lient principalement, tels que les récepteurs à la dopamine ou dopaminergiques et les récepteurs à la sérotonine ou sérotoninergiques.

Les substances psychoactives ont la capacité d'imiter les effets des neurotransmetteurs naturels ou endogènes ou de perturber le fonctionnement normal du cerveau en inhibant la

fonction ou en modifiant le processus normal de stockage, de libération et d'élimination des neurotransmetteurs (Figure 4), un mécanisme d'action important des substances psychoactives consiste à empêcher la recapture du neurotransmetteur après sa libération de la terminaison présynaptique.

La recapture est le mécanisme normal par lequel la membrane présynaptique élimine un transmetteur de la fente synaptique, en la bloquant, les effets normaux du neurotransmetteur sont exacerbés.

Les substances psychoactives qui se lient aux récepteurs et améliorent leur fonction sont appelées agonistes, et celles qui se lient aux récepteurs pour empêcher leur fonctionnement normal sont appelées antagonistes.

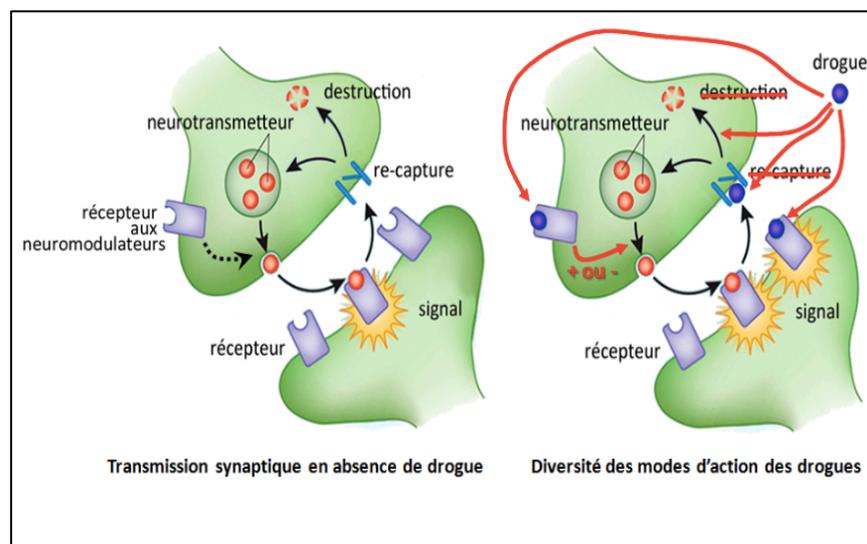


Figure 4. Principaux effets des drogues au niveau d'une synapse chimique [31].

Il existe des systèmes dans le cerveau qui ont évolué pour guider et diriger le comportement vers des stimuli importants pour la survie. Par exemple, les stimuli liés à l'alimentation, à l'eau et à la reproduction activent certaines voies cérébrales et renforcent les comportements qui conduisent à l'atteinte des objectifs correspondants.

Les substances psychoactives activent artificiellement les mêmes voies, mais très fortement, ce qui augmente la motivation à poursuivre un tel comportement. L'addiction, selon cette théorie, résulte donc d'une interaction complexe entre les effets physiologiques des substances sur les régions cérébrales associées à la motivation et à l'émotion d'une part, et « l'apprentissage » des relations entre les substances et les signaux qui leur sont associés [31].

I.5.1. Voie dopaminergique méso limbique

Bien que chaque famille de substances psychoactives possède son propre mécanisme original d'action pharmacologique, un grand nombre d'entre elles activent les circuits dopaminergiques mésolimbiques.

Le circuit dopaminergique mésolimbique est situé dans une région du cerveau appelée mésencéphale et est le plus fortement associé au risque de dépendance aux substances psychoactives.

Deux régions du cerveau sont particulièrement importantes dans l'addiction aux substances psychoactives : la zone tegmentale ventrale (VTA) et la région avec laquelle elle communique, le noyau accumbens, l'aire tegmentale ventrale est une région avec de nombreux neurones qui contiennent le neurotransmetteur dopamine.

Les corps cellulaires de ces neurones envoient des projections aux zones du cerveau associées à l'émotion, à la pensée et à la mémoire, et prédisent et exécutent le comportement. Le noyau accumbens est une région cérébrale très importante impliquée dans la motivation, l'apprentissage et la communication de la valeur motivationnelle des stimuli.

Les substances psychoactives augmentent la libération de dopamine dans le noyau accumbens, ce qui serait un important facteur de renforcement [23].

I.5.2. Motivation et incitation

Les notions de motivation et d'incitation sont importantes du point de vue de l'addiction aux substances psychoactives.

Il a été montré que la voie dopaminergique mésolimbique du cerveau est étroitement liée aux processus motivationnels : le cerveau accorde une importance particulière aux stimulus considérés comme importants pour la survie.

La motivation est la mobilisation des ressources attentionnelles et comportementales disponibles avec des stimulus en fonction des conséquences prévues de ces derniers.

Les incitations sont des stimulus qui suscitent une réponse correspondant aux conséquences prévues, par exemple, lorsqu'une personne n'a pas faim, les stimulus visuels et olfactifs associés à la nourriture (stimulation) ont peu d'effet sur son comportement ou son attention (motivation).

Cependant, lorsqu'une personne a faim, la vue ou l'odeur de la nourriture peut l'inciter à prêter plus d'attention aux stimulus et à agir pour obtenir la nourriture.

Si une personne a faim et n'a aucun moyen d'obtenir de la nourriture, elle peut même voler ou commettre un crime pour l'obtenir, ceux-ci sont appelés systèmes de récompense

motivationnelle, où la réponse est basée à la fois sur la valeur motivationnelle du stimulus et sur la motivation à recevoir ce stimulus [31].

I.6. Drogues et addiction : données essentielles

Lorsqu'on étudie la toxicocinétique, il est possible de choisir les molécules à chercher pour l'analyse des drogues, ainsi que le milieu biologique le plus adapté, alors que comprendre le mécanisme d'action est nécessaire pour trouver les meilleurs outils de traitement et de prévention. Dans ce chapitre, nous décrivons en détail le métabolisme et les mécanismes de certaines substances psychoactives parmi les plus consommées par la population algérienne.

I.6.1. Cannabis

Le Cannabis est la substance illicite la plus consommée dans le monde, son principal ingrédient psychoactif est le delta-9-tétrahydrocannabinol, appelé THC, le Cannabis se présente principalement sous la forme de marijuana ou de haschich, administré généralement par voie intra pulmonaire (fumé) ou orale (avalé) [32].

I.6.1.1. Toxicocinétique

L'absorption après inhalation est extrêmement rapide, avec une biodisponibilité comprise entre 18 et 50%.

Dans le secteur vasculaire, environ 90% du THC est plasmatique alors que la concentration dans les globules rouges est voisine de 10%, cela explique que les concentrations plasmatiques du THC sont environ le double de celles mesurées sur le sang total en raison de la faible pénétration du THC dans les hématies.

Dans le plasma, 95-99% du THC est lié aux protéines, essentiellement des lipoprotéines et une faible proportion à l'albumine, compte tenu de la forte liaison protéique qui limite la biodisponibilité initiale, le volume de distribution précoce est faible pour une substance lipophile, de l'ordre de 2,5 à 3,0L/kg, la lipophilie du THC et sa forte fixation tissulaire en particulier dans les graisses sont responsables de la modification de son profil de distribution au cours du temps.

Le THC pénètre rapidement dans les tissus richement vascularisés : cerveau, foie, cœur, tissus gras, poumon, jéjunum, rein, rate, sein, placenta, cortex rénal, muscle, aboutissant à une décroissance plasmatique rapide.

Le métabolisme des cannabinoïdes est extrêmement complexe, Le THC subit un hydroxylation microsomiale essentiellement hépatique par le cytochrome P450 qui conduit à la formation d'un métabolite actif majeur, le 11-hydroxy-delta-9-tétrahydrocannabinol

(11-OH-THC) dont la concentration sanguine est toujours inférieure à celle du THC lorsque le Cannabis est inhalé.

L'oxydation microsomiale hépatique par le cytochrome P450 de ce dernier produit le métabolite inactif acide, hydrosoluble qui commence à apparaître dans le sang dans les minutes suivant le début de l'inhalation et qui est éliminé dans les urines sous forme de glucuronide : le 11-nor-9 carboxy-delta 9-THC-COOH (THC-COOH) (Figure 5).

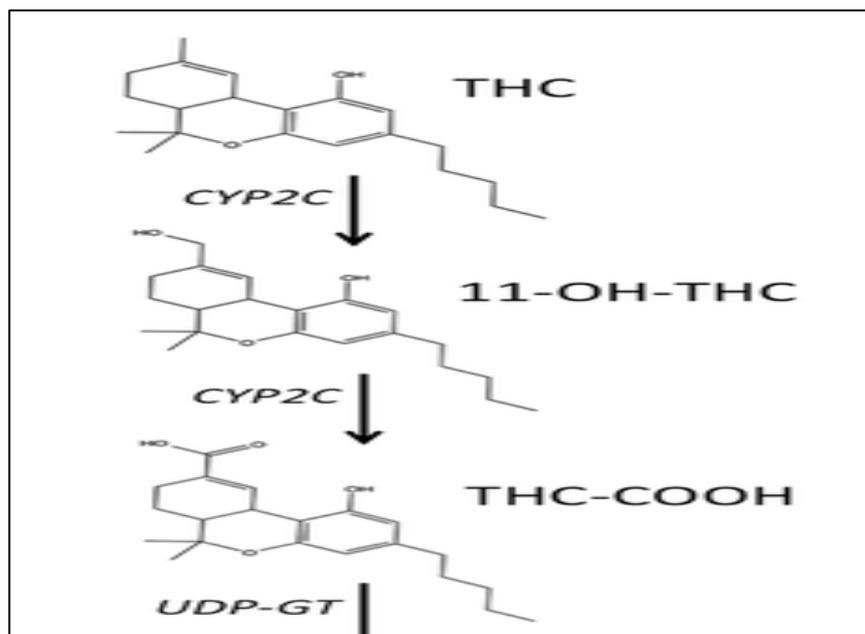


Figure 5. Métabolisme du THC [33].

L'élimination est essentiellement fécale (65-80%) et à un moindre degré urinaire (20-35%). La faible élimination rénale du THC s'explique par l'importante réabsorption tubulaire liée à sa grande lipophilie, l'élimination est retardée par un intense cycle entéro-hépatique des métabolites, le principal métabolite urinaire éliminé est le dérivé glucuroconjugué du THC-COOH à l'état de traces [32].

1.6.1.2. Mécanisme d'action

Le Cannabis agit à plusieurs niveaux du système nerveux, les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) sont exprimés dans certaines régions impliquées dans la nociception, ils sont souvent associés aux récepteurs opiacés dans ces mêmes régions, les CB1 sont également présents au niveau de la moelle épinière (Figure 6), ils ont pour fonction de moduler les informations nociceptives provenant des neurones périphériques, les récepteurs cannabinoïdes de type 2 (CB2) peuvent également jouer un rôle dans cette régulation.

Les CB2 se situent surtout sur les cellules de l'immunité (macrophages) et ont une action dans la régulation des réponses immunitaires [34].

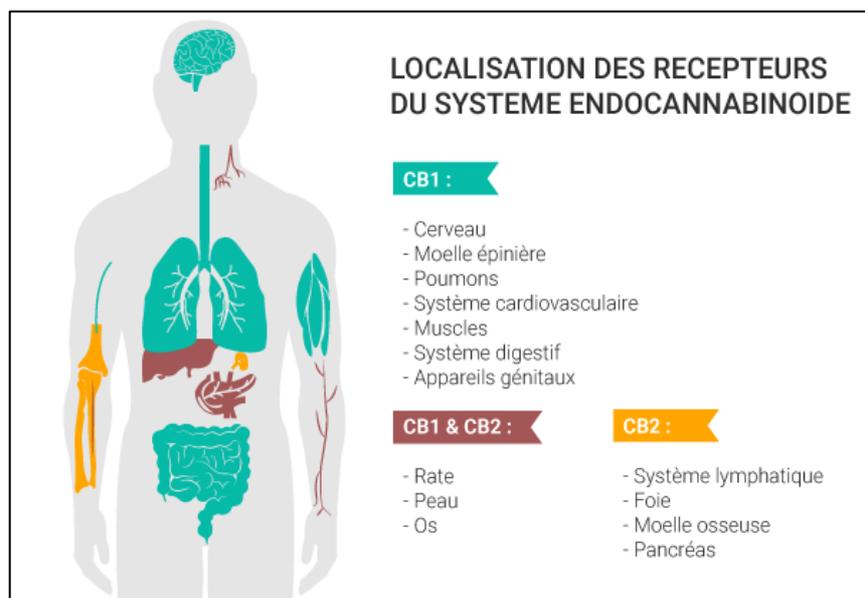


Figure 6. Localisation des récepteurs cannabinoïdes [35].

I.6.1.3. Effets recherchés

Les effets psychoactifs du Cannabis apparaissent dans les 30 minutes suivant l'inhalation de la fumée et disparaissent après deux à trois heures, plus rapidement chez les patients dépendants.

Les consommateurs de Cannabis cherchent à obtenir des sensations d'euphorie, de détente, de relaxation et à faciliter la socialisation, les effets varient en fonction de la dose, de l'expérience des consommateurs, de leur personnalité et du contexte émotionnel lors de la consommation, certains sujets peuvent ainsi rapporter des sensations de dysphorie, de ralentissement du temps et d'anxiété lors de la consommation [36].

I.6.1.4. Symptomatologie

A. Aigue

A.1. Effets centraux

Deux phases caractérisent les effets cérébraux du THC ; la première phase se caractérise par une euphorie et des symptômes associés (high), la deuxième phase se caractérise par un état dit de torpeur (ralentissement physique et mental) apparaissant graduellement quelque temps (en général une heure ou plus) après le début de la consommation (coming-down) [37].

Chez la plupart des usagers, durant l'une ou l'autre phase, on peut aussi observer la diminution de la mémoire à court et à moyen terme, la diminution de l'attention et de la concentration, l'affaiblissement des réflexes, le ralentissement du temps de réaction, la baisse de la capacité à accomplir des tâches complexes, les troubles de la coordination des

mouvements et la baisse de la capacité à conduire un véhicule moteur, aggravée par l'association de l'alcool. Ces effets sont fonction de la dose et peuvent durer de 5 à 12 heures et même plus.

A.2. Effets périphériques

Le Cannabis provoque généralement la rougeur des yeux, la sècheresse de la bouche, la broncho dilatation, la tachycardie, l'hypotension orthostatique et l'hypoglycémie.

A.3. Autres effets possibles

Chez les personnes sensibles ou lors de l'administration de fortes doses de THC, il peut aussi entraîner l'anxiété, la crise de panique, l'altération du jugement, la somnolence, la désorientation, la confusion, la dépersonnalisation, les hallucinations, le trouble paranoïde, la psychose aiguë (rare), l'altération des performances motrices, les vertiges, les convulsions, les nausées et les vomissements.

B. Chronique

B.1. Effets sur le système nerveux central

Bien que controversé, l'usage abusif prolongé de Cannabis peut parfois conduire à un syndrome « d'amotivation », caractérisé par l'apathie, la passivité, l'indifférence, la perte d'intérêt et d'ambition, le manque d'initiative et le piètre rendement dans les études et au travail, il peut s'accompagner de déficits de la mémoire, de l'attention et de la concentration [37].

Divers chercheurs se sont penchés sur la relation entre Cannabis et psychose, alors qu'il a été bien établi que le cannabis peut causer une psychose aiguë, son rôle dans l'étiologie, l'évolution et l'expression clinique des psychoses chroniques, telles que la schizophrénie, est moins clair, en effet, l'existence d'une psychose chronique induite par le Cannabis demeure controversée, particulièrement du fait de lacunes méthodologiques dans les études rapportées, l'évidence la plus convaincante que le Cannabis pouvait être un facteur de risque pour la psychose venait d'une étude suédoise effectuée sur une cohorte de 45 570 conscrits, elle rapportait que les usagers de Cannabis présentaient un risque de schizophrénie de 2,4 fois supérieur à celui des non-consommateurs et de 6 fois supérieur si les individus avaient pris du Cannabis plus de 50 fois [38].

B.2. Effets sur le système respiratoire

À poids égal, le Cannabis fumé fournit 50% plus de goudron qu'une marque populaire de Tabac fort. La technique d'inhalation du Cannabis, le fait que la fumée de Cannabis ne soit pas habituellement filtrée et les quantités plus grandes de benzopyrène et de benzantracène (deux agents cancérigènes) contenues dans le goudron expliquent pourquoi les fumeurs de

Cannabis risquent plus à la longue de souffrir de pharyngite, de rhinite, d'asthme, de bronchite, d'emphysème et de cancer du poumon, ainsi, une cigarette de marijuana peut théoriquement causer autant de problèmes pulmonaires que 4 à 10 cigarettes ordinaires [39].

B.3. Effets sur le système cardiovasculaire

Certains chercheurs font état d'artériopathies présentes chez des consommateurs réguliers de Cannabis âgés entre 18 et 40ans, une inflammation progressive des artères a aussi été associée à l'usage du Cannabis [40].

B.4. Effets néfastes de l'exposition pendant la grossesse

Bien que le THC traverse le placenta, des doses extrêmement élevées sont nécessaires pour produire des anomalies observables, néanmoins, dans certains cas, le Cannabis peut causer une toxicité fœtale caractérisée par une incidence plus élevée de morts fœtales précoces et de décès périnataux, de naissances prématurées, de diminution de poids, de malformations d'organes, de retard de croissance, de retard mental et de troubles de comportement de l'enfant à un âge plus avancé [41], par ailleurs, l'exposition prénatale à la marijuana peut affecter certains aspects du développement de l'enfant et de l'adolescent, notamment les fonctions cognitives[42, 43].

B.5.

Dépendance

La consommation régulière de Cannabis peut être considérée comme une conduite addictive. Il existe en effet un réel syndrome de dépendance avec perte de contrôle de la consommation. La fréquence des prises est un bon facteur prédictif de l'évolution vers une conduite addictive, toutefois, il est vrai que l'arrêt de la consommation chez des usagers réguliers peut provoquer des symptômes « de manque » tels que l'irritabilité, l'agressivité, l'anxiété, l'insomnie, des tremblements musculaires, ainsi que des changements du rythme cardiaque et de la pression sanguine ; symptômes apparaissant environ 10 heures après comme l'arrêt de la consommation et atteignant un pic de 48h après [44].

B.6. Tolérance

et

surdosage

Il existe peu de tolérance chez le consommateur épisodique de Cannabis, par contre, la tolérance est marquée si les doses et la fréquence d'administration sont élevées. Le Cannabis possède une marge de sécurité très importante, son indice thérapeutique de 40000 est le plus élevé parmi les psychotropes, et l'un des plus grands connus, il n'existe aucun cas rapporté de décès dû à un surdosage au Cannabis [45].

I.6.2. Prégabaline (Lyrica®)

Médicament utilisé dans le traitement des douleurs neuropathiques, de l'épilepsie et du trouble anxieux généralisé [46].

I.6.2.1. Toxicocinétique

Son absorption est rapide à jeun (pic plasmatique atteint dans l'heure), retardée après un repas, sa biodisponibilité dépasse les 90%, quelle que soit la posologie, l'état d'équilibre plasmatique est atteint en 24 à 48h après une prise biquotidienne.

La Prégabaline traverse la barrière hémato-méningée pour atteindre son récepteur central, son volume de distribution dépasse 0,6l/kg, elle ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Sa métabolisation hépatique est très faible, de l'ordre de 1%.

Elle est éliminée quasi exclusivement par voie rénale (98%) sous forme inchangée, sa demi-vie d'élimination est de 6h [47].

I.6.2.2. Mécanisme d'action

La Prégabaline est un analogue structurel du GABA, son mécanisme d'action au niveau du système nerveux central consiste en une puissante liaison à une protéine alpha2-delta des canaux calciques voltage-dépendant, il en résulte une réduction de la libération des neurotransmetteurs activateurs comme le glutamate et la noradrénaline.

Elle s'apparente, par sa structure, à la fois au GABA, neurotransmetteur inhibiteur présent à l'état naturel, et à la L-leucine, acide aminé endogène, toutefois, elle n'agit pas sur les récepteurs GABA-A et GABA-B, ni sur les récepteurs des benzodiazépines, elle ne perturbe pas non plus la dégradation du GABA et n'agit pas directement sur le captage de ce neurotransmetteur dans les tissus cérébraux.

La Prégabaline et la L-leucine se lient avec une grande affinité à la protéine alpha2-delta, protéine auxiliaire associée aux canaux calciques potentiel dépendants [46, 47].

I.6.2.3. Effets thérapeutiques

Traitement de la douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique, des lésions de la moelle épinière et à la névralgie post-zostérienne, traitement de la fibromyalgie, traitement d'appoint des crises partielles chez les adultes épileptiques [48].

I.6.2.4. Effets recherchés

Un usage détourné à la recherche d'une euphorie et une amélioration de la sociabilité, effets « Cannabis-like » et « zombie-like », d'un effet sédatif similaires aux Opiacés et aux Benzodiazépines, d'un effet psychédélique et entactogène semblables à l'Ecstasy, ces effets font de la Prégabaline un « psychotrope idéal » à usage récréatif [46].

I.6.2.5. Symptomatologie de l'intoxication

Une toxicité centrale avec des symptômes psychiatriques tels **qu'hallucinations**, confusion, dépression, psychoses, difficulté à la concentration, labilité émotionnelle, une atteinte du système nerveux avec ataxie, troubles de la mémoire, paresthésies. Une toxicité musculaire avec douleurs, crampes, contractions, arthralgies et rhabdomyolyse. Une toxicité cardiaque avec tachycardie, bloc auriculo-ventriculaire et arythmie [49].

I.6.2.6. Dépendance

La Prégabaline n'est pas connue pour être active sur des récepteurs associés aux risques de dépendance, sa prescription doit toutefois faire l'objet d'une évaluation rigoureuse par le médecin chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou des signes de mésusage (développement d'une tolérance, comportement de craving) [50].

I.6.2.7. Tolérance et surdosage

Le risque de développement d'une tolérance aux effets de la Prégabaline est considérable chez les consommateurs chroniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en cas de surdosage avec la Prégabaline sont : somnolence, état confusionnel et agitation [51].

I.6.3. Opiacés et Opioides

Le risque de toxicomanie iatrogène lors du traitement de la douleur par les analgésiques opioïdes et de détournement des opioïdes de substitution par les héroïnomanes représente une préoccupation des autorités sanitaires, imposant aux médecins prescripteurs une vigilance thérapeutique [52].

I.6.3.1. Récepteurs et ligands opiacés

Les récepteurs des opiacés sont des métabotropes à sept hélices transmembranaires couplés aux protéines G, leur activation conduit à une hyperpolarisation neuronale.

On dénombre trois familles de récepteurs opiacés, les récepteurs μ (mu), κ (kappa) et δ (delta) subdivisés en sous-types selon l'épissage alternatif des trois gènes codant les récepteurs μ , κ et δ , ils sont localisés dans diverses zones du système nerveux central.

Les récepteurs μ sont impliqués principalement dans l'analgésie centrale, l'euphorie avec sédation, la dépression respiratoire et le myosis.

Les récepteurs κ sont mis en cause dans l'analgésie spinale, la sédation sans euphorie et le myosis.

Les récepteurs δ interviendraient aussi dans l'analgésie spinale, les modifications du comportement et les effets cardiovasculaires.

Les ligands endogènes des récepteurs opioïdiques sont des peptides qui dérivent de peptides précurseurs par clivage enzymatique, les enképhalines, les endorphines et les dynorphines.

Les opiacés sont classés selon leur affinité pour les récepteurs endorphiniques en agonistes purs, les opiacés naturels et semi-synthétiques, tels que la Morphine, la Codéine et la Codéthylène, ou de synthèse, la Méthadone, la Péthidine, le Fentanyl et le Propoxyphène ; agonistes partiels partiellement antagonistes comme la Pentazocine et la Buprénorphine ; antagonistes des récepteurs μ et agonistes des récepteurs κ comme la Nalbuphine et la Nalorphine qui annulent les effets de la Morphine ou de l'Héroïne [52].

I.6.3.2. Agonistes naturels

A. Morphine

La Morphine est un agoniste opioïde pur des récepteurs opiacés μ , disponible sous forme à action brève et prolongée et a une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des douleurs intenses et/ou rebelles aux autres analgésiques [53].

Les abuseurs de sulfate de Morphine sont généralement des anciens héroïnomanes, plutôt marginalisés, se l'injectant en remplacement de l'Héroïne ou de la Buprénorphine détournée. Bien résorbée après administration orale, elle subit un métabolisme hépatique important, sa biodisponibilité orale est d'environ 25%, sa demi-vie est variable (2 à 6h), elle reste détectée 24 à 72h après la dernière prise.

B. Codéine ou méthylmorphine

La Codéine ou méthylmorphine est un alcaloïde de l'opium, elle possède une très faible affinité pour les récepteurs opioïdiques, indiquée comme antitussive, antidiarrhéique, anti bronchorrhéique et antalgique [54].

La Codéine est souvent le produit de choix des héroïnomanes pour une auto substitution le plus souvent occasionnelle.

Sa biodisponibilité après administration orale est d'environ 60%, le pic de concentration plasmatique intervient 1h après la prise, la demi-vie plasmatique est de 2 à 3h, 5 à 10% d'une dose de Codéine est métabolisée en Morphine, elle est détectée dans les urines de quelques heures à quelques jours après la dernière prise.

I.6.3.3. Agonistes synthétiques

A. Héroïne

La diacétylmorphine, un opiacé semi-synthétique, est obtenue par di acétylation de la Morphine, un des alcaloïdes de l'opium, utilisée sous forme de sel, en général le chlorhydrate

soluble dans l'eau et se prêtant à l'injection, elle peut être également préparée sous forme de base libre, une forme plus adaptée à sa consommation intra-pulmonaire [55].

L'Héroïne étant plus liposoluble que la Morphine, elle traverse plus rapidement la barrière hémato-encéphalique et agit plus rapidement, en elle-même, elle ne constitue pas un bon agoniste des récepteurs opioïdes, mais elle sert de précurseur pour d'autres opiacés (la Morphine et la 6-MonoAcétylMorphine ou 6-MAM) dont elle facilite la pénétration dans le cerveau par sa liposolubilité, l'augmentation rapide des concentrations de ces deux opiacés, particulièrement la 6-MAM, dans le tissu nerveux expliquerait l'effet plus intense et plus agréable de la diacétylmorphine par rapport à celui de la Morphine.

La diacétylmorphine exerce son effet en se liant aux récepteurs opioïdes, spécifiques aux morphiniques endogènes ou endorphines.

B. Fentanyl

Le Fentanyl est un morphinique, agoniste spécifique des récepteurs μ , ses effets analgésiques et dépresseurs respiratoires sont 80 à 100 fois plus puissants que ceux de la Morphine [56]. Ses indications sont l'anesthésie et le traitement de la douleur par des dispositifs transdermiques ou transmuqueux oraux.

Aux Etats-Unis, de nombreux cas de décès par overdose ont été publiés concernant des personnes faisant usage de drogues et des anesthésistes ou à la suite de détournement de la voie d'administration des patchs.

Très lipophile, il est rapidement absorbé par la muqueuse buccale et plus lentement par le tractus gastro-intestinal, le temps de demi-vie est d'environ 7h.

C. Tramadol

Le chlorhydrate du Tramadol a une affinité pour les récepteurs μ , il agit par un double mécanisme : morphino mimétique en stimulant les récepteurs μ et inhibiteur de la recapture de la sérotonine [57].

Il est commercialisé comme antalgique avec l'hypothèse d'un faible potentiel de dépendance, son pouvoir addictif est controversé, mais un nombre de cas croissant d'abus, de dépendance et de syndrome de sevrage est signalé à la Food and Drug Administration (FDA).

Sa résorption est rapide par voie orale, sa demi-vie plasmatique est de 5 à 7h, il est détecté dans les urines jusqu'à 48h après la dernière prise.

Métabolisé principalement en O-desméthyltramadol (métabolite actif).

I.6.3.4. Effets centraux aigus des opiacée

Les opiacés sont recherchés pour leurs effets centraux, un tableau d'ivresse opiacée avec une euphorie, habituellement intense et brève, le flash, suivi d'un profond sentiment de quiétude de plusieurs heures, puis d'une somnolence avec des variations de l'humeur, un engourdissement mental, une apathie et un ralentissement moteur.

Les opiacés altèrent la vigilance avec, en cas de surdosage, une dépression respiratoire, un coma hypoxémique, une encéphalopathie post anoxique, voire un décès [58].

I.6.3.5. Effets périphériques

Les opiacés possèdent de nombreux effets secondaires périphériques dont les plus fréquents sont les troubles digestifs : constipation, nausées, vomissements, on relève également des sueurs, une sécheresse buccale, une dysurie et une rétention urinaire en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale, des effets histamino libérateurs qui sont partiellement responsables de réactions comme une urticaire, érythème fugace, des hypotensions orthostatiques et des syncopes.

L'injection est responsable de complications infectieuses, abcès, adénites, foyers pulmonaires ou cérébraux, bactériémies et septicémies, mycoses oculaires liées aux mauvaises conditions d'asepsie et facilitée par une mauvaise solubilité du produit.

I.6.3.6. Dépendance

La morphine active le système de récompense mésolimbique issu de l'aire tegmentale ventrale (ATV) en se projetant vers le striatum ventral dans le noyau accumbens, la synapse dopaminergique y subit un afflux de dopamine au niveau des récepteurs dopaminergiques D2 postsynaptiques par un mécanisme indirect de réduction de l'inhibition des neurones Gabaergiques du tegmentum ventral [58].

La répétition des prises entraîne une désensibilisation des récepteurs avec une accoutumance et le besoin d'augmenter les doses. L'arrêt brutal de la consommation entraîne une hypodopaminergie qui pourrait sous-tendre le déficit motivationnel du post sevrage.

I.6.3.7. Syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage opiacé se caractérise par des symptômes inverses de ceux de l'ivresse avec larmoiement et rhinorrhée, sentiment de dysphorie, bâillements, nausées ou vomissements, douleurs musculaires, diarrhée, fièvre, irritabilité, besoin de consommer des morphiniques ou craving, associés à des signes d'hyperactivité du système nerveux autonome comme une tachycardie, un tremblement, des sueurs et une pilo érection [58].

I.6.4 Benzodiazépines

Les Benzodiazépines (BZD) sont une classe de composés organiques formés d'un cycle benzénique fusionné à un cycle diazépine formant une classe homogène de médicaments psychotropes, appelés : les anxiolytiques, la structure chimiques de ces derniers est proche (Figures 7,8,9,10) [59].

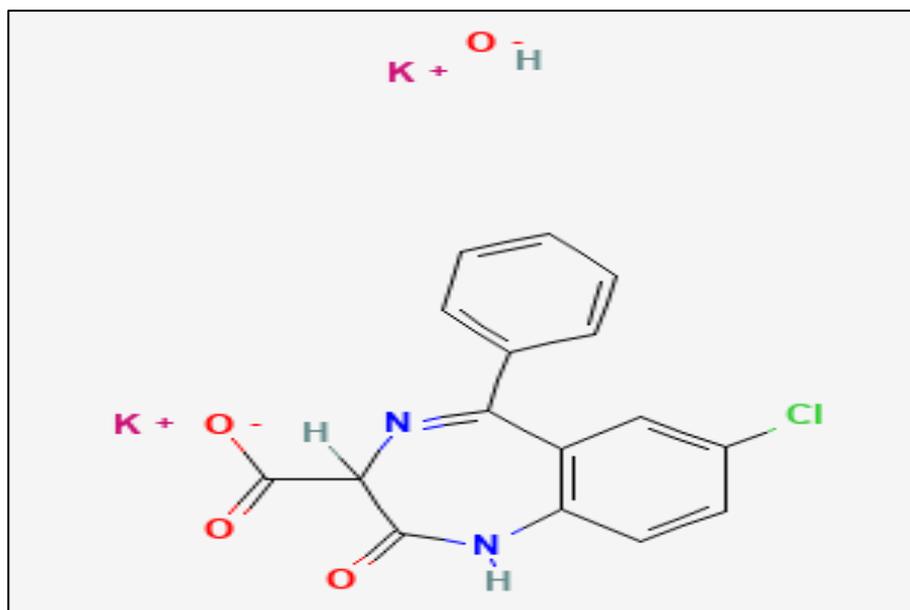


Figure 7. Structure de la Clorazébate dipotassique [60].

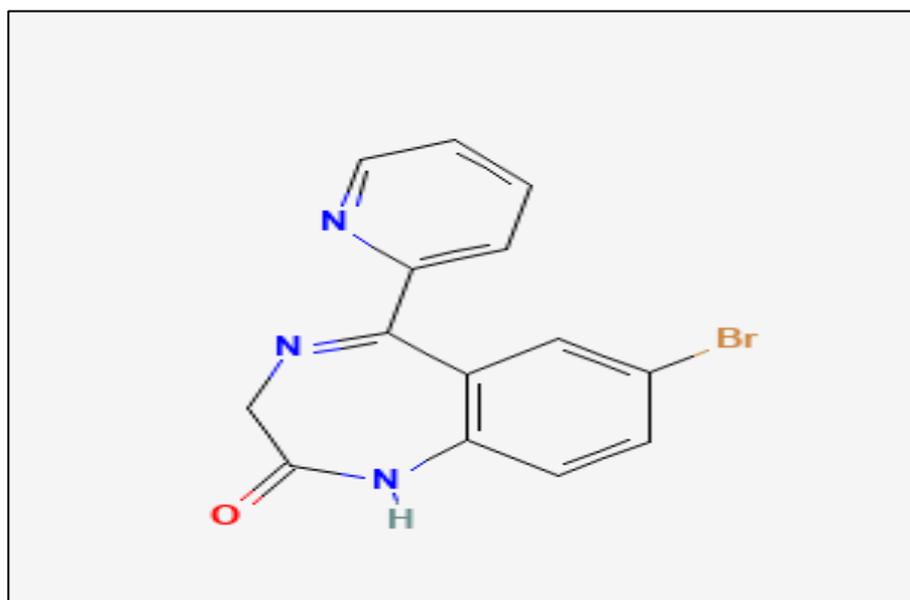


Figure 8. Structure du Bromazébam [61].

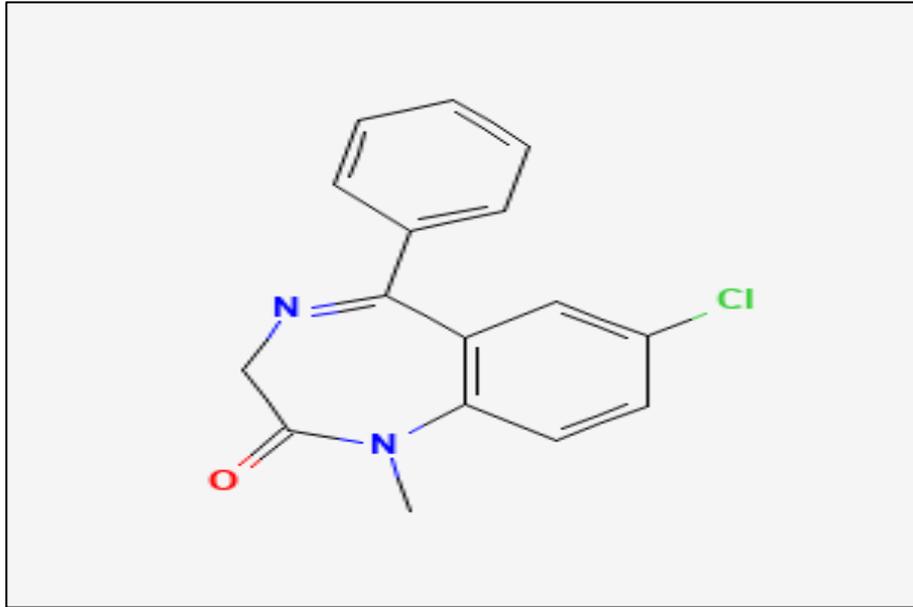


Figure 9. Structure chimique du Diazépam [62].

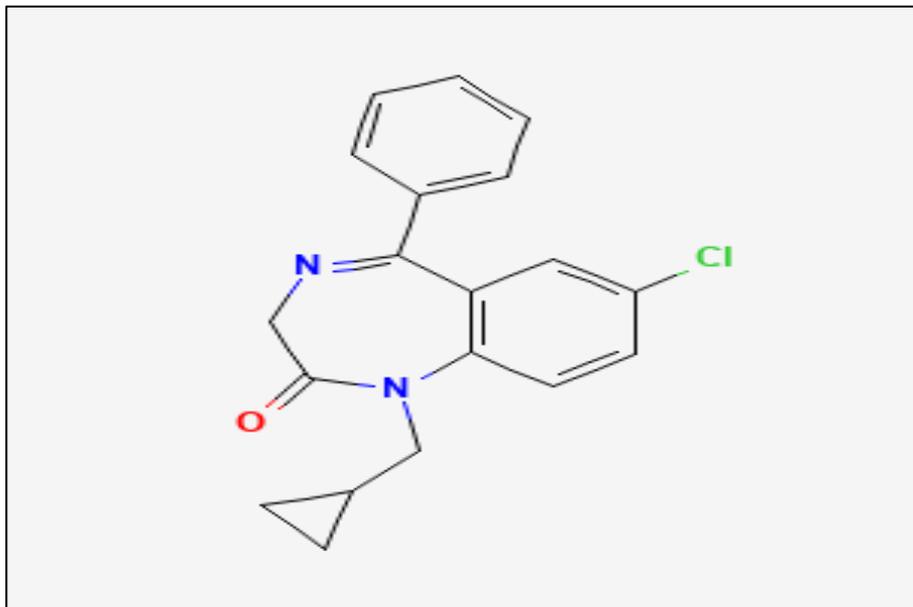


Figure 10. Structure chimique du Prazépam [63].

I.6.4.1. Toxicocinétique

Plus la vitesse et le degré d'absorption d'une BZD sont grands, plus la molécule a un pic plasmatique élevé, cela se traduit par des effets thérapeutiques rapides, mais aussi par des effets indésirables qui risquent d'être plus marqués, une plus grande rapidité d'absorption risque également de favoriser davantage une dépendance psychologique en raison d'un soulagement thérapeutique plus rapide. La grande affinité des BZD pour les lipides favorise non seulement leur distribution dans le cerveau mais également leur redistribution vers les tissus adipeux périphériques, cela se traduit par une chute des concentrations cérébrales et plasmatiques en dessous de la

concentration minimale effective, et la molécule cesse alors de produire son effet thérapeutique, la phase de redistribution dans les tissus adipeux périphériques à lieu d'autant plus vite que la BZD a une liposolubilité élevée.

Toutes les BZD sont hautement métabolisées par le système enzymatique hépatique, le foie doit préalablement les rendre hydrosolubles de manière à ce qu'elles puissent être éliminées avec l'urine, une partie des BZD est également excrétée sous forme de bile et peut alors être éliminée avec les selles ou encore être réabsorbée dans la circulation pour subir un second passage hépatique avant d'être excrétée dans l'urine.

L'élimination des BZD et de leurs dérivés par métabolisme hépatique et excrétion rénale se fait à un taux propre à chaque molécule. Ce taux, représenté par le temps de demi-vie d'élimination, sert à classer les BZD en molécules avec : une 1/2 vie courte : inférieure à 12h (Ex : Oxazépam, Témazépam), une 1/2 vie intermédiaire : entre 12 et 24h (Ex : Alprazolam, Bromazépam), une 1/2 vie longue : supérieure à 24h (Ex : Diazépam, Prazépam, Nitrazépam) (Tableau 4) [59].

Tableau 4. Classification des Benzodiazépines selon la demi-vie d'élimination [59].

Demi-vie courte (inférieure à 12h)		
Clotiazépam	Veratran®	5h
Témazépam	Normisan®	5 à 8h
Oxazépam	Seresta®	4 à 8h
Loprazolam	Havlane®	8h
Lormétazépam	Noctamid®	10h
Demi-vie intermédiaire (entre 12 et 24h)		
Alprazolam	Xanax®	12h
Lorazépam	Temesta®	12 à 20h
Estazolam	Nuctalon®	17h
Bromazépam	Lexomil®	20h
Clobazam	Urbanyl®	20h
Demi-vie longue (supérieure à 24h)		
Flunitrazépam	Rohypnol®	16 à 35h
Nitrazépam	Mogadon®	16 à 48h
Diazépam	Valium®	32 à 47h
Prazépam	Lysanxia®	30 à 150h
Loflazépatate	Victan®	77h
Clorazépatate dipotassique	Tranxène®	30 à 50h

I.6.4.2. Mécanisme d'action

Les BZD agissent au niveau des récepteurs GABA qui sont très répandus au niveau cérébral et la moelle épinière, leur rôle est de ralentir ou d'inhiber les transmissions neuronales au niveau des circuits cérébraux.

Il existe trois types de récepteurs GABA : les récepteurs GABA-A sont des canaux ioniques qui sont responsables de l'inhibition rapide, les récepteurs GABA-B sont des récepteurs métabotropes qui freinent le système de manière plus lente et plus durable, les récepteurs GABA-C sont nettement moins étudiés, on pense qu'ils sont des canaux ioniques.

Les benzodiazépines n'ont aucune action au niveau des GABA-B et des GABA-C.

Les récepteurs GABA-A sont composés de 5 sous-unités : deux α , deux β et une γ avec plusieurs isoformes, le site de liaison des BZD se situe dans une poche formée entre une sous-unité α et la sous-unité γ , les sous-unités α_2 sont impliquées dans leurs effets anxiolytique et myorelaxant ; les α_1 sont liées à la sédation, l'amnésie et l'addiction (Figure 11).

Les BZD agissent comme des modulateurs allostériques des récepteurs GABA-A, lorsqu'ils se lient à leur site spécifique, ils augmentent la probabilité que le canal ionique sera dans une position ouverte, la position ouverte augmente l'affinité du GABA pour son site de liaison, la liaison BZD ainsi que le GABA augmente le flux ionique du chlore à travers le canal ce qui est associé à une hyperpolarisation du neurone [62].

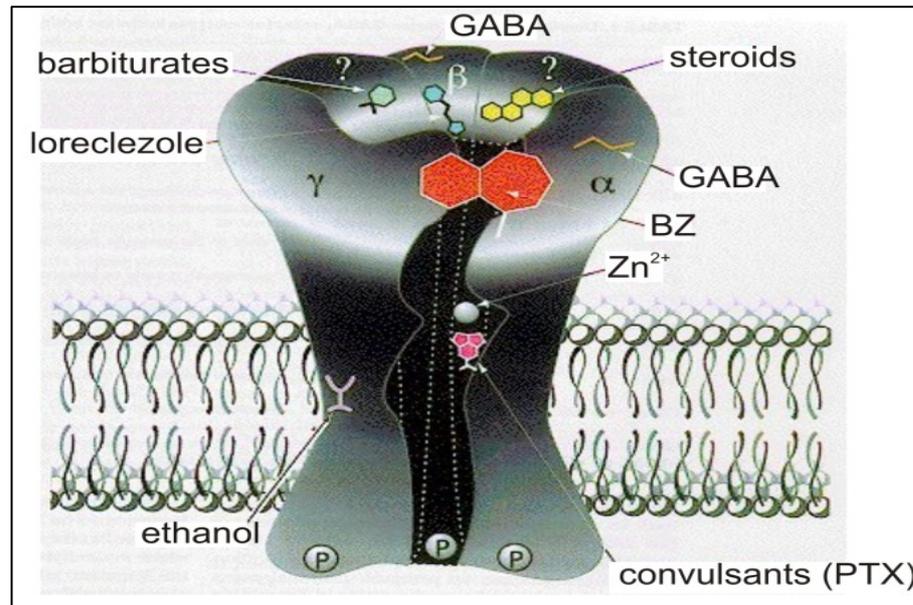


Figure 11. Représentation du récepteur GABA-A [65].

I.6.4.3. Effets recherchés

Les personnes faisant usage de drogues consomment les BZD pour leurs propres effets (sédatifs surtout) ; les substances les plus toxicomanogènes parmi les benzodiazépines sont celles présentant soit un profil sédatif marqué type Diazépam, soit afin d'accroître les effets d'une drogue primaire, soit pour soulager les premiers symptômes de manque d'autres drogues [66].

Une autre utilisation est la soumission chimique qui se définit comme l'administration de substances psychoactives à l'insu d'une personne, à des fins délictueuses (vol) ou criminelles (agression sexuelle), ces dernières sont connues comme les substances les plus fréquemment retrouvées dans les cas de soumission chimique, en particulier le Clonazépam, pour leurs effets amnésiants surtout [67].

I.6.4.4. Symptomatologie

A. Aigue

La phase initiale est caractérisée par des troubles de comportement, agitation, agressivité, ébriété voire des hallucinations, aggravation des effets sédatifs (sommolence, obnubilation

pouvant aller jusqu'au coma calme hypotonique), la dépression respiratoire franche induite par les BZD surtout d'action rapide, une hyperexcitabilité sinusale, hypotension surtout avec les BZD d'action rapide, le pronostic vital est favorable et rarement mortel [68, 69].

B. Chronique

Liée à l'accumulation des effets secondaires, on note surtout des troubles de la vigilance et altération des performances physiques, et plus particulièrement chez le sujet âgé une confusion mentale, une hypotonie musculaire, des troubles de la concentration et une amnésie antérograde [69].

I.6.4.5. Dépendance

Le danger lié à l'utilisation de BZD est l'induction d'un état de dépendance en cas de surconsommation prolongée, il s'agit avant tout d'un problème de dépendance psychologique, la dépendance physique est plus rare, en cas d'arrêt brutal du traitement, le sujet peut présenter des réactions d'angoisse intense, des crises convulsives, de la confusion mentale, des tremblements, une hyperesthésie avec intolérance majeure au bruit et même un délire et des hallucinations [70].

I.6.4.6. Tolérance et surdosage

L'activation prolongée des récepteurs GABA-A induit des modifications adaptatives de la fonction des récepteurs.

L'exposition chronique à différentes substances exogènes qui potentialisent les réponses GABA, comme les BZD, induit une tolérance à la plupart de leurs actions pharmacologiques par un processus considéré comme homéostatique, ce qui limite leur utilisation [71].

I.6.5. Ecstasy

La 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA), est la principale substance psychoactive de l'Ecstasy, et qui appartient à la grande famille des amphétamines.

I.6.5.1. Toxicocinétique

La MDMA est rapidement résorbée par voie orale, le pic plasmatique étant atteint en 2 à 4h. Les voies métaboliques de la MDMA sont nombreuses, utilisent les CYP1A2, 2D6 et 3A4 et conduisent à la formation de MDA (MDMA déméthylée), de dérivés hydroxylés et méthoxylés ainsi qu'à des sulfo et glucuronoconjugués (Figure 12).

La majeure partie de la dose de MDMA est éliminée dans les urines sous forme inchangée (65% en 3 jours), la N-déméthylation contribuant à l'élimination de la MDMA à hauteur de 7%, les demi-vies plasmatiques de la MDMA et de la MDA sont respectivement de 7 à 8h et de 10,5 à 12,5h, une consommation de MDMA est donc détectable pendant 48h dans l'urine [72].

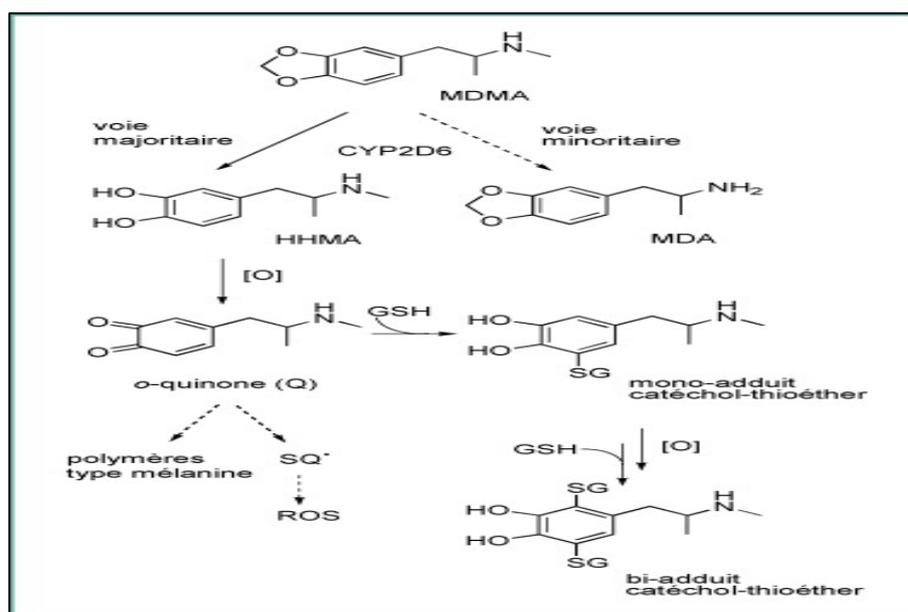


Figure 12. Chemins métaboliques de l'Ecstasy chez l'homme [73].

I.6.5.2. Mécanisme d'action

La MDMA n'agit pas en libérant directement les neurotransmetteurs (sérotonine, noradrénaline et dans une moindre mesure dopamine) mais plutôt en bloquant les transporteurs impliqués dans leur recapture, ceci induit une augmentation dans l'espace synaptique des concentrations de la sérotonine qui intervient dans de nombreuses fonctions physiologiques incluant le contrôle de l'appétit, du sommeil, du comportement sexuel, de la mémoire et de l'apprentissage, de la régulation de la température, de l'humeur et du comportement, des fonctions cardiovasculaires, de la contraction musculaire, de la régulation endocrine, la dopamine viendrait contribuer aux effets psychoactifs de la drogue tandis que les effets non psychiques seraient principalement rattachés à l'excès de noradrénaline [74, 75].

I.6.5.3. Effets recherchés

Ils sont nombreux, notamment l'euphorie, l'augmentation de la vigilance et des capacités de concentration, la diminution de la sensation de fatigue et du besoin de sommeil, la diminution de la sensation de faim, l'effet entactogène avec augmentation de la sociabilité et de la confiance en soi [76].

I.6.5.4. Symptomatologie

A. Aigue

Lors d'ingestion de doses élevées ou d'ingestion répétée de doses "usuelles", des symptômes d'intoxication peuvent se manifester, il s'agit le plus souvent de symptômes modérés tels que : agitation, hypertension, tachycardie, mydriase, trismus et diaphorèse.

Cependant, on a aussi rapporté quelques cas d'intoxication sévères qui semblent évoluer selon un modèle classique caractérisé par : hyperthermie, coagulation intravasculaire disséminée, rhabdomyolyse, arythmies, convulsions et insuffisance rénale aiguë [77].

Les complications de la toxicité de l'ecstasy, qui peuvent être fatales, comprennent plus des signes cliniques déjà cités, l'hypotension, le collapsus cardiovasculaire, l'œdème pulmonaire, l'infarctus cérébral, l'hémorragie cérébrale, l'hépatotoxicité, la thrombocytopénie et l'œdème cérébral.

Les nausées et les vomissements associés à des vertiges et d'importants maux de tête sont les signes d'un surdosage qui peut entraîner des troubles cardiaques, un coma voire le décès [78, 79].

B. Chronique

A.1. Effets psychopathologiques

Parmi les complications neuropsychiatriques observées avec la MDMA, on trouve des hallucinations et troubles paranoïaques, qui peuvent faire partie des effets aigus de la drogue, mais peuvent également persister plusieurs jours ou semaines après la consommation, ces troubles peuvent être associés à des phénomènes d'anxiété, voire de véritables attaques de panique et/ou des épisodes dépressifs, des cas de psychoses chroniques ont également été décrits chez les consommateurs réguliers d'ecstasy [79, 80].

A.2. Troubles cognitifs

Il existe des preuves tangibles que la MDMA provoque l'apparition de troubles cognitifs à long terme, la mémoire, aussi bien verbale que visuelle, semble particulièrement touchée, et les études indiquent que ces déficits sont d'autant plus prononcés que la consommation d'Ecstasy est importante [80, 81].

I.6.5.5. Dépendance

Chez l'homme, la MDMA semble être une drogue à faible potentiel toxicomanogène, mais, même s'il est rare, un risque de développement d'une dépendance psychique existe [76].

I.6.5.6. Tolérance

Lors de prises répétées, il est souvent décrit une diminution, voire une perte des effets entactogènes, ce phénomène de tolérance étant amplifié lors de consommations rapprochées dans le temps [77].

I.6.6. Cocaïne

La Cocaïne est un psychostimulant, alcaloïde dérivé de la feuille du cocaïer, elle existe sous différentes formes : le chlorhydrate de Cocaïne (poudre blanche), la Cocaïne base connue sous les terminologies free base (mélange de Cocaïne et d'ammoniaque) et Crack (mélange de Cocaïne et de bicarbonate de soude) [82].

I.6.6.1. Toxicocinétique

La cocaïne a une bonne absorption que ce soit par voie orale, nasale ou inhalée, par voie nasale, les taux plasmatiques sont détectables dès 15min, bien que l'absorption puisse être prolongée à cause de la vasoconstriction locale induite, par voie inhalée, la biodisponibilité est très variable, de 32 à 77%.

Le volume de distribution de la Cocaïne est estimé entre 1,96 et 2,7l/Kg. Le métabolisme de la Cocaïne, non totalement élucidé, passe par les estérases plasmatiques et hépatiques, pour donner les deux métabolites principaux : la Benzoylécgonine (BE) et l'ester méthylique de l'ecgonine (EME), ces deux métabolites sont hydrolysés par la suite en ecgonine.

L'excrétion est majoritairement rénale entre 9,5 et 20% sous forme inchangée, les demi-vies d'élimination varient entre 48 et 58,6min par voie orale, 73 et 90,5min par voie nasale, 30 et 50min par voie inhalée, 40,3 et 82,3min par voie IV [82].

I.6.6.2. Mécanisme d'action

La Cocaïne agit en empêchant la recapture des catécholamines endogènes, notamment la dopamine et la noradrénaline, ceci a pour effet d'augmenter la concentration synaptique de ces neurotransmetteurs, provoquant une stimulation du système nerveux sympathique accrue, en prise aiguë, mais entraîne également une déplétion en catécholamines lors d'addiction chronique.

La Cocaïne a une action directe sur les neurones dopaminergiques, via le transporteur neuronal de la dopamine DAT, ce transporteur joue un rôle capital dans la régulation de la transmission dopaminergique en assurant la recapture de ce neurotransmetteur dans la fente

synaptique, une augmentation rapide des taux dopaminergiques synaptiques est due à la capture rapide et à la forte affinité de la Cocaïne pour le DAT [83].

I.6.6.3. Effets recherchés

La Cocaïne est consommée, quelle que soit sa voie d'administration, pour ses effets psychostimulants et euphorisants, comme les amphétamines, elle augmente la vigilance, empêche le sommeil et gomme toute sensation de fatigue ou faim, les usagers de Cocaïne ont tendance à associer des produits calmants afin de balancer les effets : Alcool, BZD, voire opiacés [82, 83].

I.6.6.4. Symptomatologie

A. Aigue

La Cocaïne produit un bref rush de plaisir et une constellation d'effets stimulants ressemblant à un tableau clinique d'allure maniaque, il s'agit d'une sensation de bien-être, d'une augmentation de l'énergie, d'idées de grandeur, d'une tachypsychie, d'une désinhibition, d'une hyper vigilance, d'une augmentation de la concentration, d'une anorexie, d'un éveil sensoriel, d'une augmentation de l'intérêt et de l'excitation sexuelle et de troubles du sommeil, sur le plan neurologique, elle peut entraîner une mydriase, des céphalées, une anorexie, des convulsions voire un coma [84].

B. Chronique

Des effets toxiques graves sont observés chez les gros utilisateurs compulsifs de Cocaïne, une fibrose myocardique, une hypertrophie ventriculaire gauche et cardiomyopathie peuvent apparaître, rarement, les "reniflements" répétés entraînent une perforation du septum nasal due à une ischémie locale, une altération des capacités cognitives, dont une modification de l'attention et de la mémoire verbale, survient chez certains utilisateurs acharnés, les utilisateurs qui s'injectent de la Cocaïne sont soumis à des complications infectieuses typiques [84].

I.6.6.5. Dépendance

La dépendance à la Cocaïne peut s'installer rapidement, seulement après quelques consommations, elle ne dépend pas de la quantité ou de la qualité du produit, mais plutôt de l'état du consommateur, de son environnement et des effets qu'il ressent lorsqu'il consomme. Elle se traduit par une impulsion irrésistible de consommer à nouveau, appelée « craving ». Cet état est favorisé par la faible durée des effets de la Cocaïne et l'état dépressif qui suit les prises, cette étape est essentielle dans le processus de développement d'une dépendance à la cocaïne, la sensation ressentie par le consommateur est très désagréable, mais elle disparaît rapidement après la prise du produit [83, 85].

I.6.6.6. Tolérance et surdosage

Chez certaines personnes, l'usage régulier de Cocaïne peut entraîner une tolérance à ses effets euphoriques, ce qui signifie qu'elles devront prendre des doses de plus en plus fortes pour obtenir le même effet désiré, par ailleurs, les usagers réguliers pourraient également développer une plus grande sensibilité aux effets négatifs de la Cocaïne comme l'anxiété, la psychose (hallucinations, perte de contact avec la réalité) et des convulsions [85].

Un surdosage massif entraîne un syndrome de psychose aiguë (ressemblant à la schizophrénie), une hypertension, une hyperthermie, une rhabdomyolyse, une coagulopathie, une insuffisance rénale et des convulsions. Les patients qui inhalent de la Cocaïne peuvent développer un syndrome pulmonaire aigu (poumon du crack) avec de la fièvre, une hémoptysie et une hypoxie susceptibles d'évoluer vers une insuffisance respiratoire [84].

I.7. Réglementation

I.7.1. Internationale

La première réglementation internationale concernant les stupéfiants est la convention de l'opium, datant de 1912, plusieurs conventions internationales ont ensuite vu le jour, réglementant d'autres substances, jusqu'à la convention unique sur les stupéfiants convoquée par l'ONU, ratifiée le 30 mars 1961 au New York [28].

I.7.1.1. La Convention unique sur les stupéfiants de 1961 telle que modifiée par le Protocole de 1972

La Convention de 1961 a été conçue pour fusionner tous les traités multilatéraux existants dans le domaine des drogues, pour simplifier les mécanismes de contrôle et pour étendre le régime de contrôle en place à la culture des plantes servant de matières premières pour l'obtention de stupéfiants, elle avait pour objet, de veiller à ce que des quantités suffisantes de stupéfiants soient disponibles à des fins médicales et scientifiques, d'interdire toute consommation non médicale de ces drogues et d'en empêcher le détournement vers le marché illicite.

Le protocole de 1972 portant amendement de la convention unique sur les stupéfiants de 1961 appelait à redoubler d'efforts pour prévenir la production, le trafic et l'usage illicites de stupéfiants et pour offrir des services de traitement et de réadaptation aux personnes faisant usage de drogues.

I.7.1.2. La Convention de 1971 sur les substances psychotropes

Elle portait sur une série de substances plus hétérogène que la Convention de 1961 et prévoyait des modalités différentes d'inscription aux tableaux, comme dans la convention de 1961, les substances y étaient classées dans quatre tableaux, en fonction de l'usage thérapeutique qui pouvait en être fait et des risques d'abus qui y étaient liés ; cela étant, le "principe d'analogie" qui apparaissait à l'article 3 de la Convention de 1961 et selon lequel toute nouvelle substance "pouvant donner lieu à des abus analogues et produire des effets nocifs analogues" à ceux de substances déjà visées par la Convention était soumise au même degré de contrôle que ces dernières était absent de la Convention de 1971.

D'une manière générale, selon la Convention de 1961, les stupéfiants étaient considérés comme dangereux, tant que la preuve du contraire n'avait pas été apportée ; les substances psychotropes, elles, échappaient au contrôle tant que l'OMS n'avait pas signalé qu'il existait des raisons suffisantes de croire qu'elles risquaient de donner lieu à des abus ou qu'elles constituaient un problème de santé publique et un problème social justifiant qu'elles soient placées sous contrôle international.

Le régime des évaluations était exclu de la Convention de 1971, dans l'intérêt des États fabricants de produits pharmaceutiques, mais cette lacune et bien d'autres ont ensuite été comblées par des recommandations de l'Organe que le Conseil économique et social a fait siennes dans ses résolutions. Le rythme peu soutenu des adhésions explique que la convention de 1971 ne soit entrée en vigueur que presque six ans après son ouverture à la signature, alors que ce délai avait été de quatre ans pour la convention de 1961.

I.7.1.3. La Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988

La Convention de 1988 a été jugée nécessaire compte tenu de la progression de la criminalité transnationale organisée et du trafic de drogues, ainsi que des difficultés qu'il y avait à poursuivre des personnes impliquées dans des infractions liées aux drogues ou des opérations de blanchiment d'argent au niveau international, points que la convention de 1961 et la convention de 1971 ne traitaient pas en détail.

Les buts de la convention de 1988 étaient d'harmoniser la définition et la portée des infractions liées aux drogues à l'échelle mondiale, d'améliorer et de renforcer la coopération et la coordination internationales entre autorités compétentes, et de fournir à ces dernières les moyens juridiques de réprimer plus efficacement le trafic international de drogues. Comparée aux deux autres conventions, la Convention de 1988 est un instrument juridique plus pratique et concret, qui contient des recommandations précises sur le recours aux

techniques de détection et de répression, elle est entrée en vigueur moins de deux ans après son ouverture à la signature [28].

I.7.2. Nationale

L'Algérie a adhéré à la Convention unique sur les stupéfiants, ainsi qu'à son protocole de 1972, respectivement, en 1965 et en 2003.

L'Algérie a également adhéré à la Convention sur les substances psychotropes en 1978, ainsi qu'à la Convention des Nations unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes en 1995.

La lutte contre la production et le trafic de drogue, non seulement à l'échelle nationale, mais également par le biais de la coopération bilatérale et multilatérale, est inscrite dans le dispositif juridique international susmentionné.

La lutte contre ce phénomène s'articule autour des volets : prévention, traitement et répression, elle s'appuie sur un cadre législatif, à savoir la loi N° 23-05 (journal officiel N° 32, mai 2023) modifiant et complétant la loi N° 04-18 relative à la prévention et à la répression de l'usage ou du trafic illicite, toutes les plantes et les substances classées comme stupéfiants, psychotropes ou précurseurs sont répertoriées dans quatre tableaux selon leur danger et leur intérêt médical par l'arrêté ministériel du 28 février 2022, et un cadre institutionnel qui est l'Office National de Lutte Contre la Drogue et la Toxicomanie [86].

Concernant la prise en charge des personnes faisant usage de drogues et de l'addiction aux drogues, la promulgation de la loi 04-18 du 25/12/2004 a marqué un tournant décisif en matière de traitement des personnes en situation de dépendance vis-à-vis des substances psychoactives.

Les médicaments ayant des propriétés psychotropes à risque avéré d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné sont fixés par l'arrêté ministériel du 11 août 2021, parmi eux la Prégabaline, le Tramadol, la Buprénorphine, le Clonazépam, le Trihexyphénidyle, Clorazépate, Midazolam et Zolpidem [87].

CHAPITRE II.
APPROCHES
ANALYTIQUES

Le dépistage des drogues est une question importante en toxicologie clinique et médico-légale, des résultats positifs pouvant entraîner une condamnation, c'est pourquoi les méthodes analytiques doivent répondre à des normes strictes. Il est recommandé de pratiquer un test initial de détection par des techniques immunologiques, en cas de résultat positif, un test de confirmation doit se faire par une technique chromatographique [4].

II.1. Objectifs

L'analyse des liquides ou spécimens biologiques vise généralement deux catégories d'objectifs [88].

II.1.1. Screening Toxicologique dans les Procédures Pénales

Concernent la recherche de drogues placées sous contrôle dans des échantillons biologiques, un résultat d'analyse positif déclenche généralement l'ouverture d'une action judiciaire pouvant déboucher sur la condamnation du sujet [88, 89].

Cela englobe également des substances non-toxicomanogènes comme les neuroleptiques et les antidépresseurs.

II.1.2. Objectifs de diagnostic, de traitement et de réinsertion

L'analyse d'échantillons cliniques pour déterminer la cause d'une intoxication ou établir si le sujet s'est abstenu de prendre de la drogue pendant les quelques jours précédents, dans ce contexte, un résultat positif n'entraîne pas forcément l'ouverture d'une action judiciaire, mais peut servir d'indicateur fiable pour le traitement médical du sujet [89, 90].

II.2. Phase pré analytique

II.2.1. Formulaire de demande d'analyse

Les échantillons biologiques doivent être accompagnés d'un formulaire de demande d'analyse qui permet au laboratoire de contrôler l'identité du patient et de s'assurer que tous les échantillons prélevés lui sont bien parvenus.

Le formulaire doit indiquer, au minimum, l'identité du sujet, celle de la personne qui a surveillé le prélèvement et celle du responsable de l'expédition, le numéro de l'échantillon, la date et l'heure du prélèvement, ainsi que la température et le pH de l'échantillon frais.

Le formulaire peut également préciser la ou les drogues à rechercher dans l'échantillon.

Pour une bonne interprétation des résultats, il est souhaitable de fournir quelques éléments sur les antécédents, la fréquence de consommation ainsi que la date de dernière prise.

Une fois rempli, le formulaire doit être signé par une personne dûment habilitée [88].

II.2.2. Prélèvement

L'analyse de drogue peut se réaliser sur plusieurs types de prélèvement, le choix du prélèvement repose principalement sur les connaissances de la toxicocinétique et l'objectif de l'analyse ; la molécule parente étant davantage présente dans le sang, les cheveux ou la salive et les métabolites polaires dans l'urine [88].

II.2.2.1. Urine

C'est le milieu de prédilection pour les tests de dépistage de substances d'abus, il offre l'avantage de fournir un grand volume d'échantillon, ainsi que des quantités élevées d'analytes, en raison de l'effet concentrateur des reins.

Les substances contenues dans l'urine sont relativement stables lors de congélation, en outre, il existe beaucoup de données sur l'excrétion urinaire des substances ainsi que de directives sur les analyses, en raison des concentrations élevées, l'urine se prête facilement à l'analyse sur site, notamment dans les services d'urgence au moyen de divers systèmes d'analyse sur simples plaquettes qui fournissent très rapidement des résultats qualitatifs.

Les urines sont donc le liquide biologique de choix, de par sa pureté et sa simplicité, pour un dépistage rapide pour quelques familles de molécules [91].

Un problème important dans l'analyse des urines est représenté par les pratiques d'adultération, sous forme de masquage au moyen de substances rendant les tests négatifs comme les oxydants ou les positivant pour faire conclure à tort à une consommation illicite.

La falsification, la substitution et la dilution des échantillons d'urine sont des pratiques courantes, la compréhension des caractéristiques spécifiques d'un échantillon d'urine peut aider à identifier les résultats faussement négatifs, les échantillons d'urine vont du jaune pâle au clair selon la concentration, la première étape est donc de vérifier son apparence et sa couleur, il est possible aussi de déterminer si des substances comme de savon ont été ajoutées au prélèvement, en agitant ce dernier, une formation excessive de bulles qui durent longtemps peut indiquer une tentative d'adultération, il est possible aussi de vérifier la dilution de l'échantillon par un contrôle de la créatinine et de la gravité spécifique [86,90].

Il est recommandé d'envoyer des flacons hermétiquement fermés, scellés et étiquetés, il est important que le sujet assiste à l'opération et signe ou paraphe le sceau ou l'étiquette, cette dernière doit être collée sur le flacon contenant le spécimen et non sur le bouchon afin de prévenir toute substitution accidentelle ou intentionnelle du spécimen et/ou de l'identification [88].

II.2.2.2. Sang

C'est le milieu qui offre la meilleure corrélation entre les concentrations mesurées et les effets pharmacologiques.

Il s'agit en toxicologie médico-légale du milieu de référence, permet de déterminer la contemporanéité de l'influence d'une substance chez un individu au moment d'un fait, les concentrations y sont toutefois relativement faibles, en plus, l'analyse sanguine demande passablement de temps, en raison notamment de la nécessaire purification préalable de l'échantillon.

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.

Finalement, la demi-vie sanguine des substances est relativement courte [92, 93].

A. Sang cardiaque

Il présente l'avantage de pouvoir être aisément prélevé, en quantité importante, et apporte la quantité de matière nécessaire à la réalisation d'une recherche toxicologique générale, par contre, par suite d'une lyse des cellules myocardiques, on observe une augmentation très importante, des concentrations des molécules à tropisme intra cellulaire et bien sûr, de ceux dont la fixation tissulaire cardiaque est majoritaire, c'est l'exemple de la Digoxine, de la Chloroquine, de l'Imipramine, et d'une façon plus générale, de certains antidépresseurs, d'où de possibles erreurs d'interprétation.

B. Sang périphérique (intra-iliaque, fémoral ou orbital)

Dans un flacon additionné de fluorure de sodium (1 à 2%) afin d'éviter l'apparition d'alcool endogène par fermentation anaérobie, il est réservé à l'alcoolémie et au dosage des molécules à tropisme cardiaque ou à grand volume de distribution, il devra être totalement rempli afin d'éviter les pertes d'éthanol au moment de l'ouverture du flacon.

II.2.2.3. Salive

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, 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.

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, et 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 [91-94].

II.2.2.4. Phanères

Ils présentent l'avantage d'une conservation exceptionnelle, ce qui permet, à posteriori, de disposer d'informations toxicologiques pour diagnostiquer une éventuelle intoxication ou exposition alors que toute autre matière biologique a disparu, de plus, les cheveux permettent de disposer d'une information toxicologique bien antérieure au décès.

Une très grande variété de substances et de leurs métabolites a été mise en évidence dans les cheveux ; on a entre autres détecté de la Cocaïne chez d'anciennes momies précolombiennes. Les cheveux croissent typiquement de 1cm 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, son avantage est la grande fenêtre de détection, 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), en plus 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 à établir une chronologie de prise est souvent délicat [95-97].

II.2.3. Conservation des prélèvements

Pour assurer la validité des résultats des analyses, il convient de surveiller tout particulièrement le prélèvement, son transport et sa conservation [88].

II.2.3.1. Température de conservation

A l'exception des cheveux qui doivent être conservés à température ambiante, et impérativement au sec, tous les autres prélèvements doivent être conservés au froid à 4°C ou congelés à -20°C, voire à -80°C si possible.

II.2.3.2. Durée de conservation

Pour la toxicologie, aucun texte ne fixe la durée de conservation des prélèvements. Celle-ci est variable et devrait durer au moins jusqu'au classement de l'affaire ou à son jugement.

II.2.3.3. Destruction et élimination

Les échantillons prélevés lors de l'autopsie sont potentiellement contaminants, voire plus, que les prélèvements biologiques effectués sur des patients vivants. Il y a donc lieu, au minimum, de respecter les règles relatives à l'élimination des déchets à risque infectieux.

II.2.4. Méthodes de prétraitement

En général, les tests de dépistage immunologique exigent peu ou pas de préparation, par contre pour les techniques chromatographiques, il est impérativement nécessaire de bien préparer les échantillons, la procédure doit être performante, car d'une bonne extraction dépend la récupération des petites quantités d'analytes présents, mais aussi sélective pour garantir l'élimination des substances interférentes.

Les éléments importants à considérer lors de la mise au point du traitement d'un échantillon biologique sont les propriétés physico-chimiques de l'analyte, la nature de la matrice, le recueil de l'échantillon avant l'étape de pré-traitement, la stabilité de l'analyte pendant les différentes étapes du pré-traitement, le solvant utilisé lors de l'étape finale (reprise de l'extrait sec), qui doit être compatible avec le système chromatographique utilisé, le rendement de l'extraction qui doit être le plus élevé et reproductible possible et enfin la reproductibilité, la justesse et l'exactitude de ce traitement [98].

II.2.3.1.1. Ultrafiltration et ultracentrifugation

L'ultrafiltration permet une élimination des protéines par filtration du plasma à travers une membrane semi-perméable, seules les petites molécules passent, les protéines sont retenues à la surface du filtre, d'emploi simple et rapide, elle permet d'éliminer 99 % des protéines.

Il y a cependant un certain nombre de sources d'erreur qui sont liées au risque d'adsorption des analytes sur la membrane, en particulier si l'analyte est présent à faible concentration, au passage de l'analyte lié à travers la membrane, à l'instabilité de l'équilibre de liaison analyte/protéines durant le processus de séparation, et enfin à la formation d'un dépôt de protéines à la surface de la membrane qui est un facteur limitant de la vitesse et de l'efficacité du processus.

La séparation des composés libres peut également être réalisée par ultracentrifugation, le plasma est centrifugé à grande vitesse, cela permet d'obtenir les protéines et la forme liée de la molécule dans le culot et un surnageant contenant la forme libre.

Cependant, des erreurs sont possibles dans l'estimation du composé libre dû à certains phénomènes physiques comme la sédimentation, la « back diffusion », la viscosité et la liaison de l'analyte aux lipoprotéines qui surnagent [99, 100].

II.2.3.1.2. Précipitation des protéines

Étant donné leur caractère de zwitterion, les protéines sont chargées positivement en milieu fortement acide et négativement en milieu fortement basique, leur précipitation peut être obtenue par modification de la force ionique, du pH ou de la constante diélectrique.

Après centrifugation, une partie aliquote du surnageant est injectée dans le système chromatographique, cependant, le liquide surnageant contient d'autres constituants à côté des protéines et fréquemment le pic de l'analyte peut être accompagné de nombreux autres pics qui sont néfastes pour la spécificité de la méthode.

Cette méthode présente de nombreux avantages qui sont sa rapidité, sa simplicité et son utilisation pour l'analyse de molécules très hydrosolubles et donc difficilement extractibles [101].

II.2.3.1.3. Démixtion

La démixtion est basée sur l'élimination des protéines dans l'échantillon, à l'aide d'un solvant organique miscible à l'eau ; dans un premier temps, on mélange l'échantillon et le solvant puis on ajoute un sel en excès, après centrifugation, on retrouve du fond du tube vers le haut le sel en excès, la phase aqueuse saturée de sel, le précipité de protéines et enfin la phase organique contenant l'analyte.

Cette méthode est particulièrement adaptée au suivi thérapeutique et à la toxicologie.

Le processus de démixtion pouvait être accéléré par l'utilisation d'ultrasons, en effet, le champ acoustique crée des courants de circulation au sein du mélange, lesquels favorisent le fusionnement des gouttelettes, ce qui conduit à une séparation plus rapide des deux phases [102-105].

II.2.3.1.4. Extraction liquide-liquide

L'extraction liquide-liquide est connue pour générer des extraits relativement propres avec un bon coefficient d'extraction, c'est souvent la méthode de choix pour quantifier de très faibles concentrations d'un composé.

Cependant, cette méthode de purification a longtemps été difficilement automatisable ; elle est de plus longue à mettre en œuvre. Certains auteurs ont développé des méthodes d'extraction liquide-liquide sur plaques 96 puits semi automatisées ou entièrement automatisées [106-109].

A. Extraction liquide-liquide classique

De par ses avantages et sa facilité d'utilisation, cette méthode reste très largement utilisée pour la préparation des échantillons biologiques.

En outre, l'extraction liquide-liquide permet également la concentration de l'analyte, cette technique est basée sur le partage de l'analyte entre une phase aqueuse et une phase organique non miscibles, le coefficient de partage est constant pour une température donnée, il dépend du solvant organique, mais aussi du pH et de la force ionique de la solution.

La polarité est généralement le facteur le plus important dans le choix du solvant organique (Tableau 5).

Le solvant le plus utilisé est le dichlorométhane qu'il faudra préférer au chloroforme en raison de sa toxicité, les analytes très polaires sont difficiles à extraire et nécessitent l'utilisation de solvants très polaires et par conséquent non sélectifs, il est possible alors de faire appel à des mélanges de solvants, l'association de 1 à 5% d'un alcool et d'un solvant peu polaire est la plus fréquente.

Seule la forme non ionisée de l'analyte est extraite dans le solvant organique, le pH optimal d'extraction des composés acides est de 1 à 2 unités en dessous des valeurs du pKa ; il est de 1 à 2 unités de pH au-dessus des valeurs du pKa pour les composés basiques [110].

Tableau 5. Polarité et pouvoir d'éluion des principaux solvants [110].

Solvant	Polarité	Pouvoir d'éluion	Miscibilité à l'eau
Hexane	0,06	0,00	Non
Tétrachlorure de carbone	1,60	0,14	Non
Éther di éthylique	2,90	0,29	Non
Chloroforme	4,40	0,31	Non
Dichlorométhane	3,40	0,32	Non
Acétone	5,40	0,43	Oui
Acétate d'éthyle	4,30	0,45	Faible
Acétonitrile	6,20	0,50	Oui
Isopropanol	4,30	0,63	Oui
Méthanol	6,60	0,73	Oui
Eau	10,20	>0,73	Oui

B. Double extraction liquide-liquide

Dans le but d'augmenter la pureté des extraits, une pré extraction des composés interférents de la matrice peut être réalisée. Elle est plus ou moins obligatoire en CPG puisque les substances endogènes issues de la matrice tendent à contaminer les détecteurs, particulièrement le détecteur à capture d'électrons.

De même, cette approche est largement utilisée en CLHP, la double extraction augmente considérablement la pureté de l'analyse [110].

C.Extraction par formation de paires d'ions

Cette méthode est utilisée pour extraire des composés chargés, type ammoniums quaternaires, très polaires et donc solubles dans l'eau.

Le principe est d'ajouter à la phase aqueuse un excès d'un « contre-ion » volumineux hydrophobe et de charge opposée, afin de masquer la charge de l'ion à extraire (Figure 13). L'ensemble forme une espèce pseudo-moléculaire électriquement neutre ou « paire d'ions », extractible par un solvant organique [111].

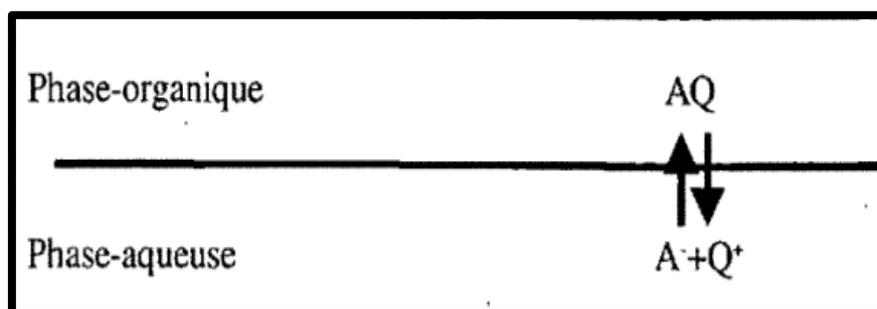


Figure 13. Principe de l'extraction par formation de paires d'ions [111].

A : l'analyte, Q : le contre ion.

II.2.3.1.4. Extraction en phase solide

L'extraction en phase solide (SPE) a été largement adoptée pour la préparation d'échantillons dans le cadre de l'analyse de produits pharmaceutiques et de drogues d'abus dans des matrices biologiques.

L'extraction en phase solide présente les avantages suivants : taux de récupération plus élevé, concentration plus efficace, utilisation moindre de solvants organiques, aucun problème de mousse ou d'émulsion, temps de préparation de l'échantillon plus court, une utilisation plus facile, incorporation plus facile dans un processus automatisé.

La SPE est basée sur la répartition des composés entre une phase liquide (échantillon) et une phase solide, les forces intermoléculaires entre les phases influençant la rétention et l'élution. La rétention peut impliquer des interactions non polaires, polaires ou ioniques, la vaste gamme de sorbants SPE disponibles offre un large éventail d'interactions, parmi ces sorbants, le C18 est le plus utilisé [112-120].

A. Extraction solide-liquide hors ligne

Le principe de l'extraction solide-liquide est la rétention sélective du ou des analytes sur une phase stationnaire grâce à des interactions intermoléculaires entre l'analyte et les groupements fonctionnels de la phase stationnaire. Ces interactions sont de type ionique,

liaisons hydrogène, interactions dipôle-dipôle et liaisons de Van der Waals. Les différentes étapes de l'extraction solide-liquide sont présentées dans le tableau 6.

De nombreux supports sont actuellement disponibles permettant l'extraction de pratiquement toutes les classes de composés.

Tableau 6. Étapes de l'extraction en phase solide hors ligne.

Étape	But	Méthode utilisées	Particularités
1	Modifier l'échantillon d'un point de vue physique que chimique	-Ajustement du pH -Utilisation d'agent mouillant (méthanol) -Dilution	Étape conditionnée par la stabilité de l'analyte, le type de matrice et le type de la phase stationnaire.
2	Activation de l'adsorbant	Utilisation d'un solvant organique très polaire et miscible à l'eau (méthanol).	Volume du solvant utilisé est deux fois le volume du support.
3	Éliminer l'excès du solvant d'activation	Utiliser une solution dont le pH et la force ionique sont similaire à ceux de la matrice.	Étape nécessaire si l'échantillon est aqueux
4	Optimiser le débit pour une rétention maximale	Généralement de 0,5 à 1ml/min.	Nécessité de travail à un débit constant.
5	Éliminer les composés interférant	Utilisation d'un solvant de lavage miscible avec la matrice	Nécessité de maintenir pH et force ioniques constants
6	Travailler dans des conditions optimales d'élution	Débit d'élution constant L'analyte doit être soluble dans le solvant utilisé	Plusieurs petits volumes sont plus efficaces que les grands volumes.

B. Extraction solide-liquide en ligne

Le principe de l'extraction solide-liquide en ligne est présenté dans la figure 14, la pompe 3 est utilisée pour délivrer la phase mobile et la pompe 1 pour délivrer le solvant de lavage.

En position 1, la vanne d'injection 5 est positionnée de façon à ce que le solvant de lavage circule dans la pré-colonne de concentration grâce à la pompe 1 et que la phase mobile circule dans la colonne analytique grâce à la pompe 3, l'échantillon biologique est ensuite injecté dans cette pré-colonne.

Après l'étape de lavage, le ou les analytes sont concentrés en tête de colonne, la vanne d'injection 5 permute en position 2, la pré-colonne de concentration est alors connectée à la colonne analytique, les analytes sont entraînés dans la colonne analytique par la phase mobile.

Après quelques minutes, la vanne d'injection commute en position 1, la pré-colonne est alors rééquilibrée avec le solvant de lavage avant l'injection d'un nouvel échantillon [120, 122].

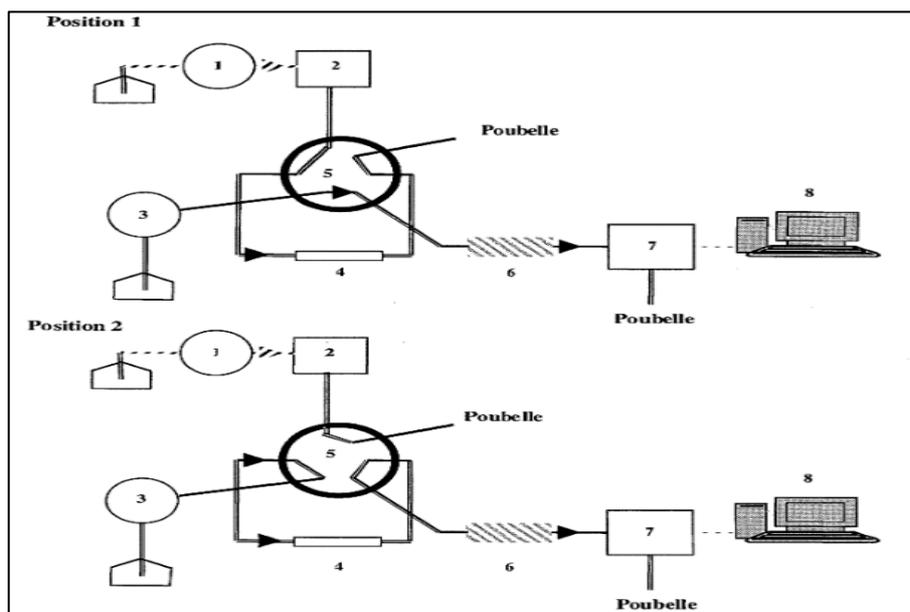


Figure 14. Principe de l'extraction solide-liquide en ligne [122].

1 et 3, pompes ; 2, passeur d'échantillon ; 4, pré-colonne d'extraction ; 5, vanne d'injection ; 6, colonne analytique ; 7, détecteur ; 8, système informatique.

C. Micro-extraction en phase solide (MEPS)

La MEPS ne nécessite ni solvant ni appareillage compliqué, elle permet de concentrer les composés volatils ou non-volatils présents dans des échantillons avant l'analyse par CPG ou CLHP, les analytes sont adsorbés sur une fibre de silice fondue imprégnée d'une phase stationnaire (Carbowax, polyacrylate ou polydiméthylsiloxane), les analytes sont désorbés de la fibre par introduction directe dans l'injecteur CPG amené à haute température dans le cas d'une analyse par CPG ou par une interface SPME/CLHP dans le cas d'une analyse par CLHP, cette interface extrait les analytes de la fibre de SPME à l'aide d'un solvant qui transporte les analytes désorbés vers la colonne analytique.

La MEPS est utilisée en toxicologie pour doser les amphétamines, les anesthésiques, les antidépresseurs, les barbituriques, les BZD, les opiacés et la Cocaïne, le THC, les pesticides

et des substances volatiles, cette méthode permet d'économiser le temps de préparation, le solvant et le coût d'élimination, et peut améliorer les limites de détection [123-127].

II.3. Phase analytique

De nombreuses méthodes d'analyse peuvent être utilisées pour l'analyse de drogues.

II.3.1. Méthodes immunologiques

Les techniques immunologiques sont recommandées quand il s'agit d'analyser un grand nombre d'échantillons en peu de temps [128].

Les plus courantes de ces méthodes sont le dosage radio-immunologique, le dosage immuno-enzymatique, le dosage immunologique par polarisation de fluorescence et le test d'inhibition de l'agglutination au latex.

Ces techniques nécessitent un appareillage assez coûteux, l'une ou l'autre de ces méthodes peut être appliquée par les laboratoires qui en ont la possibilité.

Le choix de la technique utilisée dépendra le plus souvent du nombre d'échantillons que le laboratoire doit analyser quotidiennement, les techniques par dosage immuno-enzymatique et dosage radio-immunologique, par exemple, sont applicables en deux versions : test unique ou tests multiples, les laboratoires qui n'ont qu'une petite charge de travail pourront appliquer la version test unique ou le test d'inhibition de l'agglutination au latex (méthode non instrumentale, sur place), mais ces analyses ont un coût unitaire élevé.

Quand le nombre d'analyses à effectuer est important, le dosage immuno-enzymatique multi-tests ou le dosage immunologique par polarisation de fluorescence est plus approprié.

Les caractéristiques des principaux tests immunologiques sont présentées au tableau 7.

Tableau 7. Caractéristiques des principaux tests immunologiques [128].

Caractéristique	Radio-immunologique	Immuno-enzymatique	Polarisation de fluorescence	Agglutination au latex
Nécessité d'un appareillage spécial	Oui	Oui	Oui	Non
Stabilité des réactifs	3 à 4 semaines	Plusieurs mois	Plusieurs mois	> une année
Coûts des réactifs	+	++	++	+++
Possibilité d'automatisation	Oui	Oui	Oui	Non

Les performances du test utilisé en termes de sensibilité, spécificité et réactions croisées doivent être parfaitement maîtrisées en vue d'une interprétation correcte du résultat.

Ces indications sont données par le fournisseur et doivent être connues par le prescripteur, en particulier la nature des principales substances interférentes [129].

II.3.2. Méthodes chromatographiques

II.3.2.1. Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les méthodes CCM demandent peu d'investissements en équipement et autres frais d'installation, mais exigent beaucoup de main-d'œuvre et sont généralement peu sensibles et peu spécifiques, il faut une très grande expérience pour les appliquer avec précision, vu le caractère subjectif de l'interprétation des résultats [130].

II.3.2.2. Chromatographie en phase gazeuse (CPG) et chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP)

La CPG et la CLHP sont extrêmement sensibles et spécifiques pour la confirmation de résultats positifs des tests présomptifs, mais elles exigent un appareillage plus coûteux que la CCM ou le dosage immunologique. Vu leur haute technicité, elles requièrent aussi un personnel très qualifié et expérimenté.

Le couplage de la CPG ou la CLHP à la spectrométrie de masse est la méthode la plus sensible et la plus spécifique de confirmation de la présence d'une drogue dans un spécimen biologique, c'est celle qui exige le plus d'investissements en capital, en formation et en entretien, mais c'est également la plus sensible et la plus spécifique [131,132].

II.4. Phase post analytique

L'analyse qualitative ou quantitative d'un échantillon biologique apporte la preuve qu'un sujet a ou n'a pas consommé une drogue placée sous contrôle, la présence de métabolites peut révéler qu'une drogue a été absorbée par l'organisme.

Lorsqu'un test de détection donne un résultat positif, cela indique la présence d'une drogue ou d'un métabolite de cette drogue à un taux de concentration égal ou supérieur au niveau critique.

L'élimination d'une drogue par l'organisme et sa concentration (dans l'urine par exemple) dépendent de plusieurs facteurs tels que la voie d'absorption, la fréquence et la durée de la consommation, le fonctionnement des organes, le taux de métabolisme de la drogue, les conditions physiques du sujet, son âge, son sexe, son régime alimentaire, l'heure du prélèvement et la dilution endogène.

Un résultat toxicologique négatif n'exclut pas l'utilisation d'une drogue. Les résultats négatifs peuvent être dus à la collecte tardive de l'échantillon, ayant pour résultat des

concentrations de drogue et/ou de métabolite inférieures aux seuils de détection (Cut-off), l'utilisation d'une substance inconnue du laboratoire et/ou qui dépasse ses capacités analytiques (par exemple de nouvelles "drogues de synthèse" ou substances très puissantes à faible concentration), la décomposition de certaines drogues durant l'entreposage (par exemple le Zopiclone et de nouvelles drogues comme les Méthcathinones).

L'interprétation des résultats doit prendre en compte tous les médicaments ou procédures utilisés dans le traitement du plaignant. L'administration concomitante d'un diurétique, par exemple, peut entraîner la dilution de l'urine, réduisant la concentration du composé soupçonné plus rapidement que si un seul composé avait été administré. La Co-ingestion d'Alcool peut avoir un effet notable sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la drogue administrée. L'utilisation de traitement cosmétique peut entraîner la perte des drogues au niveau des cheveux. Il faut donc réévaluer les résultats à la lumière de l'enquête et des antécédents complets [4, 88,93].

II.4.1. Interprétation de résultats urinaires

La fenêtre de détection au niveau urinaire dépend de la substance, de la dose administrée, de la voie d'administration, du métabolisme, ainsi que de la sensibilité et du Cut-off du test immunologique (si une méthode immunologique est utilisée).

En général, l'augmentation de la dose administrée augmente le temps de détection, la voie d'administration détermine la quantité de la drogue qui est absorbée, les différences interindividuelles du métabolisme (lent ou rapide, faible ou important), qu'elles soient génétiquement déterminées ou induites, déterminent le type et la quantité de métabolites formés et augmentent ou diminuent le temps de détection [133].

II.4.1.1. Interprétation des résultats de dépistage urinaire par techniques immunologiques

Les résultats de dépistage par techniques immunologiques doivent être interprétés en se référant aux limites de décision (Cut-off), ces dernières diffèrent selon le fabricant du test utilisé et dépendent également 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.

Il faut prendre en considération aussi que la capacité de dépistage de la consommation de certaines drogues varie selon le test (exemple du MDMA) et que les dérivés synthétiques des amphétamines, de même que tous les sympathomimétiques, ne sont pas forcément détectables par les analyses immunochimiques.

Certaines BZD, comme le Lorazépam et le Bromazépam, sont difficilement identifiables, voire non détectables par les analyses immunochimiques.

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 [129, 133].

II.4.1.2. Interprétation des résultats de dépistage urinaire par techniques chromatographiques de confirmation (CPG-SM/ CLHP -SM)

Des Cut-off pour les techniques chromatographiques doivent aussi être utilisés, ces derniers sont fixés selon le contexte par des sociétés internationales telle la *Substance abuse and mental health services administration* (SAMHSA), néanmoins, ils peuvent varier d'un laboratoire à l'autre en prenant en compte les performances analytiques (sensibilité et spécificité surtout) de la technique utilisée.

Le tableau 8 représente les Cut-off de quelques familles de drogues par les méthodes chromatographiques.

Tableau 8. Cut-offs de quelques substances au niveau urinaires [131].

Substance	Cut-offs selon SAMHSA		Cut-offs selon UE	
	Screening (ng/ml)	Confirmation (ng/ml)	Screening (ng/ml)	Confirmation (ng/ml)
Métabolites du cannabis THC-COOH	50		50	
			15	15
Cocaïne Benzoylcgonine	300		300	
		150		150
Amphétamines Amphétamine Méthamphétamine	1000		300	
		500		200
		500		200
Métabolites des opiacés Morphine 6-acétylmorphine	2000		300	
		2000		200
		10		

II.4.2. Interprétation de résultats sanguins

Un résultat positif dans le sang peut fournir la preuve d'une exposition à la drogue au cours d'une période de temps plus courte que l'urine (habituellement moins de 48h). La concentration dans le sang peut fournir des informations sur l'effet pharmacologique

possible au moment de l'incident allégué. La concentration de drogue dans le sang, avec l'information toxicocinétique, permet de prédire et de corréler les symptômes.

II.4.3. Interprétation de résultats capillaires

Un résultat positif dans les cheveux peut fournir la preuve d'une exposition au cours de la période de croissance analysée. L'analyse segmentaire est une source importante d'informations sur l'intervalle de temps où le crime allégué s'est produit. L'analyse segmentaire des cheveux peut fournir des informations, à savoir si la substance a été prise régulièrement avant l'incident allégué ou seulement été ingérée dans un court intervalle qui correspond au moment de l'incident. Il faut replacer les résultats des analyses segmentaires des cheveux dans le contexte des autres éléments de preuve.

CHAPITRE III.
LES CHEVEUX DANS
L'ANALYSE DE
DROGUES

III.1. Structure et cycle de croissance

III.1.1. Structure

Les cheveux sont constitués de protéines (65-95%), de lipides (1- 9%), d'eau (15-35%), sa texture, sa couleur et sa composition varient d'une personne à l'autre, les différents types de minéraux accumulés dans les cheveux peuvent varier de 0,25 à 0,95%.

Les follicules pileux sont enracinés à 3-4mm de profondeur dans la peau, dans l'épiderme de l'épithélium, la longueur totale du cheveu couvre son bulbe enraciné dans le follicule à travers la tige et se termine à son extrémité.

Structurellement, chaque tige de cheveu est composée d'un cortex central entouré d'une cuticule externe, et pousse dans un follicule étroitement lié aux glandes sébacées et apocrine (Figure 15) [134, 135].

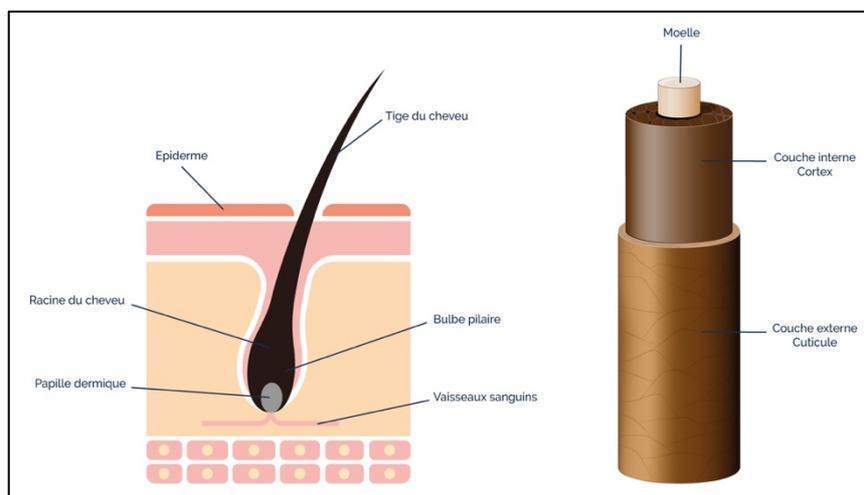


Figure 15. Structure du cheveu [135].

III.1.2. Cycle de croissance

Le cheveu alterne des périodes de croissance appelées phases anagènes et des périodes de quiescence ou phases catagène et télogène (Figure 16).

Les cheveux poussent à un rythme d'environ 0,22-0,52mm /jour ou 0,6-1,42cm/mois pour les cheveux de la tête, les facteurs qui influencent le taux de croissance comprennent le type de cheveux, les éléments physiologiques et la position anatomique.

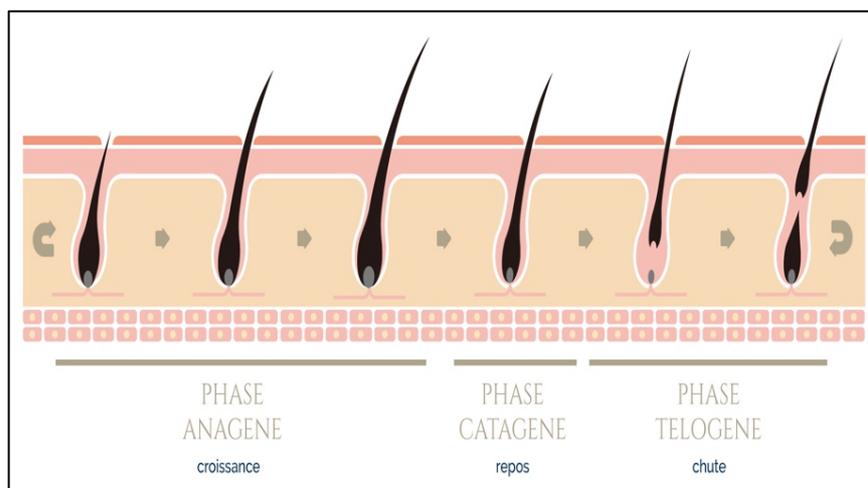


Figure 16. Cycle de la croissance du cheveu [135].

Au niveau du vertex postérieur (l'arrière de la tête), la variabilité du taux de croissance des cheveux est mineure en plus le nombre de cheveux en phase de croissance y est plus régulier et les cheveux sont moins influencés par les facteurs liés à l'âge et le sexe, cela fait d'elle la meilleure zone pour où prélever, s'il n'est pas possible de prélever des cheveux sur le cuir chevelu, les poils des bras, les poils axillaires et les poils pubiens sont d'autres sources possibles de détection de drogues, bien que leur interprétation soit assez difficile.

La *Society of Hair Testing* (SoHT) et la *European Workplace Drug Testing Society* (EWDTS) ont publié des lignes directrices pour la recherche de drogues dans les cheveux, qui doivent être considérées comme des références essentielles [12].

III.2. Incorporation de drogues

III.2.1. Voies d'incorporation

Plusieurs hypothèses sont posées pour expliquer les voies possibles d'incorporation des drogues dans les cheveux [7, 10, 136].

III.2.1.1. Le transfert passif

C'est le modèle le plus simple qui explique le dépôt d'une drogue dans le cheveu, selon ce modèle, les drogues s'incorporent dans le cheveu par diffusion passive à partir des cellules en croissance de la racine du cheveu, et lorsque la tératogenèse se produit, la substance est transférée à la tige du cheveu sous une forme étroitement liée.

Le dépôt de molécules dans les cheveux dépend de la concentration dans le sang si le taux de croissance des cheveux est constant, ce modèle décrit que l'analyse segmentaire des cheveux peut prédire la présence de la drogue dans le sang pour un intervalle de temps spécifique.

III.2.1.2. Le modèle complexe à compartiments multiples

C'est un autre modèle décrivant le mécanisme de dépôt des drogues dans les cheveux, ce modèle est plus accepté que le précédent, selon lui, les molécules s'incorporent dans les cheveux de trois manières différentes (Figure 17).

- À partir du sang pendant la formation du poil ;
- À partir de la sueur et du sébum après la formation du poil ;
- À partir de l'environnement extérieur après la formation du cheveu, les molécules qui se déposent après la formation du cheveu sont faiblement liées et peuvent être éliminées facilement par lavage.

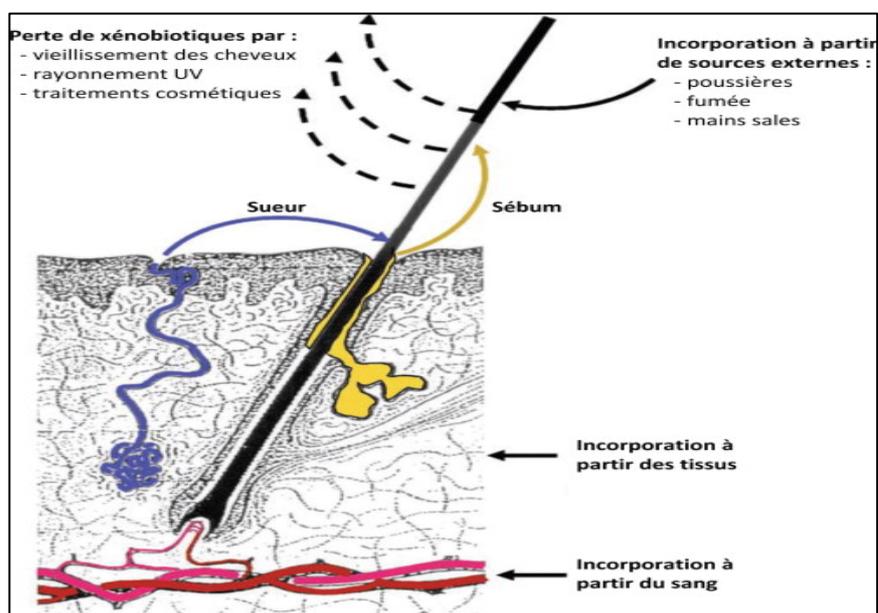


Figure 17. Mécanismes d'incorporation des drogues dans les cheveux [136].

III.2.1.3. Le transfert intradermique de drogues liposolubles

C'est une autre voie possible d'incorporation, la Cocaïne par exemple et ses métabolites sont accumulés dans les couches de la peau et ensuite dans les cheveux par ce mécanisme.

III.2.2. Mécanisme de fixation des drogues dans les cheveux

Le mécanisme exact n'est pas connu, il a été suggéré que la diffusion passive peut être augmentée par la liaison de la drogue à des composants intracellulaires des cellules capillaires tels que la mélanine, pigment du cheveu. Par exemple, les concentrations de Codéine dans les cheveux après administration orale dépendent de la teneur en mélanine. Cependant, ce n'est probablement pas le seul mécanisme puisque les drogues sont piégées dans les cheveux des animaux albinos, qui n'ont pas de mélanine.

Un autre mécanisme proposé est la liaison avec les acides aminés contenant du sulphydryl présents dans les cheveux. Il y a une abondance d'acides aminés tels que la cystine dans les cheveux, qui forment des liaisons transversales S-S pour stabiliser le réseau de fibres protéiques. Les drogues qui diffusent dans les cellules capillaires pourraient être liés de cette manière.

Diverses études ont démontré qu'à dose égale, les cheveux noirs incorporent beaucoup plus de médicaments que les cheveux blonds.

Cette constatation a donné lieu à des discussions sur une éventuelle variabilité génétique du dépôt de médicaments dans les cheveux [7, 8, 136,137].

III.2.3. Stabilité de la molécule déposée

La substance incorporée dans le cheveu reste très stable dans des conditions favorables, c'est-à-dire à température ambiante et dans une atmosphère sèche [138].

Bien que les drogues soient très stables dans les cheveux, certains traitements cosmétiques peuvent endommager les cheveux et les substances pré-déposés. La cuticule du cheveu s'abîme continuellement en raison de nombreux facteurs, par exemple la lumière du soleil, les conditions météorologiques, la pollution et les traitements cosmétiques, la teinture, l'ondulation et le shampooing [137, 139].

III.2.4. Relation dose-concentration

La dose de la drogue consommée et sa concentration dans les cheveux est un sujet de recherche toujours d'actualité. Les personnes faisant usage chronique de drogues prennent des quantités différentes de drogues au quotidien. Il est donc nécessaire de disposer de nombreuses données relatives aux différences individuelles pour déterminer la relation entre la dose et la concentration [140-142].

III.3. Stratégie de dépistage

III.3.1. Prélèvement

Il n'existe pas de méthode standard pour le prélèvement d'un échantillon de cheveux sur des patients faisant usage de drogues ou sur des victimes en vue d'une analyse médico-légale. Le vertex postérieur (arrière de la tête) est la meilleure zone pour le prélèvement d'échantillons [12], dans cette zone, la plupart des cheveux existent dans la même phase de croissance, le taux de croissance de la plupart des cheveux est également le même dans cette région, moins d'influence de l'âge et du sexe.

Les cheveux sont coupés près de la surface du cuir chevelu, conservés dans une enveloppe, une feuille d'aluminium ou un sac plastique stockés à température ambiante. Les cheveux doivent être coupés aussi près que possible du cuir chevelu. Une tige capillaire d'environ

3cm de long est prélevée lorsque l'analyse segmentaire des cheveux doit être effectuée [12, 138, 139, 143].

III.3.2. Décontamination

Les contaminants à la surface des cheveux posent un problème lors de l'analyse, ils peuvent être des produits de soins (gel pour cheveux), de la sueur, et des contaminants de l'environnement, ou n'importe quoi d'autre. Si ces contaminants ne sont pas correctement éliminés, ils peuvent interférer avec l'analyse et altérer les résultats possibles [144].

Plusieurs types de recherches ont démontré que lorsque le Cannabis, le Crack et l'Héroïne étaient fumés, la contamination externe pouvait se produire, dans ce cas seule la présence de métabolites au niveau des cheveux confirmerait la prise de drogue [138, 139, 144-150].

Pour éliminer les contaminants liés à l'extérieur, on utilise une étape de lavage avant l'extraction, mais il n'existe pas de procédure uniforme/standard pour la décontamination [12].

Les produits chimiques les plus couramment utilisés pour le lavage sont les détergents, les tensioactifs, le tampon phosphate et les solvants organiques.

III.3.3. Procédures de digestion des cheveux

Il est essentiel que la drogue soit solubilisée avant l'analyse. Le processus de solubilisation doit être réalisé de manière à ce que la molécule et ses métabolites restent intacts (ni perdus ni altérés).

Les échantillons de cheveux avant analyse peuvent être coupés en segments ou broyés dans un broyeur à billes. Il existe différentes techniques de préparation qui peuvent impliquer l'une des procédures suivantes ;

- Incubation dans un tampon aqueux (ex : tampon phosphate pH 8,8) à 46°C pendant la nuit, cette technique peut être utilisée pour les BZD, suivi d'une extraction liquide-liquide [150].

-Incubation dans une solution acide ou basique : la digestion alcaline doit être appliquée lorsque des composés stables en milieu alcalin, comme la Morphine, les Amphétamines et les Cannabinoïdes, doivent être analysés. En général, elle implique l'incubation de l'échantillon de cheveux dans le NaOH, à 37°C pendant une nuit [151].

-Incubation dans un solvant organique (méthanol ou acétonitrile) et sonification dans un bain à ultrasons [152].

-Digestion dans une solution enzymatique, l'utilisation d'enzymes pour l'analyse des cheveux vise à détruire la structure du cheveu et donc à libérer les drogues incorporées dans le tampon de digestion. A cette fin, plusieurs enzymes comme la β -glucuronidase/arylsulfatase (glusulase), la protéinase K, la protéase E, la protéase VIII et la biopurase ont été utilisées.

La digestion enzymatique, à pH neutre, a été proposée comme procédure d'extraction universelle pour toutes les substances incorporées dans les cheveux, puisque la dissolution complète de la matrice capillaire produit les meilleures récupérations. Cette procédure permet de solubiliser l'échantillon de cheveux sans dégrader les composés instables comme l'Héroïne et le 6-MAM et la Cocaïne. L'inconvénient de la digestion enzymatique des cheveux a été considéré comme le fait que le digest résultant pourrait dénaturer, dans certaines conditions, les anticorps utilisés pour la détection préliminaire des drogues par les immuno-essais. Le produit de digestion peut néanmoins être utilisé pour la détection des analytes par spectrométrie de masse. Cependant, dans la plupart des cas rapportés, ce n'est pas la méthode de choix, car elle est assez coûteuse [153].

III.3.4. Procédures d'extraction des drogues à partir de cheveux

III.3.4.1. Extraction liquide-liquide

Après digestion, on récupère la phase aqueuse, on pratique une alcalinisation ou une acidification selon les propriétés des molécules à extraire.

Un solvant organique (ou un mélange de solvant) est utilisé pour l'extraction, le choix du solvant dépend des propriétés physicochimiques de la molécule.

Après extraction, la phase organique est récupérée et à sécher sous un courant d'azote.

III.3.4.2. Extraction en phase solide

L'extraction en phase solide représente un choix parfois indispensable pour extraire certaines molécules, en utilisant des cartouches SPE.

Les étapes de l'extraction sont : un conditionnement, passage de l'échantillon, lavage, et élution. La dernière étape est le séchage de l'éluât sous un courant d'azote.

III.3.5. Méthodes analytiques

Plusieurs types de méthodes sont utilisés pour l'analyse des drogues sur cheveux.

III.3.5.1. Les méthodes immunologiques

Elles sont utilisées comme un test de dépistage pour vérifier la présence d'une drogue. La procédure d'extraction doit être compatible avec le test de dépistage préliminaire, afin que les détergents utilisés pour le lavage et les produits chimiques utilisés pour la digestion n'interagissent pas avec le test.

Les méthodes immunologiques ne sont pas utilisées pour la quantification ; elles servent uniquement à vérifier la présence d'une drogue.

Les kits immunologiques ne sont pas conçus pour une drogue spécifique, mais pour analyser un groupe de molécules et leurs métabolites, la méthode la plus couramment utilisée pour le dépistage des drogues dans les échantillons de cheveux est la méthode radio-immunologique

(RIA), l'immuno-essai de polarisation de fluorescence est également utilisé pour le dépistage initial [154-158].

III.3.5.2. Méthodes chromatographiques

Les méthodes chromatographiques sont utilisées pour la confirmation, grâce à ces techniques, les composants d'un mélange sont séparés et détectés par la suite.

Les techniques chromatographiques sont utilisées pour la quantification des drogues et de leurs métabolites à partir des échantillons de cheveux.

A. Chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse

Il existe différents types de détecteurs pouvant être couplés à la CPG, le détecteur de spectrométrie de masse est celui utilisé pour la détection de drogues sur cheveux.

Pour obtenir les meilleurs résultats, on utilise généralement la CPG-SM-SM pour l'analyse des cheveux. La CPG-SM-SM permet de détecter un grand nombre de drogues, par exemple les Amphétamines, la Benzoylcgonine, les Cannabinoïdes, la Cocaïne, la Codéine, la Méthadone, la Morphine et d'autres opiacés. L'analyse par CPG-SM implique des étapes complexes d'extraction de l'échantillon et de dérivatisation ; néanmoins, il s'agit d'une technique importante pour l'analyse qualitative des drogues [153, 156-165].

B. Chromatographie liquide-spectrométrie de masse

La chromatographie liquide-spectrométrie de masse est l'une des techniques les plus utilisées pour l'analyse des cheveux. Elle présente l'avantage d'être très sensible et de pouvoir détecter même des traces de drogue dans l'échantillon de cheveux sans dérivatisation, l'instrumentation basée sur la chromatographie liquide avec spectrométrie de masse en tandem (CL-SM-SM) permet de détecter des quantités très faibles de presque toutes les drogues possibles dans les cheveux, et cela reste possible même après l'administration d'une dose unique. Par conséquent, la CL-SM-SM remplace progressivement les techniques de chromatographie en phase gazeuse dans les procédures de dépistage et de confirmation.

Aujourd'hui, elle est de plus en plus reconnue comme la technique de choix pour l'analyse des cheveux [166-168].

L'identification et la quantification des métabolites dans les cheveux permet de confirmer la consommation de drogues et exclut toute contamination externe, ainsi la confirmation de la consommation du Cannabis peut être effectué par l'analyse du 11-nor-9-carboxy-D9-tétrahydrocannabinol qui est un métabolite du THC, et qui se trouve uniquement dans le corps. Ainsi, sa présence nous permet de trouver l'utilisateur chronique de THC et il peut être utilisé pour surveiller les consommateurs chroniques de drogues [169-171].

L'analyse quantitative des BZD à partir des cheveux des consommateurs peut également être réalisée en utilisant la technique CL-SM-SM [172, 173].

La Kétamine et la Norkétamine (un métabolite de la kétamine) peuvent être extraites par ultrasons et analysées par CL-SM-SM. La limite de quantification de cette méthode est de 0,1ng/mg [174].

Plusieurs méthodes décrivent l'analyse de la Cocaïne et ses métabolites par CL-SM-SM, il est également possible la détection et la quantification simultanées de la Cocaïne, de la Benzoylcgonine, de la Codéine, de la Morphine et de la 6-acétylmorphine.

Pour l'analyse simultanée, les drogues sont extraites avec du méthanol après pulvérisation. L'extrait est injecté dans le CL-SM-SM [175-180].

L'analyse capillaire de l'Amphétamine, la Méthamphétamine et leur métabolite est possible par CL-SM-SM, plusieurs méthodes ont été publiées dans ce sens, il est également possible la détection concomitante de ces dernières avec d'autres drogues d'abus, comme la Morphine, l'Héroïne et les BZD [181-184].

III.3.5.3. Électrophorèse capillaire

Elle représente une autre technique d'analyse de drogues sur cheveux, elle peut être utilisée pour déterminer la quantité de Morphine et de Cocaïne dans les cheveux des personnes faisant usage de drogues [185, 186].

Elle est utilisée pour la détection de drogues d'abus (Cocaïne, Codéine, Éphédrine, Morphine, MDMA, Méthamphétamine, MDA, Amphétamine) à partir de l'échantillon de cheveux. La quantité de drogue a également été déterminée, les résultats ont montré une précision modérée, mais la méthode reste utile pour l'analyse des drogues d'abus à partir de cheveux [186].

III.3.5.4. Microscopie infrarouge

Les cheveux non extraits peuvent être examinés par microscopie infrarouge. Les spectres infrarouges de la cuticule, du cortex et de la médulla d'un seul cheveu peuvent montrer l'exposition à la drogue [187].

III.3.6. Interprétation des résultats

L'étape la plus délicate dans l'analyse des cheveux est l'interprétation des résultats :

- Un résultat détectable (c'est-à-dire supérieur à la limite de détection de la méthode analytique) est-il considéré comme positif ?
- La présence de la molécule seule, est-elle suffisante ?
- Quelle est la quantité minimale de drogue détectable dans les cheveux après administration ?

- Quelle est la relation entre la quantité de la drogue utilisée et sa concentration ou de ses métabolites dans les cheveux ?
- Quelle est l'influence de la couleur des cheveux ?
- Quelle est l'influence des différences génétiques dans les analyses de cheveux ?
- Quelle est l'influence des traitements cosmétiques ?

Le problème le plus important en matière d'analyse de cheveux est de rendre des résultats faux-positifs qui peuvent être la conséquence des erreurs dans la collecte, du traitement et de l'analyse des échantillons, de l'exposition passive à la drogue ou de l'exposition environnementale.

Pour soulever ce problème différentes approches ont été développées, qui reposent principalement sur l'utilisation d'un processus de lavage adéquat pour éliminer la contamination externe et fournir des preuves précieuses sur la source d'absorption de la drogue dans les cheveux, c'est-à-dire le follicule pileux en croissance ou les fluides corporels de surface. Il n'y a pas d'accord général ou d'uniformité dans les méthodes de lavage, mais elles partagent généralement des caractéristiques similaires, la procédure la plus couramment utilisée est un lavage unique, mais un second lavage identique est parfois effectué [12].

Cependant, pendant la procédure de décontamination, le lavage peut éliminer la drogue de l'intérieur comme de la surface extérieure des cheveux, dans ce cas un résultat négatif élimine la contamination, mais aussi une consommation possible de la drogue.

En plus savoir si la procédure d'analyse était suffisamment sensible pour détecter des traces de drogues, notamment lorsque le ou les échantillons d'urine de l'individu étaient positifs et que le ou les échantillons de cheveux étaient négatifs, est le point essentiel lorsqu'on utilise l'analyse de cheveux comme matrice lors d'une analyse d'investigation (par exemple, dopage, conduite sous influence, dépistage de drogues sur le lieu de travail, crime facilité par la drogue).

Il a été largement reconnu dans la communauté médico-légale qu'un résultat capillaire négatif peut inclure l'administration d'une drogue spécifique, ou d'un de ses précurseurs, et que les résultats négatifs ne devraient pas annuler un résultat urinaire positif. Cependant, le doute sur l'analyse positive de l'urine est parfois soulevé par les résultats négatifs des cheveux, ce qui entraîne un litige important et diverses conséquences pour l'individu [188]. Pour documenter les résultats négatifs, le concept de dose minimale détectable dans les cheveux est important, mais peu de données sont actuellement disponibles dans la littérature scientifique.

Une réponse analytique négative dans les cheveux après l'administration d'un médicament ou une drogue peut être due à différents facteurs. Premièrement, la substance peut ne pas avoir été incorporée dans les cheveux, c'est le cas des grandes biomolécules, comme les hormones (par exemple l'érythropoïétine, l'insuline, l'hormone de croissance), car elles sont incapables de passer des capillaires sanguins aux cellules en croissance des cheveux.

D'autres facteurs conduisant à des résultats négatifs dans les cheveux incluent la possibilité que le composé parent administré ne soit pas le composé cible dans les cheveux (par exemple l'Éthanol et l'Éthyle glucuronide) ou une mauvaise incorporation dans les cheveux, puisqu'elle est régulée par des facteurs tels que l'affinité pour la mélanine, la lipophilie et la perméabilité membranaire [189-191].

Jusqu'à ce que les laboratoires disposent de méthodologies suffisamment sensibles pour détecter les drogues après une seule utilisation, une attention particulière doit être accordée à la comparaison des résultats dans l'urine et dans les cheveux [7, 192].

La détection des métabolites de drogues dont la présence dans les cheveux ne peut être expliquée par une contamination externe est contestée comme preuve de consommation, Par exemple, les métabolites de la Cocaïne (la Benzoylcgonine, l'Ecgoninéméthylester et la Nor-cocaïne) peuvent généralement être trouvés dans les cheveux d'un consommateur de Cocaïne, en cas de consommation simultanée d'Alcool, on peut également trouver du coca éthylène [193].

Pour les cannabinoïdes, la détection de THC, de Cannabidiol (CBD) et de Cannabinol (CBN) dans les cheveux indique seulement que l'individu a été en contact avec du Cannabis ou des produits à base de Cannabis. Dans ce cas, la consommation de drogue n'est confirmée que par la détection de THC-COOH, un métabolite formé à partir du THC en plusieurs étapes dans le foie [170, 171].

Quel que soit le résultat, une interprétation correcte des résultats des tests capillaires est cruciale et doit être faite en tenant compte des informations disponibles, par exemple les déclarations des patients ou des témoins, les circonstances disponibles de l'affaire et les antécédents médicaux [192].

La distinction entre une exposition prolongée à une drogue et une exposition unique ne peut être fournie par les résultats d'une seule mèche de cheveux. Si une histoire d'exposition à la drogue est requise, un test segmentaire est nécessaire. Il est également impossible de mesurer la dose de drogue consommée à partir d'un résultat de test capillaire [7].

Une question clé dans l'analyse des drogues dans les cheveux est la modification de la concentration causée par les traitements cosmétiques des cheveux.

La détérioration de la cuticule du cheveu due à des facteurs naturels (par exemple, la lumière du soleil, les conditions météorologiques, l'eau, la pollution) peut être potentiellement renforcée par les traitements cosmétiques des cheveux, tels que les shampooings répétés, le décapage, la teinture des cheveux, ce qui entraîne une perte de 50 à 80% par rapport à la concentration d'origine.

Les produits utilisés pour les traitements cosmétiques sont des bases fortes et sont capables d'endommager les cheveux et d'affecter le contenu de la drogue par perte ou en affectant directement sa stabilité [7].

La teneur des drogues dans les cheveux peut également varier selon la couleur de ces derniers, plusieurs études ont constaté qu'il y a une différence entre les cheveux blonds et les cheveux noirs dans l'accumulation des drogues cela peut être lié à l'affinité de ces derniers pour la mélanine dont les concentrations sont plus importantes dans les cheveux noirs [191].

III.3.6.1. Valeurs seuils (Cut-off)

Comme pour l'analyse des drogues dans l'urine, des valeurs seuils ont été recommandées pour certaines drogues dans les cheveux (Tableau 9).

Les valeurs seuils sont généralement utilisées pour deux raisons, premièrement, pour éviter les résultats d'analyse faussement positifs pour des méthodes telles que les immuno-essais où les effets de matrice et la réactivité croisée avec d'autres composés sont importants.

Ces seuils analytiques sont déterminés statistiquement et offrent un compromis optimal entre sensibilité et spécificité. Dans les méthodes de chromatographie et de spectrométrie de masse, les seuils analytiques ne sont pas nécessaires. Dans ce cas, les limites de décision sont décrites par la LOD (limite de détection) et la LOQ (limite de quantification).

Deuxièmement, les valeurs seuils sont utilisées pour décider si un résultat d'analyse est dû à une consommation de drogue importante ou non. Ces valeurs seuils peuvent être bien supérieures à la limite de détection et dépendent de l'objectif et des conditions de la décision à prendre, par exemple dans le cas de surveillance des conducteurs on fixe des seuils car l'objectif est de trouver les consommateurs réguliers et pas occasionnels, par contre dans le cas par exemple de soumission chimique où la consommation peut se résumer à une seule fois un résultat supérieur à la limite de détection est considéré comme positif sans prendre en considération le seuil (Cut-off) [192].

Tableau 9. Seuils de détection fixés par la SOHT [192].

Drogue	Seuil de confirmation	Concentrations attendues
Héroïne	0,2ng/mg de 6 MAM	0,5-70ng/mg
Cocaïne	0,5ng/mg de Cocaïne et 0,05ng/mg de Benzoylécgonine et coca éthylène.	0,5 – 100ng/mg
Amphétamine, MDMA	0,2ng/mg	0,5-50ng/mg
Cannabis	0,05ng/mg de THC et 0,2pg de THC-COOH	THC: 0,05-10ng/mg THC-COOH: 0,2-50pg/mg
Méthadone	0,2ng/mg pour la méthadone et 0,05ng/mg pour son métabolite le EDDP.	0,2-50ng/mg
Buprénorphine	0,01ng/mg	<1ng/mg

III.4. Applications

En fournissant des informations sur l'exposition aux drogues au fil du temps, l'analyse de cheveux peut être utile pour vérifier les antécédents de consommation de drogues déclarés par l'intéressé, dans toute situation où l'on souhaite obtenir des informations sur la consommation passée plutôt que récente de drogues. En outre, l'analyse de cheveux peut être particulièrement utile lorsqu'il est difficile ou impossible d'obtenir des antécédents de consommation de drogues [6].

De nombreuses applications ont été décrites dans la littérature où l'analyse de cheveux a été utilisée pour la différenciation entre un dealer et un consommateur de drogues, empoisonnement chronique, crime sous l'influence de drogues, sédation et abus d'enfants, mort suspecte, garde d'enfants, abus de drogues en prison, identification du corps, enquête sur les personnes faisant usage de drogues, soumission chimique, obtention d'un permis de conduire et contrôle du dopage .

L'analyse de cheveux a touché plusieurs domaines ; toxicologie médico-légale, toxicologie clinique, médecine du travail et contrôle du dopage.

Le principal avantage pratique des cheveux pour le dépistage des drogues, par rapport à l'urine ou au sang, est leur plus grande fenêtre de détection, qui est de plusieurs semaines à plusieurs mois, selon la longueur de la tige capillaire analysée, contre quelques jours pour l'urine. En pratique, les fenêtres de détection offertes par les tests urinaires et capillaires sont complémentaires : l'analyse d'urine fournit des informations à court terme sur la

consommation de drogues d'un individu, tandis que les historiques à long terme sont accessibles par l'analyse des cheveux.

III.4.1. Agressions sexuelles facilitées par la drogue

Les cas d'agressions sexuelles facilitées par la drogue sont généralement signalés tardivement en raison des effets des drogues utilisées. La victime devient incapable de comprendre ce qui s'est passé et ne se souvient de rien en rapport avec l'événement, en raison des effets des "drogues du viol". Lorsqu'elle se rend compte de la situation, il est trop tard pour rechercher la drogue utilisée dans le crime dans l'urine ou le sang [194, 195]. Différentes drogues, par exemple la Kétamine, le Rohypnol et le GHB, sont utilisées [196]. Les drogues utilisées pour les ASFD (Agressions sexuelles facilitées par la drogue) sont converties en métabolites, de sorte que leur présence ne peut être détectée dans l'urine ou dans le sang. Les échantillons de cheveux de la victime d'une ASFD peuvent être analysés après un mois d'agression. La molécule mère ne peut être détectée, mais les métabolites le peuvent [197, 198].

Kuwayama a utilisé avec succès la technique d'analyse capillaire micro-segmentaire des marqueurs temporels, internes pour déterminer le jour précis de l'ingestion de drogue [199].

III.4.2. Vérification de l'historique de la consommation par l'analyse segmentaire des cheveux

Pour analyser une drogue sur une période relativement courte, on effectue une analyse segmentaire des cheveux en les coupant en courts segments. Il est important de couper les cheveux aussi près de la peau que possible. Lorsque les cheveux sont coupés, il est également très important de conserver l'information de la position relative des fragments de cheveux. Au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la racine du cheveu, l'analyse quantitative des sections de cheveux doit être effectuée avec soin. Cette analyse transversale fournit un calendrier réfléchi de l'histoire de la toxicomanie d'une personne [7].

Elle permet également de connaître le niveau de drogue consommé au cours de la dernière période avant l'admission dans un centre de réhabilitation. L'analyse segmentaire de cheveux à la recherche de drogues consommées est la plus utilisée dans les centres de réhabilitation pour connaître les antécédents d'abus [200]. Le passage d'une drogue à une autre peut également être confirmé avec précision, par exemple de l'Héroïne à la Codéine ou à l'Éthyle-morphine [201].

En fournissant des informations sur l'exposition aux drogues au fil du temps, l'analyse de cheveux peut être utile pour vérifier les antécédents de consommation de drogues déclarés

par l'intéressé dans toute situation où l'on souhaite obtenir une histoire de consommation de drogues passée plutôt que récente.

En outre, l'analyse de cheveux peut également être utile lorsqu'il est difficile ou impossible d'obtenir des antécédents de consommation de drogues, par exemple auprès de patients psychiatriques [202].

III.4.3. Détection des drogues dans les cheveux des enfants

La toxicomanie maternelle constitue un danger pour la santé du fœtus, l'analyse des cheveux peut être utilisée pour apporter des preuves de consommation durant la grossesse et ceci dans l'objectif de la protection des enfants de bas âge [203].

In utero, l'activation des follicules pileux du fœtus pour produire le lanugo, qui est très fin, frisé et non pigmenté, commence vers le 4^e mois de grossesse. Le lanugo est alors remplacé par une matrice kératineuse non pigmentée, courte et fine (entre 5 et 40 μ m), à croissance lente et située entre 0,5 et 1,5mm sous la peau. A partir du 8^{ème} mois de grossesse, le poil définitif se forme. Il est épais (plus de 80 μ m), long, pigmenté, avec une vitesse de croissance rapide et situé entre 2,5 et 5mm sous la peau.

Dans cette phase, la croissance des cheveux est asynchrone (différences dans les phases anagène/catagène) pendant les 3 à 4 premiers mois après l'accouchement. Dans les 6 premiers mois après l'accouchement, on constate une perte de cheveux, suivie d'une croissance lente pendant les 6 mois suivants. Après un an, le taux de croissance habituel des cheveux (1cm /mois comme chez les adultes) commence. Le taux de croissance est initialement de 0,2mm par jour, et il augmente ensuite à 0,3 - 0,5mm par jour, pour finalement s'établir à environ 0,35mm par jour. Par conséquent, il est difficile de définir une fenêtre de détection pour les tests de drogues chez les bébés. La situation est d'autant plus complexe qu'il a été démontré que, pendant la grossesse, des drogues peuvent être incorporés dans les cheveux du fœtus, ce qui contribue aux résultats positifs obtenus après l'accouchement [204, 205].

Il a été suggéré que l'accumulation fœtale de Cocaïne et de ses métabolites suit un schéma linéaire et qu'il existe un transfert dose-dépendant de la Nicotine maternelle au bébé. L'analyse des cheveux du nouveau-né peut surmonter les inconvénients des méthodes actuellement utilisées pour vérifier l'abus de drogues comme les antécédents de drogues déclarés par la mère, l'analyse d'urine de la mère et l'analyse de l'urine ou du méconium du bébé au moment de l'accouchement (risque d'informations faussement négatives pendant les 1 à 3 jours précédents).

Si la détection de drogues dans les cheveux d'un enfant démontre sans équivoque l'utilisation de ces dernières dans l'environnement de l'enfant, il est complexe de faire la distinction entre l'incorporation systémique dans les cheveux après inhalation ou ingestion et le dépôt externe dans les cheveux par la poussière, les surfaces contaminées ou la fumée.

Néanmoins, l'interprétation des résultats capillaires concernant l'exposition systémique ou seulement externe est particulièrement importante dans le cas des enfants pour une évaluation réaliste du risque de toxicité pour la santé. La question qui pose problème est l'interprétation des résultats, concernant les différentes mesures pharmacologiques. Les enfants ne sont pas de "petits adultes" mais des individus tout à fait immatures dont le corps et les fonctions organiques sont en développement continu.

Il n'est donc pas surprenant que la toxicocinétique et la toxicité de la plupart des drogues diffèrent remarquablement au cours de la tranche d'âge pédiatrique et peuvent être profondément différentes des résultats obtenus chez les adultes.

Il faut souligner que la quantité de cheveux d'enfants, disponible pour l'analyse, peut être faible, surtout lorsque plusieurs drogues doivent être testés. Cela peut affecter la limite de quantification et l'identification du ou des métabolites, qui sont généralement à une concentration inférieure à celle de la drogue mère. En outre, il faut souligner que les cheveux des enfants sont plus fins et plus poreux que ceux des adultes (risque de contamination plus élevée par la sueur par rapport aux adultes) [7].

III.4.4. Dopage

L'analyse segmentaire de cheveux peut prouver l'utilisation régulière d'une molécule à des fins de dopage [206].

L'analyse de Clostebol sur des échantillons de cheveux prélevés sur le bras et la jambe d'un sportif après un résultat urinaire positif ont confirmé la consommation chronique.

Dans un cas mortel d'un bodybuilder masculin connu pour abuser régulièrement de divers stéroïdes anabolisants et décédé d'un arrêt cardiaque à l'âge de 32ans, des esters de testostérone, du décanoate de Nandrolone, de la Méténolone et de la Méthandiénone ont été identifiés dans les cheveux. L'analyse des cheveux de plusieurs bodybuilder a montré des résultats positifs pour le Stanozolol, la Nandrolone et la Testostérone. Diverses autres substances améliorant les performances ont également été identifiées dans les cheveux, telles que les bêta-adrénergiques (agonistes et antagonistes) [206-211].

III.4.5. Dépistage de drogues pour les tests d'aptitude avant l'embauche et la délivrance du permis de conduire

Pour les tests d'aptitude avant l'embauche et la délivrance du permis de conduire, le test capillaire est la meilleure option utilisée pour vérifier l'historique de l'abus de drogues. L'analyse segmentaire des cheveux peut confirmer l'abus d'une drogue au cours des derniers mois, le niveau d'abus de drogues, les utilisateurs uniques, multiples ou chroniques peuvent également être confirmés.

La conduite sous l'influence de substances psychotropes met en danger la vie du conducteur ainsi que celle des passants. L'analyse des cheveux, combinée à des tests psychologiques, peut aider à déterminer les antécédents de toxicomanie, qui peuvent être utilisés pour le renouvellement ou l'annulation du permis. Des études ont montré que l'analyse des cheveux est plus efficace que l'analyse d'urine pour l'évaluation de l'aptitude à la conduite. Plusieurs techniques hautement sensibles ont été développées pour la détection d'une classe donnée de drogues ou d'un screening général de plusieurs drogues afin de contrôler les conducteurs [212-216].

III.4.6. Toxicologie post-mortem

En toxicologie post-mortem, il y a un certain nombre d'échantillons biologiques (sang, urines, bile, cerveau ou tout autre tissu) à analyser pour déterminer la cause du décès. Cependant, pour l'enquête médico-légale, il est important d'obtenir le maximum d'informations possibles concernant la consommation régulière de drogues par la victime avant son décès d'où l'intérêt majeur de l'utilisation de l'analyse des cheveux.

Le dosage sanguin d'une drogue seul ne peut justifier la mort par overdose, l'analyse segmentaire sur cheveux peut donner un calendrier sur la consommation antérieure et expliquer ainsi un phénomène de tolérance et de rupture de tolérance et conclure sur la cause de la mort. Pour les corps trouvés dans un état de pétrification, les cheveux dans ce cas-là sont les seuls prélèvements stables [217-220].

III.4.7. Abus d'Alcool et détection dans les cheveux

Compte tenu du large éventail de problèmes liés à l'Alcool, d'un point de vue médical et juridique, le diagnostic de la consommation d'Alcool est une tâche importante.

L'Éthyle glucuronide (EtG) et les esters éthyliques d'acides gras (FAEE) sont les principaux marqueurs capillaires de la consommation d'éthanol [221].

La consommation excessive d'Alcool peut être mise en évidence par la détection de l'EtG dans les cheveux, mais un résultat négatif n'exclut pas sans équivoque l'abus d'Alcool ; en particulier, l'analyse des cheveux ne permet pas de diagnostiquer une intoxication aiguë ou

une consommation excessive d'Alcool. Les FAEE peuvent également être utiles pour surveiller la consommation excessive, ils sont formés à partir d'acides gras libres et d'éthanol par une FAEE synthase détectée dans les racines des cheveux et dans le foie. Quatre FAEE (palmitate d'éthyle, myristate d'éthyle, stéarate d'éthyle et oléate d'éthyle) ont été considérés comme les marqueurs les plus appropriés pour détecter une consommation excessive d'Alcool et indiquent des concentrations différentes dans les cheveux des enfants, des adultes non-buveurs et des buveurs sociaux par rapport aux concentrations d'EAF trouvées dans les cheveux des alcooliques.

La SOHT a élaboré des directives pour les tests capillaires en cas de forte consommation chronique d'Alcool. Il a été proposé de fixer le seuil de l'EtG dans les cheveux en cas de consommation chronique non contrôlée à 30pg/mg de cheveux mesuré dans le segment proximal de 0-3 à 0-6cm. Le seuil pour la somme des quatre esters FAEE dans les cheveux pour indiquer fortement une consommation chronique modérée d'alcool a été établi à 0,5ng/mg de cheveux mesuré dans le segment proximal de 0-3cm. Le seuil proposé pour les cheveux du cuir chevelu est de 1,0ng/mg, en cas d'utilisation du segment proximal de 0-6cm. Dans les deux cas, les résultats doivent être interprétés avec précaution si des échantillons de moins de 3cm sont utilisés. Il existe également un consensus sur la manière de qualifier l'abstinence avec EtG <7pg/mg et FAEE <0,2 (0-3cm) ou <0,4ng/mg (0-6cm) [192]. Les effets des produits cosmétiques surtout de décoloration et des cheveux abîmés sur les taux de l'EtG doivent être pris en considération dans l'interprétation des résultats [222].

III.4.8. Aide au diagnostic de troubles psychiatriques liés à la consommation de drogues

En psychiatrie, il est courant que les malades ne coopèrent pas et que les données de l'interrogatoire avec le patient ou même sa famille sont pauvres en matière de drogues consommées et de durée de consommation, ses données sont importantes en réalité pour poser le diagnostic et pour différencier entre une maladie psychiatrique primitive ou bien secondaire à la consommation de drogue et cela sans doute va améliorer la prise en charge du malade et le traitement efficace de sa maladie mais aussi de la dépendance aux drogues en cas de résultats positifs [7, 223].

III.4.9. Cheveux et surveillance thérapeutique

Dans le cas de suivi thérapeutique, l'utilisation des cheveux peut être utile quand les troubles cliniques sont présents chez un malade et que les concentrations sanguines sont dans l'intervalle thérapeutique, prenant l'exemple du Phénobarbital, son dosage sur les cheveux a montré que les résultats sont corrélés à la dose [224].

Goullé JP *et al*, ont présenté dans leur publication le cas d'une femme de 30 ans épileptique depuis 15 ans avec le Phénobarbital comme traitement à une dose de 200mg/jour, les concentrations sanguines ont resté stables pendant la période du traitement (29mg/l), cliniquement la femme ne représente pas de crise, cependant durant la dernière année les crises sont revenues alors que les concentrations sanguines sont toujours stables, ce qui a mené son médecin psychiatre à l'hospitaliser, pendant la période d'hospitalisation et sans pour autant augmenter les doses la femme n'a présenté aucune crise épileptique. Une analyse segmentaire sur cheveux a été alors effectuée et qui a montré que pendant la période d'hospitalisation la concentration du phénobarbital était nettement supérieur à celle qui la précède, la malade donc prend son médicament seulement une dizaine de jours avant l'analyse sanguine pour donner un bon résultat [225].

III.4.10. Analyse des cheveux dans les cas d'abus des sujets âgés

Des sujets âgés vivant seuls dans leurs maisons peuvent subir de l'abus physique, mental, sexuel et financier. Peu de rapports traitent l'administration de drogues aux personnes âgées ; benzodiazépines, neuroleptiques et opiacés ont été incriminés. L'objectif est généralement le vol. Des cheveux prélevés 4 à 5 semaines après l'incident, testés pour GHB, les hypnotiques et les sédatifs, l'analyse segmentaire peut différencier entre une seule prise de la drogue ou une consommation régulière [226, 227].

Kintz P *et al.*, ont publié des cas montrant l'intérêt de l'utilisation des cheveux dans l'abus chez les sujets âgés, parmi eux un sujet de 71ans a été abusé et volé par une jeune femme lors d'un rendez-vous arrangé cette dernière a préparé une mixture de drogue dans le jus et

l'a forcé à la boire, la victime a senti juste après une somnolence importante, la jeune femme a demandé le numéro confidentiel de son compte bancaire et a disparu, une plainte a été déposée par la famille de la victime, et une analyse segmentaire sur les cheveux après un mois a été effectuée, le 7 Aminoclonazépam a été détecté à une concentration de 91pg/mg [228].

PARTIE PRATIQUE

Notre travail a comme **objectif principal** d'évaluer l'intérêt de dépistage de drogues sur cheveux par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse dans le diagnostic et la prise en charge de patients faisant usage de drogues, et comme **objectifs secondaires** :

- Optimiser et valider des techniques de dépistage de drogues sur urines et cheveux par chromatographie.
- Comparer les techniques immunologiques et chromatographiques utilisées pour l'analyse de drogues.
- Comparer les résultats urinaires et capillaires des drogues
- Étudier le profil des personnes faisant usage de drogues.
- Déterminer les contextes d'utilisation et les facteurs de risques.
- Étudier le lien entre la consommation de drogues et les effets psychiatriques.

Pour répondre à notre question de recherche et aboutir à nos objectifs, nous avons réalisé une étude avec 3 aspects : un aspect analytique (validation et analyse des échantillons), un aspect épidémiologique (basé principalement sur l'étude du profil de consommation des drogues) et un aspect clinique (étude des comorbidités).

Notre travail a passé par plusieurs étapes :

1-La première est la collecte des échantillons d'urine et cheveux au niveau de deux services de l'EHS de psychiatrie Mahmoud BELAMRI-Constantine (service de pédopsychiatrie pour les jeunes d'un âge compris entre 15 et 17ans et le service de psychiatrie adulte pour les patients avec un âge de plus de 17 ans) et le centre de soins intermédiaires en addictologie relevant de L'EPSP Bachir MENTOURI Constantine, accompagnés de fiches de renseignements remplies par des médecins psychiatres des deux structures et une lettre de consentement.

2-La deuxième étape consiste à l'analyse des échantillons urinaires par méthode immunochimique (EMIT) par l'automate VIVA E® du THC-COOH, Tramadol, Benzodiazépines et de la Cocaïne au niveau du laboratoire de toxicologie-CHU Constantine et par tests rapides (King diagnostic ®) pour la Prégabaline (paramètre non existant dans le VIVA E®).

3-La troisième étape est la mise au point et la validation de 3 techniques d'analyse de drogues urinaires par CPG-SM selon les propriétés de chaque famille de molécules (une méthode pour les cannabinoïdes, une pour les benzodiazépines et une pour le Tramadol) au niveau de

la plateforme technologique de l'école nationale de polytechniques-Constantine, ensuite les échantillons donnant des résultats positifs avec le VIVA E sont analysés par le CPG-SM.

4-La quatrième étape réalisée au niveau du laboratoire de toxicologie médico-légale du département de santé publique de l'université de Vérone en Italie ; nous avons analysé des échantillons urinaires par technique immunochimique par l'automate WERFEN® (dont le principe est différent de celui du VIVA E) pour le THC-COOH, la Cocaïne (Benzoylecgonine), les Benzodiazépines, les Opiacés et les Amphétamines.

Les résultats positifs pour le THC-COOH sont confirmés par CPG-SM (une méthode validée par l'équipe du laboratoire avec un équipement de marque différente que celui utilisé en Algérie, et une étape de prétraitement légèrement différente, cette technique nous a servi comme une technique de référence).

Tous les échantillons urinaires et capillaires sont analysés par l'UPLC-SM-SM (TOXTYPER) pour un screening multi élémentaire (Prégabaline, Opiacés et Opioides, Benzodiazépines, Amphétamines et autres classes de psychotropes comme les antiépileptiques, les neuroleptiques, les antidépresseurs, les antiparkinsoniens).

L'UPLC-SM-SM (AGILENT) est utilisée pour l'analyse des drogues d'abus (Cocaïne, opiacés et opioïdes, amphétamines), les Benzodiazépines (une vingtaine de BZD entre molécules mères et métabolites) et la Prégabaline (nous avons mis au point et validé la méthode de dosage de la Prégabaline, les autres méthodes sont validées par l'équipe du laboratoire).

La CPG-SM-SM est utilisée pour le dosage du THC et THC-COOH.

5 -La dernière étape est le traitement de données obtenues en utilisant le SPSS.

CHAPITRE I.
MATERIEL ET METHODES

I.1 Matériel

I.1.1. Prélèvements

Deux types de prélèvements ont été réalisés :

I.1.1.1. Prélèvements pour l'étude

A. Prélèvement urinaire

Effectué sous surveillance du préleveur et avec consentement du patient, réalisé en double dans un flacon stérile en polypropylène, étiqueté, avec respect de la chaîne froide (transport dans des sacs isothermes) et conservation à -20°C jusqu'à l'analyse.

B. Prélèvement de cheveux

Effectué en double, réalisé dans la partie postérieure de la tête (là où il y a moins de variations), entouré d'un papier aluminium et conservé dans une enveloppe étiquetée, dans un endroit sec et à température ambiante en suivant les recommandations de la SOHT [193].

I.1.1.2. Prélèvements pour la validation analytique

Des prélèvements d'urine et de cheveux des personnes non consommatrices de drogues et des médicaments psychotropes (blanc d'urine et de cheveux) obtenus du personnel de laboratoire ont été utilisés pour la mise au point et la validation des techniques analytiques.

I.1.2. Fiche de renseignements et lettre de consentement

Nous avons établi une fiche de renseignements en collaboration avec les médecins psychiatres des deux structures, afin de collecter le maximum de données sur l'âge, le sexe, la durée de consommation, date et heure de dernière prise, date du prélèvement, la fréquence de consommation, la couleur des cheveux, les soins cosmétiques appliqués, les motifs de consommation et des informations pertinentes sur les signes cliniques psychiatriques, ainsi que le traitement médical (Annexe A.1).

Les fiches de renseignements sont remplies par les psychiatres.

Chaque fiche de renseignements est accompagnée d'une lettre de consentement expliquant l'objectif de la recherche et la méthodologie utilisée pour le prélèvement et son analyse (Annexe A.2).

I.1.3. Réactifs

I.1.3.1. Réactifs pour l'analyse immunologique par Automate VIVA-E SIEMENS®

Nous avons utilisé le coffret réactif EMIT® II Plus (Benzodiazépines, Cocaïne, Cannabinoïdes et Tramadol) contenant deux flacons (R1/R2) de réactifs qui sont fournis prêts à l'emploi.

A. Réactif 1 : Anticorps/substrat

Anticorps monoclonaux de souris d'une haute spécificité anti molécule recherchée, albumine sérique bovine, glucose 6 phosphate (G6P), NAD, conservateurs et stabilisateurs.

B. Réactif 2 : Enzymatique

Ag marqué par le G6PDH bactérien, tampon Tris/HEPES, albumine sérique bovine, conservateurs et stabilisateurs.

C. Calibrateurs de trois niveaux

Utilisés pour la calibration de l'appareil avant le lancement d'une série d'analyse.

D. Contrôles positifs et négatifs.

I.1.3.2. Réactifs pour l'analyse immunologique par Automate WERFEN LAB TAURUS®

Pour l'analyse des échantillons urinaires par l'automate WERFEN nous avons utilisé les réactifs suivants :

A. CEDIA® Benzodiazépines Assay pour l'analyse qualitative et semi quantitative des Benzodiazépines :

Composé de réactif 1 (tampon, anticorps anti-benzodiazépines polyclonaux), réactif 1a (accepteur enzymatique), réactif 2 (tampon) et le réactif 2a (donneur d'enzyme conjugué à un dérivé de benzodiazépines, rouge de chlorophénol-D-galactopyranoside).

B. CEDIA® Amphétamines/ Ecstasy Assay pour l'analyse qualitative et semi quantitative des Amphétamines, MDA, MDMA et MDEA :

Composé de réactif 1 (tampon, anticorps anti-méthylènedioxyméthamphétamine), réactif 1a (accepteur enzymatique, anticorps anti-amphétamine et anti méthamphétamine), réactif 2 (tampon) et le réactif 2a (donneur d'enzyme conjugué à un dérivé d'amphétamine, donneur d'enzyme conjugué à un dérivé de méthamphétamine, donneur d'enzyme conjugué à un dérivé de méthylènedioxyméthamphétamine, rouge de chlorophénol-D-galactopyranoside).

C. CEDIA® Multi-Levels THC Assay pour l'analyse qualitative et semi quantitative du THC-COOH :

Composé de réactif 1 (tampon, anticorps anti-11-nor- Δ^9 -THC-COOH monoclonaux), réactif 1a (accepteur enzymatique), réactif 2 (tampon) et le réactif 2a (donneur d'enzyme conjugué au 11-nor- Δ^9 -THC-COOH, rouge de chlorophénol-D-galactopyranoside).

D.CEDIA® Cocaïne Assay pour l'analyse qualitative et semi quantitative de

Benzoylecgonine :

Composé de réactif 1 (tampon, anticorps anti-Benzoylecgonine monoclonaux), réactif 1a (accepteur enzymatique), réactif 2 (tampon) et le réactif 2a (donneur d'enzyme conjugué à un dérivé de Benzoylecgonine, rouge de chlorophénol-D-galactopyranoside).

E. CEDIA® Opiacés Assay pour l'analyse qualitative et semi quantitative des opiacés (Morphine, Codéine et Héroïne) :

Composé de réactif 1 (tampon, anticorps anti-opiacés monoclonaux), réactif 1a (accepteur enzymatique), réactif 2 (tampon) et le réactif 2a (donneur d'enzyme conjugué à un dérivé de Morphine, rouge de chlorophénol-D-galactopyranoside).

F. Contrôle : contenant Benzoylecgonine, EDDP, Méthadone, Méthamphétamine, Morphine, Nitrazépan, Propoxyphène, Phencyclidine, Sécobarbital.

G. Contrôle : contenant 6-Acétylmorphine, Benzoylecgonine, LSD, MDMA, Nitrazépan

H. Contrôle : contenant THC-COOH.

I.CEDIA® Calibrateur négatif : contient des urines humaines blanches.

J. CEDIA® Calibrateur multi drogues au Cut-offs : Benzoylecgonine 300ng/ml, EDDP 100ng/ml, Méthamphétamine 1000ng/ml, Morphine 300ng/ml, Nitrazépan 300ng/ml, Phencyclidine 25ng/ml, Sécobarbital 300ng/ml.

K. CEDIA® Calibrateur multi drogues intermédiaires : Benzoylecgonine 2000ng/ml, EDDP 500ng/ml, méthamphétamine 3000ng/ml, Morphine 800ng/ml, Nitrazépan 800ng/ml, Phencyclidine 75ng/ml, Sécobarbital 800ng/ml.

L.CEDIA® Calibrateur multi drogues concentration élevées : Benzoylecgonine 5000ng/ml, EDDP 2000ng/ml, Méthamphétamine 5000ng/ml, Morphine 2000ng/ml, Nitrazépan 5000ng/ml, Phencyclidine 150ng/ml, Sécobarbital 3000ng/ml.

M.CEDIA® Calibrateur THC 25: THC-COOH 25ng/ml.

N. CEDIA® Calibrateur THC 50: THC-COOH 50ng/ml.

O. CEDIA® Calibrateur THC 75: THC-COOH 75ng/ml.

P. CEDIA® Calibrateur THC 100: THC-COOH 100ng/ml.

Q. CEDIA® Calibrateur THC 150: THC-COOH 150ng/ml.

I.1.3.3. Réactifs pour l'analyse chromatographique

A. Standards et standards internes

Les étalons qui ont été utilisés sont regroupés dans le tableau 10 de marque SIGMA ALDRICH®.

Tableau 10. Standards et standards internes.

Étalon	Concentration	Étalon	Concentration
Delta 9 THC	1mg/ml	Nordiazépam	1mg/ml
THC-OH	100µg/ml	Oxazépam	1mg/ml
THC-COOH	100µg/ml	Prazépam	1mg/ml
CBN	1mg/ml	Témazépam	1mg/ml
CBD	1mg/ml	Triazolam	1mg/ml
THC-D3	100µg/ml	Tramadol	1mg/ml
THC-COOH-D3	100µg/ml	Ibuprofen	1mg/ml
Acide Méfénamique	1mg/ml	Prégabaline	1mg/ml
Bromazépam	1mg/ml	Baclofène D4	100µg/ml
Clorazépate	1mg/ml	Amphetamine	1mg/ml
Diazépam	1mg/ml	Methamphetamine	1mg/ml
Prazépam	1mg/ml	MDA	1mg/ml
7-aminoclonazépam	1mg/ml	MDMA	1mg/ml
7-aminoflunitrazépam	1mg/ml	MDEA	1mg/ml
Alprazolam	1mg/ml	MBDB	1mg/ml
Clobazam	1mg/ml	Cocaine	1mg/ml
Clonazépam	1mg/ml	Benzoylécgonine	1mg/ml
Diazépam-D5	100µg/ml	Cocaéthylène	1mg/ml
Delorazépam	1mg/ml	EME	1mg/ml
Flunitrazépam	1mg/ml	Scopolamine	1mg/ml
Flurazépam	1mg/ml	Codeine	1mg/ml
Lorazépam	1mg/ml	Dihydrocodeine	1mg/ml
Lormétazépam	1mg/ml	Morphine	1mg/ml
Médazépam	1mg/ml	Morphine-6glucuronide	1mg/ml
Midazolam	1mg/ml	Kétamine	1mg/ml
Nitrazépam	1mg/ml	Norkétamine	1mg/ml

B. Réactifs chimiques de dérivation

- BSTFA-1%TMCS (N, O-Bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide avec 1% Trimethylchlorosilane) de marque RESTEK®.
- PFPA (pentafluoropropionic anhydride) de marque SIGMA-ALDRICH®.
- PFPOH (pentafluoropropanol) de marque SIGMA-ALDRICH®.
- MSTFA (N-méthyle-N-tri méthyle silyl-trifluoroacetamide) de marque SIGMA-ALDRICH®.
- MTBSTFA-1% TBDMCS (N-méthyle-N- (tert-butyl dimethylsilyl) trifluoroacetamide, Tertbutyldimethylchloros) de marque RESTEK®.

C. Autres Réactifs

- Solution 3% de TWEEN dans l'eau.
- DTT 0,3% (1,4-Dithiothreitol).
- SDS 0,6% (Dodécylsulfate de sodium).
- Tampon acétate de sodium pH= 4,5.
- Tampon phosphate pH=6,8.
- Tampon phosphate pH=8,8.
- Formiate d'ammonium (5mM).
- Hydroxyde de sodium : 0,1M, 1M et 6M.
- Hydroxyde de potassium : 10M.
- HCl : 0,1M.
- Acide acétique à 100%.
- Acide acétique glacial.
- Acide formique.
- Méthanol.
- Acétonitrile.
- Acétate d'éthyle.
- Heptane.
- Dichlorométhane.
- Isopropanol.
- n-Hexane.
- Enzyme : B-Glucuronidase/ Arylsulfatase (réf : 10127698001) de Helix pomatia, utilisée pour l'hydrolyse des métabolites glucuro et sulfconjugués des Benzodiazépines livrée par SIGMA-ALDRICH®.

I.1.4. Équipements

I.1.4.1. Automate VIVA-E SIEMENS®

Constituée d'une unité principale « l'analyseur » où toutes les manipulations et mesures sont effectuées, d'un ordinateur séparé qui contrôle l'unité d'analyse, collecte les données et fournit l'interface utilisateur, une unité de refroidissement pour garantir la précision des réactifs (Figure 18).



Figure 18. Automate VIVA E.

I.1.4.2. Automate WERFEN LAB TAURUS®

Constituée d'une interface de l'opérateur avec un écran digital, unité d'analyse pour les échantillons (jusqu'à 100) et les réactifs (possibilité d'utilisation de plusieurs réactifs en même temps, et donc d'analyser plusieurs paramètres à la fois (Figure 19)).



Figure 19. Automate WERFEN LAB TAURUS®.

I.1.4.3. Chromatographe en phase gazeuse GC-2010 Plus SHIMADZU

Couplé à un spectromètre de masse QP 2020, équipé d'un injecteur automatique AOC-20i SHIMADZU. Avec colonne RXi-5ms (5% diphényle/95% diméthyle poly siloxane) 30m, 0,25mm, 0,25 μm (Figure 20).



Figure 20. Chromatographe en phase gazeuse GC-2010 Plus SHIMADZU.

I.1.4.4. Chromatographe en phase gazeuse AGILENT Technologies 7890B

Équipé d'un auto sampler AGILENT, couplé à un spectromètre de masse AGILENT technologies 5977B, avec une colonne AGILENT HP-5MS (5% phényle Méthyl Siloxane) 30m, 0,25mm, 0,25 μm (Figure 21).



Figure 21. Chromatographe en phase gazeuse AGILENT Technologies 7890B.

I.1.4.5. Chromatographe en phase gazeuse AGILENT Technologies 6890N

Équipé d'un auto sampler AGILENT, couplé à un spectromètre de masse AGILENT technologies 5975B, avec une colonne AGILENT HP-5MS (5% phényle Méthyl Siloxane) 30m, 0,25mm, 0,25 μm (Figure 22).



Figure 22. Chromatographe en phase gazeuse AGILENT Technologies 6890N.

I.1.4.6. Chromatographe en phase gazeuse AGILENT Technologies 7890B

Équipé d'un Auto sampler AGILENT 7890B couplé d'un spectromètre de masse SM-SM WATERS TQ-S triple quadripôle, avec colonne AGILENT HP-5MS 30m, 0,25mm, 0,25 μ m (Figure 23).



Figure 23. Chromatographe en phase gazeuse AGILENT Technologies 7890B.

I.1.4.7. Chromatographe en phase gazeuse AGILENT 7880A

Équipé d'un auto sampler AGILENT 120, couplé à un spectromètre SM-SM AGILENT 7000 Triple Quadripôle, avec une colonne AGILENT HP-5MS 30m, 0,25mm, 0,25 μ m (Figure 24).



Figure 24. Chromatographe en phase gazeuse AGILENT 7880A.

I.1.4.8. Chromatographe en phase liquide (UPLC) AGILENT 1290

Équipé d'un auto sampler, couplé à un spectromètre de masse en Tandem (triple quadripôle) AGILENT 6460 (avec source d'électro spray), avec colonne Kinetex® C18-2,1 mm*100mm, 1,7 μ m (Figure 25).

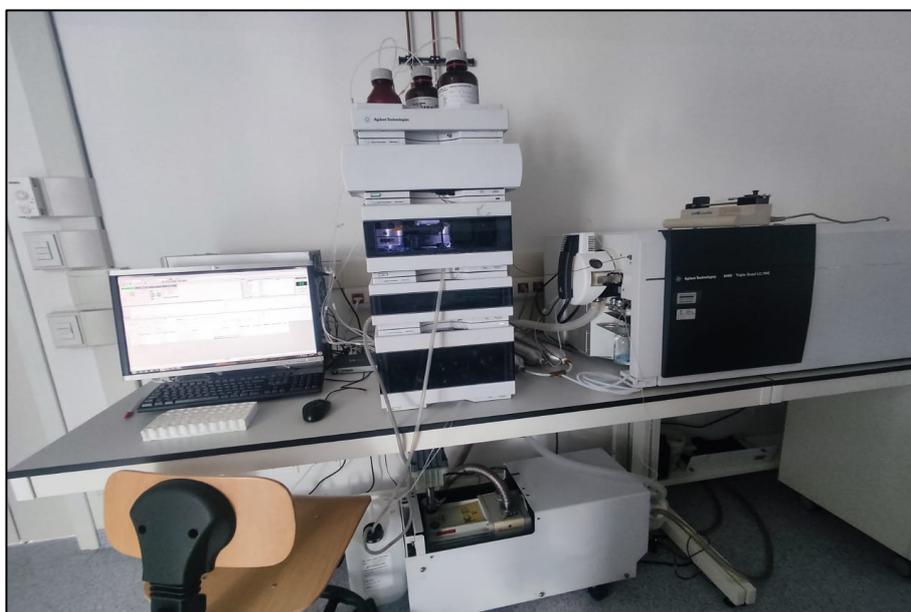


Figure 25. Chromatographe en phase liquide (UPLC) AGILENT 1290.

I.1.4.9. Chromatographe en phase liquide (UPLC) BrukerDaltonics, Bremen, Germany

Couplé à un spectromètre en masse en Tandem (un amaZon speed TM ion trap (BrukerDaltonics, Bremen, Germany) avec une source en ionisation électrospray (ESI) Ion Booster (IB)), avec colonne C18 Thermo® 100 *2,1mm, 2,2µm (Figure 26).



Figure 26. Chromatographe en phase liquide (UPLC) BrukerDaltonics, Bremen, Germany.

I.1.4.10. Autres équipements

-Homogénéisateur broyeur Precellys Evolution Bertin®.



Figure 27. Homogénéisateur broyeur Precellys Evolution Bertin®.

-Système d'extraction SPE BAKER-21®.



Figure 28. Système d'extraction SPE BAKER-21®.

-Agitateurs (extracteurs) : Wise Shake®.



Figure 29. Agitateurs (extracteurs) : Wise Shake®.

-Générateur d'azote pour le séchage : turbovap (Biotage®)

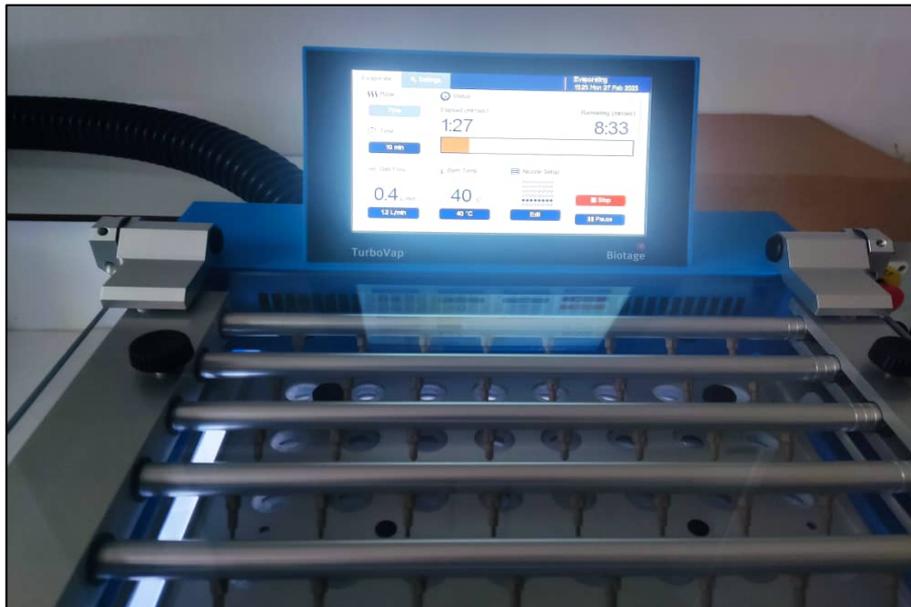


Figure 30. Générateur d'azote pour le séchage : turbovap (Biotage®).

-Centrifugeuse : aida®.



Figure 31. Centrifugeuse : aida®.

-Centrifugeuse : Allegra® X-15R.



Figure. Centrifugeuse Allegra® X-15R.

-Centrifugeuse : Sigma® 3-I6PK



Figure 32. Centrifugeuse Sigma® 3-I6PK.

-Bain à ultrasons : ARGO LAB®



Figure 33. Bain à ultrasons : ARGO LAB®

-Étuve : CARBOLITE®.



Figure 34. Étuve CARBOLITE®.

-Balance de précision ACS® 220-4.



Figure 35. Balance de précision ACS® 220-4.

-Balance de précision EXACTA®.



Figure 36. Balance de précision EXACTA®.

-Bain marie : ARGO LAB®.



Figure 37. Bain marie : ARGO LAB®.

-Micropipettes réglables de : 5ml, 1ml, 500µL, 200µL, 100µL, 20µL, 10µL.

I.1.4.11. Consommable

-Vials.

-Inserts.

-Cartouche SPE C18, 100mg 6ml, AGILENT ®.

-Cartouches SPE hyper SEPVerify-CX 130mg.

-Cartouches HLB, 1ml Supelco®.

-Tubes en verre de 5ml.

-Tubes d'extraction de 20ml.

I.1.5. Logiciels informatiques

I.1.5.1. MINITAB (version d'essai)

MINITAB Statistical Software peut observer les données actuelles et historiques pour déceler des tendances, détecter et prévoir des schémas, découvrir des relations cachées entre différentes variables et créer de magnifiques visualisations afin de surmonter les défis et les situations les plus complexes [229].

Nous avons utilisé le MINITAB pour établir des plans d'expérience pour l'optimisation de nos techniques.

I.1.5.2. SPSS (version d'essai)

Un logiciel qui offre une analyse statistique avancée, une vaste bibliothèque d'algorithmes d'apprentissage automatique, une analyse de texte, une extensibilité open source, une intégration au big data et un déploiement transparent dans les applications [230].

Nous avons utilisé le SPSS pour le traitement statistique des données obtenues et l'étude de lien entre les variables en appliquant différents tests statistiques.

I.1.5.3. ZOTERO

Un outil gratuit et facile à utiliser pour collecter, organiser, annoter, citer et partager des recherches bibliographiques.

Nous avons utilisé le Zotero lors de la rédaction de la partie bibliographique et les références.

I.2. Méthodes

I.2.1. Étude épidémiologique

I.2.1.1. Type d'Étude

Il s'agit d'une étude descriptive multicentrique transversale à visée analytique, allant de Janvier 2021 à Janvier 2022.

Touchant 6 wilayas de l'EST Algérien (Constantine, Oum El Bouaghi, Sétif, Guelma, Tébessa et Mila).

I.2.1.2. Population d'étude

A. Taille d'échantillon

Pour calculer la taille minimale de l'échantillon, nous avons utilisé la formule suivante :

$$n = (Z^2 \times P (1 - P)) / e^2$$

Avec :

Z = valeur de la distribution normale standard correspondant au niveau de confiance souhaité (Z = 1,96 pour CI à 95%).

P = la proportion réelle attendue.

e = la précision souhaitée (la moitié de la largeur de niveau de confiance souhaité=0,05).

En utilisant la prévalence de consommation de drogues en Algérie (la prévalence de consommation dans l'Est Algérien=2,96%) publiée en 2010 (dernière prévalence publiée) dans le Rapport de l'enquête épidémiologique nationale et globale sur la prévalence de la drogue en Algérie [231]; la taille d'échantillon minimale trouvée est de 44. Mais cette prévalence est

ancienne et loin de représenter la prévalence actuelle de consommation de substances psychoactives.

En utilisant la prévalence de consommation des drogues illicites chez les jeunes Algériens de 18 à 22ans (étudié par SOBHI K en 2018), la prévalence la plus élevée est celle de la consommation du Cannabis (4,97%), la taille d'échantillon minimale trouvée est de **73** [232]. Mais cette prévalence est spécifiée pour une tranche d'âge (18 à 22ans) différente de celle de notre échantillon (15 à 65ans).

En utilisant une prévalence de consommation de drogue de 5,6% dans la population de 15 à 65ans publiée dans le rapport mondial sur les drogues 2022 de l'ONU DC [2], avec un niveau de précision de 5% et un niveau de confiance de 95%, la taille minimale calculée est de **81**.

B. Méthode d'échantillonnage

La méthode d'échantillonnage utilisée est dite de tout venant, incluant ainsi tous les patients consultants au niveau de :

- Deux services de psychiatrie adulte (pour patient avec un âge de 17ans et plus) et de pédopsychiatrie (pour les patients avec un âge supérieur à 15ans et inférieur à 17ans) de l'établissement hospitalier spécialisé en psychiatrie Mahmoud BELAMRI (Constantine-Algérie).
- Centre intermédiaire de soins de l'addiction relevant de l'établissement public de santé de proximité Bachir MENTOURI (Constantine-Algérie).

C. Critères d'éligibilité

Le tableau 11 représente les critères de sélection des patients inclus dans l'étude.

Tableau 11. Critères d'éligibilité.

Critères d'inclusion	Critères de non inclusion	Critères d'exclusion
Age \geq 15ans.	Age < 15ans.	/
Notion de prise de drogues.	Absence de notion de prise de drogue.	/
Disponibilité de prélèvement : urine et cheveu.	Non disponibilité de l'un des prélèvements : urine et cheveu.	Prélèvement non reçu. Prélèvement non conforme. Chaine de froid non respectée lors du transport du prélèvement. Quantité insuffisante de prélèvement.
Consentement éclairé.	Non consentement ou refus.	/

-les deux sexes sont inclus dans l'étude.

D.Considérations éthiques

Notre travail est mené avec des patients consultants au niveau de deux structures de santé publique, pour cela nous avons obtenu avant d'exécuter le travail une autorisation des directeurs des deux centres ainsi que les médecins chefs de chaque service.

Toujours dans le même cadre et avant la réalisation des prélèvements nous demandons au patient (ou son entourage) de signer une lettre de consentement avant de participer à notre étude.

E. Étude statistique des résultats

E.1.Objectifs de l'étude statistique

L'objectif principal de l'étude statistique est de décrire notre échantillon en fonction des différentes variables (âge, sexe, niveau d'éducation...).

Les objectifs secondaires sont :

- Étudier le lien ou l'association entre la consommation des drogues et les maladies ou troubles psychiatriques.
- Étudier l'influence de variables qualitatives et quantitatives (fréquence de consommation, date de dernière prise, suivi en addictologie...) sur les résultats d'analyse de drogues.

E.2.Plan de l'étude statistique

Pour répondre à ces objectifs nous avons réalisé une étude descriptive et une analytique.

- **Statistiques descriptives**

- Pour les variables qualitatives, nous avons calculé les pourcentages et les effectifs.
- Pour les variables quantitatives, nous avons calculé principalement les moyennes et les écarts types.

- **Étude analytique**

Nous avons étudié l'association entre les différentes variables, en utilisant des tests de comparaison des proportions :

- Le test khi deux de Pearson ou X^2 quand les effectifs dans les tableaux croisés sont tous supérieurs à 5.
- Le test Exact de Fisher quand le test X^2 n'est pas applicable.

Nous avons utilisé la régression logistique binaire pour étudier l'influence de plusieurs variables (qualitatives et quantitatives) sur les résultats d'analyse de drogues.

- **Hypothèse nulle**

-Pour les tests d'association (khi deux et Exact de Fisher) : l'hypothèse nulle correspond à l'absence d'association entre les deux variables testées.

-Pour la régression logistique binaire : l'hypothèse nulle générale est que la combinaison des variables indépendantes (le modèle) ne parvient pas à mieux expliquer la présence/absence de la variable dépendante qu'un modèle sans prédicteur.

- **Seuil de signification**

Nous avons fixé le risque α à 5%.

Un résultat est statistiquement significatif si la valeur de p est inférieure au risque α .

F. Critères de jugements

Les variables de l'étude sont les données de la fiche de renseignements et les résultats de l'analyse de drogues sur les deux matrices biologiques (urine et cheveux).

Les résultats de l'analyse sont jugés positifs s'ils sont supérieurs aux cut-offs pour les méthodes immuno-chimiques, aux limites de détections pour les méthodes chromatographiques qualitatives et aux limites de quantification pour les méthodes chromatographiques quantitatives.

I.2.2. Optimisation et validation des méthodes d'analyse

I.2.2.1. Optimisation et validation des méthodes d'analyse urinaire de drogues

Nous avons optimisé et validé les méthodes de dépistage par CPG-SM. Nos méthodes d'analyse urinaire de drogue sont des méthodes de screening qualitatif, pour la validation de différents paramètres nous avons suivi les directives de l'ICH (Annexe B).

Pour les méthodes immuno-enzymatiques elles sont validées par le fabricant.

Pour la méthode de screening par le TOXTYPER, les méthodes sont vendues validées avec l'instrument par le fabricant.

Pour la méthode CPG-SM utilisée au niveau du Laboratoire de Toxicologie médico-légale-Département de diagnostic en santé publique-Université de Vérone-Italie a été déjà validée par l'équipe du laboratoire.

A. THC-COOH

Nous avons mis au point et optimisé une méthode chromatographique de dépistage simultané du THC, THC-COOH, THC-OH, CBD et CBN. Le THC-COOH-d3 est l'étalon interne utilisé. Mais pour l'analyse urinaire des échantillons nous n'avons pris en compte que le THC-COOH.

A.1.Optimisation de l'extraction

La technique d'extraction qui a été utilisée est celle optimisée et validée par notre équipe en 2015 [233].

Les étapes d'extraction sont les suivants :

- Sur deux ml d'urine ajouter 100 μ L de NaOH 6M, agiter au vortex, mettre dans l'étuve à 56°C pendant 20minutes ;
- Extraction double avec 4ml du mélange n-Hexane : acétate d'éthyle (9 :1), au niveau de l'extracteur automatique ;
- Centrifugation à 3500 tours ;
- Récupérer la phase organique ;
- Sur la phase aqueuse ajouter 1ml d'acide acétique à 100% ;
- Extraction double avec le mélange n-Hexane : acétate d'éthyle (9 :1), au niveau de l'extracteur automatique ;
- Centrifugation à 3500 tours ;
- Récupérer la phase organique avec la première ;
- Séchage sous un courant d'azote à une température de 40°C.
- Nous avons calculé le rendement d'extraction pour le THC, THC-OH et le THC-COOH pour une concentration de 100ng/ml.

A.2. Optimisation de la dérivation

Pour la dérivation, nous avons utilisé le BSTFA-1% TMCS à 70°C. Pour l'optimisation nous avons utilisé le plan d'expérience complet à deux facteurs et trois points centraux. Les deux facteurs utilisés sont le volume du réactif de dérivation avec un minimum de 20 μ L et un maximum de 80 μ L et la durée de dérivation avec un minimum de 10min et un maximum de 20min, les points centraux avec un volume de 50 μ L et une durée de 15min.

La matrice est représentée dans le tableau 12.

Tableau 12. Matrice de l'optimisation de la dérivation

	Volume (en μL)	Durée (en minutes)
1	20	10
2	20	20
3	80	10
4	80	20
5	50	15
5	50	15
5	50	15

A.3. Optimisation de la méthode CPG -SM

Nous avons optimisé les conditions chromatographiques afin d'obtenir une meilleure séparation des pics jusqu'à obtention de la méthode finale (Tableau 13).

Tableau 13. Conditions chromatographiques de l'analyse du THC-COOH.

T° de l'injecteur	250°C
Volume d'injection	3 μL
Mode d'injection	Splitless
Débit de la phase mobile	1,22ml/min
Température du four	120°C (0,5min) puis augmentation avec une vitesse de 15°C/min jusqu'à 300°C et établir la température à 300°C pendant 6min.
Température de l'interface	300°C

Nous avons utilisé le mode SIM en cherchant trois ions majoritaires (Tableau 14).

Tableau 14. Ions majoritaires et temps de rétentions du THC, THC-OH, THC-COOH, THC-COOH-d3, CBN et CBD.

	Ions majoritaires	Temps de rétention (minutes)
THC	371, 386, 315	11,85-11,90
THC-OH	371, 372, 73	13,2-13,4
THC-COOH	371, 473, 398	14,2-14,3
THC-COOH-d3	374, 476, 401	14,2-14,3
CBN	367, 368, 382	12,35-12,45
CBD	390, 337, 301	11,1-11,15

A.4. Validation

Suivant les directives de l'ICH Q2R, nous avons étudié :

-La spécificité : qui est la capacité à évaluer sans équivoque l'analyte en présence de composants dont l'existence est prévisible. En règle générale, il s'agit des éléments telles les impuretés, produits de dégradation et de matrice [234].

Pour étudier la spécificité de la méthode nous avons injecté un blanc urine trois fois dans le chromatographe et nous avons vérifié la présence de pics interférant au niveau du temps de rétention.

-Limite de détection : la limite de détection d'une procédure analytique individuelle est la plus petite quantité d'analyte dans un échantillon qui peut être détectée, mais pas nécessairement quantifiée de manière exacte [234].

Pour la définir nous avons injecté des concentrations de 1ng/ml, 10ng/ml et 100ng/ml, et nous avons calculé le rapport signal/bruit de fond.

-Exactitude : l'exactitude d'une procédure analytique exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur qui est acceptée comme valeur conventionnelle vraie ou comme valeur de référence acceptée et la valeur trouvée, appelée parfois justesse [234].

-Fidélité : la fidélité d'une procédure analytique exprime l'étroitesse de l'accord (degré de dispersion) entre une série de mesures obtenues à partir d'analyses multiples du même point (concentration) dans des conditions précises [234].

Pour vérifier l'exactitude et la fidélité nous avons répété l'analyse d'une concentration de 50ng/ml d'urine 6 fois/jour pendant trois jours.

B. Tramadol

Pour la méthode de dépistage du Tramadol nous avons utilisé l'Ibuprofène comme étalon interne, ce dernier est disponible dans la gamme des standards que nous disposons, est choisi en tenant compte de son temps de rétention (10min) proche de celui du Tramadol (11,2min) avec une bonne séparation des pics et ions majoritaires différents, dans notre méthode l'Ibuprofène n'est ajouté qu'après l'étape d'extraction vu son caractère acide (différent de celui du Tramadol), en plus notre méthode est qualitative et ne passant pas par une réaction de dérivatisation (très sensible aux variations de température et d'humidité, nécessitant un ajout d'étalon interne pour garantir sa validité), il est donc utilisé pour garantir la précision du CPG-SM (sujette à une variabilité qui peut être la conséquence des petits volumes d'injection).

B.1. Optimisation de l'extraction

Pour l'optimisation de l'extraction, nous avons utilisé le plan d'expérience complet à deux facteurs : le premier est le volume du solvant d'extraction avec un maximum de 10ml et un minimum de 5ml, le deuxième est la durée d'extraction avec un maximum de 30min et un minimum de 10min, en incluant trois points centraux avec un volume du solvant de 7,5ml et une durée d'extraction de 15min, la matrice est représentée dans le tableau 15.

Tableau 15. Matrice utilisée pour l'optimisation de l'extraction du Tramadol.

Volume du solvant (ml)	Durée d'extraction (min)
10	30
5	30
10	10
5	10
7,5	20
7,5	20
7,5	20

Nous avons calculé le rendement d'extraction pour trois concentrations 250ng/ml, 500ng/ml et 1000ng/ml.

Les étapes d'extraction sont les suivants :

- Aux 5ml d'urine, ajouter 1ml de NaOH 1M et 7,5ml d'acétate d'éthyle.
- Agitation pendant 20min à une vitesse de 200tours/min par l'agitateur automatique.
- Centrifugation à 4000tours/min pendant 5min.
- Récupérer la phase organique.
- Séchage sous courant d'azote à 40°C et récupérer avec 100µL du méthanol.
- L'Ibuprofène (étalon interne) est ajouté avant injection.

B.2. Optimisation de la méthode CPG-SM

L'optimisation de la méthode est faite par plan d'expérience complet à deux facteurs : le premier est la température d'injection avec un maximum de 280°C et un minimum de 200°C, le deuxième et la vitesse d'augmentation de la température du four avec un maximum de 20°C/min et un minimum de 10°C/min, incluant trois points centraux avec une température d'injection de 250°C et une vitesse d'augmentation de la température de 15°C/min.

La matrice utilisée est représentée dans le tableau 16.

Tableau 16. Matrice utilisée pour l'optimisation de la méthode GC.

N°	T° d'injection (°C)	Vitesse(°C/min)
1	220	10
2	280	10
3	220	20
4	280	20
5	250	15
6	250	15
7	250	15

Les conditions chromatographiques optimales pour l'analyse du Tramadol sont représentées dans le tableau 17.

Tableau 17. Conditions chromatographiques pour l'analyse du Tramadol.

T° de l'injecteur	220°C
Volume d'injection	3µL
Mode d'injection	Splitless
Débit de la phase mobile	1ml/min
Température du four	Température initiale 45°C pendant une minute, puis augmentation avec une vitesse de 20°C/min jusqu'à 320°C et l'établir pendant 10min.
Température de l'interface	320°C

Nous avons utilisé le mode SIM pour la détection du Tramadol en cherchant les trois ions majoritaires (Tableau 18).

Tableau 18. Ions majoritaires du Tramadol et l'Ibuprofène.

Molécule	Fragments
Tramadol	58, 263, 45
Ibuprofène (étalon interne)	161, 91, 206.

B.3. Validation

Suivant les directives de l'ICH Q2R nous avons étudiée :

-La spécificité : pour étudier la spécificité de la méthode nous avons injecté un blanc urine trois fois dans le chromatographe et nous avons vérifié la présence de pics interférant au niveau du temps de rétention.

-Limite de détection : nous avons calculé le rapport signal/bruit de fond.

-Justesse et fidélité : pour vérifier l'exactitude et la fidélité nous avons répété l'analyse avec une concentration de 200ng/ml d'urine 6 fois/jour pendant trois jours.

C. Benzodiazépines

Nous avons optimisé la méthode de dépistage de 4 molécules de Benzodiazépines : Diazépam, Bromazépam, Clorazépate et Prazépam.

Le choix des 4 molécules est effectué après une étude des fiches de renseignements des patients reçus au niveau du service de toxicologie du CHU Constantine, ces molécules sont les plus citées par ces derniers, la validation d'une méthode couvrant seulement 4 Benzodiazépines représente un point de départ pour inclure d'autres molécules et métabolites dans l'avenir.

Le Diazépam-d5 est l'étalon utilisé.

La technique était optimisée à partir de la technique de WEST RE et RITZ DP [235].

C.1. Prétraitement

Cette étape est nécessaire pour l'hydrolyse des métabolites conjugués.

-À 1ml d'urine ajouter 20µL de l'étalon interne (diazépam D5) à une concentration de 100µg/ml et 5500unités de l'enzyme B galactosidase.

-Mettre à l'étuve à 56°C pendant une heure.

-Centrifuger à 4000rpm.

-Mettre le surnageant dans un autre tube.

-Ajouter 100µL de NaOH 1M et 2ml du tampon phosphate avec un pH de 6,8.

C.2. Optimisation de l'extraction

Nous avons réalisé l'extraction en phase solide par des cartouches HLB.

-Conditionnement : faire passer dans l'ordre du méthanol, eau distillée et tampon phosphate pH 6,8.

-Passer l'échantillon : faire passer l'échantillon à un débit de 1ml/min.

-Lavage : faire passer dans l'ordre eau distillée et mélange acétonitrile : eau distillée (30 :70).

-Éluion : faire passer 1ml du méthanol et séchage de l'éluât sous courant d'azote à une température de 40°C.

C.3. Optimisation de la dérivation

Pour la dérivation, nous avons utilisé le MTBSTFA-1% TBDMCS, pour l'optimisation, nous avons utilisé le plan d'expérience complet à deux facteurs : le premier est le volume du réactif de dérivation avec un maximum de 80 μ L et un minimum de 20 μ L, le deuxième est la température du four avec un maximum de 90°C et un minimum de 70°C, en incluant trois points centraux avec un volume de réactif de 50 μ L et une température de 80°C. La durée est fixe : 30min. La matrice est représentée par le tableau 19.

Tableau 19. Matrice utilisée pour l'optimisation de l'extraction des benzodiazépines.

Numéro	Volume μ L	Température °C
1	80	90
2	80	70
3	20	90
4	20	70
5	50	80
6	50	80
7	50	80

C.4. Optimisation de la méthode CPG-SM

Nous avons optimisé les conditions chromatographiques d'une façon pouvoir séparer les 4 benzodiazépines (Diazépam, Clorazépate, Prazépam, Bromazépam) et l'étalon interne (Dizépam-d5) (Tableau 20).

Tableau 20. Conditions chromatographiques de l'analyse des Benzodiazépines.

T° de l'injecteur	250°C
Volume d'injection	3 μ L
Mode d'injection	Splitless
Débit de la phase mobile	1,22ml/min
Température du four	Température initiale 120°C pendant 0,5min puis augmentation avec une vitesse de 15°C/min jusqu'à 300°C et l'établir pendant 6min.
Température de l'interface	300°C

Nous avons utilisé le mode SIM pour la détection des BZD en cherchant les trois ions majoritaires (Tableau 21).

Tableau 21. Ions majoritaires des Benzodiazépines analysées.

	Ions majoritaires	Temps de rétention (min)
Diazépam	256, 283, 221	12,6
Diazépam D5	261, 287, 226	12,6
Clorazépate	327, 383, 369	12,8
Prazépam	91, 269, 295	14
Bromazépam	374, 346, 73	13,96

C.5. Validation

Suivant les directives de l'ICH Q2R, nous avons étudié :

-La spécificité : pour étudier la spécificité de la méthode nous avons injecté un blanc urine trois fois dans le chromatographe et nous avons vérifié la présence de pics interférant au niveau du temps de rétention.

-Limite de détection : nous avons calculé le rapport signal/bruit de fond.

Nous avons utilisé le mode SIM pour la détection du Tramadol en cherchant les trois ions majoritaires.

-Justesse et fidélité : pour vérifier l'exactitude et la fidélité nous avons répété l'analyse une concentration de 200ng/ml d'urine 6 fois/jour pendant trois jours.

I.2.2.2. Optimisation et validation des méthodes d'analyse capillaire de drogues

Pour l'analyse des prélèvements de cheveux, nous avons travaillé par des techniques validées préalablement par l'équipe du laboratoire sauf pour la Prégabaline qui n'existait pas, nous l'avons donc optimisé et validé.

A. Prégabaline

Nous avons optimisé notre technique à partir de la méthode de PAULY C [236] et celle du KINTZ P [237].

A.1. Optimisation du prétraitement

Nous avons utilisé une quantité 50mg de cheveux divisés en deux tubes, pour le premier nous avons laissé les cheveux justes coupés et pour le deuxième nous les avons pulvérisés par l'homogénéisateur broyeur Precellys Evolution Bertin®.

Les étapes de l'optimisation du prétraitement sont les suivants :

-Ajouter dans chaque tube 20µL de Prégabaline à 0,1µg/ml et 10µL de l'étalon interne (Baclofène-d4 à 10µg/ml).

- Ajouter 1ml d'acétonitrile dans chaque tube.
- Mettre dans un bain à ultrasons pendant deux heures.
- Récupérer la phase organique.
- Séchage sous azote à 60°C.
- Récupérer avec 100µL de la phase mobile.

A.2. Optimisation de la méthode UPLC-SM-SM

Le dosage de la Prégabaline est effectué par chromatographe en phase liquide (UPLC) AGILENT 1290 équipé d'un auto sampler, couplé à un spectromètre de masse en Tandem (triple quadripôle) Agilent 6460 (avec source d'électro spray), avec colonne Kinetex® C18-2,1mm*100mm, 1,7µm.

La phase mobile est composée de la phase A (0,01% Acide formique et 5mM formiate d'ammonium) et de la phase B : 90/10/0,01 Méthanol/Acétonitrile/ Acide formique.

Le gradient est linéaire de 25 à 60% phase B en 4,5 minutes, et de 60 à 95% de phase B en 2min.

Volume d'injection : 5µL,

Température de la colonne : 60°C,

Nébuliseur (azote) : 30psi,

Température de gaz : 320°C

Pour l'identification, nous avons utilisé 3 ions majoritaires et un seul pour la quantification (Tableau 22).

Tableau 22. Ions majoritaires de la Prégabaline et du Baclofène-d4.

Molécules	Fragments	Temps de rétention (minutes)
Prégabaline	160 (55, 142, 97)	2
Baclofène-d4	218 (119, 201)	2,2

A.3. Validation

Notre méthode consiste à un dosage quantitatif, suivant la méthode de l'ICH Q2R (essai quantitatif) les paramètres à vérifier sont les suivants :

- Spécificité** : pour cela, on a injecté un blanc cheveu.
- Exactitude et Fidélité.**

-Linéarité : la linéarité d'une procédure analytique est sa capacité (dans une plage donnée) à obtenir des résultats d'essai qui sont directement proportionnels à la concentration (quantité) d'analyte dans l'échantillon [234].

-Limite de quantification : la limite de quantification d'une procédure analytique individuelle est la quantité la plus faible d'analyte dans un échantillon qui peut être déterminée quantitativement avec une précision et une exactitude appropriée [234].

-Domaine de validation : la plage d'une procédure analytique est l'intervalle entre la concentration supérieure et la concentration inférieure (quantités) d'analyte dans l'échantillon (y compris ces concentrations) pour lequel il a été démontré que la procédure analytique a un niveau approprié de précision, d'exactitude et de linéarité [234].

-Pour vérifier ces paramètres une courbe d'étalonnage avec les concentrations suivantes a été préparée chaque jour pendant 3 jours avec répétition 6 fois de tous les points de la courbe 0,05ng/ml, 0,1ng/ml, 0,5ng/ml.

I.2.3. Analyse des échantillons

Nous avons travaillé sur deux types de prélèvements, urine et cheveux.

I.2.3.1. Analyse des prélèvements urinaires

Nous avons cherché dans les prélèvements urinaires la présence des molécules suivantes : THC-COOH, BZD (Diazépam, Nordiazépam, Oxazépam, Clorazépate, Prazépam, Bromazépam, hydroxy Bromazépam, Témazépam, Midazolam, Clonazépam, aminoclonazépam), Prégabaline, opiacés et opioïdes (Morphine, Héroïne, 6 MAM, Codéine, Tramadol, Desméthyltramadol), Amphétamines (MDMA, MDA, MDEA), Cocaïne et son métabolite (Benzoylecgonine).

Étant donné que le screening par l'UPLC double SM (TOXTYPER) couvre un large éventail de molécules, nous avons élargi notre recherche aux Neuroleptiques (Lévomépromazine, Rispéridone, Sulpiride, Halopéridol, Olanzapine et Amisulpride), Antidépresseurs (Amitriptyline, Amoxapine, Paroxétine, Clomipramine et Citalopram), Antiépileptiques (Carbamazépine et Acide valproïque), Hypnotiques (Zolpidem), Antihistaminiques (Pseudoéphédrine, Chlorphénamine, Cétirizine, Prométhazine, hydroxyzine), Antiparkinsonien (Trihexyphénydyle chlorhydrate) et aux marqueurs du tabagisme (Nicotine et Cotinine).

Nous avons analysé les échantillons urinaires dans un premier temps par des méthodes immunologiques, les résultats positifs sont ensuite confirmés par CPG-SM en ce qui concerne le Cannabis, le Tramadol et les Benzodiazépines (Bromazépam, Clorazépate, Prazépam et Diazépam).

Tous les échantillons urinaires ont été analysés par l'UPLC double SM (TOXTYPER).

A. Méthodes immunologiques

Nous avons utilisé deux automates VIVA E (pour le dépistage du THC-COOH, Benzodiazépines, Tramadol et Cocaïne) et WERFEN (pour le dépistage du THC-COOH, Benzodiazépines, Benzoylecgonine, MDMA, MDA, MDEA, Morphine, 6 MAM et Codéine). Cette dernière est utilisée dans un objectif de comparaison des deux méthodes immunologiques.

En ce qui concerne la Prégabaline, nous avons utilisé des tests rapides, car ce paramètre n'est pas disponible dans les deux automates.

A.1. Méthode immuno-enzymatique par VIVA E : l'analyse des échantillons urinaires par VIVA E est réalisée au niveau du Laboratoire de Toxicologie-CHU Constantine-Algérie.

-Principe : c'est une technique immuno- enzymatique en phase homogène basée sur la compétition entre la substance présente dans l'échantillon ou antigène (Ag) et la substance marquée (Ag*) par l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G₆PDH) pour occuper les sites de liaison des anticorps.

La fixation de l'Ag à l'anticorps libère l'Ag marqué par l'enzyme (Ag*) qui va pouvoir réagir avec un substrat le glucose-6-phosphate (G₆P), l'enzyme passe alors de la forme inactive à la forme active et devient donc capable d'hydrolyser le substrat et convertit le nicotinamide-adénine-dinucléotide (NAD) en NADH, ce qui entraîne une modification de l'absorbance qui peut être mesurée par spectrophotométrie (340nm).

-Le déroulement de l'analyse passe par une étape de calibration et l'utilisation d'un contrôle positif et un contrôle négatif.

- les Cut-off utilisés pour l'interprétation des résultats sont dans le tableau 23.

Tableau 23. Cut off utilisées pour l'analyse de drogues par VIVA E.

Molécule	Cut off
BZD	200ng/ml
Tramadol	200ng/ml
THC-COOH	50ng/ml
Cocaïne	150ng/ml

A.2. Méthode immuno- enzymatique par WERFEN : l'analyse des échantillons urinaires par WERFEN est réalisée au niveau du Laboratoire de Toxicologie Médicolégale- Département de diagnostic en santé publique- Université de Vérone-Italie.

-Principe : cette technique utilise la technologie de l'ADN recombinant (brevet américain n° 4708929) pour produire un système unique d'immuno- dosage enzymatique homogène. Elle utilise une enzyme bactérienne ; la galactosidase qui a été modifiée génétiquement en deux fragments inactifs. Ces fragments se réassocient spontanément pour former une enzyme pleinement active qui, dans le format de l'essai, clive un substrat, générant un changement de couleur qui peut être mesuré par spectrophotométrie.

Un fragment inactif de l'enzyme est lié à la drogue (exemple : THC-COOH).

Dans le cas où l'échantillon contiendrait la drogue (ex : THC-COOH), cette dernière va entrer en compétition avec la drogue liée au fragment inactif de l'enzyme pour le site de

fixation à l'anticorps laissant ainsi le fragment inactif, libre, ce dernier va se fixer sur le deuxième fragment donnant à la fin une enzyme active. Dans le cas où l'échantillon ne contiendrait pas la drogue, l'anticorps se lie à la drogue conjuguée au fragment inactif, ce qui inhibe la réassociation des fragments inactifs de l'enzyme, et aucune enzyme active n'est formée.

La quantité d'enzyme active formée et le changement d'absorbance qui en résulte sont proportionnels à la quantité de la drogue présente dans l'échantillon.

-Le déroulement de l'analyse passe par une étape de calibration, des contrôles positifs et négatifs sont utilisés avant l'analyse.

-les Cut-offs utilisés sont représentés dans le tableau 24.

Tableau 24. Cut off utilisées pour l'analyse de drogues par WERFEN.

Molécule	Cut-off
Opiacés	300ng/ml
Benzodiazépines	200ng/ml
Benzoylécgonine	300ng/ml
Amphétamines (Amphétamine, Méthamphétamine, Méthylènedioxyméthamphétamines)	500ng/ml
THC-COOH	50ng/ml

A.3. Tests rapides pour le dépistage de la Prégabaline

L'analyse des échantillons urinaires par tests rapides (Figure 38) est effectuée au niveau du Laboratoire de recherche de Génie des Procédés pour le Développement Durable et les Produits de Santé de l'École Nationale de Polytechniques-Constantine-Algérie.

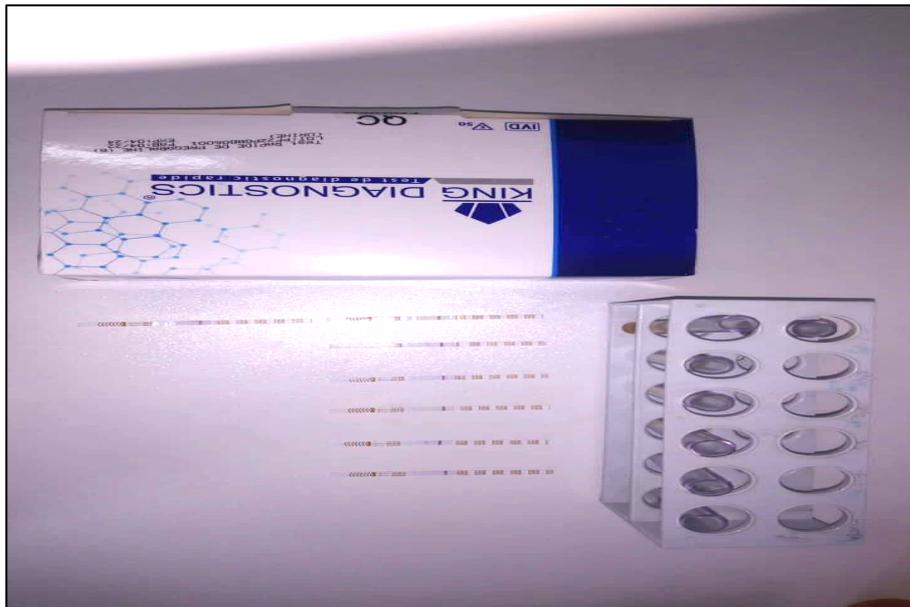


Figure 38. Tests rapides pour le dépistage de la Prégabaline.

-Principe : la bandelette du test rapide de Prégabaline (King diagnostic®) est un dépistage immunologique basé sur le principe de liaison compétitive.

Au cours du test, les urines migrent par capillarité, si la Prégabaline est présente dans l'échantillon au-dessous du seuil de détection, une ligne colorée apparaîtra dans la région de la ligne du test.

La ligne colorée ne se formera pas dans la région du test si le taux de Prégabaline est supérieur au seuil de détection, car il saturera tous les sites de liaison de l'anticorps anti-Prégabaline.

Pour servir de contrôle de procédure, une ligne colorée apparaîtra toujours au niveau de la région de la ligne de contrôle, indiquant qu'un volume correct d'échantillon d'urine a été utilisé et que la capillarité s'est bien déroulée.

-Pour l'analyse des échantillons il faut tout d'abord les ramener à une température ambiante (15 à 30°C) avant d'effectuer le test, ensuite retirer la bandelette du test de la pochette scellée et utiliser-là dans l'heure, avec les flèches pointant vers l'échantillon d'urine, immerger la bandelette verticalement pendant au moins 10 à 15secondes, placer la bandelette sur une surface plane non absorbante, attendre 5min pour lire le résultat.

-Interprétation des résultats : le résultat est négatif si deux lignes apparaissent, positif si une seule ligne colorée apparaît dans la région de la ligne de contrôle, non-valide si la ligne de contrôle ne s'affiche pas.

-Le seuil de détection est 1000ng/ml.

B. Méthodes chromatographiques

Nous avons utilisé deux méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse.

La CPG-SM est utilisée pour confirmer les résultats positifs par méthodes immunologiques pour les drogues suivantes : THC-COOH, BZD et Tramadol.

L'UPLC double SM (TOXTYPER) est utilisée pour un screening général des drogues.

B.1. Screening des drogues par UPLC-SM-SM (TOXTYPER®)

Cette étape est réalisée au niveau du Laboratoire de Toxicologie Médicolégale-Département de diagnostic en santé publique-Université de Vérone-Italie.

Nous avons cherché par le TOXTYPER les BZD (Diazépam, Nordiazépam, Oxazépam, Clorazépate, Prazépam, Bromazépam, hydroxy Bromazépam, Témazépam, Midazolam, Clonazépam, aminoclonazépam), Prégabaline, Opiacés et Opioïdes (Morphine, Héroïne, 6 MAM, Codéine, Tramadol, Desméthyltramadol), Amphétamines (MDMA, MDA, MDEA), Cocaïne et son métabolite (Benzoylecgonine).

Étant donné que le screening par l'UPLC double SM couvre un large éventail de molécules, nous avons élargi notre recherche aux Neuroleptiques (Lévomépromazine, Risperidone, Sulpiride, Halopéridol, Olanzapine et Amisulpride), des Antidépresseurs (Amitriptyline, Amoxapine, Paroxétine, Clomipramine et Citalopram), des Antiépileptiques (Carbamazépine et Acide valproïque), des hypnotiques (Zolpidem), des Antihistaminiques (Pseudoéphédrine, Chlorphénamine, Cétirizine, Prométhazine, hydroxyzine), des Antiparkinsoniens (Trihexyphénidyle chlorhydrate), Nicotine et Cotinine.

-Tous les échantillons urinaires ont été analysés par le TOXTYPER

-Principe : le TOXTYPER ® fournit une solution de test de drogues robuste et automatisée basée sur la technologie CLHP-SMn la plus rapide du marché, la vitesse amaZon. Le TOXTYPER ® offre une combinaison de CL-SM/SM haute performance et d'identification fiable avec une transférabilité totale des résultats de recherche de bibliothèque d'un laboratoire à l'autre. La solution TOXTYPER ® a été développée pour répondre aux besoins des laboratoires de recherche médico-légale et clinique.

La technologie brevetée unique Smart Frag supprime pratiquement toute variation et donc le besoin de réglage du processus SM/SM [238].

La détection et l'identification par le logiciel TOXTYPER TM sont basées sur l'intégration du temps de rétention, de l'analyse complète des spectres SM, SM2 et SM3 en utilisant des bibliothèques spectrales.

Dans cet instrument, les spectres SMn acquis sont comparés à la bibliothèque, ce qui génère un score de "pureté", qui évalue le degré de cohérence entre le spectre expérimental et celui de la bibliothèque ; cette valeur doit être d'au moins 700 et un score de 1000 correspond à une identité de 100%. Dans notre étude, seuls ayant une pureté supérieure à 850 et un écart de $\pm 0,3$ min par rapport au temps de rétention cible ont été considérés comme "identifiés" par le système TOXTYPER-TM.

L'instrument utilisé est équipé de trois bibliothèques différentes de spectres SM : les bibliothèques Drug of Abuse (DOA) et TOXTYPER, propriétés de la société Bruker, et la bibliothèque Maurer/ Wissenbach/Weber (MWW) disponible dans le commerce. Ces bibliothèques diffèrent par le nombre de spectres de composés qu'elles contiennent et par les différentes méthodes d'acquisition de masse.

En particulier, la bibliothèque DOA contient 86 spectres, la bibliothèque TOXTYPER environ 900, tandis que la bibliothèque MWW a plus de 4500 entrées. En outre, les bibliothèques TOXTYPER et DOA sont utilisées en combinaison avec un mode d'acquisition dépendant des données, contrôlé par une liste de précurseurs programmés (SPL). La SPL utilise le temps de rétention, la masse du précurseur SM2 et également les informations du précurseur SM3, chaque fois que cela est nécessaire, comme décrit par le fabricant. Au contraire, la méthode MWW est configurée comme une approche de criblage sans cible : un contrôle automatique du gain est réglé sur 15 000 ions pour un balayage complet (plage d'acquisition SM : m/z 100-800), tandis que le temps d'injection maximal est fixé à 100ms. Chaque fois qu'un pic est supérieur au seuil fixé, l'analyseur acquiert automatiquement le spectre (SM/SM). Enfin, un rapport PDF contenant les résultats des analyses est généré automatiquement par le logiciel Data Analysis (BrukerDaltonik), sans qu'il soit nécessaire de faire appel à un personnel bien formé pour la manipulation et l'élaboration des données [239].

-L'analyse des échantillons urinaires passe par les étapes suivantes :

-Prétraitement : avant l'analyse nous avons centrifugé les échantillons puis une simple dilution est effectuée (50 μ L de l'échantillon avec 450 μ L eau distillée) dans des vials, et nous avons injecté 5 μ L.

-Analyse chromatographique : l'analyse est réalisée par le chromatographe en phase liquide (UPLC) BrukerDaltonics, Bremen, Germany, couplé un anamaZon speed TM ion trap (BrukerDaltonics, Bremen, Germany) avec une source en ionisation électrospray (ESI) Ion Booster (IB), avec colonne C18 Thermo® 100 *2,1mm, 2,2µm.

Nous avons travaillé avec un gradient de deux phases mobiles, phase mobile A composée de 1% d'acétonitrile et de 0,1 % d'acide formique dans une solution aqueuse de formiate d'ammonium 2mmol/L et phase mobile B contenant 0,1% d'acide formique et 2mmol/L de formiate d'ammonium dans de l'acétonitrile. L'élution en gradient a été réalisée comme suit : 0-1min : 1%B ; 1-8min : 1-95% B linéaire ; 8-9min : 95% B ; 9-9.06min : 95-1% B linéaire ; 9.06-11min : 95% B.

Le débit de l'éluant est fixé à 0,5mL/min. La masse a fonctionné en Auto SMn avec une gamme de masse de 70 à 800amu à 32 500amu/s. Librairie utilisée : MWW (Maurer, Wissenbach, Weber) c'est une bibliothèque qui contient 1500 molécules mères (y compris les drogues d'abus) et 3000 métabolites (y compris les glucuro conjugués).

B.2. Analyse des drogues par CPG-SM

Nous avons analysé par CPG-SM les échantillons positifs pour le THC-COOH, Tramadol et BZD par les méthodes immunologiques.

-Principe : la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, abrégé CPG-SM, ou GC-MS de l'anglais Gas chromatography-mass spectrometry, est une technique d'analyse qui combine les performances de la chromatographie en phase gazeuse, pour la séparation des composés d'un échantillon, et de la spectrométrie de masse, pour la détection et l'identification des composés en fonction de leur rapport masse sur charge. Cette technique permet d'identifier et/ou de quantifier précisément de nombreuses substances présentes en très petites quantités, voire en traces.

○ Analyse du THC-COOH

Pour la confirmation du THC-COOH nous avons utilisé deux méthodes CPG-SM.

- **Au niveau du laboratoire de recherche Génie des Procédés pour le Développement Durable et les Produits de Santé de l'école nationale de polytechniques-Constantine-Algérie.**

Nous avons utilisé un chromatographe en phase gazeuse GC-2010 Plus SHIMADZU couplé à un spectromètre de masse QP 2020 équipé d'un injecteur automatique AOC-20i

SHIMADZU et une colonne RXi-5ms (5% diphényle/95% diméthyle polysiloxane) 30m, 0,25mm, 0,25µm.

Nous avons optimisé et validé la technique avant l'analyse des échantillons urinaires.

➤ **Au niveau du Laboratoire de Toxicologie médico-légale-Département de diagnostic en santé publique-Université de Vérone-Italie.**

Nous avons utilisé un chromatographe en phase gazeuse Agilent Technologies 6890N équipé d'un auto sampler AGILENT couplé à un spectromètre de masse Agilent technologies 5975B, avec une colonne AGILENT HP-5MS (5% phényle méthyle Siloxane) 30m, 0,25mm, 0,25µm.

C'est une méthode semi-quantitative, validé préalablement par l'équipe du laboratoire, avec une limite de détection LOD= 5ng/ml et une limite de quantification LOQ = 10ng/ml. Le point utilisé pour la quantification est 25ng/ml.

-L'analyse des échantillons urinaires passent par les étapes suivantes :

-Prétraitement : cette étape est nécessaire pour l'hydrolyse des métabolites conjugués, nous ajoutons aux 3ml des urines 100µL de l'étalon interne (Acide Méfénamique 3µg/ml) et 200µL de KOH 10M et nous agitons au vortex, les tubes sont ensuite mis dans l'étuve à 60°C.

Après refroidissement, nous acidifions avec 1ml d'acide acétique, ensuite une agitation au vortex et une centrifugation à 3500tours/min sont effectuées.

-Extraction : il s'agit là d'une extraction en phase solide en utilisant des cartouches SPE C18, 100mg/ 6ml, AGILENT®. L'extraction passe par un conditionnement de la colonne avec du méthanol et de l'eau distillée, ensuite nous passons l'échantillon, nous effectuons un lavage avec un mélange méthanol : Acide acétique 20% (50 :50) et 0,5ml Heptane, ensuite nous éluons avec 1ml du mélange Heptane : Acétate d'éthyle : Acide acétique (75 : 25 : 1). Le séchage de l'éluât est effectué sous courant d'azote à une température de 60°C pendant une heure.

-Dérivatisation : nous ajoutons 50µL du MSTFA et nous mettons les échantillons dans l'étuve à 60°C.

-Méthode CPG-SM : les conditions chromatographiques utilisées sont représentées dans le tableau 25.

Tableau 25. Conditions chromatographiques de l'analyse du THC-COOH par CPG-SM (AGILENT).

T° de l'injecteur	250°C
Volume d'injection	1µL
Mode d'injection	Splitless
Débit de la phase mobile	1ml/min
Température du four	60°C pendant 3min puis augmentation avec une vitesse de 45°C/min jusqu'à 285°C et à 285°C pendant 3min
Température de l'interface	285°C

L'analyse par spectromètre de masse est réalisée en mode SIM (Single Ion Monitoring), en cherchant 3 ions majoritaires de chaque molécule (Tableau 26).

Tableau 26. Ions majoritaires du THC-COOH et acide Méfénamique.

Molécule	Fragments
THC-COOH	371*, 372, 373
Acide Méfénamique (étalon interne)	223*, 298, 313

* le fragment utilisé pour la quantification.

○ **Analyse du Tramadol**

Cette étape est effectuée au niveau du laboratoire de recherche Génie des Procédés pour le Développement Durable et les Produits de Santé de l'école nationale de polytechniques-Constantine-Algérie.

Elle consiste à l'analyse du Tramadol (le métabolite O desméthyle Tramadol n'est pas analysé).

Seulement les échantillons positifs par immuno-analyse sont analysés par CPG-SM.

Nous avons utilisé un chromatographe en phase gazeuse GC-2010 Plus SHIMADZU couplé à un spectromètre de masse QP 2020 équipé d'un injecteur automatique AOC-20i SHIMADZU et une colonne RXi-5ms (5% diphényle/95% di méthyle polysiloxane) 30m, 0,25mm, 0,25µm.

Nous avons optimisé et validé la technique avant l'analyse des échantillons urinaires.

○ **Analyse des Benzodiazépines**

Cette étape est effectuée au niveau du laboratoire de recherche Génie des Procédés pour le Développement Durable et les Produits de Santé de l'école nationale de polytechniques-Constantine-Algérie.

Seulement les échantillons positifs par immunoanalyse sont analysés par CPG-MS

Nous avons utilisé un chromatographe en phase gazeuse GC-2010 Plus SHIMADZU couplé à un spectromètre de masse QP 2020 équipé d'un injecteur automatique AOC-20i SHIMADZU et une colonne RXi-5ms (5% diphényle/95% di méthyle polysiloxane) 30m, 0,25mm, 0,25µm.

Nous avons optimisé et validé la technique avant l'analyse des échantillons urinaires.

I.2.3.2. Analyse des échantillons de cheveux

Nous avons réalisé le dépistage de drogues sur les prélèvements de cheveux au niveau du Laboratoire de Toxicologie médico-légale-Département de diagnostic en santé publique-Université de Vérone-Italie, en suivant les recommandations de la SOHT [192].

Dans un premier temps, la longueur de chaque prélèvement de cheveux est mesurée puis un lavage par un détergent (TWIN 3 % dans l'eau) pendant 5 à 10 minutes est réalisé suivi par un rinçage abondant à l'eau et un séchage dans l'étuve à 60°C.

Après séchage complet, les cheveux sont coupés avec ciseaux en morceaux de 1 à 2mm et chaque échantillon est pesé et divisé dans 4 tubes en verre de 5ml (50mg dans chacun).

-Un pour le dosage du THC et THC-COOH.

-Un pour le dosage de la Prégabaline.

-Un pour le Screening général des drogues et le screening des drogues d'abus (opiacés, Cocaïne et ses métabolites et les amphétamines).

-Un pour le dosage des BZD.

A. Screening général par le TOXTYPER

L'analyse des échantillons de cheveux par le TOXTYPER passe par les étapes suivantes :

A.1. Prétraitement

Au 50mg de cheveux nous ajoutons 1ml d'HCl 0,1N et nous les incubons à 45°C pendant la nuit, nous transférons après la phase liquide dans un tube en verre (de 5ml), nous neutralisons avec 230µL de NaOH 0,1M.

A.2. Méthode UPLC-SM-SM : nous avons réalisé l'analyse un chromatographe en phase liquide (UPLC) Bruker Daltonics, Bremen, Germany, couplé un amaZon speed TM ion trap

(Bruker Daltonics, Bremen, Germany) avec une source en ionisation électrospray (ESI) Ion Booster (IB), avec une colonne C18 Thermo® 100 *2.1mm, 2,2µm.

Nous avons travaillé avec un gradient de deux phases mobiles, phase mobile A composée de 1% d'acétonitrile et de 0,1% d'acide formique dans une solution aqueuse de formiate d'ammonium 2mmol/L et phase mobile B contenant 0,1% d'acide formique et 2mmol/L de formiate d'ammonium dans de l'acétonitrile. L'élution en gradient a été réalisée comme suit : 0-1min : 1% B ; 1-8min : 1-95% B linéaire ; 8-9min : 95% B ; 9-9.06min : 95-1% B linéaire ; 9.06-11min : 95% B. Le débit de l'éluant était fixé à 0,5mL/min. La masse a fonctionné en Auto SMn avec une gamme de masse de 70 à 800amu à 32 500amu/s. Librairie utilisée : MWW (Maurer, Wissenbach, Weber) c'est une bibliothèque qui contient 1500 molécules mères (y compris les drogues d'abus) et 3000 métabolites (y compris les glucuro-conjugés).

B. Screening des drogues d'abus par UPLC-SM-SM

Cette technique permet la recherche des drogues d'abus comme les Amphétamines, des Opiacés et de la Cocaïne.

C'est une méthode qualitative avec une limite de détection LOD=5pg/mg.

L'analyse des échantillons de cheveux passe par les étapes suivantes :

B.1. Prétraitement

Aux 50mg de cheveux, nous ajoutons 25µL de l'étalon interne (Scopolamine 10µg/ml), puis nous ajoutons 1ml d'HCl 0,1N et incubation à 45°C la nuit, nous neutralisons avec 230µL de NaOH 0,1M.

B.2. Analyse chromatographique

Nous avons réalisé l'analyse par le chromatographe en phase liquide UPLC AGILENT 1290 équipé d'un auto sampler, couplé à un spectromètre de masse en Tandem (triple quadripôle) AGILENT 6460 (avec source d'électrospray), et une colonne Kinetex® C18-2,1mm*100mm, 1,7µm.

Volume d'injection : 5µL

La phase mobile : phase A (0,01% Acide formique et formiate d'ammonium 5mM) et phase B (90/10/0,01 méthanol/acétonitrile/Acide formique).

Le gradient est linéaire de 10 à 40% phase B en 2,5min et de 40 à 95% de phase B en 1min.

La température de la colonne : 60°C, Nébuliseur (azote) : 30psi, Température du gaz : 320°C

Le mode d'acquisition utilisé est MRM sur 3 fragments (Tableau 27).

Tableau 27. Fragments des drogues d'abus.

Substances	Fragments (MRM)
Amphétamine	136 (119, 91, 65, 51)
Méthamphétamine	150 (119, 91, 65, 51)
MDA	180 (163, 135, 105, 77)
MDMA	194 (163, 135, 105, 77)
MDEA	208 (163,135, 105,77)
MBDB	208 (177, 135)
Cocaïne	304 (182, 82, 105)
Benzoylécgonine	290 (168, 105, 82, 77)
Coca éthylène	318 (196, 91, 82, 77)
EME	200 (182, 82)
Scopolamine	304 (156, 138)
Codéine	300 (165, 152, 128, 58)
Dihydrocodéinone	302 (199, 187, 171)
Morphine	286 (65, 157, 152, 128)
6-MAM	328 (165, 152, 58, 43)
Morphine 6 glucuronide	644 68, 414)

C. Dosage des drogues d'abus par CPG-SM

Seuls les échantillons positifs par UPLC-SM-SM sont quantifiés. Elle représente une étape de confirmation et quantification des échantillons rendus positifs par le screening avec l'UPLC-SM-SM, suivant les recommandations de la société de la Chimie Toxicologique et médicolégale (GTFCh) [240-241].

C'est une méthode quantitative avec une limite de détection LOD=0,01ng/mg et une limite de quantification LOQ =0,02ng/mg.

L'analyse passe par les étapes suivantes :

C.1. Prétraitement

Sur le même extractum (restant de l'analyse des drogues d'abus par UPLC-SM-SM) nous ajouter 80µL de l'étalon interne (Nalorphine 2,5µg/ml) et 1ml du Tampon phosphate (0,1M).

C.2. Extraction

Nous avons effectué l'extraction en phase solide par des cartouches SPE hyper SEP Verify-CX 130mg en commençant par un conditionnement avec du méthanol et du tampon

phosphate 0,1M, puis nous passons l'échantillon avec un débit de 1ml/min, le lavage est effectué avec de l'eau distillée, HCl 0,1N et du méthanol. Enfin l'élution par le mélange dichlorométhane : isopropanol : Ammoniaque (80 :20 :2). Le séchage est effectué sous courant d'azote à 60°C.

C.3. Dérivation

Avec 50µL du MSTFA.

C.4. Méthode CPG-SM

Par le chromatographe en phase gazeuse Agilent Technologies 7890B équipé d'un auto sampler AGILENT couplé à un spectromètre de masse Agilent technologies 5977B, en utilisant une colonne AGILENT HP-5MS (5% phényl Méthyl Siloxane) 30m, 0,25mm, 0,25µm. Les conditions chromatographiques utilisées sont regroupées dans le tableau 28.

Tableau 28. Conditions chromatographiques de l'analyse des drogues d'abus.

T° de l'injecteur	280°C
Volume d'injection	2µL
Mode d'injection	Splitless
Débit de la phase mobile	0,7ml/min
Température du four	Température initiale 100°C pour une minute, augmentation avec une vitesse de 40°C/min jusqu'à 220°C puis augmentation avec une vitesse de 7°C/min jusqu'à 290°C et l'établir pendant 3min.
Température de l'interface	280°C

L'analyse par spectromètre de masse est réalisée en mode SIM (Single Ion Monitoring), en cherchant 3 ions majoritaires de chaque molécule, et en quantifiant un seul (Tableau 29).

Tableau 29. Ions majoritaires des drogues d'abus analysées par CPG-SM

Molécule	Ions fragments
Amphétamine-TMS	116*, 91, 192
Méthamphétamine-TMS	130*, 91, 206
MDA-TMS	116*, 135, 236
MDMA- TMS	130*, 250, 91
MDEA- TMS	144*, 264, 135
MBDB- TMS	144*, 73, 135, 264
Cocaïne	82, 182*, 303
Benzolecgonine- TMS	82*, 240, 346
Cocaéthylène	82*, 196, 272
EME-TMS	82*, 96, 240, 271
Scopolamine-TMS	138*, 94, 154
Codéine-TMS	371*, 343, 313
Dihydrocodéinone-TMS	373*, 236, 282
Morphine bis-TMS	429*, 414, 401
6-MAM-TMS	399*, 340, 287
Méthadone	72*, 178, 294, 309
EDDP	277*, 276, 220
Kétamine	180*, 152, 209
Norkétamine	166*, 168, 195, 223

*ion de quantification

D. Dosage du THC et THC-COOH par CPG-SM-SM

Pour le dosage du THC et THC-COOH nous avons utilisé deux chromatographes couplés à la spectrométrie de masse en tandem.

Pour le THC nous avons utilisé le chromatographe en phase gazeuse AGILENT 7880A équipé d'un auto sampler Agilent 120 couplé à un spectromètre SM-SM AGILENT 7000 Triple Quadripôle (avec une source d'ionisation à impact électronique) avec une colonne AGILENT HP-5MS 30m, 0,25mm, 0,25µm.

Pour le THC-COOH, nous avons utilisé le Chromatographe en phase gazeuse AGILENT Technologies 7890B équipé d'un Auto sampler AGILENT 7890B couplé d'un spectromètre de masse triple quadripôle (MS-MS) : waters (TQ-S) avec une source APGC. Avec colonne

AGILENT HP-5MS 30m, 0,25mm, 0,25 μ m. A la différence du premier CPG-SM-SM, la source utilisée est une source à pression atmosphérique, cette dernière est douce et permet une bonne détection des ions moléculaires par rapport à l'ionisation par impact électronique, elle offre une haute sensibilité et permet la détections des molécules à l'état de traces, Gottardo R (2019) l'a testé pour la première fois pour l'analyse des Cannabinoïdes au niveau du sérum, ces derniers sont présents à des concentrations très faibles et leur quantification représente un défi pour les toxicologues, la CPG-SM-SM avec une source APGC (source de chromatographie en phase gazeuse à pression atmosphérique) représente une technique hautement performante et une alternative innovante dans le domaine de toxicologie médico-légale et elle peut être utilisée pour des molécules thermolabiles comme le THC et le THC-COOH [242].

L'analyse passe par les étapes suivantes :

D.1. Prétraitement

Aux 50 mg de cheveux, nous ajoutons 10 μ L des étalons internes THC-COOH-d3 (5ng/ml) et THC-d3 (5 μ g/ml), ensuite nous ajoutons 1ml de NaOH (0,1M), incubation à 45°C pendant la nuit.

D.2. Extraction

L'extraction est réalisée en deux étapes.

-Extraction du THC : nous ajoutons 5ml du mélange n-hexane : acétate d'éthyle (9 : 1), nous agitons au vortex puis nous centrifugeons à 3500rpm et nous récupérons la phase organique, le séchage est effectué sous courant d'azote à 60°C. Et enfin nous ajoutons 50 μ L du MSTFA pour la dérivation.

-Extraction du THC-COOH : nous ajoutons 250 μ L du mélange DDT 0,3% (1,4 dithiothreitol) et SDS 0,6% (Dodécylsulfate sodique), 450 μ L de l'acide acétique glacial, 5ml du mélange n-hexane : acétate d'éthyle (9 :1), nous agitons au vortex et nous centrifugeons à 3500rpm. Enfin, nous récupérons la phase organique et nous séchons sous un courant d'azote à 60°C. Nous ajoutons un mélange de PFPA et PFPOH pour la dérivation.

D.3. Méthode CPG-SM pour le dosage du THC

Les conditions chromatographiques sont présentées par le tableau 30. La méthode possède une LD de 0,01ng/mg et une LQ de 0,03ng/mg.

Tableau 30. Conditions chromatographiques de l'analyse du THC par GC-SM-SM.

Température de l'injecteur	280°C
Volume d'injection	2µL
Mode d'injection	Splitless
Débit de la phase mobile	0,7ml/min
Température du four	Température initiale 100°C, augmentation avec une vitesse de 40°C/min jusqu'à 220°C puis augmentation avec une vitesse de 40°C/min jusqu'à 300°C et à 300°C pendant 4min.
Température de l'interface	280°C

L'analyse par spectrométrie de masse est réalisée en mode SIM en cherchant 3 ions majoritaires et en quantifiant un seul (Tableau 31).

Tableau 31. Ions majoritaires du THC.

Molécules	Ions majoritaires
THC-Tms	396, 371*, 343, 265
THC-d3	390, 374*, 346

* L'ion utilisé pour la quantification.

D.4. Méthode CPG-SM pour le dosage du THC-COOH

Les conditions chromatographiques sont présentées par le tableau 32. La méthode possède une LD de 0,01pg/mg et une LQ de 0,03pg/mg.

Tableau 32. Conditions chromatographiques de la méthode d'analyse du THC-COOH sur cheveux.

Température de l'injecteur	280°C
Volume d'injection	2µL
Mode d'injection	Splitless
Débit de la phase mobile	0,7ml/min
Température du four	Température initiale 70°C, augmentation avec une vitesse de 50°C/min jusqu'à 220°C puis augmentation avec une vitesse de 35°C/min jusqu'à 300°C et à 300°C pendant 4min.
Température de l'interface	280°C

L'analyse par spectrométrie de masse est réalisée en mode SIM en cherchant 3 ions majoritaires et en quantifiant un seul (Tableau 33).

Tableau 33. Ions majoritaires du THC-COOH et THC-COOH d3

Molécules	Ions majoritaires
THC-COOH	602, 513, 474*
THC-COOH-d3	605, 516, 477*

E. Dosage des Benzodiazépines par UPLC-SM-SM

C'est une méthode quantitative avec une limite de détection LOD= 5pg/mg et une limite de quantification LOQ=10pg/mg.

L'analyse des échantillons passe par les étapes suivantes :

E.1. Prétraitement

Aux 50mg de cheveux, nous ajoutons 20µL de l'étalon interne (Diazépam d5 1µg/ml) et 1ml du tampon phosphate (pH 8,8), incubation à 45°C toute la nuit.

E.2. Extraction

Réalisée avec 5ml du mélange dichlorométhane : acétate d'éthyle (80 : 20) et séchage sous un courant d'azote à 60°C.

E.3. Méthode UPLC-SM-SM

Nous injectons 5µl dans le chromatographe en phase liquide (UPLC) AGILENT 1290 équipé d'un auto sampler, couplé à un spectromètre de masse en Tandem (triple quadripôle) AGILENT 6460 (avec source d'électro spray), avec colonne Kinetex® C18-2,1mm*100mm, 1,7µm.

La phase mobile : Phase A : 0,01% Acide formique et 5mM formiate d'ammonium, Phase B : 90/10/0.01 Méthanol/Acétonitrile/ Acide formique, Gradient : linéaire de 25 à 60% phase B en 4,5min, et de 60 à 95% de phase B en 2min. Température de la colonne : 60°C, Nébuliseur (azote) : 30psi, Température de gaz : 320°C.

Mode d'acquisition MRM (multiple réaction monitoring) sur 3 fragments ou plus pour une seule substance et quantification d'un seul ion (Tableau 34).

Tableau 34. Ions majoritaires des benzodiazépines par UPLC-SM-SM.

Substances	Fragments MRM (m/z)
7 aminoclonazépam	286 (223,194, 121)
7 aminoflunitrazépam	284 (226,135, 93)
Alprazolam	309 (281, 274, 205, 165)
Bromazépam	316 (288, 260, 209, 182)
Clobazam	301 (259, 224, 153, 105)
Clonazépam	316 (270, 241, 214, 190)
Diazepam-D5	290 (262)
Diazépam	285 (257, 222, 193, 154)
Delorazépam	305 (192, 140, 111)
Flunitrazépam	314(268, 239, 211, 183)
Flurazépam	388(317, 315, 288)
Lorazépam	321(275, 229, 194, 163)
Lormétazépam	335 (317, 289, 177, 170)
Médazépam	271(242, 207, 165, 91)
Midazolam	326 (291, 249)
Nitrazépam	282 (236, 190, 180)
Nordiazépam	271(208, 165, 140, 91)
Oxazépam	287 (91, 269, 241)
Prazépam	325 (208, 165,140)
Témazépam	301 (255, 199, 177)
Triazolam	343 08, 239, 204)

F. Dosage de la Prégabaline par UPLC-SM-SM

Pour le dosage le Prégabaline sur cheveux,

Nous avons utilisé le chromatographe en phase liquide (UPLC) AGILENT 1290 équipé d'un auto sampler, couplé à un spectromètre de masse en Tandem (triple quadripôle) AGILENT 6460 (avec source d'électro spray), avec colonne Kinetex® C18-2,1mm*100mm, 1,7µm.

Nous avons optimisé et validé cette méthode avant l'analyse des échantillons.

CHAPITRE II.
RESULTATS

II.1 Résultats de l'étude épidémiologique

Le nombre de patients participants à l'étude est 122, trois cas sont exclus à cause de la non-conformité de l'un des prélèvements cheveux ou urine, ce qui fait que l'étude est faite sur 119 cas.

II.1.1. Répartition des cas selon les critères sociodémographiques

II.1.1.1. Répartition des patients selon le lieu d'habitation

Les patients participants à l'étude viennent de 6 wilayas de l'Est Algérien : Constantine (80%, n=95), Oum el Bouaghi (12%, n=14), Tébessa (2%, n=2), Sétif (3%, n=3), Guelma (2%, n=2) et Mila (1%, n=1).

II.1.1.2. Répartition des cas selon le sexe

Dans notre étude, le sexe masculin prédomine (97%, n=115), avec seulement 4 femmes (3%) et un sex-ratio de 32,33.

II.1.1.3. Répartition des cas selon l'âge

L'âge des 119 patients inclus dans notre étude varie de 16 à 51ans avec une moyenne de 26 ± 7 ans.

L'histogramme suivant (Figure 39) représente la répartition des patients selon l'âge. Notre échantillon suit la loi normale (selon la courbe de Gausse).

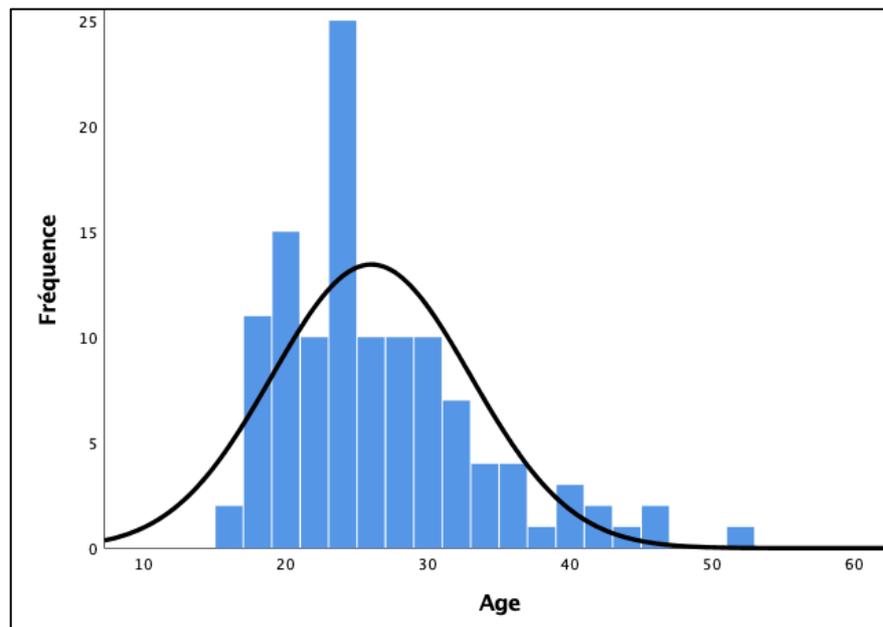


Figure 39. Répartition des cas selon l'âge.

La répartition des patients selon les catégories d'âge (Figure 40) montre que la tranche d'âge la plus répandue est représentée par les jeunes de 19 à 25ans (48,3%).

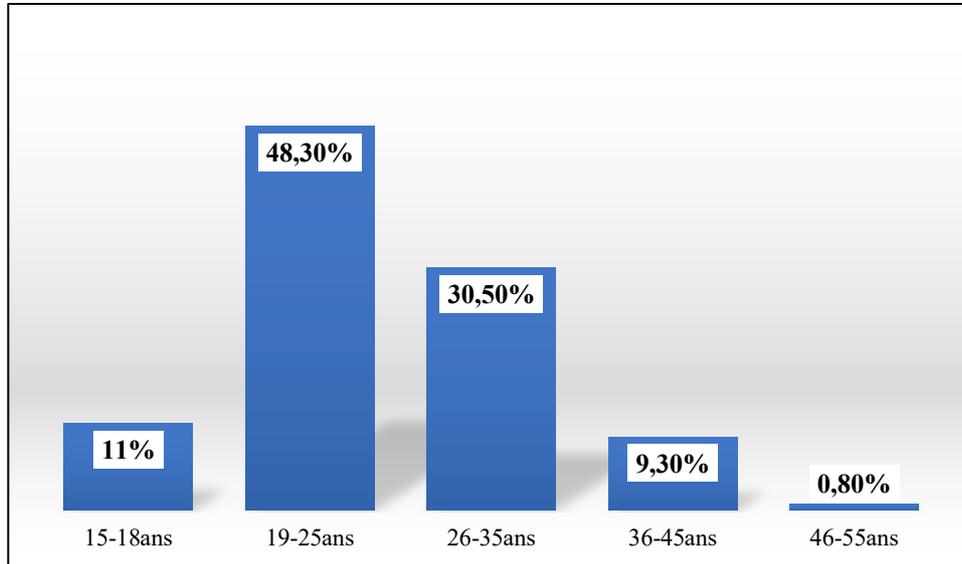


Figure 40. Répartition des cas selon les catégories d'âge.

II.1.1.4. Répartition des cas selon le niveau d'instruction

51,3% (n=61) des cas ont un niveau moyen, 26,1% (n=31) un niveau secondaire et 4,2% (n=5) un niveau primaire, tandis que les universitaires représentent 16,0% (n=19).

II.1.1.5. Répartition des cas selon la situation familiale

La majorité des cas (88%, n=105) sont des célibataires, 9% (n=10) sont mariés alors que 3% (n=4) sont divorcés.

Pour toutes les drogues consommées les célibataires prédominent, mais cette relation entre la consommation de drogue et la situation familiale n'est significative que pour le Tramadol avec une valeur de $p=0,003$ en appliquant le test X^2 .

II.1.1.6. Répartition des cas selon le statut professionnel

48% (n=57) des cas sont sans profession.

II.1.1.7. Répartition des cas selon l'exercice du sport

23% (n=27) seulement des sujets exercent du sport.

II.1.2. Répartition des cas selon le motif de consultation

18% (n=22) ont consulté au niveau des urgences de psychiatrie adulte et de pédopsychiatrie, alors que 82% (n=97) ont consulté au niveau du centre de soins intermédiaires en addictologie.

Cette répartition ne veut dans aucun cas dire que ces patients sont suivis seulement dans l'un ou dans l'autre centre.

91,3% des patients sont suivis pour leurs addictions (Tableau 35).

Tableau 35. Répartition des cas selon le suivi en addictologie.

Suivi en addictologie	Pourcentage
Inférieur à un mois	48,7%
Un mois	3,5%
Deux mois	0,9%
Trois mois	7,0%
Plus de trois mois	31,3%
N'est pas suivi	8,7%

46 (39%) sujets sont suivis en psychiatrie.

II.1.3. Répartition des cas selon les antécédents médicaux et psychiatriques

Le tableau 36 représente les antécédents médicaux, 79,7% ne présentent aucun antécédent médical, les maladies neurologiques représentent 5,1%.

Tableau 36. Antécédents médicaux.

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide
Valide	Hypertension	2	1,7	1,7
	Maladie rénale	2	1,7	1,7
	Cardiopathie	4	3,4	3,4
	Aucun	94	79,0	79,7
	Maladie neurologique	6	5,0	5,1
	Ostéomyélite	1	0,8	0,8
	Allergie	9	7,6	7,6
	Total	118	99,2	100,0
Manquant		1	0,8	
Total		119	100,0	

37% soit 44 sujets présentent des antécédents psychiatriques.

Le tableau 37 représente le nombre d'observations pour chaque antécédent psychiatrique, la dépression, suivie de troubles anxieux, schizophrénie, et troubles psychotiques brefs sont les plus rencontrés.

Tableau 37. Antécédents psychiatriques.

Antécédent psychiatrique	Nombre d'observations	Pourcentage
Dépression	20	16,80%
Schizophrénie	11	9,24%
Maladie bipolaire	1	0,84%
Troubles psychotiques brefs	11	9,24%
Troubles schizophrénie forme	1	0,84%
Troubles bipolaires	1	0,84%
Troubles dépressifs	3	2,52%
Troubles anxieux	16	13,44%
Stress post traumatiques	3	2,52%
Personnalité limite	5	4,20%
Personnalité antisociale	4	3,36%
Personnalité anxieuse	4	3,36%

II.1.4. Répartition des cas selon le traitement médical suivi

Le tableau 38 illustre les médicaments psychotropes utilisés dans les traitements des patients.

Tableau 38. Répartition des cas selon le traitement médical suivi.

Molécule	Pourcentage
Sulpiride	1,7% (n=2)
Lévomépromazine	2,5% (n=3)
Venlafaxine	0,8% (n=1)
Escitalopram	0,8% (n=1)
Dépretine	3,4% (n=4)
Fluoxétine	2,5% (n=3)
Amitriptyline	8,4% (n=10)
Chlorpromazine	5,9% (n=7)
BZD	20,2% (n=24)
Clorazébate	8,4% (n=10)
Bromazéпам	1,7% (n=2)
Prazéпам	8,4% (n=10)
BZD non précisée	1,7% (n=2)
Clomipramine	1,7% (n=2)
Trimipramine	3,4% (n=4)
Rispéridone	1,7% (n=2)
Olanzapine	1,7% (n=2)
Hydroxyzine	3,4% (n=4)
Prométhazine	0,8% (n=1)
Acide valproïque	1,7% (n=2)
Carbamazépine	6,7% (n=8)
Tramadol	0,8% (n=1)

II.1.5. Répartition des cas selon les déclarations sur les substances psychoactives consommées

Selon les déclarations des patients 76,3% (n=90) ont consommé le Cannabis, 82,2% la Prégabaline (n=97), 56,8% ont consommé les BZD sans prescription médicale (n=67), 66,1% le Tramadol (n=78), 9,3% la Cocaïne (n=11), 1,7% la Morphine (n=2), 22% l'Alcool (n=26), 30,5% (n=36) MDMA(Ecstasy), 7,6% (n=9) Parkinane (Trihexyphénidyle chlorhydrate), alors que 76,3% (n=90) sont des fumeurs.

Notons que 81% (n=96) sont des poly consommateurs de drogues (deux drogues ou plus).

II.1.6. Résultats sur l'historique de la consommation

II.1.6.1. Âge de première consommation

41,1% (n=46) des toxicomanes ont commencé la consommation à un âge de 15 à 18ans, 25,0% (n=28) avant l'âge de 15ans et 33,9% (n=38) à un âge de plus de 18ans.

II.1.6.2. Motifs de consommation

46% (n=54) des patients consomment les drogues par curiosité d'expérimenter de nouvelles sensations, 44% (n=52) le font pour avoir une sensation de plaisir, 39% (n=46) pour diminuer le stress, 33% (n=39) pour oublier une peine, 10% (n=12) suite à des problèmes à la maison, 8% (n=10) pour soulager une douleur physique, 5% (n=6) à cause de l'ennui et le manque d'activité, 4% (n=5) imitation, 3% (n=4) à cause du manque d'emplois, 2% (n=2) à cause d'un manque d'encadrement parental, 2% (n=2) apprentissage, 1% (n=1) à cause de la pauvreté, 1% (n=1) de sujets étaient forcés à consommer les drogues suite à un enlèvement et 1% (n=1) suite à une agression sexuelle.

La curiosité est le motif de consommation chez 40 patients (54,1%) avec un âge de première prise entre 10 et 18ans (âge d'adolescence) et 9 patients (24,3%) avec un âge de première prise supérieure à 18ans. L'application du test X^2 a donné une valeur de $p = 0,002$.

II.1.6.3. Fréquence de consommation

98 patients (87,5%) sont des sur-consommateurs de drogues (4 fois ou plus par semaine), 10 sujets (8,9%) sont des consommateurs réguliers (1 à 3 fois par semaine), et 4 (3,6%) sujets sont des consommateurs occasionnels (1 fois par mois).

Comme cette étude a été menée dans la période de la pandémie COVID-19 et dont plusieurs confinements ont été imposés par les autorités, nous avons étudié les variations de la consommation pendant la pandémie ; 50% (n=58) des patients ont augmenté la consommation des drogues pendant la période de la pandémie, 19% (n=22) l'ont diminué,

pour les 31% (n=36) qui restent, leur consommation de drogues n'a connu aucun changement.

II.1.6.4. Date de dernière prise

66% (n=70) des patients ont avoué avoir consommé les drogues dans les 24h précédant le prélèvement (Tableau39).

Tableau 39. Date de dernière prise.

Date de dernière prise	Pourcentage (nombre des patients)
Moins de 24h	66,7% (n=70)
3jours	14,3% (n=15)
Semaine	11,4% (n=12)
Mois	2,9% (n=3)
3mois	1,0% (n=1)
Plus de 3mois	3,8% (n=4)

II.1.7. Étude de la comorbidité

37% (n=44) des patients présentent des troubles psychiatriques dont les plus rencontrés sont la schizophrénie, la dépression, troubles anxieux et troubles psychotiques brefs, nous avons étudié l'association entre ses derniers et les drogues les plus consommées et aussi avec l'Alcool et le Tabac.

II.1.7.1. Schizophrénie

L'association entre la schizophrénie et la consommation du Cannabis, Prégabaline et le Tabac est statistiquement significative (Tableau 40).

Tableau 40. Schizophrénie et consommation de drogues.

Drogue	Effectif	Valeur de p	Observation
Cannabis	11 (9,2%)	p=0,04.	Statistiquement significative.
Prégabaline	5 (4,2%)	p=0,004.	Statistiquement significative.
Benzodiazépines	9 (10,7%)	p=0,11.	Statistiquement non significative.
Tramadol	5 (4,2%)	p=0,18.	Statistiquement non significative.
Ecstasy	1 (0,8%)	p=0,11.	Statistiquement non significative.
Alcool	4 (3,3%)	p=0,25.	Statistiquement non significative.
Tabac	5 (4,2%)	p=0,02	Statistiquement significative.

II.1.7.2. Dépression

L'association entre la dépression et la consommation des différentes drogues est statistiquement non significative (Tableau 41).

Tableau 41. Dépression et consommation de drogues.

Drogue	Effectif	Valeur de p	Observation
Cannabis	16 (13,4%)	p=0,78	Statistiquement non significative.
Prégabaline	17 (14,2%)	p=1,00	Statistiquement non significative.
Benzodiazépines	15 (12,6%)	p=0,08	À la limite de la non significativité.
Tramadol	13 (10,9%)	p=1,00	Statistiquement non significative.
Ecstasy	7 (5,8%)	p=0,79	Statistiquement non significative.
Alcool	3 (2,5%)	p=0,55	Statistiquement non significative.
Tabac	14 (16,6%)	p=0,56	Statistiquement non significative.

II.1.7.3. Troubles psychotiques brefs

L'association entre les troubles psychotiques brefs et la consommation des différentes drogues est statistiquement non significative (Tableau 42).

Tableau 42. Troubles psychotiques brefs et consommation des drogues.

Drogue	Effectif	Valeur de p	Observation
Cannabis	10 (8,4%)	p= 0,45	Statistiquement non significative.
Prégabaline	7 (5,8%)	p= 0,20	Statistiquement non significative.
Benzodiazépines	6 (12,6%)	p= 1,00	Statistiquement non significative.
Tramadol	7 (5,8%)	p= 1,00	Statistiquement non significative.
Ecstasy	4 (3,3%)	p= 0,73	Statistiquement non significative.
Alcool	2 (1,6%)	p= 1,00	Statistiquement non significative.
Tabac	7 (5,8%)	p= 0,28	Statistiquement non significative.

II.1.7.4. Troubles anxieux

L'association entre les troubles anxieux et la consommation des différentes drogues est statistiquement non significative (Tableau 43).

Tableau 43. Troubles anxieux et consommation des drogues.

Drogue	Effectif	Valeur de p	Observation
Cannabis	12 (10,1%)	p= 1,00	Statistiquement non significative.
Prégabaline	13 (10,9%)	p= 1,00	Statistiquement non significative.
Benzodiazépines	10 (8,4%)	p= 0,78	Statistiquement non significative.
Tramadol	10 (8,4%)	p= 0,78	Statistiquement non significative.
Ecstasy	5 (4,2%)	p= 1,00	Statistiquement non significative.
Alcool	3 (2,5%)	p= 1,00	Statistiquement non significative.
Tabac	13 (10,9%)	p= 0,75	Statistiquement non significative.

II.2 Résultats de l'optimisation et la validation des méthodes d'analyse

II.2.1. Résultats de l'optimisation et la validation des méthodes d'analyse urinaire de drogues

II.2.1.1. THC-COOH

A. Optimisation de la méthode CPG-SM

Les conditions de températures d'injections et de four sont optimisées d'une façon d'obtenir des pics bien définies et avec une bonne séparation.

La figure 41 représente le chromatogramme du THC-COOH (Ions majoritaires :371, 473,398) avec un temps de rétention de 14,25min.

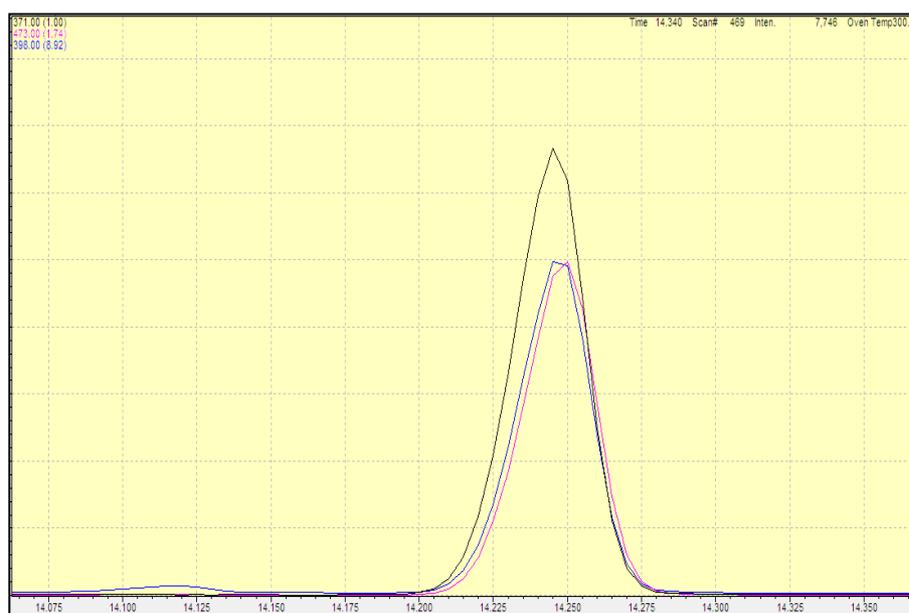


Figure 41. Chromatogramme du THC-COOH.

La figure 42 représente le chromatogramme du THC-COOH-d3 (Ions majoritaires : 374, 476, 401) avec un temps de rétention de 14,21min.

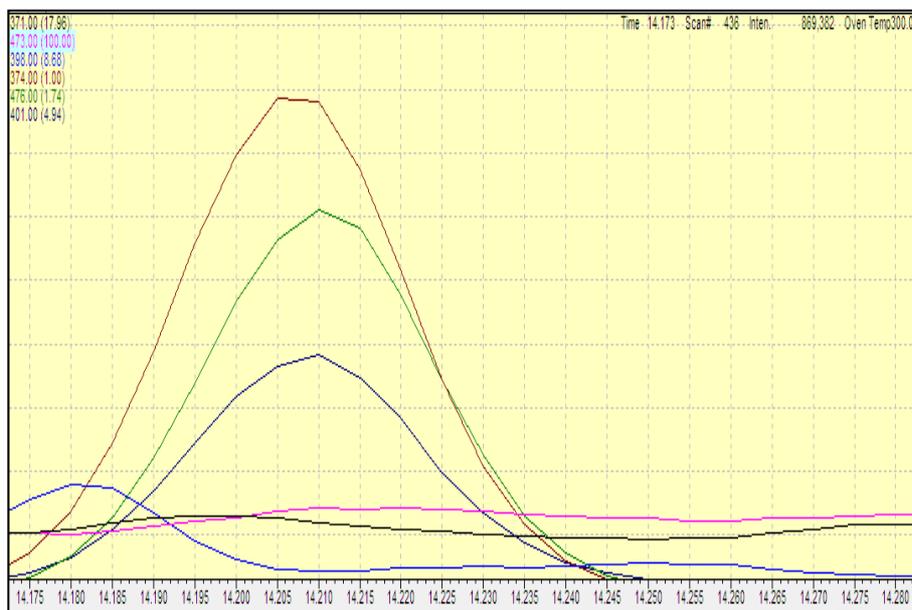


Figure 42. Chromatogramme du THC-COOH-d3.

La figure 43 représente le chromatogramme du THC-OH (Ions majoritaires : 371, 372, 73) avec un temps de rétention de 13,30min.

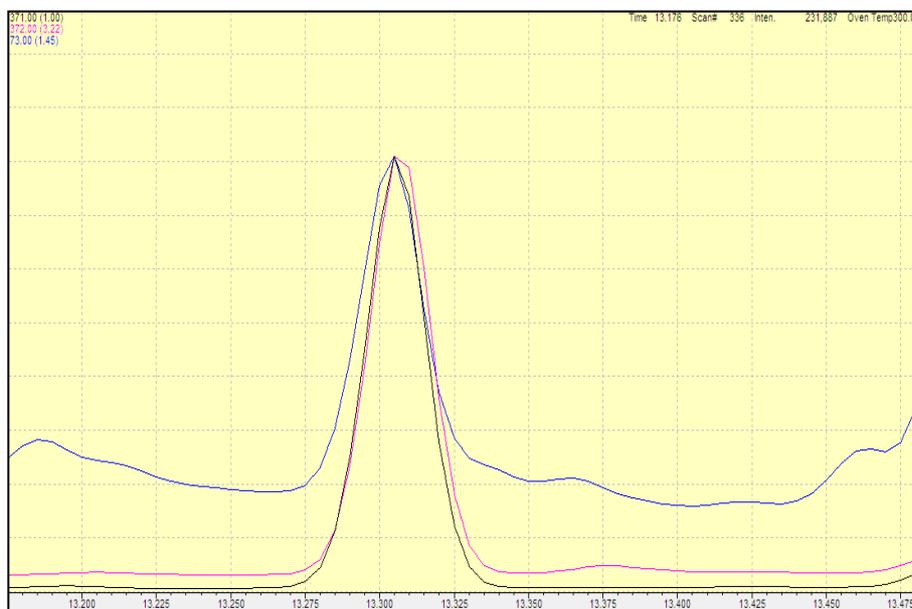


Figure 43. Chromatogramme du THC-OH.

La figure 44 représente le chromatogramme du THC (Ions majoritaires : 371, 386, 315) avec un temps de rétention de 11,86min.

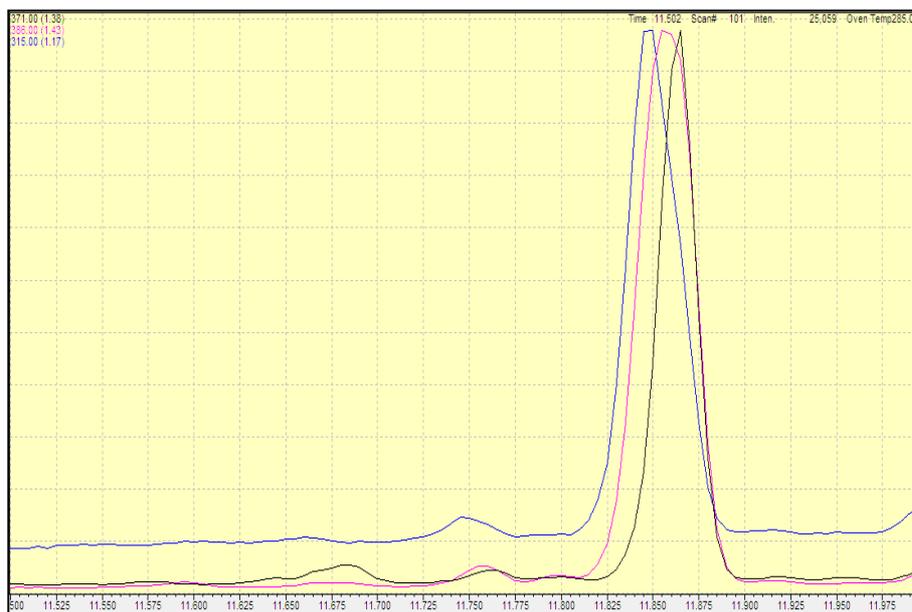


Figure 44. Chromatogramme du THC.

La figure 45 représente le chromatogramme du CBN (Ions majoritaires : 367, 368, 382) avec un temps de rétention de 12,40min.

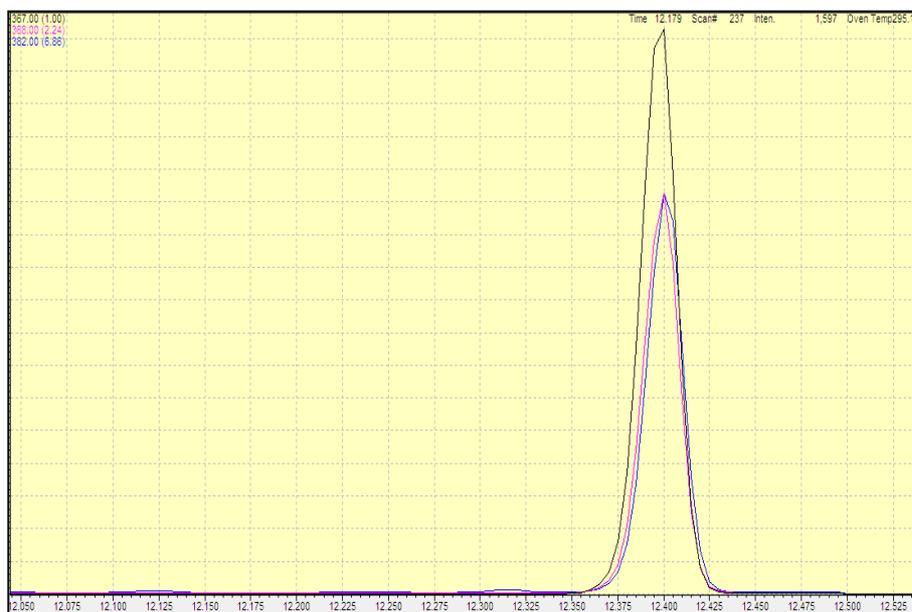


Figure 45. Chromatogramme du CBN.

La figure 46 représente le chromatogramme du CBD (Ions majoritaires : 390, 337,301) avec un temps de rétention de 11,11min.

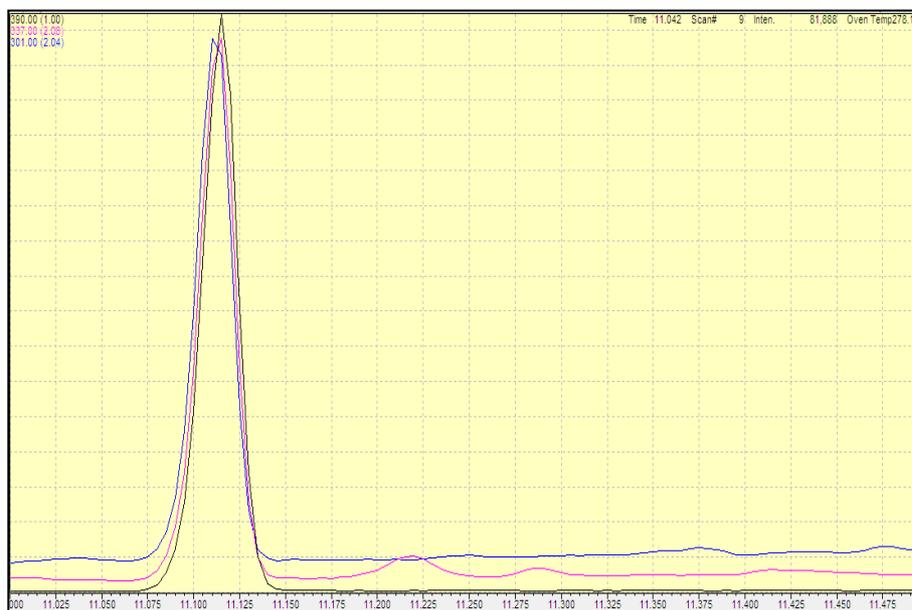


Figure 46. Chromatogramme du CBD.

B. Optimisation de l'extraction

L'extraction est optimisée pour donner un meilleur rendement d'extraction. Les rendements calculés pour le THC-COOH, THC-OH et le THC sont les suivants :

-R_{THC-COOH} = 99,90%.

-R_{THC-OH} = 54,53%.

-R_{THC} = 86,33%.

C. Optimisation de la dérivation

Pour l'optimisation de la dérivation par le plan d'expérience complet à deux facteurs, nous avons tout d'abord commencé par le criblage des facteurs D (durée) et V (volume du réactif de dérivation) pour étudier leur influence puis la validation du modèle et enfin l'optimisation des réponses.

C.1. Criblage

La figure 47 représente les effets des facteurs (durée et volume du réactif de dérivation) sur les moyennes ajustées de l'aire du pic du THC-COOH.

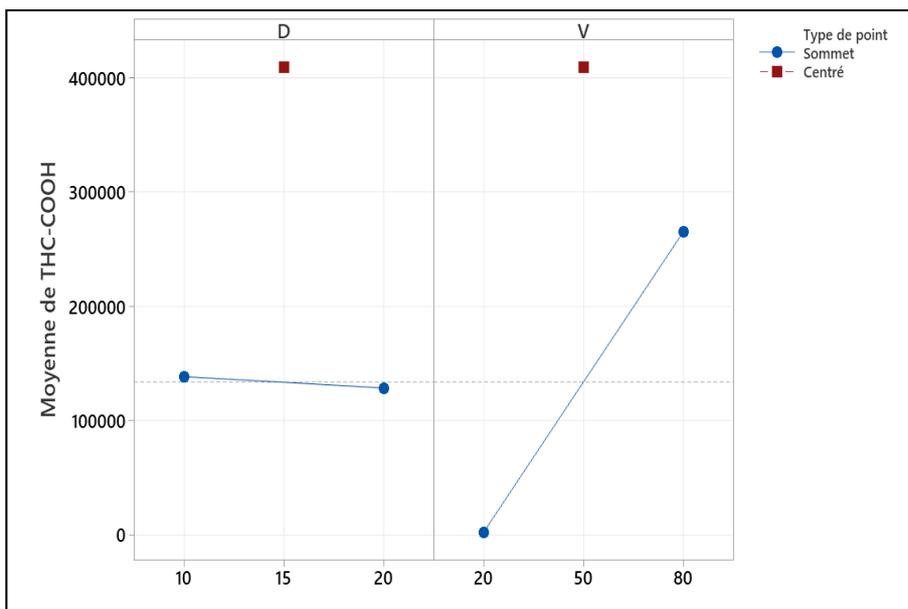


Figure 47. Graphique des effets principaux pour le THC-COOH.

La figure 48 représente les effets des facteurs (durée et volume du réactif de dérivatisation) sur les moyennes ajustées de l'aire du pic du THC-OH.

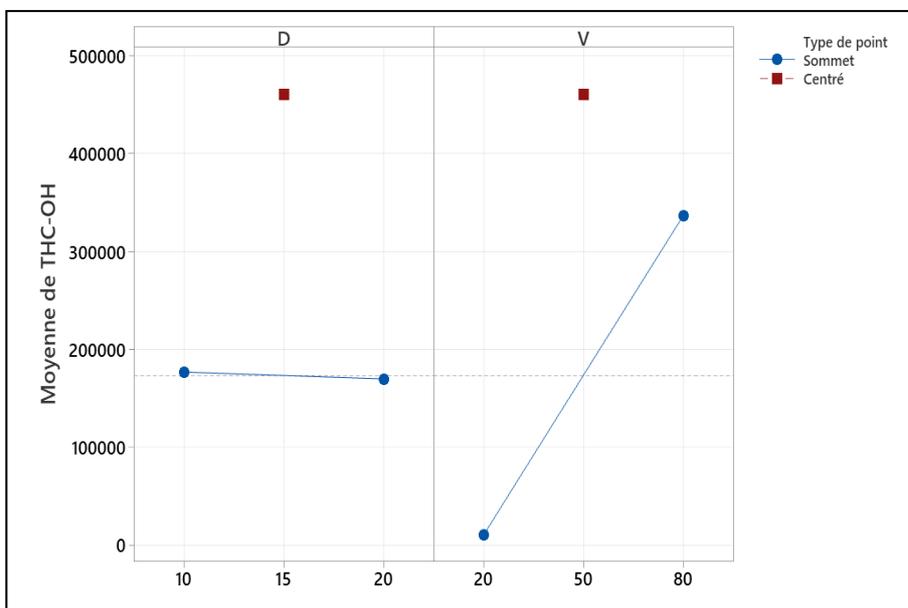


Figure 48. Graphique des effets principaux pour le THC-OH.

La figure 49 représente les effets des facteurs (durée et volume du réactif de dérivatisation) sur les moyennes ajustées de l'aire du pic du THC.

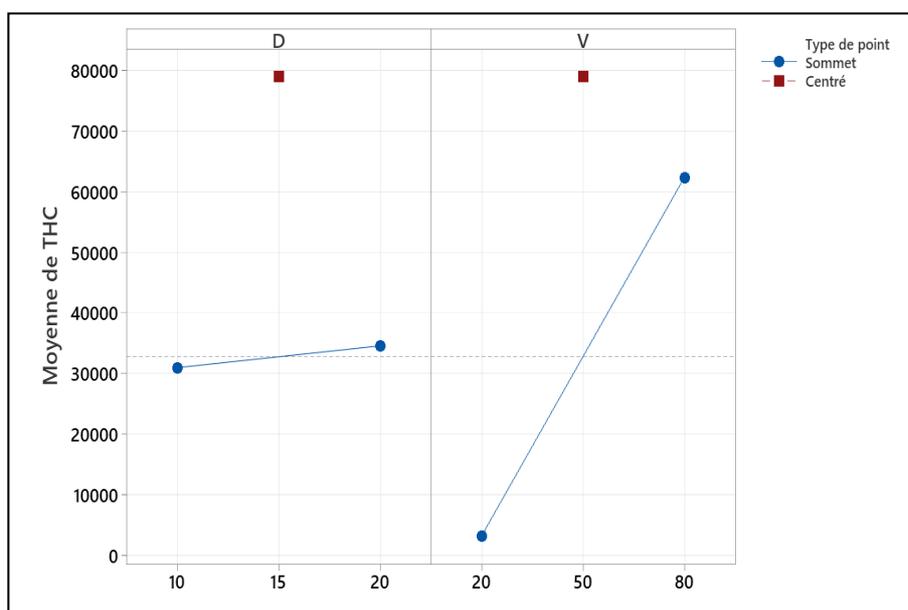


Figure 49. Graphique des effets principaux pour le THC.

La figure 50 représente les effets des facteurs (durée et volume du réactif de dérivatisation) sur les moyennes ajustées de l'aire du pic du CBD.

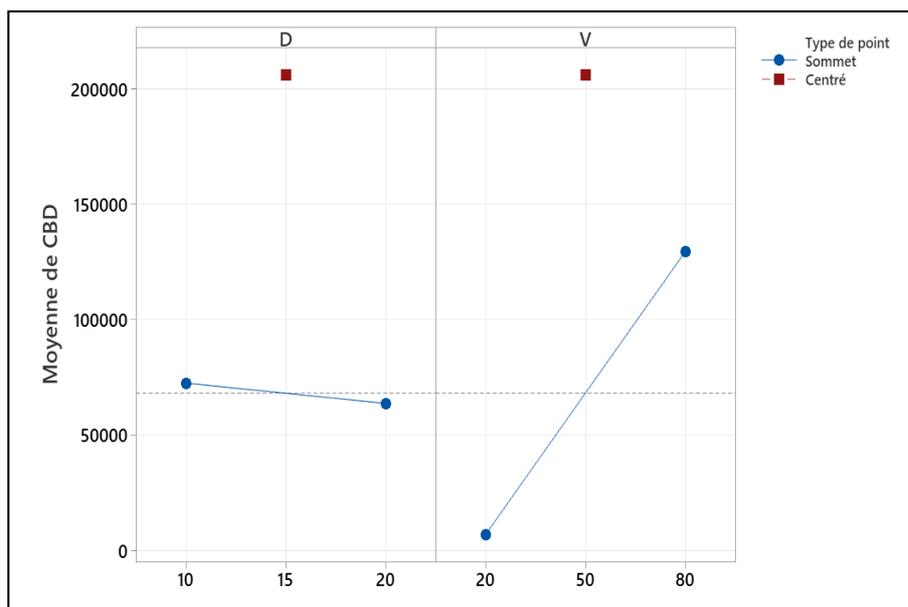


Figure 50. Graphique des effets principaux pour le CBD.

La figure 51 représente les effets des facteurs (durée et volume du réactif de dérivation) sur les moyennes ajustées de l'aire du pic du CBN.

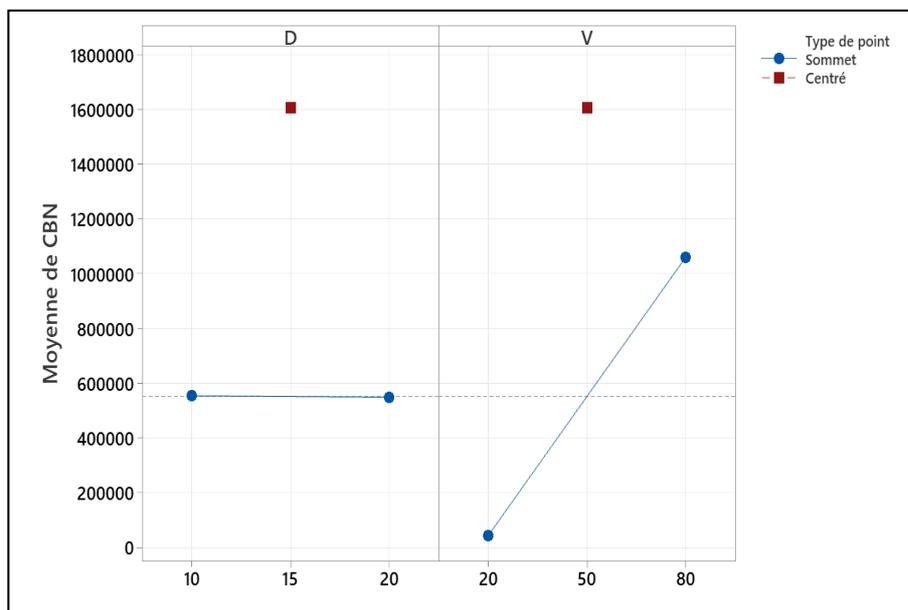


Figure 51. Graphique des effets principaux pour le CBN.

Le diagramme de Pareto représenté dans la figure 52 illustre les effets normalisés des deux facteurs (durée=A et volume du réactif de dérivation=B) sur l'aire du pic du THC-COOH pour $\alpha=0,05$.

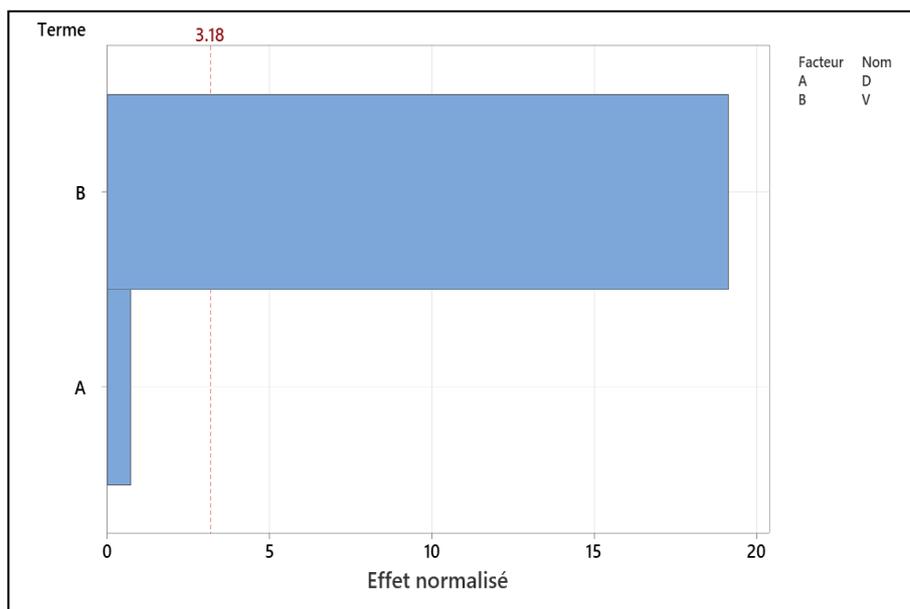


Figure 52. Diagramme de Pareto des effets normalisés sur le THC-COOH.

Le diagramme de Pareto représenté dans la figure 53 illustre les effets normalisés des deux facteurs (durée et volume du réactif de dérivatisation) sur l'aire du pic du THC-OH pour $\alpha=0,05$.

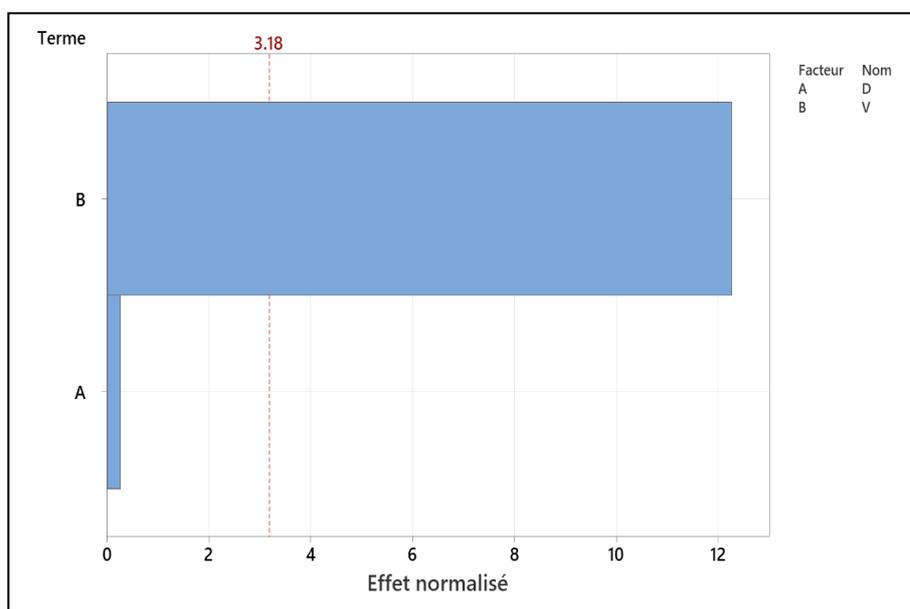


Figure 53. Diagramme de Pareto des effets normalisés sur le THC-OH.

Le diagramme de Pareto représenté dans la figure 54 illustre les effets normalisés des deux facteurs (durée et volume du réactif de dérivatisation) sur l'aire du pic du THC pour $\alpha=0,05$.

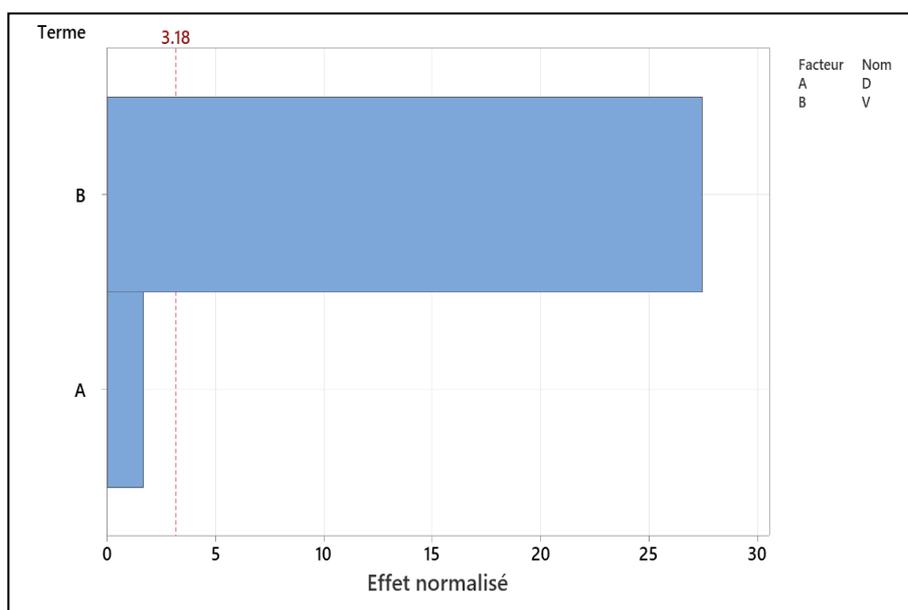


Figure 54. Diagramme de Pareto des effets normalisés sur le THC.

Le diagramme de Pareto représenté dans la figure 55 illustre les effets normalisés des deux facteurs (durée et volume du réactif de dérivatisation) sur l'aire du pic du CBD pour $\alpha=0,05$.

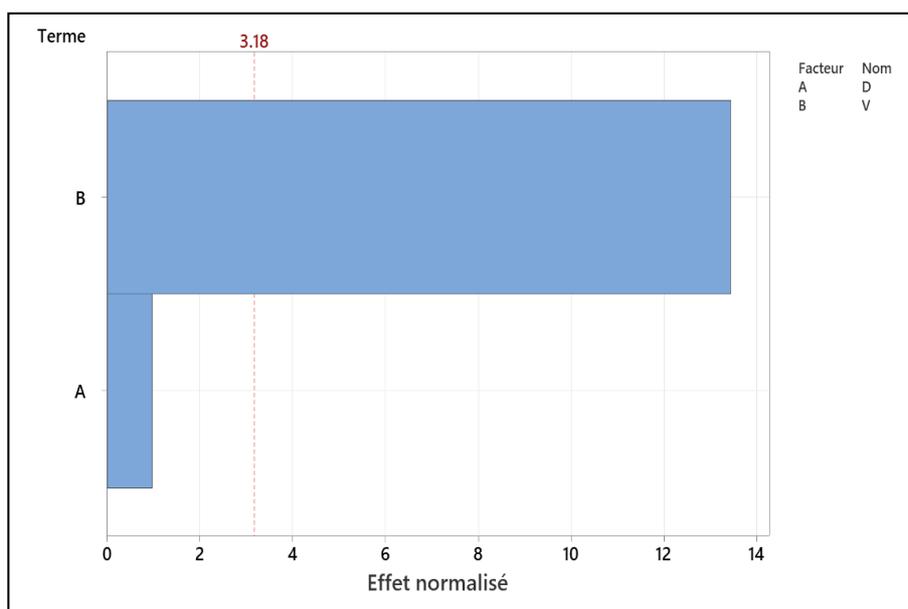


Figure 55. Diagramme de Pareto des effets normalisés sur le CBD.

Le diagramme de Pareto représenté dans la figure 56 illustre les effets normalisés des deux facteurs (durée et volume du réactif de dérivatisation) sur l'aire du pic du CBN pour $\alpha=0,05$.

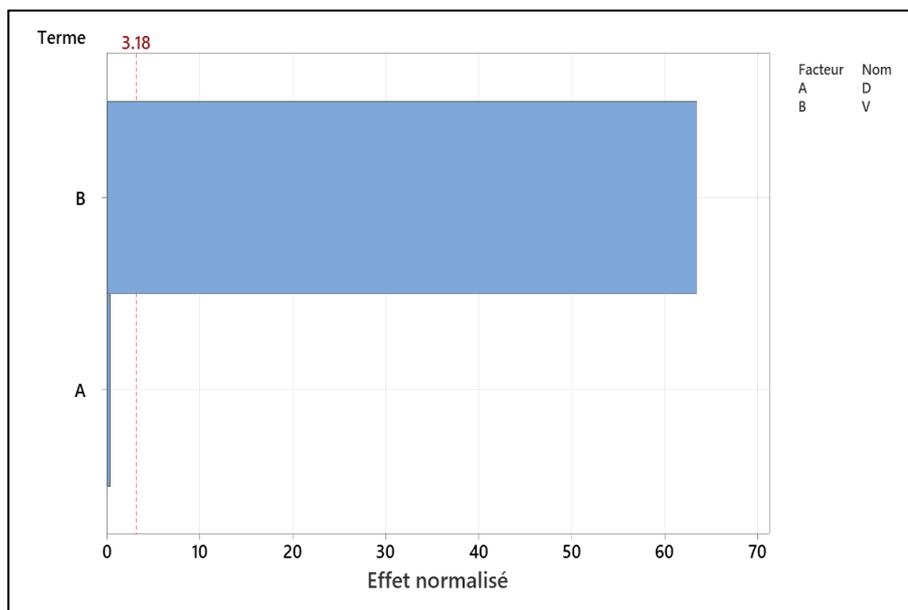


Figure 56. Diagramme de Pareto des effets normalisés sur le CBN.

C.2. Validation du modèle d'optimisation

Le tableau 44 représente les critères de validation du modèle d'optimisation de la dérivatisation du THC-COOH.

Tableau 44. Critères de validation du modèle pour le THC-COOH.

Source	DL	Somme des Carrés ajustés	Carrés Moyens ajustés	Valeur F	Valeur p
Modèle	3	1,99256E+11	66418717552	351,82	0,000
Linéaire	2	69151749736	34575874868	183,15	0,001
D	1	98158556	98158556	0,52	0,523
V	1	69053591180	69053591180	365,78	0,000
Courbure	1	1,30104E+11	1,30104E+11	689,17	0,000
Erreur	3	566353421	188784474		
Inadéquation de l'ajustement	1	93692720	93692720	0,40	0,593
Erreur pure	2	472660701	236330350		
Total	6	1,99823E+11			

Les coefficients de détermination du modèle sont de 99,72% pour le R² et de 99,43% pour le R² ajusté.

L'équation du modèle est la suivante :

$$\text{THC-COOH} = -70520 - 991 D + 4380 V + 275489 \text{ Point central}$$

Le tableau 45 représente les critères de validation du modèle d'optimisation de la dérivatisation du THC-OH.

Tableau 45. Critères de validation du modèle pour le THC-OH.

Source	DL	Somme des Carrés ajustés	Carrés Moyens ajustés	Valeur F	Valeur p
Modèle	3	2,47353E+11	82451121551	116,62	0,001
Linéaire	2	1,06413E+11	53206722533	75,25	0,003
D	1	49406841	49406841	0,07	0,809
V	1	1,06364E+11	1,06364E+11	150,44	0,001
Courbure	1	1,40940E+11	1,40940E+11	199,34	0,001
Erreur	3	2121081043	707027014		
Inadéquation de l'ajustement	1	33651601	33651601	0,03	0,874
Erreur pure	2	2087429442	1043714721		
Total	6	2,49474E+11			

Les coefficients de détermination du modèle sont de 99,15% pour le R² et de 98,30% pour le R² ajusté.

L'équation du modèle est la suivante :

$$\text{THC-OH} = -87845 - 703 D + 5436 V + 286732 \text{ Point central}$$

Le tableau 46 représente les critères de validation du modèle d'optimisation de la dérivatisation du THC.

Tableau 46. Critères de validation du modèle pour le THC.

Source	DL	Somme des Carrés ajustés	Carrés Moyens ajustés	Valeur F	Valeur p
Modèle	3	7167063254	2389021085	515,15	0,000
Linéaires	2	3509461912	1754730956	378,37	0,000
D	1	12927620	12927620	2,79	0,194
V	1	3496534292	3496534292	753,96	0,000
Courbure	1	3657601341	3657601341	788,69	0,000
Erreur	3	13912695	4637565		
Inadéquation de l'ajustement	1	8418702	8418702	3,06	0,222
Erreur pure	2	5493993	2746996		
Total	6	7180975949			

Les coefficients de détermination du modèle sont de 99,81% pour le R² et de 99,61% pour le R² ajusté.

L'équation du modèle est la suivante :

$$\text{THC} = -21910 + 360 \text{ D} + 985,5 \text{ V} + 46191 \text{ Point central}$$

Le tableau 47 représente les critères de validation du modèle d'optimisation de la dérivatisation du CBD.

Tableau 47. Critères de validation du modèle pour le CBD.

Source	DL	Somme des Carrés ajustés	Carrés Moyens ajustés	Valeur F	Valeur p
Modèle	3	47707475859	15902491953	190,90	0,001
Linéaires	2	15111185976	7555592988	90,70	0,002
D	1	77360820	77360820	0,93	0,406
V	1	15033825156	15033825156	180,47	0,001
Courbure	1	32596289882	32596289882	391,30	0,000
Erreur	3	249905681	83301894		
Inadéquation de l'ajustement	1	75716102	75716102	0,87	0,450
Erreur pure	2	174189579	87094789		
Total	6	47957381539			

Les coefficients de détermination du modèle sont de 99,48% pour le R² et de 98,96% pour le R² ajusté.

L'équation du modèle est la suivante :

$$\text{CBD} = -20846 - 880 \text{ D} + 2044 \text{ V} + 137893 \text{ Point central}$$

Le tableau 48 représente les critères de validation du modèle d'optimisation de la dérivation du CBN.

Tableau 48. Critères de validation du modèle pour le CBN.

Source	DL	Somme des Carrés ajustés	Carrés Moyens ajustés	Valeur F	Valeur p
Modèle	3	2,94266E+12	9,80886E+11	3818,58	0,000
Linéaires	2	1,03333E+12	5,16665E+11	2011,37	0,000
D	1	22543504	22543504	0,09	0,786
V	1	1,03331E+12	1,03331E+12	4022,65	0,000
Courbure	1	1,90933E+12	1,90933E+12	7433,00	0,000
Erreur	3	770616096	256872032		
Inadéquation de l'ajustement	1	23104	23104	0,00	0,995
Erreur pure	2	770592992	385296496		
Total	6	2,94343E+12			

Les coefficients de détermination du modèle sont de 99,97% pour le R² et de 99,95% pour le R² ajusté.

L'équation du modèle est la suivante :

$$\text{CBN} = -288432 - 475 \text{ D} + 16942 \text{ V} + 1055355 \text{ Point central}$$

C.3. Optimisation des réponses

L'optimum est obtenu pour un volume de réactif de dérivation V=50µL et une durée de 15min (Figure 57).

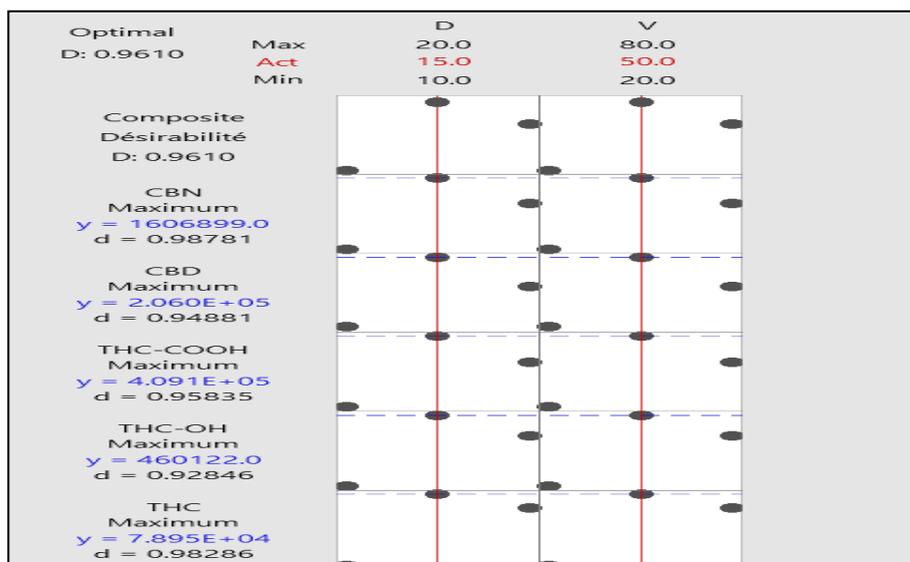


Figure 57. Optimisation de réponses des cannabinoïdes.

D. Validation

D.1. Spécificité

On note une absence de pics au niveau du temps de rétention du THC-COOH dans le chromatogramme des urines blanches (Figure 58).



Figure 58. Chromatogramme du Blanc du THC-COOH.

D.2. Limite de détection

La limite de détection est de 1ng/ml (Figure 59). Cette concentration correspond à un rapport/bruit de fond égal à 3.

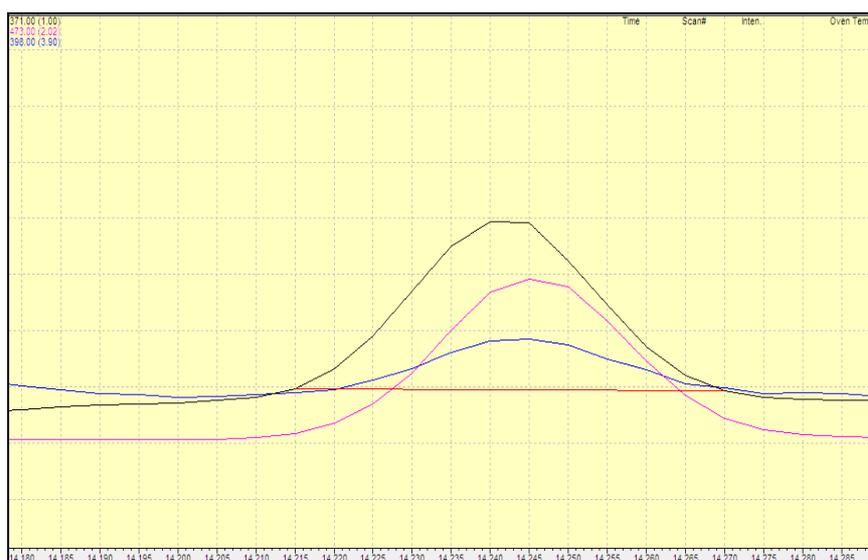


Figure 59. Limite de détection du THC-COOH.

D.3. Fidélité et justesse

L'étude de la fidélité et de la justesse ont donné comme résultats (exprimés en biais relatif et en écart-type relatif) un biais relatif de 0,5% et un RSD de 1,35%.

II.2.1.2. Tramadol

A. Optimisation de la méthode CPG-SM

L'optimisation des conditions chromatographiques par la méthode du plan d'expérience a passé par un criblage puis une validation du modèle et à la fin une optimisation des réponses.

A.1. Criblage

La figure 60 représente les effets des facteurs (température d'injection et vitesse d'augmentation de la température du four) sur les moyennes ajustées de l'aire du pic du Tramadol.

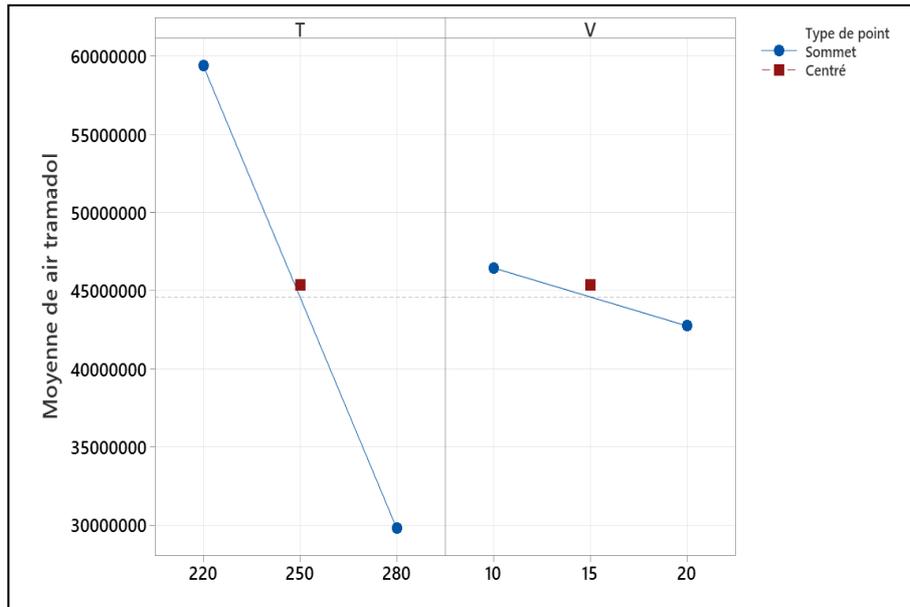


Figure 60. Graphiques des effets principaux pour l'optimisation de la méthode CPG pour Tramadol.

Le diagramme de Pareto représenté dans la figure 61 illustre les effets normalisés des deux facteurs (température d'injection=A et vitesse d'augmentation de la température du four=B) sur l'air du pic du Tramadol pour $\alpha=0,05$.

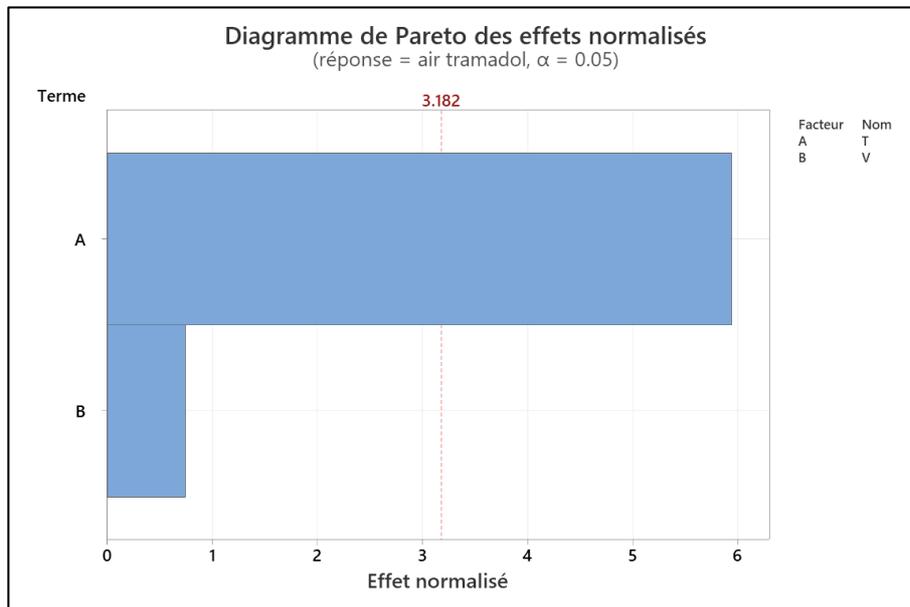


Figure 61. Diagramme de Pareto des effets normalisés pour l'optimisation de la méthode CPG pour Tramadol.

A.2. Validation du modèle

Le tableau 49 représente les critères de validation du modèle d'optimisation la méthode CPG-SM pour le Tramadol.

Tableau 49. Critères de validation du modèle des conditions chromatographiques pour le Tramadol.

Source	DL	Somme des Carrés ajustés	Carrés Moyens ajustés	Valeur F	Valeur p
Modèle	3	8,88678E+14	2,96226E+14	11,97	0,036
Linéaires	2	8,87612E+14	4,43806E+14	17,93	0,021
T	1	8,73894E+14	8,73894E+14	35,30	0,010
V	1	1,37186E+13	1,37186E+13	0,55	0,511
Courbure	1	1,06628E+12	1,06628E+12	0,04	0,849
Erreur	3	7,42679E+13	2,47560E+13		
Inadéquation de l'ajustement	1	6,97940E+13	6,97940E+13	31,20	0,031
Erreur pure	2	4,47382E+12	2,23691E+12		
Total	6	9,62946E+14			

Les coefficients de détermination du modèle sont de 92,29% pour le R^2 et de 84,57% pour le R^2 ajusté.

L'équation du modèle linéaire est la suivante :

$$\text{Air Tramadol} = 1733233698-492695 T- 370386 V+ 78868 \text{ point central}$$

A.3. Optimisation des réponses

L'optimum est obtenu avec des valeurs de Température initiale de 220°C et une vitesse d'augmentation de la température du four de 10°C/min (Figure 62).

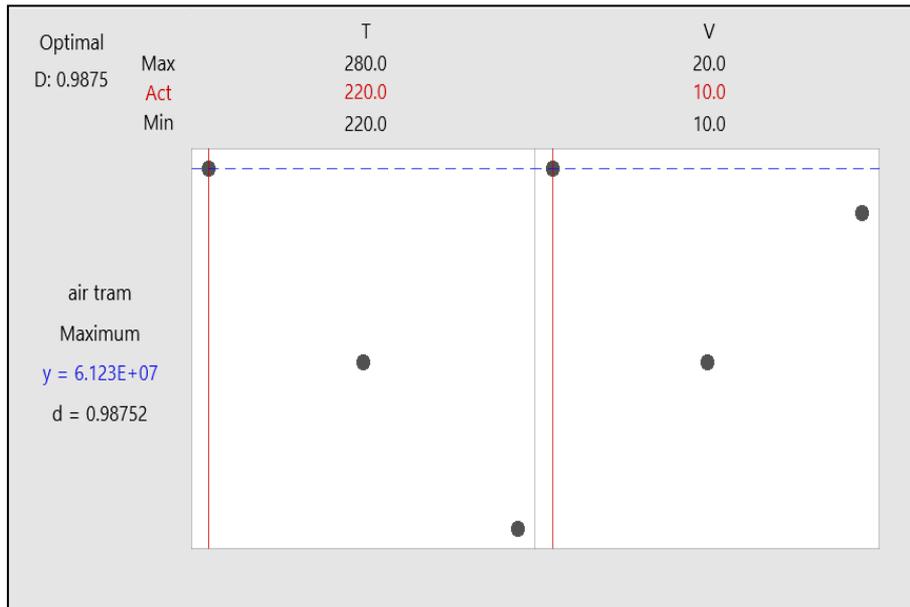


Figure 62. Optimisation des réponses pour la méthode CPG pour Tramadol.

La figure 63 représente le chromatogramme du Tramadol (Ions majoritaires : 58, 263, 45) avec un temps de rétention de 11,82min.

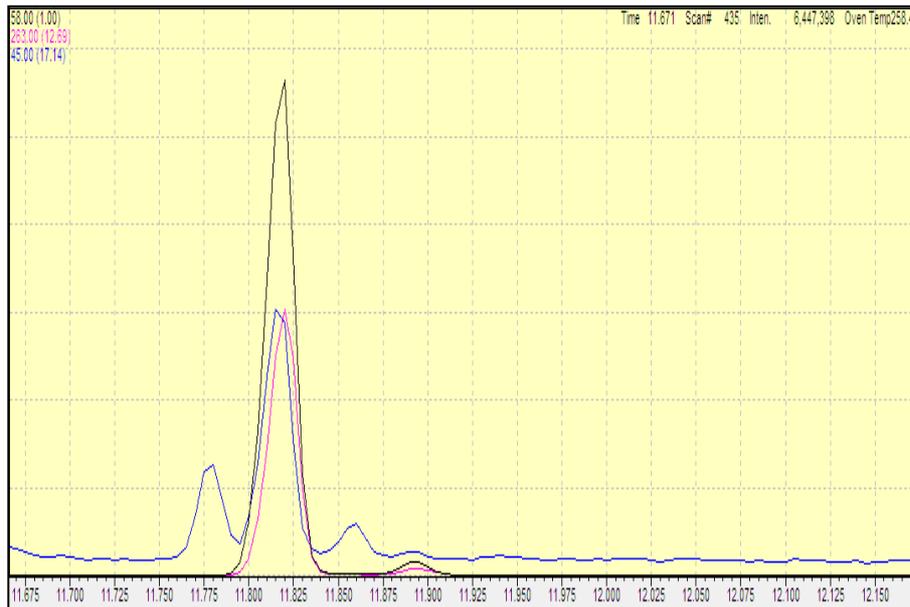


Figure 63. Chromatogramme du Tramadol.

La figure 64 représente le chromatogramme de l'étalon interne ; l'Ibuprofène (Ions majoritaires : 161, 91, 206) avec un temps de rétention de 10min.

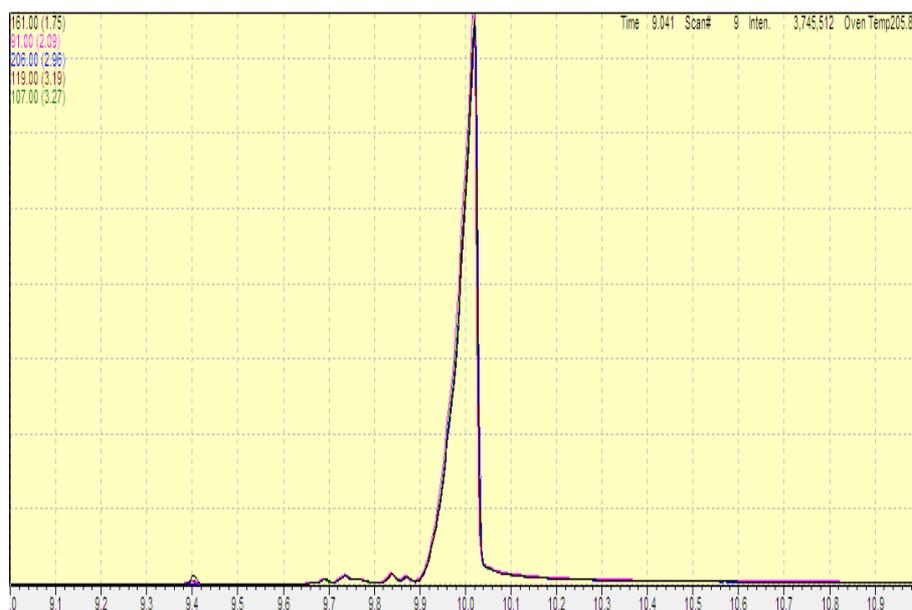


Figure 64. Chromatogramme de l'Ibuprofène (étalon interne).

B. Optimisation du prétraitement

L'optimisation de l'extraction liquide-liquide par la méthode du plan d'expérience a passé par un criblage puis une validation du modèle et à la fin une optimisation des réponses.

B.1. Criblage

La figure 65 représente les effets des facteurs (durée et volume d'extraction) sur les moyennes ajustées de l'aire du pic du Tramadol.

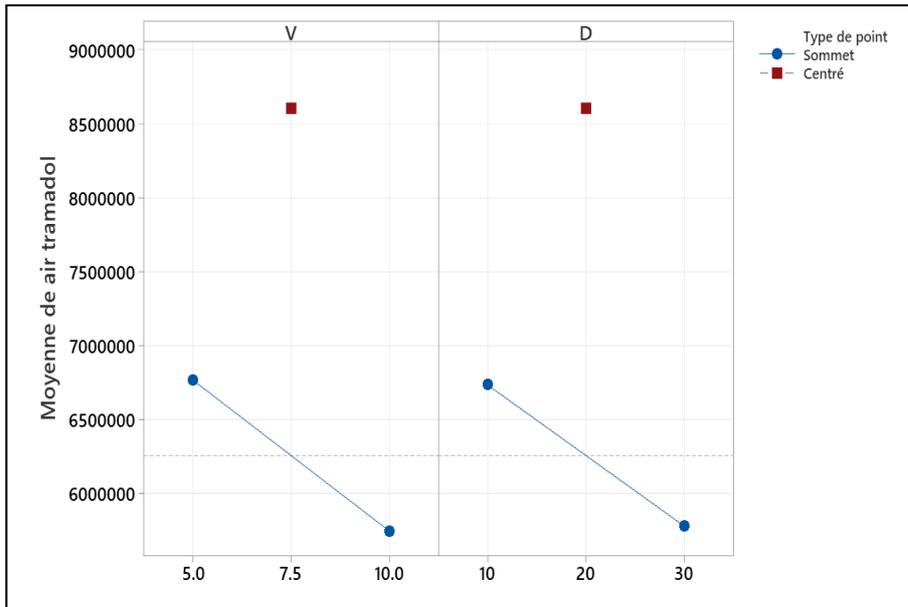


Figure 65. Graphique des effets principaux pour l'optimisation de l'extraction du Tramadol.

Le diagramme de Pareto représenté dans la figure 66 illustre les effets normalisés des deux facteurs (durée=B et volume d'extraction=A) sur l'aire du pic du Tramadol pour $\alpha=0,05$.

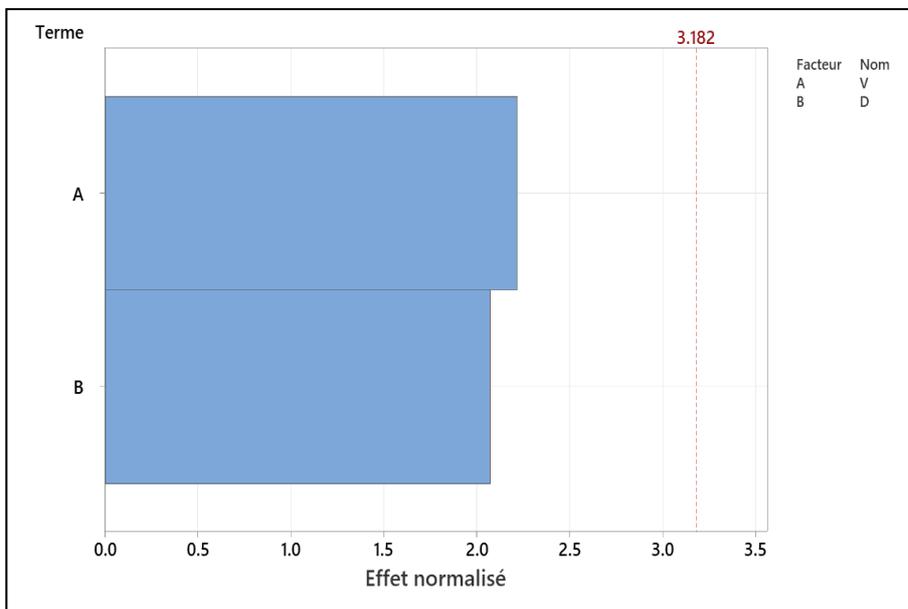


Figure 66. Diagramme de Pareto des effets normalisés pour l'optimisation de l'extraction du Tramadol.

B.2. Validation du modèle

Le tableau 50 représente les critères de validation du modèle d'optimisation de l'extraction Tramadol.

Tableau 50. Critères de validation du modèle pour l'extraction du Tramadol.

Source	DL	Somme des Carrés ajustés	Carrés Moyens ajustés	Valeur F	Valeur p
Modèle	3	1,14082E+13	3,80274E+12	17,93	0,020
Linéaire	2	1,95224E+12	9,76118E+11	4,60	0,122
V	1	1,04195E+12	1,04195E+12	4,91	0,113
D	1	9,10286E+11	9,10286E+11	4,29	0,130
Courbure	1	9,45597E+12	9,45597E+12	44,58	0,007
Erreur	3	6,36358E+11	2,12119E+11		
Inadéquation de l'ajustement	1	6,17826E+11	6,17826E+11	66,68	0,015
Erreur pure	2	18532295096	9266147548		
Total	6	1,20446E+13			

Les coefficients de détermination du modèle sont de 94,72% pour le R^2 et de 89,43% pour le R^2 ajusté.

L'équation du modèle linéaire est la suivante :

$$\text{Air Tramadol} = 8742784 - 204152 V - 47704 D + 2348613 \text{ Point central}$$

B.3. Optimisation des réponses

L'optimum est obtenu avec un volume de solvant d'extraction de 7,5ml et une durée d'analyse chromatographique de 20min (Figure 67).

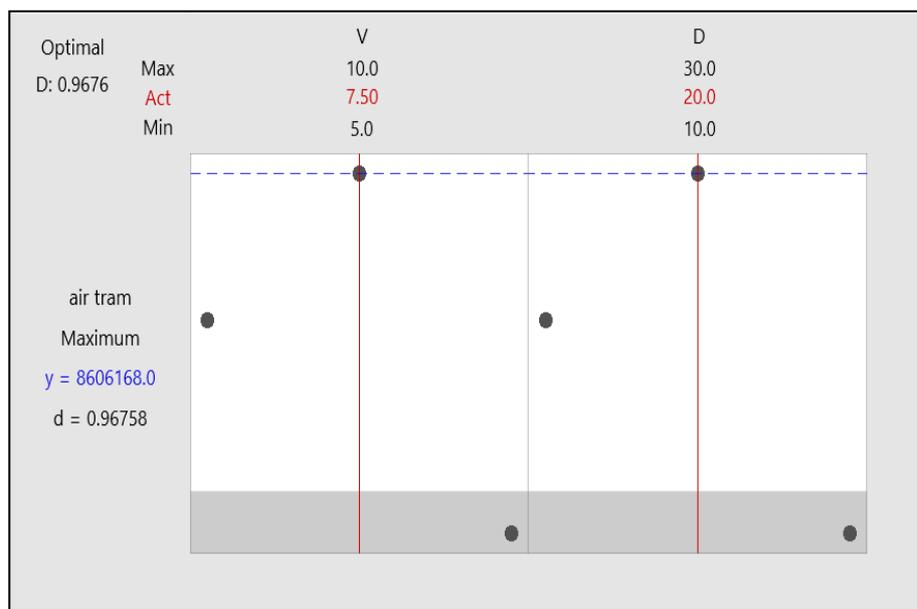


Figure 67. Optimisation des réponses pour l'extraction du Tramadol.

C. Rendement d'extraction

Les rendements d'extractions pour les trois niveaux de concentrations du Tramadol ont donné les résultats suivants :

$R_{250\text{ng/ml}} = 83,85\%$.

$R_{500\text{ng/ml}} = 99,12\%$.

$R_{1000\text{ng/ml}} = 99,55\%$.

D. Validation

D.1. Spécificité

Nous notons une absence de pic au niveau du temps de rétention du Tramadol (Figure 68).



Figure 68. Chromatogramme du Blanc du Tramadol.

D.2. Limite de détection

La limite de détection est de 50ng/ml, cette valeur correspond à un rapport signal/bruit de fond égal à 3 (Figure 69).



Figure 69. Limite de détection du Tramadol.

D.3. Fidélité et justesse

L'étude de la fidélité et de la justesse ont donné comme résultats (exprimés en biais relatif et en écart-type relatif) un biais relatif de 0,33% et un RSD de 1,82%.

II.2.1.3. Benzodiazépines

A. Optimisation de la méthode CPG-SM

L'optimisation des conditions chromatographiques a été faite d'une sorte de séparer les pics des différentes benzodiazépines utilisées.

La figure 70 représente le chromatogramme du Diazépam (Ions majoritaires : 256, 283, 221) avec un temps de rétention de 12,62min.

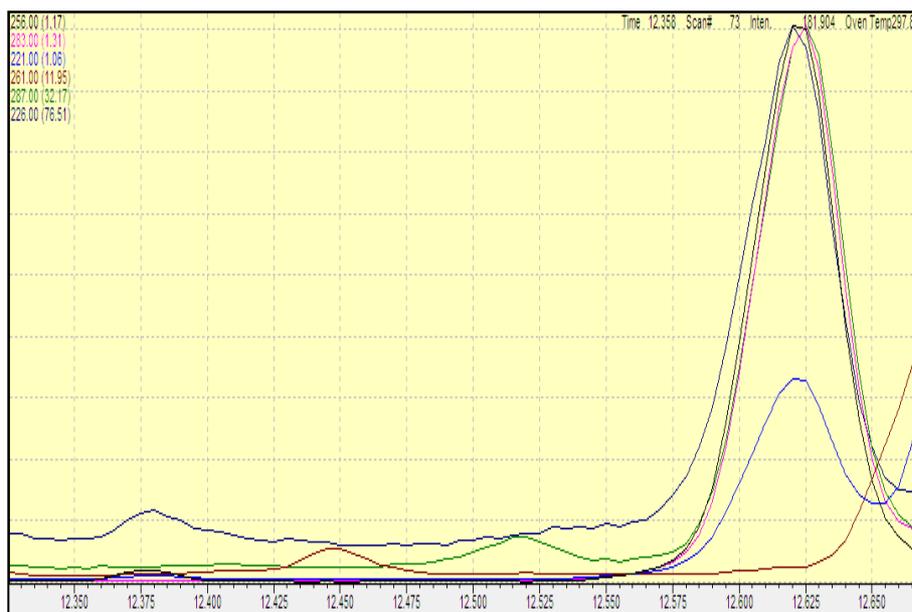


Figure 70. Chromatogramme du Diazépam.

La figure 71 représente le chromatogramme du Diazépam d5 (Ions majoritaires : 261, 287, 226), avec un temps de rétention de 12,61min.

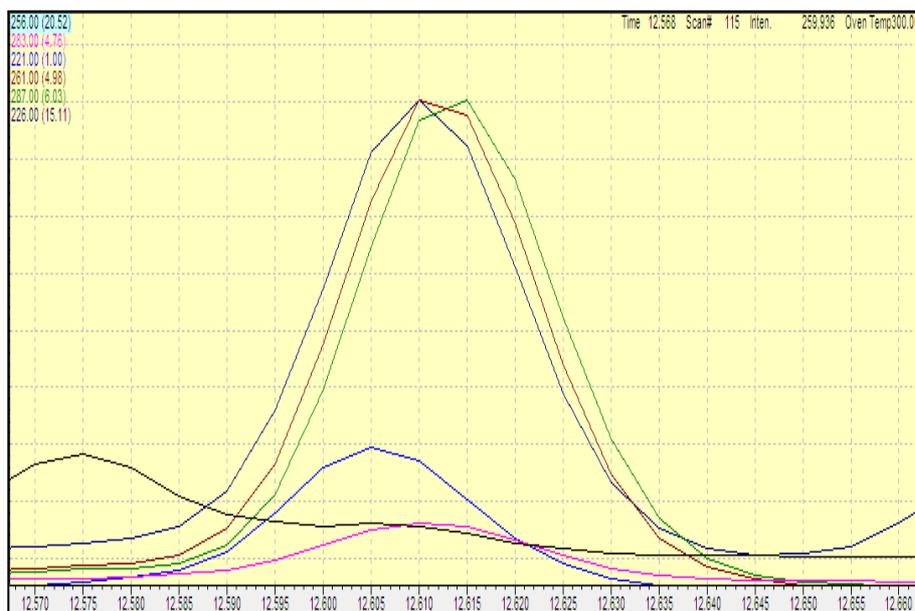


Figure 71. Chromatogramme du Diazépam d5.

La figure 72 représente le chromatogramme du Clorazépate (Ions majoritaires :327, 383, 369), avec un temps de rétention de 12,81min.

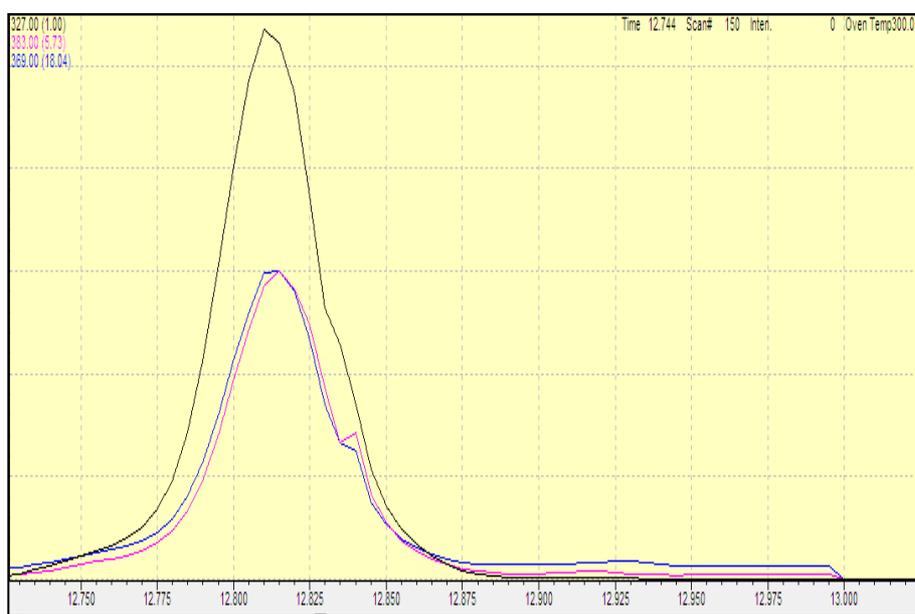


Figure 72. Chromatogramme du clorazépate.

La figure 73 représente le chromatogramme du Bromazépam (Ions majoritaires :374, 346, 73), avec un temps de rétention de 13,97min.

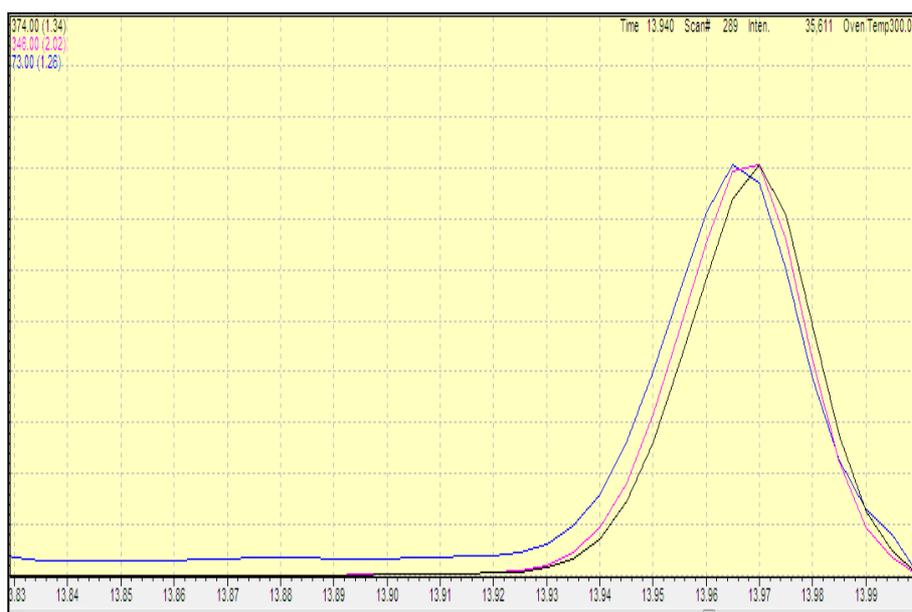


Figure 73. Chromatogramme du bromazépam.

La figure 74 représente le chromatogramme du Prazépam (Ions majoritaires : 91, 269, 295) avec un temps de rétention de 14,36min.

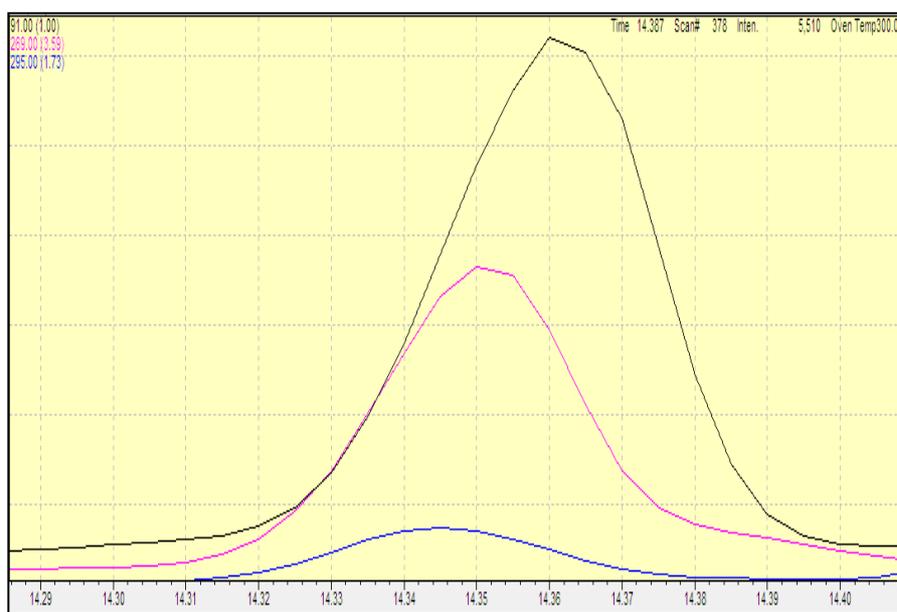


Figure 74. Chromatogramme du Prazépam.

B. Optimisation de l'extraction

La méthode d'extraction est optimisée pour bien extraire les BZD, les rendements d'extraction calculés pour le Diazépam, la Clorazépatate, le Bromazépam et le Prazépam pour une concentration de 100ng/ml ont donné les résultats suivants :

$$R_{\text{diazepam}} = 86,16\%.$$

$$R_{\text{clorazepate}} = 90,23\%.$$

$$R_{\text{bromazepam}} = 97,56\%.$$

$$R_{\text{prazepam}} = 90,34\%.$$

C. Optimisation de la dérivation

L'optimisation de la dérivation par la méthode du plan d'expérience a passé par un criblage puis une validation du modèle et à la fin une optimisation des réponses.

C.1. Criblage

La figure 75 représente les effets des facteurs (Température et réactif de dérivation) sur les moyennes ajustées de l'aire du pic du Bromazépam.

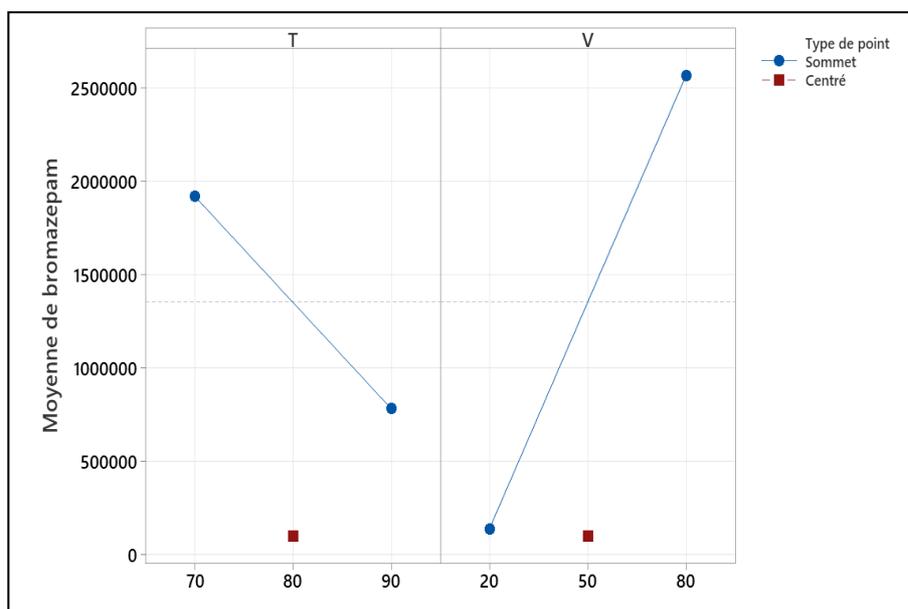


Figure 75. Graphique des effets principaux pour le Bromazépam.

La figure 76 représente les effets des facteurs (température et réactif de dérivation) sur les moyennes ajustées de l'aire du pic de la Clorazépatate.

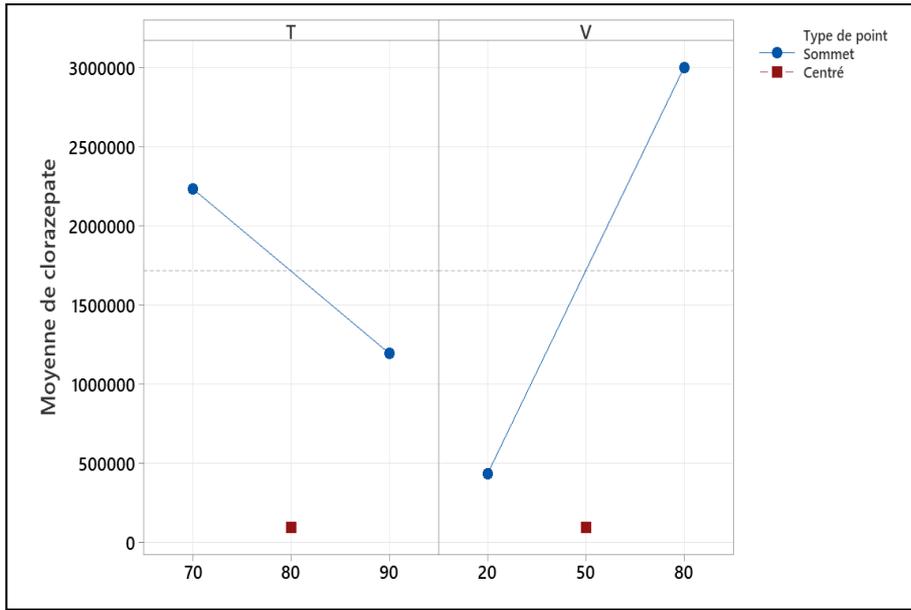


Figure 76. Graphique des effets principaux pour Clorazépatate.

Le diagramme de Pareto représenté dans la figure 77 illustre les effets normalisés des deux facteurs (température=A et réactif de dérivatisation=B) sur l'aire du pic du Bromazépatam pour $\alpha=0,05$.

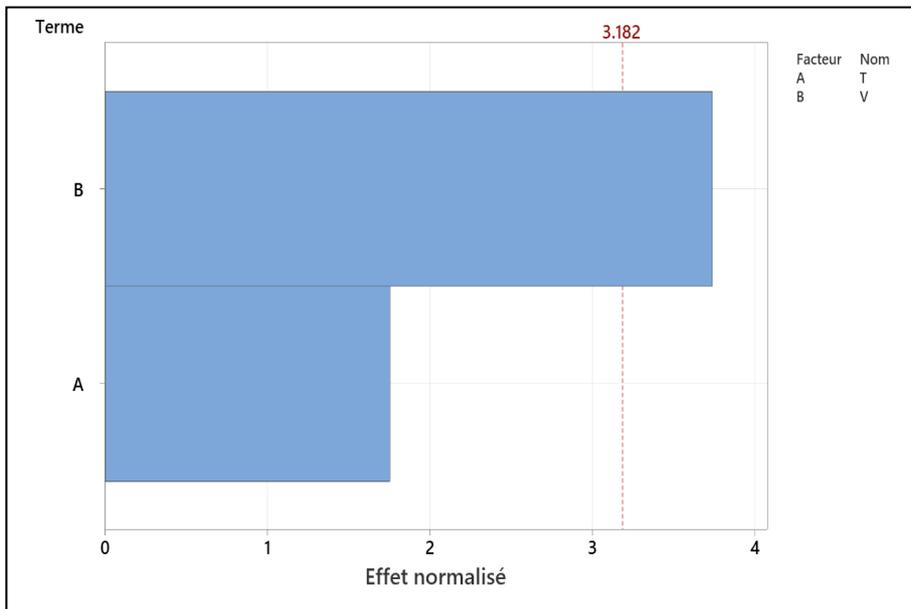


Figure 77. Diagramme de Pareto des effets normalisés pour le Bromazépatam.

Le diagramme de Pareto représenté dans la figure 78 illustre les effets normalisés des deux facteurs (température et réactif de dérivatisation) sur l'aire du pic de la Clorazépate pour $\alpha=0,05$.

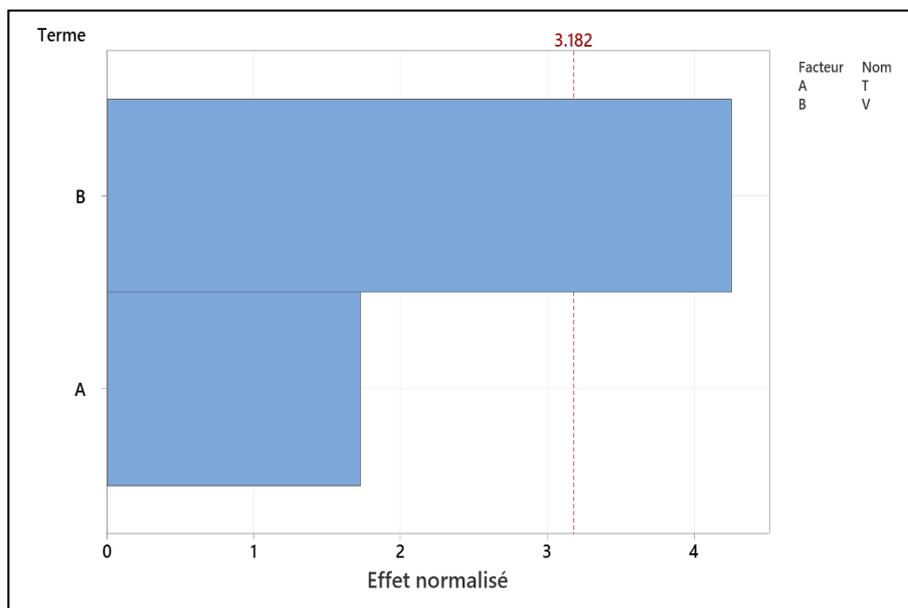


Figure 78. Diagramme de Pareto des effets normalisés pour le Clorazépate.

C.2. Validation du modèle

Le tableau 51 représente les critères de validation du modèle d'optimisation de la dérivatisation du Bromazépam.

Tableau 51. Critères de validation du model de Bromazépam.

Source	DL	Somme des Carrés ajustés	Carrés Moyens ajustés	Valeur F	Valeur p
Modèle	3	9,86387E+12	3,28796E+12	7,79	0,063
Linéaire	2	7,18539E+12	3,59269E+12	8,52	0,058
T	1	1,29493E+12	1,29493E+12	3,07	0,178
V	1	5,89046E+12	5,89046E+12	13,96	0,033
Courbure	1	2,67849E+12	2,67849E+12	6,35	0,086
Erreur	3	1,26559E+12	4,21865E+11		
Inadéquation de l'ajustement	1	1,26559E+12	1,26559E+12	1766523,75	0,000
Erreur pure	2	1432862	716431		
Total	6	1,11295E+13			

Les coefficients de détermination du modèle sont de 88,63% pour le R² et de 77,26% pour le R² ajusté.

L'équation du modèle est la suivante ;

$$\text{Bromazépam} = 3880197 - 56897 T + 40450 V - 1249980 \text{ Point central}$$

Le tableau 52 représente les critères de validation du modèle d'optimisation de la dérivatisation de la Clorazébate.

Tableau 52. Validation du model de Clorazébate.

Source	DL	Somme Car ajusté	CM ajusté	Valeur F	Valeur p
Modèle	3	1,21689E+13	4,05629E+12	11,16	0,039
Linéaires	2	7,66817E+12	3,83408E+12	10,55	0,044
T	1	1,08139E+12	1,08139E+12	2,98	0,183
V	1	6,58678E+12	6,58678E+12	18,13	0,024
Courbure	1	4,50070E+12	4,50070E+12	12,39	0,039
Erreur	3	1,09004E+12	3,63347E+11		
Inadéquation de l'ajustement	1	1,09004E+12	1,09004E+12	3356324,83	0,000
Erreur pure	2	649545	324772		
Total	6	1,32589E+13			

Les coefficients de détermination du modèle sont de 91,78% pour le R² et de 83,56% pour le R² ajusté.

L'équation du modèle linéaire est la suivante :

$$\text{Clorazébate} = 3735087 - 51995 T + 42775 V - 1620311 \text{ Point central}$$

C.3. Optimisation des réponses

L'optimum de la réaction de dérivatisation est obtenu pour un volume de 80µl et une température de 70°C (Figure 79).

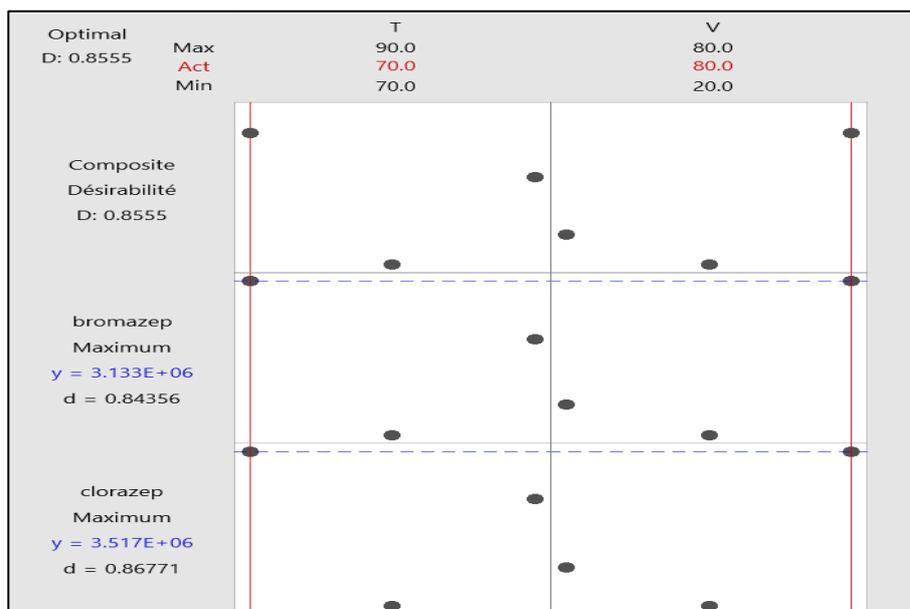


Figure 79. Optimisation des réponses pour Benzodiazépines.

D. Validation

D.1. Spécificité

Nous notons une absence de pic au niveau du temps de rétention de Diazépam (Figure 80).



Figure 80. Chromatogramme du blanc au temps de rétention de Diazépam.

Nous notons une absence de pic au niveau du temps de rétention du Clorazépatate (Figure 81).



Figure 81. Chromatogramme du blanc au temps de rétention du Clorzépate.

Nous notons une absence de pic au niveau du temps de rétention du Bromazépam (Figure 82).

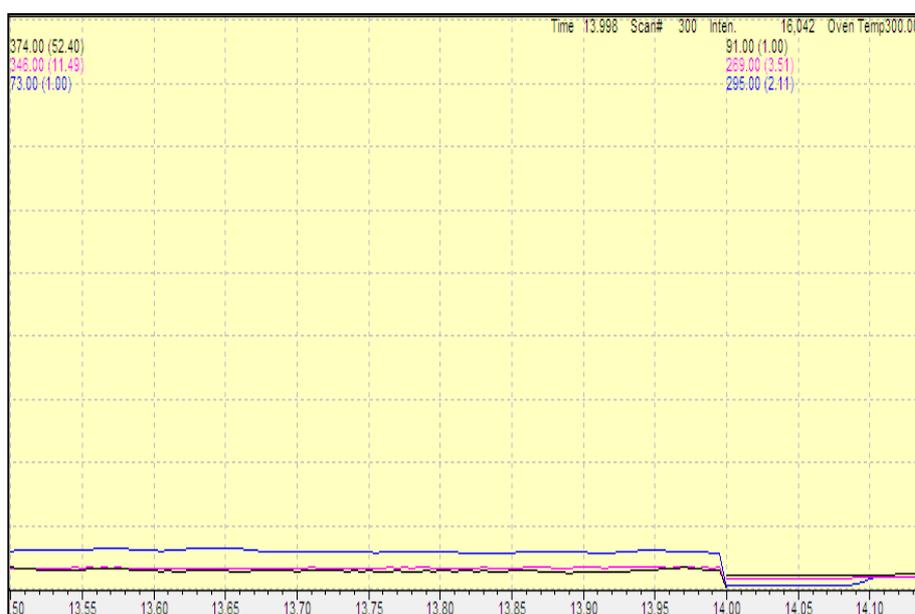


Figure 82. Chromatogramme du blanc au temps de rétention du Bromazépam.

Nous notons une absence de pic au niveau du temps de rétention du Prazépam (Figure 83).



Figure 83. Chromatogramme du blanc au temps de rétention du Prazépam.

D.2. Limite de détection

La limite de détection est de 10ng/ml (à 10ng, les 4 BZD présentent un rapport signal/Bruit de fond supérieur ou égal à 3).

La figure 84 représente le chromatogramme de Diazépam à une concentration de 10ng/ml.

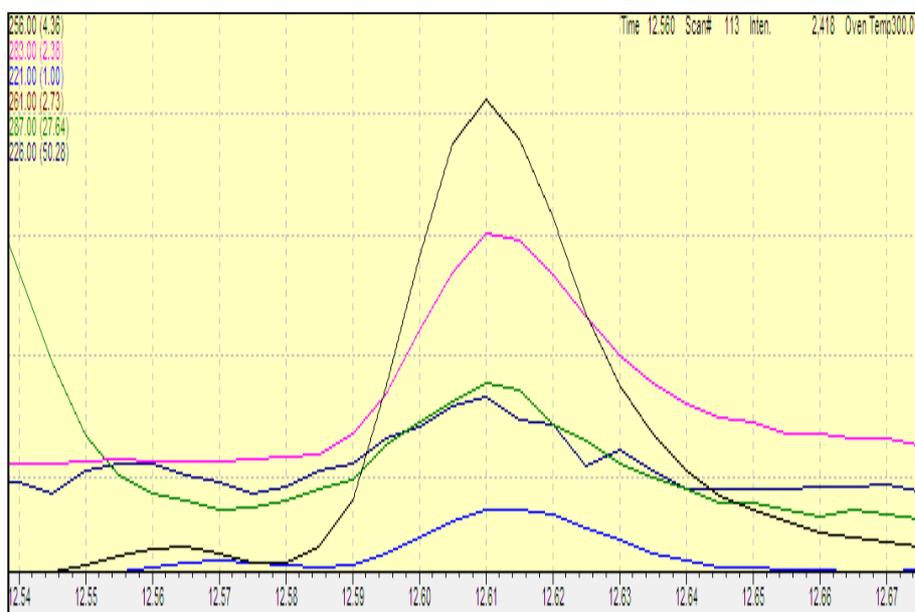


Figure 84. Diazépam LD=10ng/ml.

La figure 85 représente le chromatogramme du Clorazépate à une concentration de 10ng/ml.

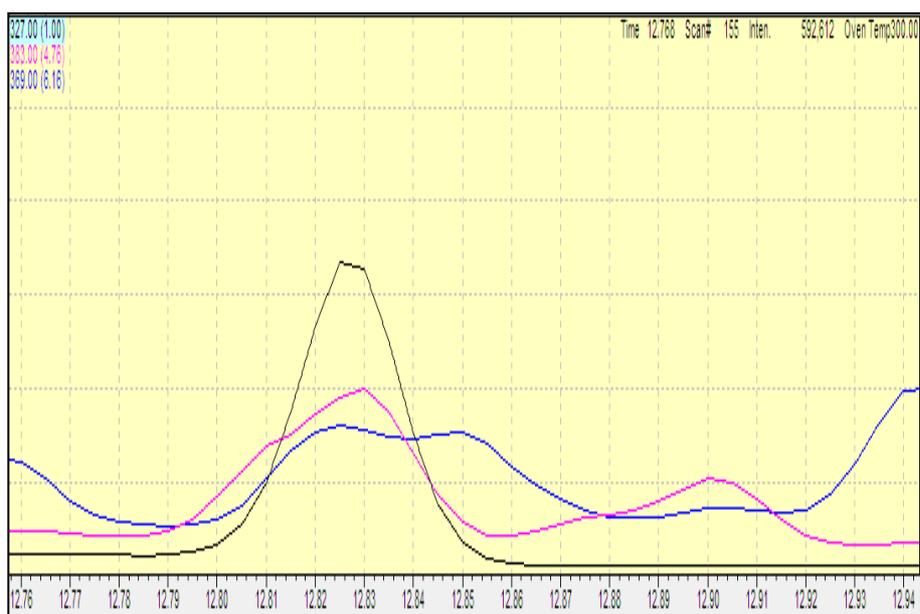


Figure 85. Clorazéate LD=10ng/ml.

La figure 86 représente le chromatogramme de Prazépam à une concentration de 10ng/ml.

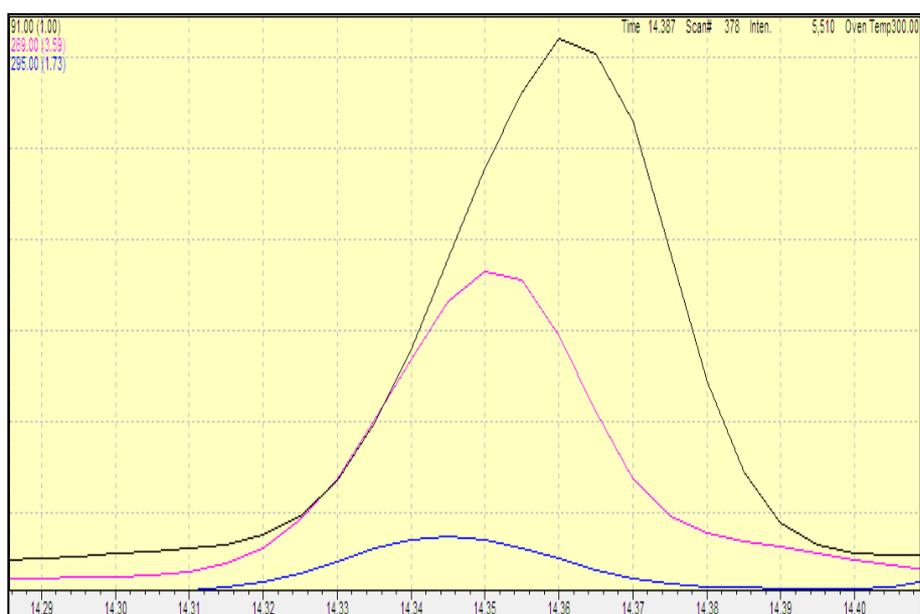


Figure 86. Prazépam LD=10ng/ml.

D.3. Fidélité et justesse

L'étude de la fidélité et de la justesse ont donné comme résultats (exprimés en biais relatif et en écart-type relatif) un biais relatif de -0,04% pour le Diazépam, 0,28% pour la

Clorazépatate, -0,08% pour le Prazépam et 0,04% pour le Bromazépam et un RSD de 1,1% pour le Diazépam, 0,76% pour la Clorazépatate, 1,95% pour le Prazépam et 0,68% pour le Bromazépam.

II.2.2. Résultats de l'optimisation et la validation des méthodes d'analyse capillaire de drogues

II.2.2.1. Prégabaline

A. Optimisation

L'optimisation des conditions chromatographiques a été faite pour obtenir des pics bien identifiés et bien intenses.

La figure 87 représente les chromatogrammes de la Prégabaline avec ions majoritaires : 160 (55), 160 (97), 160 (142) et un temps de rétention de 1,8min et de l'étalon interne (Baclofène-d4) avec ions majoritaires 218(119), 218 (201) et un temps de rétention de 2,1min.

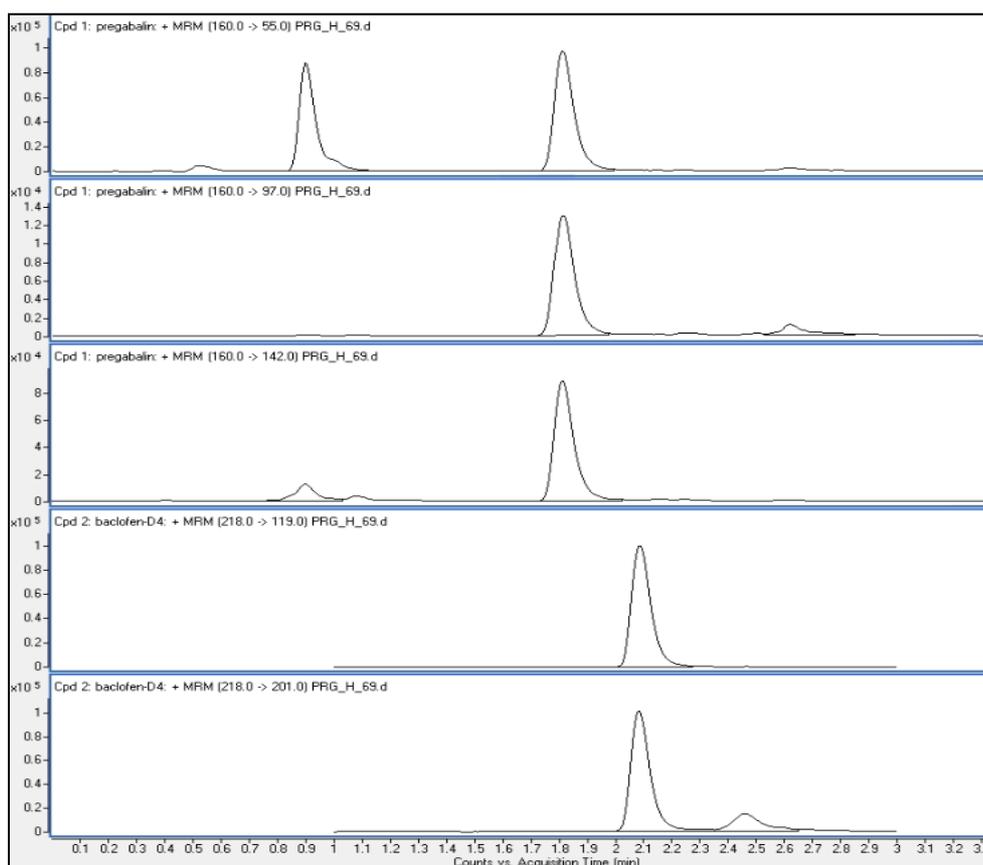


Figure 87. Chromatogrammes de la Prégabaline et Baclofène-d4.

B. Validation

B.1. Spécificité

Pour le blanc, aucun pic n'a été identifié au niveau du temps de rétention de la Prégabaline (Figure 88).

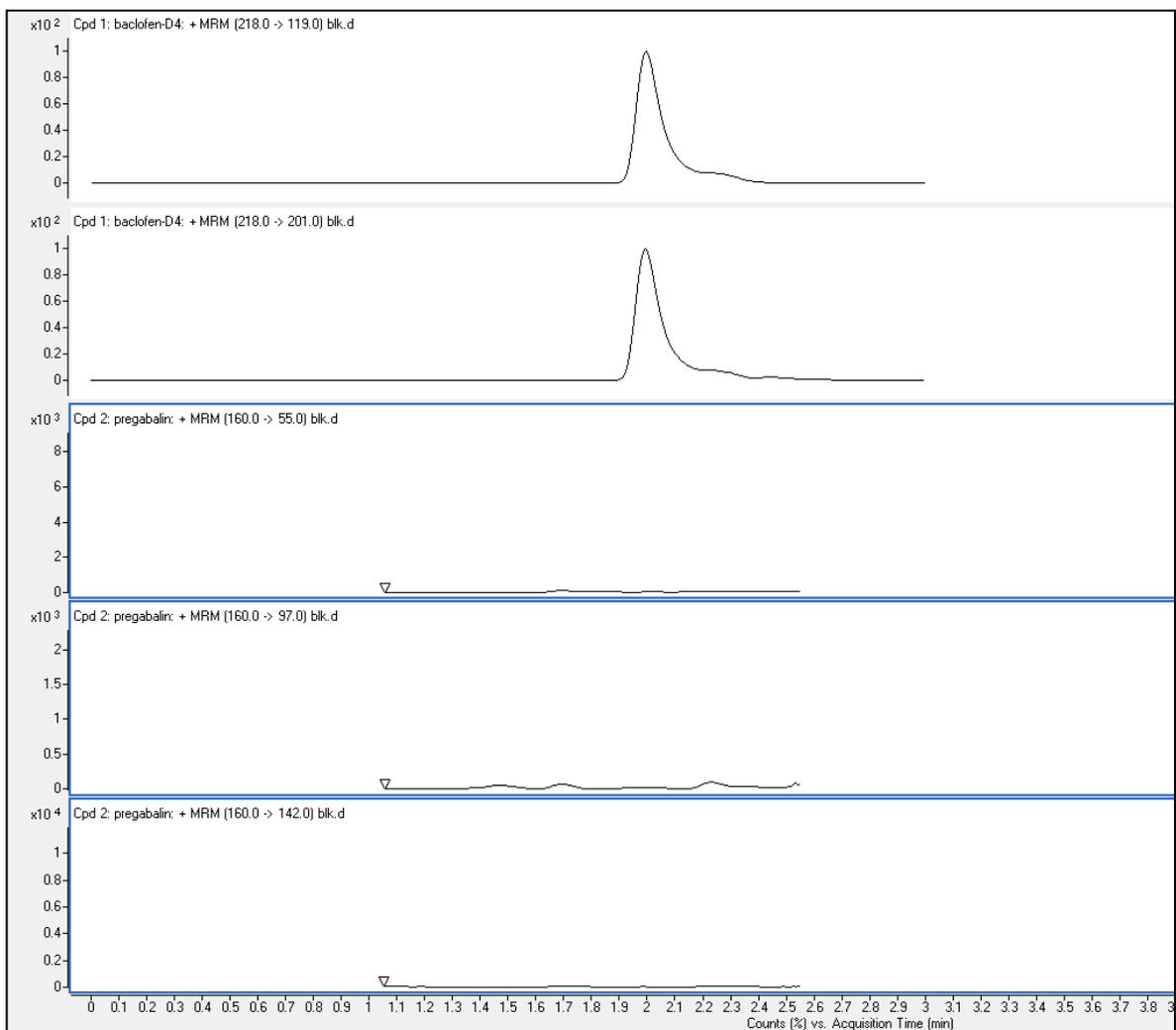


Figure 88. Chromatogramme du blanc de la Prégabaline.

B.2. Limite de détection et limite de quantification

La limite de détection est de 0,01ng/mg (rapport signal/bruit de fond égal à 5), tandis que la limite de quantification est de 0,02ng/mg (rapport signal/bruits de fond égal à 10).

B.3. Linéarité

La courbe moyenne des trois courbes d'étalonnage (rapport de surface Prégabaline sur surface de baclofène en fonction de concentration en ng/mg) est représentée dans la figure 89 avec un coefficient de détermination $R^2 = 0,996$ et une pente de 5,31 (différente de 0).

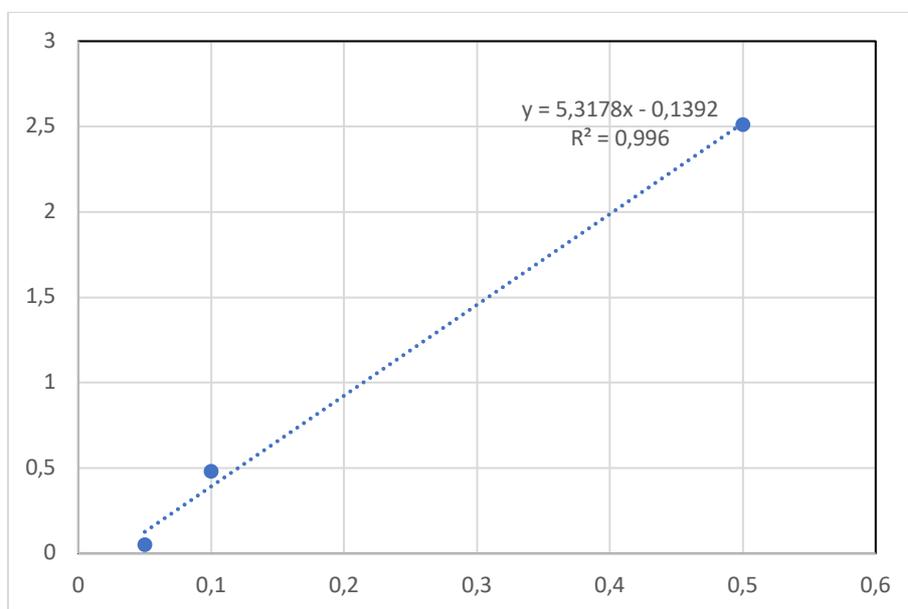


Figure 89. Courbe moyenne d'étalonnage pour les trois jours de validation.

B.4. Fidélité et justesse

La fidélité est estimée par écart-type relatif (%RSD), la justesse par le Biais relatif, représenté dans le tableau 53.

Tableau 53. Critères de validation du dosage de la Prégabaline sur cheveux.

Analyte	Concentration (ng/mg)	Intra jour (N=6)		Intra jour (N=6)		Intra jour (N=6)	
		RSD%	Biais	RSD%	Biais	RSD%	Biais
Prégabaline	0,05	-11,20	6,65	3,14	-2,73	0,63	-8,5
	0,1	1,40	-1,49	3,14	-2,70	1,43	-4,89
	0,5	1,08	1,32	1,83	0,93	2,58	1,05

B.5. Domaine de validation : de 20 à 1000pg/mg.

B.6. Exactitude

Le recouvrement moyen est de 102,5% +/- 1,5 mesurées à trois niveaux de concentration 50, 100 et 500pg/mg (5 répétitions pour chaque point).

II.3. Résultats d'analyse de drogues

II.3.1. Résultats d'analyse de drogues urinaire

Étant donné que les prélèvements urinaires sont effectués sous surveillance du préleveur et avec consentement des patients nous n'avons pas réalisé des tests d'adultération.

II.3.1.1. Résultats d'analyse par méthodes immunologiques

A. Résultats d'analyse par VIVA E

A.1. THC-COOH

L'analyse des échantillons urinaires par VIVA E a révélé 49% (n=58) de résultats positifs pour le THC-COOH (Figure 90).

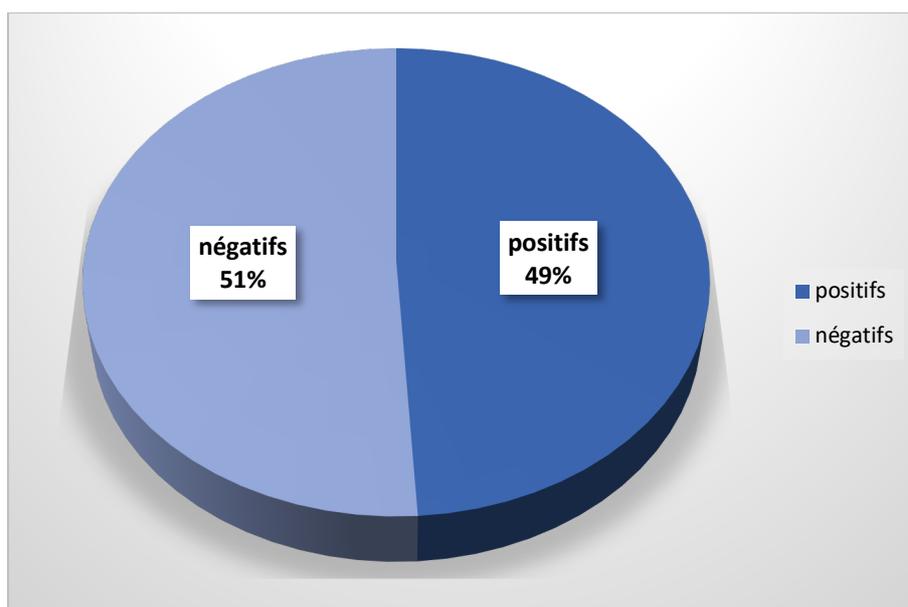


Figure 90. Résultats d'analyse du THC-COOH par VIVA E (n=119).

A.2. Tramadol

L'analyse des échantillons urinaires par VIVA E a donné 33% (n=39) de résultats positifs pour le Tramadol (Figure 91).

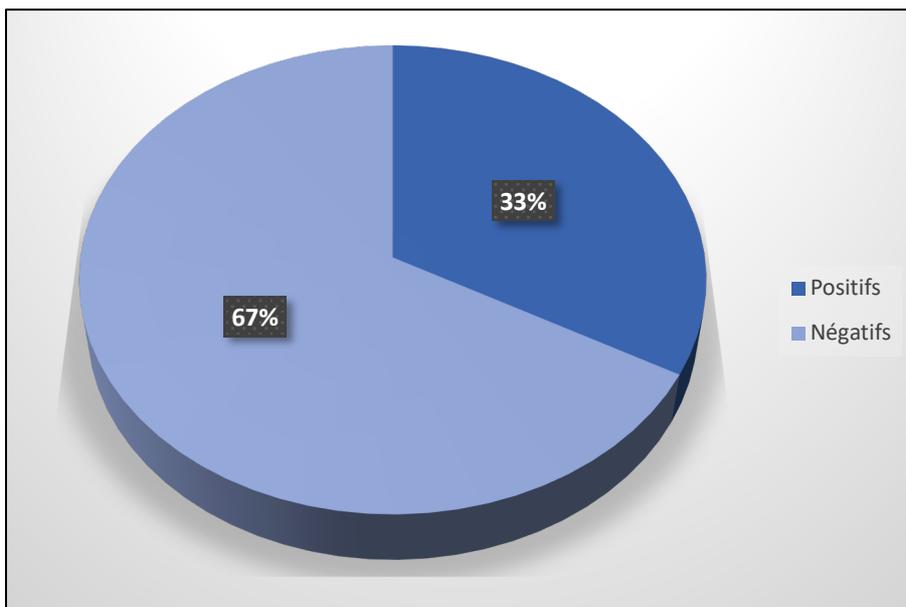


Figure 91. Résultats d'analyse du Tramadol par VIVA E (n=119).

A.3. Benzodiazépines

39,49% (n=47) des échantillons urinaires sont positifs pour les benzodiazépines (Figure 92).

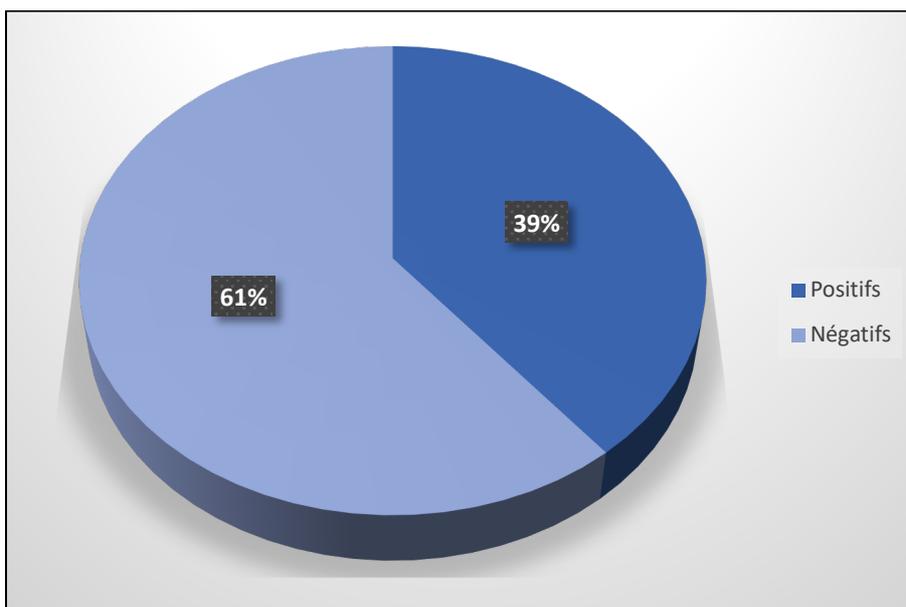


Figure 92. Résultats d'analyse du Tramadol par VIVA E (n=119).

A.4. Cocaïne

Tous les échantillons urinaires ont donné un résultat négatif pour la cocaïne.

B. Résultats d'analyse par WERFEN

B.1. THC-COOH

47% (n=56) des échantillons urinaires analysés par WERFEN ont donné un résultat positif pour le THC-COOH (Figure 93).

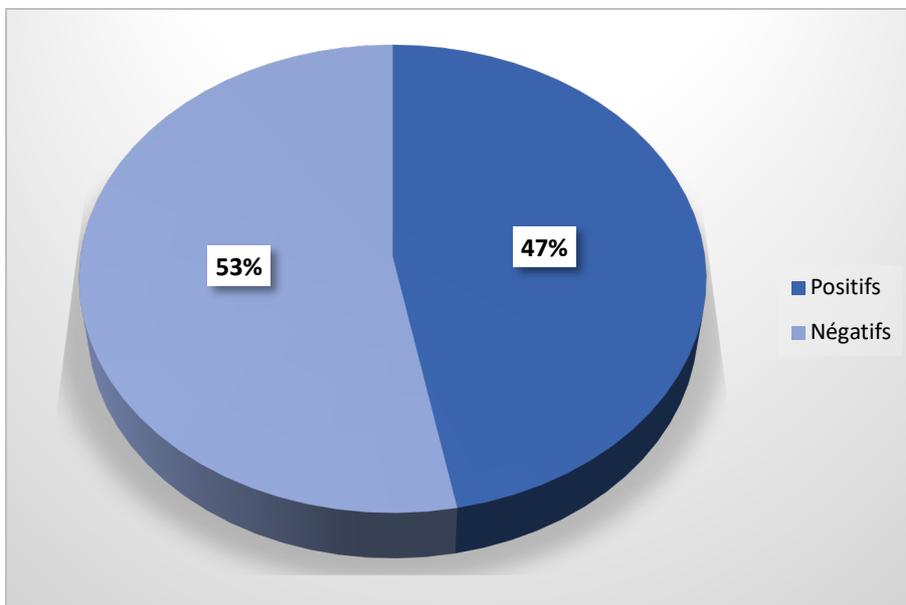


Figure 93. Résultats d'analyse du THC-COOH par WERFEN (n=119).

B.2. Benzodiazépines

L'analyse des benzodiazépines dans les échantillons urinaires par WERFEN a donné 49% (n=58) de résultats positifs (Figure 94).

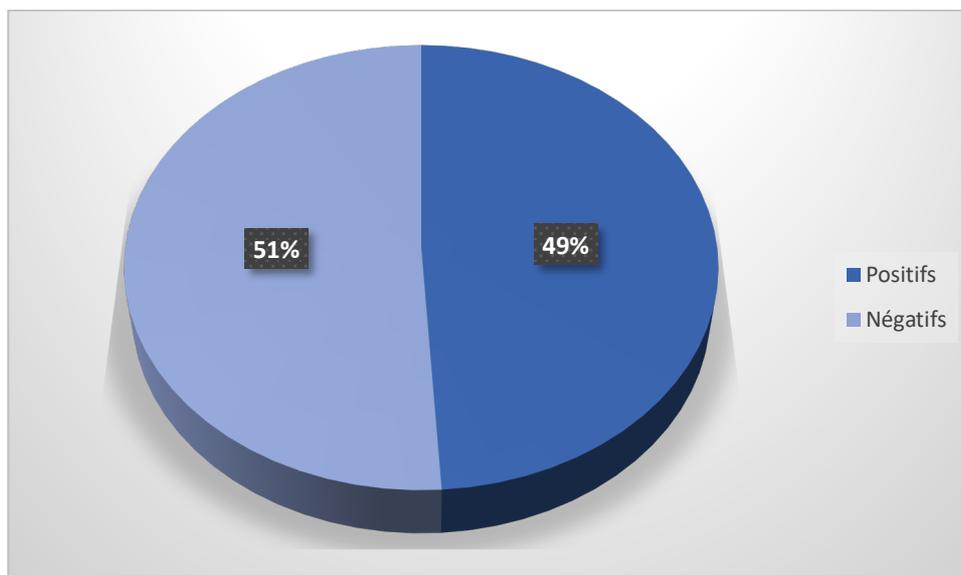


Figure 94. Résultats d'analyse des Benzodiazépines par WERFEN (n=119).

B.3. Cocaïne

Aucun échantillon n'a donné un résultat positif pour la cocaïne.

B.4. Opiacés

1,7% (n=2) des échantillons urinaires analysés ont donné un résultat positif pour les opiacés (Figure 95).

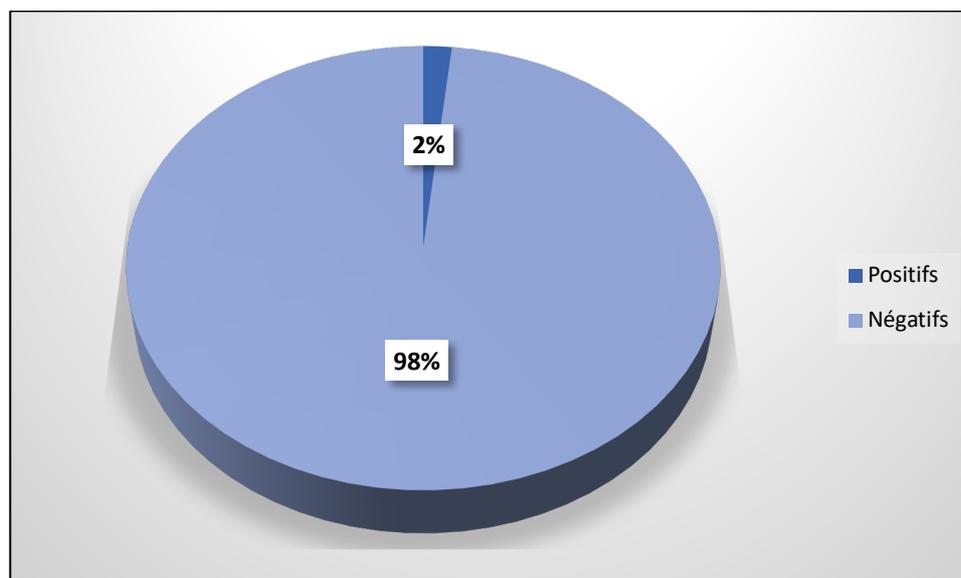


Figure 95. Résultats d'analyse des Opiacés par WERFEN (n=119).

B.5. Amphétamines

8% (n=10) des échantillons analysés ont donné un résultat positif pour les amphétamines (Figure 96).

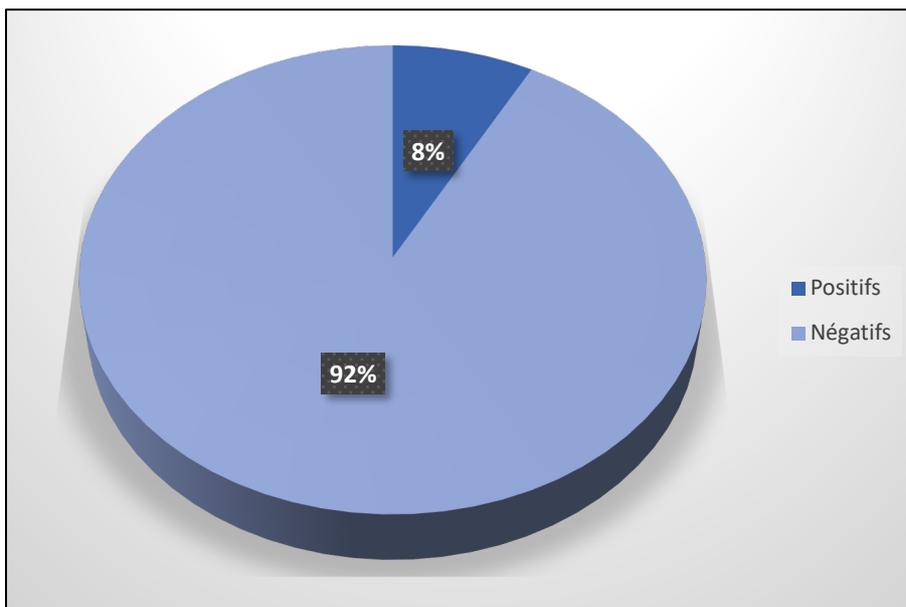


Figure 96. Résultats d'analyse des Amphétamines par WERFEN (n=119).

C. Résultats des tests rapides pour la Prégabaline

Le dépistage de la Prégabaline par les tests rapides a donné 45% (n=54) de résultats positifs (Figure 97).

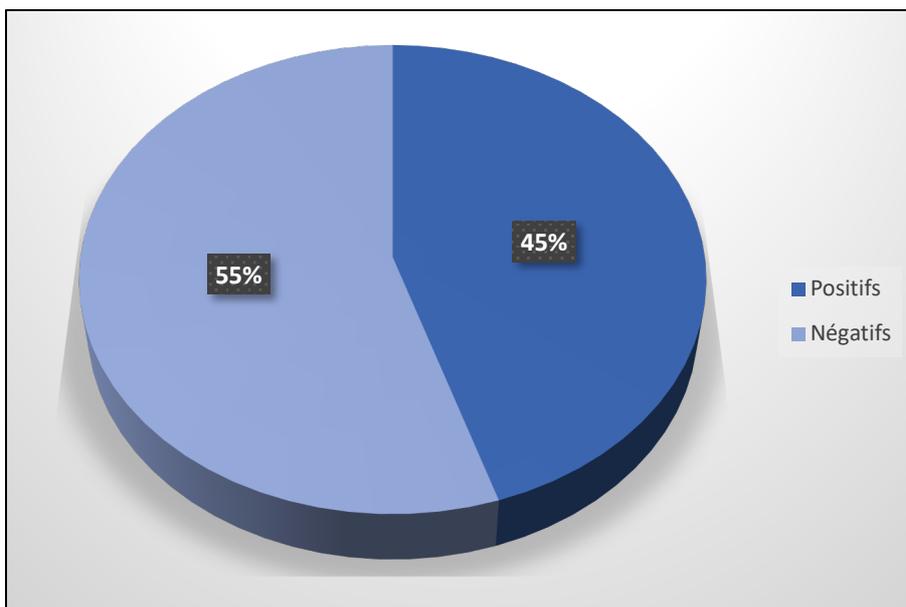


Figure 97. Résultats d'analyse de la Prégabaline par tests rapides (n=119).

II.3.1.2. Résultats d'analyse par méthodes chromatographiques

A. Résultats d'analyse par le TOXTYPER

La figure 98 représente un exemple de résultat d'analyse par le TOXTYPER.

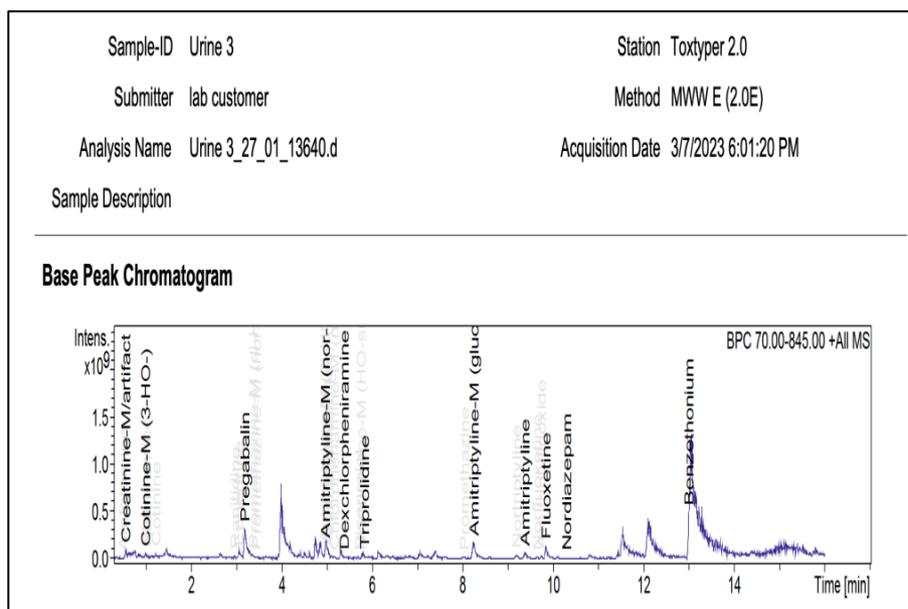


Figure 98. Chromatogramme de l'échantillon numéro 3.

A.1. Prégabaline

La Prégabaline est présente dans 64% (n=76) des échantillons urinaires analysés par le TOXTYPER.

La figure 99 représente le chromatogramme et le spectre de masse de la Prégabaline dans l'échantillon 26.

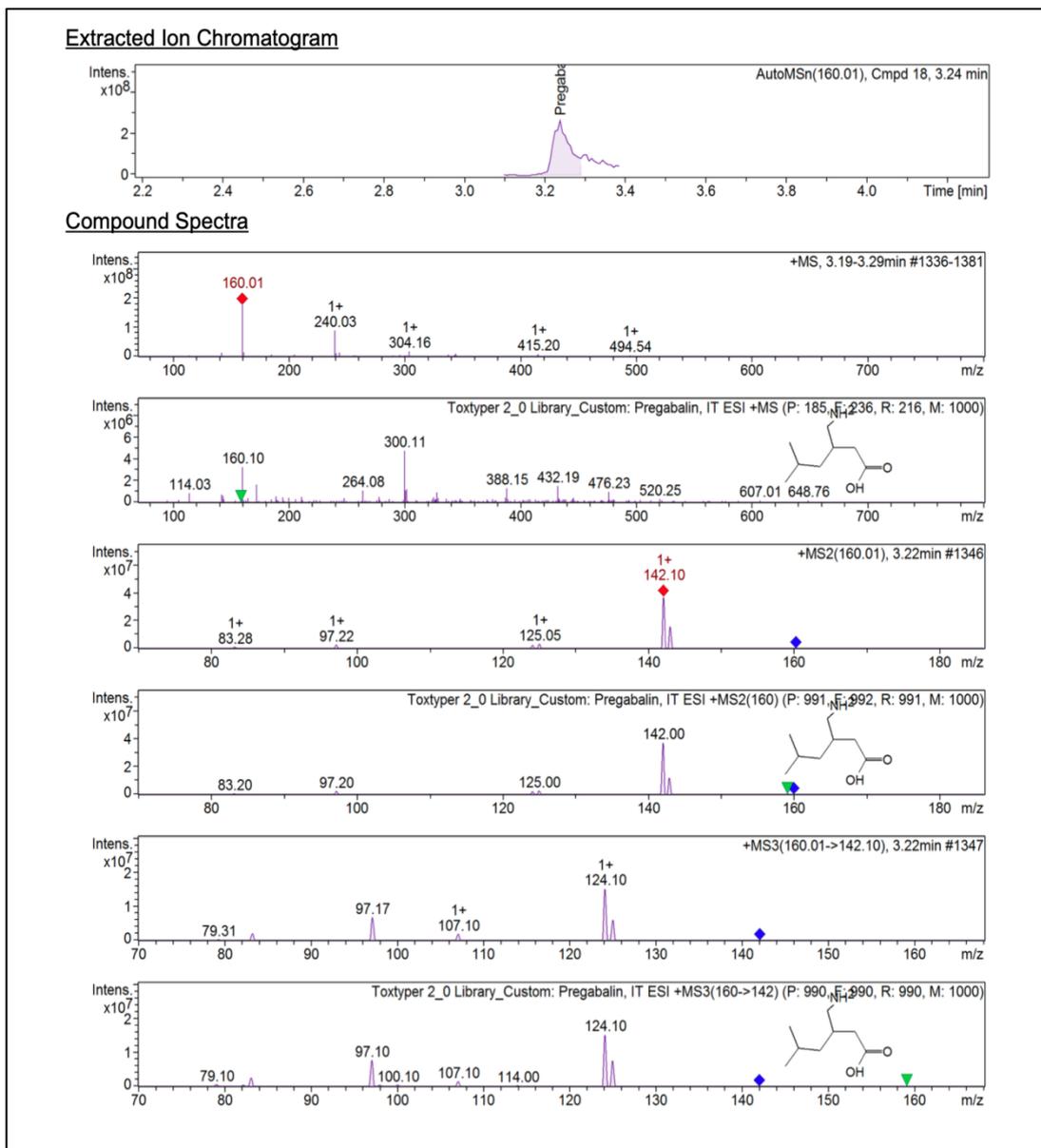


Figure 99. Chromatogramme et le spectre de masse de la Prégabaline dans l'échantillon 26.

A.2. Benzodiazépines

14% (n=17) des échantillons urinaires sont positifs pour les BZD.

Les molécules et métabolites de BZD retrouvés par le TOXTYPER sont représentés dans la figure 100.

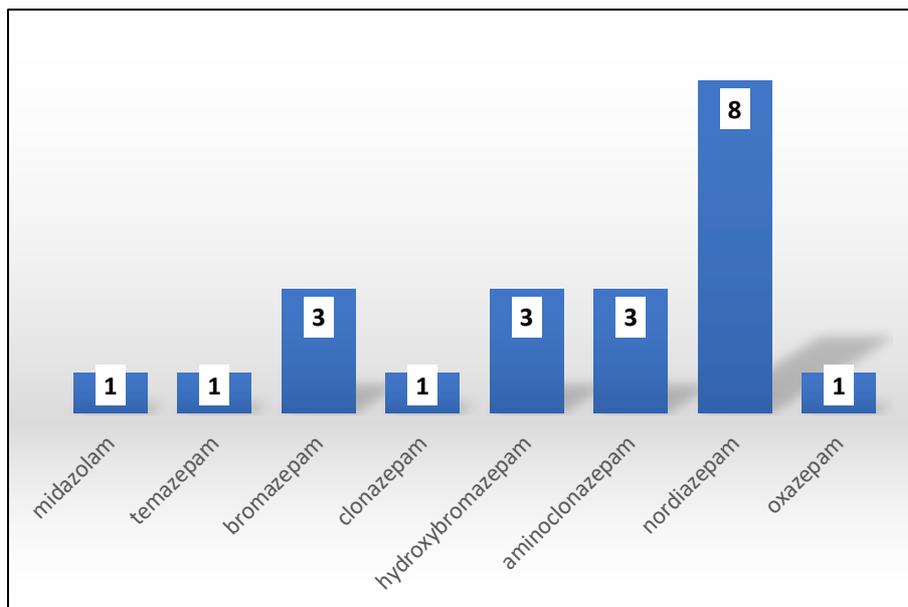


Figure 100. Molécules et métabolites de benzodiazépines retrouvés par le TOXTYPER (n=119).

La figure 101 représente le chromatogramme du Nordiazépam (métabolite du diazépam) dans l'échantillon urinaire numéro 14.

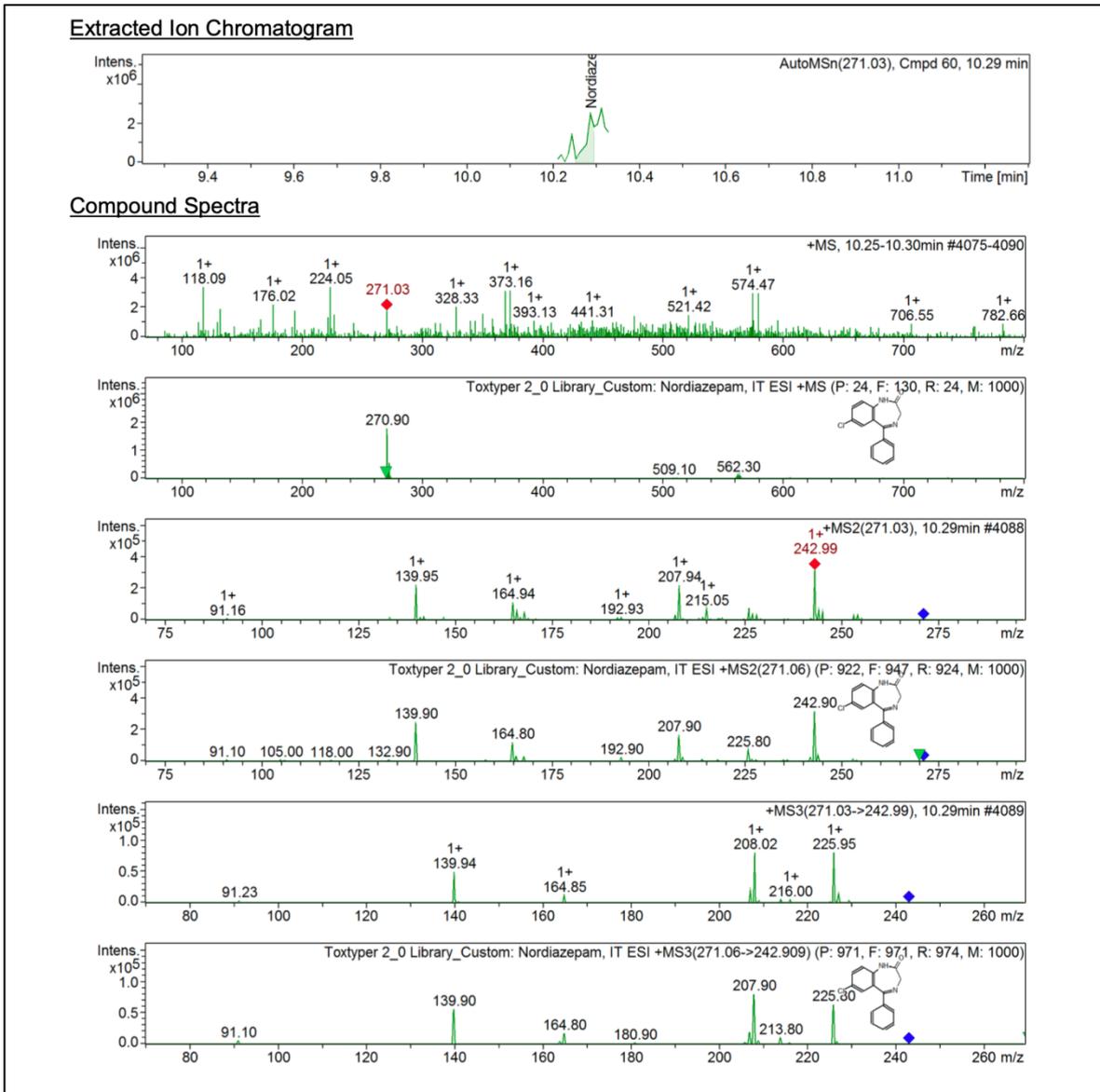


Figure 101. Chromatogramme et spectre de masse du nordiazépam dans l'échantillon 14.

A.3. Opiacés et opioïdes

-Tramadol

27% (n=32) des échantillons urinaires analysés par le TOXTYPER sont positifs pour le Tramadol (un résultat est considéré positif pour le Tramadol s'il contient le Tramadol et son métabolite le Desméthyltramadol).

La figure 102 représente le chromatogramme et spectre de masse du Tramadol dans l'échantillon 103.

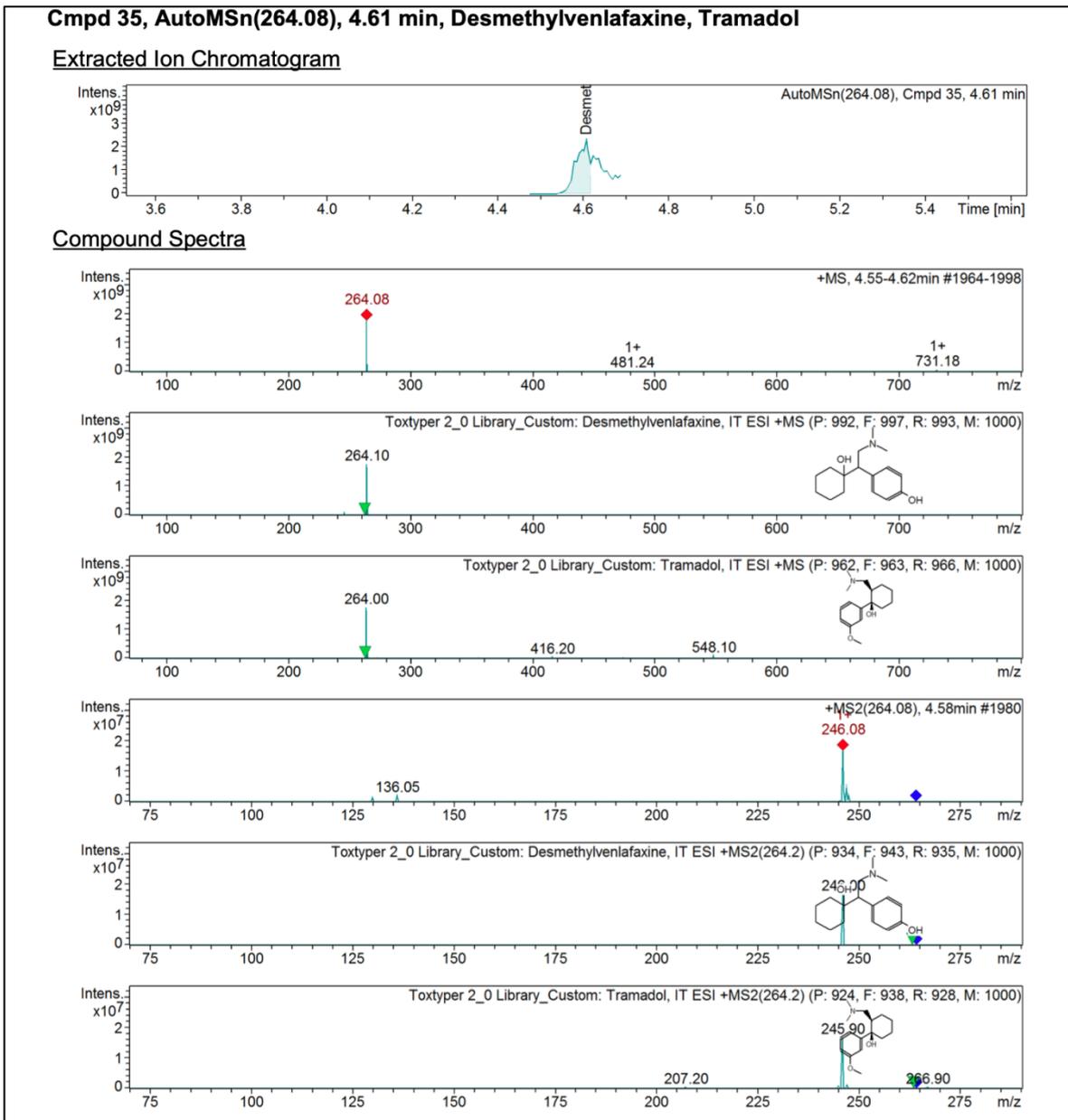


Figure 102. Chromatogramme et spectre de masse du Tramadol dans l'échantillon 103.

-Morphine, Héroïne et 6MAM

Aucun cas positif.

-Codéine

La Codéine était présente dans seulement 1% des échantillons analysés par le TOXYTER. La figure 103 représente le chromatogramme et spectre de masse de la Codéine dans l'échantillon 48.

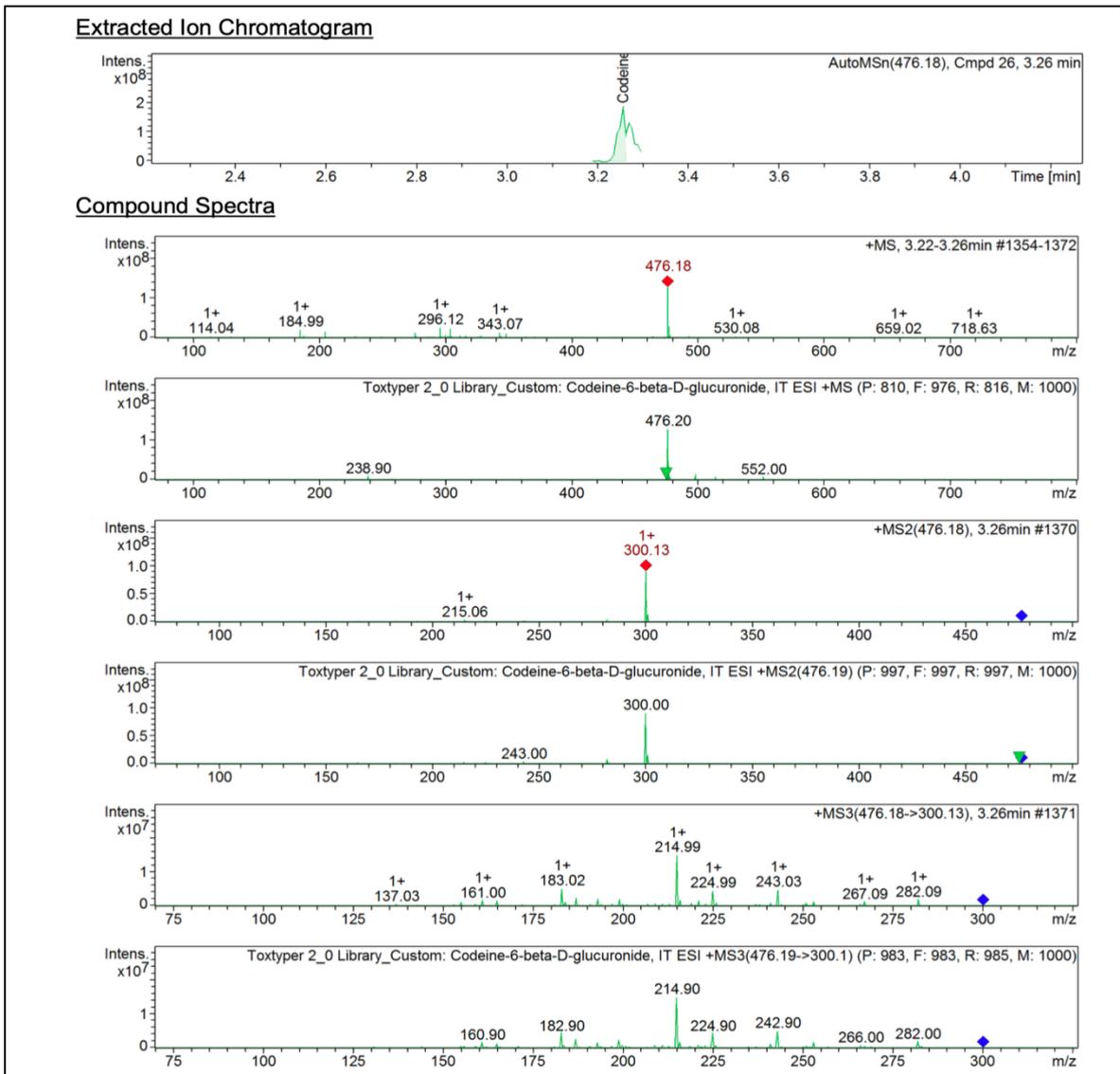


Figure 103. Chromatogramme et spectre de masse de la Codéine dans l'échantillon 48.

A.4. Amphétamines

Nous avons obtenu 6,7% de résultats positifs pour la MDMA (ECSTASY) et 2% pour la MDA.

La figure 104 représente le chromatogramme et spectre de masse de la MDMA dans l'échantillon 110.

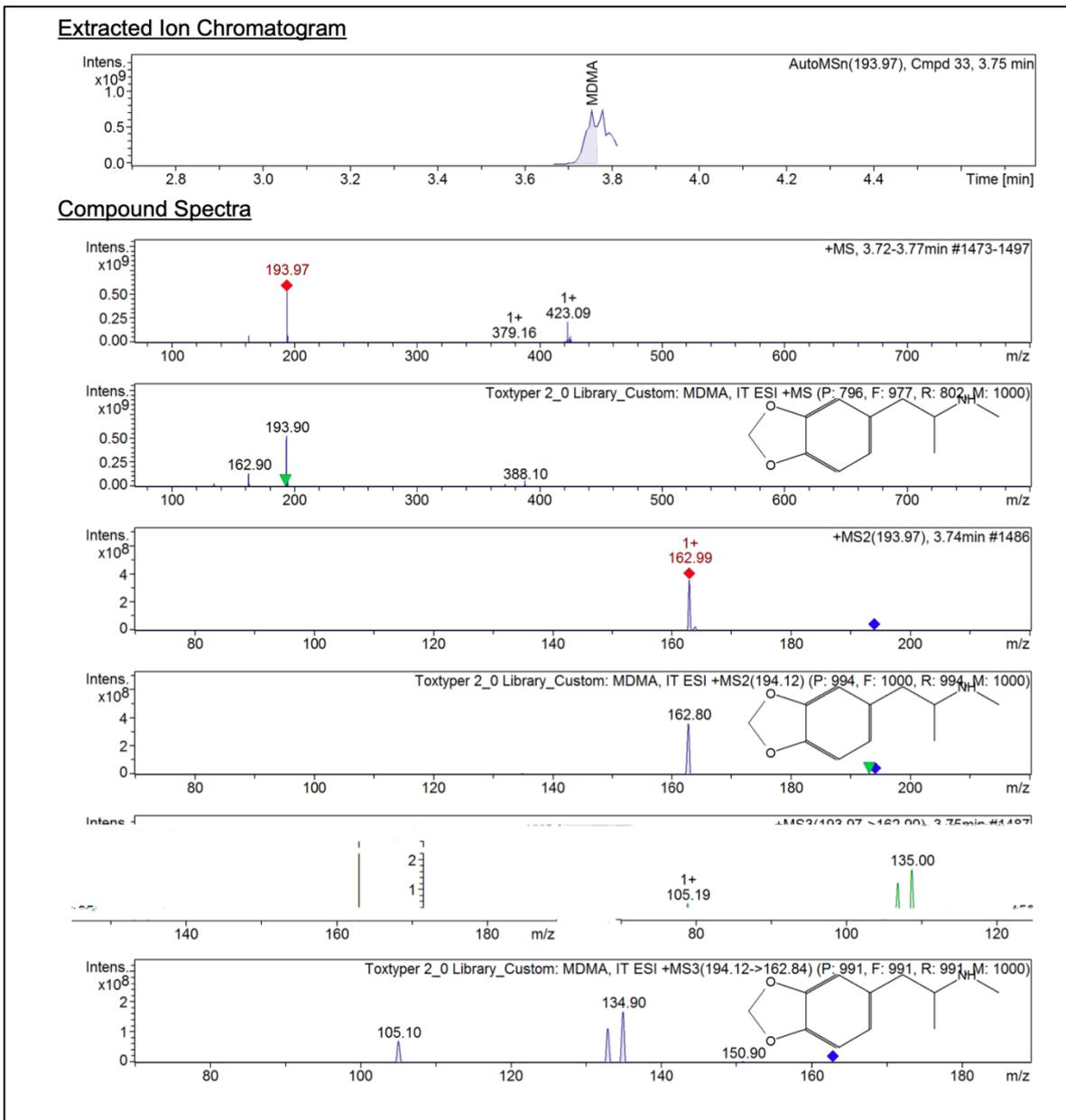


Figure 104. Chromatogramme et spectre de masse de la MDMA dans l'échantillon 110.

La figure 105 représente le chromatogramme et spectre de masse de la MDA dans l'échantillon 110.

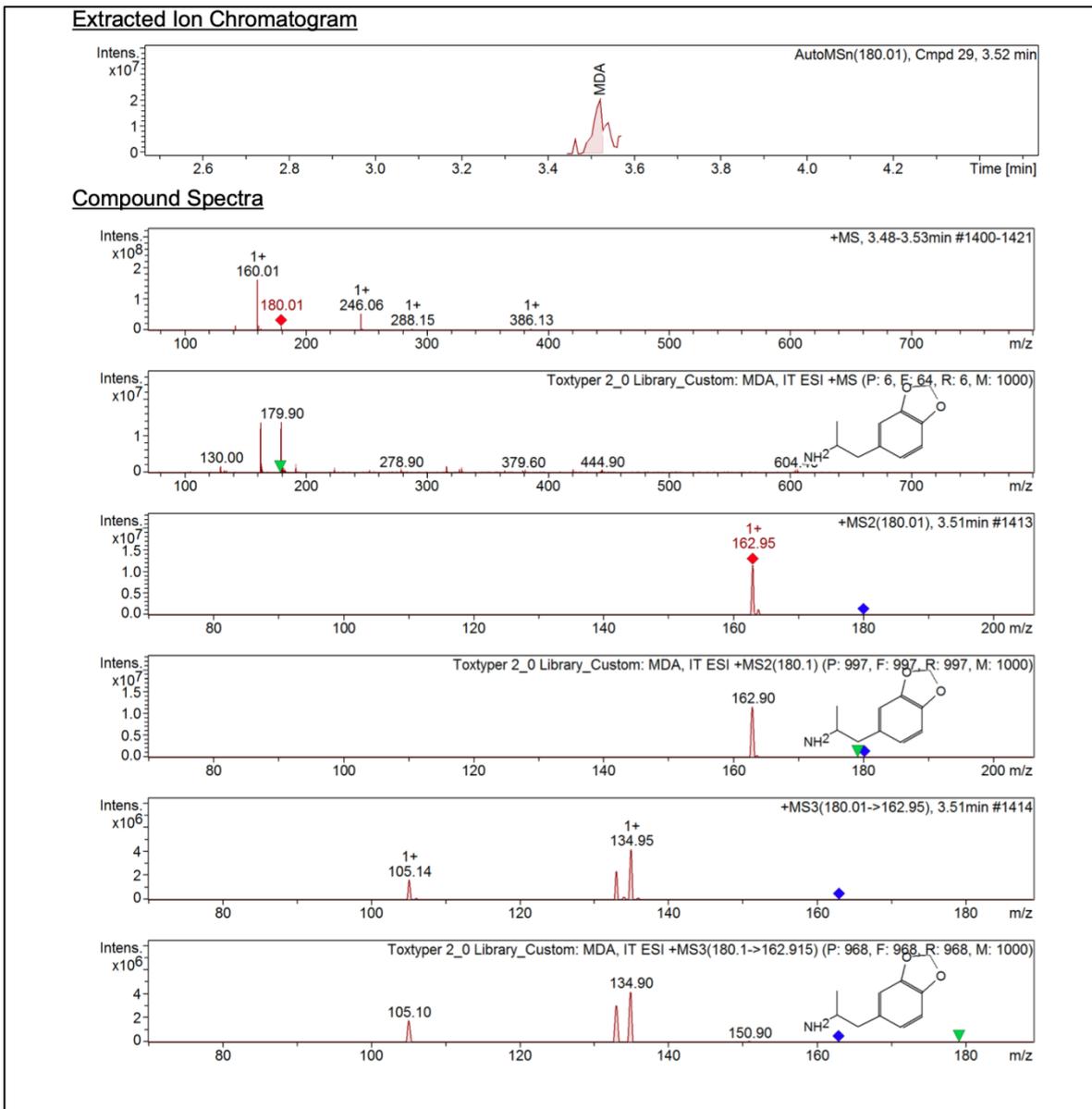


Figure 105. Chromatogramme et spectre de masse de la MDA dans l'échantillon 110.

A.5. Cocaïne

Aucun cas n'est positif pour la Cocaïne ou ses métabolites par le TOXTYPER.

A.6. Nicotine et Cotinine

La Cotinine est présente dans 83,2% (n=99) des échantillons analysés alors que la Nicotine est trouvée dans 47,8% (n=57) des échantillons.

La figure 106 représente le chromatogramme et le spectre de masse de la Nicotine dans un échantillon urinaire.

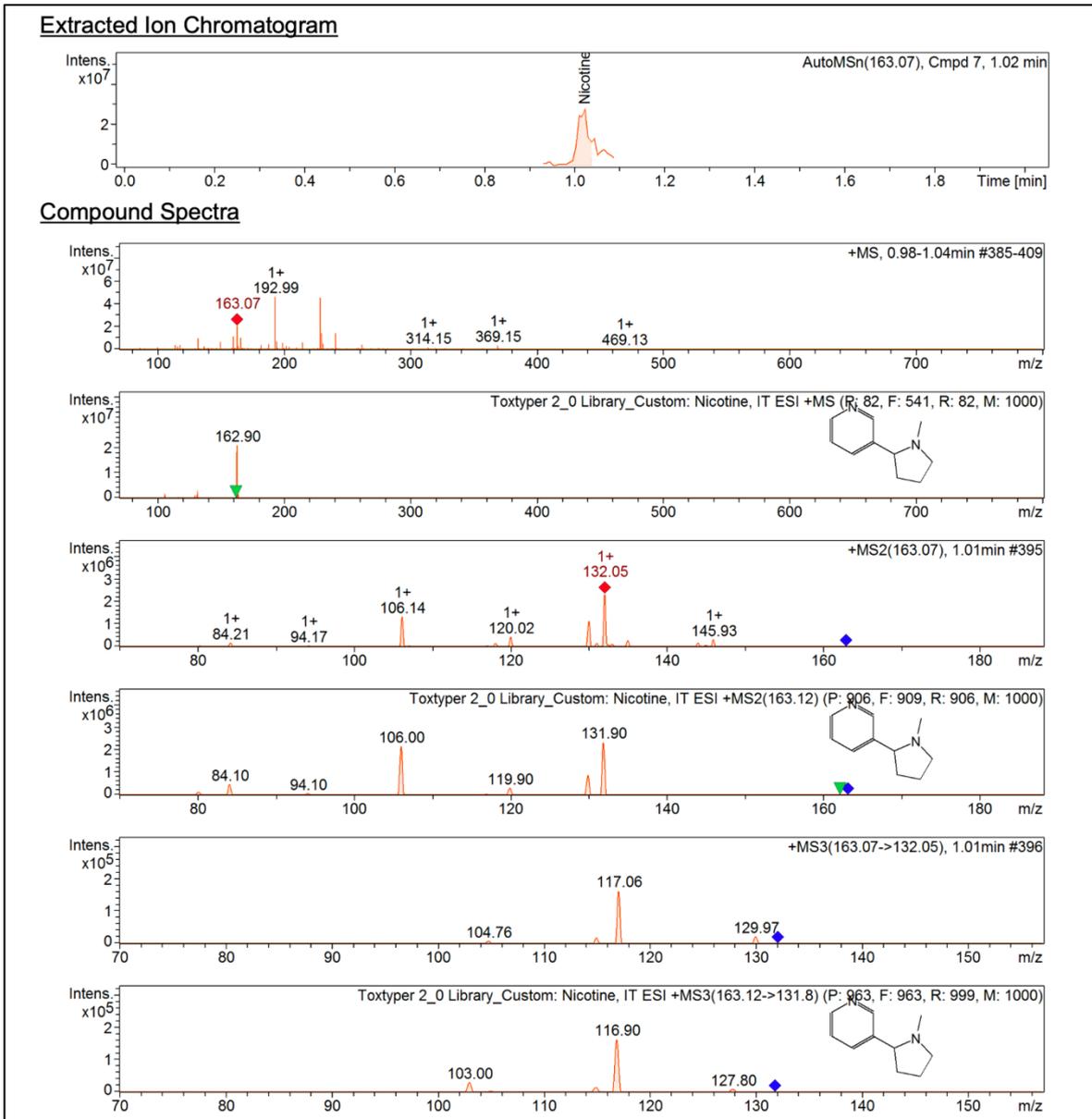


Figure 106. Chromatogramme et spectre de masse de la Nicotine de l'échantillon 3.

La figure 107 représente le chromatogramme et le spectre de masse de la Cotinine dans un échantillon urinaire.

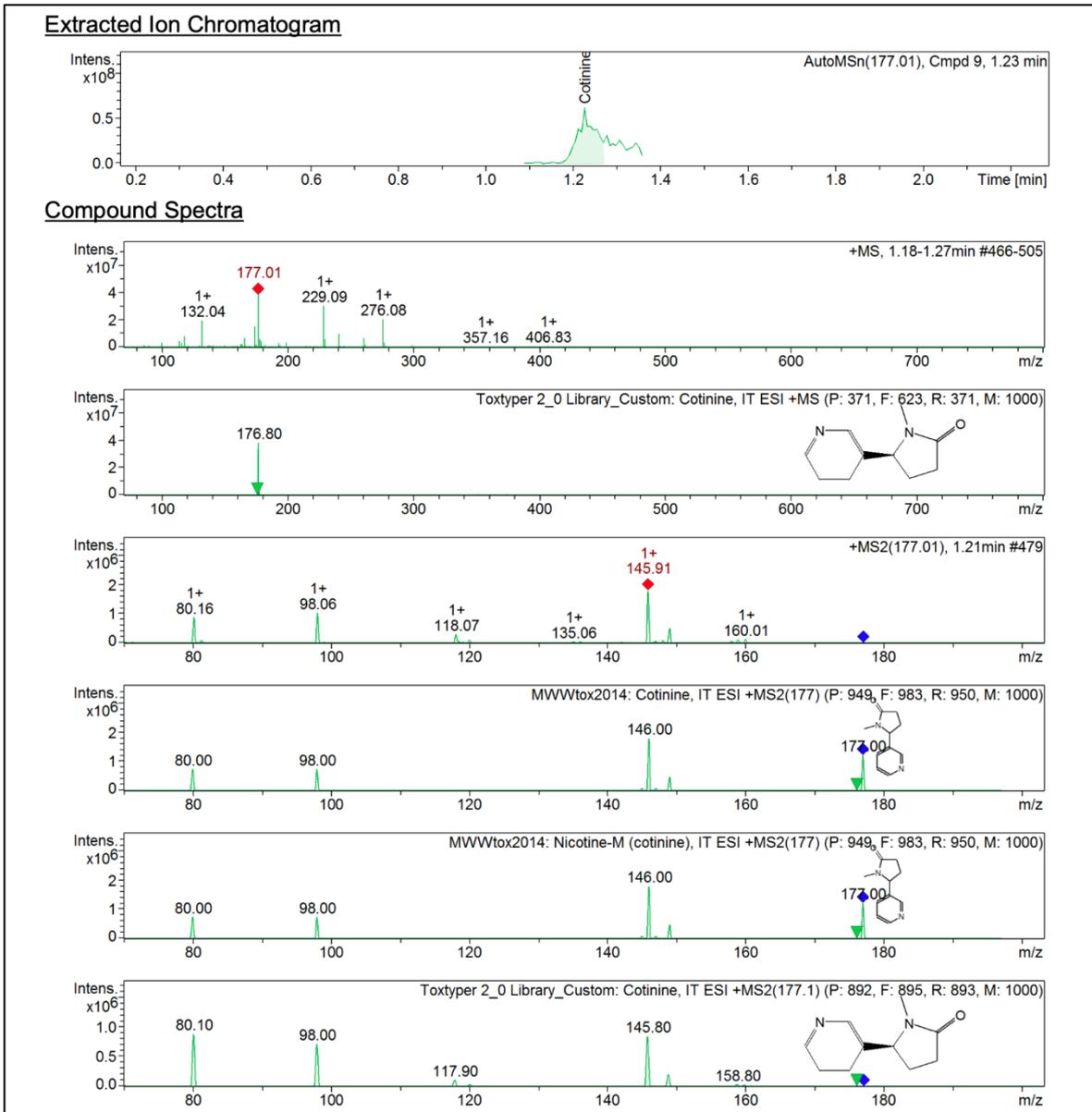


Figure 107. Chromatogramme et spectre de masse de la Cotinine de l'échantillon 3.

A.7. Neuroleptiques

6 neuroleptiques sont trouvés dans les échantillons urinaires analysés par le TOXTYPER (Figure 108).

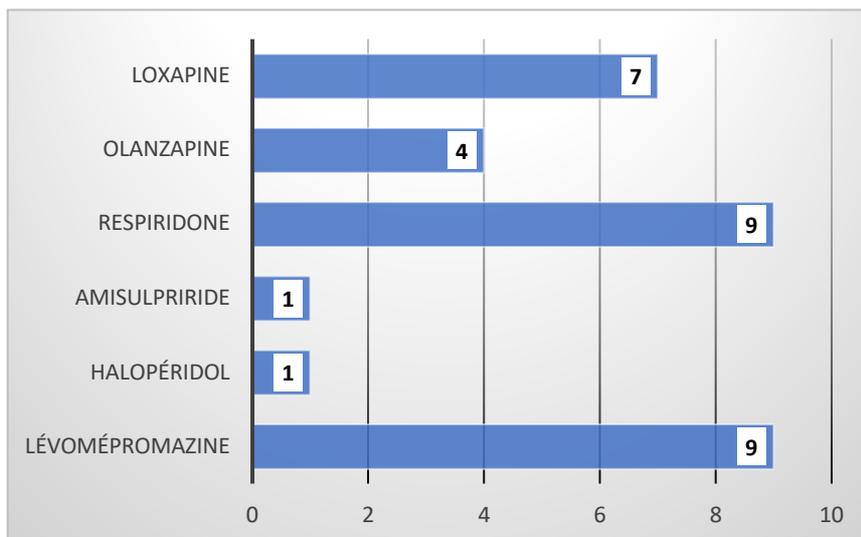


Figure 108. Résultats de dépistage urinaire des neuroleptiques par le TOXTYPER (n=119).

La figure 109 représente le chromatogramme et spectre de masse de la Lévomépromazine dans l'échantillon 5.

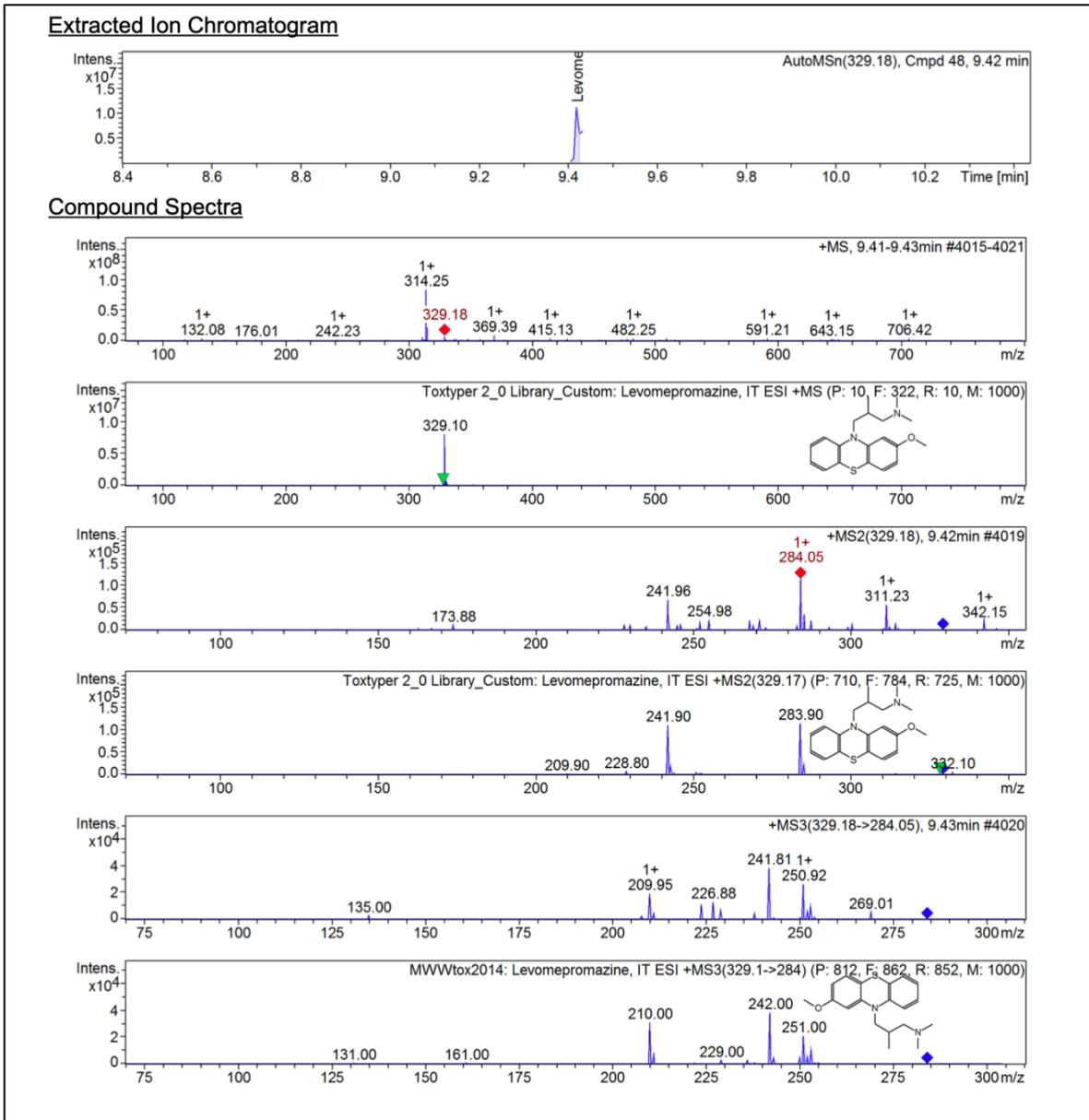


Figure 109. Chromatogramme et spectre de masse de la Lévomépromazine dans l'échantillon 5.

A.8. Antidépresseurs

De l'Amitriptyline, de l'Amoxapine, de la Clomipramine, Paroxétine et Citalopram sont trouvés dans les échantillons urinaires analysés par le TOXTYPER (Figure 110).

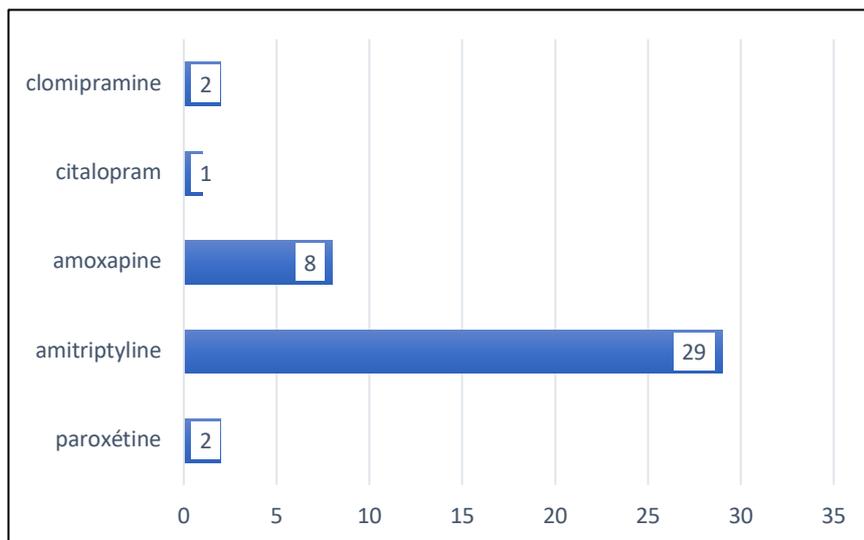


Figure 110. Résultats de dépistage urinaire des antidépresseurs par le TOXTYPER (n=119).

La figure 111 représente le chromatogramme et spectre de masse de l'Amitriptyline glucuronide dans l'échantillon urinaire 12.

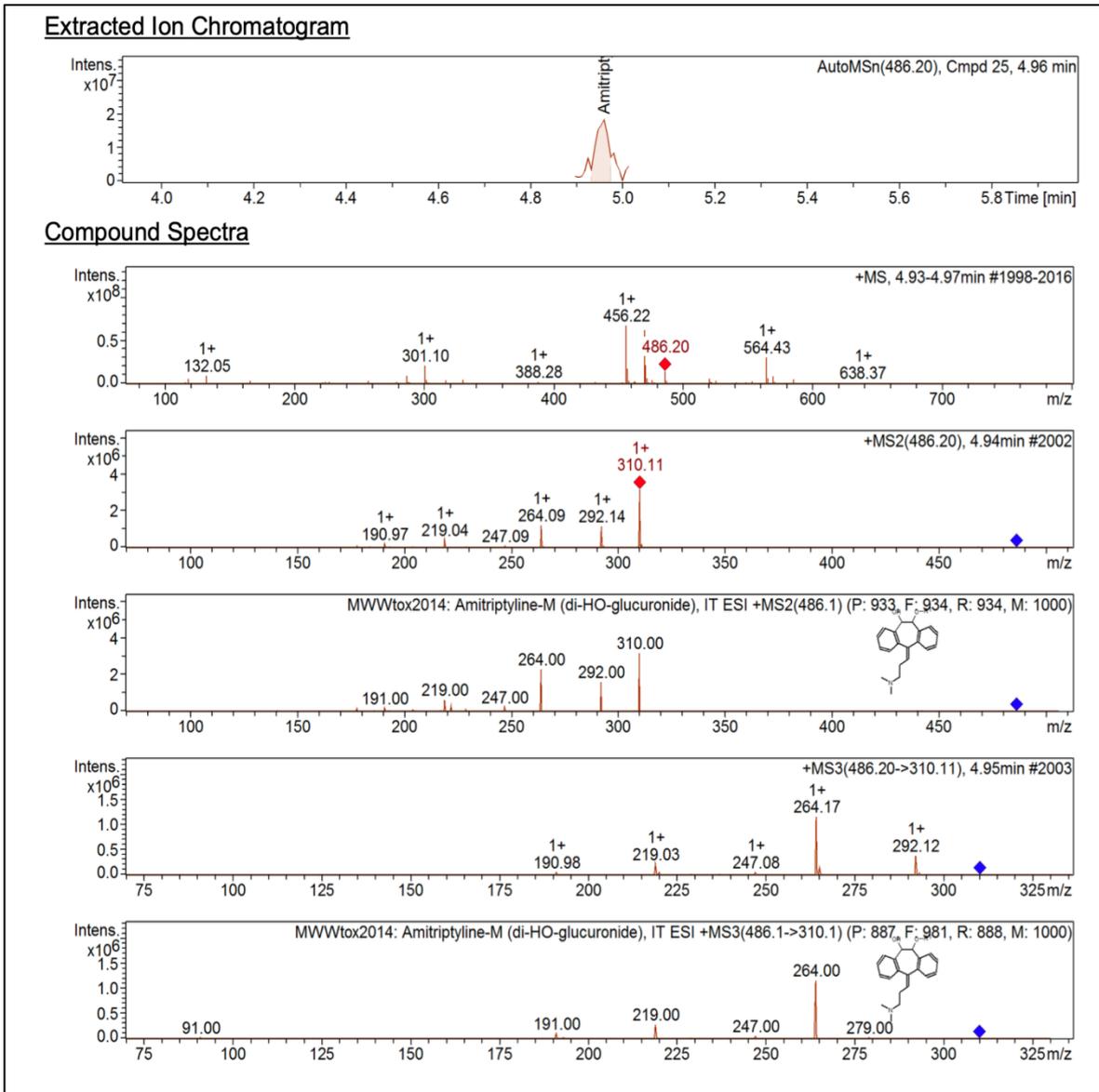


Figure 111. Chromatogramme et spectre de masse de l'Amitriptyline dans l'échantillon 12.

A.9. Antiépileptiques

La Carbamazépine est présente dans 6 échantillons urinaires et l'acide valproïque dans deux. La figure 112 représente le chromatogramme et spectre de masse de la Carbamazépine dans l'échantillon 38.

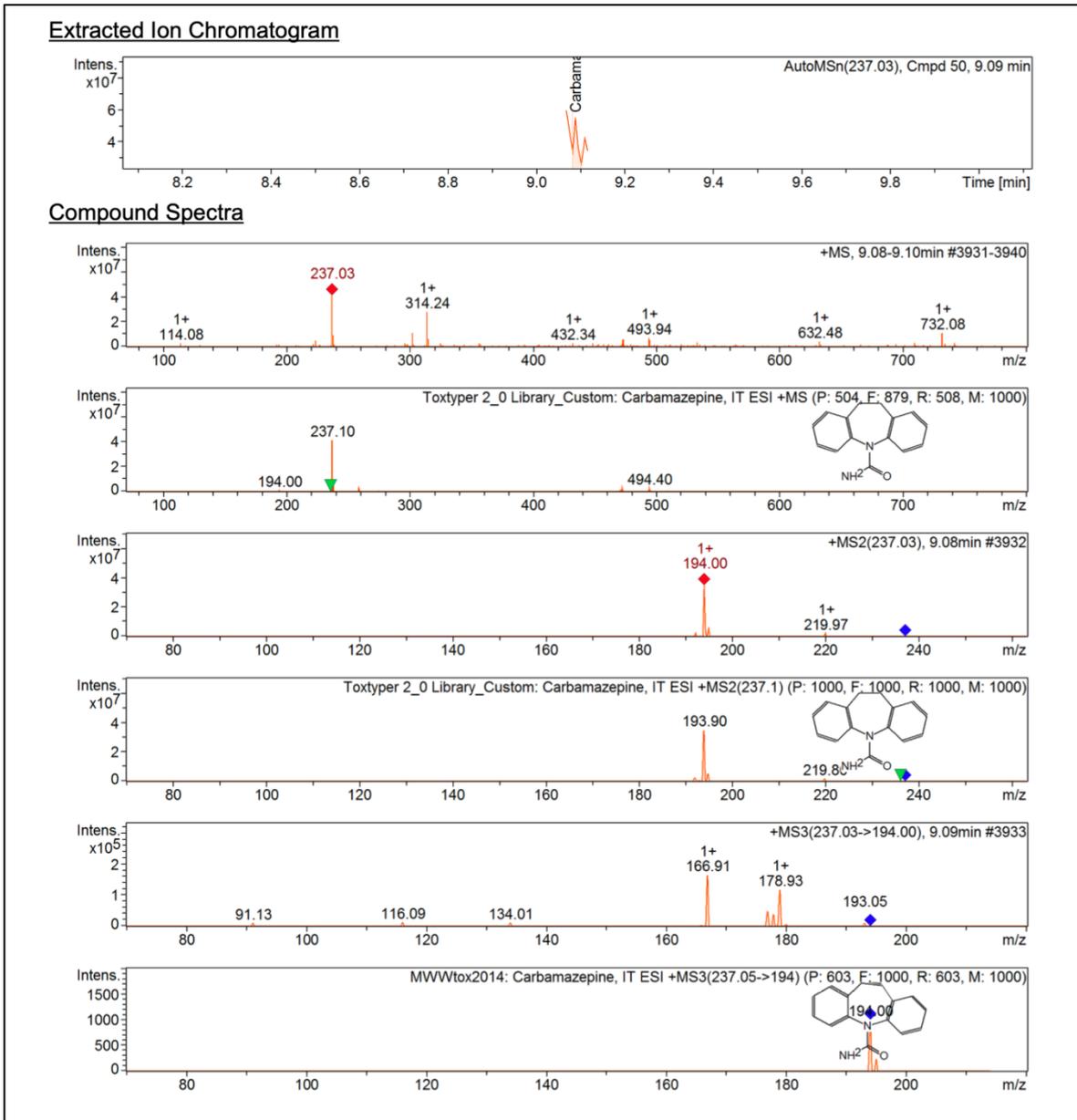


Figure 112. Chromatogramme et spectre de masse de la carbamazépine dans l'échantillon 38.

A.10. Hypnotiques

Le Zolpidem, hypnotique de la classe des imidazopyridine est trouvé dans un échantillon urinaire analysé (Figure 113).

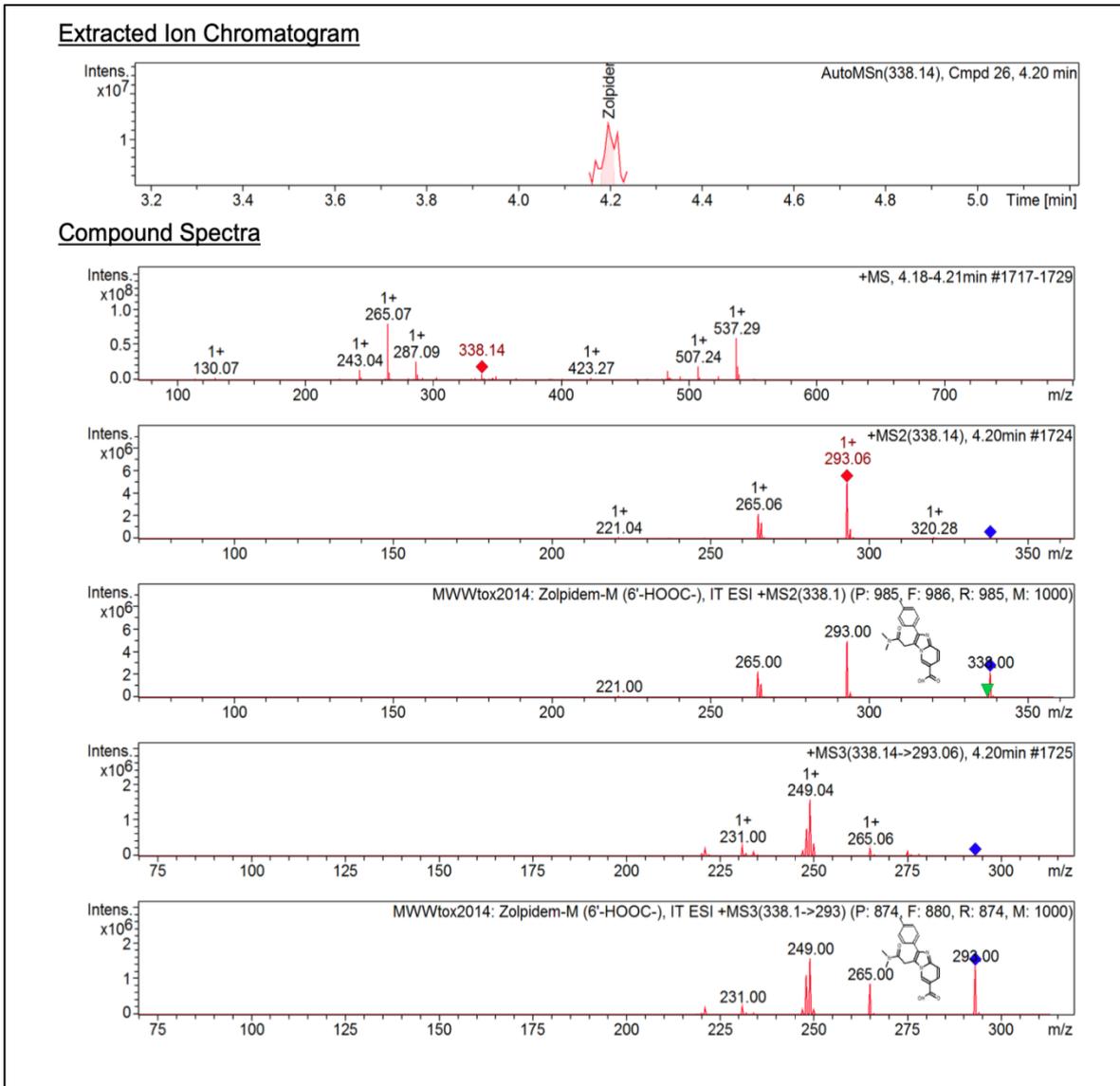


Figure 113. Chromatogramme et spectre de masse du zolpidem dans l'échantillon 81.

A.11. Antihistaminiques

L'analyse des échantillons urinaires par le TOXTYPER a révélé 5 antihistaminiques (Figure 114).

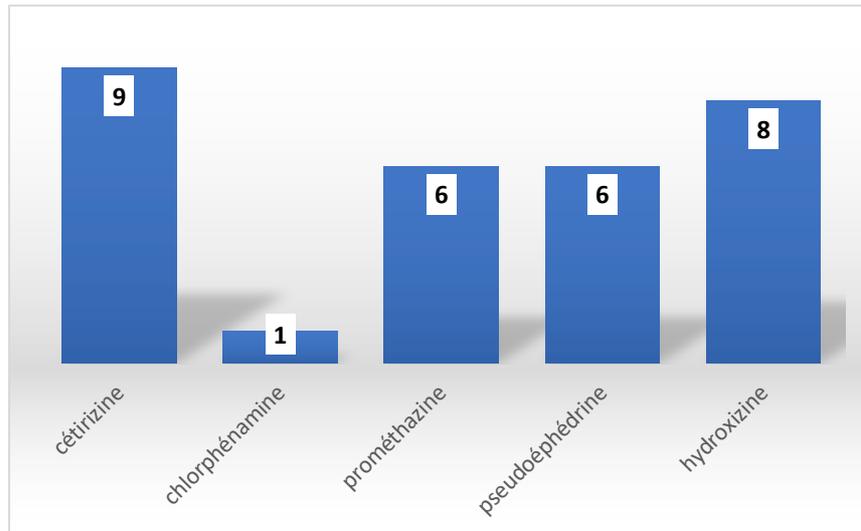


Figure 114. Résultats de dépistage urinaire des antihistaminiques par le TOXTYPER (n=119).

La figure 115 représente le chromatogramme et le spectre de masse de l'Hydroxyzine.

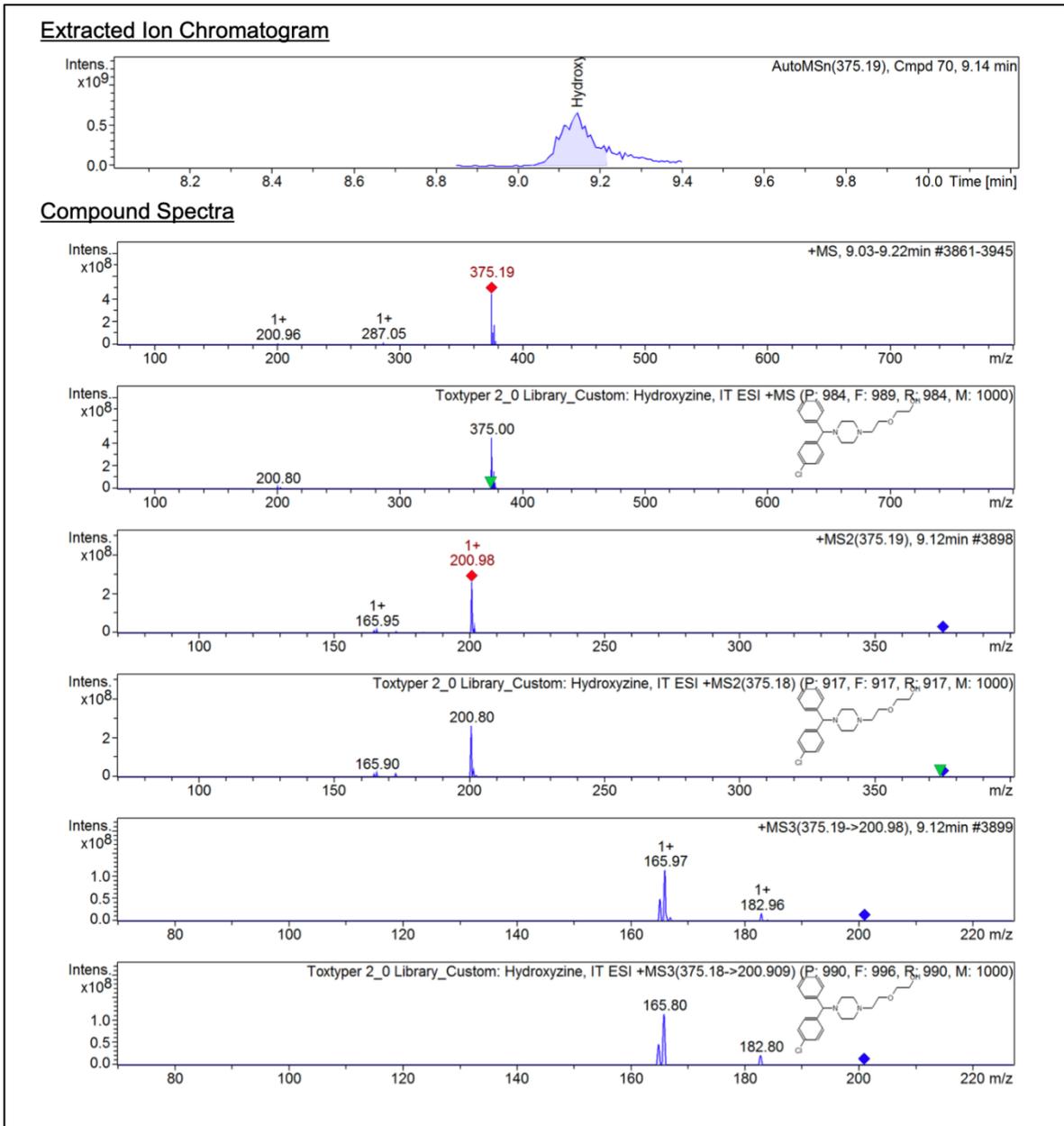


Figure 115. Chromatogramme et spectre de masse de l'Hydroxyzine dans l'échantillon 62.

A.12. Antiparkinsoniens

La Trihexypénidyle n'est identifiée dans aucun échantillon urinaire.

B. Résultats d'analyse par CPG-SM

B.1. THC-COOH

-CPG- SM (AGILENT)

Tous les échantillons positifs par le WERFEN sont positifs par le CPG-SM, les résultats semi-quantitatifs ont donné une moyenne de 493ng/ml, un minimum de 16ng/ml et un maximum de 4532ng/ml.

La figure 116 montre le chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon 37.

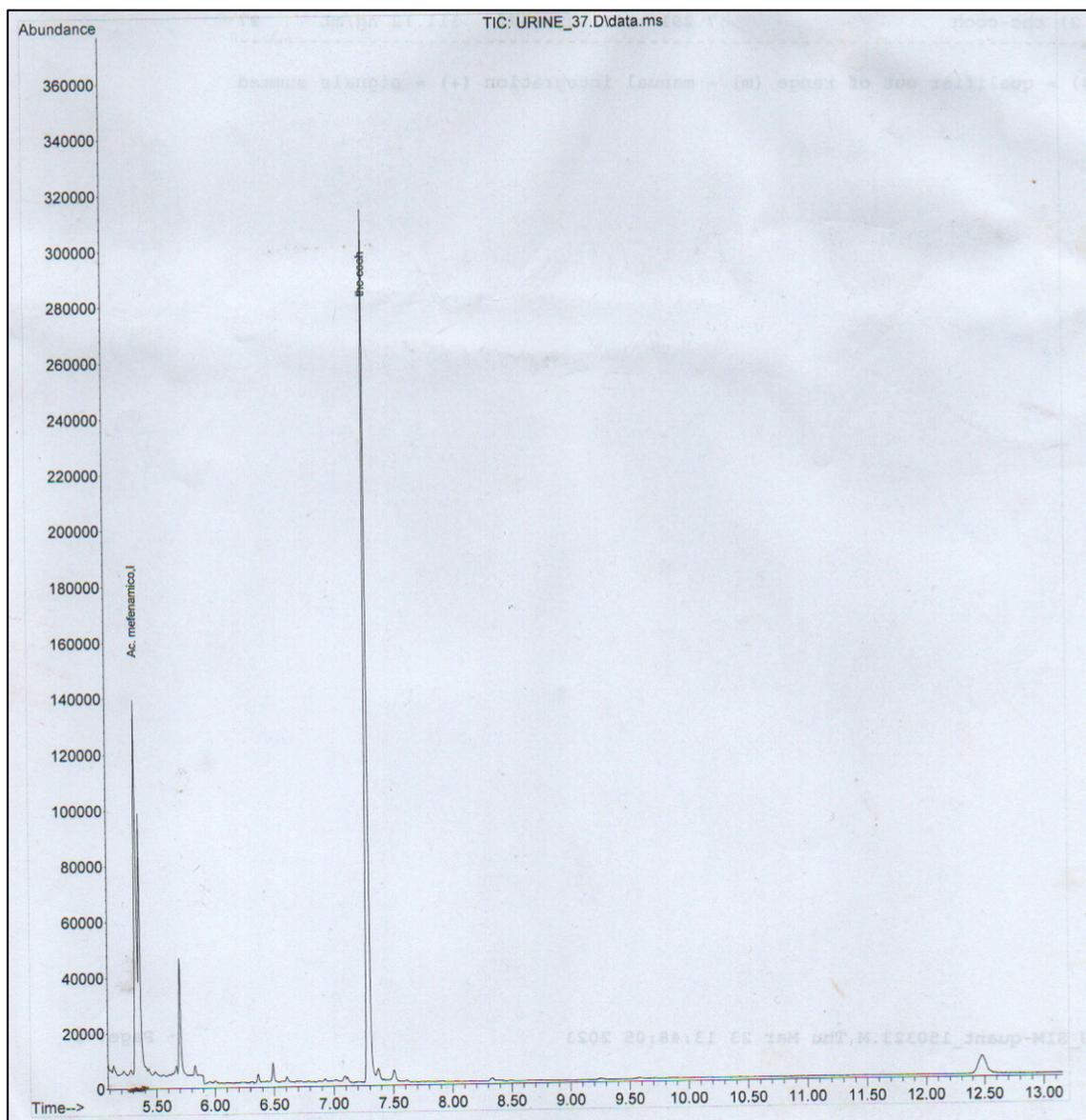


Figure 116. Chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon 37.

- CPG- SM (SHIMADZU)

96,5% des échantillons positifs par VIVA sont positifs par le CPG-SM.

La figure 117 montre le chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon urinaire 48.

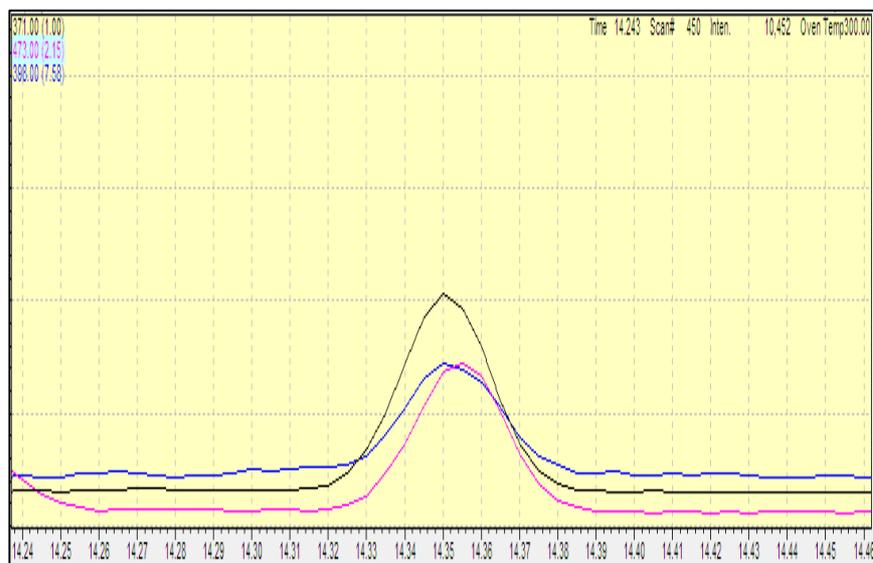


Figure 117. Chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon 48.

B.2. Tramadol

95% des échantillons urinaires positifs par le VIVA sont positifs par CPG -SM.

La figure 118 représente le chromatogramme du Tramadol dans l'échantillon 13.

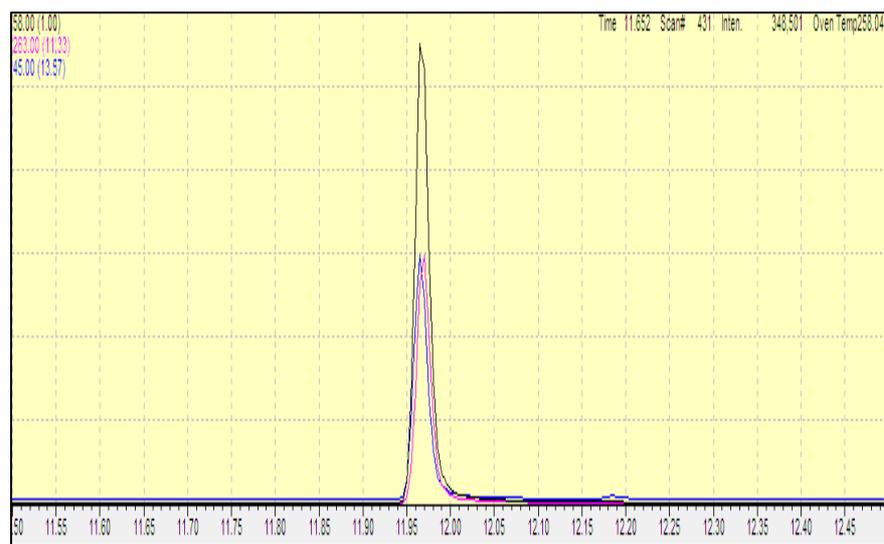


Figure 118. Chromatogramme du Tramadol dans l'échantillon 13.

B.3. Benzodiazépines

96% des échantillons urinaires positifs par le VIVA sont positifs par CPG-SM.

La figure 119 représente le chromatogramme de diazépam dans l'échantillon 25.

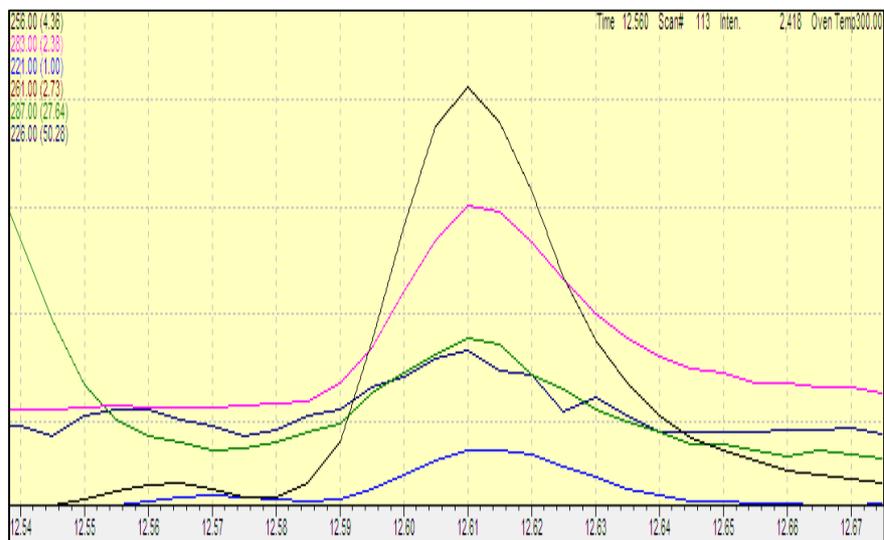


Figure 119. Chromatogramme de Diazépam dans l'échantillon 25.

La figure 120 représente le chromatogramme de la Clorzépate dans l'échantillon 17.

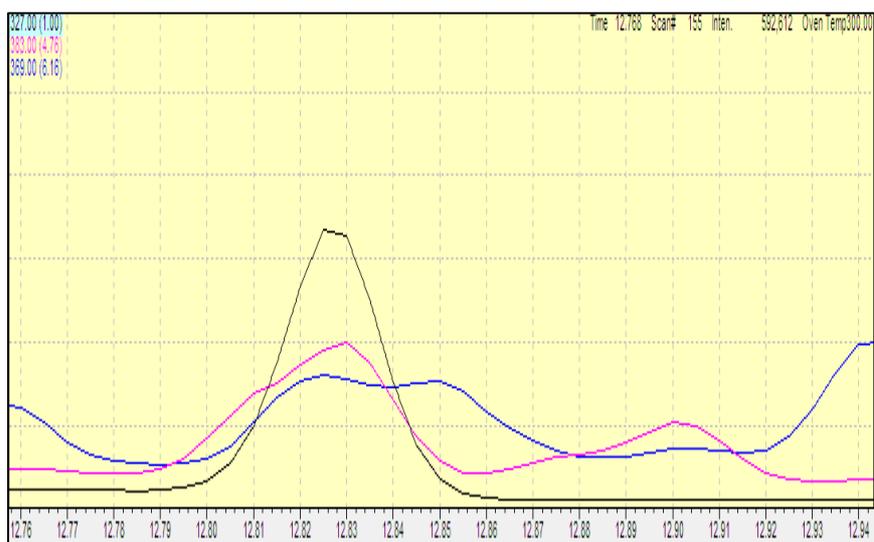


Figure 120. Chromatogramme de clorzépate dans l'échantillon 17.

II.3.2. Résultats d'analyse capillaire de drogues

Les résultats de l'analyse capillaire doivent être interprétés en tenant compte de tous les facteurs pertinents entourant l'affaire (par exemple, les autres tests analytiques, les déclarations et les affirmations) [193].

-Le Cut-off est appliqué aux segments de cheveux d'une longueur maximale de 3cm ; lorsqu'il est appliqué à des segments plus longs, la dilution doit être prise en compte [193].

-Dans nos résultats, nous avons interprété par rapport à la limite quantification (méthodes quantitatives) et limites de détection pour méthodes qualitatives).

II.3.2.1. Résultats d'analyse capillaire de drogues par UPLC-SM-SM TOXTYPER

A. Prégabaline

52% (n=62) des résultats d'analyse de Prégabaline sur cheveux sont positifs.

La figure 121 représente le chromatogramme de la Prégabaline dans l'échantillon 25.

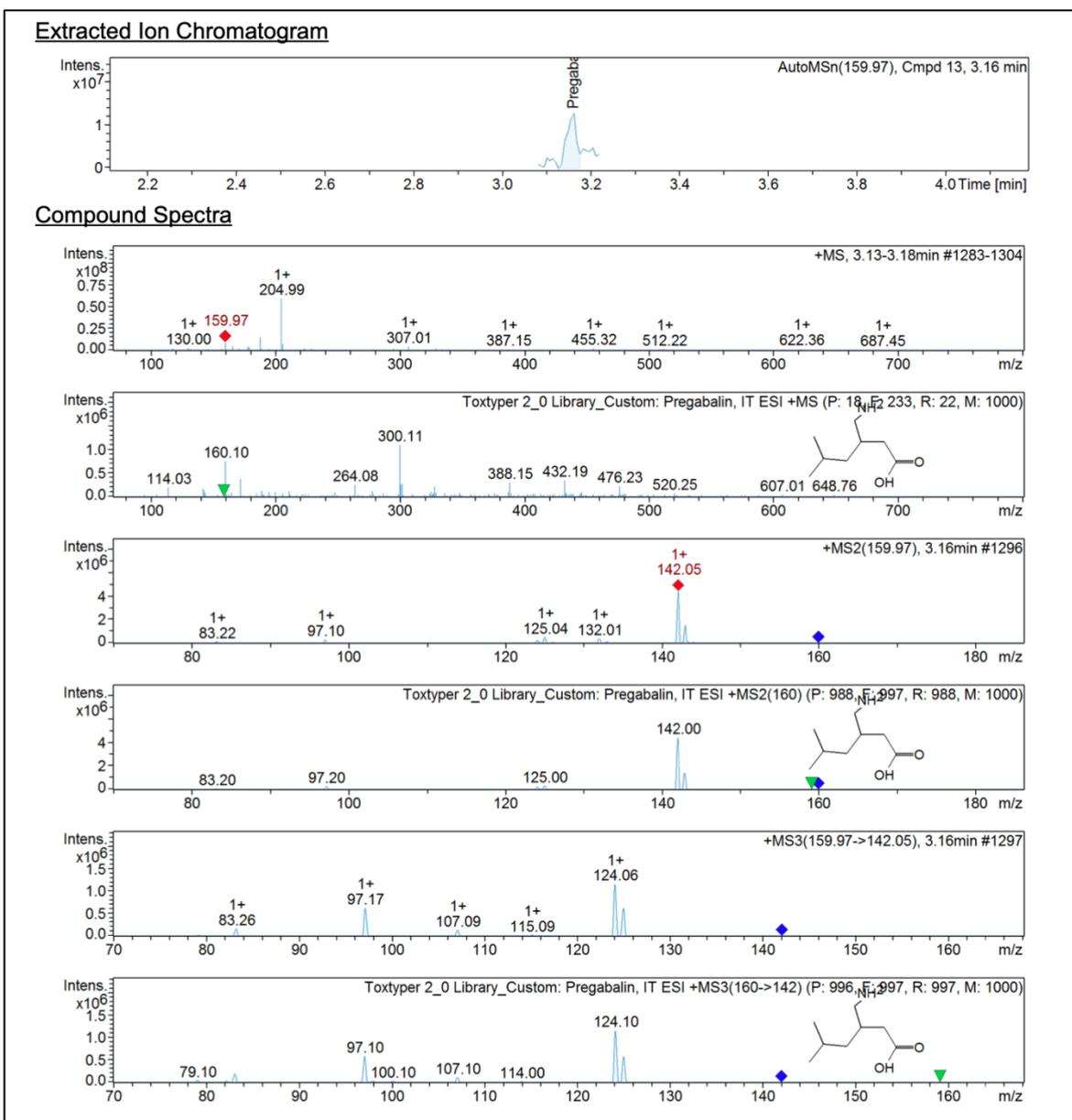


Figure 121. Chromatogramme et spectre de masse de la Prégabaline dans l'échantillon 25.

B. Benzodiazépines

Les BZD sont trouvées dans 10,92% (n=13) des échantillons analysés par le TOXTYPER.

Les benzodiazépines et métabolites trouvés sont le Diazépam (1,5%), le Nordiazépam (4,6%) et l'Oxazépam (4,6%).

La figure 122 représente le chromatogramme du Nordiazépam dans l'échantillon 3.

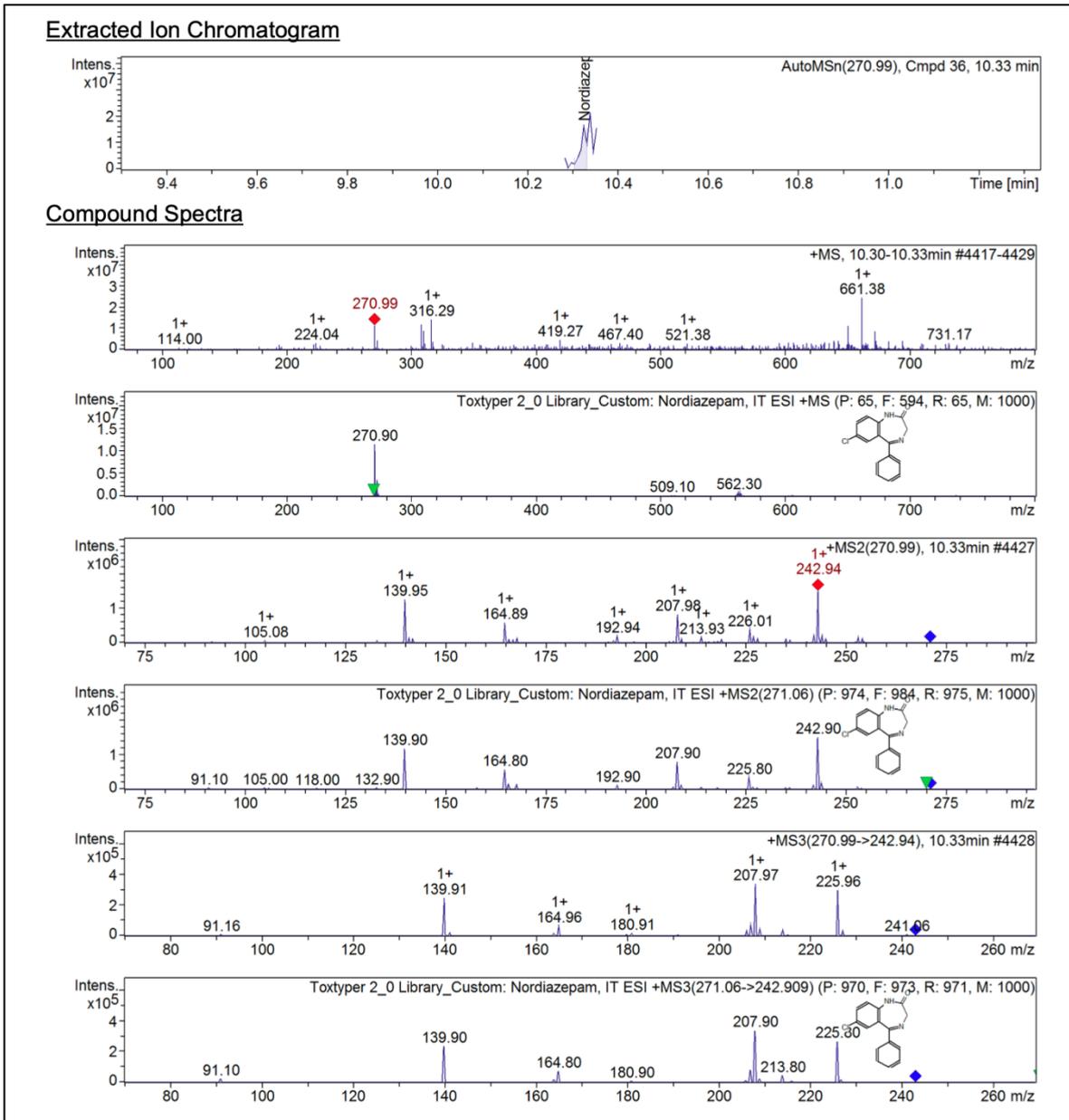


Figure 122. Chromatogramme et spectre de masse du Nordiazépam dans l'échantillon 3.

C. Opiacés et opioïdes

C.1. Tramadol

Un résultat est considéré positif pour le Tramadol s'il contient à la fois le Tramadol et son métabolite O-desméthyltramadol.

L'analyse des cheveux par TOXTYPER a donné 65% (n=77) de résultats positifs pour le Tramadol.

La figure 123 représente le chromatogramme du Tramadol dans l'échantillon 13.

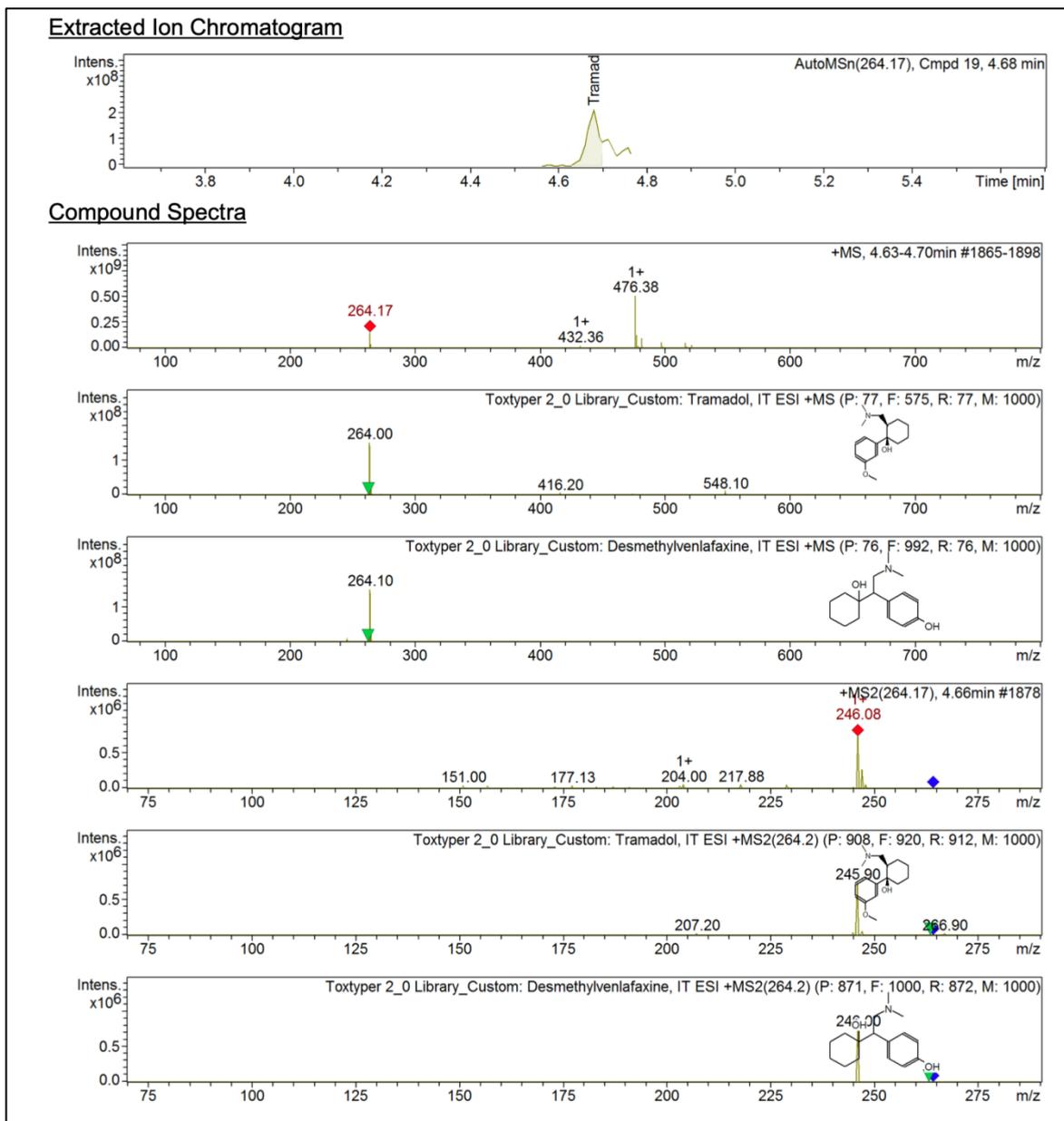


Figure 123. Chromatogramme et spectre de masse du Tramadol dans l'échantillon 13.

C.2. Morphine, Héroïne et 6MAM

Aucun résultat positif pour ces trois molécules.

C.3. Codéine

18% (n=21) des échantillons urinaires sont positifs pour la Codéine.

La figure 124 représente le chromatogramme de la Codéine dans l'échantillon 84.

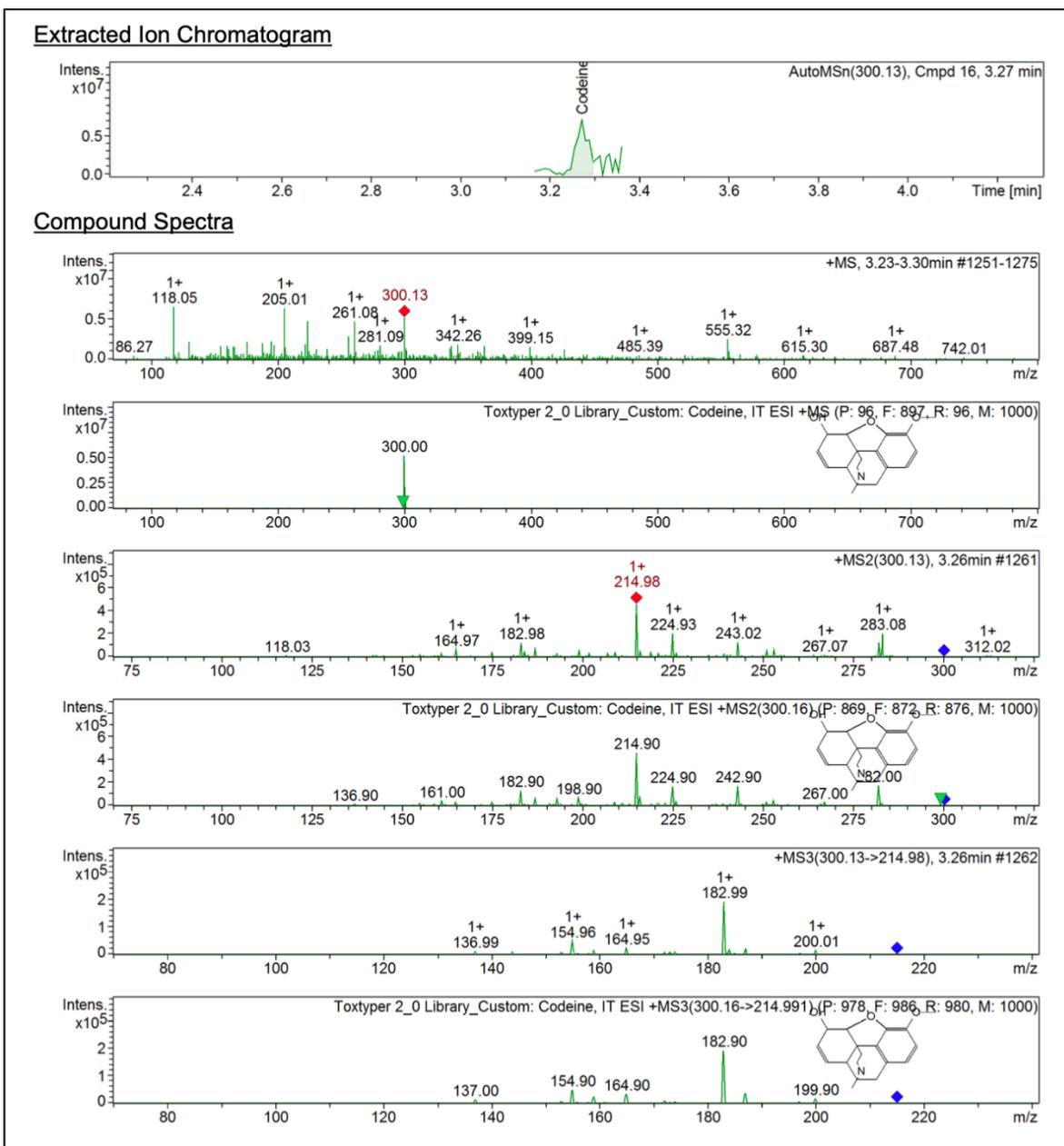


Figure 124. Chromatogramme et spectre de masse de la Codéine dans l'échantillon 84

C.4. Amphétamines

Selon les résultats d'analyse par le TOXTYPER 30,8% (n=37) des échantillons de cheveux contiennent la MDMA, 9,2% (n=6) la MDA et 9,2% (n=6) MDEA.

La figure 125 représente le chromatogramme de la MDMA dans l'échantillon 24.

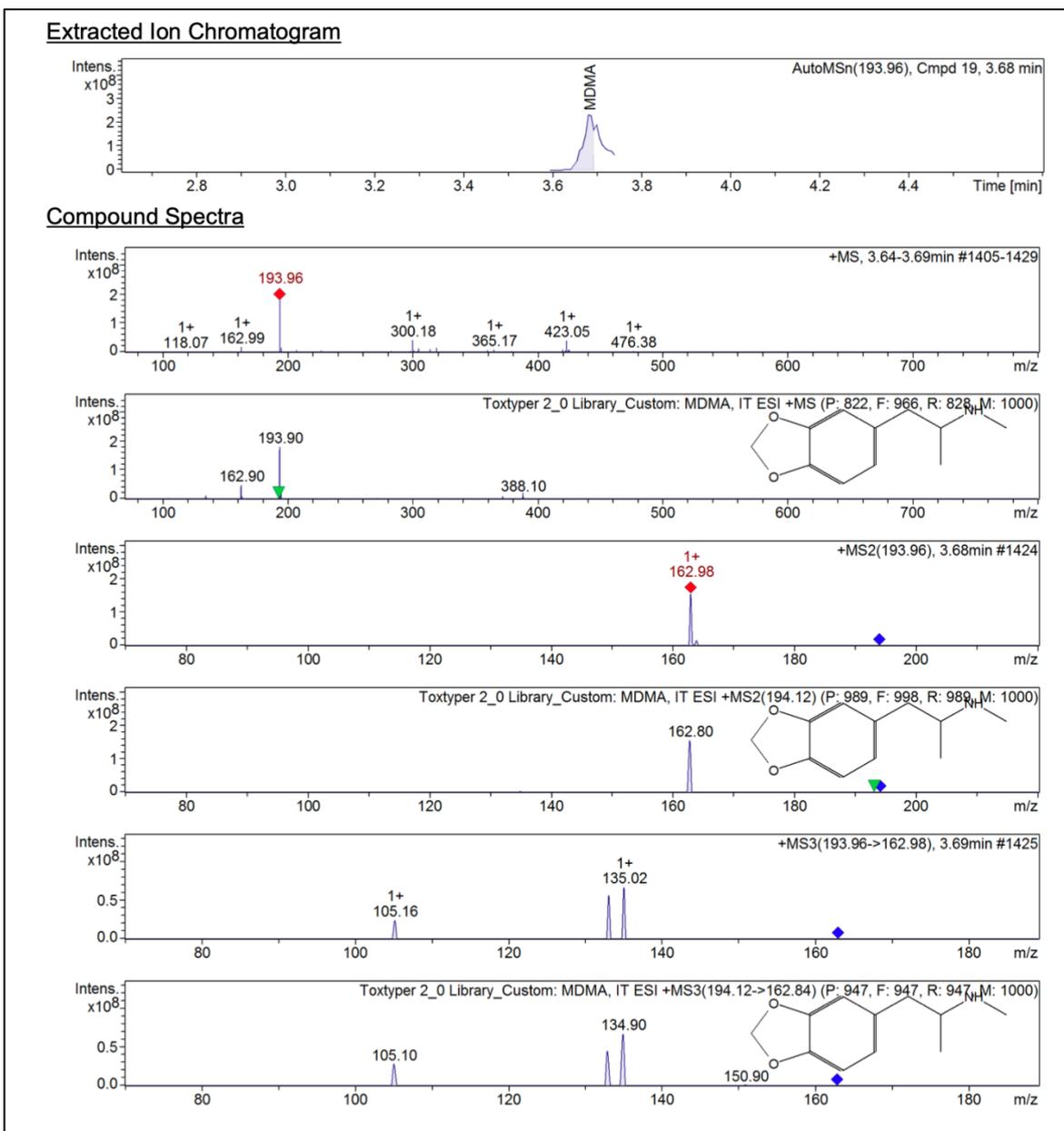


Figure 125. Chromatogramme et spectre de masse de la MDMA dans l'échantillon 24.

La figure 126 représente le chromatogramme de la MDA dans l'échantillon 24.

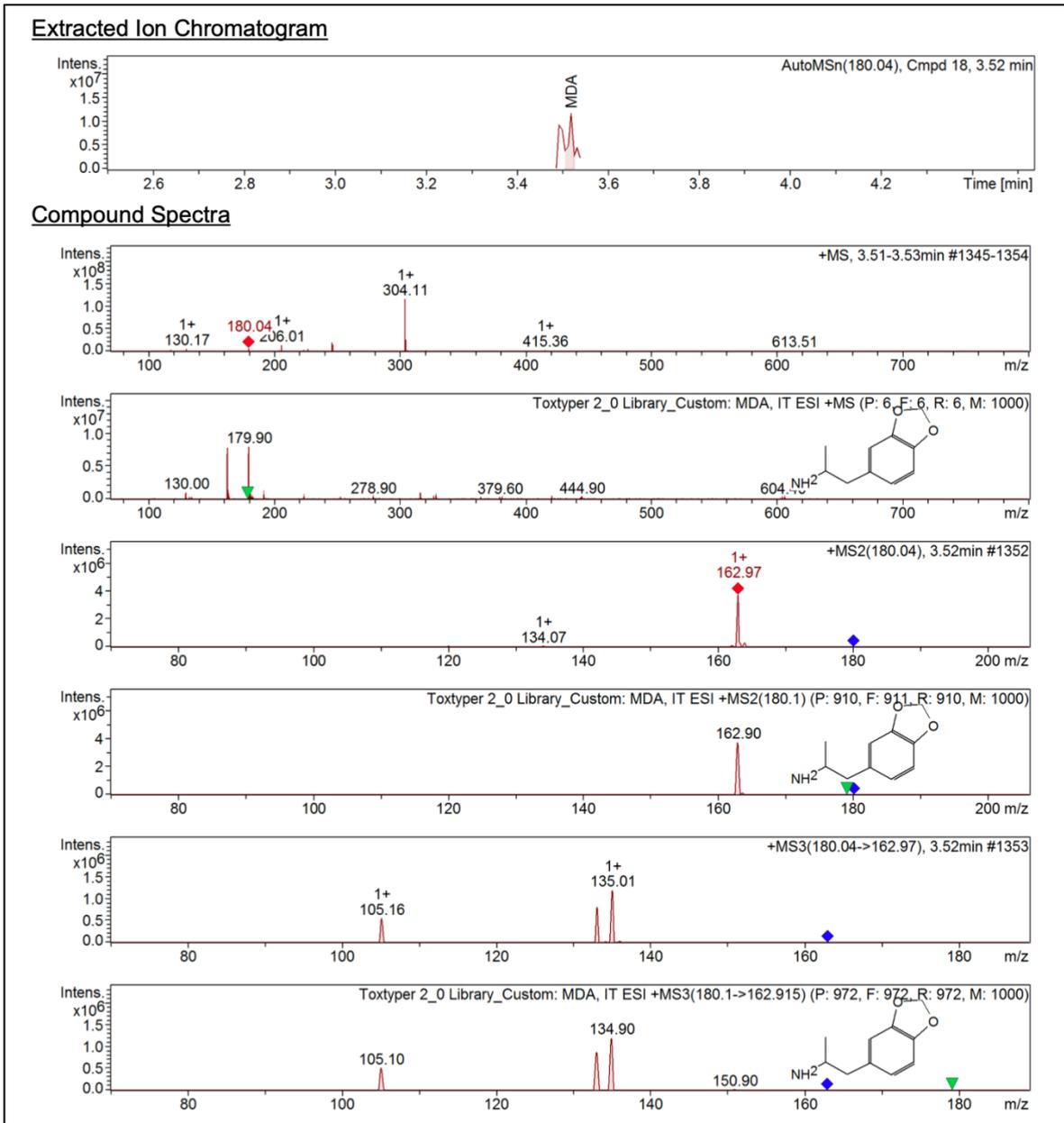


Figure 126. Chromatogramme et spectre de masse de la MDA dans l'échantillon 24.

C.5. Cocaïne

La Cocaïne et son métabolite (Benzoylecgonine) sont trouvés dans 4 échantillons de cheveux (3,36%).

La figure 127 représente le chromatogramme de la cocaïne dans l'échantillon 26.

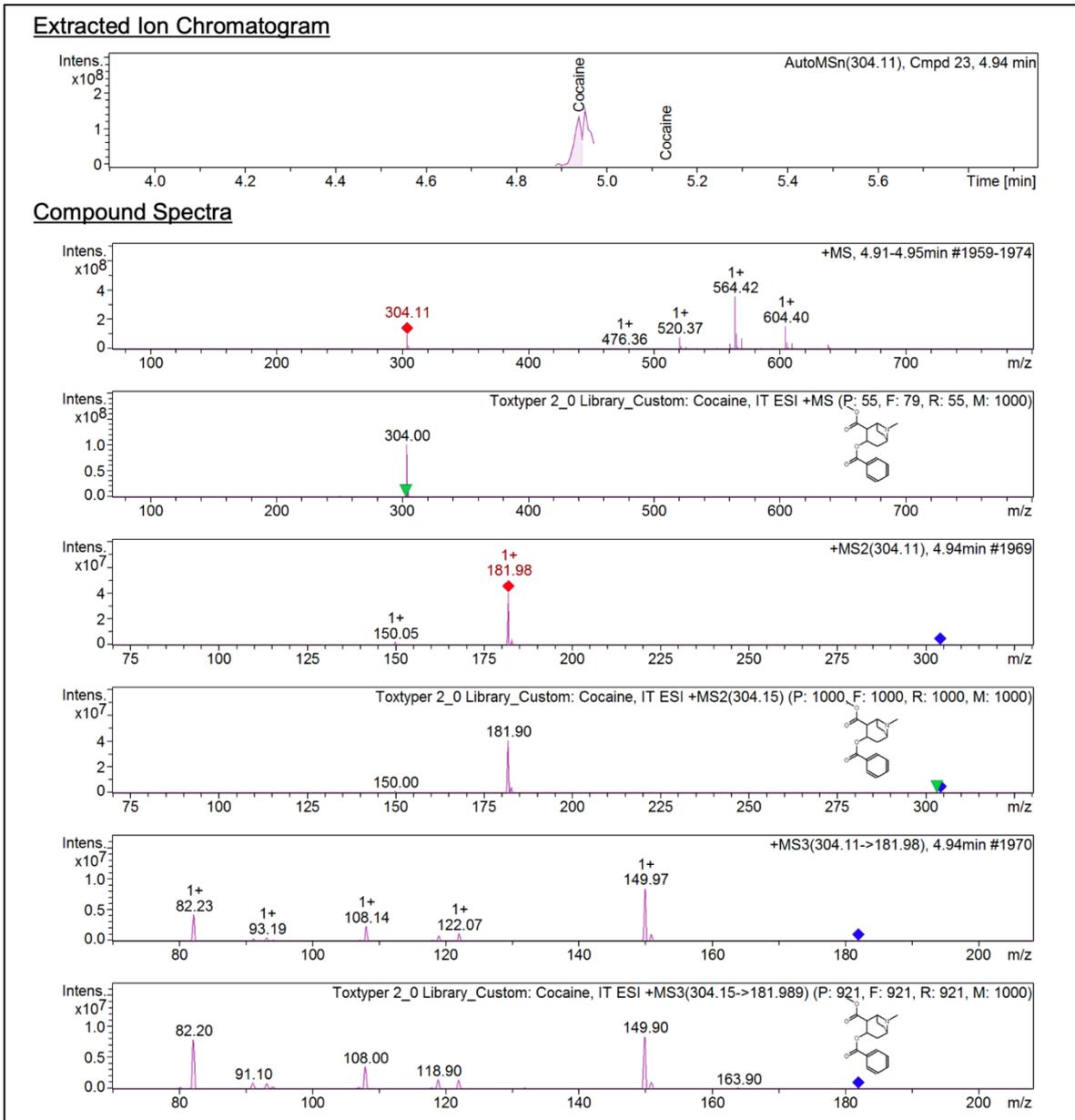


Figure 127. Chromatogramme et spectre de masse de la Cocaïne dans l'échantillon 26.

La figure 128 représente le chromatogramme de la Benzoylécgonine dans l'échantillon 26.

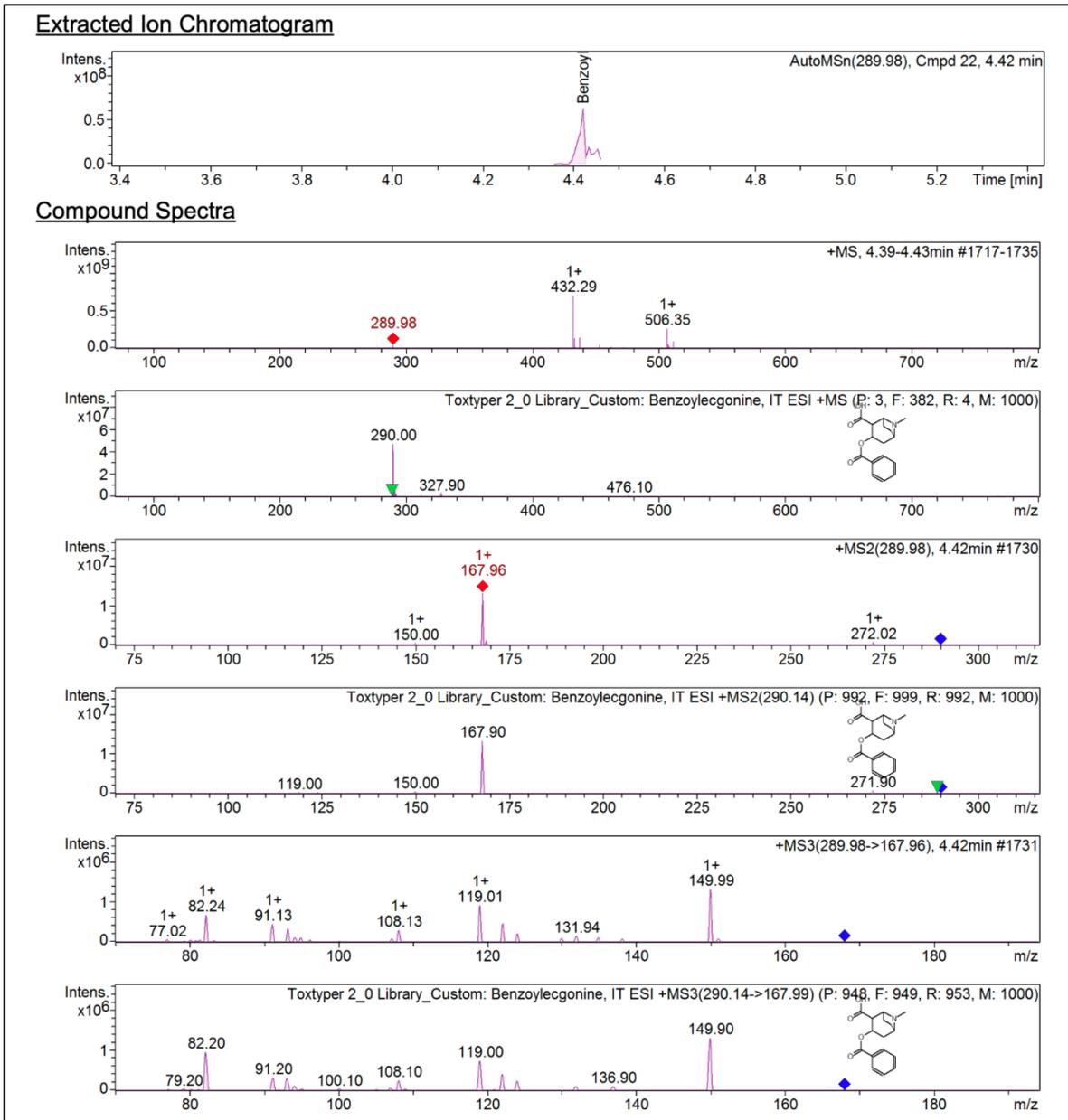


Figure 128. Chromatogramme et spectre de masse de la Benzoylcegonine dans l'échantillon 26.

C.6. Nicotine et la Cotinine

La Nicotine est trouvée dans 64,7% (n=77) des échantillons et avec son métabolite (la Cotinine) dans 58,8% (n=70) des échantillons.

La figure 129 représente le chromatogramme de la Nicotine dans l'échantillon 2.

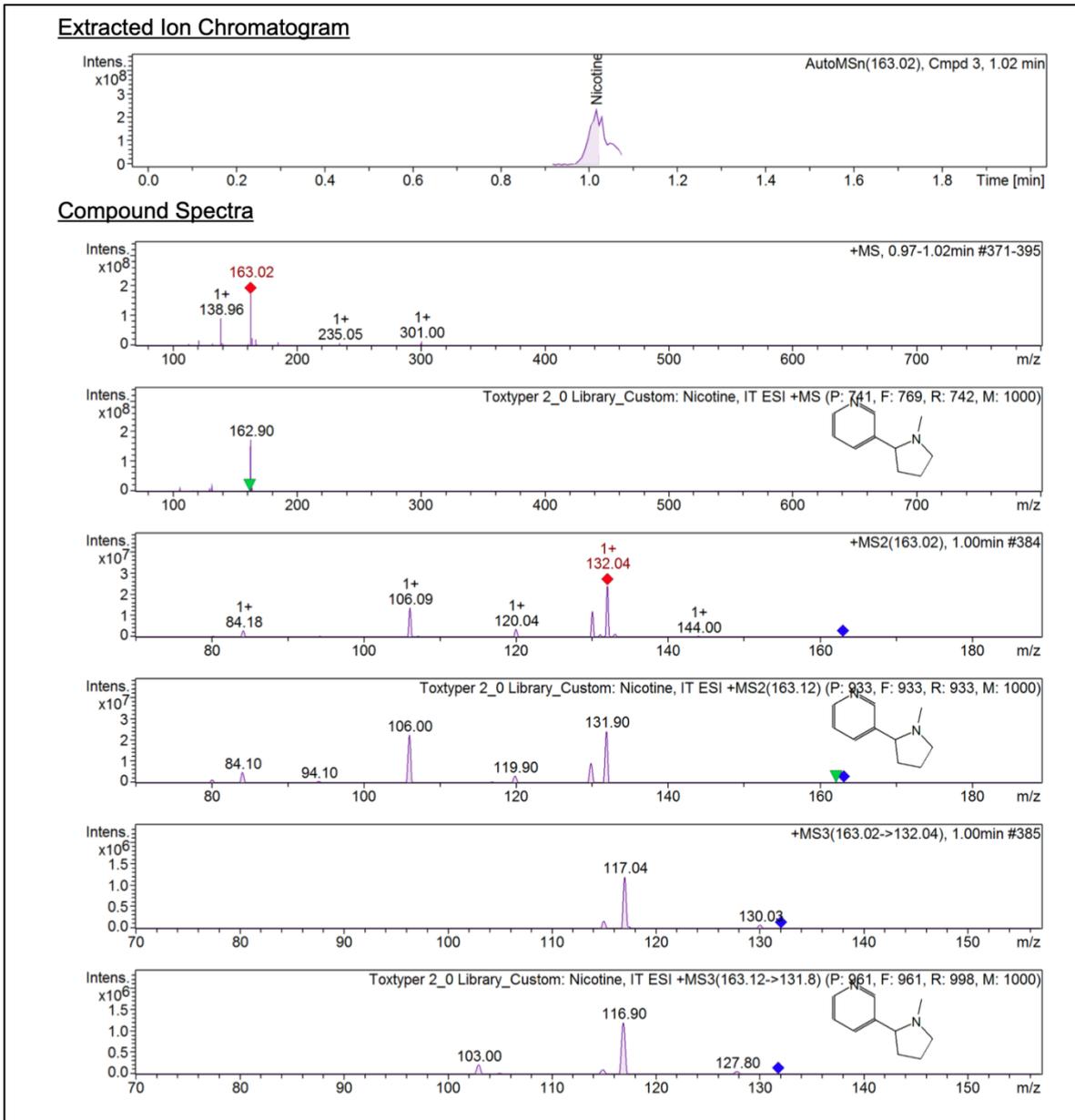


Figure 129. Chromatogramme et spectre de masse de la Nicotine dans l'échantillon 2.

La figure 130 représente le chromatogramme de la Cotinine dans l'échantillon 2.

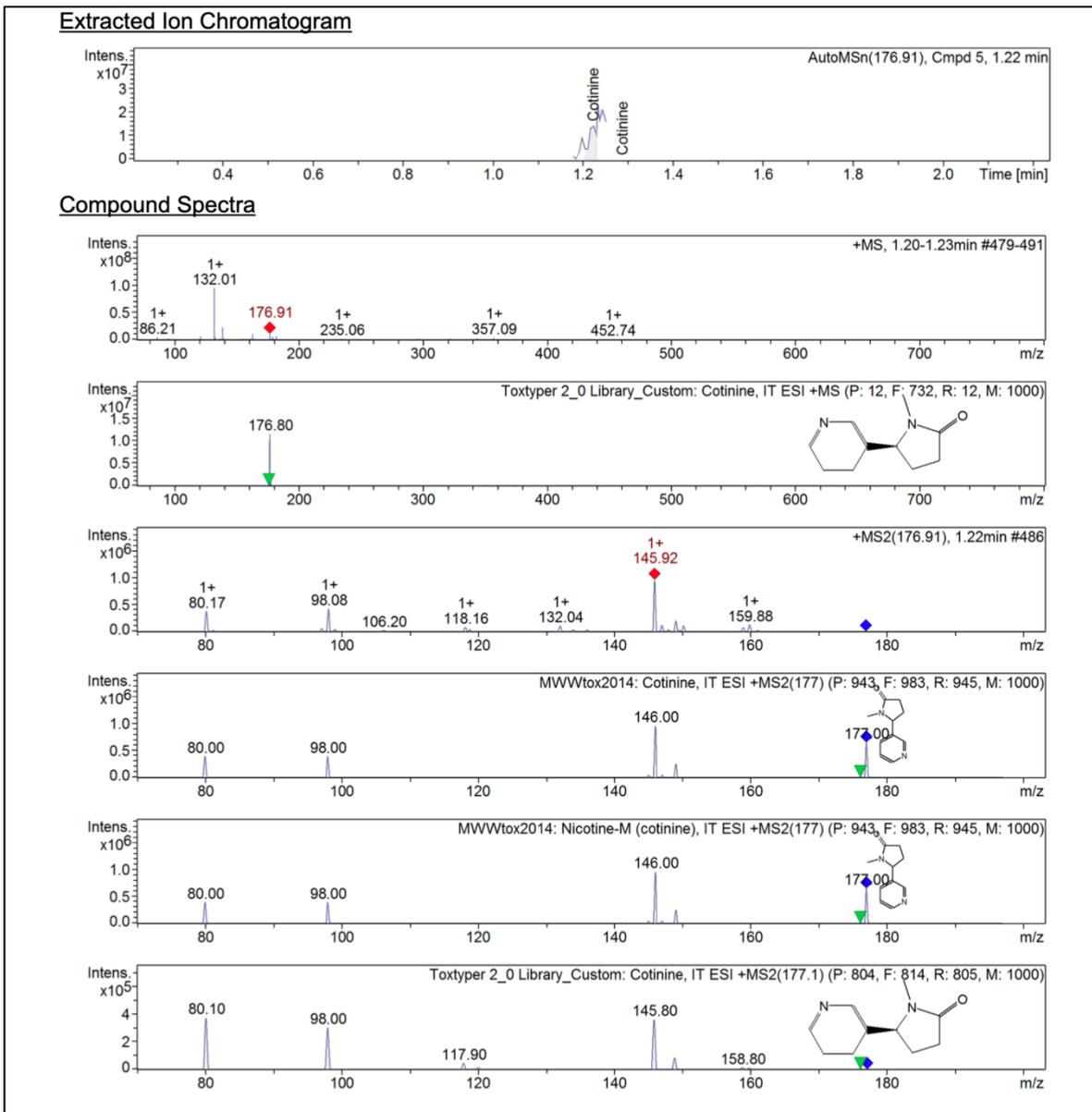


Figure 130. Chromatogramme et spectre de masse de la Cotinine dans l'échantillon 2.

C.7. Neuroleptiques

8 neuroleptiques sont trouvés dans les échantillons de cheveux analysés par le Toxtyper (Figure 131).

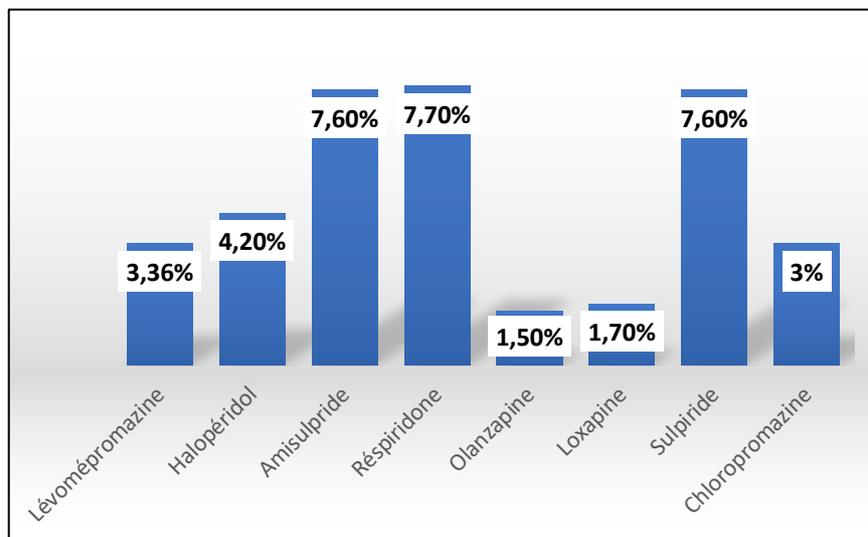


Figure 131. Résultats de dépistage capillaire des neuroleptiques par le TOXTYPER (n=119).

La figure 132 représente la figure du chromatogramme du Sulpiride dans l'échantillon 3.

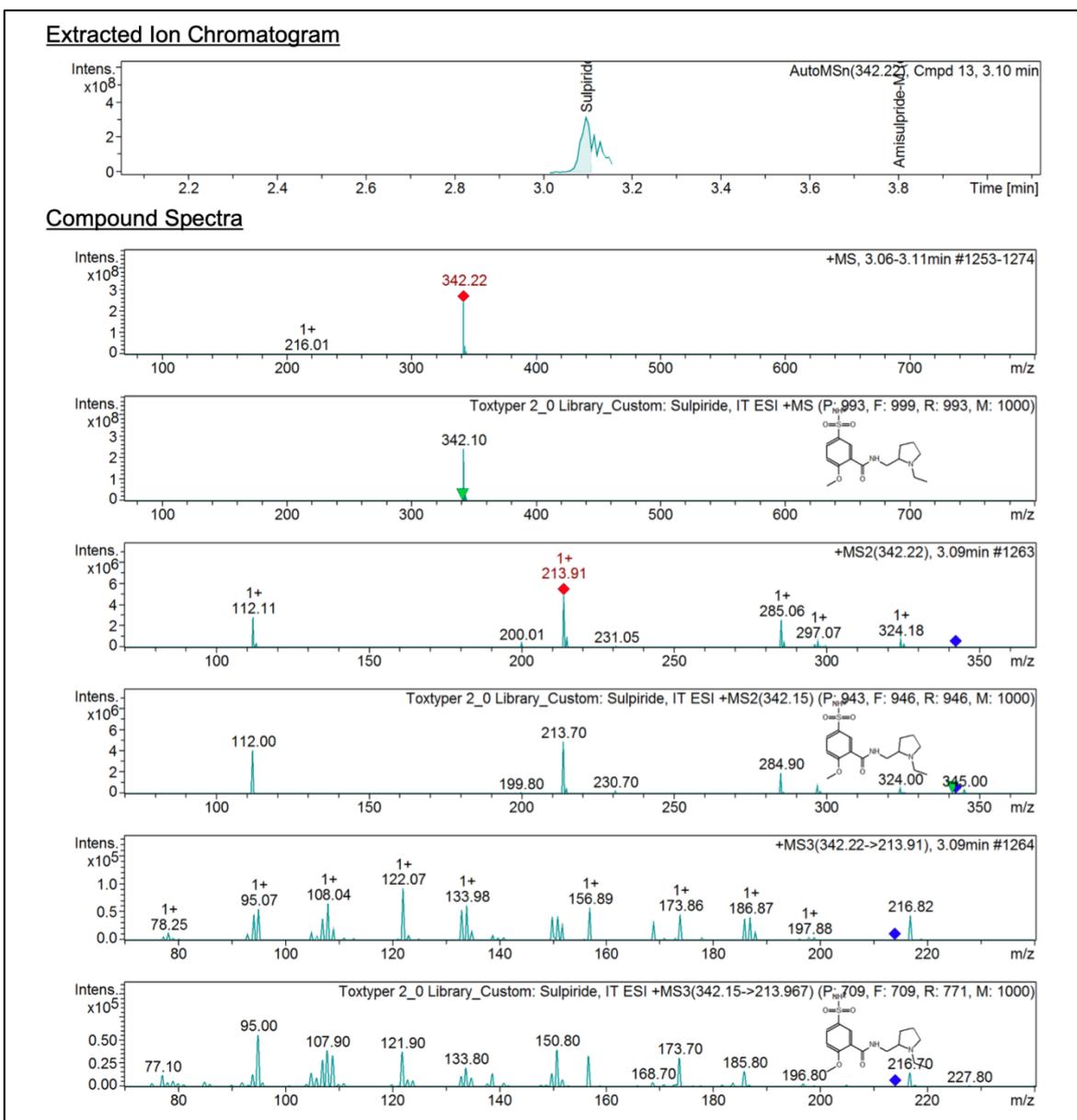


Figure 132. Chromatogramme et spectre de masse du sulpiride dans l'échantillon 3.

C.8. Antidépresseurs

L'Amitriptyline est trouvée dans 26,89% (n=32) des échantillons et le citalopram dans 5,04% (n=6) des échantillons.

La figure 133 représente le chromatogramme de l'Amitriptyline dans l'échantillon 92.

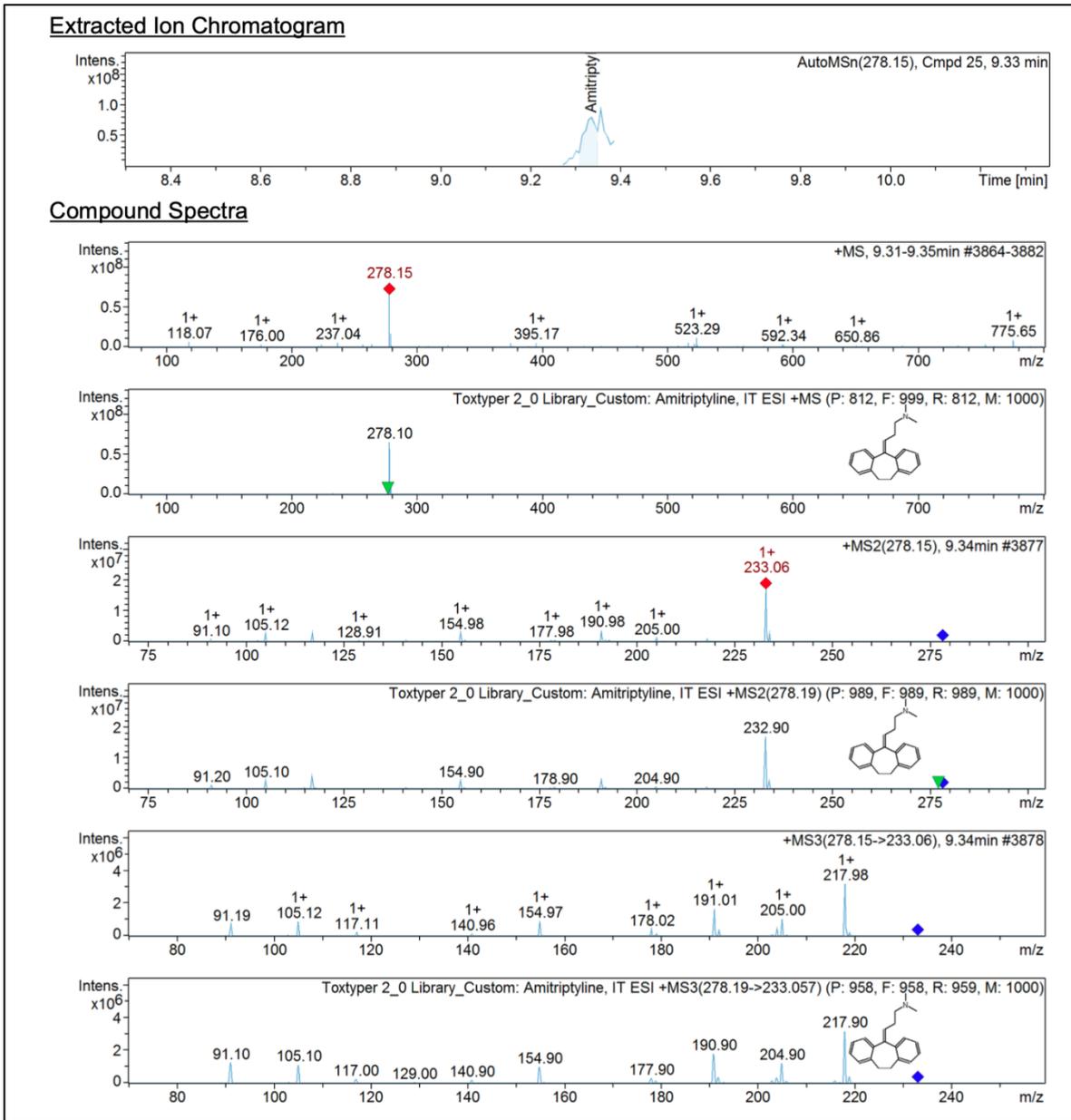


Figure 133. Chromatogramme et spectre de masse de l'Amitriptyline dans l'échantillon 11.

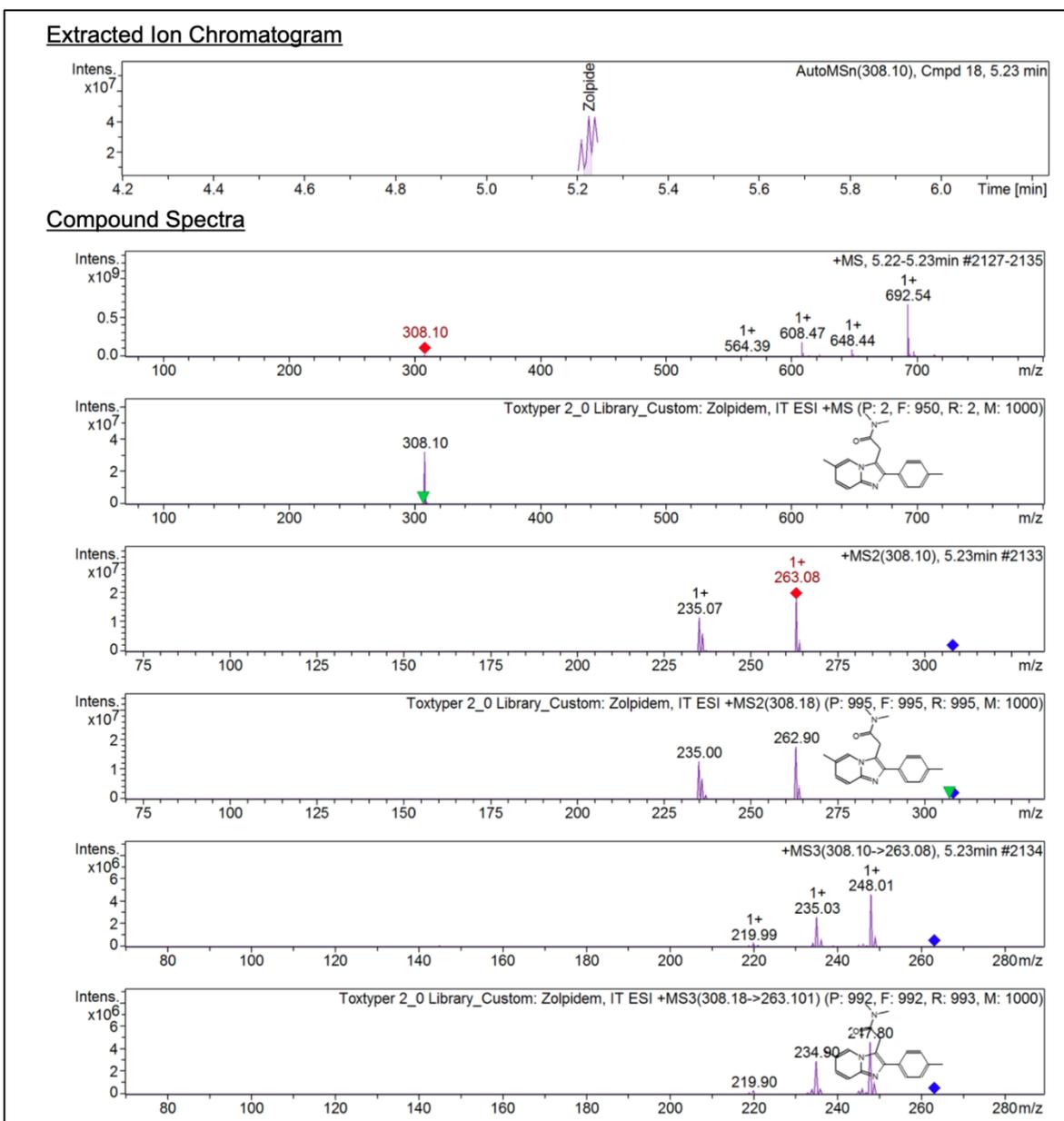
C.9. Antiépileptiques

Aucun antiépileptique n'est trouvé dans les cheveux par le TOXYPER.

C.10. Hypnotiques

Un seul cas positif pour le Zolpidem est trouvé par le TOXYPER.

La figure 134 représente la figure du chromatogramme du zolpidem dans l'échantillon 117.



C.11. Antihistaminiques

L'analyse des échantillons de cheveux par le TOXTYPER a permis de dépister 6 molécules antihistaminiques (Figure 135).

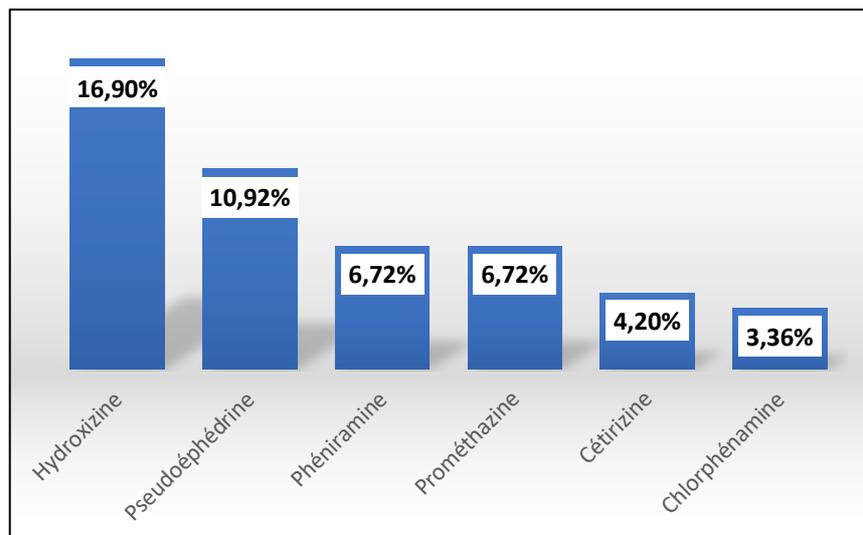


Figure 135. Résultats de dépistage capillaire des antihistaminiques par le TOXTYPER (n=119).

La figure 136 représente le chromatogramme de la prométhazine dans l'échantillon 117.

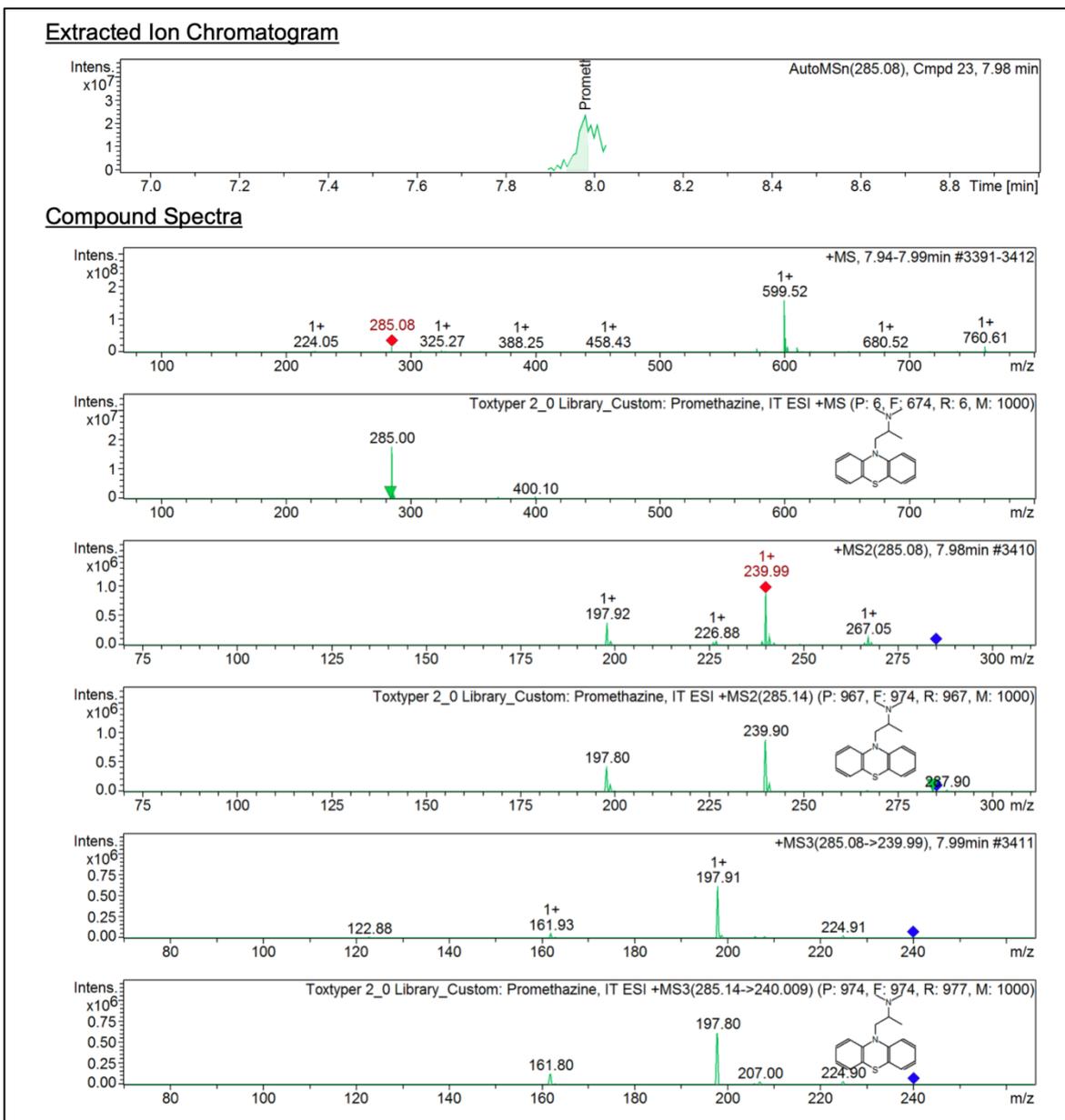


Figure 136. Chromatogramme et spectre de masse de la prométhazine dans l'échantillon 117.

C.12. Antiparkinsoniens

La Trihexyphénidyle n'est identifiée dans aucun échantillon capillaire.

II.3.2.2. Résultats d'analyse capillaire de drogues d'abus par UPLC-SM-SM AGILENT®

A. Opiacés et opioïdes par UPLC-SM-SM

A.1. Morphine, Morphine glucuronide, 6MAM

La Morphine est trouvée dans 7,5% (n=9) des échantillons de cheveux.

A.2. Codéine et Dihydrocodéine

La Codéine est trouvée dans 21,84% (n=26) des échantillons de cheveux analysés.

B. Amphétamines

La MDMA est présente dans 36,13% (n=43) échantillons de cheveux et la MDA 1,68% (n=2) des échantillons.

C. Cocaïne

La Cocaïne est positive dans 6,7% (n=8), et Benzoylécgonine est présent avec la cocaïne dans 3,3%.

II.3.2.3. Résultats de dosage de drogues d'abus sur cheveux par CPG-SM

Seulement les cas positifs par UPLC-SM-SM(AGILENT) ont été analysés par le CPG-SM pour la quantification.

A. Cocaïne

Les résultats du dosage de la Cocaïne sur cheveux ont donné une moyenne de 0,05ng/mg, un minimum de 0,02ng/mg et un maximum de 1,04ng/mg de cheveux.

La figure 137 représente le chromatogramme de la Cocaïne dans l'échantillon 50.

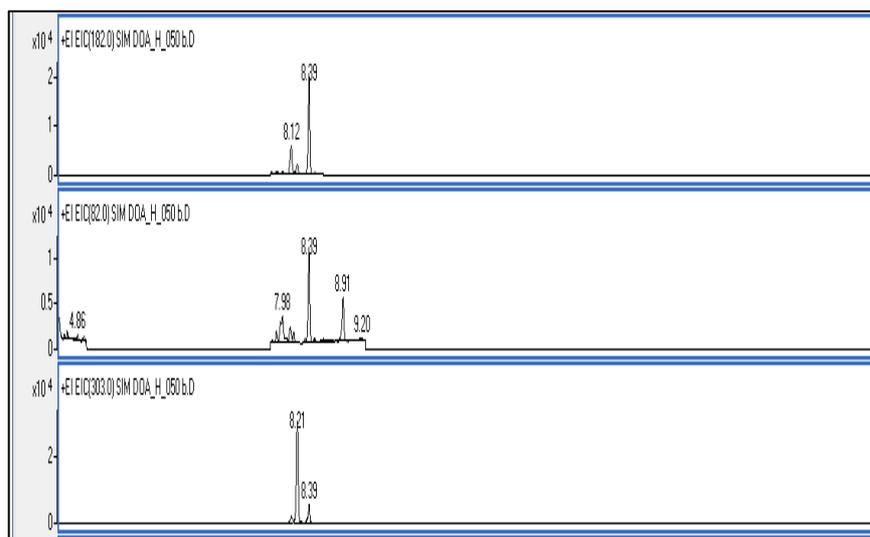


Figure 137. Chromatogramme de la cocaïne dans l'échantillon 50.

B. Benzoylécgonine

Le dosage de la Benzoylécgonine par CPG-SM dans les prélèvements de cheveux a donné une moyenne de 0,37ng/mg, un minimum de 0,02 et un maximum de 0,89ng/mg de cheveux.

C.Morphine

Le dosage de la Morphine sur cheveux a donné une moyenne de 0,03ng/mg, un minimum de 0,02ng/mg et un maximum de 0,05ng/mg.

D.Codéine

Les résultats de dosage de la codéine ont donné une moyenne de 0,12ng/mg, un minimum de 0,02ng/mg et un maximum de 1,26ng/mg de cheveux.

La figure 138 représente le chromatogramme de la codéine dans l'échantillon 96.

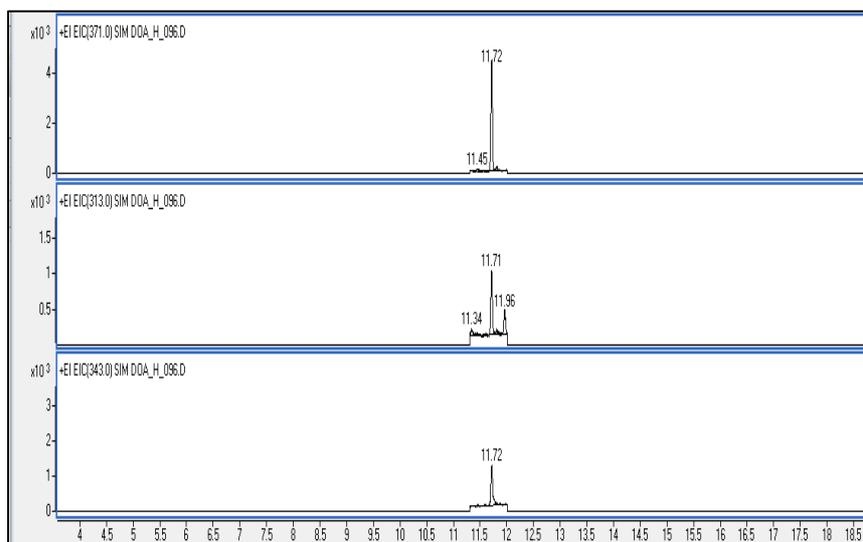


Figure 138. Chromatogramme de la codéine dans l'échantillon 96.

E. MDMA

Le dosage de la MDMA par CPG-SM a donné une moyenne de 1,35ng/mg, un minimum de 0,02ng/mg de cheveux et un maximum de 15,5ng/mg de cheveux.

La figure 139 représente le chromatogramme de la MDMA dans l'échantillon 57.



Figure 139. Chromatogramme de la MDMA dans l'échantillon 57.

F.MDA

Un seul échantillon positif pour la MDA avec une concentration de 0,07ng/mg de cheveux.

II.3.2.4. Résultats de dosage des Benzodiazépines sur cheveux par UPLC-SM-SM

L'analyse des benzodiazépines par UPLC-SM-SM a donné 36,13% (43) de résultats positifs pour les benzodiazépines.

Le dosage des BZD a donné une moyenne de 88,38pg/mg, un minimum de 10pg/mg de cheveux et un maximum de 284pg/mg de cheveux.

Les BZD trouvées sont le Nordiazépam (33,3%), le Diazépam (2,6%), le Bromazépam (2,6%) et le Prazépam (2,6%).

La figure 140 représente le chromatogramme du Nordiazépam et Prazépam dans l'échantillon 37.

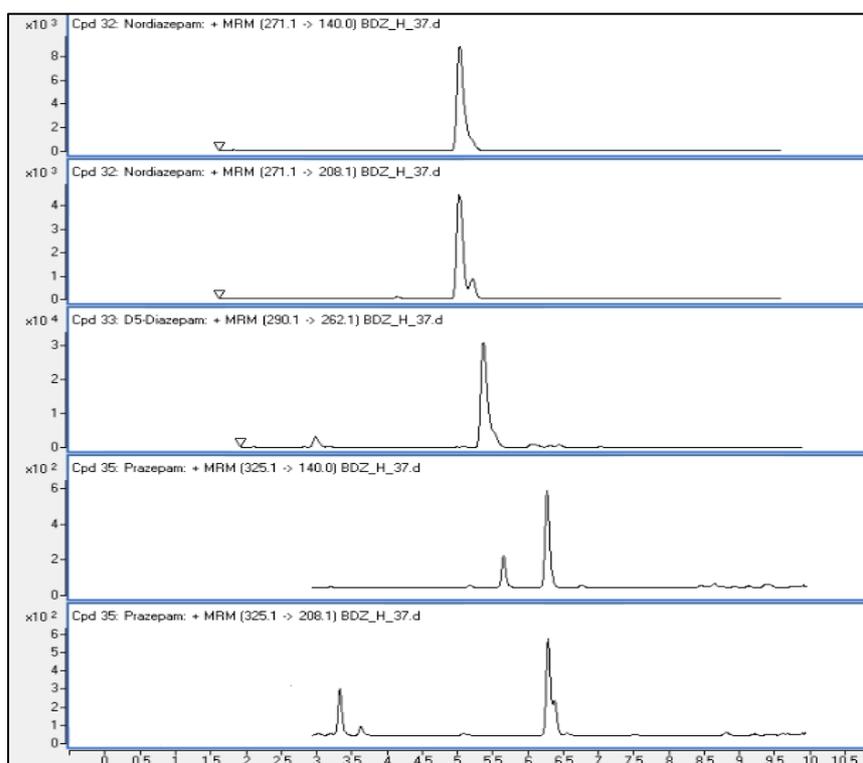


Figure 140. Chromatogramme de BZD dans l'échantillon 37.

II.3.2.5. Résultats de dosage de la Prégabaline sur cheveux par UPLC-SM-SM

65% (77) des échantillons de cheveux analysés ont donné des résultats positifs pour la Prégabaline.

La quantification de la Prégabaline a une moyenne de 0,05ng/mg, un maximum de 0,38ng/mg et un minimum de 0,02ng/mg.

La figure 141 représente le chromatogramme de la Prégabaline dans l'échantillon 69.

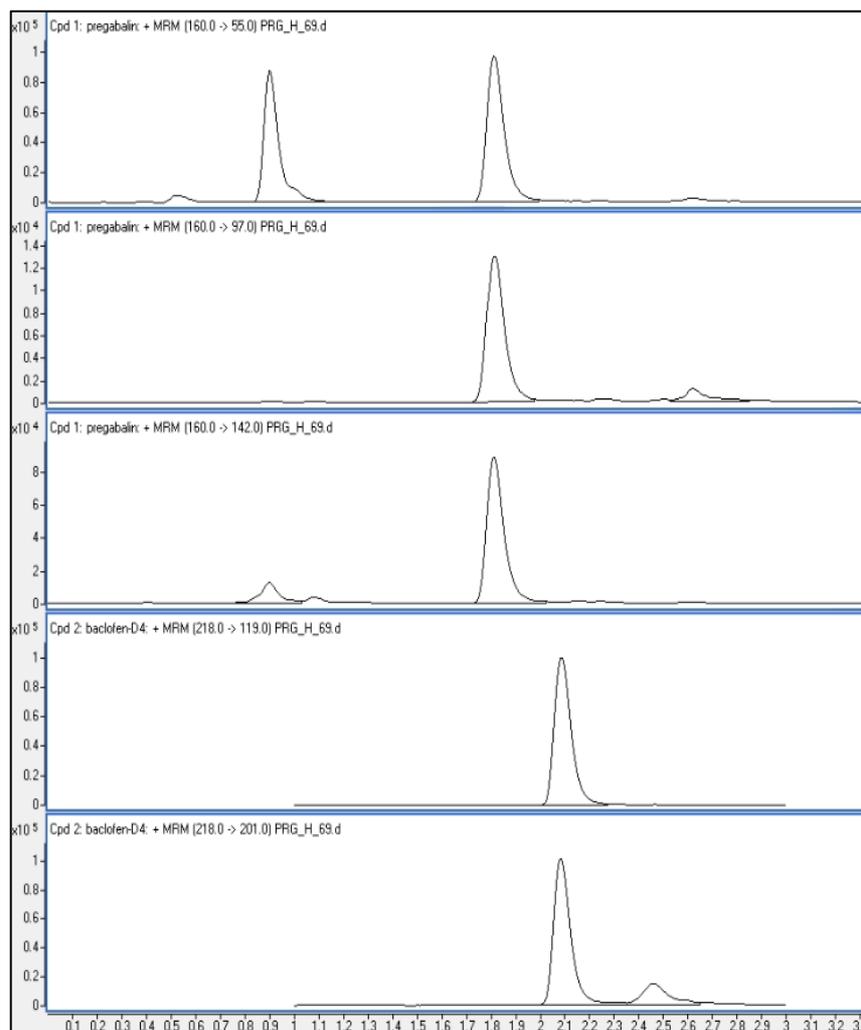


Figure 141. Chromatogramme de la Prégabaline dans l'échantillon 69.

II.3.2.6. Résultats de dosage du THC et THC-COOH sur cheveux par CPG-SM-SM

A. THC

9% (n=11) des échantillons de cheveux analysés par CPG-SM-SM ont donné un résultat positif pour le THC.

La quantification du THC a donné une moyenne de 100pg/mg, un minimum de 30pg/mg et un maximum de 340pg/mg.

La figure 142 représente le chromatogramme du THC dans l'échantillon 90.

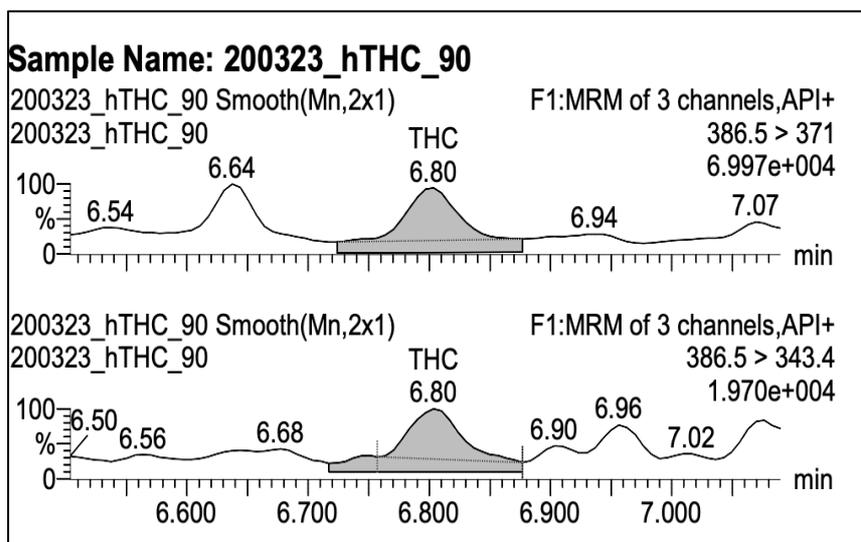


Figure 142. Chromatogramme du THC dans l'échantillon 90.

B. Résultats de dosage du THC-COOH sur cheveux par CPG-SM-SM

L'analyse des prélèvements de cheveux par CPG-SM-SM a donné 34% (40) de cas positifs. La quantification du THC-COOH a donné une moyenne de 0,07pg/mg, un minimum de 0,03pg/mg et un maximum de 1,15pg/mg.

La figure 143 représente le chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon 5.

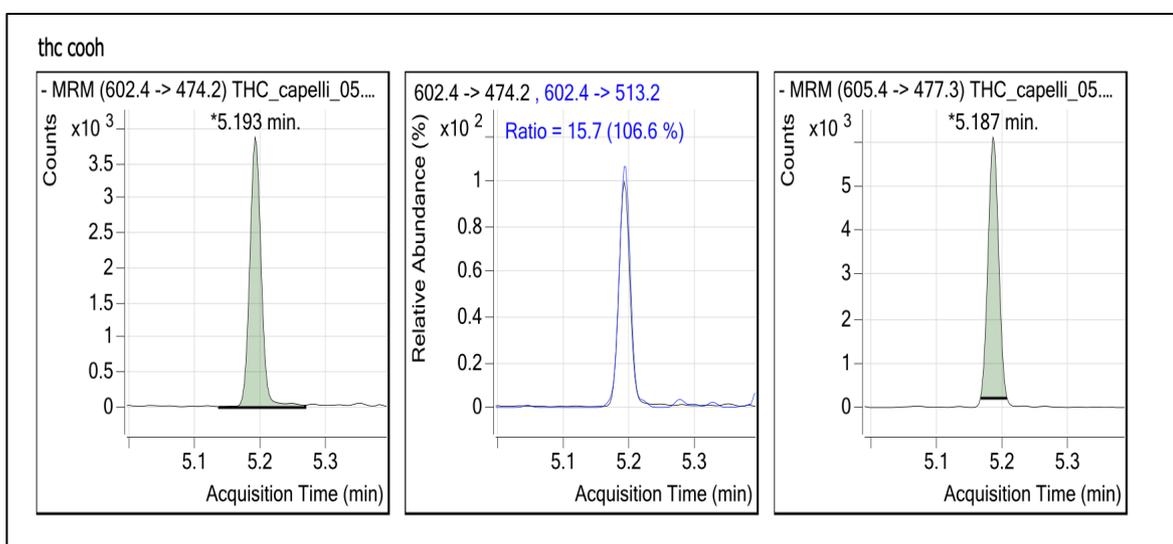


Figure 143. Chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon 5.

Le Cannabis (THC ou THC-COOH) est présent donc dans 37% d'échantillons de cheveux.

II.4 Comparaison des méthodes d'analyse

II.4.1. Comparaison des méthodes d'analyse urinaire

II.4.1.1. Comparaison des méthodes d'analyse urinaire du THC-COOH

Le pourcentage des résultats positifs par l'automate WERFEN et les deux CPG-SM est de 47%, cependant l'automate VIVA E a donné 49% (Tableau 54).

Tableau 54. Comparaison des méthodes d'analyse du THC-COOH urinaire.

Méthode	Résultats positifs	Résultats négatifs
Méthode immuno- enzymatique (VIVA E)	49%	51%
Méthode immuno- enzymatique (WERFEN)	47%	53%
CPG-SM (SHIMADZU)	47%	53%
CPG-SM (AGILENT)	47%	53%

II.4.1.2. Comparaison des méthodes d'analyse urinaire du Tramadol

L'analyse du Tramadol par VIVA E a donné 33% de résultats positifs, l'analyse par CPG-SM a donné 30% de résultats positifs, le TOXTYPER a donné 27% de résultats positifs (Tableau 55).

Tableau 55. Comparaison des méthodes d'analyse du Tramadol urinaire.

Méthode	Résultats positifs	Résultats négatifs
Méthode immuno- enzymatique (VIVA E)	33%	67%
CPG-SM (SHIMADZU)	30%	70%
UPLC-SM-SM (TOXTYPER)	27%	77%

II.4.1.3. Comparaison des méthodes d'analyse urinaire de la Prégabaline

La Prégabaline est détectée dans 45% d'échantillons par les tests rapides et dans 64% par le TOXTYPER (Tableau 56).

Tableau 56. Comparaison des méthodes d'analyse de la Prégabaline urinaire.

Méthode	Résultats positifs	Résultats négatifs
Tests rapides	45%	55%
UPLC-SM-SM (TOXTYPER)	64%	36%

II.4.1.4. Comparaison des méthodes d'analyse urinaire des BZD

L'analyse des BZD a donné 49% de résultats positifs par WERFEN, 39% par VIVA E, 37% par CPG-SM et 14% par UPLC-SM-SM (Tableau 57).

Tableau 57. Comparaison des méthodes d'analyse des BZD urinaires.

Méthode	Résultats positifs	Résultats négatifs
Méthode immuno- enzymatique (VIVA E)	39%	61%
Méthode immuno- enzymatique (WERFEN)	49%	5%
CPG-SM (SHIMADZU)	37%	63%
UPLC-SM-SM (TOXTYPER)	14%	86%

II.4.1.5. Comparaison des méthodes d'analyse urinaire de la Cocaïne

Les trois méthodes utilisées n'ont donné aucun résultat positif pour la Cocaïne (Tableau 58).

Tableau 58. Comparaison des méthodes d'analyse de la Cocaïne urinaire.

Méthode	Résultats positifs	Résultats négatifs
Méthode immuno- enzymatique (VIVA E)	0%	100%
Méthode immuno- enzymatique (WERFEN)	0%	100%
UPLC-SM-SM (TOXTYPER)	0%	100%

II.4.1.6. Comparaison des méthodes d'analyse urinaire des Opiacés

L'automate WERFEN a permis de détecter les Opiacés dans 1,7% des échantillons, aucun échantillon n'a donné un résultat positif par le TOXTYPER (Tableau 59).

Tableau 59. Comparaison des méthodes d'analyse des opiacés urinaires.

Méthode	Résultats positifs	Résultats négatifs
Méthode immuno- enzymatique (WERFEN)	1,7%	98,3%
UPLC-SM-SM (TOXTYPER)	0%	100%

II.4.1.7. Comparaison des méthodes d'analyse urinaire des Amphétamines

8% d'échantillons sont positifs pour les Amphétamines par WERFEN et 6,7% sont positifs par le TOXTYPER pour l'ECSTASY (Tableau 60).

Tableau 60. Comparaison des méthodes d'analyse des Amphétamines urinaire.

Méthode	Résultats positifs	Résultats négatifs
Méthode immuno- enzymatique (WERFEN)	8%	92%
UPLC-SM-SM (TOXTYPER)	6,7% (Ecstasy)	93,3%

II.4.2.8. Comparaison des méthodes d'analyse urinaire de la Nicotine et la Cotinine

L'analyse par TOXTYPER a permis de détecter la Nicotine dans 47,8% d'échantillons et la Cotinine dans 83,2% d'échantillons (Tableau 61).

Tableau 61. Comparaison des méthodes d'analyse de la Nicotine et la Cotinine capillaires.

Méthode	Résultats positifs	Résultats négatifs
Nicotine (TOXTYPER)	47,8%	52,2%
Cotinine (TOXTYPER)	83,2%	16,8%

II.4.2. Comparaison des méthodes d'analyse capillaire

II.4.2.1 Comparaison des méthodes d'analyse capillaire du Cannabis

Le dépistage du THC-COOH par CPG-SM-SM a donné 34% de résultats positifs, alors que celui du THC n'a donné que de 9% de résultats positifs (Tableau 62).

Tableau 62. Comparaison des méthodes d'analyse du THC et THC-COOH capillaires.

Méthode	Résultats positifs	Résultats négatifs
THC-COOH par CPG-SM-SM	34%	66%
THC par CPG-SM-SM	9%	91%

II.4.2.2 Comparaison des méthodes d'analyse capillaire de la Prégabaline

Le TOXTYPER a permis de dépister la Prégabaline dans 52% d'échantillons, l'analyse par UPLC-SM-SM (AGILENT) a donné 65% de résultats positifs (Tableau 63).

Tableau 63. Comparaison des méthodes d'analyse de la Prégabaline capillaire.

Méthode	Résultats positifs	Résultats négatifs
TOXTYPER	52%	48%
UPLC-SM-SM (AGILENT)	65%	35%

II.4.2.3. Comparaison des méthodes d'analyse capillaire des BZD

L'analyse par le TOXTYPER a donné 10,9% de résultats positifs alors que l'UPLC-SM-SM (AGILENT) a donné 36,1% de résultats positifs (Tableau 64).

Tableau 64. Comparaison des méthodes d'analyse des BZD capillaires.

Méthode	Résultats positifs	Résultats négatifs
TOXTYPER	10,9%	89,1%
UPLC-SM-SM (AGILENT)	36,1%	63,9%

II.4.2.4. Comparaison des méthodes d'analyse capillaire de la Morphine

Aucun cas positif n'est trouvé par le TOXTYPER pour la Morphine, cette dernière est trouvée dans 7,5% d'échantillons après analyse par l'UPLC SM-SM (AGILENT) (Tableau 65).

Tableau 65. Comparaison des méthodes d'analyse de la Morphine capillaire.

Méthode	Résultats positifs	Résultats négatifs
TOXTYPER	0%	100%
UPLC-SM-SM (AGILENT)	7,5%	92,5%

II.4.2.5. Comparaison des méthodes d'analyse capillaire de la Codéine

La Codéine est trouvée dans 18% des échantillons en utilisant le TOXTYPER et dans 21,8% en utilisant l'UPLC-SM-SM (AGILENT) (Tableau 66).

Tableau 66. Comparaison des méthodes d'analyse de la Codéine capillaire.

Méthode	Résultats positifs	Résultats négatifs
TOXTYPER	18%	82%
UPLC-SM-SM (AGILENT)	21,8%	78,2%

II.4.2.6. Comparaison des méthodes d'analyse capillaire de l'Ecstasy

Le dépistage de l'Ecstasy par le TOXTYPER et l'UPLC-SM-SM (AGILENT) a donné respectivement les pourcentages 30,8% et 36,13% (Tableau 67).

Tableau 67. Comparaison des méthodes d'analyse de l'Ecstasy capillaire.

Méthode	Résultats positifs	Résultats négatifs
TOXTYPER	30,8%	69,2%
UPLC-SM-SM (AGILENT)	36,13%	78,2%

II.4.2.7. Comparaison des méthodes d'analyse capillaire de la Cocaïne

Le TOXTYPER a permis de dépister la Cocaïne avec son métabolite la Benzoylécgonine dans 3,3% des échantillons, l'analyse par l'UPLC-SM-SM (AGILENT) a donné 3,3% de résultats positifs pour la Cocaïne avec son métabolite la Benzoylécgonine et 6,7% de résultats positifs pour la Cocaïne seule (Tableau 68).

Tableau 68. Comparaison des méthodes d'analyse de la Cocaïne capillaire.

Méthode	Résultats positifs	Résultats négatifs
TOXTYPER	3,3% (Cocaïne+ Benzoylécgonine)	96,7%
UPLC-SM-SM (AGILENT)	3,3% (Cocaïne+ Benzoylécgonine) 6,7% (Cocaïne seule)	96,7% (pour Benzoylécgonine) 93,3% (Pour la Cocaïne)

II.4.2.8. Comparaison des méthodes d'analyse capillaire de la Nicotine et la Cotinine

L'analyse par TOXTYPER a permis de détecter la Nicotine dans 64,7% d'échantillons et la Cotinine dans 58,8% d'échantillons (Tableau 69).

Tableau 69. Comparaison des méthodes d'analyse de la Nicotine et la Cotinine capillaires.

Méthode	Résultats positifs	Résultats négatifs
Nicotine (TOXTYPER)	64,7%	35,3%
Cotinine (TOXTYPER)	58,8%	41,2%

II.5. Comparaison des résultats urinaires et capillaires

II.5.1. Comparaison des résultats urinaires et capillaires du Cannabis

L'analyse urinaire a donné 47% de résultats positifs pour le THC-COOH, alors que l'analyse capillaire a donné 9% de résultats positifs pour le THC et 34% de résultats positifs pour son métabolite carboxylique le THC-COOH (Tableau 70).

Tableau 70. Comparaison des résultats urinaires et capillaires du Cannabis.

Molécule testée	THC-COOH urinaire	THC-COOH Capillaire	THC Capillaire
Résultats positifs	47%	34%	9%

II.5.2. Comparaison des résultats urinaires et capillaires de la Prégabaline

La Prégabaline est dépistée dans 64% d'échantillons urinaires et dans 52% d'échantillons de cheveux par le même analyseur (TOXTYPER), l'UPLC-SM-SM (AGILENT) a permis de dépister la Prégabaline dans 65% d'échantillons de cheveux (Tableau 71).

Tableau 71. Comparaison des résultats urinaires et capillaires de la Prégabaline.

Molécule testée	Prégabaline urinaire (TOXTYPER)	Prégabaline capillaire (TOXTYPER)	Prégabaline capillaire (UPLC AGILENT)
Résultats positifs	64%	52%	65%

II.5.3. Comparaison des résultats urinaires et capillaires du Tramadol

Le Tramadol est présent dans 30% d'échantillons urinaires (par CPG-SM) et dans 65% d'échantillons de cheveux par le TOXTYPER, cette dernière méthode a donné un pourcentage de résultats positifs de 27% au niveau urinaire (Tableau 72).

Tableau 72. Comparaison des résultats urinaires et capillaires du Tramadol.

Molécule testée	Tramadol urinaire (TOXTYPER)	Tramadol urinaire (CPG-SM)	Tramadol Capillaire (TOXTYPER)
Résultats positifs	27%	30%	65%

II.5.4. Comparaison des résultats urinaires et capillaires des Benzodiazépines

Les BZD sont présents dans 37% d'échantillons urinaires et dans 36,1% d'échantillons de cheveux, le TOXTYPER a permis de dépister les BZD dans 14% d'échantillons urinaires et dans 10,9% d'échantillons de cheveux (Tableau 73).

Tableau 73. Comparaison des résultats urinaires et capillaires des Benzodiazépines.

Molécule testée	BZD urinaires (TOXTYPER)	BZD urinaires (CPG-SM)	BZD Capillaires (TOXTYPER)	BZD Capillaires (UPLC AGILENT)
Résultats positifs	14%	37%	10,9%	36,1%

II.5.5. Comparaison des résultats urinaires et capillaires de la Morphine

La Morphine est présente dans 7,5% d'échantillons de cheveux, l'analyse de cette dernière par le TOXTYPER n'a donné aucun résultat positif dans les deux types d'échantillons urinaires et de cheveux (Tableau 74).

Tableau 74. Comparaison des résultats urinaires et capillaires de la Morphine.

Molécule testée	Morphine urinaire (TOXTYPER)	Morphine Capillaire (TOXTYPER)	Morphine Capillaire (UPLC AGILENT)
Résultats positifs	0%	0%	7,5%

II.5.6. Comparaison des résultats urinaires et capillaires de la Codéine

La Codéine est présente dans 21,8% d'échantillons de cheveux, l'analyse de cette dernière par le TOXTYPER a donné 18% de résultats positifs dans les prélèvements de cheveux et aucun cas positifs dans les prélèvements urinaires (Tableau 75).

Tableau 75. Comparaison des résultats urinaires et capillaires de la Codéine.

Molécule testée	Codéine urinaire (TOXTYPER)	Codéine Capillaire (TOXTYPER)	Codéine Capillaire (UPLC AGILENT)
Résultats positifs	0%	18%	21,8%

II.5.7. Comparaison des résultats urinaires et capillaires de l'Ecstasy

L'Ecstasy est présente dans 36,1% d'échantillons de cheveux, l'analyse par le TOXTYPER a donné 6,7% de résultats positifs au niveau urinaire et 30,8% au niveau capillaire (Tableau 76).

Tableau 76. Comparaison des résultats urinaires et capillaires de l'Ecstasy.

Molécule testée	Ecstasy urinaire (TOXTYPER)	Ecstasy Capillaire (TOXTYPER)	Ecstasy Capillaire (UPLC AGILENT)
Résultats positifs	6,7%	30,8%	36,1%

II.5.8. Comparaison des résultats urinaires et capillaires de la Cocaïne

La cocaïne est présente seule dans 6,7% d'échantillons de cheveux et avec son métabolite (Benzoyecgonine) dans 3,3% d'échantillons, l'analyse d'échantillons urinaires et de cheveux par le TOXTYPER a donné 3,3% de résultats positifs pour la Cocaïne avec son métabolite au niveau capillaire et aucun résultat positif au niveau urinaire (Tableau 77).

Tableau 77. Comparaison des résultats urinaires et capillaires de la Cocaïne.

Molécule testée	Cocaïne urinaire (TOXTYPER)	Cocaïne Capillaire (TOXTYPER)	Cocaïne Capillaire (UPLC AGILENT)
Résultats positifs	0%	3,3% (Cocaïne+ Benzoyecgonine)	3,3% (Cocaïne+ Benzoyecgonine) 6,7% (Cocaïne seule)

II.5.9. Comparaison des résultats urinaires et capillaires de la Nicotine et la Cotinine

L'analyse par le TOXTYPER a donné 83,2% de résultats positifs pour la Cotinine au niveau urinaire et 58,8% au niveau capillaire, 47,8% de résultats positifs pour la Nicotine au niveau urinaire et 64,7% au niveau capillaire (Tableau 78).

Tableau 78. Comparaison des résultats urinaires et capillaires de la Nicotine et la Cotinine

Molécule testée	Cotinine urinaire (TOXTYPER)	Nicotine urinaire (TOXTYPER)	Cotinine capillaire (TOXTYPER)	Nicotine capillaire (TOXTYPER)
Résultats positifs	83,2%	47,8%	58,8%	64,7%

II.6 Comparaison des résultats d'analyse avec les déclarations des patients

En comparant entre les déclarations des patients et les résultats d'analyse urinaire et capillaire nous avons trouvé une surestimation de la déclaration par rapport aux résultats d'analyse pour la majorité des drogues, sauf pour l'Ecstasy et la Morphine où le pourcentage des résultats de dépistage capillaire est supérieur à celui des déclarations (Figure 144).

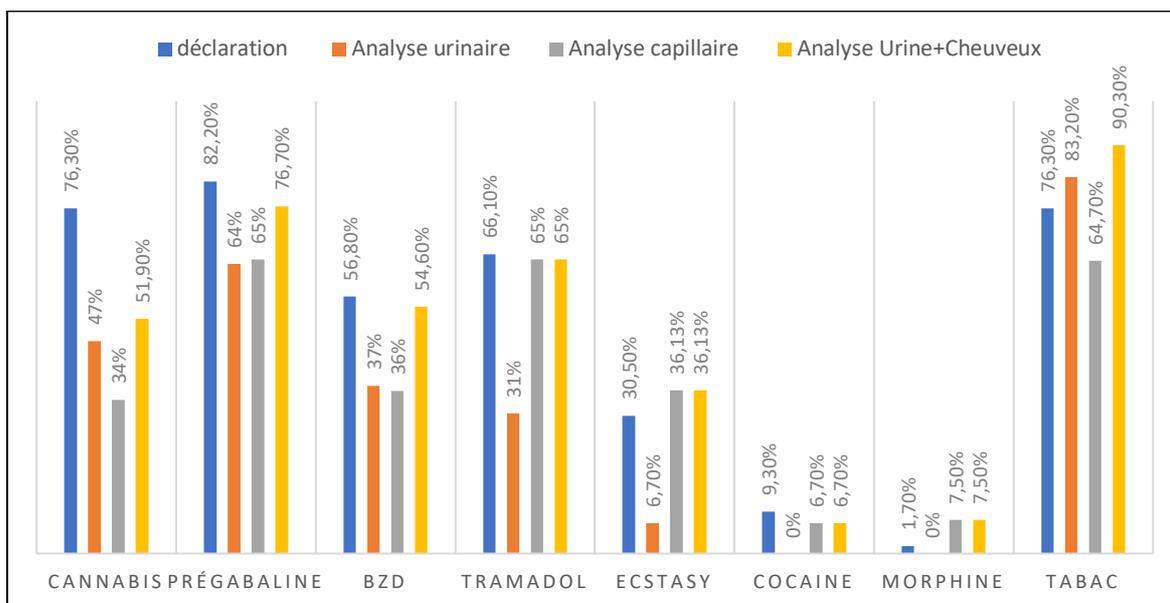


Figure 144. Comparaison des résultats d'analyse avec les déclarations des patients.

L'analyse des drogues sur les deux milieux biologiques (urine et cheveux) a donné les pourcentages les plus élevés.

II.7. Étude de l'influence de des données sur la consommation sur les résultats d'analyse

II.7.1. Étude de l'influence des données du questionnaire sur les résultats urinaires de drogues

Pour cela nous avons utilisé la régression logistique binaire.

La régression logistique binaire est utilisée pour modéliser une variable qualitative binaire (dans notre cas résultat d'analyse d'une drogue donnée) en fonction de variables explicatives quantitatives ou qualitatives, on relie donc un événement à une combinaison de variables explicatives. L'hypothèse nulle générale est que la combinaison des variables indépendantes (le modèle) ne parvient pas à mieux expliquer la présence/absence de la variable dépendante qu'un modèle sans prédicteur.

Le tableau 79 représente le codage des variables indépendantes étudiées.

Chaque catégorie d'une variable prend un code, par exemple ici une date de dernière consommation de moins de 24h prend le code 1.

Tableau 79. Codage des variables (données du questionnaire) pour les résultats urinaires de drogues.

		Codage de paramètre				
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Date de dernière prise	Moins de 24heures	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	3jours	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	Semaine	0,000	1,000	0,000	0,000	0,000
	Mois	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000
	3mois	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000
	Plus	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000
Suivi addictologie	Inférieur à un mois	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	Un mois	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	Deux mois	0,000	1,000	0,000	0,000	0,000
	Trois mois	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000
	Plus	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000
	Non	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000
Age de première prise	0-15ans	0,000	0,000			
	15-18ans	1,000	0,000			
	Plus de 18ans	0,000	1,000			
Fréquence de consommation	1fois/mois	0,000	0,000			
	1à3fois/semaine	1,000	0,000			
	4fois ou plus/semaine	0,000	1,000			
Consommation de la drogue étudiée	Oui	0,000				
	Non	1,000				

II.7.1.1. THC-COOH

Le tableau 80 représente l'effet de chaque variable ou OR (Exp B) qui est représenté par le score ainsi que la valeur de p qui est représenté par le sig (signification) sur les résultats du THC-COOH.

Tableau 80. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats urinaires du THC-COOH urinaire.

	B	Sig.	Exp(B)	Intervalle de confiance 95% pour EXP(B)	
				Inférieur	Supérieur
Fréquence		0,987			
Fréquence (1)	-21,445	0,999	0,000	0,000	.
Fréquence (2)	-21,266	0,999	0,000	0,000	.
Age première prise		0,237			
Age première prise (1)	-0,706	0,292	0,493	0,133	1,837
Age première prise (2)	-1,648	0,103	0,192	0,027	1,391
Date première prise		0,903			
Date première prise (1)	0,445	0,631	1,560	0,255	9,548
Date première prise (2)	-0,335	0,728	0,715	0,109	4,710
Date première prise (3)	1,514	0,270	4,545	0,308	67,137
Date première prise (4)	0,872	1,000	2,392	0,000	.
Date première prise (5)	21,047	0,999	13818627 90,949	0,000	.
Suivi addicto		0,767			
Suivi addicto (1)	-1,282	0,351	0,277	0,019	4,115
Suivi addicto (2)	22,271	1,000	47020560 22,275	0,000	.
Suivi addicto (3)	20,196	0,999	59015239 3,382	0,000	.
Suivi addicto (4)	-0,960	0,150	0,383	0,103	1,417
Suivi addicto (5)	-22,539	0,999	0,000	0,000	.
Cannabis (1)	2,809	0,004	16,589	2,510	109,646
Constante	21,401	0,999	19694056 84,589		

Une déclaration positive sur la consommation de cannabis a un effet statistiquement significatif sur le résultat urinaire de cannabis avec une valeur de $p=0,004$ et un intervalle de confiance [2,5-109,6].

II.7.1.2. Benzodiazépines

Le tableau 81 représente les effets des différentes variables sur les résultats de BZD.

Tableau 81. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats des benzodiazépines urinaires.

	B	Sig.	Exp(B)	Intervalle de confiance 95% pour EXP(B)	
				Inférieur	Supérieur
Fréquence		0,081			
Fréquence (1)	-5,962	0,035	0,003	0,000	0,651
Fréquence (2)	-2,193	0,297	0,112	0,002	6,904
Age première prise		0,101			
Age première prise (1)	1,979	0,054	7,236	0,964	54,314
Age première prise (2)	1,922	0,089	6,836	0,746	62,609
Date dernière prise		0,099			
Date dernière prise (1)	-1,082	0,342	0,339	0,036	3,164
Date dernière prise (2)	-4,193	0,003	0,015	0,001	0,247
Date dernière prise (3)	-0,428	0,775	0,652	0,035	12,206
Date dernière prise (4)	-18,431	1,000	0,000	0,000	.
Date dernière prise (5)	-3,040	0,148	0,048	0,001	2,949
Suivi addicto		0,075			
Suivi addicto (1)	-2,107	0,193	0,122	0,005	2,901
Suivi addicto (2)	18,776	1,000	142630565,043	0,000	.
Suivi addicto (3)	-4,359	0,005	0,013	0,001	0,267
Suivi addicto (4)	-2,832	0,009	0,059	0,007	0,491
Suivi addicto (5)	-2,575	0,074	0,076	0,005	1,287
Bzd (1)	1,608	0,072	4,990	0,864	28,818

Les variables indépendantes ayant un effet significatif sur les résultats de benzodiazépines urinaires sont :

La fréquence de consommation de 1 à 3 fois/semaine avec une valeur de $p=0,03$ et un intervalle de confiance de $[0,000-0,651]$.

L'âge de première prise de 15 à 18ans est à la limite de la non significativité avec une valeur de $p=0,05$ et un intervalle de confiance de $[0,964-54,314]$.

La date de dernière prise d'une semaine avec une valeur de $p= 0,003$ et un intervalle de confiance de $[0,001-0,247]$.

Le suivi en addictologie de trois mois et de plus de trois mois avec des valeurs de p respectivement de 0,005 et 0,009 et des intervalles de confiance de $[0,001-0,267]$ et $[0,007-0,491]$.

II.7.1.3. Tramadol

Le tableau 82 représente les effets des variables sur les résultats du Tramadol.

Tableau 82. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats de l'analyse du Tramadol urinaire

	B	Sig.	Exp(B)	Intervalle de confiance 95% pour EXP(B)	
				Inférieur	Supérieur
Fréquence		0,881			
Fréquence (1)	0,447	0,813	1,564	0,038	63,588
Fréquence (2)	0,760	0,639	2,138	0,090	51,037
Age première prise		0,331			
Age première prise (1)	0,712	0,325	2,038	0,494	8,412
Age première prise (2)	1,288	0,155	3,627	0,616	21,373
Date dernière prise		0,533			
Date dernière prise (1)	1,391	0,163	4,019	0,570	28,320
Date dernière prise (2)	1,030	0,339	2,802	0,339	23,182
Date dernière prise (3)	-1,824	0,238	0,161	0,008	3,333
Date dernière prise (4)	-19,534	1,000	0,000	0,000	.
Date dernière prise (5)	0,628	0,609	1,874	0,169	20,780
Suivi addicto		0,951			
Suivi addicto (1)	-0,338	0,798	0,713	0,053	9,521
Suivi addicto (2)	-23,309	1,000	0,000	0,000	.
Suivi addicto (3)	-1,095	0,379	0,334	0,029	3,833
Suivi addicto (4)	-0,602	0,434	0,548	0,121	2,472
Suivi addicto (5)	-0,074	0,955	0,928	0,070	12,312
Tramadol (1)	2,508	0,004	12,285	2,211	68,244

La déclaration positive sur la consommation du Tramadol a un effet statistiquement significatif avec une valeur de $p=0,004$ et un intervalle de [2,211-68,244].

II.7.1.4. Prégabaline

Le tableau 83 représente les effets des différentes variables sur les résultats de la Prégabaline.

Tableau 83. Effets des Variables (données du questionnaire) sur les résultats d'analyse de la Prégabaline urinaire.

	B	Sig.	Exp(B)	Intervalle de confiance 95% pour EXP(B)	
				Inférieur	Supérieur
Fréquence		0,719			
Fréquence (1)	-38,886	0,999	0,000	0,000	.
Fréquence (2)	-37,933	0,999	0,000	0,000	.
Age première prise		0,544			
Age première prise (1)	0,810	0,270	2,247	0,532	9,484
Age première prise (2)	0,433	0,619	1,542	0,280	8,494
Date dernière prise		0,209			
Date dernière prise (1)	1,861	0,038	6,430	1,111	37,220
Date dernière prise (2)	2,004	0,048	7,419	1,020	53,949
Date dernière prise (3)	-0,979	0,478	0,376	0,025	5,612
Date dernière prise (4)	42,261	0,999	225879293 710452301 0,000	0,000	.
Date dernière prise (5)	-0,368	0,815	0,692	0,032	14,962
Suivi addicto		0,328			
Suivi addicto (1)	2,391	0,079	10,925	0,761	156,826
Suivi addicto (2)	-21,618	1,000	0,000	0,000	.
Suivi addicto (3)	-19,179	0,999	0,000	0,000	.
Suivi addicto (4)	1,437	0,054	4,209	0,974	18,188
Suivi addicto (5)	1,246	0,377	3,478	0,219	55,171
Prgb (1)	2,672	0,011	14,470	1,845	113,452

Les variables indépendantes ayant un effet significatif sur les résultats de la Prégabaline urinaire sont :

La date de dernière prise de trois jours et d'une semaine avec des valeurs de p respectivement de 0,03 et 0,04 et des intervalles de confiance de [1,111-37,220] et [1,020-53,949].

Le suivi en addictologie supérieur à 3mois est à la limite de la non significativité avec une valeur de $p=0,05$.

La déclaration positive sur la consommation de la Prégabaline avec une valeur de $p=0,01$ et un intervalle de confiance de [1,845-113,452].

II.7.1.5. Ecstasy

Le tableau 84 représente les effets des variables sur les résultats de l'Ecstasy.

Tableau 84. Effets des Variables (données du questionnaire) sur les résultats de l'analyse de l'Ecstasy urinaire.

	B	Sig.	Exp(B)	Intervalle de confiance 95% pour EXP(B)	
				Inférieur	Supérieur
Age première prise		0,285			
Age première prise (1)	2,153	0,113	8,612	0,599	123,733
Age première prise (2)	0,555	0,673	1,742	0,132	22,942
Date dernière prise		0,722			
Date dernière prise (1)	19,003	0,998	17905003 0,069	0,000	.
Date dernière prise (2)	17,448	0,999	37810339, 320	0,000	.
Date dernière prise (3)	18,424	0,999	10030345 8,249	0,000	.
Date dernière prise (4)	18,587	1,000	11806146 3,091	0,000	.
Date dernière prise (5)	-3,717	0,091	0,024	0,000	1,812
Suiviaddicto		0,997			
Suivi addicto (1)	19,438	0,999	27645188 3,858	0,000	.
Suivi addicto (2)	-0,773	1,000	0,461	0,000	.
Suivi addicto (3)	0,198	0,919	1,220	0,026	56,299
Suivi addicto (4)	0,640	0,565	1,896	0,214	16,793
Suivi addicto (5)	18,778	0,999	14296453 3,753	0,000	.
Ecstasy (1)	2,278	0,083	9,756	0,740	128,629

Aucune variable n'a un effet statistiquement significatif sur le résultat urinaire d'Ecstasy.

II.7.2. Étude de l'influence des données du questionnaire sur les résultats de dépistage sur cheveux

La régression logistique binaire a été utilisée pour étudier l'effet de chacun de ses variables sur les résultats d'analyse capillaire de drogues.

Le tableau 85 représente le codage des variables.

Tableau 85. Codage des variables (données du questionnaire) pour l'analyse des drogues sur cheveux.

		Codage de paramètre			
		(1)	(2)	(3)	(4)
Date de dernière prise	Moins de 24heures	0,000	0,000	0,000	0,000
	3jours	1,000	0,000	0,000	0,000
	Semaine	0,000	1,000	0,000	0,000
	Mois	0,000	0,000	1,000	0,000
	Plus	0,000	0,000	0,000	1,000
Age de première prise	0-15ans	0,000	0,000		
	15-18ans	1,000	0,000		
	Plus de 18ans	0,000	1,000		
Fréquence de consommation	1fois/mois	0,000	0,000		
	1à3fois/semaine	1,000	0,000		
	4fois ou plus/semaine	0,000	1,000		
Couleur des cheveux	Noir	0,000			
	Châtain	1,000			
Traitements cosmétiques	Oui	0,000			
	Non	1,000			
Consommation de la drogue étudiée	Oui	1,000			
	Non	0,000			

II.7.2.1. Prégabaline

Le tableau 86 représente les effets des variables sur les résultats de la Prégabaline.

Tableau 86. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats de la Prégabaline sur cheveux.

	B	Sig.	Exp(B)	Intervalle de confiance 95% pour EXP(B)	
				Inférieur	Supérieur
Fréquence		1,000			
Fréquence (1)	-41,809	0,999	0,000	0,000	.
Fréquence (2)	-20,591	0,999	0,000	0,000	.
Age première prise		0,361			
Age première prise (1)	-0,191	0,839	0,826	0,130	5,258
Age première prise (2)	1,111	0,248	3,038	0,461	20,010
Date dernière prise		0,711			
Date dernière prise (1)	1,636	0,144	5,136	0,573	46,072
Date dernière prise (2)	-19,881	0,999	0,000	0,000	.
Date dernière prise (3)	-19,290	0,999	0,000	0,000	.
Date dernière prise (4)	5,520	1,000	249,563	0,000	.
Couleur (1)	-3,302	0,012	0,037	0,003	0,482
Cosmétiques (1)	-0,571	0,606	0,565	0,065	4,942
Longueur	0,081	0,393	1,085	0,900	1,307
Prg (1)	-2,768	0,006	0,063	0,009	0,444

Les variables indépendantes ayant un effet significatif sur les résultats de la Prégabaline capillaire sont :

La couleur des cheveux avec une valeur de $p=0,01$ et un intervalle de confiance de $[0,003-0,482]$.

La déclaration positive sur la consommation de la Prégabaline avec une valeur de $p=0,006$ et un intervalle de confiance de $[0,009-0,444]$.

II.7.2.2. Benzodiazépines

Le Tableau 87 représente les effets des variables sur les résultats des BZD.

Tableau 87. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats des BZD sur cheveux.

	B	Sig.	Exp(B)	Intervalle de confiance 95% pour EXP(B)	
				Inférieur	Supérieur
Fréquence		1,000			
Fréquence (1)	-2,179	1,000	0,113	0,000	.
Fréquence (2)	68,506	0,999	564643236139650 450000000000000 ,000	0,000	.
Age première prise		1,000			
Age première prise (1)	33,212	0,997	265380216222802 ,560	0,000	.
Age première prise (2)	82,843	0,994	951270863904424 800000000000000 000000,000	0,000	.
Date dernière prise		1,000			
Date dernière prise (1)	-124,817	1,000	0,000	0,000	.
Date dernière prise (2)	-276,136	0,996	0,000	0,000	.
Date dernière prise (3)	40,142	1,000	271301128252568 672,000	0,000	.
Couleur (1)	-67,504	0,994	0,000	0,000	.
Cosmétiques (1)	-229,865	0,993	0,000	0,000	.
Longueur	-16,062	0,994	0,000	0,000	.
Bzd (1)	116,693	0,995	4,777E+50	0,000	.

Aucune variable n'a un effet statistiquement significatif sur le résultat des BZD sur cheveux.

II.7.2.3. Tramadol

Le tableau 88 représente les effets des variables sur les résultats du Tramadol.

Tableau 88. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats du Tramadol sur cheveux.

	B	Sig.	Exp(B)	Intervalle de confiance 95% pour EXP(B)	
				Inférieur	Supérieur
Fréquence		1,000			
Fréquence (1)	-42,436	0,998	0,000	0,000	.
Fréquence (2)	-21,666	0,999	0,000	0,000	.
Age première prise		0,086			
Age première prise (1)	1,468	0,296	4,342	0,277	68,069
Age première prise (2)	2,958	0,044	19,259	1,086	341,559
Date dernière prise		0,748			
Date dernière prise (1)	1,911	0,179	6,759	0,416	109,793
Date dernière prise (2)	-21,665	0,999	0,000	0,000	.
Date dernière prise (3)	0,960	0,607	2,613	0,067	101,198
Date dernière prise (4)	-18,983	1,000	0,000	0,000	.
Couleur (1)	1,039	0,250	2,826	0,481	16,595
Cosmétiques (1)	-3,055	0,041	0,047	0,003	0,882
Longueur	-0,461	0,036	0,631	0,410	0,971
Tramadol (1)	0,805	0,318	2,236	0,460	10,868
Constante	23,110	0,999	1087921344 4,197		

Les variables indépendantes ayant un effet significatif sur les résultats du Tramadol capillaire sont :

Un âge de première prise supérieur à 18ans avec une valeur de $p=0,04$ et un intervalle de confiance de [1,086-341,559].

Les traitements cosmétiques avec une valeur de $p=0,04$ et un intervalle de confiance de [0,003-0,882].

La longueur des cheveux avec une valeur de $p=0,03$ et un intervalle de confiance de [0,410-0,971].

II.7.2.4. Ecstasy

Le tableau 89 représente les effets des variables sur les résultats de l'Ecstasy.

Tableau 89. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats de l'Ecstasy sur cheveux.

	B	Sig.	Exp(B)	Intervalle de confiance 95% pour EXP(B)	
				Inférieur	Supérieur
Age première prise		0,710			
Age première prise (1)	0,875	0,489	2,399	0,202	28,541
Age première prise (2)	0,954	0,445	2,596	0,224	30,058
Date dernière prise		0,159			
Date dernière prise (1)	-4,373	0,016	0,013	0,000	0,447
Date dernière prise (2)	-3,300	0,073	0,037	0,001	1,363
Date dernière prise (3)	-21,684	0,999	0,000	0,000	.
Date dernière prise (4)	18,363	0,999	94442114,6 13	0,000	.
Couleur (1)	-0,367	0,727	0,693	0,089	5,413
Cosmétiques (1)	0,994	0,471	2,703	0,181	40,321
Longueur	-0,028	0,859	0,972	0,709	1,332
Ecstasy (1)	3,471	0,001	32,154	4,047	255,488

Les variables indépendantes ayant un effet significatif sur les résultats d'Ecstasy capillaire sont :

La date de dernière prise de moins de 24h avec une valeur de $p=0,01$ et un intervalle de confiance de [0,000-0,447].

La déclaration positive sur la consommation de l'Ecstasy avec une valeur de $p=0,001$ et un intervalle de confiance de [4,047-255,488].

II.7.2.5. Cocaïne

Le tableau 90 représente les effets des variables sur les résultats de la Cocaïne.

Tableau 90. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats de la cocaïne capillaire.

	B	Sig.	Exp(B)	Intervalle de confiance 95% pour EXP(B)	
				Inférieur	Supérieur
Age première prise		1,000			
Age première prise (1)	22,572	0,999	6354256170,395	0,000	.
Age première prise (2)	88,928	0,995	4,176E+38	0,000	.
Date dernière prise		1,000			
Date dernière prise (1)	-26,378	0,999	0,000	0,000	.
Date dernière prise (2)	64,513	0,997	1041565420229207800 000000000,000	0,000	.
Date dernière prise (3)	2,585	1,000	13,269	0,000	.
Date dernière prise (4)	-20,931	1,000	0,000	0,000	.
Couleur (1)	-24,094	0,999	0,000	0,000	.
Cosmétiques (1)	60,333	0,996	1593762089759503000 00000000,000	0,000	.
Longueur	29,293	0,989	5268990654242,340	0,000	.
Cocaïne (1)	-151,388	0,989	0,000	0,000	.

Aucune variable n'a un effet statistiquement significatif sur les résultats du dépistage de cocaïne sur cheveux.

II.7.2.6. Tabac

A. Nicotine

Le tableau 91 représente les effets des variables sur les résultats de la Nicotine.

Tableau 91. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats de la nicotine sur cheveux.

	B	Sig.	Exp(B)	Intervalle de confiance 95% pour EXP(B)	
				Inférieur	Supérieur
Couleur (1)	0,553	0,409	1,738	0,468	6,450
Cosmétiques (1)	-1,236	0,145	0,291	0,055	1,534
Longueur	-0,281	0,050	0,755	0,570	1,000
Tabac (1)	0,876	0,139	2,401	0,752	7,673

La longueur des cheveux a un effet à la limite de la non significativité avec une valeur de $p=0,05$ et un intervalle de confiance de [0,570-1,000].

B. Cotinine

Le tableau 92 représente les effets des variables sur les résultats de la Cotinine.

Tableau 92. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats de la Cotinine sur cheveux.

	B	Sig.	Exp(B)	Intervalle de confiance 95% pour EXP(B)	
				Inférieur	Supérieur
Couleur (1)	0,782	0,199	2,187	0,663	7,212
Cosmétiques (1)	2,155	0,031	8,625	1,212	61,363
Longueur	0,100	0,267	1,105	0,926	1,318
Tabac (1)	-0,144	0,814	0,866	0,260	2,886

Les traitements cosmétiques ont un effet statistiquement significatif sur les résultats de la Cotinine sur cheveux avec une valeur de $p=0,03$ et un intervalle de confiance de [1,212-61,363].

II.7.2.7. Morphine

Le tableau 93 représente les effets des variables sur les résultats de la Morphine.

Tableau 93. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats de la Morphine capillaires.

	B	Sig.	Exp(B)	Intervalle de confiance 95% pour EXP(B)	
				Inférieur	Supérieur
Couleur (1)	-2,373	0,048	0,093	0,009	0,979
Cosmétiques (1)	-18,637	0,999	0,000	0,000	.
Longueur	0,101	0,604	1,106	0,755	1,620
Morphine	-17,344	0,999	0,000	0,000	.

La couleur des cheveux a un effet statistiquement significatif sur les résultats d'analyse de la morphine su cheveux avec une valeur de $p=0,04$ et un intervalle de confiance de [0,009-0,979].

II.7.2.8. Cannabis

A.THC

Le tableau 94 représente les effets des variables sur les résultats du THC.

Tableau 94. Effets des variables (données du questionnaire) sur les résultats du THC capillaire.

	B	Sig.	Exp(B)	Intervalle de confiance 95% pour EXP(B)	
				Inférieur	Supérieur
Fréquence		1,000			
Fréquence (1)	1,132	1,000	3,102	0,000	.
Fréquence (2)	-16,567	0,999	0,000	0,000	.
Age première prise		0,412			
Age première prise (1)	-1,412	0,374	0,244	0,011	5,475
Age première prise (2)	-2,421	0,196	0,089	0,002	3,479
Date dernière prise		1,000			
Date dernière prise (1)	20,279	0,999	641360539,846	0,000	.
Date dernière prise (2)	19,409	0,999	268693512,391	0,000	.
Date dernière prise (3)	19,297	0,999	240242755,288	0,000	.
Date dernière prise (4)	16,579	1,000	15852692,001	0,000	.
Date dernière prise (5)	19,824	0,999	406808701,098	0,000	.
Couleur (1)	-2,680	0,006	0,069	0,010	0,467
Cosmétiques (1)	1,901	0,226	6,690	0,309	144,874
Longueur	0,093	0,570	1,097	0,797	1,510
Cannabis (1)	0,194	0,861	1,214	0,138	10,670

La couleur des cheveux à un effet statistiquement significatif sur le résultat du THC avec une valeur de $p=0,006$ et un intervalle de confiance de $[0,010-0,467]$.

B.THC-COOH

Le tableau 95 représente les effets des variables sur les résultats du THC-COOH.

Tableau 95. Effets des variables (données du questionnaire) sur le THC-COOH capillaire.

	B	Sig.	Exp(B)	Intervalle de confiance 95% pour EXP(B)	
				Inférieur	Supérieur
Fréquence		0,665			
Fréquence (1)	-22,156	0,999	0,000	0,000	.
Fréquence (2)	-21,223	0,999	0,000	0,000	.
Age première prise		0,958			
Age première prise (1)	-0,026	0,972	0,975	0,236	4,029
Age première prise (2)	-0,200	0,797	0,819	0,179	3,755
Date dernière prise		0,964			
Date dernière prise (1)	-0,273	0,768	0,761	0,124	4,664
Date dernière prise (2)	-0,882	0,379	0,414	0,058	2,949
Date dernière prise (3)	0,472	0,724	1,604	0,117	21,957
Date dernière prise (4)	21,278	1,000	1742333203,64 3	0,000	.
Date dernière prise (5)	19,981	0,999	475933689,905	0,000	.
Couleur (1)	-0,080	0,895	0,923	0,279	3,048
Cosmétiques (1)	-1,259	0,134	0,284	0,055	1,472
Longueur	0,071	0,426	1,073	0,902	1,277
Cannabis (1)	1,503	0,061	4,493	0,930	21,702

L'effet de la déclaration positive de la consommation du Cannabis sur le résultat est à la limite de la non significativité avec une valeur de $p=0,06$ et un intervalle de confiance de [0,930-21,702].

II.8. Résultats d'analyse et troubles psychiatriques

Le croisement entre les résultats urinaires de dépistage de drogues et les troubles psychiatriques a révélé :

II.8.1 Au niveau urinaire

- Une association statistiquement significative entre le Cannabis et les troubles anxieux avec une valeur de $p=0,01$, en appliquant le test χ^2 .
- Une association statistiquement significative entre la Prégabaline et les troubles psychotiques brefs avec une valeur de $p=0,03$, en appliquant le test Exact de Fisher.

II.8.2 Au niveau des cheveux

- Une association statistiquement significative entre la Prégabaline et la schizophrénie avec une valeur de $p=0,002$, en appliquant le test Exact de Fisher.
- Une association statistiquement significative entre la Prégabaline et les troubles psychotiques brefs avec une valeur de $p=0,04$, en appliquant le test Exact de Fisher.
- Une association statistiquement significative entre la Prégabaline et la personnalité antisociale avec une valeur de $p=0,04$, en appliquant le test Exact de Fisher.
- Une association statistiquement significative entre le Tramadol sur cheveux et la schizophrénie avec une valeur de $p=0,002$, en appliquant le test Exact de Fisher.
- Une association statistiquement significative entre la schizophrénie et la Nicotine sur cheveux avec une valeur de $p=0,002$, en appliquant le test Exact de Fisher.

CHAPITRE III

DISCUSSION

III.1. Étude épidémiologique

Tracer le profil des consommateurs de drogues représente un de nos objectifs, dont l'intérêt majeur réside dans la compréhension des tranches de la population les plus touchées et de comprendre les facteurs de risque.

Pour cela, nous avons réalisé une étude transversale descriptive sur des patients consommateurs de drogues consultant dans le centre de soins intermédiaires en addictologie et l'EHS de psychiatrie-Constantine-Algérie durant la période de janvier 2021 au janvier 2022.

III.1.1. Critères sociodémographiques

L'étude des critères sociodémographiques comme l'âge, le sexe et le niveau d'instruction permet d'adapter les soins et la prise en charge, ainsi d'installer des campagnes de sensibilisation visant les tranches les plus touchées.

III.1.1.1. Sexe

Selon les résultats de notre étude, la majorité des consommateurs sont de sexe masculin (97%), alors que les femmes ne représentent que 3%, ce qui dit que les femmes sont moins touchées par la consommation de drogues que les hommes.

Dans le bilan annuel 2022 de l'office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie les femmes représentent une minorité (16,96%) [3].

Une étude réalisée par Chaouali N et al (2021) en Tunisie ; un pays de tradition arabo musulmane comme le nôtre sur un échantillon de 11170 sujets arrêtés pour la consommation de drogues dans la période allant de janvier 2016 jusqu'à décembre 2018, le pourcentage de femmes consommatrices était de 2,6% seulement [240].

Dans un autre pays de l'Afrique ; Côte d'Ivoire, l'étude de Coulibaly O et Agnicho C (2020) en 2016 auprès de 284 patients de deux sexes a trouvé un pourcentage de 13,38% de femme consommatrice de drogues [241].

Selon l'enquête ESCAPAD réalisée en France en 2022 sur 23701 jeunes de 17ans, les pourcentages de consommation dans les deux sexes sont très proches avec un sexe-ratio proche de 1, 31,7% de sexe masculin ont expérimenté le cannabis contre 28% de sexe féminin, pour les autres drogues illicites 4,4% de sexe masculin ont expérimenté une drogue contre 3,4% de sexe féminin [242].

Nous constatons donc que le pourcentage de femme est toujours inférieur à celui des hommes, mais cela varie d'un pays à l'autre et d'un continent à l'autre, selon le rapport

mondial sur les drogues 2022 ; au niveau de l'Afrique et l'Asie le pourcentage de femmes qui consomment les drogues n'excède pas les 12%, il peut atteindre 42% au niveau de l'Amérique du Nord, une différence qui peut être expliquée par les différences culturelles. Ce pourcentage dépend également de la nature de drogue, les femmes ont tendance à consommer plus des médicaments psychotropes que des drogues comme les opiacés, Cocaïne et Cannabis [2].

Des études in vivo ont apporté des données sur les mécanismes pouvant expliquer ces résultats [243-245], la différence de consommation entre femme et homme peut être attribuée à des différences génétiques (gènes portés sur le chromosome Y), à une différence dans le développement du cerveau entre femme et homme, ou bien à une différence en hormones qui influencent le nombre et l'activité des récepteurs dopaminergiques (principalement l'œstradiol).

Cependant ce pourcentage de 3% ne reflètent pas en réalité le taux de femmes qui consomment les drogues mais plutôt les femmes ayant accès aux services de soins, selon les études de l'Irefrea (institut de recherche européen sur les facteurs de risque dans l'enfance et l'adolescence) effectuées de 1996 à 2003 dans six pays européens (Autriche, France, Allemagne, Italie, Portugal et Espagne) sur les spécificités de la toxicomanie féminine, un problème du faible accès aux services socio-sanitaires pour les femmes ayant des problèmes liés à l'abus de drogues a été signalé, ceci est lié à la stigmatisation, du rejet social, le blâme de l'entourage familial, les sentiments de peur, de honte et de culpabilité [246].

III.1.1.2. Âge

L'âge à la consultation est en moyenne 26 ± 7 ans, nous avons un pourcentage de 48,3% de la tranche d'âge de 19 à 25ans et 30,5% de la tranche d'âge de 26 à 35ans, il est supérieur à 18ans dans 88% des cas.

Selon le bilan annuel 2022 de l'office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie, la tranche d'âge de 26 à 35ans représente la majorité avec un pourcentage de 46,77% [3].

L'étude de Chaouali N et al (2021) en Tunisie a trouvé une moyenne d'âge de 29 ± 7 ans proche de la nôtre [240].

L'âge de la première consommation est de 10 à 18 ans pour 66,1% des sujets, la majorité ont commencé la consommation à l'adolescence, cela peut être expliqué par le fait que les adolescents ont plus de curiosité pour expérimenter les drogues, la curiosité représente le motif le plus cité chez les sujets ayant commencé la consommation à l'adolescence, la

relation entre la curiosité et l'âge de première consommation est statistiquement hautement significative avec une valeur de $p < 0,01$.

L'adolescence représente une période particulièrement critique du développement neuropsychologique, au cours de laquelle la consommation de drogues est susceptible d'être à l'origine de troubles graves et en particulier d'addiction ; à l'adolescence, le cerveau est plus sensible aux effets de substances que celui de l'adulte, ceci est expliqué par la maturité précoce des circuits sous corticaux de la récompense, de la motivation et de la réactivité émotionnelle et d'une maturation tardive des circuits responsables du contrôle inhibiteur [247].

Selon les données épidémiologiques l'enquête nationale en Collège et en Lycée chez les Adolescents sur la Santé et les Substances (EnCLASS) réalisée par les équipes de recherche de *Health Behaviour in School-aged children (HBSC)* et *European School Project on Alcohol and other Drugs (ESPAD)* au premier trimestre 2021 en France sur 1 972 élèves du secondaire. L'enquête a permis d'interroger les adolescents sur les initiations au tabac, à l'Alcool et au Cannabis et les alcoolisations ponctuelles importantes, l'usage problématique de Cannabis, les modes d'acquisition du tabac et de l'Alcool et l'initiation au protoxyde d'azote. 64,1% des élèves avaient déjà bu de l'alcool au cours de leur vie, L'expérimentation de cigarettes a touché 29,1% des adolescents, 34,2% ont expérimenté la cigarette électronique, 9,1% ont expérimenté le Cannabis, 5,5% ont déjà expérimenté le Protoxyde d'azote [248].

Selon le rapport mondial sur les drogues 2018, les enquêtes sur la consommation de drogues au sein de la population générale montrent que l'ampleur de cette consommation demeure plus importante chez les jeunes que chez les personnes plus âgées, avec toutefois des exceptions liées à l'usage traditionnel de drogues telles que l'opium ou le khat.

Selon la plupart des études, la période comprise entre le début (de 12 à 14ans) et la fin (de 15 à 17ans) de l'adolescence est celle d'un risque important d'initiation à l'usage de substances et cet usage est susceptible d'être au plus haut chez les 18-25ans [249].

Selon le rapport mondial 2022, l'adolescence (12 à 17ans) présente une période à risque critique pour l'initiation à la consommation de substances, même si les niveaux les plus élevés de consommation de drogues sont observés à des âges plus avancés. Selon les données de différentes enquêtes en plusieurs pays la prévalence de consommation de Cannabis chez les adolescents de 15 à 16ans est supérieure à celle de la population de 15 à 65ans [2].

L'âge de l'adolescence est souvent l'âge de l'expérimentation et d'entrée vers un usage régulier de drogues, selon l'enquête américaine du *Substance Abuse and Mental Health Services Administration* (SAMHSA), Gfroerer et al (2002) ont montré que 62% des adultes de plus de 25ans qui avaient été initiés au cannabis avant l'âge de 15ans disent avoir consommé de la cocaïne au cours de leur vie, 9% de l'héroïne et 54% prendre fréquemment des médicaments psychotropes [250].

III.1.1.3. Niveau d'instruction

La répartition des consommateurs selon le niveau d'instruction montre que 51,3% (représentant la majorité) ont un niveau moyen, suivis de 26,1% avec un niveau secondaire. Nos résultats concordent avec ceux de l'étude réalisée par Sobhi K (2018) sur des jeunes Algériens, parmi les consommateurs de drogues consultants en psychiatrie, un pourcentage de 55% qui ont un niveau moyen et 19% ont un niveau secondaire [232].

Une étude réalisée par Traoré AA au Mali (2022) basée sur une enquête au sein d'un service de psychiatrie sur 161 sujets, le niveau d'éducation des personnes faisant usage de drogues consultant était un niveau primaire dans 40,99% des cas [251].

Une autre étude réalisée en 2018 par Goumbri P et al à Burkina Faso sur 103 patients consultant au niveau de service de psychiatrie a révélé un pourcentage de 36,9% de sujets avec un niveau d'étude secondaire et 15,53% avec un niveau primaire [252].

Les résultats de l'enquête Track auprès des utilisateurs de drogues injectables au Canada, phase 4, de 2017 à 2019 indiquent que la majorité des consommateurs soit 48% ont un niveau égal ou inférieur au secondaire [253].

La consommation de drogues est plus répandue chez les patients avec un niveau d'étude faible. La question qui se pose dans ce cas : est-ce que la consommation des drogues est à l'origine de l'échec ou bien, c'est le décrochage scolaire qui est la cause de la prise de drogue ?

Plusieurs études ont traité cette problématique, pour comprendre les facteurs de risque et installer les mesures de prévention, certains auteurs ont traité l'échec scolaire et le faible attachement à l'école comme un facteur de risque [251], d'autres ont trouvé que la consommation de drogues augmente la probabilité d'abandonner l'école [252], mais autant le décrochage que l'usage de substances psychoactives semblent représenter des éléments d'un ensemble de comportements problématiques chez le jeune qui éprouve des difficultés scolaires.

III.1.1.4. Situation familiale

La majorité des consommateurs de l'étude soit 88% sont des célibataires.

Selon le bilan annuel, 2022 de l'office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie, le pourcentage de célibataires représente la majorité avec un pourcentage de 60,95% [3].

Également dans l'étude de Sobhi K en 2018 en Algérie les célibataires représentent la majorité des consommateurs de la population psychiatrique avec un pourcentage de 66% [232].

Une étude réalisée en 2016 par Sellami R et al en Tunisie sur des patients consultants au niveau d'un centre de traitement des addictions a trouvé une prédominance des célibataires avec un pourcentage 65,9% [256].

Chaouali N et al a trouvé une prédominance de célibataires avec un pourcentage de 91,3% [240].

L'association entre la situation familiale et la consommation de drogues n'a été significative que pour le Tramadol avec une valeur de $p=0,003$.

Une étude réalisée en Luxembourg en 2011 sur des salariés de 18 à 39ans a trouvé une relation significative entre la consommation de drogues et la situation familiale [257].

Avoir un partenaire ne consommant pas les drogues est considéré comme un facteur de protection [258].

III.1.1.5. Travail et toxicomanie

52 % des consommateurs de l'échantillon possèdent un travail contre 42% qui n'ont pas d'emploi, les deux proportions sont proches et aucune différence significative entre la possession d'un emploi et la consommation de drogues n'a été constatée.

Ce résultat concorde avec celui du bilan annuel 2022 de l'office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie avec 44,5 % sans emploi [3].

Chaouali N et al a trouvé que la majorité des consommateurs sont des travailleurs avec un pourcentage de 79% [240].

Un pourcentage de 52% de patients faisant usage de drogues avec une profession peut s'avérer comme une problématique, la consommation de drogues peut avoir un impact sur la qualité du travail, entraîner des erreurs et des fautes professionnelles [259, 260], pour cela, il faut installer des mesures de prévention par un dépistage de drogues en milieu professionnel.

Krippeler S et Kittel F ont réalisé une enquête en 2011 pour évaluer la prévalence d'utilisation de substances psychoactives en milieu professionnel en Luxembourg et sa relation avec le poste de sécurité et le stress, ils ont trouvé que 8,4 % des travailleurs consomment des drogues [257].

III.1.1.6. Activité sportive

23% des sujets de l'échantillon exercent une activité sportive.

Selon l'ESCAPAD 2000 ; enquête réalisée par l'observatoire français sur les drogues et les tendances addictives sur un échantillon de 8414, l'activité sportive est associée à une diminution de la consommation de Tabac et du Cannabis, selon le baromètre santé 2000 de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) réalisé en France sur 12234 individus, les signes de dépendance au Tabac et à l'Alcool diminuent avec l'exercice du sport [261].

En se basant sur les données de l'enquête ESPAD 99, la pratique sportive modérée (1-8h par semaine) est un facteur de protection pour la consommation régulière de Tabac (odds ratio (OR) = 0,54 chez les garçons et OR = 0,60 chez les filles) et pour la consommation régulière de Cannabis chez les garçons (OR = 0,64). La pratique sportive intense (> 8 h par semaine) est un facteur de risque pour la consommation de drogues illicites autres que le cannabis (OR = 2,74) et de somnifères/anxiolytiques (OR = 1,82) chez les filles uniquement. Mais, plus que la durée de pratique sportive, c'est le niveau de compétition qui constitue le principal facteur de risque de consommation régulière, parmi les garçons comme parmi les filles [262]. Le lien entre la consommation de substance et la pratique du sport a été étudié dans plusieurs contextes et on peut conclure que la pratique du sport modérée est un facteur de protection contre la consommation de drogue, tandis que les sports de compétition peuvent être considérés comme des facteurs de risque, le stress engendré de ce type de sport peut être une des causes [263].

III.1.2. Répartition des cas selon les déclarations sur les drogues consommées

Même si la validité de la déclaration de la consommation de drogues par le répondant est souvent remise en question, des comptes-rendus de recherche laissent entendre que les réponses fournies dans le cadre d'enquêtes sont généralement fiables, surtout si les répondants sont assurés de la confidentialité et de l'anonymat du processus ; estiment que le projet de recherche est légitime ; et croient que la déclaration de certains comportements n'entraînera aucune conséquence négative [264-266].

Selon les déclarations, la drogue la plus consommée est représentée par la Prégabaline (82,2%), suivi par le Cannabis (76,3%), le Tramadol (66,1%), les Benzodiazépines (56,8%), MDMA ou Ecstasy (30,5%), la Cocaïne (9,3%), Parkinane ou Trihexyphénidyle chlorhydrate (7,6%), la Morphine (1,7%), 22% des sujets sont également des Alcooliques et 76,3% fument le Tabac.

Selon le bilan annuel 2022 de l'office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie, le Cannabis a été saisi principalement à l'ouest et au sud du pays alors que les médicaments psychotropes sont saisis principalement au niveau du centre et Est du pays [3] ce qui justifie l'utilisation massive de la Prégabaline dans les wilayas de l'Est algérien.

Le détournement d'usage de cette dernière est devenu un problème de santé mondial [267-270].

Selon l'étude de Sobhi K en Algérie en 2018 le Cannabis représente la drogue la plus consommée dans la population psychiatrique avec un pourcentage de 71,7%, les Amphétamines 1,65%, les Opiacés 4,4%, la Prégabaline 3,33% et 41,9% sont également des Alcooliques, 88,5% fument le Tabac [232]. Ces pourcentages sont proches de nos résultats sauf pour la Prégabaline et l'Ecstasy, on peut expliquer cette différence soit par la région du pays qui est différente ou bien l'année de notre étude qui est plus récente surtout que les tendances de consommation de drogues peuvent changer d'une année à l'autre.

Selon les données du baromètre santé, de l'enquête ECSAPAD et de l'enquête EnClass, la consommation d'alcool en France vient au premier rang avec un pourcentage de 64,1% de personnes qui l'ont expérimenté en 2021, suivi par le Tabac avec un pourcentage d'expérimentation de 29,1% et le Cannabis avec un pourcentage de 9,1% parmi des sujets de 11 à 75ans [271].

Selon le rapport mondial sur les drogues et la toxicomanie 2022, la drogue la plus consommée est représentée par le Cannabis (209millions de consommateurs) suivi par les Opiacés et Opioïdes (61millions de consommateurs), Amphétamines (34millions de consommateurs), Cocaïne (21millions de consommateurs) et Ecstasy (20millions de consommateurs) [2].

81% sont des poly consommateurs de drogues, représentant la majorité. Ce mode de consommation peut engendrer de graves conséquences sur la santé des patients faisant usage de drogues et présenter une difficulté pour la prise en charge de ces derniers. L'utilisation simultanée de drogues peut avoir comme motivation l'atténuation des symptômes de sevrage

ou la prolongation d'un état d'euphorie, équilibrage des effets d'une substance par ceux d'une autre, réduction de la consommation globale ou reproduction de l'effet d'une autre substance non-accessible ou plus coûteuse [272].

Notre résultat concorde avec celui de l'étude de Sobhi K en 2018, avec un pourcentage de 85% de poly consommateurs parmi la population psychiatrique [232].

Selon François B et al (2023) 85% des consommateurs réguliers de Cannabis fument le Tabac, la poly consommation concerne 9% de la population générale en France [242].

Selon les résultats d'une enquête sur la population générale France (le baromètre santé 2005) La poly consommation régulière d'Alcool, de Tabac ou de Cannabis concerne 8,3% de la population [273].

Selon le rapport mondial 2022 sur les drogues et la toxicomanie la poly consommation reste difficile à mesurer d'une manière précise, mais les tendances de poly consommation les plus trouvées en Afrique sont la consommation concomitante de Cannabis avec Héroïne ou médicaments Opioïdes, Khat avec Diazépam ou Valium ou avec la Codéine, Héroïne avec des médicaments psychotropes (Flunitrazépam ou Amitriptyline) [2].

III.1.3. Motifs de consommation

Comprendre les causes qui poussent un individu à consommer les drogues et surtout à devenir dépendant permet d'identifier les facteurs de risques et de mieux prévenir la consommation [274].

Selon les résultats de notre enquête, 46% ont consommé les drogues par curiosité d'expérimenter de nouvelles substances, la curiosité se manifeste sur le plan comportemental par une tendance de vivre de nouvelles activités apportant de la joie [266]. 44% des sujets consomment les drogues pour avoir la sensation de plaisir, ceci paraît logique, car on consomme les drogues en cherchant une expérience heureuse et un bonheur immense [275-277]. 39% pour diminuer le stress, il paraît que ce dernier est un facteur de risque pour l'addiction aux drogues, surtout si l'exposition au stress était dans la petite enfance ou une exposition continue et chronique. Le stress est également considéré comme un obstacle au rétablissement des patients faisant usage de drogues, et peut être un déclencheur des rechutes [278-282].

Selon les résultats de l'Enquête Européenne en Ligne sur les Drogues (EWSD) menée par L'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) dans le but d'obtenir des informations sur les motivations et patterns de consommation de différentes drogues

(Cannabis, Cocaïne, Ecstasy, Amphétamine, Méthamphétamine, Héroïne, Nouvelles Substances Psychoactives) en 2022, parmi les consommateurs de Cocaïne ; 86% la consomme pour le plaisir (planer et s'amuser), 21% par curiosité et 16% pour réduire le stress, parmi les consommateurs de Cannabis 86,8% le consomment pour le plaisir, 76,4% pour réduire le stress et 23% par curiosité [283].

L'étude de Parks et Kennedy (2004) sur 50 sujets de 18 à 30 ans sur l'utilisation de drogues par des interviews face à face à New York en 2004, tous les participants (100%) ont rapporté une utilisation pour expérimenter les effets de drogues, et la majorité ont déclaré avoir utilisé les drogues pour se sentir bien (98%) [284].

III.1.4. Fréquence de consommation

La majorité des patients soit 87,5% sont des sur consommateurs de drogues (4 fois ou plus/semaine). Comme notre étude a été déroulée dans la période Covid-19 nous avons cherché les changements de la consommation durant cette période où plusieurs confinements étaient instaurés par les autorités. La majorité (50%) a déclaré avoir augmenté la fréquence de consommation [285].

Nos résultats sont proches de ceux de l'enquête CANNAVID menée par Briand Madrid L et al en ligne en 2020 sur la consommation de Cannabis pendant la pandémie COVID-19 au Canada, sur 4279 répondants 36% ont augmenté la consommation, 29% pas de changement, 28% ont diminué la consommation et 7% l'ont arrêté [286].

Selon le rapport mondial 2022 sur les drogues et la toxicomanie, la pandémie COVID-19 a entraîné une augmentation de la consommation de Cannabis (augmentation de la fréquence et de la quantité consommée), une augmentation de la consommation de l'utilisation non médicale des sédatifs comme les BZD et autres médicaments psychotropes, une diminution de la consommation de la MDMA et une diminution de la consommation des drogues particulièrement parmi les adolescents ce qui coïncide avec les périodes de confinements [2].

III.1.5. Étude de la comorbidité

L'étude de la comorbidité entre la consommation de drogues et les psychoses (particulièrement la schizophrénie) est d'une grande importance, même si les études sont beaucoup plus focalisées sur le lien de causalité et les mécanismes de ce lien, le plus important dans la prise en charge des patients faisant usage de drogues est d'adapter le traitement de la psychose et prendre en compte l'influence des drogues sur ce dernier.

Notre étude est descriptive transversale, donc on ne peut parler de lien de causalité entre la consommation de drogues et les psychoses, mais nous avons étudié la distribution des sujets présentant des troubles psychiatriques ou mentaux entre consommateurs et non consommateurs de chaque drogue et l'association entre eux.

- La différence entre les consommateurs de Cannabis et les non consommateurs est statistiquement significative pour la schizophrénie avec une valeur de $p=0,04$, une association statistiquement hautement significative avec une valeur de $p=0,01$ est trouvée entre les résultats urinaires positifs pour le THC-COOH et les troubles anxieux.

Le lien de causalité entre la consommation de cannabis et la schizophrénie a été établi par des études épidémiologiques, la consommation de cannabis pendant l'enfance et l'adolescence est un fort facteur de risque pour le développement de la schizophrénie [287-292]. Cependant, ces études ont été critiquées de point de vue méthodologique, du coup même si on accepte le fait que la consommation du cannabis comme un facteur de risque, on ne peut que le considérer comme un d'une multitude de composantes très complexe [293]. Une étude réalisée par Dorard G et al en 2018 sur 100 patients consommateurs de drogues traités au niveau d'une unité de traitement des addictions en France et 82 non consommateurs a trouvé que 79% des patients consommateurs de Cannabis présentent une comorbidité, contre seulement 30,5% dans le groupe contrôle, une association était trouvée surtout avec les troubles de l'humeur, les attaques de panique et à l'anxiété généralisée [294].

Une méta-analyse réalisée par Onaemo VN et al en 2021 sur 67 articles publiés a montré que la consommation de Cannabis est fortement liée à la dépression majeure (OR = 3,22), et l'anxiété généralisée (OR=2,99) [295].

- L'association entre la schizophrénie et la consommation de la Prégabaline est statistiquement significative avec une valeur de $p=0,004$, une association statistiquement significative entre les résultats positifs de l'analyse urinaire et capillaire et les troubles psychotiques brefs avec des valeurs de p respectivement $p=0,03$ et $p=0,04$. Une association statistiquement significative entre les résultats positifs de l'analyse urinaire et capillaire et la personnalité antisociale avec des valeurs de p respectivement $p=0,01$ et $p=0,04$.

Des cas cliniques publiés décrivent des désordres psychiatriques suite à la consommation de la Prégabaline surtout à des doses de 300mg ou plus : Mousailidis G et al a décrit dans son

article publié en 2020 (Royaume uni) un cas clinique avec des hallucinations visuelles et agitation, Çalışkan AM et al dans son article publié en 2021 (Turquie) un cas clinique avec confusion, désorientation temporelle et spatiale, une altération de l'état de conscience et de graves hallucinations visuelles, Hickey C et Thomas B dans son article publié en 2012 (Canada) un cas clinique avec délire, idées paranoïaques, hallucinations auditives et altération de l'état de conscience, Pedroso JL et al dans son article publié en 2012 (Brésil) un cas clinique avec des hallucinations visuelles, psychose, irritabilité et un syndrome confusionnel aigue temporel et spatial [296-299].

- Beaucoup de troubles psychiatriques sont fréquents chez les consommateurs de benzodiazépines comme drogues d'abus, mais aucune association statistiquement significative n'est trouvée.

L'abus de benzodiazépines atteint des niveaux épidémiques et entraîne de sérieux problèmes, en particulier lorsque ses dernières sont utilisées en association avec des déprimeurs du système nerveux central comme les opioïdes et l'Alcool [300].

Les benzodiazépines peuvent engendrer un effet paradoxal d'anxiété et d'agressivité, particulièrement l'utilisation des BZD chez des malades souffrant de schizophrénie peut engendrer, une augmentation de l'agressivité, des symptômes psychotiques, et un risque suicidaire [301].

Selon l'étude de Gage SB et al réalisée en 2012 sur 1063 sujets consommant les BZD en France suivis pendant 15 ans l'utilisation des benzodiazépines est associée à une démence avec un risque relatif de 1,6 et avec les troubles dépressifs avec un risque relatif de 1,62 [302].

- Une association statistiquement significative entre le Tramadol sur cheveux et la schizophrénie avec une valeur de $p=0,002$.

Selon les notifications françaises d'effets indésirables « graves » (EIG) imputées au Tramadol et parvenues aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) ou aux firmes pharmaceutiques entre le 1er août 2010 et le 31 juillet 2011 en France ; la confusion mentale et les hallucinations représentent 96,5% des troubles psychiatriques imputés au Tramadol [303].

- La schizophrénie, le stress post-traumatique, la personnalité limite sont plus fréquents chez les consommateurs d'Alcool, mais la différence est statistiquement non significative.

Dans l'étude NESARC réalisée en France en 2018, 25% des patients alcoolodépendants ont présenté un état de stress post-traumatique, des troubles anxieux généralisés, des attaques de panique et la phobie sociale, 40% ont présenté des troubles de personnalité.

Ces troubles apparaissent généralement à l'âge de l'enfance ou l'adolescence, avant toute consommation d'alcool [304].

- Quelques troubles psychiatriques sont rencontrés chez les consommateurs de l'Ecstasy, mais aucune association statistiquement significative n'est trouvée.

L'ecstasy est une drogue entactogène, facilitant la sociabilisation et le contact avec les autres, justifiant ainsi son utilisation chez la personnalité antisociale.

L'ecstasy (MDMA) peut être impliquée dans l'apparition de plusieurs désordres psychiatriques ; des attaques de panique, des troubles psychotiques et des troubles cognitifs [305].

Selon les résultats d'une enquête sur la consommation de MDMA dans la population homosexuelle masculine française en 2016 par Laurin A et Marinescu M, réalisée sur 108 sujets, les troubles psychiatriques observés sont dominés par des syndromes dépressifs (47,8%), des cas de syndrome anxieux (19,6%) et des attaques de panique dans 8,7% [306].

- Plusieurs troubles psychiatriques sont rencontrés chez les fumeurs, mais l'association n'est statistiquement significative que pour la schizophrénie et la Nicotine sur cheveux avec une valeur de $p=0,002$.

Selon l'enquête réalisée par Lasser K et al en 2000 au Royaume-Uni, avec 4411 répondants, 54% de fumeurs présentent une phobie sociale, 61% des troubles de panique, 45% stress post-traumatique, 46% anxiété généralisée [307].

III.2. Optimisation et validation des techniques

Un des objectifs du travail était l'optimisation et la validation de technique de dépistage de drogues sur urine et cheveux. Pour la validation, nous avons suivi les directives de l'ICH.

III.2.1. Optimisation et validation de dépistage du cannabis urinaire par CPG-SM

Nous avons optimisé la méthode CPG-SM avec une bonne séparation des pics du THC, THC-COOH, THC-OH, CBD et CBN, mais l'interprétation des résultats de la recherche du cannabis urinaire était en fonction de la présence ou l'absence du THC-COOH.

Nous avons utilisé l'extraction liquide-liquide double qui a donné des rendements d'extraction acceptables pour le THC-COOH, THC-OH et le THC sont les suivants : $R_{\text{THC-COOH}} = 99,90\%$, $R_{\text{THC-OH}} = 54,53\%$, $R_{\text{THC}} = 86,33\%$.

Pour l'hydrolyse des métabolites conjugués nous avons utilisé l'hydrolyse alcaline.

Aizpurua-Olaizola O (2017) a comparé la méthode d'hydrolyse alcaline et enzymatique pour le THC et le THC-COOH et il a trouvé que l'hydrolyse alcaline est meilleure par rapport à l'hydrolyse enzymatique pour le THC-COOH [308].

Pour l'optimisation de la dérivation nous avons utilisé le plan d'expérience complet à deux facteurs ; le premier est représenté par le volume du réactif de dérivation et le deuxième est représenté par la durée nécessaire à cette réaction.

La première étape était un criblage des deux facteurs et leur effet sur la réponse, nous avons trouvé que la variation de durée entre 10 et 20min n'a aucun effet sur les réponses (la réponse est mesurée par la surface du pic), par contre l'effet du volume est important et la surface du pic est proportionnel au volume du réactif de dérivation ; plus on augmente le volume du réactif de dérivation plus la réponse augmente.

Les diagrammes de Pareto montrent que l'effet du volume sur la réponse est significatif.

Dans ce cas, on peut conclure que la réaction de dérivation nécessite une durée bien déterminée au-delà de cette durée le facteur temps n'influencera plus, et le facteur clé est le volume du réactif de dérivation.

La deuxième étape est la validation du modèle linéaire de l'optimisation, le modèle est représenté par une équation linéaire qui permet de prédire les réponses en fonction des deux facteurs, le modèle obtenu est linéaire et validé ($p < 0,05$), avec un coefficient de détermination supérieur à 99%.

L'étape finale est l'optimisation des réponses, l'optimum est obtenu pour un volume de dérivation de 50 μ l et une durée de 15min à 70°C.

Sobhi K (2018) a optimisé une méthode d'analyse du THC-COOH, en utilisant pour la réaction de dérivation le même réactif (BSTFA-TMCS) pour un volume de 100 μ l et une

durée de 10min à une Température de 70°C, le temps de réaction est plus réduit par rapport à la nôtre, mais en utilisant un volume de réactif plus important (le double) [232].

Notre méthode est spécifique (aucun pic n'est présent au niveau du temps de rétention du THC-COOH) et suffisamment sensible avec une limite de détection de 1ng/ml. Comparable à la méthode de Sobhi K avec une limite de détection de 3,33ng/ml [247]. Kemp PM et al ont développé une méthode d'analyse des cannabinoïdes au niveau des urines avec des limites de détection allant de 0,5 à 1,5ng/ml [309].

Les pics sont bien séparés avec des temps de rétention pour le THC-COOH 14,25min, THC-OH 13,30min, THC 11,86min, CBN 12,40min, CBD 11,11min.

Sobhi K a optimisé sa méthode avec un temps de rétention pour le THC-COOH de 6,32min, notre méthode est plus longue, mais elle permet d'analyser cinq cannabinoïdes avec une bonne séparation.

L'étude de la fidélité et de la justesse ont donnée des résultats satisfaisant avec un biais relatif de 0,5% et un RSD de 1,35%. Sobhi K a validé une méthode de dosage du THC-COOH avec un biais relatif de 1,05 à 6,88% et un coefficient de variation de fidélité intermédiaire inférieure à 11%.

III.2.2. Optimisation et validation de dépistage du Tramadol urinaire par CPG-SM

L'optimisation de la méthode CPG-SM a été faite en utilisant le plan d'expérience complet avec deux facteurs ; la température d'injection et la vitesse d'augmentation de la température du four.

Dans l'étape de criblage, les résultats montrent que la température d'injection a un effet important ; inversement proportionnel sur la réponse, par contre l'effet de la vitesse d'augmentation de la température du four est minime en le comparant avec le précédent et il est toujours inversement proportionnel à la réponse.

Selon le diagramme de Pareto seul l'effet de la température d'injection sur la réponse (surface du pic) est significatif.

Le modèle linéaire est validé avec un $P < 0,05$ et coefficient de détermination de 92,29%.

L'optimum est obtenu pour une température d'injection de 220°C et une vitesse d'augmentation de la température de 10°C/min, le temps de rétention est de 11,82min pour le Tramadol (ions majoritaires : 58, 263, 45) et de 10min pour l'Ibuprofène (étalon interne). Ylimaz B et Fuat Erdem A (2015) ont développé une méthode d'analyse du Tramadol par CPG-SM, avec une température d'injection de 250°C et un programme de température du

four comme suit : la température initiale à 70°C (1min) augmente avec une vitesse de 35°C/min jusqu'à 250°C (1min), augmente avec une vitesse de 20°C/min jusqu'à 290°C (1min), le temps de rétention trouvé pour le Tramadol (ions majoritaires :58,263,45) est de 6,2min [310].

L'optimisation de l'extraction liquide-liquide a été faite en utilisant le plan d'expérience complet avec deux facteurs ; le volume du solvant et la durée d'extraction.

Les effets des deux facteurs (volume du solvant et durée d'extraction) sont inversement proportionnels sur la réponse.

Selon le diagramme de Pareto, les deux facteurs n'ont pas un effet significatif sur la réponse. Le modèle linéaire est validé avec une valeur de $p < 0,05$ et coefficient de détermination de 94,72%.

L'optimum est obtenu pour un volume de 7,5 ml et une durée de 20min (le point central). Les rendements d'extraction pour les concentrations 250ng/ml, 500ng/ml et 1000ng/ml sont respectivement de $R_{250\text{ng/ml}}=83,85\%$, $R_{500\text{ng/ml}}=99,12\%$, $R_{1000\text{ng/ml}}=99,55\%$.

Ylimaz B et Fuat Erdem A ont utilisé 4ml du mélange acétate d'éthyle et éther di éthylique, le rendement d'extraction trouvé et de 97% pour une concentration de 200ng/ml.

La méthode est spécifique (aucun pic au niveau du temps de rétention du Tramadol), avec une limite de détection de 50ng/ml. L'étude de la fidélité et de la justesse ont donnée des résultats satisfaisant avec un biais relatif de 0,33% et un RSD de 1,82%.

Ylimaz B et Fuat Erdem A ont pu atteindre une limite de détection de 3ng/ml. Le RSD est $\leq 4,93\%$, le biais relatif est $\leq 5,89\%$ [310].

III.2.3. Optimisation et validation de dépistage des Benzodiazépines urinaires par CPG-SM

Nous avons optimisé la méthode CPG-SM d'une façon à pouvoir identifier les 4 molécules de benzodiazépines, les pics sont bien séparés.

Diazépam (ions majoritaires : 256, 283, 221) avec un temps de rétention de 12,62min, Clorazépate (ions majoritaires : 327,383, 369) avec un temps de rétention de 12,81min, Bromazépam (ions majoritaires : 374, 346, 73) avec un temps de rétention de 13,97min, Prazépam (91, 269, 295), avec un temps de rétention de 14,36min.

Sobhi K (2018) a développé une méthode d'analyse des BZD par CPG-SM, le temps de rétention du Diazépam (ions majoritaires : 256, 283) est de 11,7min, de Bromazépam (ions

majoritaires : 374, 346) est de 12,6. Les temps de rétention trouvés sont proches de nos résultats [232].

Nous avons optimisé la dérivation avec le MTBSTFA-1% TBDMCS, nous avons utilisé pour cela le plan d'expérience complet à deux facteurs ; la température influence la réponse (surface du pic) d'une façon inversement proportionnelle, alors que le volume du réactif de dérivation influence la réponse d'une façon proportionnelle.

Selon le diagramme de Pareto seul l'effet du volume de dérivation est significatif.

Le modèle linéaire est validé uniquement pour la clorazébate (valeur de $p < 0,05$).

L'optimum est obtenu pour un volume de 80 μ L et une température de 70°C pendant 30min. La méthode d'extraction (en phase solide) est optimisée pour bien extraire les BZD, les rendements d'extraction calculés pour le Diazépam, la Clorazébate, le Bromazépam et le Prazépam pour une concentration de 100ng/ml ont donné les résultats suivants : $R_{\text{diazépam}} = 86,16\%$, $R_{\text{clorazébate}} = 90,23\%$, $R_{\text{bromazépam}} = 97,56\%$, $R_{\text{prazépam}} = 90,34\%$. La limite de détection est de 10ng/ml ; à cette concentration, les 4 BZD présentent un rapport signal/bruit de fond supérieur ou égal à 3, ses molécules possèdent des structures chimiques proches avec un noyau tricyclique donnant un facteur de réponse très proche.

Sobhi K a utilisé dans sa méthode le 100 μ l d'ACN-MTBSTFA (80 :20) à 80°C pendant 30min. La limite de détection est de 3,64ng/ml pour le Bromazépam, 9,43ng/ml pour le Diazépam et de 17,37ng/ml pour le Prazépam.

L'étude de la fidélité et de la justesse ont donnée des résultats satisfaisant avec un biais relatif de -0,04% pour le Diazépam, 0,28% pour la Clorazébate, -0,08% pour le Prazépam et 0,04% pour le Bromazépam et un RSD de 1,1% pour le Diazépam, 0,76% pour la Clorazébate, 1,95% pour le Prazépam et 0,68% pour le Bromazépam.

III.2.4. Optimisation et validation de la méthode du dosage de la Prégabaline sur cheveux par UPLC-SM-SM

La méthode est optimisée d'une façon d'obtenir un pic bien identifié de la Prégabaline.

La méthode d'extraction consiste à l'utilisation de l'acétonitrile comme solvant d'extraction et le bain à ultrason (pour libérer la Prégabaline du cheveu). C'est la même méthode utilisée par Kintz P (2018) [237], Pauly C (2013) a aussi utilisé le bain à ultrason, mais avec le méthanol comme solvant d'extraction [236].

Il semble que l'acétonitrile soit le meilleur solvant pour la Prégabaline [237], cette dernière est très difficilement extractible, à cause, de sa très faible solubilité dans les solvants organiques.

Les ions majoritaires utilisés pour l'identification de la Prégabaline sont : 160 (55, 142, 97), le temps de rétention est de 2min.

Kintz a utilisé les ions majoritaires : 159,98 > 96,95 et 159,98 > 82,91.

Pauly a utilisé les ions majoritaires : 160 (124, 97, 83, 55),

Notre méthode est spécifique (absence de pic au niveau du temps de rétention de la Prégabaline) et très sensible avec une limite de détection de 10pg/mg et une limite de quantification de 20pg/mg. Kintz a trouvé une LQ de 10pg/mg, Pauly une LQ de 2,5pg/mg. La courbe d'étalonnage est linéaire avec un coefficient de détermination de 0,996.

Les critères de fidélité, de justesse et d'exactitude sont satisfaisants avec un taux de recouvrement moyen de 101% à 104%.

Le domaine de validité de la technique est de 20 à 1000pg/mg.

III.3. Analyse des drogues

L'objectif principal de notre étude est l'évaluation de l'intérêt de l'utilisation des cheveux comme un prélèvement complémentaire avec les urines dans l'analyse toxicologique, pour cela, nous avons analysé les drogues, dans ces deux milieux biologiques par plusieurs techniques immunologiques et chromatographiques, ce qui nous a permis de comparer les résultats des différentes techniques et pour les deux prélèvements.

III.3.1. Cannabis

III.3.1.1. Urine

Le cannabis (THC-COOH) est présent dans 47% des échantillons urinaires, contre 76% de déclarations par les patients sur la consommation du Cannabis.

Selon l'étude réalisée par Bourguin J et al (2009), sur 32 patients faisant usage de drogues suivis dans des centres spécialisés de soins des addictions en analysant les drogues sur les urines par méthodes immunologiques et confirmation des résultats par méthodes chromatographiques, le Cannabis était trouvé dans 34,37% des échantillons urinaires alors qu'il a été déclaré par 46,87% [311].

Selon l'étude de Sobhi K (2018) le THC-COOH est positifs dans 60,2% des échantillons urinaires de la population psychiatrique, alors que les déclarations sur la consommation de Cannabis ont donné un pourcentage de 71,7% [232].

Selon une étude antérieure de notre équipe, le Cannabis (THC-COOH) était présent dans 31% des échantillons urinaires [233].

En utilisant la régression logistique binaire, nous trouvons que les déclarations de consommation de Cannabis ont un effet hautement significatif (valeur de $p= 0,001$) sur la probabilité de trouver un résultat positif, une fiche de renseignement bien documentée sur les habitudes de consommation permet d'orienter l'analyse toxicologique et augmente la chance de trouver des résultats positifs.

Selon les résultats de l'étude de Sobhi K (2018), aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les déclarations et les résultats de dépistage urinaire du THC-COOH [232].

III.3.1.2. Cheveux

Sur cheveux, 9% des échantillons ont donné un résultat positif pour le THC tandis que 34% ont donné un résultat positif pour le THC-COOH, 37% des échantillons de cheveux contiennent le Cannabis (THC ou THC-COOH) ; la présence du THC dans les cheveux peut avoir comme source la consommation du Cannabis comme elle peut être le résultat d'une contamination externe, la présence du THC-COOH est utilisée comme une preuve confirmant la consommation du cannabis [312-314].

La quantification du THC a donné une moyenne de 100pg/mg, un minimum de 30pg/mg et un maximum de 340pg/mg.

La quantification du THC-COOH a donné une moyenne de 0,07pg/mg, un minimum de 0,03pg/mg et un maximum de 1,15pg/mg.

Villamor JL et al (2004) ont analysé les cannabinoïdes sur cheveux par CPG-SM, la quantification du THC a donné des concentrations comprises entre 40pg/mg et un maximum de 290pg/mg, la quantification du THC-COOH a donné des concentrations comprises entre 50pg/mg et 800pg/mg [315].

Han E et al (2011) ont analysé le THC-COOH sur cheveux par CPG-SM-SM, la quantification du THC-COOH a donné une moyenne de 2,96 pg/mg, un minimum de 0,06pg/mg et un maximum de 33,44pg/mg pour les consommateurs de Cannabis avec des résultats urinaires positifs, une moyenne de 1,35pg/mg, un minimum de 0,05pg/mg et un

maximum de 7,24pg/mg pour les consommateurs de cannabis avec des résultats urinaires négatifs [316].

Selon les résultats obtenus, la couleur des cheveux a un effet hautement significatif (0,003) sur le résultat du THC. Les autres variables n'ont pas d'effet significatif.

Selon les résultats de la régression logistique binaire, aucune variable ne possède un effet significatif sur le résultat du THC-COOH.

Il paraît que les cheveux de couleur noire contiennent plus de mélanine et supposant que les drogues sous leurs formes moléculaires se fixent principalement à la mélanine de cheveux, on trouve donc des concentrations plus importantes chez les sujets avec des cheveux noirs, alors que les métabolites acides comme le THC-COOH ont une faible fixation sur la mélanine [317].

III.3.2. Opiacés et opioïdes

Dans cette classe, nous avons analysé principalement le Tramadol, la Morphine, le 6MAM (métabolite de l'Héroïne).

III.3.2.1. Urine

Le Tramadol est présent dans 31% des échantillons urinaires (66,1% de déclarations de consommation, et un seul cas l'utilise comme traitement), la Codéine dans 1%, aucun échantillon n'est positif pour la Morphine (1,7% de déclarations de consommation), l'Héroïne et le 6MAM.

L'usage de la Morphine et l'Héroïne est remplacé par celui des Opioides comme le Tramadol et la Codéine, ceci peut être expliqué par le faible coût et la disponibilité de ces derniers, la problématique de la dépendance aux Opioides a été traitée dans plusieurs études [318-320]. Aucune variable n'a un effet statistiquement significatif sur le résultat du Tramadol, sauf les déclarations positives par les patients faisant usage de drogues qui ont un effet statistiquement significatif avec une valeur de $p=0,004$.

Une fiche de renseignement bien documentée sur la consommation des drogues augmente les chances d'avoir un résultat positif.

III.3.2.2. Cheveux

Sur cheveux, 65% d'échantillons sont positifs pour le Tramadol, 22,2% pour la Codéine et 7,9% pour la Morphine, confirmant que l'usage du Tramadol suivi de celui de la Codéine est nettement supérieur à celui de la Morphine dans notre échantillon.

Olsson MO et al (2017) ont analysé les opioïdes dans 59 prélèvements de cheveux de personnes traités au niveau d'un centre de traitement ambulatoire pour adolescents et jeunes adultes souffrant de troubles liés à l'usage de substances et de consommation problématique de substances à Malmö, en Suède. 31% des échantillons sont positifs pour le Tramadol et 1,69% pour la Codéine [321].

Un âge de première prise de 15 à 18ans augmente la probabilité de trouvé un résultat positif de Tramadol par 19,25 avec une valeur de $p=0,04$ et un intervalle de confiance de [1,08-341,55]. Les patients qui ont commencé l'expérimentation des drogues à un âge d'adolescence sont plus susceptibles de passer à un usage régulier et chronique, c'est donc la consommation chronique et régulière qui augmente la probabilité de trouver un résultat positif.

Les traitements cosmétiques (incluant une étape de décapage) diminuent la probabilité de trouver un résultat positif de 0,047 avec une valeur de $p=0,04$ et un intervalle de confiance de [0,003-0,882].

Les traitements cosmétiques peuvent affecter considérablement les résultats de drogues et ils doivent être documentés [322].

La longueur des cheveux diminue la probabilité de trouver un résultat positif de 0,63 avec une valeur de $p=0,03$ et un intervalle de confiance de [0,41-0,97]. Les cheveux plus longs que 3cm peuvent entraîner un phénomène de dilution de la drogue à analyser [12].

III.3.3. Prégabaline

III.3.3.1. Urine

64% des échantillons urinaires sont positifs pour la Prégabaline (82,2% de déclarations de consommation), l'abus de la Prégabaline a augmenté considérablement ces dernières années [323-325].

En se basant sur les déclarations des patients sur la consommation de drogues ou bien les résultats de l'analyse urinaire, la Prégabaline occupe toujours la première classe dans les drogues consommées.

L'analyse par Grosshans M (2013) de 124 échantillons urinaires des patients dépendant des opiacés a donné 12,1% de résultats positifs pour la Prégabaline, aucun patient ne l'utilise pour son traitement [326].

Une date de dernière prise de 3jours augmente la probabilité de trouver un résultat positif par 6,4 avec une valeur de $p=0,03$ et un intervalle de confiance de [1,11-37,22]. Une date de

dernière prise d'une semaine augmente la probabilité de trouver un résultat positif par 7,4 avec une valeur de $p=0,04$ et un intervalle de confiance de [1,02-53,94].

Le temps de détection de la Prégabaline peut varier de 56h après la prise à 64h après la prise selon la dose [327, 328].

Les déclarations sur la consommation de la Prégabaline augmentent la probabilité de trouver un résultat positif par 14,47 avec une valeur de $p=0,01$ et un intervalle de confiance de [1,84-113,45]. Une fiche bien renseignée sur la consommation de drogues augmente la probabilité de trouver un résultat positif.

III.3.3.2. Cheveux

75,38 % des échantillons de cheveux analysés ont donné des résultats positifs pour la Prégabaline.

Lancia M et al (2020) a analysé 250 prélèvements de cheveux de patients suivis pour le traitement de substitution aux Opiacés en 2020 en Italie, la Prégabaline a été trouvée dans 14% des échantillons [329].

Ianni F et al (2017) ont analysé 280 prélèvements de cheveux (140 de patients traités par la Méthadone et 140 patients des consommateurs occasionnels), ils ont trouvé que 10,7% des échantillons de cheveux de patients sous méthadone et 4,29% d'usagers occasionnels de drogues étaient positifs à la Prégabaline [330].

La quantification de la Prégabaline a une moyenne de 0,05ng/mg, un maximum de 0,38ng/mg et un minimum de 0,02ng/mg.

Kintz P (2018) a trouvé des concentrations de Prégabaline allant de 0,017ng/mg à 1,487ng/mg [237].

La Prégabaline est très faiblement extractible, ceci peut expliquer les faibles concentrations trouvées de l'ordre de pg/mg [331].

La couleur des cheveux influence significativement les résultats de Prégabaline avec une valeur de $p=0,01$, les cheveux noirs sont riches en mélanine, beaucoup de drogues surtout sous leurs formes moléculaires s'accumulent dans la mélanine [317], on peut suggérer que la Prégabaline sous forme moléculaire s'accumule dans la mélanine.

Les déclarations sur la consommation de la Prégabaline influencent significativement la probabilité de trouver un résultat positif une valeur de $p=0,006$.

III.3.4. Benzodiazépines

III.3.4.1. Urine

37% des échantillons urinaires sont positifs pour les BZD, le pourcentage des déclarations de consommation de BZD est de 56,8%, les BZD sont utilisées comme traitement dans 20,2% des cas.

Sobhi K (2018) a trouvé 36,5% de résultats positifs pour les BZD dans la population de psychiatrie [232].

Les BZD, peuvent prescrites par les médecins ou bien utilisées dans le cadre de toxicomanie, généralement avec d'autres drogues (Cannabis, Alcool...) dans un cadre de poly consommation [332, 333].

Consommer les Benzodiazépines avec une fréquence de 1 à 3 fois par semaine, influence les résultats positifs avec une valeur de $p=0,03$.

Une date de dernière prise d'une semaine diminue la probabilité de trouver un résultat positif de 0,01 avec une valeur de $p=0,003$.

Le suivi en addictologie de trois mois ou plus diminue la probabilité d'avoir un résultat positif avec valeur de $p=0,005$ et $p=0,009$.

III.3.4.2. Cheveux

36% des échantillons de cheveux sont positifs pour les BZD.

Le dosage des BZD par UPLC-SM-SM a donné une moyenne de 88,38pg/mg, un minimum de 10pg/mg de cheveux et un maximum de 284pg/mg de cheveux.

Madry MM et al (2020) ont analysé 4630 échantillons de cheveux (cheveux/poils) d'une cohorte hétérogène en Suisse testés pour la présence de 20 métabolites BZD par chromatographie liquide-spectrométrie de masse en tandem, 1726 (37,27%) sont positifs avec des concentrations allant de la limite de quantification jusqu'à 30ng/mg de cheveux [334].

Aucune variable n'a une influence statistiquement significative sur les résultats de BZD.

III.3.5. Amphétamines

III.3.5.1. Urine

8% d'échantillons urinaires sont positifs pour les Amphétamines par WERFEN et 6,5% sont positifs pour le MDMA (Ecstasy) par TOXTYPER, 30,5% de patients ont déclaré la consommation de l'Ecstasy.

Sobhi K (2018) a trouvé 3,9% de résultats positifs pour les Amphétamines parmi la population psychiatriques par immunoanalyse, 100% de ses résultats sont confirmés par CPG-SM [232].

Aucune variable n'a une influence statistiquement significative sur les résultats d'Ecstasy.

III.3.5.2. Cheveux

36,5% des échantillons de cheveux sont positifs pour les Amphétamines (principalement la MDMA ou Ecstasy).

Burgueño MJ et al (Espagne, 2016) ont analysé 2954 échantillons de cheveux collectés au niveau de l'institut de Toxicologie- secteur médico-légal, 12,09% étaient positifs pour la MDMA [335].

Brčić Karačonji I et al (2014) ont analysé des cheveux collectés sur 12 ans (2000-2012), sur 600 échantillons ; 23% sont positif pour les amphétamines, la MDMA est la plus détectée [336].

Une date de dernière prise de 3jours diminue la probabilité de trouver un résultat positif de 0,01 avec une valeur de $p=0,01$.

Les déclarations positives sur la consommation de l'Ecstasy augmentent la probabilité de trouver un résultat positif de 32,15 avec une valeur de $p=0,001$.

III.3.6. Cocaïne

III.3.6.1. Urine

Aucun échantillon urinaire n'est positif pour la Cocaïne (9,3% de déclarations de consommation).

Sobhi K (2018) a trouvé 1,7% de résultats positifs pour la Cocaïne par immunoanalyse, 33,33% parmi eux sont des faux positifs [232].

III.3.6.2. Cheveux

6,3% d'échantillons de cheveux sont positifs pour la Cocaïne.

Les résultats du dosage de la Cocaïne sur cheveux ont donné une moyenne de 0,05ng/mg, un minimum de 0,02ng/mg et un maximum de 1,04ng/mg de cheveux.

Le dosage de la Benzoylécgonine par CPG-SM dans les prélèvements de cheveux a donné une moyenne de 0,37ng/mg, un minimum de 0,02 et un maximum de 0,89ng/mg de cheveux.

Hill V (2005) a dosé la Cocaïne et la Benzoylécgonine sur cheveux, les concentrations de Cocaïne varient de 0,02ng/mg à 20ng/mg [337].

III.3.7 Tabac

III.3.7.1. Urine

Deux marqueurs sont utilisés pour le dépistage du Tabac ; la Nicotine et Cotinine.

Les résultats d'analyse urinaires ont donné 47,7% de résultats positifs pour la Nicotine et 83,2% de résultats positifs pour la Cotinine (métabolite de la Nicotine), 76,3% fument le Tabac.

Sobhi K (2018) a trouvé un pourcentage de 96% de résultats positifs de la Cotinine par CPG-SM [232].

III.3.7.2. Cheveux

58,8% sont positifs pour la Cotinine, et 64,7% pour la Nicotine, on peut dire donc que la Nicotine est plus abondante dans le cheveu que la Cotinine.

Des chercheurs (Gerstenberg, Kintz, Eliopoulos) ont prouvé que la Cotinine peut passer dans les cheveux, mais avec des concentrations beaucoup plus faibles que celles de Nicotine [338].

Inhumai T (2018) a dosé la Nicotine et son métabolite la Cotinine dans les cheveux des personnes fumeurs (passifs et actifs) et des non-fumeurs, la nicotine est présente à des concentrations beaucoup plus élevées que celles de la Cotinine, une bonne corrélation existe entre les deux. Comparativement, aux déclarations, il n'y a pas une grande différence dans les concentrations de la Nicotine et la Cotinine pour les non-fumeurs ou les fumeurs occasionnels, par contre les concentrations de ces dernières sont beaucoup plus élevées chez les fumeurs réguliers [339].

III.3.8. Neuroleptiques

6 neuroleptiques sont trouvés dans les échantillons urinaires et de cheveux analysés par le TOXTYPER (Lévomepromazine, Rispéridone, Loxapine, Olanzapine, Amisulpride, Halopéridol), le Sulpiride et la Chlorpromazine trouvés seulement dans les échantillons de cheveux.

La Lévomépromazine et La Rispéridone sont utilisées dans le traitement des patients.

Aucun des autres neuroleptiques trouvés n'est utilisé comme traitement.

Les neuroleptiques ne sont pas considérés comme des substances susceptibles d'être détournées dans le cadre d'une addiction [340].

III.3.9 Antidépresseurs

Des antidépresseurs sont trouvés dans les échantillons urinaires (l'Amitriptyline, de l'Amoxapine, de la Clomipramine, Paroxétine et Citalopram) et de cheveux (Amitriptyline et Citalopram) par le TOXTYPER.

Leur présence dans les échantillons peut être expliquée par la prescription par les médecins. L'Amitriptyline et la Clomipramine sont citées dans le traitement des patients de l'étude.

Aucun cas dans notre échantillon n'a rapporté une utilisation à des fins toxicomaniaques, mais des cas de détournement d'usage sont toujours possibles [341].

Selon l'étude de Dumonceau RG et al (2022) sur des sujets traités pour leur dépendance aux opiacés de 2011 à 2022 en France, Parmi les 83 040 observations de sujets ≥ 18 ans, 2708 (3,3%) sujets ont déclaré utiliser un antidépresseur en monothérapie. Parmi eux, il y avait 385 (14,2%) abuseurs. La proportion d'abuseurs était la plus élevée pour l'Amitriptyline (n = 31, 25,0 %) [342].

III.3.10 Antiépileptiques

La Carbamazépine et l'Acide valproïque sont utilisées dans le traitement de patients de notre étude.

Ces dernières sont identifiées par analyse urinaire.

Aucun antiépileptique n'est trouvé dans les prélèvements des cheveux.

La carbamazépine peut être prescrite pour traitement d'épilepsie ou comme un stabilisateur de l'humeur, aucun cas n'a reporté un détournement d'usage dans notre échantillon.

Une étude rétrospective réalisée par Xu W et al (2022) a évalué l'abus de la Carbamazépine, l'évolution du traitement et la morbidité associée chez les adolescents chinois en 2018. 35,29% ont éprouvé un sentiment évident d'euphorie suite à la consommation de la Carbamazépine [343].

III.3.11 Hypnotiques

Le Zolpidem hypnotique de la classe des imidazopyridines est trouvé dans un échantillon urinaire et de cheveux, il n'est utilisé dans le traitement d'aucun patient.

Le détournement d'usage des hypnotiques est possible [344].

Licata SC et al (2011), ont recruté des volontaires naïfs pour évaluer les effets subjectifs de doses multiples de zolpidem (0, 5, 10 ou 20mg) administrées dans le cadre d'un plan en double aveugle intra-sujet. Les participants (n = 11) ont répondu à des questionnaires informatisés pour répondre à l'hypothèse selon laquelle une dose supra thérapeutique (20mg)

augmenterait les cotes d'effets subjectifs liés à l'abus, tandis que des doses thérapeutiques plus faibles (5 et 10mg) ne le feraient pas. Bien que les participants aient évalué certains effets comme négatifs à 10 et 20mg, la dose la plus élevée a engendré des effets de type abus principalement positifs tels qu'une sensation de bien-être et plaisir [345].

III.3.12 Antihistaminiques

L'analyse des échantillons urinaires et de cheveux a révélé 5 antihistaminiques ; la Cétirizine, l'Hydroxyzine, la Pseudoéphédrine, la Prométhazine et la Chlorphénamine.

Seuls L'Hydroxyzine et la Prométhazine sont mentionnés dans le traitement des patients.

L'utilisation détournée de médicaments antitussifs à des fins récréatives a été mise en évidence, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) a publié en 2014 une information de mise en garde concernant le détournement de sirops à base de dextrométhorphan, et en 2016, sur la consommation de « purple drank », une boisson composée de sirops à base de codéine, de prométhazine et de soda [346].

III.4. Comparaison des méthodes d'analyse de drogues

III.4.1. Comparaison des méthodes d'analyse urinaire

III.4.1.1. Comparaison des méthodes d'analyse urinaire du THC-COOH

100% des résultats positifs par WERFEN et 96,5% des résultats positifs par VIVA-E sont positifs par CPG-SM, donc nous avons 3,5% de faux positifs par VIVA E et aucun faux positif par WERFEN, le principe de ce dernier (WERFEN) est basé sur l'ADN recombinant, technique innovante avec un brevet américain.

Plusieurs méthodes d'analyse immunologiques existent dans le marché, les plus utilisées dans les laboratoires de toxicologie sont les méthodes automatisées, des résultats faux positifs sont possibles à cause des réactions croisées avec des molécules de structure proche, ainsi que les résultats faux négatifs qui peuvent être liés aux limites de détection de ces dernières.

Le nombre de faux positifs trouvés par VIVA E (SIEMENS) est de 4, alors qu'aucun faux positif n'est trouvé par CEDIA (WERFEN), nous pouvons expliquer cette différence par les concentrations des substances qui peuvent donner des réactions croisées relativement plus élevées pour CEDIA, ce qui diminue la possibilité de trouver un résultat positif par rapport au VIVA E (voir annexe E et F).

Dans une étude réalisée par notre équipe, nous avons comparé la méthode EMIT avec la CPG-SM, les résultats ont donné 5 faux positifs (11,91%) [233].

Selon l'étude de Sobhi K 1,85%, seulement sont des faux positifs ; en comparant l'immuno-analyse à la CPG-SM [232].

Alwaeel M (2022) a comparé 3 méthodes immunologiques de screening de drogues urinaires, l'analyse de 919 échantillons urinaires par VIVA TWIN (EMIT) a donné 108 résultats positifs, 105 ont été confirmés par CPG-SM (3 faux positifs), l'ARCHITECT (EMIT) a donné 118 résultats positifs dont 117 ont été confirmés par CPG-SM (1 seul faux positif), RANDOX (ELISA) a donné 138 résultats positifs dont 137 ont été confirmés par CPG-SM (1 seul faux positif) [347].

Notre méthode chromatographique (validée en Algérie) et celle utilisée en Italie ont donné les mêmes résultats pour le THC-COOH, considérant que la méthode utilisée en Italie (accréditée) comme méthode de référence, nous pouvons conclure que notre méthode présente une sensibilité et spécificité comparable à la méthode de référence.

III.4.1.2. Comparaison des méthodes d'analyse urinaire des Opiacés et Opioides

- L'analyse du Tramadol a donné 33% de résultats positifs par VIVA E, l'analyse par CPG-SM a confirmé la présence du Tramadol dans 30% des échantillons urinaires, les 3% sont considérés comme faux positifs.

Alwaeel M (2022) a comparé 3 méthodes immunologique de screening de drogues urinaires, l'analyse de 919 échantillons urinaires par VIVA TWIN (EMIT) a donné 33 résultats positifs, les 33 échantillons ont été confirmés par CPG-SM, l'ARCHITECT (EMIT) a donné 31 résultats positifs, les 31 échantillons ont été confirmés positifs par CPG-SM, RANDOX (ELISA) a donné 33 résultats positifs tous confirmés par CPG-SM [347].

L'analyse par le TOXTYPER a donné 27% de résultats positifs.

Le TOXTYPER représente une technique robuste, rapide et innovante et très intéressante surtout dans le domaine de la toxicologie clinique et médico-légale. Dans notre travail, nous avons utilisé une bibliothèque avec 4 500 entrées (entre molécules mères et métabolites) permettant ainsi de réaliser un screening large ; cependant, cette méthode présente des limites, comme la non détection dans quelques échantillons de molécules présentes, Soichot M (2016) a comparé les résultats obtenus par le TOXTYPER avec ceux obtenus par la technique de routine (chromatographie liquide avec détecteur UV et SM), quelques disparités ont été observées en termes d'interprétation et concernent plusieurs molécules d'intérêt (Paracétamol, Amlodipine, Méthadone, Tramadol, Venlafaxine), non ou mal détectées, ou retrouvées à tort dans le rapport d'analyse du Toxyper® [348].

- L'Analyse par WERFEN a donné 1,7% de résultats positifs pour les Opiacés, aucun résultat positif n'est trouvé par le TOXTYPER, alors que la consommation de Morphine est déclarée par 1,7% des consommateurs.

Le WERFEN a donné un résultat identique aux déclarations des patients.

Pour le TOXTYPER, nous avons utilisé la bibliothèque MWW pour un screening large (4 500 entrées) mais cela diminue la sensibilité par rapport à la bibliothèque DOAL (drug of abuse librairie) qui contient seulement 86 molécules, dont les Opiacés [239].

Ott M (2017) a comparé les résultats obtenus par le TOXTYPER en utilisant les deux bibliothèques (MWW, DOAL) avec ceux de la technique de routine (dépistage immunologique et confirmation avec CPG-SM) pour la recherche des drogues d'abus (Opiacés, Cocaïne, Amphétamines...), la concordance entre les résultats positifs pour les Opiacés obtenus par la recherche avec la bibliothèque DOAL et la méthode de routine est de 100%, celle obtenue par la recherche avec la bibliothèque MWW est de 93,4% [349].

III.4.1.3. Comparaison des méthodes d'analyse urinaire de la Prégabaline

- Les tests rapides ont donné 45% de résultats positifs, le TOXTYPER 64%, alors que 82,2% ont déclaré la consommation de cette dernière.

Le pourcentage de résultats obtenus par les tests rapides est inférieur à celui obtenu avec le TOXTYPER, ceci peut être expliqué par le seuil des tests rapides qui est de 1000ng/ml, et de la grande sensibilité du TOXTYPER (une UPLC-SM-SM).

Selon l'étude de Spigset O, Westin AA (2013) sur le temps de détection de la Prégabaline dans les urines d'un volontaire sain, après administration de la Prégabaline à une dose de 75mg elle est restée détectable 56h après la prise et pour la dose de 150mg la Prégabaline est restée détectable 64h après la prise [327] la fenêtre de détection de la Prégabaline urinaire peut aller de deux à 6 jours selon la dose et la fréquence de consommation [328], la sensibilité de la méthode d'analyse peut augmenter la fenêtre de détection [350].

III.4.1.4. Comparaison des méthodes d'analyse urinaire des Benzodiazépines

- L'analyse par VIVA E a donné 39% de résultats positifs, celui par WERFEN a donné 49% de résultats positifs. La confirmation des résultats d'analyse immunologique (VIVA E) par CPG-SM a donné 37% de résultats positifs (2% faux positifs).

Les deux méthodes immunologiques ont donné des résultats différents malgré l'utilisation du même cut-off (200ng/ml), mais le principe de ces dernières est différent.

Alwaeel M (2022) a comparé 3 méthodes immunologiques de screening de drogues urinaires, l'analyse de 919 échantillons urinaires par VIVA TWIN (EMIT) a donné 22 résultats positifs, 18 échantillons ont été confirmés par CPG-SM, l'ARCHITECT (EMIT) a donné 22 résultats positifs, 18 échantillons ont été confirmés positifs par CPG-SM, RANDOX (ELISA) a donné 29 résultats positifs dont 26 ont été confirmés par CPG-SM [347].

Lu NT et Taylor BG (2006) ont comparé deux méthodes immunologiques KIMS et EMIT avec CPG-SM, 9 échantillons parmi 322 testés ont donné des résultats positifs par EMIT et 7 par KIMS, les deux échantillons négatifs par KIMS ont été analysés par CPG-SM et ont donné des résultats positifs [351].

Sobhi K (2018) a comparé l'immunoanalyse et la CPG-SM pour l'analyse des BZD, 66,7% des résultats positifs par immunoanalyse ont été confirmés par CPG-SM [232].

- L'analyse par le Toxytyper a donné 14% des résultats positifs.

Ott M (2017) a comparé les résultats obtenus par le TOXYTYPER en utilisant les deux bibliothèques (MWW, DOAL) avec ceux de la technique de routine (dépistage immunologique et confirmation avec CPG-SM) pour la recherche des drogues d'abus (Opiacés, Cocaïne, Amphétamines...), la concordance entre les résultats positifs pour les BZD obtenus par la recherche avec la bibliothèque DOAL et la méthode de routine est de 98,6%, celle obtenue par la recherche avec la bibliothèque MWW est de 90,4% [349].

Gottardo R (2020) a comparé les résultats obtenus par WERFEN confirmés par CPG-SM avec ceux obtenus par le TOXYTYPER dans 90 échantillons de sérum, le Diazépam est détecté 3 fois par la méthode de routine et deux fois par le TOXYTYPER, le Midazolam 9 fois par la méthode de routine et 6 fois par le Toxtiper, le Nordiazépam 3 fois par la méthode de routine et 2 fois par le TOXYTYPER [239].

III.4.1.5. Comparaison des méthodes d'analyse urinaire des Amphétamines

- L'analyse par WERFEN a donné 8% de résultats positifs pour les Amphétamines, le TOXYTYPER a donné 6,7% de résultats positifs pour l'Ecstasy, alors que la consommation de ce dernier est déclarée par 30,5% de consommateurs.

Sobhi K (2018) a trouvé 3,9% de résultats positifs pour les Amphétamines parmi la population psychiatriques par immunoanalyse, 100% de ses résultats sont confirmés par CPG-SM [232].

Selon l'étude de Ott M (2017) citée plus haut, le pourcentage de concordance des résultats positifs par le TOXTYPER par rapport à la méthode de routine (immunoanalyse et confirmation par CPG-SM) est de 95,8% [349].

III.4.1.6. Comparaison des méthodes d'analyse urinaire de la Cocaïne

La Cocaïne n'est détectée dans aucun échantillon urinaire, par les trois méthodes utilisées (VIVA, WERFEN et le TOXTYPER).

Aucune différence constatée entre les différentes méthodes utilisées.

III.4.1.7. Comparaison des méthodes d'analyse urinaire de la Nicotine et la Cotinine

L'analyse par TOXTYPER a permis de détecter la Nicotine dans 47,8% d'échantillons et la Cotinine dans 83,2% d'échantillons.

Chez l'homme environ 70 à 80% de Nicotine est métabolisée en Cotinine, la Nicotine représente un marqueur spécifique du Tabac (en dehors de traitement par la Nicotine) mais sa demi-vie de 2h limite son utilisation, la Cotinine est un marqueur spécifique et sensible (en dehors de traitement par la Nicotine), sa demi-vie peut aller jusqu'à 16h [352].

La Cotinine est considérée comme le marqueur de choix pour la surveillance des sujets tabagiques vue sa demi-vie d'élimination qui est plus importante à celle de la Nicotine [343]. Jongwon Oh (2022) a analysé les marqueurs du tabagisme chez 125 fumeurs par HPLC-SM-SM, la Nicotine et la Cotinine ont été détectées respectivement dans 97,6% et 99,2% des échantillons urinaires [353].

III.4.2. Comparaison des méthodes d'analyse capillaire

III.4.2.1. Comparaison des méthodes d'analyse capillaire du Cannabis

Le dépistage du THC par CPG-SM-SM a donné 9% de résultats positifs alors que le dépistage du métabolite carboxylique le THC-COOH par CPG-SM-SM a donné 34% de résultats positifs, le THC-COOH témoigne de la consommation régulière et chronique [12]. Musshoff, F et AL (2020) ont présenté 15 cas où l'analyse du THC et THC-COOH dans les cheveux a donné des résultats positifs et quantifiables pour le THC-COOH et des résultats négatifs (dans 12 échantillons) ou à l'état de traces (3 échantillons) pour le THC [354].

III.4.2.2. Comparaison des méthodes d'analyse capillaire des Opiacés et Opioides

La Morphine est détectée dans 7,5% des échantillons de cheveux par la méthode de screening des drogues d'abus avec l'UPLC-SM-SM, aucun échantillon n'a donné un résultat positif par le TOXTYPER.

La Codéine est trouvée dans 18% d'échantillons de cheveux analysés par le TOXTYPER et dans 21,8% d'échantillons analysés par la méthode de routine.

Musile G (2020) a analysé 968 échantillons de cheveux provenant d'affaires médico-légales par deux méthodes différentes, le TOXTYPER et la méthode de routine (screening par HPLC-SM-SM et confirmation par CPG-SM) ; 6,5% du total des résultats négatifs rendus par le TOXTYPER sont des faux négatifs, en dehors de ces faux négatifs les résultats sont concordants en ce qui concerne les Opiacés [355].

L'utilisation de la bibliothèque DOAL est préférable pour les drogues d'abus comme les Opiacés, cette dernière contient un nombre limité de spectre (environ 80), ce qui augmente sa sensibilité [239].

III.4.2.3. Comparaison des méthodes d'analyse capillaire de la Prégabaline

Le TOXTYPER a permis de dépister la Prégabaline dans 52% d'échantillons, l'analyse par UPLC-SM-SM (AGILENT) a donné 65% de résultats positifs.

L'analyse par l'UPLC-SM-SM est précédée par une étape d'extraction et de concentration ce qui augmente la sensibilité de la méthode.

Le dépistage par TOXTYPER de la Prégabaline est moins sensible par le TOXTYPER que l'analyse ciblée par HPLC-SM-SM (Ott M, 2017) [349].

III.4.2.4. Comparaison des méthodes d'analyse capillaire des Benzodiazépines

L'analyse par le TOXTYPER a donné 10,9% de résultats positifs alors que l'UPLC-SM-SM (AGILENT) a donné 36,1% de résultats positifs.

Le pourcentage faible de résultats positifs pour les BZD par le TOXTYPER est expliqué par la méthode de prétraitement des cheveux par HCL toute la nuit, ce qui n'est pas très adapté au BZD [355].

En plus, la méthode d'analyse des BZD par l'UPLC-SM-SM de routine comprend une étape d'extraction et concentration de l'échantillon en vue d'une augmentation de la sensibilité.

III.4.2.5. Comparaison des méthodes d'analyse capillaire des Amphétamines

Le dépistage de l'Ecstasy par le TOXTYPER et l'UPLC-SM-SM (AGILENT) a donné respectivement les pourcentages 30,8% et 36,13%.

Les résultats sont relativement proches, selon l'étude de Musile G (2020) citée plus haut 6,5% du total des résultats négatifs rendus par le TOXTYPER sont des faux négatifs, en dehors de ces faux négatifs les résultats sont concordants et présentant un rapport signal to noise plus prononcé par rapport à celui de l'HPLC-SM-SM utilisée en routine pour les Amphétamines [355].

III.4.2.6. Comparaison des méthodes d'analyse capillaire de la Cocaïne

Le TOXTYPER a permis de dépister la Cocaïne avec son métabolite la Benzoylécgonine dans 3,3% des échantillons, l'analyse par l'UPLC-SM-SM (AGILENT) a donné 3,3% de résultats positifs pour la Cocaïne avec son métabolite la Benzoylécgonine et 6,7% de résultats positifs pour la Cocaïne seule.

Les résultats par les deux méthodes sont proches, en plus, la Benzoylécgonine est recommandée comme un élément de preuve de consommation de cocaïne [12].

Selon l'étude de Musile G (2020) l'analyse des échantillons de cheveux par le TOXTYPER et l'HPLC-SM-SM de routine a donné respectivement 200 et 145 résultats positifs [355].

III.4.2.7. Comparaison des méthodes d'analyse capillaire de la Nicotine et la Cotinine

L'analyse par TOXTYPER a permis de détecter la Nicotine dans 64,7% d'échantillons et la Cotinine dans 58,8% d'échantillons.

Inukai T (2018) a analysé la Nicotine et la Cotinine dans 66 échantillons de cheveux, la concentration de cotinine dans les cheveux était inférieure de deux ordres de grandeur à celle de la nicotine, mais une bonne corrélation positive a été trouvée entre les concentrations de ces composés [356].

III.5. Comparaison des résultats urinaires et capillaires

III.5.1. Comparaison des résultats urinaires et capillaires pour le Cannabis

L'analyse urinaire a donné 47% de résultats positifs pour le THC-COOH, alors que l'analyse capillaire a donné 9% de résultats positifs pour le THC et 34% de résultats positifs pour son métabolite carboxylique le THC-COOH et dans 76,3% des auto déclarations.

L'analyse sur cheveux permet de distinguer entre une consommation occasionnelle ou régulière du cannabis, mais contrairement aux autres drogues d'abus l'analyse des cheveux présente une faible sensibilité pour les cannabinoïdes ; le THC et surtout son métabolite le THC-COOH qui a une très faible incorporation dans les cheveux, en plus le THC ne se lie

pas fortement à la mélanine, ce qui donne de très faibles concentrations dans les cheveux comparativement aux autres drogues. En plus le THC présent dans la fumée peut être incorporé dans les cheveux par contamination. L'analyse du THC-COOH (présent à des concentrations de pg/mg, nécessitant des instruments hautement sensibles comme la CPG tri quadripôle) [354].

Musshoff F (2020) a comparé les résultats d'analyse urinaire et capillaire avec les auto déclarations, sur 47 échantillons (urine et cheveux), la consommation de Cannabis était déclarée par 55% participant à l'étude, l'analyse urinaire a donné 45% et celle de cheveux a donné 32% [354].

III.5.2. Comparaison des résultats urinaires et capillaires pour les Opiacés et Opioides

Le Tramadol est présent dans 30% d'échantillons urinaires (par CPG-SM), dans 65% d'échantillons de cheveux (par le TOXTYPER) et dans 66,1% des auto déclarations.

La Morphine n'est présente dans aucun échantillon urinaire, dans 7,5% d'échantillons de cheveux et dans 1% des auto déclarations.

La Codéine dans 1% d'échantillons urinaires, 22% d'échantillons de cheveux et dans aucune auto déclarations.

Selon les résultats de l'étude de Musshoff F (2020) citée plus haut, les Opiacés sont trouvées dans 70% d'échantillons urinaires, 81% d'échantillons de cheveux et dans 89% des auto déclarations [354].

III.5.3. Comparaison des résultats urinaires et capillaires pour la Prégabaline

64% des échantillons urinaires sont positifs pour la Prégabaline, 75,38 % des échantillons de cheveux et 82,2% des auto déclarations.

La Prégabaline a été détectée dans 10,7% (Ianni F, 2018) [357] et 14% (Lancia M, 2020) [358] dans les échantillons de cheveux de patient sous traitement de la dépendance des opioïdes en Italie, et dans 4 à 17,7% d'échantillons urinaires de patient sous traitement de la dépendance des opioïdes en Suisse (Grosshans M, 2013) [359], Suède (Heikman P, 2016) [360] et l'Irlande (McNamara S, 2015) [361].

III.5.4. Comparaison des résultats urinaires et capillaires pour les Benzodiazépines

37% des échantillons urinaires sont positifs pour les BZD, 36% des échantillons de cheveux sont positifs pour les benzodiazépines, le pourcentage des déclarations de consommation de BZD est de 56,8%, les BZD sont utilisées comme traitement dans 20,2% des cas.

Dufaux B (2012) a analysé 14 000 échantillons d'urine et 3 900 échantillons de cheveux, le pourcentage de détection des BZD dans les urines était supérieur à celui dans les cheveux [362].

III.5.5. Comparaison des résultats urinaires et capillaires pour les Amphétamines

L'Ecstasy est présent dans 6,5% d'échantillons urinaires, dans 36,5% d'échantillons de cheveux et dans 30,5% des auto déclarations.

Selon l'étude de Musshoff F (2020) les Amphétamines sont présentes dans 2% d'échantillons de cheveux, dans aucun échantillon urinaire et dans 2% des auto déclarations [354].

III.5.6. Comparaison des résultats urinaires et capillaires pour la Cocaïne

La Cocaïne est présente dans 6,3% d'échantillons de cheveux, dans aucun échantillon urinaire et dans 9,3% des auto déclaration.

Selon l'étude de Musshoff F (2020) la Cocaïne est présente dans 55% d'échantillons de cheveux, 28% d'échantillons urinaires et dans 38% des auto déclarations [354].

III.5.7. Comparaison des résultats urinaires et capillaires pour la Nicotine et la Cotinine

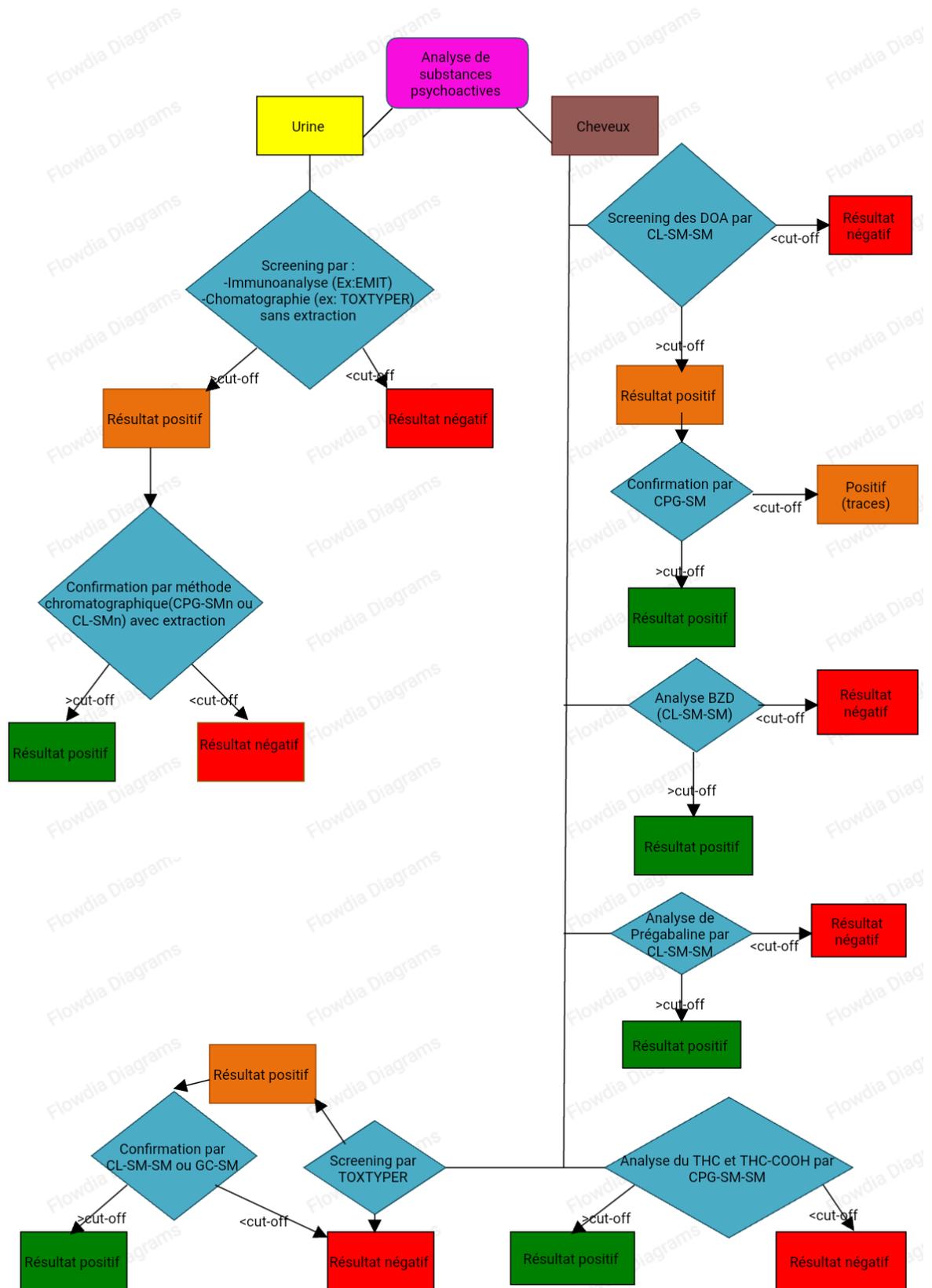
Les résultats d'analyse urinaires ont donné 47,7% de résultats positifs pour la Nicotine et 83,2% de résultats positifs pour la Cotinine (métabolite de la Nicotine), 76,3% fument le Tabac.

L'analyse des cheveux a donné 58,8% sont positifs pour la Cotinine et 64,7% pour la nicotine.

Selon nos résultats, la Nicotine est plus abondante dans les cheveux que la Cotinine, ce résultat concorde avec d'autres études [363-365].

Par contre au niveau urinaire la Cotinine est plus abondante, ceci peut être expliquée par ça demi vie plus longue que celle de la Nicotine [366-368].

Pour conclure, nous proposons un algorithme de la procédure analytique générale à suivre dans le cas du dépistage de consommation de substances psychoactives.



III.6 Limites de l'étude

Notre travail a mis en évidence l'intérêt de l'analyse des drogues sur cheveux avec utilisation de plusieurs méthodes hautement spécifiques et sensibles (particulièrement la CPG-SM-SM et l'UPLC-SM-SM), cependant notre travail comporte des limites qui méritent d'être mentionnées :

-Quelques données du questionnaire à savoir les informations sur les drogues consommées, la fréquence d'utilisation, la date de dernière prise et l'âge de première consommation restent subjectives et dépendent de la sincérité du patient.

-La date de dernière prise et la fréquence de consommation ne sont pas mentionnés pour chaque drogue séparément ce qui diminue la précision et la pertinence de leur étude.

-La méthode d'analyse des Benzodiazépines sur urine par CPG-SM est optimisée pour 4 molécules seulement ne couvrant pas toutes les BZD commercialisées en Algérie.

CONCLUSION

La toxicomanie est un problème de santé publique d'ampleur mondiale, touchant toutes les tranches de la population, les conséquences sont lourdes sur la santé des consommateurs et sur la société en augmentant le nombre des affaires de crimes et des accidents de la route.

En Algérie, le sujet de toxicomanie prend d'ampleur d'une année à l'autre surtout avec l'augmentation des affaires de commerce des drogues, beaucoup de conduites sont prises par les autorités concernées pour faire face à la commercialisation et à la consommation.

Le laboratoire de toxicologie intervient dans les processus de prévention, de traitement et de suivi des patients faisant usage de drogues, les techniques utilisées doivent être suffisamment performantes pour répondre aux besoins des cliniciens.

Le dépistage de drogues dans les milieux conventionnels (urine et sang) donne des résultats reflétant seulement la consommation récente, étant donné que la fenêtre de détection dans ces deux milieux biologiques est limitée à quelques heures ou à quelques jours selon la drogue, la dose consommée et la fréquence de consommation.

Le cheveu représente un prélèvement facile à réaliser, non invasif, sa conservation se fait à une température ambiante et présente l'avantage de dépister les consommations anciennes, la fenêtre de détection peut aller de plusieurs semaines à plusieurs mois selon la longueur du cheveu.

L'analyse complémentaire dans les milieux conventionnels (urine et sang) et le cheveu augmente la fenêtre de détection et permet de différencier entre une consommation ancienne régulière et une consommation récente ou occasionnelle.

Notre travail consiste à une étude transversale descriptive à visé analytique, réalisée sur des patients consultant au niveau du centre intermédiaire de soins en addictologie-Constantine-Algérie et des deux services de psychiatrie adulte et de pédopsychiatrie de l'établissement hospitalier spécialisé Mahmoud BELAMRI-Constantine-Algérie.

Deux types de prélèvements sont réalisés, urines et cheveux, accompagnés de fiches de renseignements remplies par les psychiatres.

L'analyse de drogues sur urines est réalisée en deux étapes, étape de screening en utilisant des méthodes immunochimiques et chromatographiques ; le TOXTYPER (UPLC-SM-SM), et une étape de confirmation et identification par la CPG-SM. Pour cela, nous avons mis au point des techniques de dépistage du THC-COOH, des Benzodiazépines et du Tramadol par CPG-SM.

L'analyse sur cheveux de plusieurs substances psychoactives est effectuée par plusieurs méthodes chromatographiques incluant l'UPLC-SM-SM, la CPG-SM et la CPG-SM-SM, l'analyse capillaire de la Prégabaline est précédée par une étape de validation de la technique. De nos résultats, nous pouvons dire que l'analyse capillaire augmente la fenêtre de détection, le pourcentage de résultats positifs pour les substances psychoactives dans les cheveux est supérieur pour la majorité des drogues analysées (surtout l'Ecstasy avec un pourcentage de 36,5 dans les cheveux et de 6,5% dans les urines), pour le Cannabis le pourcentage de résultats positifs est plus élevé dans les urines, certaines substances absentes dans les urines sont présentes dans les cheveux (Cocaïne et Morphine).

Pour une meilleure prise en charge clinique et médico-légale de patients faisant usage de drogues, nous recommandons :

- Une collaboration étroite entre cliniciens (médecin psychiatres, médecins légistes...) et analystes (toxicologues) pour un bon déroulement de l'analyse (orientation des analyses à effectuer) et une bonne interprétation des résultats (en prenant soin des renseignements cliniques, l'historique de consommation, mais aussi les limites de nos techniques).

- Utilisation des cheveux comme prélèvement d'analyse routinière des drogues, ce dernier va résoudre les problèmes liés à la fenêtre de détection (comme la soumission chimique), diminuer le nombre d'analyses (un seul test sur 3cm de cheveux peut déceler la consommation durant 3 mois de suivi d'un patient).

- L'utilisation des techniques chromatographiques (CPG-SM_n, HPLC-SM_n) sensibles et spécifiques.

- Formation du personnel sur l'utilisation des techniques chromatographiques et sur l'analyse de drogues dans des milieux non conventionnels (cheveux, salives) dans des laboratoires de référence.

- Une collaboration entre les différents laboratoires de toxicologie, entre l'hôpital et l'université est souhaitable pour le partage d'expérience et des équipements (l'université possède des équipements pour la recherche qui peuvent être exploités dans le domaine de la toxicologie clinique).

- Organiser des tables rondes périodiquement entre toxicologues, médecins, la gendarmerie et police scientifique pour le partage d'expérience et l'échange scientifique dont l'objectif est la lutte contre l'utilisation et la commercialisation des drogues.

Nous proposons aussi quelques perspectives :

- Introduire d'autres milieux biologiques comme le sérum et la salive pour l'analyse des drogues, l'analyse de ces derniers reflète la consommation au moment des faits (crimes, accidents, mort violente...).
- Constituer des comités Nationaux formés d'experts de plusieurs domaines (toxicologues, médecins, gendarmes, polices) pour définir les cut-offs à utiliser dans les différentes situations (soumission chimique, actes criminels, accidents de la route, suivi des patients faisant usage de drogues...), cela dépend évidemment du paramètre à analyser et de la technique utilisée.
- Faire introduire l'analyse de drogues (surtout sur cheveux) dans la reconstitution des permis de conduire.
- Faire introduire l'analyse des cheveux dans le suivi de l'observance des patients sous traitements comme par exemple : les antiépileptiques, les antidépresseurs, les neuroleptiques, les antihypertenseurs...
- Faire introduire l'analyse sur cheveux dans le suivi du sevrage alcoolique en dosant l'éthylglucuronide dans les cheveux.
- Faire introduire l'analyse sur cheveux dans le suivi du sevrage tabagique en dosant Nicotine et la Cotinine dans les cheveux.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. WHO [Internet]. World Health Organization; [consulté 11 nov 2020]. OMS | Syndrome de dépendance. Disponible sur : https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/
2. United Nations: Office on Drugs and Crime [Internet]. [consulté 13 févr 2023]. World Drug Report 2022. Disponible sur : [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2022.html](http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2022.html)
3. Office National de Lutte Contre la Drogue et la Toxicomanie. Activités de lutte contre la drogue et la toxicomanie, Bilan annuel 2022. Algérie. 2023.
4. Section scientifique et du laboratoire, OFFICE DES NATIONS UNIES CONTRE LA DROGUE ET LE CRIME. Lignes directrices sur l'analyse criminalistique des drogues facilitant l'agression sexuelle et d'autres actes criminels. ST/NAR/45 2012.
5. Kintz P, Cirimele V, Sengler C, Mangin P. Testing human hair and urine for anhydroecgonine methyl ester, a pyrolysis product of cocaine. *J Anal Toxicol.* oct 1995;19(6):479-82.
6. Kintz P. Value of hair analysis in postmortem toxicology. *Forensic Sci Int.* 10 juin 2004;142(2-3):127-34.
7. Kintz P. Hair Analysis in Forensic Toxicology: An Updated Review with a Special Focus on Pitfalls. *Curr Pharm Des.* 2017;23(36):5480-6.
8. Boumba VA, Ziavrou KS, Vougiouklakis T. Hair as a Biological Indicator of Drug Use, Drug Abuse or Chronic Exposure to Environmental Toxicants. *Int J Toxicol.* mai 2006;25(3):143-63.
9. Drug testing in addicts: a comparison between urine, sweat, and hair. *Ther Drug Monit* [Internet]. Août 1996 [CONSULTÉ 18 févr 2023];18(4). Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8857567/>
10. Kintz P. Analytical and Practical Aspects of Drug Testing in Hair. Boca Raton : CRC Presse ; 2006. 382 p.
11. Kintz P, Villain M, Cirimele V, Ludes B. Conduites addictives en milieu hospitalier : particularités d'un service d'anesthésie. *Ann Toxicol Anal.* 2002;14(1):83-9.
12. Cooper Ga et al. Society of Hair Testing guidelines for drug testing in hair. *Forensic Sci. Int.* 2012; 218 (1-3).

13. Kyriakou C, Pellegrini M, Garcia-Algar O, Marinelli E, Zaami S. Recent Trends in Analytical Methods to Determine New Psychoactive Substances in Hair. *Curr Neuropharmacol*. 11 nov 2016 ;15.
14. Morel A. Chapitre 1. Histoire. In : *Addictologie* [Internet]. Paris : Dunod ; 2019 [consulté 19 févr 2023]. p. 1-13. (Aide-Mémoire ; vol. 3e éd.). Disponible sur : <https://www.cairn.info/addictologie--9782100788408-p-1.htm>
15. WHO [Internet]. World Health Organization; [consulté 19 avr 2021]. OMS | Lexique terminologique de l’OMS sur l’alcool et les drogues. Disponible sur : https://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_ladt/fr/
16. WHO [Internet]. World Health Organization; [consulté 11 nov 2020]. OMS | Substances psychoactives. Disponible sur : https://www.who.int/substance_abuse/terminology/psychoactive_substances/fr/
17. Crocq MA, Guelfi JD. *DSM-5 : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. 5e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2015.
18. Larousse É. *Encyclopédie Larousse en ligne - toxicomanie* [Internet]. [Consulté 11 nov 2020]. Disponible sur : <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/toxicomanie/16628>
19. Ben Amar M. Les psychotropes criminogènes. *Criminologie*, vol. 40, n° 1, p. 11-30, 2007, doi: 10.7202/016013ar.
20. Guelfi JD. *DSM-IV-TR : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* [Internet]. Masson; 2004. [Consulté 11 nov 2020]. Disponible sur : <https://books.google.dz/books?id=c9wG7jpU2SYC>
21. WHO [Internet]. World Health Organization; [Consulté 11 nov 2020]. OMS | Abus (de drogues, d’alcool, de substances chimiques ou psychoactives). Disponible sur : https://www.who.int/substance_abuse/terminology/abuse/fr/
22. Auriacombe M, Fatséas M, Daulouède JP, Tignol J. Le craving et nouvelle clinique de l’addiction : une perspective simplifiée et opérationnelle. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 1 oct 2018 ;176(8):746-9.
23. Reynaud M, Karila L, Aubin HJ, Benyamina A. *Traité d’addictologie*. 2^e éd. Paris : lavoisier; 2016. 1056 p. (traités).
24. WHO [Internet]. World Health Organization; [consulté 31 janv 2021]. OMS | Troubles liés à l’utilisation de substances psychoactives. Disponible sur : https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition4/fr/

25. United Nations: World Drug Report 2020 [Internet]. [Consulté 11 nov 2020]. World Drug Report 2020. Disponible sur: [//wdr.unodc.org/wdr2020/en/index.html](http://wdr.unodc.org/wdr2020/en/index.html)
26. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Impact of COVID-19 on drug markets, use, harms and drug services in the community and prisons: results from an EMCDDA trendspotter study. [Internet]. [Consulté 11 nov 2020]. LU: Publications Office; 2021 [cité 13 févr 2023]. Disponible sur : <https://data.europa.eu/doi/10.2810/498734>
27. European Web Survey on Drugs 2021: top level findings, 21 EU countries and Switzerland | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [consulté 13 févr 2023]. Disponible sur : https://www.emcdda.europa.eu/publications/data-fact-sheets/european-web-survey-drugs-2021-top-level-findings-eu-21-switzerland_en
28. Office Des Nations Unies Contre La Drogue Et Le Crime. Les Conventions internationales relatives au controle des drogues. ST/CND/1 : 2014 p. 132.
29. Morel A. Chapitre 4. Les drogues : définition et classification. In: Addictologie [Internet]. Paris: Dunod; 2019 [Consulté 19 févr 2023]. p. 45-53. (Aide-Mémoire; vol. 3e éd.). Disponible sur: <https://www.cairn.info/addictologie--9782100788408-p-45.htm>
30. Meunier A. Méthodes analytiques pour la détection de phénomènes biologiques de sécrétion à l'échelle de la cellule unique [thèse en ligne]. Paris : Ecole Doctorale de Chimie Physique et de Chimie Analytique ; 2011. Disponible sur HAL thèses en ligne.
31. Scuvée-Moreau J. Neurobiologie de l'addiction. Rev Med Liège. 2013 ;211-7.
32. Goullé JP, Saussereau E, Lacroix C. Delta-9-tetrahydrocannabinol pharmacokinetics. Ann Pharm Fr. août 2008;66 (4):232-44.
33. Elmes M, Prentis L, McGoldrick L, Giuliano C, Sweeney J, Joseph O, et al. FABP1 controls hepatic transport and biotransformation of Δ 9-THC. Sci Rep. 20 mai 2019;9.
34. Costentin J. Le cannabis, son Δ 9-tétrahydrocannabinol/THC et le système endocannabinoïde. Presse Médicale Form. 1 sept 2020 ;1(3) : 264-70.
35. Alvarez JC, Pape E, Grassin-Delyle S, Knapp A. Cannabinoïdes de synthèse : aspects pharmacologiques. Toxicol Anal Clin. 1 mars 2015;27(1):23-32.
36. Dervaux A, Laqueille X. Cannabis : usage et dépendance. Presse Médicale. 1 déc 2012;41(12, Part 1) :1233-40.
37. Karila L, Lafaye G, Coscas S, Blecha L, Benyamina A. Le cannabis : addiction. Conséquences aiguës et chroniques. Prat En Santé Ment. 2017;63e année(2):15-20.

38. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet Lond Engl.* 26 déc 1987;2(8574) :1483-6.
39. Owen KP, Sutter ME, Albertson TE. Marijuana : respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol.* févr 2014;46(1):65-81.
40. Constans J, Dubiez P, Baste JC, Barcat D, Parrot F, Conri C. Cannabis arteriopathy. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 11 déc 1999;28(39):2154.
41. Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol.* 1 mai 2000 ; 22(3) : 325-36.
42. Ben Amar M. Pharmacologie du cannabis et synthèse des analyses des principaux comités d'experts. *Drogue Santé Société [Internet].* 2004 [consulté 14 févr 2023] ; 2(2). Disponible sur : <https://www.erudit.org/fr/revues/dss/2004-v2-n2-dss718/008535ar/>
43. Richardson GA, Ryan C, Willford J, Day NL, Goldschmidt L. Prenatal alcohol and marijuana exposure: effects on neuropsychological outcomes at 10 years. *Neurotoxicol Teratol.* 2002;24(3):309-20.
44. Zehra A, Burns J, Liu CK, Manza P, Wiers CE, Volkow ND, et al. Cannabis Addiction and the Brain: a Review. *J Neuroimmune Pharmacol Off J Soc NeuroImmune Pharmacol.* déc 2018;13(4):438-52.
45. Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey. Washington, DC, US: American Psychological Association; 1997. 3p
46. Jacquy J, Lossignol D. La prégabaline (Lyrica®) et les douleurs neuropathiques périphériques. *Rev Med Brux.* 2006; 27(5).
47. Fink K, Dooley DJ, Meder WP, Suman-Chauhan N, Duffy S, Clusmann H, et al. Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology.* févr 2002;42(2):229-36.
48. Gupta M, Knezevic NN, Abd-Elsayed A, Ray M, Patel K, Chowdhury B. Treatment of Painful Diabetic Neuropathy—A Narrative Review of Pharmacological and Interventional Approaches. *Biomedicines.* mai 2021;9(5):573.
49. Lee S. Pregabalin intoxication-induced encephalopathy with triphasic waves. *Epilepsy Behav EB.* oct 2012;25(2):170-3.
50. Schifano F. Misuse and Abuse of Pregabalin and Gabapentin: Cause for Concern? *CNS Drugs.* 1 juin 2014;28 (6):491-6.

51. Rietjens SJ, Sikma MA, Hunault CC, de Lange DW, Hondebrink L. Pregabalin poisoning: Evaluation of dose-toxicity relationship. *Br J Clin Pharmacol.* mars 2022;88(3):1288-97.
54. Laqueille X, El Hassani H, Lôo H. Toxicomanies aux médicaments opiacés. *EMC - Psychiatr.* janv 2010;7(3):1-8.
53. Murphy PB et Bechmann S, J. Barrett M. Morphine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing; 2023 [Consulté 31 mai 2023]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526115/>
54. Peechakara BV, Tharp GJ, Gupta M. Codeine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [Consulté 10 juin 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526029/>
55. Demaret I, Lemaitre M, Anseau M. Heroin. *Rev Med Liege.* 2013;68(5-6):287-93.
56. Ramos-Matos CF, Bistas KG, Lopez-Ojeda W. Fentanyl. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [Consulté 10 juin 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459275/>
57. Dhesi M, Maldonado KA, Maani CV. Tramadol. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 10 juin 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537060/>
58. Ladouceur R. Dépendance aux opioïdes. *Can Fam Physician.* avr 2013;59(4):334.
59. Landry P, Gervais M, O'Connor KP. Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 août 2008;166(7):585-94.
60. PubChem. Clorazepate Dipotassium [Internet]. [consulté 31 déc 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/167305>
61. PubChem. Bromazepam [Internet]. [cité 31 déc 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2441>
62. PubChem. Diazepam [Internet]. [cité 31 déc 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3016>
63. PubChem. Prazepam [Internet]. [cité 31 déc 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4890>

64. Lagrange F. Dorosz Guide pratique des médicaments 2015, D. Vital Durand, C. Le Jeune. 34^e édition, Éditions Maloine (2014). 1906 pp., ISBN : 978-2-224-03389-7. EM-Consulte. [Consulté 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/961172/dorosz-guide->
65. Cherubini E. Figure 4, GABAA receptors [Internet]. National Center for Biotechnology Information (US); 2012 [Consulté 11 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98155/figure/cherubini.f4/>
66. Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective Receptor Modulators? *Adv. Pharmacol. Pharm.* 2012.
67. Saint-Martin P, Furet Y, O'Byrne P, Bouyssy M, Paintaud G, Autret-Leca E. La soumission chimique : une revue de la littérature. *Thérapie.* 1 mars 2006;61(2):145-50.
68. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Enquête Nationale sur la Soumission Chimique. France : Afsaps ; 2008.
69. Bensakhria A. Toxicité des Benzodiazépines » *Analytical Toxicology* [Internet]. *Analytical Toxicology.* 2014 [Consulté 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.analyticaltoxicology.com/toxicite-des-benzodiazepines/>
70. Soyka M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. *N Engl J Med.* 23 mars 2017;376(12):1147-57.
71. Gravielle MC. Activation-induced regulation of GABAA receptors: Is there a link with the molecular basis of benzodiazepine tolerance? *Pharmacol Res.* 1 juill 2016;109:92-100.
72. El-Mallakh RS, Abraham HD. MDMA (Ecstasy). *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr.* 2007;19(1):45-52.
73. Fleury MB, Neudörffer A, Felim A, Blanco M, Monnet FP, LARGERON M. Métabolites de l'ecstasy et phénomènes de cytotoxicité. *Ann Pharm Fr.* 1 mars 2009;67(2):91-6.
74. Gellynck E, Heyninck K, Andressen KW, Haegeman G, Levy FO, Vanhoenacker P, et al. The serotonin 5-HT₇ receptors: two decades of research. *Exp Brain Res.* 1 oct 2013;230(4):555-68.
75. Verrico CD, Miller GM, Madras BK. MDMA (Ecstasy) and human dopamine, norepinephrine, and serotonin transporters: implications for MDMA-induced neurotoxicity and treatment. *Psychopharmacology (Berl).* janv 2007;189(4):489-503.

76. Kalant H. The pharmacology and toxicology of « ecstasy » (MDMA) and related drugs. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2 oct 2001;165(7):917-28.
77. Salzman J, Marie-Claire C, Noble F. Effets aigus et à long terme de l'ecstasy. *Presse Médicale.* 1 oct 2004;33(18, Supplement 1):24-32.
78. Figurasin R, Maguire NJ. 3,4-Methylenedioxy-Methamphetamine Toxicity. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [consulté 11 juin 2023].* Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538482/>
79. Hall AP, Henry JA. Acute toxic effects of « Ecstasy » (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management. *Br J Anaesth.* juin 2006;96(6):678-85.
80. Thouvenin S. Les complications neurologiques de l'ecstasy. Thèse de médecine. Université Henri Poincaré ; 2002,172 p. [En ligne]. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738974/document>
81. Morgan MJ. Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology (Berl).* 1 oct 2000;152(3):230-48.
82. Torrents R, Simon N. 100. Pharmacologie des opiacés, de la cocaïne et des amphétamines. In: *Traité d'addictologie [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2016 [consulté 14 févr 2023].* p. 701-6. (Traités; vol. 2e éd.). Disponible sur: <https://www.cairn.info/traite-d-addictologie--9782257206503-p-701.htm>
83. Roque Bravo R, Faria AC, Brito-da-Costa AM, Carmo H, Mladěnka P, Dias da Silva D, et al. Cocaine: An Updated Overview on Chemistry, Detection, Biokinetics, and Pharmacotoxicological Aspects including Abuse Pattern. *Toxins.* 13 avr 2022;14(4):278.
84. Richards JR, Le JK. Cocaine Toxicity. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 11 juin 2023].* Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430976/>
85. Karila L, Lafaye G, Reynaud M. L'addiction à la cocaïne : de l'épidémiologie aux approches thérapeutiques. *Inf Psychiatr.* 2009 ; 85(7) :647-53.
86. République Algérienne. Loi n° 23-05 modifiant et complétant la loi n° 04-18 relative à la prévention et à la répression de l'usage et du trafic illicites de stupéfiants et de substances psychotropes. *Journal officiel N° 32 (mai 2023).*
87. Arrêté interministeriel du 2 moharram 1443 du 11 aout 2021.pdf [Internet]. [Consulté 14 juill 2023]. Disponible sur:

https://www.douane.gov.dz/IMG/pdf/arrete_interministeriel_du_2_moharram_1443_du_11_aout_2021.pdf

88. Office Des Nations Unies Contre La Drogue Et Le Crime. Méthodes recommandées pour la détection et le dosage de l'héroïne, des cannabinoïdes, de la cocaïne, de l'amphétamine, de la méthamphétamine et des dérivés amphétaminiques substitués au niveau du noyau aromatique dans les échantillons biologiques. New York : ST/NAR/27.2007.
89. Desel H. Toxicological analysis. Methodology, indication, and evaluation. *Med Klin Intensivmed Notfallmedizin*. sept 2013;108(6):471-5.
90. Wachowiak R. Toxicological evaluation of diagnostic methods used for poisoning with psychoactive substances. *Przegl Lek*. 2001;58(4):215-9.
91. Wong RC, Tse HY. Drugs of abuse: body fluid testing. in Springer e-books. Totowa, N.J: Humana Press, 2005.
92. Pépin G, Deveaux M, Goullé J, Kintz P, Marquet P. Les prélèvements d'autopsie nécessaires à la bonne exécution des expertises toxicologiques. In 1998 [Consulté 12 juin 2023]. Disponible sur : <https://www.semanticscholar.org/paper/Les-pr%C3%A9l%C3%A8vements-d%27autopsie-n%C3%A9cessaires-%C3%A0-la-bonne-P%C3%A9pin-Deveaux/c1eeafdfb00cbc2b57899be8f1dc102eb5ec1b66>
93. Kintz p. *Traité de Toxicologie Médico-judiciaire*. 2^{ème} édition. Paris : Elsevier masson ; 2012,767p.
94. Allen KR. Screening for drugs of abuse: which matrix, oral fluid or urine?. *Ann. Clin. Biochem*. nov. 2011 ; 48(6) : 531-54.
95. Pépin G, Cheze M, Duffort G, Vayssette F. De l'intérêt des cheveux et de la spectrométrie de masse tandem pour la soumission chimique : à propos de neuf cas. *Ann Toxicol Anal*. 2002 ;14(4) :395-406.
96. Samyn N, Areschka V, Kintz P. Place de la salive et des cheveux dans le dépistage d'un usage de stupéfiants en milieu professionnel. *Ann Toxicol Anal*. 2002;14(1):33-42.
97. Welch MJ, Sniegoski LT, Allgood CC, Habram M. Hair analysis for drugs of abuse: evaluation of analytical methods, environmental issues, and development of reference materials. *J Anal Toxicol*. 1993;17(7):389-98.
98. Nicolas, Robert D, T.Kelly M, Bressole Françoise. Traitements de l'échantillon biologique avant l'analyse chromatographique. Applications à la pharmacocinétique et à la toxicologie. *Ann. Toxicol. Anal*. 2004; 16(3) : 199-213.

99. Kurz H, Trunk H, Weitz B. Evaluation of methods to determine protein-binding of drugs. Equilibrium dialysis, ultrafiltration, ultracentrifugation, gel filtration. *Arzneimittelforschung*. 1 juill 1977;27(7):1373-80.
100. Dimitrijevic D, Fabian E, Funk-Weyer D, Landsiedel R. Rapid equilibrium dialysis, ultrafiltration or ultracentrifugation? Evaluation of methods to quantify the unbound fraction of substances in plasma. *Biochem Biophys Res Commun*. 9 avr 2023;651:114-20.
101. Biddlecombe RA, Pleasance S. Automated protein precipitation by filtration in the 96-well format. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci*. 1999; 734(2): 257-265.
102. Blanchard J. Evaluation of the relative efficacy of various techniques for deproteinizing plasma samples prior to high-performance liquid chromatographic analysis. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. App*. 1981; 226(2): 455-460.
103. Srinivas ND, Barhate RS, Raghavarawe K, Todd P. Acoustic field assisted enhanced demixing of aqueous two-phase systems. *Biochim. Biophys. Acta*. 2001; 1524(1): 38-44.
104. Cociglio M, Hillaire bues, pyrière D, Alric R. Performance Analysis of a Rapid HPLC Determination with the Solvent Demixing Extraction of HIV Antiproteases and Efavirenz in Plasma. *J. Chromatogr. Sci*. 2003 ; 41(2) : 80-86.
105. Cociglio M, Alric R, Bouvier O. Performance analysis of a reversed-phase liquid chromatographic assay of lamotrigine in plasma using solvent-demixing extraction. *J. Chromatogr*. juin 1991 ;572(1) :2.
106. Teitz D, Khan S, Powell ML, Jemal M. An automated method of sample preparation of biofluids using pierceable caps to eliminate the uncapping of the sample tubes during sample transfer. *J. Biochem. Biophys. Methods*. 2000; 45(2):193-204.
107. Jemal M, Teitz D, Ouyang Z, Khan S. Comparison of plasma sample purification by manual liquid-liquid extraction, automated 96-well liquid-liquid extraction and automated 96-well solid-phase extraction for analysis by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. App*. 1999; 732(2): 501-508.
108. Zhang N, Hoffman KL, Li W, Rossi DT. Semi-automated 96-well liquid-liquid extraction for quantitation of drugs in biological fluids. *J. Pharm. Biomed. Anal*. 2000;22(1):131-138.

109. Steinborner Set Henion J. Liquid-liquid extraction in the 96-well plate format with SRM LC/MS quantitative determination of methotrexate and its major metabolite in human plasma. *Anal. Chem.* 1999;71(13): 2340-2345.
110. Abe E, Delyle SG, Alvarez JC. Extraction liquide-liquide : théorie, applications, difficultés. *Ann Toxicol Anal.* 2010;22(2):51-9.
111. Kataoka H. New trends in sample preparation for clinical and pharmaceutical analysis. *TrAC Trends Anal. Chem.* 2003; 22(4):232-244.
112. Zeeuw RA, Wijsbik j, Fra,k JP. SPEC disc solid-phase extraction for rapid broad-spectrum drug screening in urine. *J. Anal. Toxicol.* 2000; 24(2):97-10.
113. Walker V, Mills GA. Solid-phase extraction in clinical biochemistry. *Ann. Clin. Biochem.* 2002; 39(5): 464-477.
114. Franke JP, Zeeuw RA. Solid-phase extraction procedures in systematic toxicological analysis; *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. App.* 1998; 713(1): 51-59.
115. Lillsunde P, Korte T. Comprehensive drug screening in urine using solid-phase extraction and combined TLC and GC/MS identification. *J. Anal. Toxicol.* 1991;15 (2): 71-81.
116. Bergqvist Y, Funding L, Krysen B, Leek T, Yvell K. Improved validated assay for the determination of proguanil and its metabolites in plasma, whole blood, and urine using solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography. *Ther. Drug Monit.* 1998; 20(3): 325-330.
117. Casas M, Berueta LA, Gallo B, Vicente F. Solid-phase extraction of 1,4-benzodiazepines from biological fluids. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1993; 11(4): 5.
118. Moors M, Massart DL. Evaluation of solid-phase extraction of basic drugs from human milk. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1991; 9(2): 129-139.
119. Ropero-Miller JD, Lambing MK, Wineker E. Simultaneous quantitation of opioids in blood by GC-EI-MS analysis following deproteination, detautomerization of keto analytes, solid-phase extraction, and trimethylsilyl derivatization. *J. Anal. Toxicol.* 2002; 26(7): 524-528.
120. Gustafson RA, Moolchan ET, Barnes A, Levine B, Huestis M. Validated method for the simultaneous determination of Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC), 11-hydroxy-THC and 11-nor-9-carboxy-THC in human plasma using solid phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry with positive chemical ionization. *J. Chromatogr. B*

- Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci. 2003; 798(1):145-154.
121. Simpson H, Berthemy A, Buhrman D, Burton R, Newton J, Kealy M et al. High throughput liquid chromatography/mass spectrometry bioanalysis using 96-well disk solid phase extraction plate for the sample preparation. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 1998; 12(2):75-82.
122. Stimpfl T, Jurenitsch J, vycudilik w. General unknown screening in postmortem tissue and blood samples: a semi-automatic solid-phase extraction using polystyrene resins followed by liquid-liquid extraction. *J. Anal. Toxicol.* 2001 ; 25(2) :125-129, mars.
123. Centini F, Masti A, Comparini B. Quantitative and qualitative analysis of MDMA, MDEA, MA and amphetamine in urine by headspace/solid phase micro-extraction (SPME) and GC/MS. *Forensic Sci. Int.* 1996;83(3): 161-166.
124. Ezquerro O, Pons B, Tena MT. Evaluation of multiple solid-phase microextraction as a technique to remove the matrix effect in packaging analysis for determination of volatile organic compounds. *J. Chromatogr.* 2003; 1020(2): 189-197.
125. de Toledo FCP, Yonamine M, Moreau RLD, Silva OA. Determination of cocaine, benzoylecgonine and cocaethylene in human hair by solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* 2003; 798(2): 361-365.
126. Brown H, Kirkbrid KP, Pigou PE, Walker GS. New developments in SPME, Part 1: The use of vapor-phase deprotonation and on-fiber derivatization with alkylchloroformates in the analysis of preparations containing amphetamines. *J. Forensic Sci.* 2003; 48(6): 1231-1238.
127. Ulrich S. Solid-phase microextraction in biomedical analysis. *J. Chromatogr.* 2000 ; 902(1) :167-194.
128. Charlier C, Plomteux G. La place actuelle de l'immunoanalyse en toxicologie clinique. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 1 janv 1996;11(4):225-39.
129. Capolaghi B. Dépistage urinaire : les limites de l'immunoanalyse. *Ann Toxicol Anal.* 2002;14(1):24-6.
130. Lafargue P, Meunier J, Lemontey Y. Intérêt de la chromatographie sur couche mince d'adsorbant pour l'identification en toxicologie d'urgence des benzo[f]diazépines-1,4 utilisées en thérapeutique. *J Chromatogr A.* 25 nov 1971;62(3):423-9.
131. Widmer N, Buclin T, Augsberguer M. Dépistage des substances d'abus. *pharma flash.*

2008 ; 35(2) :5-12.

132. Capolaghi B, Moulisma M, Houdret N, Baud FJ. Stratégies analytiques en toxicologie d'urgence. *Ann Toxicol Anal.* 2000;12(4):274-81.
133. Vandevenne M, Vandebussche H, Verstraete A. Detection time of drugs of abuse in urine. *Acta Clin Belg.* 2000;55(6):323-33.
134. Usman M, Naseer A, Baig Y, Jamshaid T, Shahwar M, Khurchuid S. Forensic toxicological analysis of hair: a review. *Egypt. J. Forensic Sci.* 2019; 9(1):17.
135. L'anatomie et le cycle du cheveu. [Internet]. [Consulté 25 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.haroj-clinic.com/l-anatomie-et-le-cycle-du-cheveu>
136. Gicquel T, Lepage S, Morel I. Apports de l'analyse des cheveux en toxicologie. *Rev. Francoph. Lab.* 2013; 2013(454): 69-72.
137. Cirimele V, Kintz P, Manguin P. Drug concentrations in human hair after bleaching. *J. Anal. Toxicol.* 1995; 19(5): 331-332.
138. Khajuria H, Nayak BP, Badiye A. Toxicological hair analysis: Pre-analytical, analytical and interpretive aspects. *Med. Sci.* 2018; 58(3): 137-146.
139. Pragst F. State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* 2006; 370(1-2): 17-49.
140. Huestis M A, Gustafson RA, Moolchan ET, Bames A, Bourland JA, sweeney A et al. Cannabinoid concentrations in hair from documented cannabis users. *Forensic Sci.* 2007; 169(2-3): 129-136.
141. Khajuria, Nayak BP. Detection and accumulation of morphine in hair using GC–MS. *Egypt. J. Forensic Sci.* 2016; 6(4): 337-341.
142. Kalasinsky K. S, Magluilo J, Shaefer T. Study of drug distribution in hair by infrared microscopy visualization. *J. Anal. Toxicol.* 1994; 18(6): 337-341.
143. Kintz P, Cirimele V, Ludes B. Pharmacological criteria that can affect the detection of doping agents in hair. *Forensic Sci Int.* 10 janv 2000;107(1-3):325-34.
144. Villain M, Muller JF, Kintz P. Heroin markers in hair of a narcotic police officer: active or passive exposure? *Forensic Sci Int.* 20 mars 2010;196(1-3):128-9.
145. Sachs H, Kintz P. Testing for drugs in hair. Critical review of chromatographic procedures since 1992. *J Chromatogr B Biomed Sci App.* 21 août 1998;713(1):147-61.
146. Hegstad S. Drug screening of hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Anal. Toxicol.* 2008; 32(5): 364-372.

147. Blank D. L et Kidwell D. A. Decontamination procedures for drugs of abuse in hair: are they sufficient?. *Forensic Sci. Int.* 1995; 70(1-3): 13-38.
148. Mercolini L. M et al. Quantitative analysis of cocaine in human hair by HPLC with fluorescence detection. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2008; 48(2): 456-461.
149. Mantinieks D, Gerostamoulos D, Wright P, Drummer O. The effectiveness of decontamination procedures used in forensic hair analysis. *Forensic Sci Med Pathol.* sept 2018;14(3):349-57.
150. Villain M, Cirimele V, Kintz P. Soumission chimique. Recherche des benzodiazépines et hypnotiques dans les cheveux par LC-MS/MS. *Ann Toxicol Anal.* 2005 ; 17(1):33-42.
151. Kauert G et Röhrich J. Concentrations of delta 9-tetrahydrocannabinol, cocaine and 6-monoacetylmorphine in hair of drug abusers. *Int. J. Legal Med.* 1996; 108(6): 294-299.
152. Kintz P, Ameline A, Raul JS. Assessment of Pregabalin Use by Hair Testing. *Subst Use Misuse.* 15 oct 2018;53(12):2093-8.
153. Breidi SE, Barker J, Petróczi A, Naughton DP. Enzymatic Digestion and Selective Quantification of Underivatised Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Cocaine in Human Hair Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *J Anal Methods Chem.* 3 avr 2012;2012:907893.
154. Cirimele V, Sachs H, Kintz P, Mangin P. Testing human hair for Cannabis. III. rapid screening procedure for the simultaneous identification of delta 9-tetrahydrocannabinol, cannabiniol, and cannabidiol. *J Anal Toxicol.* 1996;20 (1):13-6.
155. Barker J, Andrea P, Declan N, Salah B. False Positive Drug Results by ELISA Associated with Enzymatic Hair Digestion. *Open Access J. Toxicol.* 2017; 1(2).
156. Sachs H et Arnold W. Results of comparative determination of morphine in human hair using RIA and GC/MS. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1989; 27(11): 873-877.
157. Musshoff F, Kirchbaum KM, Grauman K, Herzfeld C, Sachs H, Madea B. Evaluation of two immunoassay procedures for drug testing in hair samples. *Forensic Sci.* 2012; 215(1-3): 60-63.
158. Franceschin A, Morosini L, Dell'Anna L. Detection of morphine in hair with the Abbott TDX. *Clin Chem.* nov 1987;33(11):2125.
159. Meng P, Zhu D, He H, Wang Y, Guo F, Zhang L. Determination of Amphetamines in Hair by GC/MS after Small-volume Liquid Extraction and Microwave Derivatization. *Anal. Sci.* 2009; 25(9): 1115-1118.

160. Johansen S. S et Jornil J. Determination of amphetamine, methamphetamine, MDA and MDMA in human hair by GC-EI-MS after derivatization with perfluorooctanoyl chloride. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2009; 69(1): 113-120.
161. Orfanidis A, Mastrogianni O, Koukou A, Psarros G, Gika H, Theodoridis G et al. A GC-MS method for the detection and quantitation of ten major drugs of abuse in human hair samples. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* 2017; 1047: 141-150.
162. Kim J. Y, Suh S, In MK, Paing KJ, Chung BC. Simultaneous determination of cannabidiol, cannabinol, and delta9-tetrahydrocannabinol in human hair by gas chromatography-mass spectrometry. *Arch. Pharm. Res.* 2005; 28(9): 1086-1091.
163. Baptista M. J, Monsanto PV, Marques EGP, Bermejo A, Avila S, Castanheira AM et al . Hair analysis for delta(9)-THC, delta(9)-THC-COOH, CBN and CBD, by GC/MS-EI. Comparison with GC/MS-NCI for delta(9)-THC-COOH. *Forensic Sci. Int.* 2002; 128(1-2): 66-78.
164. Kintz P, Cirimele V, Tracqui A, Mangin P. Simultaneous determination of amphetamine, methamphetamine, 3,4-methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine in human hair by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Biomed. Appl.* 1995; 670(1): 162-166.
165. Cirimele V, Kintz P, Mangin P. Detection and quantification of lorazepam in human hair by GC-MS/NCI in a case of traffic accident. *Int. J. Legal Med.* 1996; 108(5): 265-267.
166. Cirimele V, Kintz P, Dumestre V, Goullé JP, Ludes B. Identification of ten corticosteroids in human hair by liquid chromatography-ionspray mass spectrometry. *Forensic Sci. Int.* 2000; 107(1-3): 381-388.
167. Negrusz A, Moore CM, Hinkel KB, Stokham TL, Verma M, Strong MJ. Deposition of 7-aminoflunitrazepam and flunitrazepam in hair after a single dose of Rohypnol. *J. Forensic Sci.* 2001; 46(5): 1143-1151.
168. Goullé JP, Chèze M, Pépin G. Determination of endogenous levels of GHB in human hair. Are there possibilities for the identification of GHB administration through hair analysis in cases of drug-facilitated sexual assault? *J Anal Toxicol.* 2003;27(8):574-80.
169. Cuypers E et Flanagan R. J. The interpretation of hair analysis for drugs and drug metabolites. *Clin. Toxicol.* 2018; 56(2): 90-100.

170. Mercolini L, Mandrioli R, Protti M, Conti M, Serpelloni G, Raggi MA. Monitoring of chronic Cannabis abuse: an LC-MS/MS method for hair analysis. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2013; 76: 119-125.
171. Khajuria H et Nayak B. P. Detection of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) in hair using GC-MS. *Egypt. J. Forensic Sci.* 2014; 4(1): 17-20.
172. Mille EI, Wylie F, Oliver JS. Simultaneous detection and quantification of amphetamines, diazepam and its metabolites, cocaine and its metabolites, and opiates in hair by LC-ESI-MS-MS using a single extraction method. *J. Anal. Toxicol.* 2008; 32(7): 457-469.
173. Miller EI, Wylie FM, Oliver JS. Detection of benzodiazepines in hair using ELISA and LC-ESI-MS-MS. *J Anal Toxicol.* sept 2006;30(7):441-8.
174. Taberero M. J, Felli ML, Bermejo AM, Chiarotti M. Determination of ketamine and amphetamines in hair by LC/MS/MS. *Anal.* 2009; 395(8): 2547-2557.
175. Quintela O, Bermejo AM, Taberero MJ, Rossi SS, Chiarotti M, Lucas ACS. Evaluation of cocaine, amphetamines and cannabis use in university students through hair analysis: preliminary results. *Forensic Sci. Int.* 2000; 107(1-3): 273-279.
176. Forman R, Rokach B, Karaskov T, Koren G. Accumulation of cocaine in maternal and fetal hair; the dose response curve. *Life Sci.* 1992; 50(18): 1333-1341.
177. Henderson GL, Harkey MR, Zhou C, Jones RT, Jacob P. Incorporation of isotopically labeled cocaine and metabolites into human hair: 1. dose-response relationships. *J Anal Toxicol.* 1996;20(1):1-12.
178. Kidwell D. A. Analysis of phencyclidine and cocaine in human hair by tandem mass spectrometry. *J. Forensic Sci.* 1993; 38(2): 272-284.
179. Fu S. A Review of Methodology for Testing Hair for Cocaine. *J Forensic Investig.* 1 janv 2014;2.
180. Jurado C, Giménez MP, Ménéndez M, Repetto M. Simultaneous quantification of opiates, cocaine and cannabinoids in hair. *Forensic Sci. Int.* 1995; 70(1-3): 165-174.
181. Allen D. L et Oliver J. S. The use of supercritical fluid extraction for the determination of amphetamines in hair. *Forensic Sci. Int.* 2000; 107(1-3): 191-199.
182. Strano-Rossi S, Botrè F, Bermejo AM, Taberero MJ. A rapid method for the extraction, enantiomeric separation and quantification of amphetamines in hair. *Forensic Sci Int.* 15 déc 2009;193(1-3):95-100.

183. Kikura R, Nakhara R, Mieczkowki T, Tagliaro F. Hair analysis for drug abuse. XV. Disposition of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its related compounds into rat hair and application to hair analysis for MDMA abuse. *Forensic Sci. Int.* 1997; 84(1-3):165-177.
184. Miki A, Katagi M, Tsuhsihachi H. Determination of methamphetamine and its metabolites incorporated in hair by column-switching liquid chromatography-mass spectrometry. *J. Anal. Toxicol.* 2003; 27(2): 95-102.
185. Tagliaro F. Hair analysis, a novel tool in forensic and biomedical sciences: new chromatographic and electrophoretic/electrokinetic analytical strategies. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. App.* 1997; 689(1): 261-271.
186. Gottardo R, Fanigliulou A, Bortolotti F, De Paoli G, Pascali JP, Tagliaro F. Broad-spectrum toxicological analysis of hair based on capillary zone electrophoresis-time-of-flight mass spectrometry. *J. Chromatogr.* 2007; 1159(1-2): 190-197.
187. Jurado C, Giménez MP, Ménendez M, Repetto M. Simultaneous quantification of opiates, cocaine and cannabinoids in hair. *Forensic Sci. Int.* 1995; 70(1-3): 165-174.
188. Jurado C, Soriano T, Ménendez M, Repetto M. Comparative efficiency of hair and urine analysis when assessing drug consumption. 2000; 42: 137-142.
189. Cone E. J. Mechanisms of drug incorporation into hair; *Ther. Drug Monit.* 1996;18(4): 438-443.
190. Henderson G. L. Mechanisms of drug incorporation into hair. *Forensic Sci. Int.* 1993; 63(1): 19-29.
191. Kronstrand R, Förstberg-Peterson S, Kågedal B, Ahlner J, Larson G. Codeine concentration in hair after oral administration is dependent on melanin content. *Clin Chem.* sept 1999;45(9):1485-94.
192. Favretto D, Cooper G, Andraus M, Sporkert F, Agius R, Appenzeller B, et al. The Society of Hair Testing consensus on general recommendations for hair testing and drugs of abuse testing in hair. *Drug Test Anal* [Internet]. [cité 14 juill 2023];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dta.3526>
193. Möller M. R. Identification and quantitation of cocaine and its metabolites, benzoylecgonine and ecgonine methyl ester, in hair of Bolivian coca chewers by gas chromatography/mass spectrometry. *J. Anal. Toxicol.* 1992; 16(5): 291-296.

194. LeBeau M. A et Montgomery M. A. Challenges of Drug-Facilitated Sexual Assault. *Forensic Sci. Rev.* 2010; 22(1): 1-6.
195. Dinis-Oliveira RJ, Magalhães T. Forensic toxicology in drug-facilitated sexual assault. *Toxicol Mech Methods.* sept 2013;23(7):471-8.
196. Busardò F. P, Pitchini S, Zaami S, Pacifici R, Kintz P. Hair testing of GHB: an everlasting issue in forensic toxicology. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2018; 56(2): 198-208.
197. Wang X, Johansen SS, Nielsen MKK, Linnet K. Hair analysis in toxicological investigation of drug-facilitated crimes in Denmark over a 8-year period. *Forensic Sci Int.* 1 avr 2018;285:e1-12.
198. Kintz P, Willain M, Ludes B. Testing for the undetectable in drug-facilitated sexual assault using hair analyzed by tandem mass spectrometry as evidence. *Ther. Drug Monit.* 2004; 26(2): 211-214.
199. Kuwayama K, Miyaguchi H, Kanamori T, Tsujikawa K, Yamamuro T, Segawa H et al. Distribution profiles of diphenhydramine and lidocaine in scalp, axillary, and pubic hairs measured by micro-segmental hair analysis: good indicator for discrimination between administration and external contamination of the drugs. *Forensic Toxicol*; 2022; 40(1):64.
200. Kintz P, Villain M, Cirimele V. Hair analysis for drug detection. *Ther. Drug Monit.* 2006; 28(3): 442-446.
201. Rothe M, Pragst F, Spiegel,K, Harrach T, Fischer,K, Kunkel J. Hair concentrations and self-reported abuse history of 20 amphetamine and ecstasy users. *Forensic Sci. Int.* 1997; 89(1-2): 111-128.
202. Uhl M. Determination of drugs in hair using GC/MS/MS. *Forensic Sci Int.* 17 janv 1997; 84(1-3):281-94.
203. Pragst F, Hastedt M, Krumbiegel F. Hair Analysis as a Diagnostic and Forensic Tool in a Social Support System for Families with Underage Children and Drug Abusing Parents : Four Year Experience = تحليل الشعر كأداة تشخيصية و دليل جنائي في نظام الرعاية الاجتماعية للأسر التي لديها أطفال دون السن القانونية و أولياء أمور متعاطين للعقاقير و المخدرات : عرض خبرة أربع سنوات Arab J. *Forensic Sci. Forensic Med.* 2015 ;1: 180-193.
204. Kintz P, Ameline A, Eibel A, Gheddar L, Feisthauer E, Geraut A, et al. Interpretation of Cannabis Findings in the Hair of Very Young Children: Mission Impossible. *Curr Pharm Biotechnol.* 2017;18(10):791-5.

205. Kintz P, Kieffer I, Messer J, Mangin P. Nicotine analysis in neonates' hair for measuring gestational exposure to tobacco. *J. Forensic Sci.* 1993; 38(1): 119-123.
206. Thieme D, Grosse J, Sachs H, Mueller RK. Analytical strategy for detecting doping agents in hair. *Forensic Sci. Int.*, vol. 2000; 107(1-3): 335-345.
207. Salomone A, Gerace E, Di Corcia D, Alladio E, Vincenti M, Kintz P. Hair analysis can provide additional information in doping and forensic cases involving clostebol. *Drug Test Anal.* janv 2019;11(1):95-101.
208. P. Kintz et Sachs H. Consensus of the Society of Hair Testing on hair testing for doping agents. *Forensic Sci. Int.* 2000; 107: 3.
209. Kintz P, Dumestre-Toulet V, Jamey C, Cirimele V, Ludes B. Doping control for beta-adrenergic compounds through hair analysis. *J Forensic Sci.* janv 2000;45(1):170-4.
210. Machnik M, Geyer H, Horning S, Breidbach H, Delahaut P, Schänzer W. Long-term detection of clenbuterol in human scalp hair by gas chromatography-high-resolution mass spectrometry. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. App.* 1999; 723(1-2): 147-155.
211. Höld K. M, Borges CR, Wilkins DG, Rollins DE, Joseph Jr RE. Detection of nandrolone, testosterone, and their esters in rat and human hair samples. *J. Anal. Toxicol.* 1999; 23(6): 416-423.
212. Ricossa M. C, Bernini M, DE Ferrari F. Hair analysis for driving licence in cocaine and heroin users. An epidemiological study. *Forensic Sci. Int.* 2000; 107(1-3): 301-308.
213. Lendoiro E, de Castro A, Jiménez-Morigosa C, Gomez-Fraguela XA, López-Rivadulla M, Cruz A. Usefulness of hair analysis and psychological tests for identification of alcohol and drugs of abuse consumption in driving license regranting. *Forensic Sci. Int.* 2018; 286: 239-244.
214. Tagliaro F, De Battisti Z, Lubli G, Neri C, Manetto G, Marigo M. Integrated use of hair analysis to investigate the physical fitness to obtain the driving licence: a casework study. *Forensic Sci. Int.* 1997; 84(1-3):129-135.
215. L. Furrer, C. Jackowski, et M. Pfäffli, « Cocaine testing in fitness-to-drive assessments: comparison between hair analysis, urinalysis and self-reports », *Alcohol. Drug Addict. Narkom.*, vol. 30, no 2, p. 103-112, 2017, doi: 10.5114/ain.2017.70288.
216. Montagna M, Stramesi C, Vignali C, Groppi A, Polettini A. Simultaneous hair testing for opiates, cocaine, and metabolites by GC-MS: a survey of applicants for driving licenses with a history of drug use. *Forensic Sci. Int.* 2000; 107(1-3): 157-167.

217. Moeller M. R, Fey P, Sachs H. Hair analysis as evidence in forensic cases. *Forensic Sci. Int.* 1993; 63(1): 43-53.
218. Høiseth G, Arnestad M, Karinen R, Morini L, Rogde S, Sempio C et al. Is Hair Analysis Useful in Postmortem Cases? *J. Anal. Toxicol.* vol. 2018; 42(1): 49-54.
219. Drummer O. H. Postmortem toxicology of drugs of abuse. *Forensic Sci. Int.* 2004; 142(2-3): 101-113.
220. Skopp G. Postmortem toxicology. *Forensic Sci. Med. Pathol.* 2010; 6(4): 314-325.
221. Kintz P. Interprétation des marqueurs de l'éthanol dans les cheveux (EtG et FAEE) en regard des paramètres sanguins usuels et de leurs fenêtres de détection. *Rev Médecine Légale.* 1 sept 2013;4 (3):107-11.
222. Tsanaclis L, Kingston R, Wicks J. Testing for alcohol use in hair: is ethyl glucuronide (EtG) stable in hair? *Ann Toxicol Anal.* 2009; 21(2):67-71.
223. Pain É. Troubles psychiatriques chez le consommateur de cannabis : l'aide au diagnostic par l'analyse capillaire ? Grenoble: université Grenoble Alpes; Disponible 7 juin 2013. Disponible: Portail HAL.
224. Goullé JP, Noyon J, Bietry F, Le Roux P, Cron M, Fanon JL, et al. Analyse des cheveux: intérêt en pratique médicale hospitalière. *Rev Fr Lab.* févr 1996;1996 (282):56-60.
225. Goullé JP, Noyon J, Layet A, Rapoport NF, Vaschalde Y, Pignier Y, et al. Phenobarbital in hair and drug monitoring. *Forensic Sci Int.* 5 janv 1995;70(1-3):191-202.
226. Stankova E, Gesheva M, Hubenova A. Age and criminal poisonings. *Przegl Lek.* 2005;62(6):471-4.
227. Bredthauer D, Becker C, Eichner B, Koczy P, Nikolaus T. Factors relating to the use of physical restraints in psychogeriatric care: a paradigm for elder abuse. *Z Gerontol Geriatr.* févr 2005;38(1):10-8.
228. Kintz P, Villain M, Cirimele V. Chemical Abuse in the Elderly: Evidence From Hair Analysis. *Ther Drug Monit.* avr 2008;30(2):207-11.
229. Logiciel de statistiques et d'analyse de données | Minitab [Internet]. [Consulté 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.minitab.com/fr-fr/products/minitab/>
230. Logiciels SPSS [Internet]. [Consulté 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ibm.com/fr-fr/spss>
231. Plateforme Elsa [Internet]. 2014 [consulté 31 déc 2023]. Enquête épidémiologique nationale et globale sur la prévalence de la drogue en Algérie. Disponible sur:

<https://plateforme-elsa.org/enquete-epidemiologique-nationale-et-globale-sur-la-prevalence-de-la-drogue-en-algerie/>

232. Sobhi K. Prévalence de la consommation des substances psychoactives chez les jeunes algériens âgés de 18 à 22 ans : Dépistage objectif par l'analyse des marqueurs urinaires [thèse de doctorat]. Alger (Algérie) : Faculté de médecine Alger ; 2018.
233. Yamoun A, Tehami S, Djafer R et Belmahi H. Comparaison de deux techniques de dépistage urinaire du Δ^9 -carboxy-tétrahydrocannabinol : immunochimie (EMIT) *versus* chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS). *Toxicol. Anal. Clin.* 2017 ; 29(2) :55.
234. Tietje C, Brouder A, éditeurs. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [cité 29 mars 2023]. p. 1041-53. Disponible sur: https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml
235. West R. E et Ritz D. P. GC/MS Analysis of Five Common Benzodiazepine Metabolites in Urine as tert-Butyl-dimethylsilyl Derivatives. *J. Anal. Toxicol.* 1993; 17(2): 114-116.
236. Pauly C, Yegles M, Schneider S. Pregabalin Determination in Hair by Ultra-High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *J. Anal. Toxicol.* 2013; 37(9): 676-679.
237. Kintz P, Ameline A, Raul JS. Assessment of Pregabalin Use by Hair Testing. *Subst. Use Misuse.* 2018; 53(12).
238. Toxtyper | Bruker [Internet]. [Consulté 28 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.bruker.com/en/products-and-solutions/mass-spectrometry/ms-solutions/toxtyper.html>
239. Gottardo R, Murari M, Bertaso A, Bortolotti F, Tagliaro F. Drug screening by using the Toxtyper™ LC-ion trap MS: Optimization of its application on serum samples in a DUID context. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* 2020 ; 510 :537-543.
240. GTFCh Guidelines for Quality Control in Forensic-Toxicological Analyses, n.d. [https://www.gtfch.org/cms/images/stories/files/Appendix C \(GTFCh 20090601\). pdf](https://www.gtfch.org/cms/images/stories/files/Appendix C (GTFCh 20090601). pdf).
241. Musile G, Mazzola M, Shestakova K, Savchuk S, Appolonova S, Tagliaro F. A simple and robust method for broad range screening of hair samples for drugs of abuse using a

- high-throughput UHPLC-Ion Trap MS instrument. *J Chromatogr B.* sept 2020;1152:122263.
242. Gottardo R, Sorio D, Ballotari M, Tagliaro F. First application of atmospheric-pressure chemical ionization gas chromatography tandem mass spectrometry to the determination of cannabinoids in serum. *J Chromatogr A.* avr 2019;1591:147-54.
240. Chaouali N, Moslah B, Salem KB, Amira D, Hedhili A, Salah NB. Illicit substances identified in the urine of 11.170 suspected drug users in North Tunisia. *Pan Afr Med J.* 2021;38:20.
241. Coulibaly O et Agnicho C. Gender and use of drugs : case of patients following the blue cross of cote d'ivoire[Internet]. [consulté 13 juill 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/341724957_GENDER_AND_USE_OF_DRUGS_CASE_OF_PATIENTS_FOLLOWING_THE_BLUE_CROSS_OF_COTE_D'IVOIRE/link/5ed0866c299bf1c67d26f56c/download
242. Observatoire Français sur les Drogues et la Toxicomanie. Les drogues à 17ans- Analyse des données de l'enquête ESCAPAD 2022. Mars 2023. N°:155.
243. Di Paolo T, Bédard PJ, Dupont A, Poyet P, Labrie F. Effects of estradiol on intact and denervated striatal dopamine receptors and on dopamine levels: a biochemical and behavioral study. *Physiol. Pharmacol.* 1982; 60(3): 350-357.
244. Zachry JE, Nolan S, Brady LJ, Kelly SJ, Siciliano CA, Calipari ES. Sex differences in dopamine release regulation in the striatum. *Neuropsychopharmacology.* 2021; 46(3): 491-499.
245. Miller J. C. Sex differences in dopaminergic and cholinergic activity and function in the nigro-striatal system of the rat. *Psychoneuroendocrinology.* 1983 ; 8(2) : 225-236.
246. Stocco P. Les femmes toxicomanes et la dimension familiale : traitement et questions éthiques. *Psychotropes.* 2007 ; 13(3-4) : 251-265.
247. Goullé J.P. et Morel F. Consommation de drogues licites et illicites chez l'adolescent : une situation alarmante qui impose une prévention précoce. *Bull. Académie Natl. Médecine.* 2020 ; 204(1) : 4-15.
248. Observatoire Français sur les Drogues et la Toxicomanie. Usage d'alcool, de Tabac et de Cannabis chez les élèves en 3^e en 2021. Décembre 2021. N° :148.
249. Office Des Nations Unies Contre les Drogues Et le Crime. Drogues et groupes d'âge, Rapport mondial sur les drogues 2018. Nations unies. EISBN : 978-92-1-045059-1.

250. Department of health and human services. Substance Abuse and Mental Health Services Administration Office of Applied Studies. Gfroerer J, Wu LT, Penne M. Initiation of Marijuana Use: Trends, Patterns, and Implications. 2002. Analytic Series: A-17, DHHS Publication No. SMA 02-3711.
251. Traoré AA. Profil épidémiologique de la consommation de substances psychoactives au Mali. [Internet] [Thesis]. Mali : USTTB; 2022 [consulté 19 avril 2023]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/5792>
252. Goumbri P, Nanéma D, Soedje KMA, Bague B, Yameogo F, Ouédraogo A. Dépistage de la consommation de drogues chez les malades suivis dans le service de psychiatrie du centre hospitalier régional de Koudougou, Burkina Faso. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* nov 2018;176(9):893-6.
253. Tarasuk J, Zhang J, Lemyre A, Cholette F, Bryson M, Paquette D. Résultats nationaux de l'enquête Track auprès des utilisateurs de drogues inje
254. Centre national de prévention du crime. La prévention de l'abus de drogues en milieu scolaire : des programmes prometteurs et efficaces. Ottawa : CNPC ; 2008. Rapport No. : PS4-73/2009F-PDF
255. Comité permanent de lutte contre la drogue. L'interrelation entre deux phénomènes sociaux préoccupants : le décrochage scolaire et la consommation de substances psychotropes. Quebec : CPLT ;1989. Rapport No. : 2-550.
256. Sellami R, Feki I, Zahaf A, Masmoudi J. The profile of drug users in Tunisia: Implications for prevention. *Tunis. Med.* 2016; 94: 531-534.
257. Krippeler S et Kittel F. Toxicomanies en milieu professionnel : prévalence de l'usage de substances psychoactives et sa relation avec le poste de sécurité et le stress. *Arch. Mal. Prof. Environ.* 2011 ;72(2) : 181-188.
258. Briefer J.F. Intégration sociale et psychopathologie chez les usagers de drogues. *Psychotropes.* 2002 ; 8(1) :23-41.
259. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Usage de l'alcool, des drogues et toxicomanie en milieu de travail. Enjeux éthiques liés à leurs risques et à leur détection. AVIS N° 114.
260. Fontaine A. Des usagers de drogues qui travaillent ou des salariés qui se droguent ?. *VST - Vie Soc. Trait.* 2008 ; 98(2) :42-51.

261. François B, Legleye S, Peretti-Watel P. Pratique sportive et usages de substances psychoactives. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2003; (15) :81-82.
262. Arvers P et Choquet M. Pratiques sportives et consommation d'alcool, tabac, cannabis et autres drogues illicites. Annales de médecine interne.2003 ;154(1) :25-34.
263. Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances. Pratique sportive et consommation de substances chez les jeunes : Pour comprendre le lien. 2017. ISBN 978-1-77178-436-8.
264. Validity of Self-Reported Drug Use in Survey Research: An Overview and Critique of Research Methods (From The Validity of Self-Reported Drug Use: Improving the Accuracy of Survey Estimates, P 17-36, 1997, Lana Harrison and Arthur Hughes, eds. - See NCJ 1 | Office of Justice Programs [Internet]. [consulté 19 avril 2023]. Disponible sur: <https://www.ojp.gov/ncjrs/virtual-library/abstracts/validity-self-reported-drug-use-survey-research-overview-and>
265. Single E, Kandel D, Johnson BD. The reliability and validity of drug use responses in a large scale longitudinal survey. J Drug Issues. 1975;5(4):426-43.
266. Administration SA and MHS. 1992. In: National Survey on Drug Use and Health: Summary of Methodological Studies, 1971–2014 [Internet] [Internet]. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2014 [consulté 19 avril 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519727/>
267. Laribi M, Chaouali N, Jaballah S, Amira D, Hedhili A. Détournement de la prégabaline à des fins toxicomaniaques - état de la situation, risques et moyens de lutte. Ann. Pharm. Fr. 2023 ; 81(3) : 419-424.
268. Roche S et Blaise M. Prégabaline et risque d'addiction : une nouvelle demande de soin ?. L'Encéphale. 2020 ; 46(5) : 372-381.
269. Marcot D et Castelan Camargo H. C. Prégabaline sous la loupe carcérale. Réflexions sur une problématique émergente. L'Encéphale. 2023 ; 49(2) : 199-201.
270. Sastre C, Baillif-Couniou V, Fabresse N, Kintz P, Gaulier JM, Piercecchi MD et al. Mésusage de prégabaline : à propos de sept cas de décès en région marseillaise. Toxicol. Anal. Clin. 2022 ; 34(3) : 151-158.
271. Observatoire Français sur les Drogues et la Toxicomanie. Drogues et Addictions- Chiffres clés. 2022.

272. Boileau-Falardeau M, Contreras G, Gariepy G, Laprise C. Tendances et motivations associées à la polyconsommation de substances : une revue rapide des données qualitatives. *Promot. Santé Prév. Mal. Chron. Au Can.* 2022 ; 42(2) : 53-66.
273. Beck FGE, Legleye S, Spilka S. Polyconsommation de substances psychoactives (alcool, tabac et cannabis) dans la population générale française en 2005. *Presse Med.* 2008;37(2):207.
274. De Peretti C et Leselbaum N. Les jeunes et les drogues : réflexions pour la prévention. *Rev. Fr. Pédagogie.* 1996 ;(114) :29-43,.
275. Chantepy-Touil C. Du plaisir dans les conduites addictives. *Le Sociographe.* 2012 ;39(3) : 27-36.
276. Stella A. Se droguer pour le plaisir : un tabou ou un droit ?. *Chimères.* 2017 ; 91(1) : 63-70.
277. Van Pevenage I. À la recherche du plaisir : le cas du cannabis vu à travers les témoignages du Comité Nolin. *Drogue Santé Société.* 2006 ; 5(1) :139-164.
278. Al'Absi M. Stress and Addiction: When a Robust Stress Response Indicates Resiliency. *Psychosom. Med.* 2018; 80(1) :2-16.
279. Wand G. The Influence of Stress on the Transition From Drug Use to Addiction. *Alcohol Res. Health.* 2008; 31(2): 119-136.
280. Koob G. F et Schulkin J. Addiction and stress: An allostatic view. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019; 106: 245-262.
281. Maté G. Addiction: Childhood Trauma, Stress and the Biology of Addiction *J. Restor. Med.* 2012; 1(1): 56.
282. loomfield M. A. B et al. The effects of psychosocial stress on dopaminergic function and the acute stress response. *eLife.* 2019; 8: 1-24.
283. *Addiction suisse.* Granville A. Enquête Européenne en Ligne sur les Drogues. Lausanne : juin 2022. Rapport N° :139.
284. Parks KA et Kennedy CL. Club Drugs: Reasons for and Consequences of Use. *J Psychoactive Drugs.* sept 2004;36(3):295-302.
285. Tehami S, Djaafar R, Benfetima M c, Boudechich S, Laib S, Bourass S, et al. Psychotropic drugs consumption during COVID 19 lockdown. *J Mol Pharm Sci.* 31 août 2022;1(2):39-49.
286. Briand Madrid L, Donadille C, Martin V, Appel L, Le Brun Gadelius M, Mezaache S,

- et al. Enquête CANNAVID : Modifications de la consommation de cannabis chez les usagers quotidiens en période de pandémie de Covid-19. *Psychotropes*. 2020;26(2-3):141-63.
287. Robinson T, Ali MU , Easterbrook B , Hall W , Jutras-Aswad D , Fischer B . Risk-thresholds for the association between frequency of cannabis use and the development of psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* 2022; 53(9): 1-11.
288. Ouanouche EH. Cannabis and schizophrenia: characterisation of a risk factor in a sample of Moroccan patients hospitalised for psychosis. *Middle East Curr. Psychiatry*. 2022; 29(1): 12.
289. Di Forti M. The contribution of cannabis uses to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry*. 2019; 6(5): 427-436.
290. Schoeler T, Petros N , Di Forti M , Klamerus E , Foglia E , Ajnakina O et al. Effects of continuation, frequency, and type of cannabis use on relapse in the first 2 years after onset of psychosis: an observational study. *Lancet Psychiatry*. 2016; 3(10): 947-953.
291. Quattrone D, Ferraro L , Tripoli G , La Cascia C , Quigley H , Quattrone A et al. Daily use of high-potency cannabis is associated with more positive symptoms in first-episode psychosis patients: the EU-GEI case-control study. *Psychol. Med.* 2021; 51(8): 1329-1337.
292. Di Forti M, Marconi A , Carra E , Fraietta S , Trotta A , Bonomo M et al. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry*. 2015; 2(3): 233-238.
293. Ganesh S et D'Souza D. C. Cannabis and Psychosis: Recent Epidemiological Findings Continuing the "Causality Debate" .*Am. J. Psychiatry*. 2022; 179(1): 8-10.
294. Dorard G, Bungener C, Phan O, Edel Y, Corcos M, Berthoz S. Which psychiatric comorbidities in cannabis dependence during adolescence? Comparison of outpatients and controls. *L'Encephale*. févr 2018;44(1):2-8.
295. Onaemo VN, Fawehinmi TO, D'Arcy C. Comorbid Cannabis Use Disorder with Major Depression and Generalized Anxiety Disorder: A Systematic Review with Meta-analysis of Nationally Representative Epidemiological Surveys. *J Affect Disord*. 15 févr 2021;281:467-75.
296. Mousailidis G, Papanna B, Salmon A, Sein A, Al-Hillawi Q. Pregabalin induced visual hallucinations - a rare adverse reaction. *BMC Pharmacol Toxicol*. 28 févr 2020;21(1):16.

297. Çalışkan AM, İnanlı İ, Çalışkan S, Eren İ. Delirium After Pregabalin Withdrawal. *Alpha Psychiatry*. mars 2021;22(2):118-9.
298. Hickey C et Thomas B. Delirium secondary to pregabalin. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012;34(4):436.e1-2.
299. Pedroso JL, Nakama GY, Carneiro Filho M, Barsottini OG. Delirium, psychosis, and visual hallucinations induced by pregabalin. *Arq Neuropsiquiatr*. déc 2012;70(12):960-1.
300. Schmitz A. Benzodiazepine use, misuse, and abuse: A review. *Ment Health Clin*. 6 mai 2016;6(3):120-6.
301. Bonnay M, Soeiro T, Megard R, Micallef J, Rolland B, Chappuy M. Usages et bon usage des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. oct 2021;179(8):748-56.
302. Gage SB de, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 27 sept 2012;345:e6231.
303. Abadie D, Durrieu G, Roussin A, Montastruc JL. Effets indésirables « graves » du tramadol : bilan 2010-2011 de pharmacovigilance en France. *Therapies*. mars 2013;68(2):77-84.
304. Dervaux A, Laqueille X. Comorbidités psychiatriques de l'alcoolodépendance. *Presse Médicale*. juin 2018;47(6):575-85.
305. Ferrand I. Drogues actuelles. Nouveaux problèmes cliniques. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 févr 2002;186(2):339-44.
306. Laurin A, Marinescu M. Enquête sur la consommation de MDMA (ecstasy) dans la population homosexuelle masculine française en 2016 : un retour en force. *Inf Psychiatr*. 2017;93(2):151-7.
307. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and Mental Illness: A Population-Based Prevalence Study. *JAMA*. 22 nov 2000;284(20):2606.
308. Aizpurua-Olaizola O, Zarandona I, Ortiz L, Navarro P, Etxebarria N, Usobiaga A. Simultaneous quantification of major cannabinoids and metabolites in human urine and plasma by HPLC-MS/MS and enzyme-alkaline hydrolysis: Simultaneous quantification of major cannabinoids and metabolites in human urine and plasma. *Drug Test Anal*. avr 2017;9(4):626-33.

309. Kemp PM, Abukhalaf IK, Manno JE, Manno BR, Alford DD, Abusada GA. Cannabinoids in Humans. I. Analysis of 9-Tetrahydrocannabinol and Six Metabolites in Plasma and Urine Using GC-MS. *J Anal Toxicol.* 1 sept 1995;19(5):285-91.
310. Yilmaz B, Erdem AF. Simultaneous Determination of Tramadol and Its Metabolite in Human Urine by the Gas Chromatography–Mass Spectrometry Method. *J Chromatogr Sci.* 1 août 2015;53(7):1037-43.
311. Bourguine J, Ma LL, Le Boisselier R, Paillet-Loilier M, Albessard F, Lelong-Boulouard V, et al. Comparaison des données analytiques et anamnestiques des consommations de drogues et psychotropes chez des usagers d’opiacés en traitement de substitution. Étude de faisabilité. *Therapies.* juill 2009;64(4):269-77.
312. Uhl M et Sachs H. Cannabinoids in hair: strategy to prove marijuana/hashish consumption. *Forensic Sci. Int.* 2004; 145(2): 143-147.
313. Consensus < 2005 - SFTA Société Française de Toxicologie Analytique [Internet]. [cité 15 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.sfta.org/pages/view/consensus-2005>
314. Société Suisse de Médecine Légale. Détermination de drogues et médicaments dans des échantillons de cheveux et poils.2020.
315. Villamor JL, Bermejo AM, Tabernero MJ, Fernández P. Determination of Cannabinoids in Human Hair by GC/MS. *Anal Lett.* 1 janv 2004;37(3):517-28.
316. Han E, Choi H, Lee S, Chung H, Song JM. A study on the concentrations of 11-nor- Δ^9 -tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid (THCCOOH) in hair root and whole hair. *Forensic Sci Int.* 15 juill 2011;210(1):201-5.
317. Uhl M et Scheufler F. Effets de la couleur des cheveux sur l’incorporation de drogues dans les cheveux humains. *Ann. Toxicol. Anal.* 2005 ; 17(4).
318. Pereira-Maia K, Leguelinel G, Eiden C, Bernard J, Donnadiou-Rigole H, Peyriere H. Évaluation de la prise en charge d’un trouble de l’usage au tramadol chez les patients hospitalisés pour sevrage. *Therapies.* 2022 ; 77(6) : 759.
319. Roussin A. Un exemple d’évaluation de l’abus et de la dépendance en addictovigilance : à propos du tramadol. *Thérapie.* 2015 ; 70(2).
320. Roussin A et Lapeyre-Mestre M. Évolution des données d’addictovigilance du tramadol en France : un signal d’augmentation des usages problématiques !. *Therapies.* 2018 ; 73(6) : 569.

321. Olsson MO, Öjehagen A, Brådvik L, Kronstrand R, Håkansson A. High Rates of Tramadol Use among Treatment-Seeking Adolescents in Malmö, Sweden: A Study of Hair Analysis of Nonmedical Prescription Opioid Use. *J Addict.* 24 déc 2017;2017:e6716929.
322. Yegles M. Un piège dans l'analyse des cheveux : les traitements cosmétiques. *Ann Toxicol Anal.* 2005;17(4):275-8.
323. Schjerning O, Rosenzweig M, Pottegård A, Damkier P, Nielsen J. Abuse Potential of Pregabalin: A Systematic Review. *CNS Drugs.* janv 2016;30(1):9-25.
324. Specka M. Prevalence of Novel Psychoactive Substance (NPS) Use in Patients Admitted to Drug Detoxification Treatment. *Front. Psychiatry.* 2020; 11: 569.
325. Evoy KE, Sadrameli S, Contreras J, Covvey JR, Peckham AM, Morrison MD. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin: A Systematic Review Update. *Drugs.* janv 2021;81(1):125-56.
326. Grosshans M, Lemenager T, Vollmert C, Kaemmerer N, Schreiner R, Mutschler J, et al. Prégabaline abuse among opiate addicted patients. *Eur J Clin Pharmacol.* déc 2013;69(12):2021-5.
327. Spigset O, Westin AA. Detection times of pregabalin in urine after illicit use: when should a positive specimen be considered a new intake? *Ther Drug Monit.* févr 2013;35(1):137-40.
328. Spigset O et Westin A. Detection Times of Pregabalin in Urine After Illicit Use: When Should a Positive Specimen Be Considered a New Intake? *Ther. Drug Monit.* 2013 ; 35 :137-40.
329. Lancia M, Gambelunghe A, Gili A, Bacci M, Aroni K, Gambelunghe C. Pregabalin Abuse in Combination With Other Drugs: Monitoring Among Methadone Patients. *Front Psychiatry.* 11 févr 2020;10:1022.
330. Ianni F, Aroni K, Gili A, Sardella R, Bacci M, Lancia M, et al. GC-MS/MS detects potential pregabalin abuse in susceptible subjects' hair. *Drug Test Anal.* juin 2018;10(6):968-76.
331. Bargel. Les gabapentinoïdes : une revue de la littérature. *Toxicol. Anal. Clin.* 2021; 33(1): 44-63.
332. Fraser A. D. Use and Abuse of the Benzodiazepines », *Ther. Drug Monit.* 1998;20(5): 481.

333. Caan W, Bellerocche JD. Drink, Drugs and Dependence: From Science to Clinical Practice. Psychology Press; 2002. 330 p.
334. Madry MM, Kraemer T, Baumgartner MR. Large scale consumption monitoring of benzodiazepines and z-drugs by hair analysis. J Pharm Biomed Anal. 10 mai 2020;183:113151.
335. Burgueño MJ, Alonso A, Sánchez S. Amphetamines and cannabinoids testing in hair: Evaluation of results from a two-year period. Forensic Sci Int. août 2016;265:47-53.
336. Brčić Karačonji I, Brajenović N. Evaluation of amphetamine-type stimulant abuse through hair analysis: Results from 12 years of work. Arh Hig Rada Toksikol. juin 2014;65(2):225-30.
337. Hill V, Schaffer M, Cairns T. La couleur des cheveux est sans effet sur les résultats des dosages de cocaïne, benzoylecgonine, morphine, 6-monoacétylmorphine, codéine et 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -THC. Étude dans le cadre de la médecine du travail. Ann Toxicol Anal. 2005;17(4):285-96.
338. Al-Delaimy W. Hair as a biomarker for exposure to tobacco smoke. Tob Control. sept 2002;11(3):176-82.
339. Inukai T, Kaji S, Kataoka H. Analysis of nicotine and cotinine in hair by on-line in-tube solid-phase microextraction coupled with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as biomarkers of exposure to tobacco smoke. J Pharm Biomed Anal. juill 2018;156:272-7.
340. Alexandre S. Utilisation détournée et abusive des psychotropes: expérience d'une enquête auprès de sujets à risques . [thèse de doctorat].Grenoble(France) : Université Joseph Fourier ;1996.
341. Observatoire Français sur la Drogue et la Toxicomanie. Usage détourné de médicaments psychotropes par les jeunes : l'OFDT analyse les facteurs de risque et motivations.2015.
342. Dumonceau RG, Soeiro T, Lacroix C, Giocanti A, Frauger É, Mezaache S, et al. Antidepressants abuse in subjects with opioid use disorders: A 10-year study in the French OPPIDUM program. Fundam Clin Pharmacol. avr 2022;36(2):436-42.
343. Xu W, Chen YL, Zhao Y, Wang LJ, Li JJ, Liu CF. A Clinical Study of Toxication Caused by Carbamazepine Abuse in Adolescents. BioMed Res Int. 2018;2018:3201203.
344. Médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance - ANSM: Agence

- nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 juill 2023]. Disponible sur: [https://archive.ansm.sante.fr/afssaps/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/\(offset\)/4](https://archive.ansm.sante.fr/afssaps/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/(offset)/4)
345. Licata SC, Mashhoon Y, Maclean RR, Lukas SE. Modest abuse-related subjective effects of zolpidem in drug-naive volunteers. *Behav Pharmacol.* avr 2011;22(2):160-6.
346. Delcourt N, Jouanjus E, Lafaurie M, Ponté C, Durrieu G, Lapeyre-Mestr M et al. Intoxications aiguës lors de l'usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes : étude à partir des données du CAPTV de Toulouse. *Therapies.* 2017 ; 72(1) :146.
347. Alwaeel MA, Gomaa R, Ansari N, Nader L. A comparative analysis of three different immunoassay techniques for screening of drugs of abuse in urine and their confirmation using GC-MS& HPLC-MS. *Egypt J Forensic Sci Appl Toxicol.* 1 sept 2022;22(3):59-74
348. Soichot M, Gourlain H, Delhotal-Landes B, Poupon J, Djebrani-Oussedik N, Buisine A, et al. Évaluation d'un nouveau système de criblage toxicologique en milieu hospitalier : premier retour d'expérience. *Toxicol Anal Clin.* 1 juin 2016;28(2, Supplement):S24-5.
349. Ott M, Berbalk K, Plecko T, Wieland E, Shipkova M. Detection of drugs of abuse in urine using the Bruker ToxtyperTM: Experiences in a routine clinical laboratory setting. *Clin Mass Spectrom.* 1 avr 2017;4-5:11-8.
350. Verstraete A. G. Fenêtres de détection des xénobiotiques dans le sang, les urines, la salive et les cheveux. *Ann. Toxicol. Anal.* 2002; 14(4): 390-394.
351. Lu NT, Taylor BG. Drug screening and confirmation by GC-MS: Comparison of EMIT II and Online KIMS against 10 drugs between US and England laboratories. *Forensic Sci Int.* mars 2006;157(2-3):106-16.
352. I B, J H, P J. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol* [Internet]. 2009 [cité 27 déc 2023];(192). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19184645/>
353. Oh J, Park MS, Chun MR, Hwang JH, Lee JY, Jee JH, et al. A Simple and High-Throughput LC-MS-MS Method for Simultaneous Measurement of Nicotine, Cotinine, 3-OH Cotinine, Nor nicotine and Anabasine in Urine and Its Application in the General Korean Population. *J Anal Toxicol.* 14 févr 2022;46(1):25-36.

354. Musshoff F, Skopp G, Franz T. Positive THC-COOH findings in hair samples negative for THC. *Drug Test Anal.* janv 2020;12(1):156-8.
355. Musile G, Mazzola M, Shestakova K, Savchuk S, Appolonova S, Tagliaro F. A simple and robust method for broad range screening of hair samples for drugs of abuse using a high-throughput UHPLC-Ion Trap MS instrument. *J Chromatogr B.* sept 2020;1152:122263.
356. Inukai T, Kaji S, Kataoka H. Analysis of nicotine and cotinine in hair by on-line in-tube solid-phase microextraction coupled with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as biomarkers of exposure to tobacco smoke. *J Pharm Biomed Anal.* juill 2018;156:272-7.
357. Ianni F, Aroni K, Gili A, Sardella R, Bacci M, Lancia M, et al. GC-MS/MS detects potential pregabalin abuse in susceptible subjects' hair. *Drug Test Anal* (2018) 10:968–76. doi: 10.1002/dta.2347
358. Lancia M, Gambelunghe A, Gili A, Bacci M, Aroni K, Gambelunghe C. Pregabalin Abuse in Combination With Other Drugs: Monitoring Among Methadone Patients. *Front Psychiatry* (2020) 10:1022. doi: 10.3389/ fpsyt.2019.01022
359. Grosshans M, Lemenager T, Vollmert C, Kaemmerer N, Schreiner R, Mutschler J, et al. Pregabalin abuse among opiate addicted patients. *Eur J Clin Pharmacol* (2013) 69:2021–5. doi: 10.1007/s00228-013-1578-5
360. Heikman P, Sundström M, Pelander A, Ojanperä I. New psychoactive substances as part of polydrug abuse within opioid maintenance treatment revealed by comprehensive high-resolution mass spectrometric urine drug screening. *Hum Psychopharmacol* (2016) 31:44–52. doi: 10.1002/hup.2512
361. McNamara S, Stokes S, Kilduff R, Shine A. Pregabalin Abuse amongst Opioid Substitution Treatment Patients. *Ir Med J* (2015) 108:309–10.
362. Dufaux B, Agius R, Nadulski T, Kahl HG. Comparison of urine and hair testing for drugs of abuse in the control of abstinence in driver's license re-granting. *Drug Test Anal.* 2012;4(6):415-9.

363. Haley NJ and Hoffmann D. Analysis for nicotine and cotinine in hair to determine cigarette smoker status. *Clinical Chemistry* 1985; 31: 1598
364. Kintz P. Gas chromatographic analysis of nicotine and cotinine in hair. *Journal of Chromatography* 1992; 580: 347
365. Chetiyakornkul T, Toriba A, Kizu R, Kimura K, Hayakawa K. Hair analysis of nicotine and cotinine for evaluating tobacco smoke exposure by liquid chromatography–mass spectrometry. *Biomed Chromatogr.* nov 2004;18(9):655-61.
366. Shafagoj YA, Mohammed FI, Hadidi KA. Hubble-bubble (water pipe) smoking: levels of nicotine and cotinine in plasma, saliva and urine. *International Journal of Clinical Pharmacology* 2002; 40: 249.
367. Benowitz NL, Kuyt F, Jacob P 3rd and Osman AL. Cotinine disposition and effects. *Clinical Pharmacological Therapy* 1983; 34: 604.
368. Willers S, Skarping G, Dalene M and Skerfving S. Urinary cotinine in children and adults during and after semiexperimental exposure to environmental tobacco smoke. *Archives of Environmental Health* 1995; 50: 130.

ANNEXE

Annexe A. Fiche de renseignement et lettre de consentement

Annexe A 1. Fiche de renseignement

Date de prélèvement : / /20

Numéro :

Fiche de de dépistage de la consommation des substances psychoactives

Nom :	Prénom :	Age :	Sexe : <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
Wilaya :	Commune :		
Niveau d'instruction :	<input type="checkbox"/> Primaire <input type="checkbox"/> Moyen <input type="checkbox"/> Secondaire <input type="checkbox"/> Universitaire		
Salarié :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
Situation familiale :	<input type="checkbox"/> Célibataire <input type="checkbox"/> Marié <input type="checkbox"/> Divorcé <input type="checkbox"/> Veuf		
Activité physique :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
Couleur de cheveux :	<input type="checkbox"/> Noir <input type="checkbox"/> Châtain <input type="checkbox"/> Blond		
Traitements cosmétiques :	<input type="checkbox"/> Décoloration <input type="checkbox"/> Coloration <input type="checkbox"/> Produit de lissage		
Antécédent médical :	<input type="checkbox"/> Hypertension <input type="checkbox"/> Diabète <input type="checkbox"/> Maladie rénale <input type="checkbox"/> Cardiopathie <input type="checkbox"/> Cancer Autre :		
Antécédent psychiatrique :	<input type="checkbox"/> Schizophrénie <input type="checkbox"/> Dépression <input type="checkbox"/> Maladie bipolaire <input type="checkbox"/> Troubles psychotiques brefs <input type="checkbox"/> Troubles squisophrénie-forme <input type="checkbox"/> Troubles bipolaires <input type="checkbox"/> Troubles dépressifs. <input type="checkbox"/> Troubles anxieux. <input type="checkbox"/> TOCS. <input type="checkbox"/> État de stress post traumatique <input type="checkbox"/> Troubles de personnalité : <input type="checkbox"/> Personnalité limite. <input type="checkbox"/> Familiaux <input type="checkbox"/> Personnalité anti sociale <input type="checkbox"/> Personnels <input type="checkbox"/> Personnalité anxieuse		
Autre :		
Antécédent psychiatrique familial :	<input type="checkbox"/> oui. <input type="checkbox"/> Non		
Motifs de Consultation :	<input type="checkbox"/> Agitation <input type="checkbox"/> Délire <input type="checkbox"/> Confusion <input type="checkbox"/> Agressivité <input type="checkbox"/> Tentative de suicide <input type="checkbox"/> Acte incendiaire <input type="checkbox"/> Attentat à la pudeur <input type="checkbox"/> Désinhibition <input type="checkbox"/> Troubles de l'ordre public <input type="checkbox"/> Anxiété <input type="checkbox"/> Insomnie <input type="checkbox"/> Dépression <input type="checkbox"/> Hallucinations <input type="checkbox"/> Boulimie		
Autre :		
Suivi addicto depuis :	<input type="checkbox"/> Un mois <input type="checkbox"/> Deux mois. <input type="checkbox"/> Trois mois <input type="checkbox"/> Plus :		
Suivi psychiatrique :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
Drogues avouées :	<input type="checkbox"/> Cannabis <input type="checkbox"/> Prégabaline(lyrica) <input type="checkbox"/> Benzodiazépines <input type="checkbox"/> Tramadol <input type="checkbox"/> Tabac <input type="checkbox"/> Cocaïne <input type="checkbox"/> Morphine <input type="checkbox"/> Ecstasy <input type="checkbox"/> Alcool		
Autre :		
Fréquence de consommation :	<input type="checkbox"/> 1 fois / mois <input type="checkbox"/> 1 à 3 fois /sem <input type="checkbox"/> 4 fois ou plus / sem		
Age de première prise :	<input type="checkbox"/> 0-15ans <input type="checkbox"/> 15-18ans <input type="checkbox"/> plus de 18ans		
Date de dernière prise :	<input type="checkbox"/> Moins de 24h <input type="checkbox"/> 3jours. <input type="checkbox"/> Une semaine <input type="checkbox"/> Un mois <input type="checkbox"/> 3mois <input type="checkbox"/> Plus		
Forme de consommation :	<input type="checkbox"/> Joint <input type="checkbox"/> Comprimé <input type="checkbox"/> Poudre		
Autre à préciser :		
Motif de la 1 ^{ère} consommation :	<input type="checkbox"/> La recherche du plaisir. <input type="checkbox"/> Curiosité. <input type="checkbox"/> Diminuer le stress <input type="checkbox"/> Diminuer la douleur physique <input type="checkbox"/> Oublier <input type="checkbox"/> Autre :		
Traitement suivi :		

Prélèvements :	<input type="checkbox"/> Urine : ml
	<input type="checkbox"/> Cheveux : cm

Respect du confinement : Oui Non
Première consommation : Avant confinement. Pendant confinement
Fréquence de consommation : Diminuée. Augmentée. Aucun changement
Disponibilité de drogue : Diminuée. Augmentée. Aucun changement
Préciser la drogue :
Troubles développés : Anxiété Dépression Nervosité
 Insomnie Agressivité Hallucination Angoisse
 Autres à préciser :
Mode de livraison : Se déplacer. A domicile
Vente. : Sur internet Par téléphone En direct
Prix de drogue : Augmenté. Diminué. Aucun changement
Qualité de la drogue : Augmentée. Diminuée. Aucun changement
Qualité des soins : augmentée. Diminuée. Aucun changement

Annexe A 2. Lettre de consentement

Lettre de consentement

Je, soussigné _____ déclare accepter, librement, et de façon éclairée, de participer comme sujet à l'étude intitulée : Dépistage de drogues sur urines et cheveux par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse chez les toxicomanes.

Engagement du participant : l'étude va consister à :

- faire deux types de prélèvements : un prélèvement urinaire et un prélèvement de cheveux (largeur d'un crayon à peu près dans la région postérieure).
- une recherche de drogues sur les deux prélèvements par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

Signature :

Annexe B. Guide de validation des procédures analytiques selon ICH

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN
USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

**VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES:
TEXT AND METHODOLOGY
Q2(R1)**

Current *Step 4* version
Parent Guideline dated 27 October 1994
(Complementary Guideline on Methodology dated 6 November 1996
incorporated in November 2005)

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

TABLE

Type of analytical procedure characteristics	IDENTIFICATION	TESTING FOR IMPURITIES		ASSAY - dissolution (measurement only) - content/potency
		quantitat.	limit	
Accuracy	-	+	-	+
Precision				
Repeatability	-	+	-	+
Interm.Precision	-	+ (1)	-	+ (1)
Specificity (2)	+	+	+	+
Detection Limit	-	- (3)	+	-
Quantitation Limit	-	+	-	-
Linearity	-	+	-	+
Range	-	+	-	+

- signifies that this characteristic is not normally evaluated

+ signifies that this characteristic is normally evaluated

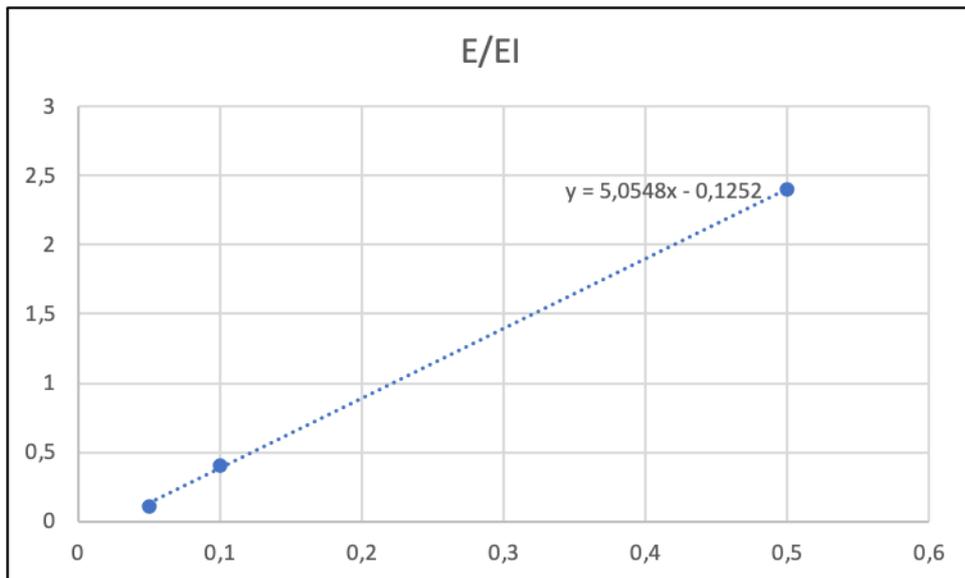
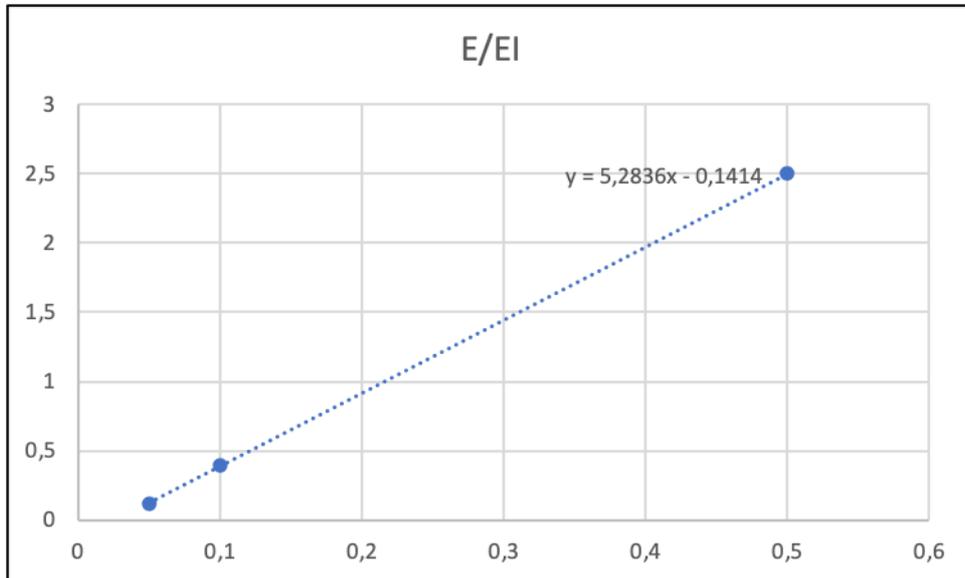
(1) in cases where reproducibility (see glossary) has been performed, intermediate precision is not needed

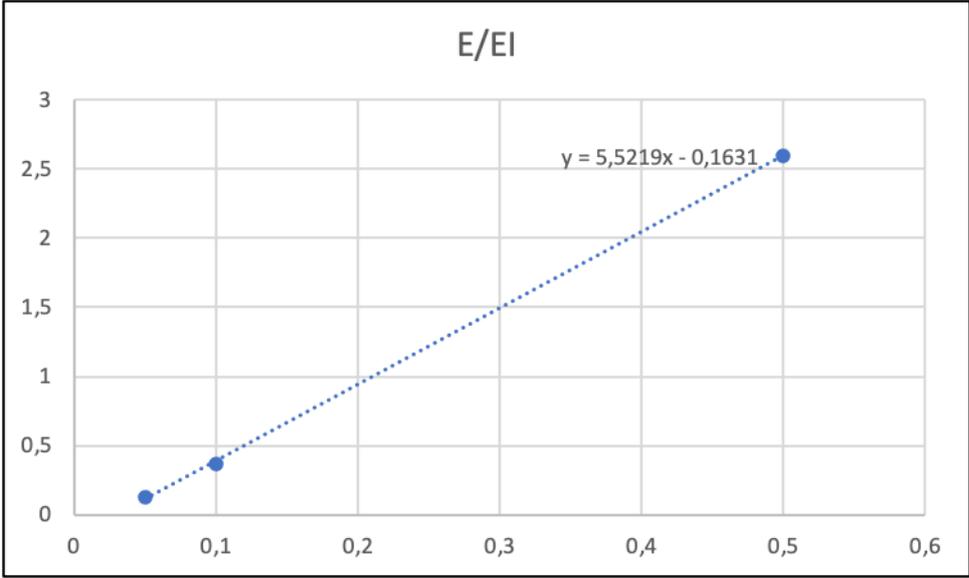
(2) lack of specificity of one analytical procedure could be compensated by other supporting analytical procedure(s)

(3) may be needed in some cases

Annexe C. Courbes d'étalonnage de la Prégabaline sur cheveux

Les figures 135, 136, 137 représentent les courbes d'étalonnage de la Prégabaline sur trois jours de validation.





Annexe D. Longueur des échantillons de cheveux analysés

N° d'échantillon	Longueur	N° d'échantillon	Longueur	N° d'échantillon	Longueur
1	12	29	1	57	3
2	3	30	Exclu	58	1
3	5	31	Exclu	59	1
4	4	32	5	60	7
5	3	33	7	61	5
6	2	34	3	62	6
7	3	35	2	63	24
8	3	36	4	64	1
9	1	37	6	65	2
10	4	38	1	66	6
11	3	39	5	67	5
12	1	40	4	68	5
13	3	41	1	69	2
14	10	42	6	70	3
15	4	43	14	71	3
16	5	44	2	72	1
17	4	45	2	73	5
18	4	46	3	74	17
19	3	47	20	75	6
20	2	48	2	76	2
21	2	49	7	77	6
22	2,5	50	3	78	1
23	4	51	12	79	2
24	4	52	7	80	EXCLU
25	5	53	4	81	17
26	6	54	4	82	9
27	2	55	3	83	1
28	1	56	4	84	3

N° d'échantillon	Longueur	N° d'échantillon	Longueur	N° d'échantillon	Longueur
85	7	98	12	111	4
86	3	99	4	112	5
87	2	100	9	113	8
88	0,5	101	5	114	5
89	8	102	4	115	4
90	5,5	103	3	116	7
91	2	104	2	117	2
92	12	105	1,5	118	7
93	1	106	5	119	3
94	2	107	3	120	4
95	3	108	8	121	5
96	8	109	3	122	7
97	6	110	2		

Annexe E. Réactivités croisées au THC-COOH par WERFEN

Test CEDIA® Multi-Level THC

Thermo
SCIENTIFIC

IVD Pour usage diagnostique in vitro

REF 10016433 (3 x 17 mL Indiko Kit)
100091 (Coffert de 3 x 17 mL Kit)
100100 (Coffert de 65 mL Kit)
1661256 (Coffert de 495 mL Kit)

Spécificité

Lorsque les molécules mères et les métabolites suivants ont été soumis au test CEDIA THC, ils ont donné les résultats (%) de réactivité croisée suivants :

Substance	Concentrations Testées (ng/mL)	Réactions Croisées %
11-nor- Δ^9 -THC-COOH	50	100
11-nor- Δ^8 -THC-COOH	40	125
Δ^9 -THC	500	10,4
11-OH- Δ^9 -THC	125	43
8 β -OH- Δ^9 -THC	1000	2,8
8 β , 11-di-OH- Δ^9 -THC	5000	8,4
11-nor- Δ^9 -THC-COOH-Glucuronide	62	78
Cannabinol	1000	2,9
Cannabidiol	1000	< 0,1

AnnexeF. Réactivités croisées au THC-COOH par VIVA E



EMIT II Plus – Cross-Reactivity Guide

Cannabinoid

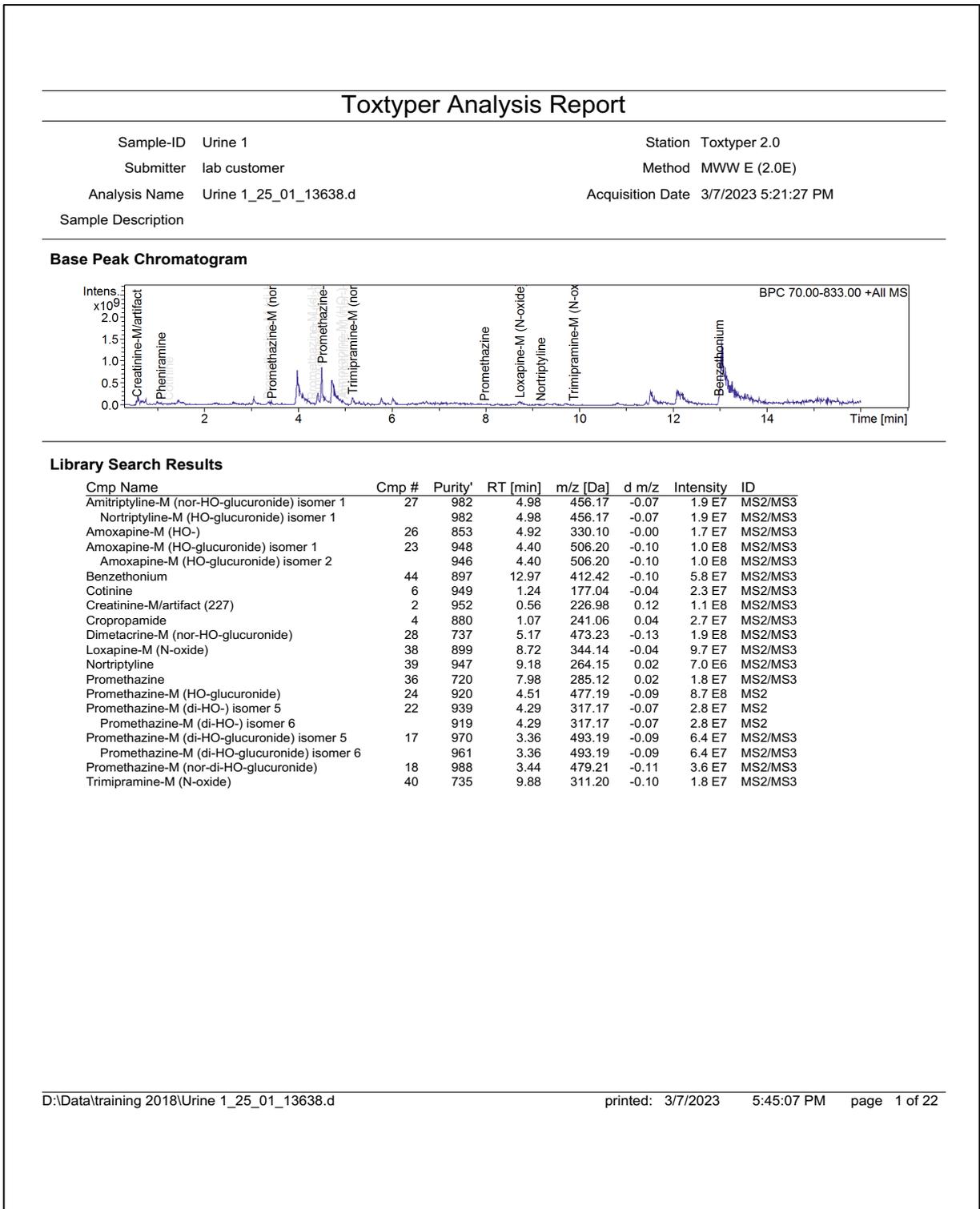
The Cannabinoid Assay has three cutoffs: 20 ng/mL, 50 ng/mL, and 100 ng/mL 11-nor- Δ^9 -THC-9-COOH.

Positive – The drugs listed are in ng/mL at which they will cross-react equivalent to the 11-nor- Δ^9 -THC-9-COOH cutoff.

	20 Cutoff	50 Cutoff	100 Cutoff
(-)9-Carboxy-11-nor- Δ^9 -THC-glucuronide	79	95	328
8- β -11-Dihydroxy- Δ^9 -THC	24	58	109
11-Hydroxy- Δ^8 -THC	43	67	129
11-Hydroxy- Δ^9 -THC	42	77	124
8- β -Hydroxy- Δ^9 -THC	26	68	146

Annexe G. Chromatogrammes de résultats urinaires du TOXTYPER

Les figures suivantes représentent quelques de résultats d'analyse urinaire des drogues par le TOXTYPER.



Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°1 par le TOXTYPER.

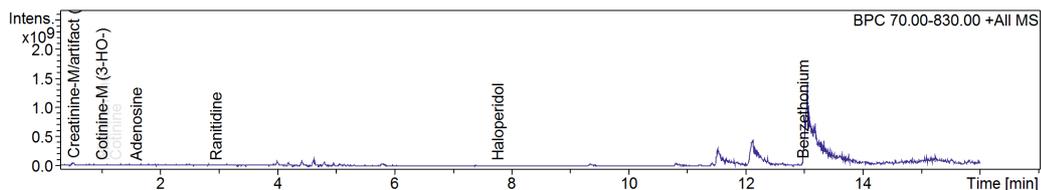
Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Urine 2
Submitter lab customer
Analysis Name Urine 2_26_01_13639.d

Station Toxtyper 2.0
Method MWW E (2.0E)
Acquisition Date 3/7/2023 5:41:23 PM

Sample Description

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID
Adenosine	12	932	1.59	268.00	0.10	4.2 E6	tentative
Benzethonium	27	963	12.97	412.41	-0.09	3.8 E7	MS2/MS3
Cotinine	11	918	1.24	177.02	-0.02	1.2 E7	MS2/MS3
Cotinine-M (3-HO-)	7	795	1.00	192.96	0.14	8.9 E6	MS2/MS3
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		795	1.00	192.96	0.14	8.9 E6	MS2/MS3
Creatinine	3	998	0.52	114.00	0.10	5.8 E7	MS2
Creatinine-M/artifact (227)	2	975	0.52	226.96	0.14	2.6 E7	MS2/MS3
Cropropamide	9	854	1.04	241.05	0.05	5.9 E6	MS2/MS3
Haloperidol	24	971	7.77	376.17	-0.02	6.1 E6	MS2/MS3
Nicotine	8	945	1.02	163.07	0.05	9.9 E6	MS2/MS3
Ranitidine	17	880	2.95	315.19	-0.09	3.0 E6	MS2/MS3

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°2 par le TOXTYPER.

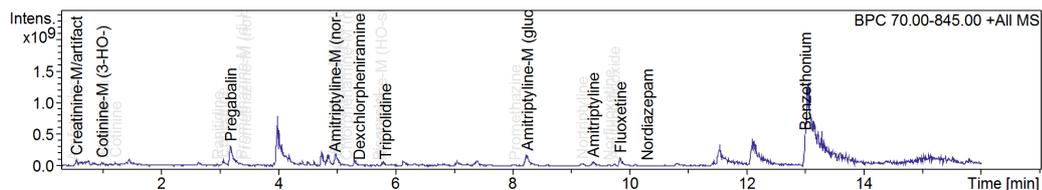
Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Urine 3
 Submitter lab customer
 Analysis Name Urine 3_27_01_13640.d

Station Toxtyper 2.0
 Method MWW E (2.0E)
 Acquisition Date 3/7/2023 6:01:20 PM

Sample Description

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

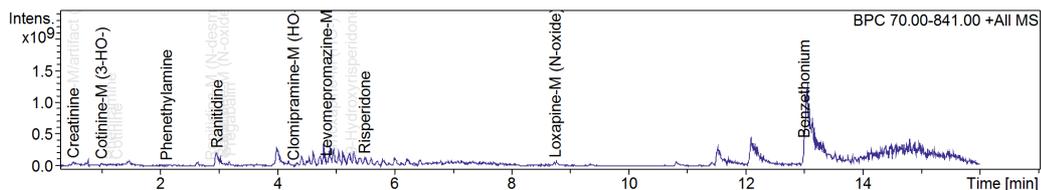
Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Amitriptyline	2	896	0.50	135.96	0.14	5.9 E6	MS2	
Amfetaminil-M/artifact (AM)		896	0.50	135.96	0.14	5.9 E6	MS2	
Clobenzorex-M (AM)		896	0.50	135.96	0.14	5.9 E6	MS2	
Dimetamfetamine-M (bis-nor-)		896	0.50	135.96	0.14	5.9 E6	MS2	
Ethylamfetamine-M (deethyl-)		896	0.50	135.96	0.14	5.9 E6	MS2	
Etilamfetamine-M (AM)		896	0.50	135.96	0.14	5.9 E6	MS2	
Famprofazone-M (AM)		896	0.50	135.96	0.14	5.9 E6	MS2	
Fenetyline-M (AM)		896	0.50	135.96	0.14	5.9 E6	MS2	
Fenproporex-M (AM)		896	0.50	135.96	0.14	5.9 E6	MS2	
Mefenorex-M (AM)		896	0.50	135.96	0.14	5.9 E6	MS2	
Metamfetamine-M (nor-)		896	0.50	135.96	0.14	5.9 E6	MS2	
Prenylamine-M (AM)		896	0.50	135.96	0.14	5.9 E6	MS2	
Selegiline-M (bis-dealkyl-)		896	0.50	135.96	0.14	5.9 E6	MS2	
Amitriptyline	48	977	9.38	278.11	0.08	7.5 E7	MS2/MS3	
Amitriptyline-M (di-HO-glucuronide)	25	910	4.96	486.20	-0.10	1.9 E7	MS2/MS3	
Amitriptyline-M (glucuronide)	42	769	8.26	454.27	-0.17	2.0 E8	MS2/MS3	
Amitriptyline-M (nor-HO-glucuronide) isomer 1	26	973	4.97	456.22	-0.12	1.6 E8	MS2/MS3	
Nortriptyline-M (HO-glucuronide) isomer 1		973	4.97	456.22	-0.12	1.6 E8	MS2/MS3	
Amitriptyline-M (nor-di-HO-) isomer 1	28	900	5.04	296.19	-0.09	1.4 E7	MS2/MS3	
Nortriptyline-M (di-HO-) isomer 1		900	5.04	296.19	-0.09	1.4 E7	MS2/MS3	
Amitriptylinoxide	51	954	9.74	294.16	0.03	4.4 E7	MS2/MS3	
Benzethonium	57	902	13.00	412.36	-0.04	5.8 E7	MS2/MS3	
Bisoprolol	32	977	5.72	326.26	-0.03	8.4 E6	MS2/MS3	
Chlorphenamine-M (nor-)	29	931	5.17	261.07	0.03	3.7 E6	MS2/MS3	
Cotinine	9	973	1.23	177.01	-0.01	6.1 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (cotinine)		949	1.23	177.01	-0.01	6.1 E7	MS2	
Cotinine-M (3-HO-)	5	819	1.00	192.92	0.18	4.8 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		819	1.00	192.92	0.18	4.8 E7	MS2/MS3	
Creatinine	4	971	0.57	114.08	-0.01	6.1 E7	MS2	
Creatinine-M/artifact (227)	3	994	0.56	226.98	0.12	1.1 E8	MS2/MS3	
Cropropamide	6	791	1.01	241.07	0.03	1.9 E7	MS2/MS3	
Cyclobenzaprine	27	984	5.01	276.16	0.01	1.8 E7	MS2/MS3	
Dexchlorpheniramine	30	977	5.39	275.13	-0.03	2.1 E7	MS2/MS3	
Fluoxetine	53	880	9.84	310.15	-0.05	1.6 E8	MS2	
Nicotine	7	935	1.02	163.07	0.05	2.8 E7	MS2/MS3	
Nordiazepam	54	986	10.30	270.94	0.12	9.2 E6	MS2/MS3	
Norfluoxetine	50	979	9.65	295.92	0.21	2.2 E7	MS2	
Nortriptyline	47	962	9.19	264.12	0.05	4.3 E7	MS2/MS3	
Nortriptyline-M (HO-sulfate) isomer 2	33	972	5.76	360.04	0.06	6.8 E6	MS2/MS3	

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°3 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Urine 8	Station Toxtyper 2.0
Submitter lab customer	Method MWW E (2.0E)
Analysis Name Urine 8_32_01_13645.d	Acquisition Date 3/7/2023 7:41:10 PM
Sample Description	

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

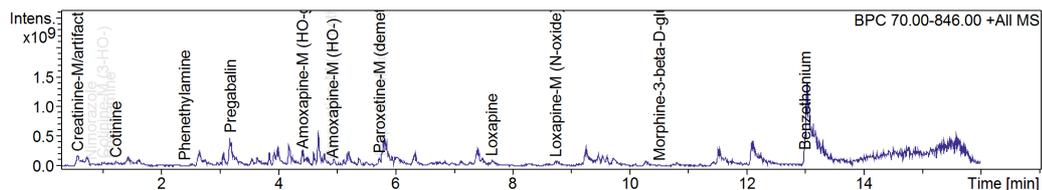
Cmp Name	Cmp #	Purity ¹	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
9-Hydroxyrisperidone	29	966	5.26	427.30	-0.09	1.1 E8	MS2/MS3	
Amoxapine-M (HO-)	28	813	4.94	330.06	0.04	1.8 E7	MS2/MS3	
Benzethonium	33	973	12.99	412.44	-0.12	3.6 E7	MS2/MS3	
Cotinine	9	952	1.25	176.96	0.14	1.4 E7	MS2/MS3	
Cotinine-M (3-HO-)	6	820	1.00	193.01	0.09	1.5 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		820	1.00	193.01	0.09	1.5 E7	MS2/MS3	
Creatinine	2	984	0.51	114.08	0.02	5.5 E7	MS2	
Creatinine-M/artifact (227)	3	982	0.52	227.01	0.09	4.9 E7	MS2/MS3	
Cropropamide	7	878	1.15	241.04	0.06	1.3 E7	MS2/MS3	
Levomepromazine-M (nor-HO-glucuronide)	27	969	4.84	507.20	-0.10	3.3 E7	MS2/MS3	
Levomepromazine-M (nor-HO-glucuronide)	26	832	4.27	507.51	-0.41	4.5 E6	MS2	
Clomipramine-M (HO-glucuronide) isomer 1		824	4.27	507.51	-0.41	4.5 E6	MS2	
Loxapine-M (N-oxide)	32	868	8.74	344.09	0.01	6.0 E7	MS2	
Phenethylamine	12	754	2.10	122.04	0.06	1.7 E7	MS2/MS3	MS2 unpecific
Pregabalin	22	990	3.18	160.07	-0.07	8.1 E7	MS2/MS3	
Ranitidine	18	995	2.97	315.09	0.06	2.2 E8	MS2/MS3	
Ranitidine-M (N-desmethyl-)	16	961	2.87	301.10	-0.00	7.1 E6	MS2/MS3	
Ranitidine-M (nor-)		961	2.87	301.10	-0.00	7.1 E6	MS2/MS3	
Ranitidine-M (N-oxide)	21	992	3.08	331.10	-0.00	1.9 E7	MS2/MS3	
Risperidone	30	951	5.49	411.25	-0.03	7.1 E7	MS2/MS3	
Sulpiride	19	960	3.07	342.16	-0.01	2.3 E7	MS2	

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°8 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Urine 10	Station Toxtyper 2.0
Submitter lab customer	Method MWW E (2.0E)
Analysis Name Urine 10_34_01_13647.d	Acquisition Date 3/7/2023 8:21:06 PM
Sample Description	

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Amoxapine-M (HO-)	31	874	4.93	330.15	-0.05	5.8 E7	MS2/MS3	
Amoxapine-M (HO-glucuronide) isomer 1	25	907	4.41	506.21	-0.11	6.6 E7	MS2/MS3	
Amoxapine-M (HO-glucuronide) isomer 2		898	4.41	506.21	-0.11	6.6 E7	MS2/MS3	
Asenapine-M (glucuronide)	50	905	10.51	461.78	0.32	6.4 E6	MS2	
Ethylmorphine-M (O-deethyl-glucuronide)		863	10.51	461.78	0.32	6.4 E6	MS2	
Morphine-M (3-glucuronide)		863	10.51	461.78	0.32	6.4 E6	MS2	
Morphine-M (6-glucuronide)		863	10.51	461.78	0.32	6.4 E6	MS2	
Benzethonium	52	957	12.98	412.36	-0.04	4.4 E7	MS2/MS3	
Cotinine	10	966	1.23	177.01	-0.01	4.2 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (cotinine)		935	1.23	177.01	-0.01	4.2 E7	MS2	
Cotinine-M (3-HO-)	7	828	1.01	193.01	0.09	6.1 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		828	1.01	193.01	0.09	6.1 E7	MS2/MS3	
Creatinine-M/artifact (227)	2	997	0.57	226.95	0.15	1.9 E8	MS2/MS3	
Cropropamide	8	876	1.12	241.11	-0.01	1.9 E7	MS2/MS3	
Ibuprofen-M/artifact (HO-sidechaine glucuronide +NH4)	35	763	5.75	416.05	0.05	1.1 E7	MS2/MS3	
Loxapine	42	937	7.65	328.12	-0.00	1.5 E7	MS2/MS3	
Loxapine-M (N-oxide)	48	913	8.74	344.11	-0.01	8.2 E7	MS2/MS3	
Nimorazole	5	992	0.80	226.94	0.17	4.9 E6	tentative	
Paroxetine-M (demethylenyl-glucuronide)	30	980	4.89	494.20	-0.10	3.3 E7	MS2/MS3	
Paroxetine-M (demethylenyl-methyl-) isomer 2	34	882	5.73	332.13	-0.03	1.4 E8	MS2	
Paroxetine-M (demethylenyl-methyl-) isomer 1		875	5.73	332.13	-0.03	1.4 E8	MS2	
Phenethylamine	14	821	2.40	122.04	0.06	1.1 E7	MS2/MS3	MS2 unspecific
Pregabalin	18	988	3.18	160.06	-0.06	4.9 E8	MS2/MS3	

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°10 par le TOXTYPER.

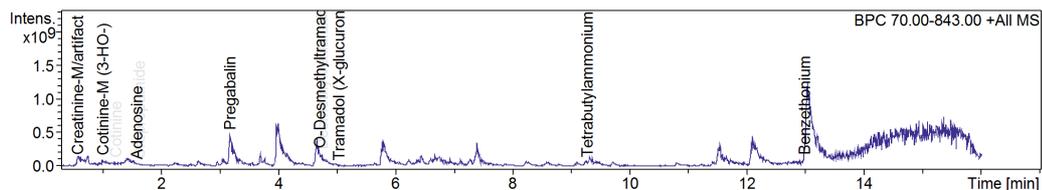
Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Urine 13
Submitter lab customer
Analysis Name Urine 13_37_01_13650.d

Station Toxtyper 2.0
Method MWW E (2.0E)
Acquisition Date 3/7/2023 9:21:00 PM

Sample Description

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

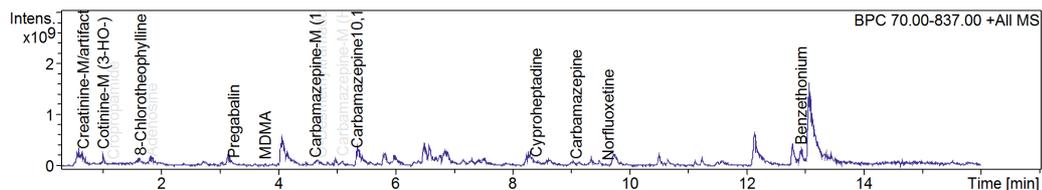
Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Adenosine	11	993	1.59	268.03	0.07	6.2 E6	tentative	
Benzethonium	44	968	12.98	412.36	-0.04	3.1 E7	MS2/MS3	
Cotinine	9	985	1.23	177.01	-0.01	5.0 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (cotinine)		972	1.23	177.01	-0.01	5.0 E7	MS2	
Cotinine-M (3-HO-)	5	834	1.01	193.00	0.10	7.6 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		834	1.01	193.00	0.10	7.6 E7	MS2/MS3	
Creatinine-M/artifact (227)	2	997	0.57	226.95	0.15	1.1 E8	MS2/MS3	
Cropropamide	12	701	1.62	241.00	0.10	1.2 E7	MS2/MS3	
Desmethylvenlafaxine	28	989	4.75	264.11	0.09	1.9 E8	tentative	refer to tutorial
Tramadol		980	4.75	264.11	0.09	1.9 E8	tentative	refer to tutorial
O-Desmethyltramadol	27	977	4.71	250.05	0.13	3.9 E7	tentative	refer to tutorial
Pregabalin	18	988	3.17	160.05	-0.05	4.9 E8	MS2/MS3	
Tetrabutylammonium	42	827	9.28	242.16	-0.06	3.3 E6	MS2	
Tramadol (X-glucuronide)	29	852	5.04	440.21	-0.11	1.4 E7	MS2	

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°13 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Urine 25	Station Toxtyper 2.0
Submitter lab customer	Method MWW E (2.0E)
Analysis Name Urine_25_29_01_13711.d	Acquisition Date 3/9/2023 2:19:38 PM
Sample Description	

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

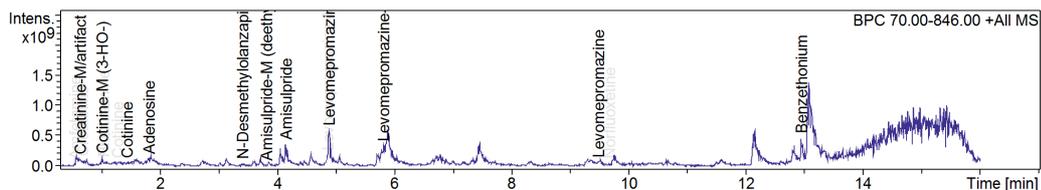
Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
8-Chlorotheophylline	8	803	1.65	214.97	0.13	9.4 E6	MS2	
Adenosine	10	970	1.83	268.07	0.03	6.7 E6	tentative	
Benzethonium	55	986	12.92	412.39	-0.07	3.8 E8	MS2/MS3	
Carbamazepine	50	802	9.09	237.03	0.07	5.6 E7	MS2/MS3	
Carbamazepine-M (10.11-epoxide-glucuronide)	31	978	5.10	429.16	-0.06	1.0 E8	MS2/MS3	
Carbamazepine-M (10.11-epoxide-glucuronide)	23	998	4.63	429.16	-0.06	7.6 E7	MS2/MS3	
Carbamazepine10,11-epoxide	33	865	5.35	253.07	0.03	9.7 E7	MS2	
Cotinine-M (3-HO-)	5	835	1.02	193.03	0.07	2.4 E8	MS2/MS3	
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		835	1.02	193.03	0.07	2.4 E8	MS2/MS3	
Creatinine-M/artifact (227)	3	995	0.67	227.04	0.06	2.9 E8	MS2/MS3	
Cropropamide	6	889	1.18	241.08	0.02	2.9 E7	MS2/MS3	
Cyproheptadine	49	764	8.40	288.15	0.02	7.5 E6	MS2/MS3	
MDMA	21	989	3.77	193.99	0.13	4.7 E7	MS2/MS3	
Norfluoxetine	51	984	9.63	296.11	0.02	1.4 E7	MS2	
O-Desmethyltramadol	25	981	4.74	250.07	0.11	6.0 E7	tentative	refer to tutorial
Pregabalin	17	988	3.24	160.00	-0.00	2.9 E7	MS2/MS3	

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°25 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID	Urine 35	Station	Toxtyper 2.0
Submitter	lab customer	Method	MWW E (2.0E)
Analysis Name	Urine 35_39_01_13721.d	Acquisition Date	3/9/2023 5:39:16 PM
Sample Description			

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID
Adenosine	15	886	1.81	267.88	0.22	1.0 E7	tentative
Amfetamine	2	834	0.55	136.01	0.09	2.2 E7	MS2
Amfetaminil-M/artifact (AM)		834	0.55	136.01	0.09	2.2 E7	MS2
Clobenzorex-M (AM)		834	0.55	136.01	0.09	2.2 E7	MS2
Dimetamfetamine-M (bis-nor-)		834	0.55	136.01	0.09	2.2 E7	MS2
Ethylamfetamine-M (deethyl-)		834	0.55	136.01	0.09	2.2 E7	MS2
Etilamfetamine-M (AM)		834	0.55	136.01	0.09	2.2 E7	MS2
Famprofazone-M (AM)		834	0.55	136.01	0.09	2.2 E7	MS2
Fenetylline-M (AM)		834	0.55	136.01	0.09	2.2 E7	MS2
Fenproporex-M (AM)		834	0.55	136.01	0.09	2.2 E7	MS2
Mefenorex-M (AM)		834	0.55	136.01	0.09	2.2 E7	MS2
Metamfetamine-M (nor-)		834	0.55	136.01	0.09	2.2 E7	MS2
Prenylamine-M (AM)		834	0.55	136.01	0.09	2.2 E7	MS2
Selegiline-M (bis-dealkyl-)		834	0.55	136.01	0.09	2.2 E7	MS2
Amisulpride	27	978	4.15	370.16	0.02	3.7 E8	MS2/MS3
Amisulpride-M (deethyl-)	24	890	3.81	342.21	-0.11	10.0 E6	MS2/MS3
Benzethonium	51	954	12.95	412.40	-0.08	5.0 E8	MS2/MS3
Cotinine	12	931	1.44	177.01	-0.01	1.5 E7	MS2/MS3
Nicotine-M (cotinine)		901	1.44	177.01	-0.01	1.5 E7	MS2
Cotinine	10	939	1.28	176.98	0.02	5.7 E7	MS2/MS3
Cotinine-M (3-HO-)	6	828	1.01	193.00	0.10	1.3 E8	MS2/MS3
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		828	1.01	193.00	0.10	1.3 E8	MS2/MS3
Creatinine	4	995	0.68	114.01	0.09	8.7 E7	MS2
Creatinine-M/artifact (227)	3	998	0.64	227.01	0.09	1.2 E8	MS2/MS3
Cropropamide	8	850	1.04	241.11	-0.01	2.7 E7	MS2/MS3
Levomepromazine	47	824	9.49	329.20	-0.03	1.1 E7	MS2/MS3
Levomepromazine-M (HO-glucuronide)	30	723	4.89	521.29	-0.19	5.9 E8	MS2/MS3
Levomepromazine-M (nor-HO-glucuronide)	29	972	4.87	507.24	-0.14	1.8 E8	MS2/MS3
Levomepromazine-M (nor-O-demethyl-glucuronide)	33	919	5.82	477.16	-0.06	3.2 E7	MS2/MS3
N-Desmethylolanzapine	22	971	3.41	299.11	0.02	1.6 E7	MS2/MS3
Nicotine	7	932	1.03	162.96	0.16	2.5 E7	MS2/MS3
Norfluoxetine	48	982	9.68	296.12	0.01	1.2 E7	MS2

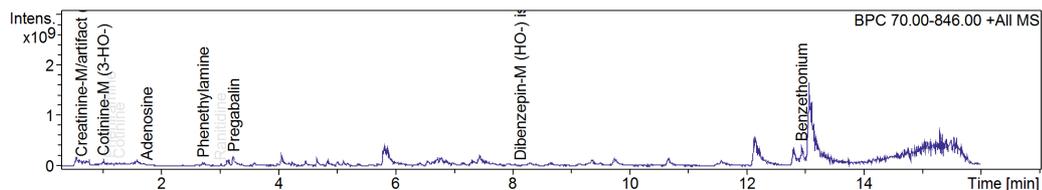
Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°35 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Urine 29
Submitter lab customer
Analysis Name Urine 29_33_01_13715.d
Sample Description

Station Toxtyper 2.0
Method MWW E (2.0E)
Acquisition Date 3/9/2023 3:39:32 PM

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Adenosine	11	991	1.75	268.05	0.05	5.0 E6	MS2/MS3	
Benzethonium	36	992	12.93	412.37	-0.05	4.4 E8	MS2/MS3	
Cotinine	9	967	1.28	177.04	-0.04	4.5 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (cotinine)		938	1.28	177.04	-0.04	4.5 E7	MS2	
Cotinine-M (3-HO-)	5	840	1.02	192.98	0.12	3.6 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		840	1.02	192.98	0.12	3.6 E7	MS2/MS3	
Creatinine-M/artifact (227)	2	999	0.64	226.95	0.15	1.1 E8	MS2/MS3	
Cropropamide	6	883	1.13	241.05	0.05	2.6 E7	MS2/MS3	
Dibenzepin-M (HO-) isomer 2	33	803	8.14	312.22	-0.12	7.4 E6	MS2	
Phenethylamine	14	888	2.72	122.05	0.05	5.8 E6	tentative	MS2 unspecific
Pregabalin	20	980	3.23	160.06	-0.06	1.9 E8	MS2/MS3	
Ranitidine	17	988	3.01	315.16	-0.01	1.4 E7	MS2/MS3	

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°29 par le TOXTYPER.

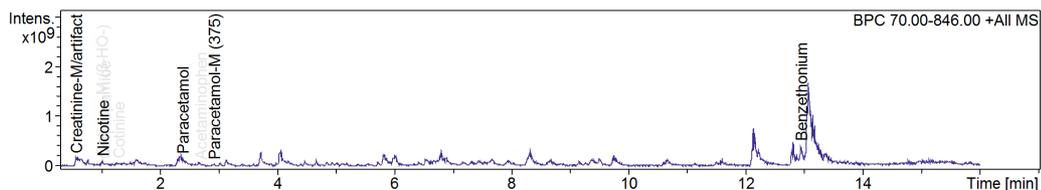
Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Urine 40
Submitter lab customer
Analysis Name Urine 40_37_01_13756.d

Station Toxtyper 2.0
Method MWW E (2.0E)
Acquisition Date 3/10/2023 9:19:58 PM

Sample Description

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

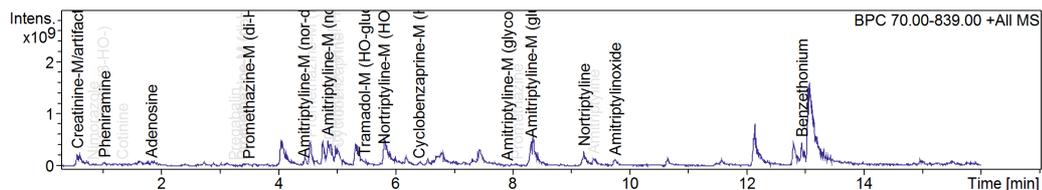
Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID
Benzethonium	45	986	12.94	412.39	-0.07	4.5 E8	MS2/MS3
Cotinine	9	926	1.30	176.98	0.02	4.1 E7	MS2/MS3
Cotinine-M (3-HO-)	4	823	1.01	192.95	0.15	10.0 E7	MS2/MS3
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		823	1.01	192.95	0.15	10.0 E7	MS2/MS3
Creatinine-M/artifact (227)	2	997	0.58	227.03	0.07	2.0 E8	MS2/MS3
Cropropamide	6	816	1.05	241.04	0.06	2.0 E7	MS2/MS3
Nicotine	5	920	1.03	163.01	0.11	3.3 E7	MS2/MS3
Paracetamol	16	901	2.70	151.94	0.13	7.2 E6	MS2/MS3
Paracetamol	13	990	2.39	152.03	0.04	1.9 E7	MS2/MS3
Paracetamol-M (375)	19	969	2.92	375.13	-0.03	3.8 E7	MS2/MS3

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°40 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Urine 47	Station Toxtyper 2.0
Submitter lab customer	Method MWW E (2.0E)
Analysis Name Urine 47_44_01_13763.d	Acquisition Date 3/10/2023 11:39:44 PM
Sample Description	

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

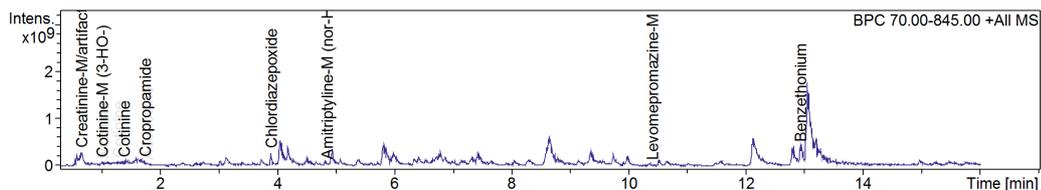
Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID
Adenosine	12	981	1.84	268.05	0.05	4.2 E6	tentative
Amitriptyline	61	986	9.39	278.20	-0.01	1.6 E8	MS2/MS3
Amitriptyline-M (di-HO-glucuronide)	32	918	4.98	486.25	-0.15	1.9 E7	MS2/MS3
Amitriptyline-M (glucuronide)	56	775	8.32	454.28	-0.18	5.1 E8	MS2/MS3
Amitriptyline-M (glycoside)	50	972	7.91	440.25	-0.15	1.4 E7	MS2/MS3
Amitriptyline-M (nor-HO-glucuronide) isomer 1	29	986	4.85	456.23	-0.13	4.9 E8	MS2/MS3
Nortriptyline-M (HO-glucuronide) isomer 1		986	4.85	456.23	-0.13	4.9 E8	MS2/MS3
Amitriptyline-M (nor-di-HO-) isomer 1	26	943	4.43	296.17	-0.07	7.9 E7	MS2/MS3
Nortriptyline-M (di-HO-) isomer 1		943	4.43	296.17	-0.07	7.9 E7	MS2/MS3
Amitriptyline-inoxide	62	970	9.76	294.16	0.03	1.3 E8	MS2/MS3
Benzethonium	66	985	12.94	412.38	-0.06	5.1 E8	MS2/MS3
Cotinine	10	923	1.34	177.05	-0.05	2.3 E7	MS2/MS3
Cotinine-M (3-HO-)	7	837	1.02	193.00	0.10	6.9 E7	MS2/MS3
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		837	1.02	193.00	0.10	6.9 E7	MS2/MS3
Creatinine-M/artifact (227)	2	999	0.57	226.98	0.12	2.5 E8	MS2/MS3
Cropropamide	8	827	1.04	241.29	-0.19	2.2 E7	MS2/MS3
Cyclobenzaprine	33	939	5.02	276.15	0.02	3.2 E7	MS2
Cyclobenzaprine-M (HO-glucuronide) isomer 1	40	737	6.40	468.14	-0.04	6.6 E6	MS2/MS3
Diclofenac-M/artifact (492)	30	828	4.89	492.37	-0.27	1.8 E7	MS2
Dobutamine-M (O-methyl-glucuronide)		806	4.89	492.37	-0.27	1.8 E7	MS2
Nimorazole	5	994	0.84	226.96	0.15	9.0 E6	tentative
Nortriptyline	60	969	9.22	264.08	0.09	3.2 E8	MS2/MS3
Nortriptyline-M (HO-glucuronide) isomer 2	34	923	5.48	456.21	-0.11	2.1 E7	MS2/MS3
Protriptyline-M (HO-ring-glucuronide) isomer 2		912	5.48	456.21	-0.11	2.1 E7	MS2/MS3
Nortriptyline-M (HO-sulfate) isomer 2	36	967	5.81	360.18	-0.08	2.4 E7	MS2/MS3
Pregabalin	19	995	3.25	160.04	-0.04	4.2 E6	MS2/MS3
Promethazine	52	984	8.08	285.09	0.05	3.7 E7	MS2/MS3
Promethazine-M (HO-glucuronide)	27	966	4.55	477.17	-0.07	5.2 E8	MS2
Promethazine-M (di-HO-glucuronide) isomer 2	20	925	3.38	493.19	-0.09	6.0 E6	MS2
Promethazine-M (di-HO-glucuronide) isomer 5	23	978	3.50	493.19	-0.09	4.7 E7	MS2/MS3
Promethazine-M (di-HO-glucuronide) isomer 6		970	3.50	493.19	-0.09	4.7 E7	MS2/MS3
Promethazine-M (nor-di-HO-glucuronide)	21	908	3.40	479.23	-0.13	1.9 E7	MS2/MS3

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°47 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Urine 52 Station Toxtyper 2.0
Submitter lab customer Method MWW E (2.0E)
Analysis Name Urine 52_49_01_13768.d Acquisition Date 3/11/2023 1:19:37 AM
Sample Description

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

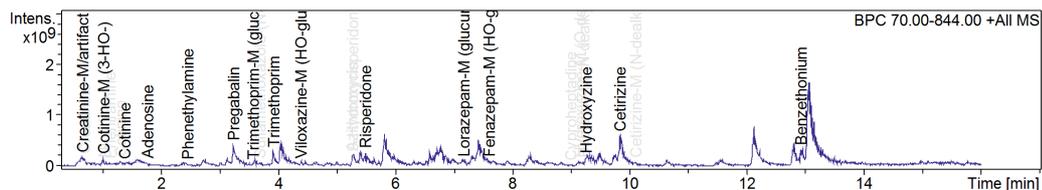
Cmp Name	Cmp #	Purity ¹	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Adenosine	13	972	1.77	268.07	0.03	1.4 E7	MS2/MS3	
Amitriptyline-M (nor-HO-glucuronide) isomer 1	31	963	4.86	456.26	-0.16	1.6 E7	MS2/MS3	
Nortriptyline-M (HO-glucuronide) isomer 1		963	4.86	456.26	-0.16	1.6 E7	MS2/MS3	
Benzethonium	59	987	12.93	412.34	-0.02	4.5 E8	MS2/MS3	
Chlordiazepoxide	25	866	3.90	300.23	-0.14	2.0 E7	tentative	MS2 unspecific
Cotinine	11	972	1.38	176.94	0.06	2.5 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (cotinine)		949	1.38	176.94	0.06	2.5 E7	MS2	
Cotinine	10	952	1.29	177.05	0.05	3.6 E7	MS2/MS3	
Cotinine-M (3-HO-)	6	831	1.02	193.05	0.05	8.5 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		831	1.02	193.05	0.05	8.5 E7	MS2/MS3	
Creatinine-M/artifact (227)	3	999	0.66	226.93	0.17	3.0 E8	MS2/MS3	
Cropropamide	12	800	1.74	241.07	0.03	1.6 E7	MS2/MS3	
Levomepromazine-M (HO-glucuronide)	57	861	10.41	521.31	-0.21	1.8 E7	MS2	
Nicotine	7	853	1.03	162.92	0.20	1.5 E7	MS2/MS3	

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°52 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Urine 58	Station Toxtyper 2.0
Submitter lab customer	Method MWW E (2.0E)
Analysis Name Urine 58_55_01_13774.d	Acquisition Date 3/11/2023 3:19:24 AM
Sample Description	

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

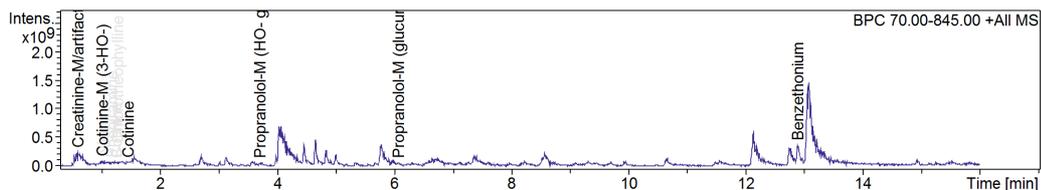
Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
9-Hydroxyrisperidone	39	985	5.27	427.29	-0.08	2.4 E8	MS2/MS3	
Adenosine	15	911	1.77	268.03	0.07	10.0 E6	MS2/MS3	
Azithromycin	38	945	5.27	749.58	-0.06	1.5 E7	MS2/MS3	
Benzethonium	64	991	12.92	412.36	-0.04	3.4 E8	MS2/MS3	
Bucizine-M (N-dealkyl-)	58	962	9.22	287.00	0.10	4.2 E7	MS2/MS3	
Cetirizine-M (N-dealkyl-)	962	9.22	287.00	0.10	4.2 E7	MS2/MS3		
Chlorcyclizine-M (nor-)	962	9.22	287.00	0.10	4.2 E7	MS2/MS3		
Etodroxizine-M (N-dealkyl-)	962	9.22	287.00	0.10	4.2 E7	MS2/MS3		
Hydroxyzine-M (N-dealkyl-)	962	9.22	287.00	0.10	4.2 E7	MS2/MS3		
Meclozine-M (N-dealkyl-)	959	9.22	287.00	0.10	4.2 E7	MS2/MS3		
Cetirizine	60	998	9.83	389.18	0.02	6.8 E8	MS2/MS3	
Cotinine	12	969	1.38	176.94	0.06	4.3 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (cotinine)	941	1.38	176.94	0.06	4.3 E7	MS2		
Cotinine	11	954	1.31	176.95	0.15	9.5 E7	MS2/MS3	
Cotinine-M (3-HO-)	7	838	1.02	193.01	0.09	1.6 E8	MS2/MS3	
Nicotine-M (3-HO-cotinine)	838	1.02	193.01	0.09	1.6 E8	MS2/MS3		
Creatinine	4	999	0.70	114.09	0.01	9.6 E7	MS2	
Creatinine-M/artifact (227)	3	998	0.66	226.98	0.12	2.1 E8	MS2/MS3	
Cropropamide	9	871	1.13	241.03	0.07	2.9 E7	MS2/MS3	
Cyproheptadine	56	836	9.00	288.18	-0.01	1.9 E7	MS2/MS3	
Fenazepam-M (HO-glucuronide)	52	806	7.60	541.19	-0.09	1.1 E7	MS2	
Hydroxyzine	59	966	9.26	375.27	-0.09	5.9 E7	MS2/MS3	
Hydroxyzine-M (N-dealkyl-HO-glucuronide)	61	974	10.10	479.08	0.02	1.4 E7	MS2/MS3	
Hydroxyzine-M (O-dealkyl-)	57	969	9.15	331.12	-0.02	8.6 E6	MS2/MS3	
Lorazepam-M (glucuronide)	49	884	7.17	497.13	-0.30	9.6 E6	MS2	
Lormetazepam-M (nor-glucuronide-)	884	7.17	497.13	-0.30	9.6 E6	MS2		
Tetraazepam-M (di-HO-glucuronide) isomer 2	858	7.17	497.13	-0.03	9.6 E6	MS2		
Nicotine	8	932	1.03	163.04	0.08	6.1 E7	MS2/MS3	
Phenethylamine	18	832	2.46	122.08	0.02	7.5 E6	MS2/MS3	MS2 unspecific
Pregabalin	25	990	3.23	160.03	-0.03	4.2 E8	MS2/MS3	
Risperidone	40	962	5.50	411.26	-0.04	2.6 E8	MS2/MS3	
Sulfamethoxazole-(N4-acetyl-glucuronide)	30	937	3.68	472.12	-0.29	7.1 E6	MS2/MS3	
Sulfamethoxazole-M (glucuronide)	36	923	4.38	430.06	-0.25	2.3 E7	MS2/MS3	
Trimethoprim	33	973	3.92	291.17	-0.02	2.9 E8	MS2/MS3	
Trimethoprim-M (glucuronide)	27	961	3.57	467.12	-0.02	2.8 E7	MS2/MS3	

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°58 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Urine 65 Station Toxtyper 2.0
Submitter lab customer Method MWW E (2.0E)
Analysis Name Urine 65_41_01_13789.d Acquisition Date 3/13/2023 1:16:25 PM
Sample Description

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

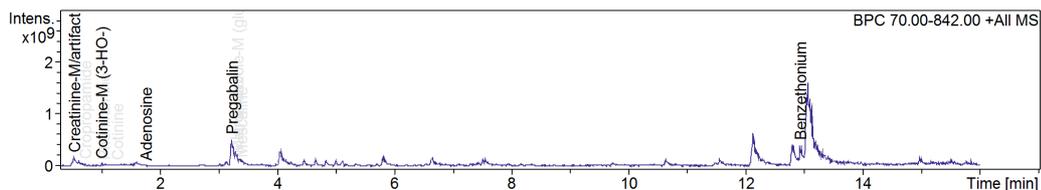
Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID
8-Chlorotheophylline	9	820	1.28	215.03	0.07	7.1 E6	MS2
Benzethonium	51	984	12.88	412.39	-0.07	4.1 E8	MS2/MS3
Cotinine	11	959	1.46	177.07	-0.07	7.4 E6	MS2/MS3
Nicotine-M (cotinine)		927	1.46	177.07	-0.07	7.4 E6	MS2
Cotinine	8	902	1.25	176.94	0.06	2.1 E7	MS2/MS3
Cotinine-M (3-HO-)	4	831	1.01	192.98	0.12	5.0 E7	MS2/MS3
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		831	1.01	192.98	0.12	5.0 E7	MS2/MS3
Creatinine-M/artifac (227)	2	998	0.59	226.95	0.15	2.7 E8	MS2/MS3
Cropropamide	7	879	1.18	241.05	0.05	3.6 E7	MS2/MS3
Nicotine	5	857	1.02	163.03	0.09	1.4 E7	MS2/MS3
Propranolol-M (HO- glucuronide)	22	940	3.70	452.21	-0.21	2.0 E7	MS2/MS3
Propranolol-M (glucuronide)	30	989	6.07	436.20	-0.20	5.9 E7	MS2/MS3

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°65 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Urine 68 Station Toxtyper 2.0
Submitter lab customer Method MWW E (2.0E)
Analysis Name Urine 68_59_01_13778.d Acquisition Date 3/11/2023 4:39:18 AM
Sample Description

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

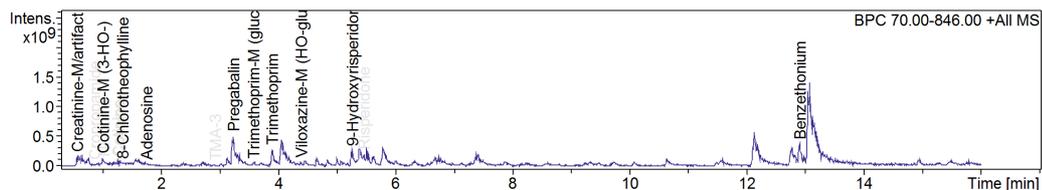
Cmp Name	Cmp #	Purity	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Adenosine	11	987	1.76	268.02	0.08	3.7 E6	MS2/MS3	
Benzethonium	32	990	12.93	412.34	-0.02	4.1 E8	MS2/MS3	
Clenbuterol	19	863	3.30	276.99	0.10	1.3 E7	tentative	MS2 unspecific
Cotinine	9	985	1.27	177.06	-0.06	1.4 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (cotinine)		972	1.27	177.06	-0.06	1.4 E7	MS2	
Cotinine-M (3-HO-)	6	829	1.01	192.98	0.12	5.3 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		829	1.01	192.98	0.12	5.3 E7	MS2/MS3	
Creatinine-M/artifact (227)	2	997	0.54	226.95	0.15	1.8 E8	MS2/MS3	
Cropropamide	7	851	1.05	241.03	0.07	1.3 E7	MS2/MS3	
Cropropamide	4	704	0.73	241.10	-0.00	8.4 E6	MS2/MS3	
Mescaline	21	835	3.39	212.13	-0.00	8.6 E6	tentative	MS2 unspecific
Metronidazole-M (glucuronide)	20	867	3.33	348.02	0.08	1.3 E7	MS2	
Pregabalin	18	994	3.23	160.01	-0.01	5.4 E8	MS2/MS3	

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°68 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Urine 70	Station Toxtyper 2.0
Submitter lab customer	Method MWW E (2.0E)
Analysis Name Urine 70_44_01_13792.d	Acquisition Date 3/13/2023 2:16:20 PM
Sample Description	

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
8-Chlorotheophylline	15	829	1.35	214.96	0.14	6.5 E6	MS2	
9-Hydroxyrisperidone	38	980	5.27	427.28	-0.07	2.8 E8	MS2/MS3	
Adenosine	17	978	1.75	268.08	0.02	6.0 E6	MS2/MS3	
Benzethonium	55	987	12.91	412.42	-0.10	4.1 E8	MS2/MS3	
Cotinine	14	963	1.28	177.02	0.08	1.0 E8	MS2/MS3	
Cotinine	13	971	1.27	177.02	-0.02	8.3 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (cotinine)		944	1.27	177.02	-0.02	8.3 E7	MS2	
Cotinine-M (3-HO-)	8	835	1.01	193.02	0.08	1.3 E8	MS2/MS3	
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		835	1.01	193.02	0.08	1.3 E8	MS2/MS3	
Creatinine-M/artifact (227)	3	999	0.57	226.95	0.15	1.8 E8	MS2/MS3	
Cropropamide	6	812	0.87	241.07	0.03	5.9 E6	MS2/MS3	
Nicotine	9	930	1.03	163.02	0.10	6.2 E7	MS2/MS3	
Pregabalin	25	988	3.24	159.99	0.01	5.1 E8	MS2/MS3	
Risperidone	40	972	5.47	411.23	-0.01	2.1 E8	MS2/MS3	
Sulfamethoxazole-M (glucuronide)	35	931	4.39	429.99	-0.18	3.8 E7	MS2/MS3	
TMA-3	22	912	2.92	226.00	0.14	3.7 E6	tentative	Parent Ion = 226 m/z
Trimethoprim	31	977	3.90	291.11	0.04	2.9 E8	MS2/MS3	
Trimethoprim-M (glucuronide)	27	966	3.58	467.18	-0.08	3.1 E7	MS2/MS3	

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°70 par le TOXTYPER.

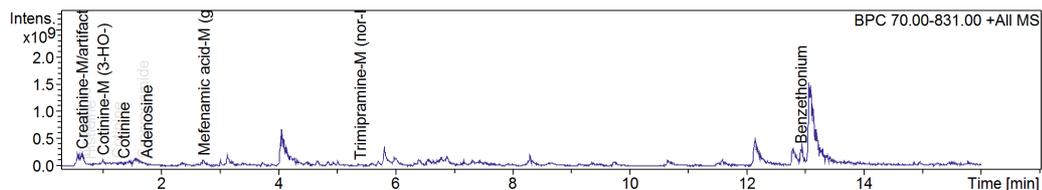
Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Urine 86
Submitter lab customer
Analysis Name Urine 86_58_01_13806.d

Station Toxtyper 2.0
Method MWW E (2.0E)
Acquisition Date 3/13/2023 6:55:47 PM

Sample Description

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

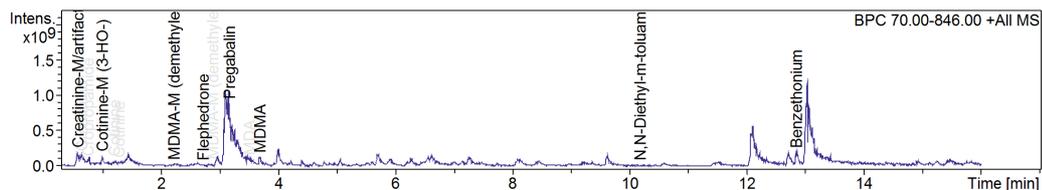
Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID
Adenosine	13	946	1.75	268.06	0.04	9.4 E6	MS2/MS3
Benzethonium	45	985	12.92	412.32	0.00	3.5 E8	MS2/MS3
Cotinine	10	959	1.36	177.03	-0.03	9.1 E6	MS2/MS3
Nicotine-M (cotinine)		928	1.36	177.03	-0.03	9.1 E6	MS2
Cotinine	9	962	1.26	177.01	0.09	3.4 E7	MS2/MS3
Cotinine-M (3-HO-)	6	826	1.01	192.99	0.11	1.2 E8	MS2/MS3
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		826	1.01	192.99	0.11	1.2 E8	MS2/MS3
Creatinine	4	990	0.70	114.07	0.03	7.8 E7	MS2
Creatinine-M/artifact (227)	3	998	0.65	226.96	0.14	2.2 E8	MS2/MS3
Cropropamide	12	874	1.69	241.13	-0.03	1.1 E7	MS2/MS3
Histidine	5	924	0.79	155.98	0.10	4.2 E6	MS2/MS3
Mefenamic acid-M (glucuronide)	16	865	2.74	418.05	0.05	8.5 E6	MS2/MS3
Trimipramine-M (nor-HO-glucuronide)	26	800	5.40	473.17	-0.07	5.7 E6	MS2

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°86 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Urine 96	Station Toxtyper 2.0
Submitter lab customer	Method MWW E (2.0E)
Analysis Name Urine 96_42_01_13820.d	Acquisition Date 3/14/2023 6:05:03 PM
Sample Description	

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

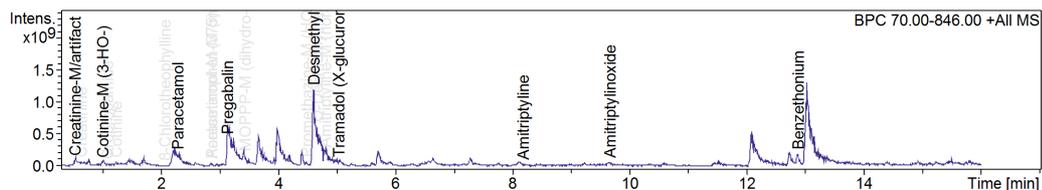
Cmp Name	Cmp #	Purity ¹	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Benzethonium	50	983	12.84	412.37	-0.05	2.0 E8	MS2/MS3	
Cotinine	10	973	1.29	176.93	0.07	3.3 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (cotinine)		949	1.29	176.93	0.07	3.3 E7	MS2	
Cotinine	9	952	1.20	177.01	-0.01	7.3 E7	MS2/MS3	
Cotinine-M (3-HO-)	6	825	1.00	193.00	0.10	1.4 E8	MS2/MS3	
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		825	1.00	193.00	0.10	1.4 E8	MS2/MS3	
Creatinine	3	1000	0.65	114.11	-0.01	1.0 E8	MS2	
Creatinine-M/artifact (227)	2	998	0.58	226.99	0.11	2.1 E8	MS2/MS3	
Cropropamide	4	797	0.75	240.97	0.13	1.3 E7	MS2/MS3	
MDA	24	978	3.51	179.95	0.15	1.8 E7	MS2/MS3	MS2 unspecific
MDMA	26	998	3.68	193.97	0.15	1.3 E8	MS2/MS3	
MDMA-M (demethylenyl-)	15	992	2.72	182.06	0.04	8.5 E6	MS2/MS3	
Metamfetamine-M (di-HO-)		992	2.72	182.06	0.04	8.5 E6	MS2/MS3	
PMMA-M (O-demethyl-HO-aryl)		992	2.72	182.06	0.04	8.5 E6	MS2/MS3	
MDMA-M (demethylenyl-methyl-)	17	994	2.88	196.02	0.08	3.5 E7	MS2/MS3	
Metamfetamine-M (HO-methoxy-)		994	2.88	196.02	0.08	3.5 E7	MS2/MS3	
PMMA-M (O-demethyl-methoxy-)		994	2.88	196.02	0.08	3.5 E7	MS2/MS3	
MDMA-M (demethylenyl-methyl-glucuronide)	12	993	2.22	372.15	-0.05	1.7 E7	MS2/MS3	
Metamfetamine-M (HO-methoxy-glucuronide)		993	2.22	372.15	-0.05	1.7 E7	MS2/MS3	
PMMA-M (O-demethyl-methoxy-glucuronide)		993	2.22	372.15	-0.05	1.7 E7	MS2/MS3	
N,N-Diethyl-m-toluamide	48	868	10.18	191.92	0.22	3.2 E6	MS2/MS3	
Pregabalin	21	988	3.16	160.05	-0.05	8.8 E8	MS2/MS3	

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°96 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID	Urine 101	Station	Toxtyper 2.0
Submitter	lab customer	Method	MWW E (2.0E)
Analysis Name	Urine 101_47_01_13825.d	Acquisition Date	3/14/2023 7:44:56 PM
Sample Description			

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
δ-Chlorotheophylline	15	811	2.06	215.03	0.07	1.6 E6	MS2	
Acetaminophen-M (methoxy-)	23	899	2.86	181.87	0.13	6.3 E6	MS2	
Paracetamol-M (methoxy-)		899	2.86	181.87	0.13	6.3 E6	MS2	
Amitriptyline	57	961	8.18	278.11	0.08	7.1 E6	MS2/MS3	
Amitriptyline-M (nor-HO-glucuronide) isomer 1	38	973	4.81	456.22	-0.12	3.3 E7	MS2/MS3	
Nortriptyline-M (HO-glucuronide) isomer 1		973	4.81	456.22	-0.12	3.3 E7	MS2/MS3	
Amitriptylinoxide	58	956	9.66	294.12	0.07	1.2 E7	MS2/MS3	
Benzethonium	61	989	12.87	412.35	-0.03	2.1 E8	MS2/MS3	
Cotinine	10	969	1.23	177.05	-0.05	6.1 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (cotinine)		939	1.23	177.05	-0.05	6.1 E7	MS2	
Cotinine-M (3-HO-)	5	826	1.01	193.02	0.08	4.9 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		826	1.01	193.02	0.08	4.9 E7	MS2/MS3	
Creatinine	3	995	0.63	114.08	0.02	6.8 E7	MS2	
Creatinine-M/artifact (227)	2	985	0.53	226.99	0.11	9.9 E7	MS2/MS3	
Cropropamide	7	869	1.09	241.05	0.05	1.8 E7	MS2/MS3	
Desmethylvenlafaxine	36	975	4.60	264.11	0.09	1.2 E9	tentative	refer to tutorial
Tramadol		966	4.60	264.11	0.09	1.2 E9	tentative	refer to tutorial
MOPPP-M (dihydro-glucuronide)	32	878	3.44	412.19	-0.09	2.8 E7	MS2	
Tramadol-M (bis-demethyl-glucuronide)		873	3.44	412.19	-0.09	2.8 E7	MS2	
O-Desmethyltramadol	37	973	4.67	250.07	0.11	1.1 E8	tentative	refer to tutorial
Paracetamol	18	992	2.28	152.07	-0.00	2.5 E7	MS2/MS3	
Paracetamol-M (375)	24	972	2.87	375.11	-0.01	5.0 E7	MS2/MS3	
Pregabalin	27	990	3.13	160.01	-0.01	4.4 E8	MS2/MS3	
Promethazine-M (HO-glucuronide)	35	948	4.48	477.19	-0.09	7.2 E7	MS2	
Tramadol (X-glucuronide)	41	928	5.04	440.19	-0.09	1.4 E7	MS2	

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°101 par le TOXTYPER.

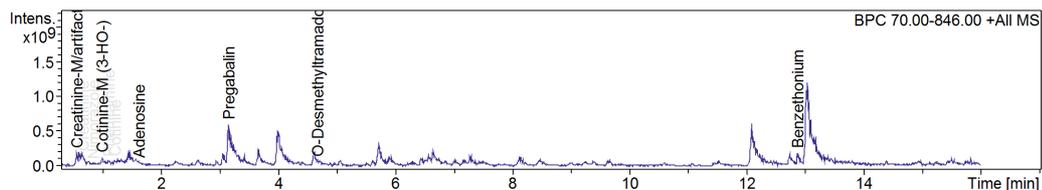
Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Urine 105
Submitter lab customer
Analysis Name Urine 105_51_01_13829.d

Station Toxtyper 2.0
Method MWW E (2.0E)
Acquisition Date 3/14/2023 9:04:48 PM

Sample Description

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

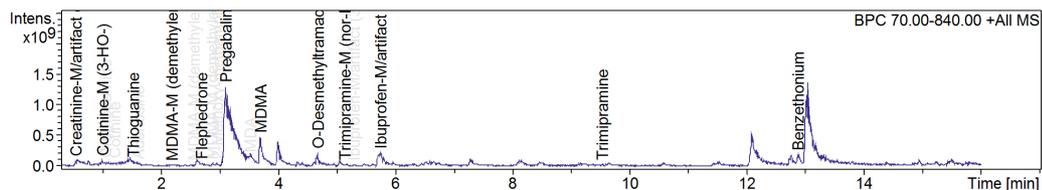
Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Adenosine	14	986	1.62	267.99	0.11	6.0 E6	tentative	
Benzethonium	48	990	12.87	412.39	-0.07	2.0 E8	MS2/MS3	
Cotinine	12	927	1.22	177.00	0.00	7.6 E7	MS2/MS3	
Cotinine-M (3-HO-)	8	823	1.00	192.95	0.15	1.3 E8	MS2/MS3	
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		823	1.00	192.95	0.15	1.3 E8	MS2/MS3	
Creatinine	5	989	0.67	114.02	0.08	1.1 E8	MS2	
Creatinine-M/artifact (227)	4	995	0.57	226.98	0.12	1.9 E8	MS2/MS3	
Cropropamide	11	878	1.11	241.04	0.06	3.7 E7	MS2/MS3	
Nimorazole	6	771	0.84	226.50	0.61	1.1 E7	tentative	
O-Desmethytramadol	30	942	4.67	250.01	0.17	2.7 E7	tentative	refer to tutorial
Pregabalin	22	986	3.15	159.99	0.01	6.0 E8	MS2/MS3	

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°105 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Urine 110	Station Toxtyper 2.0
Submitter lab customer	Method MWW E (2.0E)
Analysis Name Urine 110_56_01_13834.d	Acquisition Date 3/14/2023 10:44:40 PM
Sample Description	

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Adenosine	15	996	1.62	268.02	0.08	2.9 E6	tentative	
Benzethonium	53	964	12.87	412.39	-0.07	2.0 E8	MS2/MS3	
Cotinine	11	979	1.21	176.95	0.15	5.5 E7	MS2/MS3	
Cotinine-M (3-HO-)	6	836	1.01	192.96	0.14	7.4 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		836	1.01	192.96	0.14	7.4 E7	MS2/MS3	
Creatinine-M/artifact (227)	2	995	0.55	228.95	0.15	9.0 E7	MS2/MS3	
Cropropamide	8	807	1.06	241.00	0.10	1.6 E7	MS2/MS3	
Dimetacrine-M (nor-HO-glucuronide)	34	767	5.15	473.31	-0.21	2.2 E7	MS2/MS3	
Ibuprofen-M/artifact (380)	35	940	5.30	380.24	-0.14	7.8 E6	MS2/MS3	
Ibuprofen-M/artifact (HO-sidechaine glucuronide +NH4)	41	869	5.75	416.17	-0.07	8.2 E7	MS2/MS3	
MDA	29	983	3.52	180.01	0.09	2.0 E7	MS2/MS3	MS2 unspecific
MDMA	32	990	3.70	194.01	0.11	4.9 E8	MS2/MS3	
MDMA-M (demethylenyl-)	20	948	2.69	181.97	0.13	6.6 E6	MS2/MS3	
Metamfetamine-M (di-HO-)		948	2.69	181.97	0.13	6.6 E6	MS2/MS3	
PMMA-M (O-demethyl-HO-aryl)		948	2.69	181.97	0.13	6.6 E6	MS2/MS3	
MDMA-M (demethylenyl-)	18	884	2.56	181.98	0.12	5.0 E6	MS2/MS3	
Metamfetamine-M (di-HO-)		884	2.56	181.98	0.12	5.0 E6	MS2/MS3	
PMMA-M (O-demethyl-HO-aryl)		884	2.56	181.98	0.12	5.0 E6	MS2/MS3	
MDMA-M (demethylenyl-methyl-)	25	910	2.96	196.00	0.10	8.0 E6	MS2/MS3	
Metamfetamine-M (HO-methoxy-)		910	2.96	196.00	0.10	8.0 E6	MS2/MS3	
PMMA-M (O-demethyl-methoxy-)		910	2.96	196.00	0.10	8.0 E6	MS2/MS3	
2-Methoxy-methamphetamine-M (HO-ring)		867	2.96	196.00	0.10	8.0 E6	MS2/MS3	
Methoxyphenamin-M (HO-ring)		867	2.96	196.00	0.10	8.0 E6	MS2/MS3	
MDMA-M (demethylenyl-methyl-)	21	987	2.87	196.03	0.07	3.9 E7	MS2/MS3	
Metamfetamine-M (HO-methoxy-)		987	2.87	196.03	0.07	3.9 E7	MS2/MS3	
PMMA-M (O-demethyl-methoxy-)		987	2.87	196.03	0.07	3.9 E7	MS2/MS3	
MDMA-M (demethylenyl-methyl-glucuronide)	16	992	2.18	372.14	-0.04	1.6 E7	MS2/MS3	
Metamfetamine-M (HO-methoxy-glucuronide)		992	2.18	372.14	-0.04	1.6 E7	MS2/MS3	
PMMA-M (O-demethyl-methoxy-glucuronide)		992	2.18	372.14	-0.04	1.6 E7	MS2/MS3	
Nicotine	7	936	1.01	163.03	0.09	1.5 E7	MS2/MS3	
O-Desmethy/tramadol	33	979	4.68	250.06	0.12	2.3 E8	tentative	refer to tutorial
Pregabalin	27	989	3.10	160.04	-0.04	1.3 E9	MS2/MS3	
Thioguanine	14	807	1.52	167.99	0.04	5.7 E6	tentative	MS2 unspecific
Trimipramine	50	940	9.54	295.14	0.08	1.3 E7	tentative	

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°110 par le TOXTYPER.

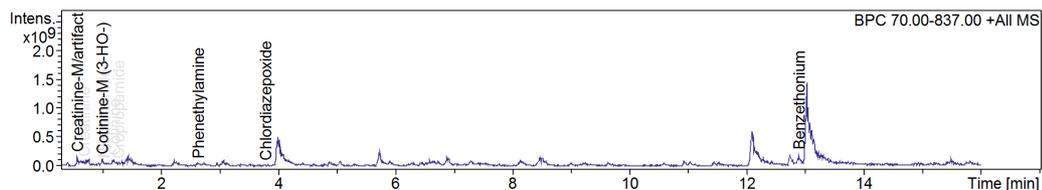
Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Urine 112
Submitter lab customer
Analysis Name Urine 112_58_01_13836.d

Station Toxtyper 2.0
Method MWW E (2.0E)
Acquisition Date 3/14/2023 11:24:36 PM

Sample Description

Base Peak Chromatogram



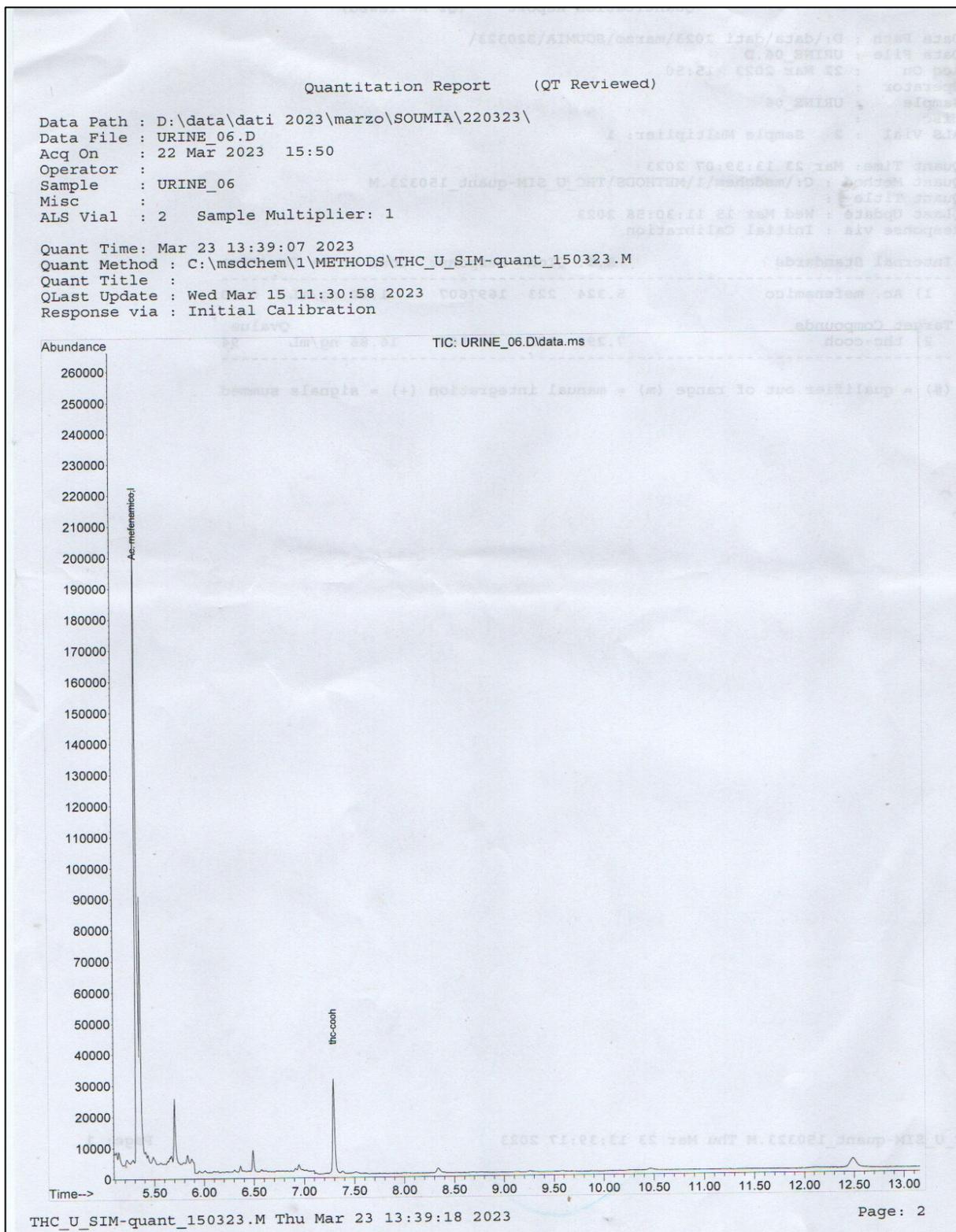
Library Search Results

Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Benzethonium	39	990	12.89	412.33	-0.01	2.1 E8	MS2/MS3	
Chlordiazepoxide	24	958	3.79	300.09	0.00	4.0 E6	tentative	MS2 unspecific
Cotinine	12	966	1.20	176.96	0.14	1.1 E8	MS2/MS3	
Cotinine	11	966	1.20	177.01	-0.01	1.1 E8	MS2/MS3	
Nicotine-M (cotinine)		936	1.20	177.01	-0.01	1.1 E8	MS2	
Cotinine-M (3-HO-)	6	826	1.00	192.93	0.17	1.2 E8	MS2/MS3	
Nicotine-M (3-HO-cotinine)		826	1.00	192.93	0.17	1.2 E8	MS2/MS3	
Creatinine	5	901	0.68	114.04	0.03	8.5 E7	MS2	
Creatinine-M/artifact (227)	4	998	0.57	227.02	0.08	1.9 E8	MS2/MS3	
Cropropamide	13	860	1.27	241.01	0.09	1.6 E7	MS2/MS3	
Nicotinamide	8	922	1.03	123.06	-0.00	1.1 E7	MS2	
Nicotine	7	936	1.01	162.97	0.15	5.6 E7	MS2/MS3	
Phenethylamine	17	881	2.63	121.99	0.11	4.5 E6	tentative	MS2 unspecific

Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°112 par le TOXTYPER.

Chromatogrammes de résultats urinaires du THC-COOH par CPG-SM

Les figures suivantes représentent quelques résultats d'analyse urinaire du THC-COOH.

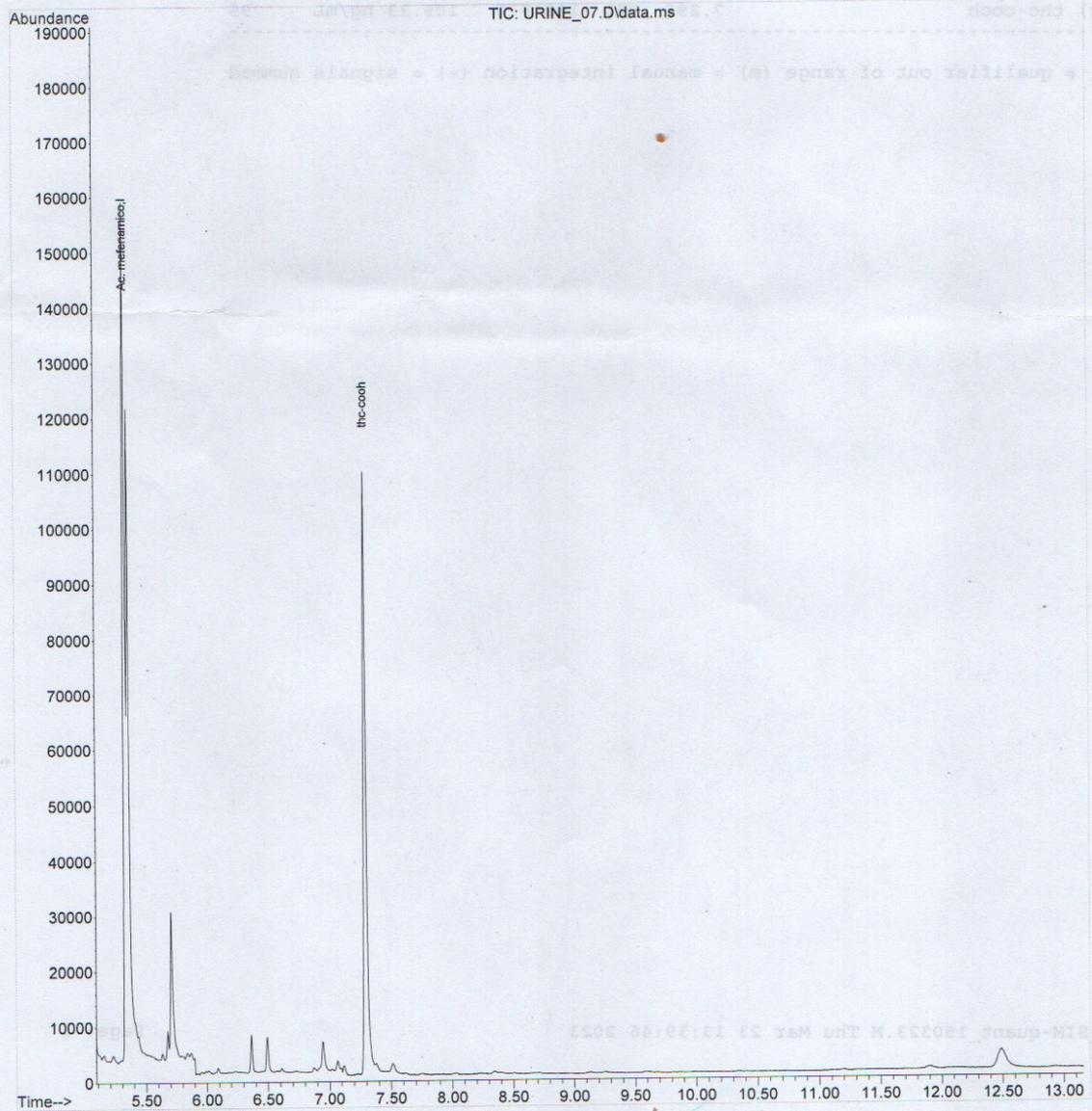


Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°6 par le CPG-SM.

Quantitation Report (QT Reviewed)

Data Path : D:\data\dati 2023\marzo\SOUIMIA\220323\
Data File : URINE_07.D
Acq On : 22 Mar 2023 16:07
Operator :
Sample : URINE_07
Misc :
ALS Vial : 3 Sample Multiplier: 1

Quant Time: Mar 23 13:39:37 2023
Quant Method : C:\msdchem\1\METHODS\THC_U_SIM-quant_150323.M
Quant Title :
QLast Update : Wed Mar 15 11:30:58 2023
Response via : Initial Calibration

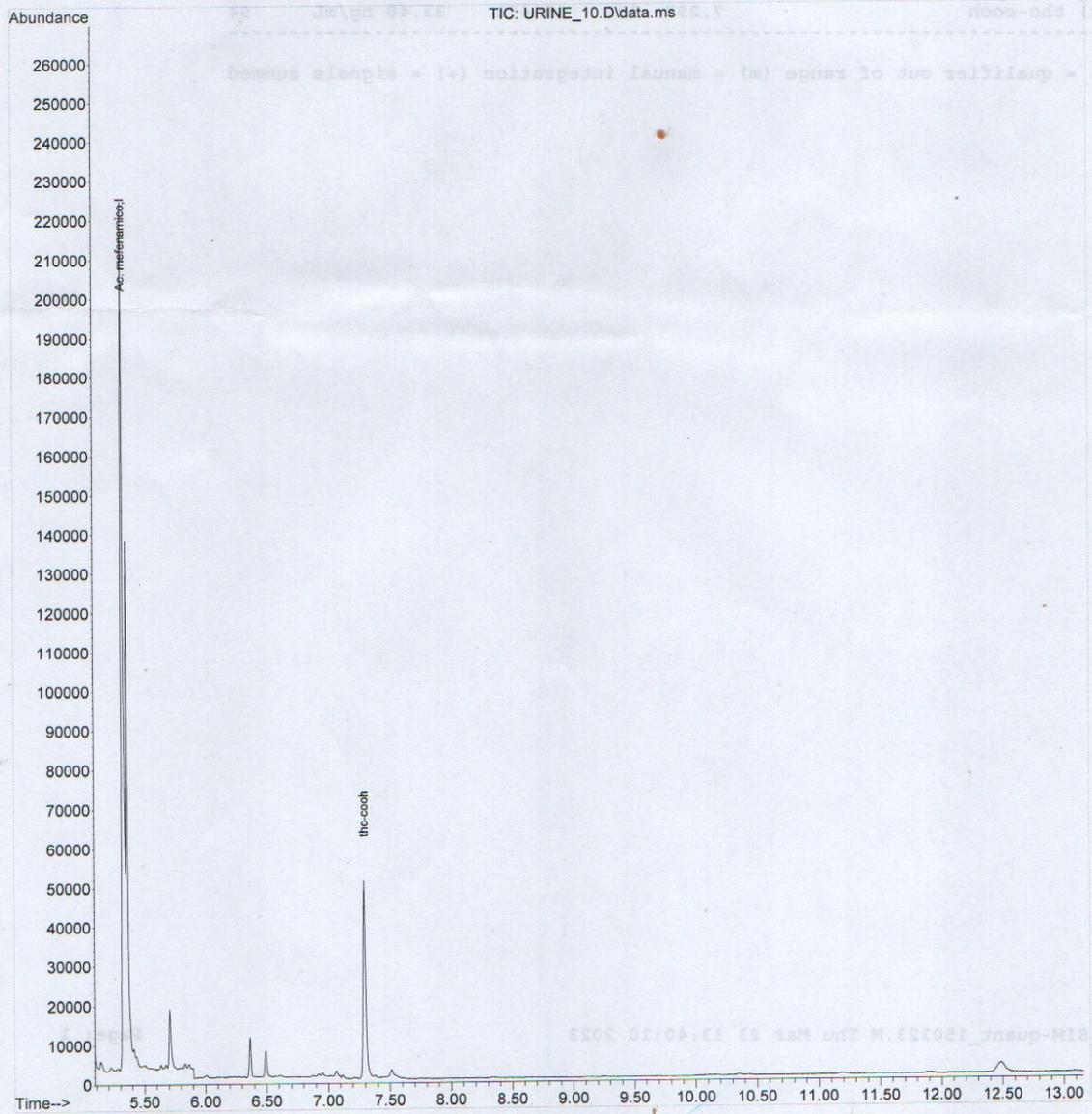


Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°7 par le CPG-SM.

Quantitation Report (QT Reviewed)

Data Path : D:\data\dati 2023\marzo\SOUMLA\220323\
Data File : URINE_10.D
Acq On : 22 Mar 2023 16:25
Operator :
Sample : URINE_10
Misc :
ALS Vial : 4 Sample Multiplier: 1

Quant Time: Mar 23 13:40:02 2023
Quant Method : C:\msdchem\1\METHODS\THC_U_SIM-quant_150323.M
Quant Title :
QLast Update : Wed Mar 15 11:30:58 2023
Response via : Initial Calibration

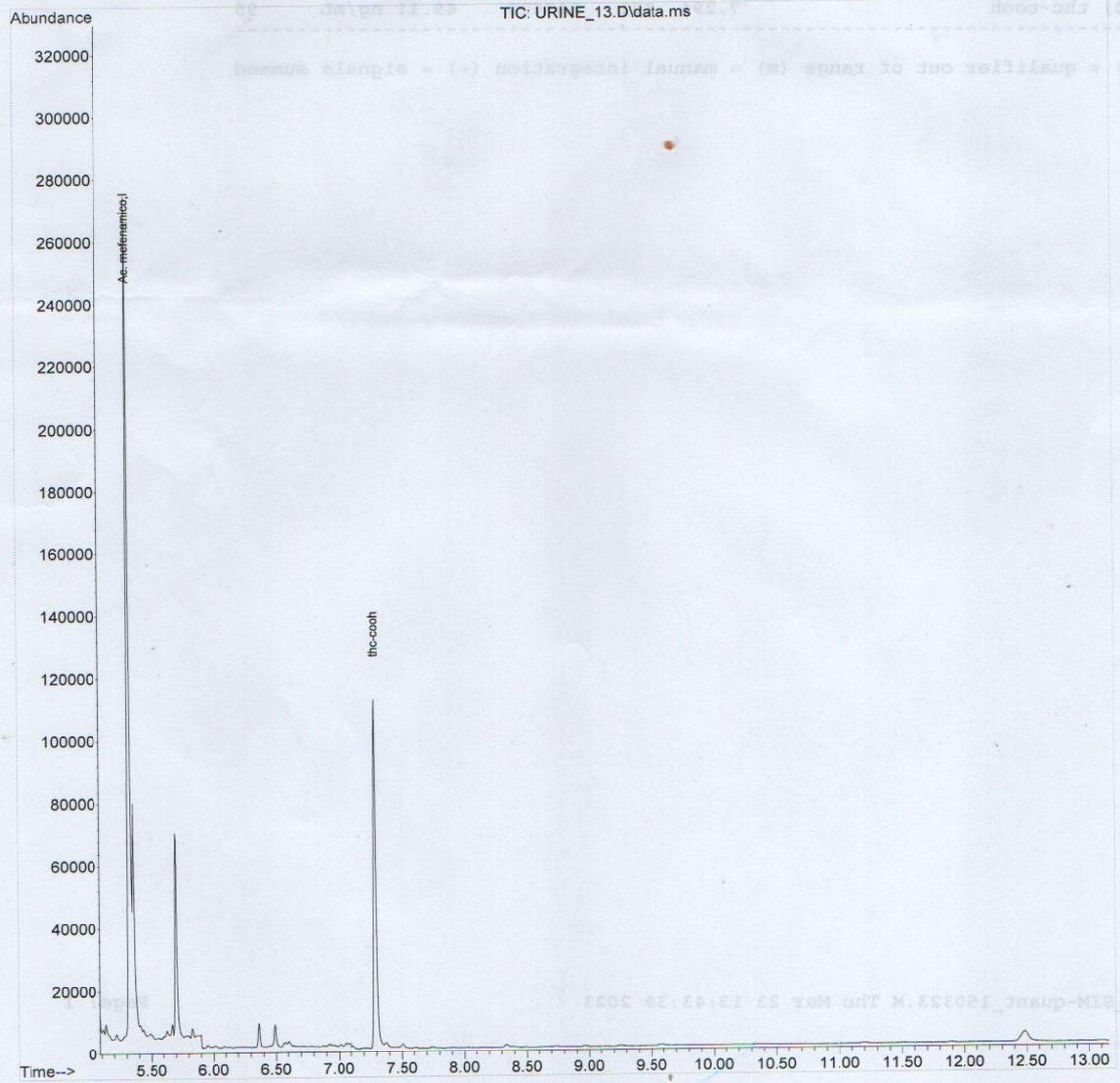


Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°10 par le CPG-SM.

Quantitation Report (QT Reviewed)

Data Path : D:\data\dati 2023\marzo\SOUMLA\220323\
Data File : URINE_13.D
Acq On : 22 Mar 2023 16:42
Operator :
Sample : URINE_13
Misc :
ALS Vial : 5 Sample Multiplier: 1

Quant Time: Mar 23 13:40:15 2023
Quant Method : C:\msdchem\1\METHODS\THC_U_SIM-quant_150323.M
Quant Title :
QLast Update : Wed Mar 15 11:30:58 2023
Response via : Initial Calibration

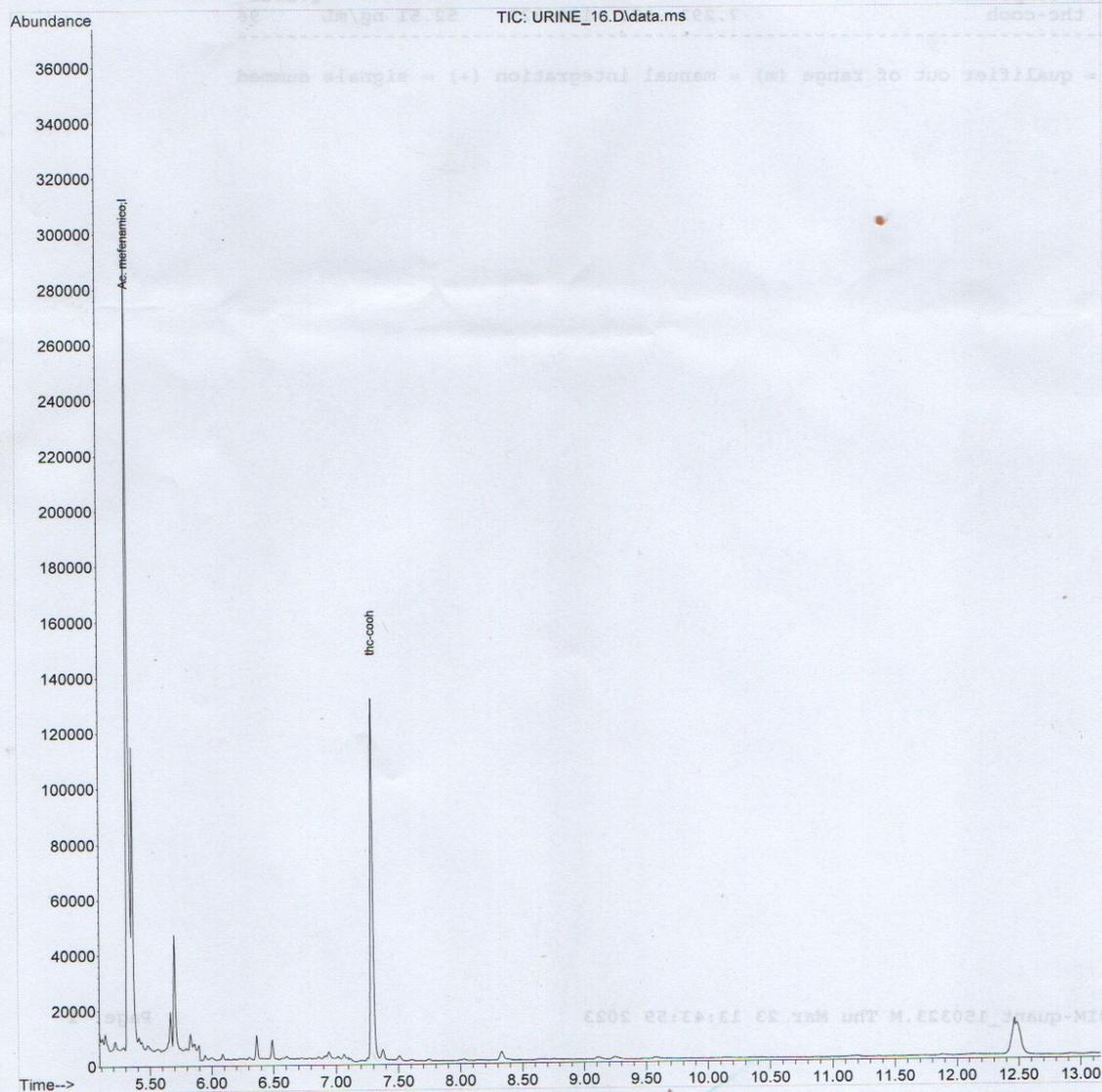


Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°13 par le CPG-SM.

Quantitation Report (QT Reviewed)

Data Path : D:\data\dati 2023\marzo\SOUIMIA\220323\
Data File : URINE_16.D
Acq On : 22 Mar 2023 16:59
Operator :
Sample : URINE_16
Misc :
ALS Vial : 6 Sample Multiplier: 1

Quant Time: Mar 23 13:43:45 2023
Quant Method : C:\msdchem\1\METHODS\THC_U_SIM-quant_150323.M
Quant Title :
QLast Update : Wed Mar 15 11:30:58 2023
Response via : Initial Calibration

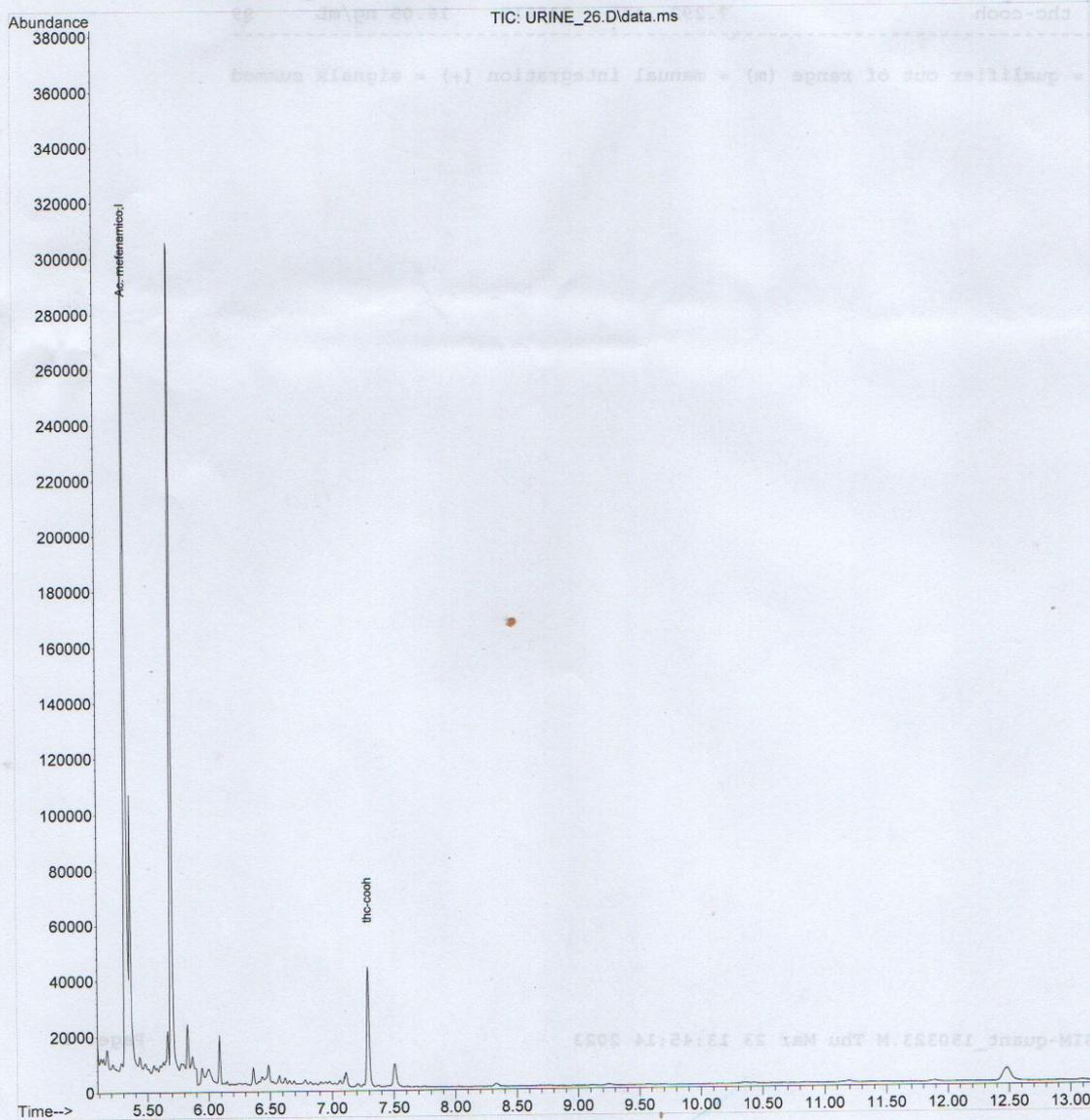


Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°16 par le CPG-SM.

Quantitation Report (QT Reviewed)

Data Path : D:\data\dati 2023\marzo\SOUVIA\220323\
Data File : URINE_26.D
Acq On : 22 Mar 2023 18:09
Operator :
Sample : URINE_26
Misc :
ALS Vial : 10 Sample Multiplier: 1

Quant Time: Mar 23 13:44:58 2023
Quant Method : C:\msdchem\1\METHODS\THC_U_SIM-quant_150323.M
Quant Title :
QLast Update : Wed Mar 15 11:30:58 2023
Response via : Initial Calibration

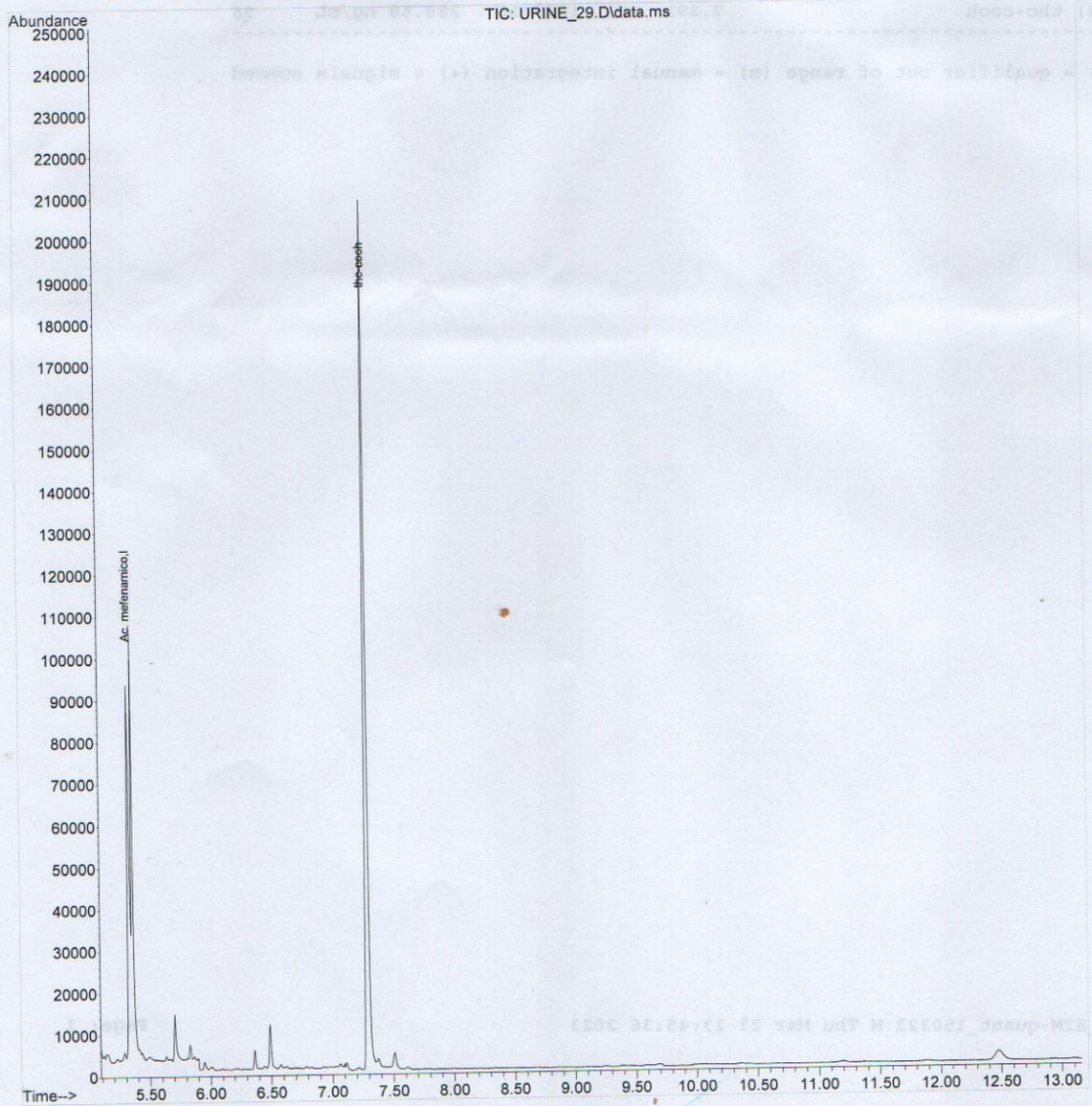


Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°26 par le CPG-SM.

Quantitation Report (QT Reviewed)

Data Path : D:\data\dati 2023\marzo\SOUIMIA\220323\
Data File : URINE_29.D
Acq On : 22 Mar 2023 18:27
Operator :
Sample : URINE_29
Misc :
ALS Vial : 11 Sample Multiplier: 1

Quant Time: Mar 23 13:45:28 2023
Quant Method : C:\msdchem\1\METHODS\THC_U_SIM-quant_150323.M
Quant Title :
QLast Update : Wed Mar 15 11:30:58 2023
Response via : Initial Calibration

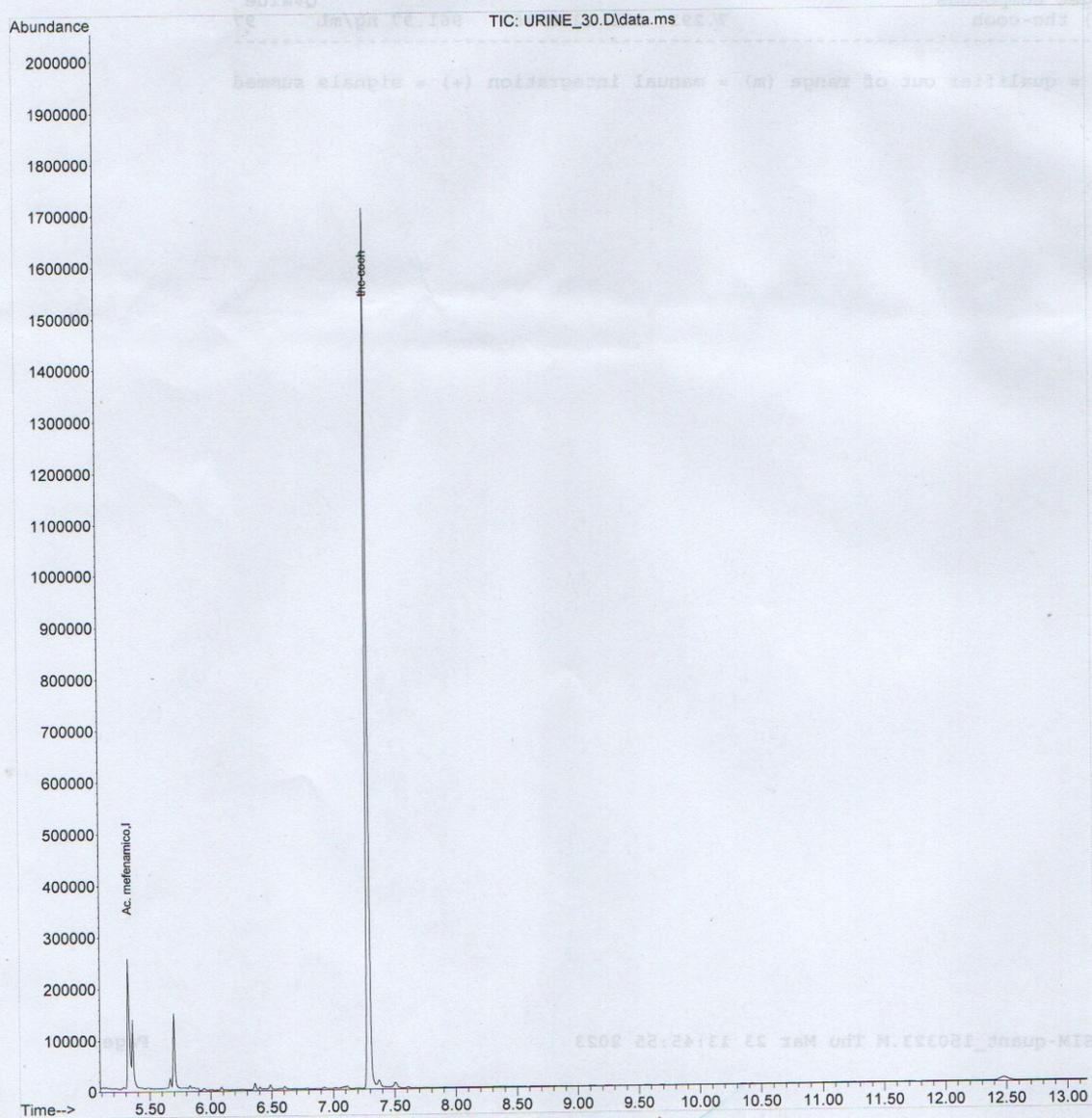


Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°29 par le CPG-SM.

Quantitation Report (QT Reviewed)

Data Path : D:\data\dati 2023\marzo\SOUIMIA\220323\
Data File : URINE_30.D
Acq On : 22 Mar 2023 18:44
Operator :
Sample : URINE_30
Misc :
ALS Vial : 12 Sample Multiplier: 1

Quant Time: Mar 23 13:45:47 2023
Quant Method : C:\msdchem\1\METHODS\THC_U_SIM-quant_150323.M
Quant Title :
QLast Update : Wed Mar 15 11:30:58 2023
Response via : Initial Calibration

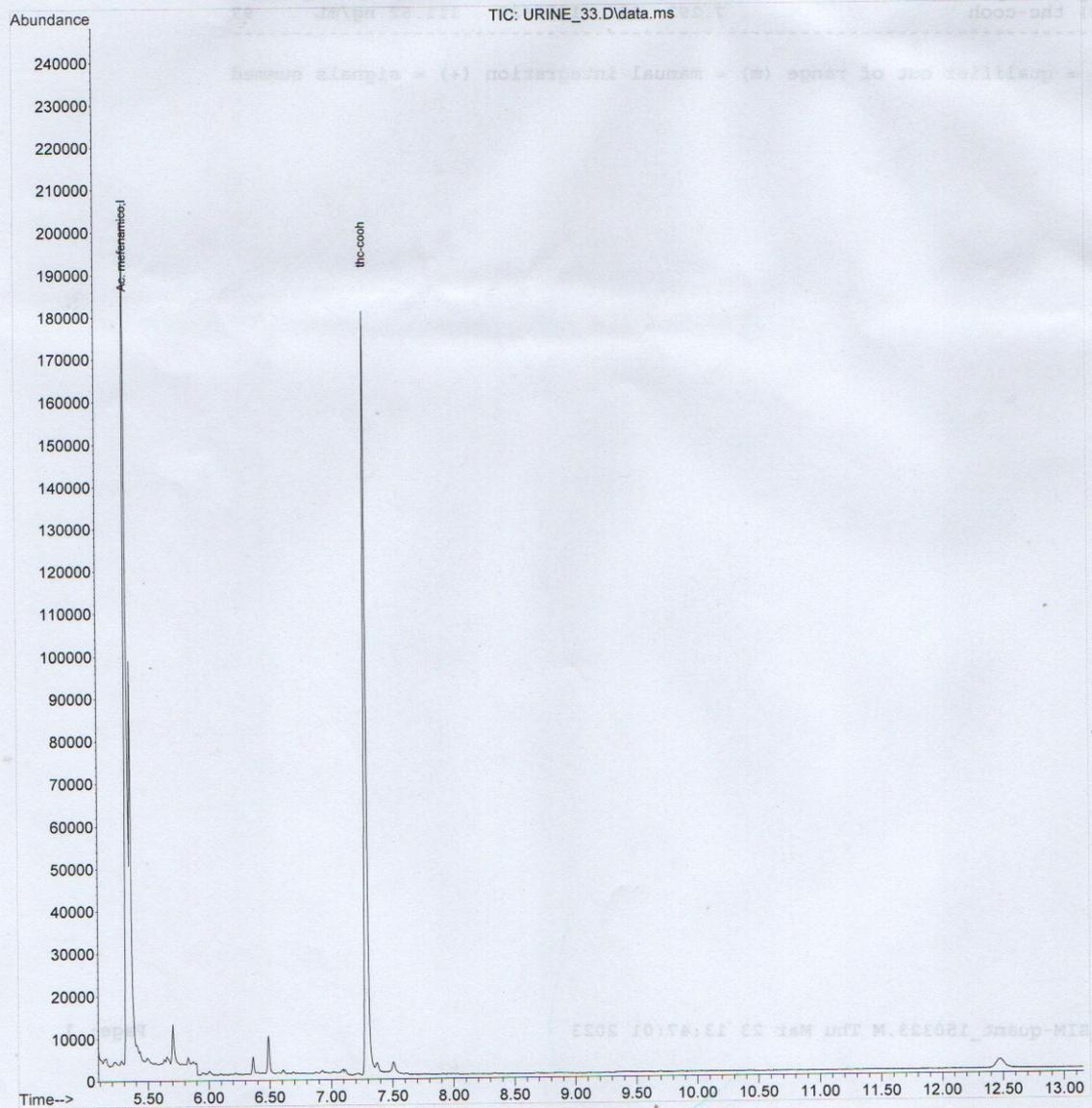


Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°30 par le CPG-SM.

Quantitation Report (QT Reviewed)

Data Path : D:\data\dati 2023\marzo\SOUMIA\220323\
Data File : URINE_33.D
Acq On : 22 Mar 2023 19:37
Operator :
Sample : URINE_33
Misc :
ALS Vial : 15 Sample Multiplier: 1

Quant Time: Mar 23 13:46:54 2023
Quant Method : C:\msdchem\1\METHODS\THC_U_SIM-quant_150323.M
Quant Title :
QLast Update : Wed Mar 15 11:30:58 2023
Response via : Initial Calibration

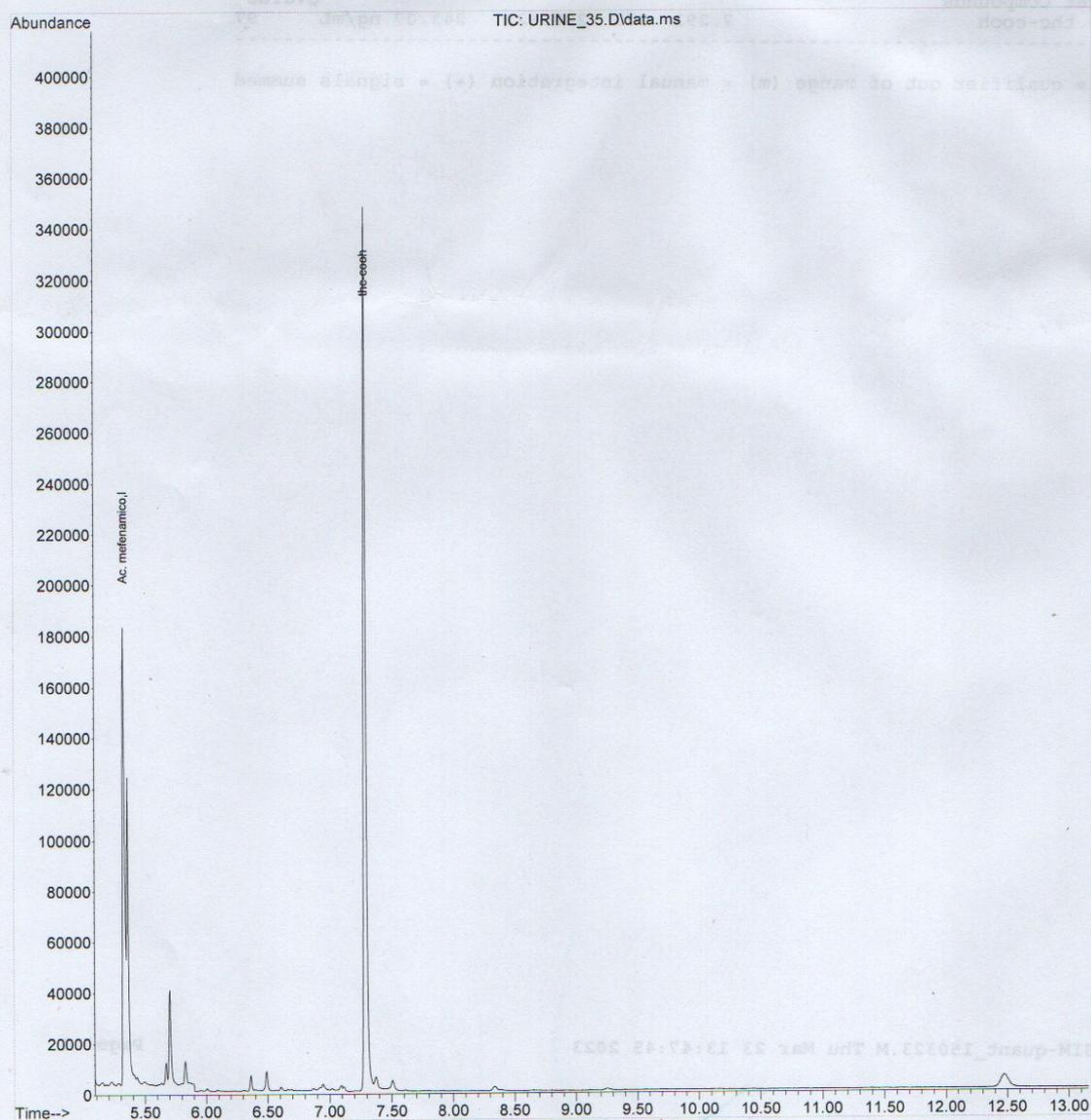


Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°33 par le CPG-SM.

Quantitation Report (QT Reviewed)

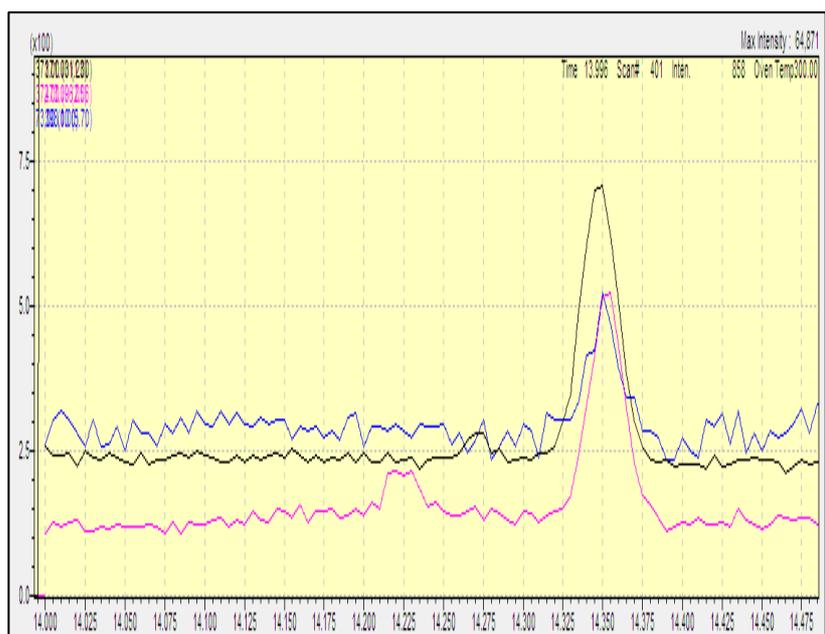
Data Path : D:\data\dati 2023\marzo\SOUZIA\220323\
Data File : URINE_35.D
Acq On : 22 Mar 2023 20:12
Operator :
Sample : URINE_35
Misc :
ALS Vial : 17 Sample Multiplier: 1

Quant Time: Mar 23 13:47:38 2023
Quant Method : C:\msdchem\1\METHODS\THC_U_SIM-quant_150323.M
Quant Title :
QLast Update : Wed Mar 15 11:30:58 2023
Response via : Initial Calibration

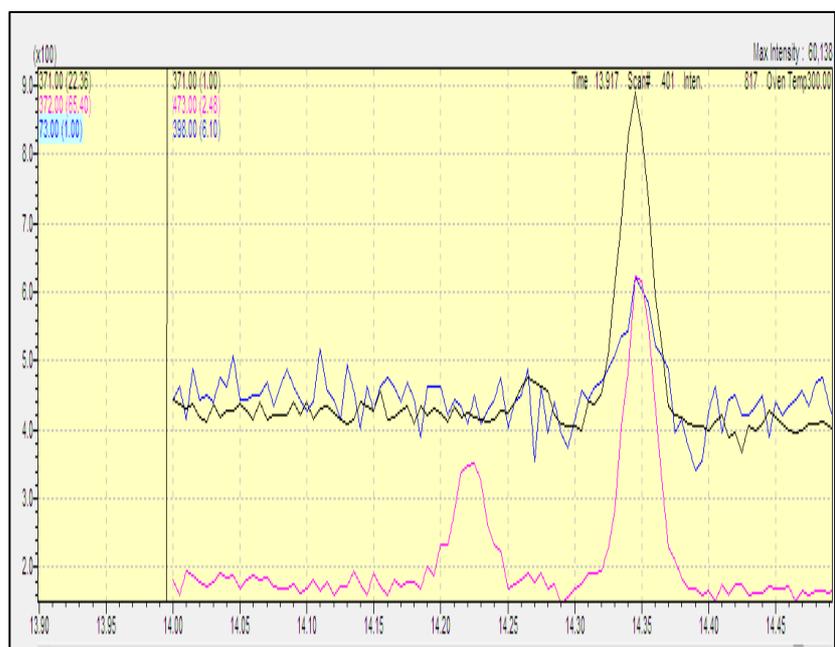


Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°35 par le CPG-SM.

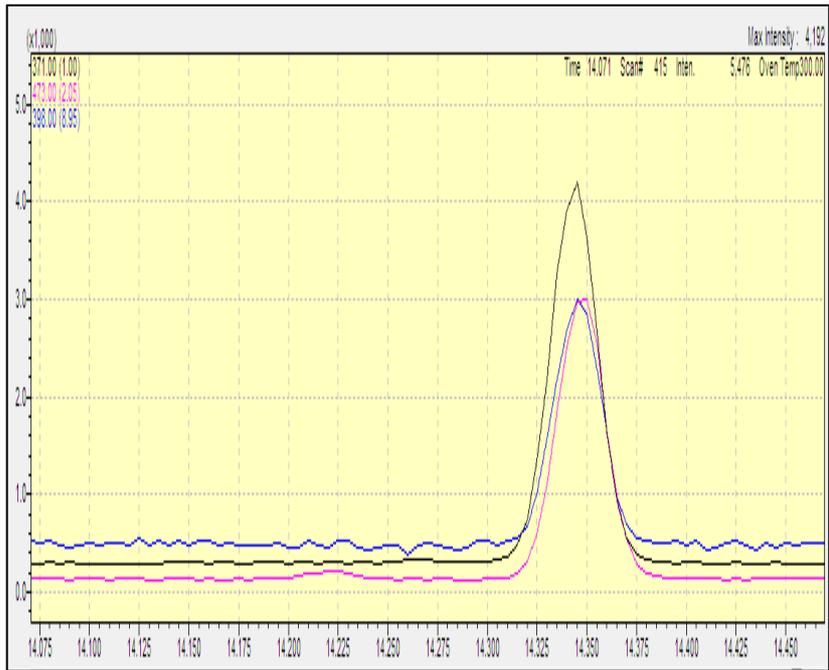
Les figures suivantes représentent les résultats d'analyse urinaire du THC-COOH par CPG-SM (SHIMADZU).



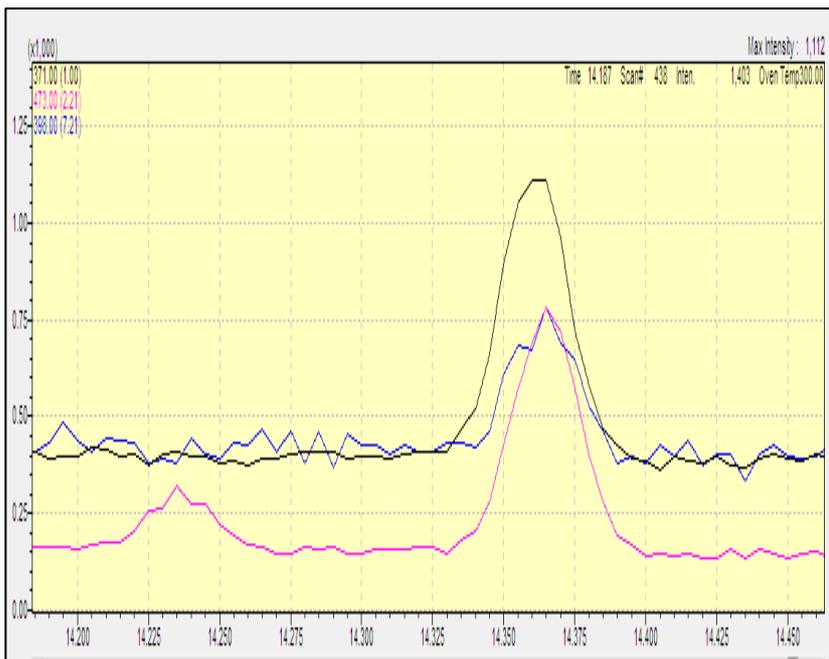
Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°6 par le CPG-SM.



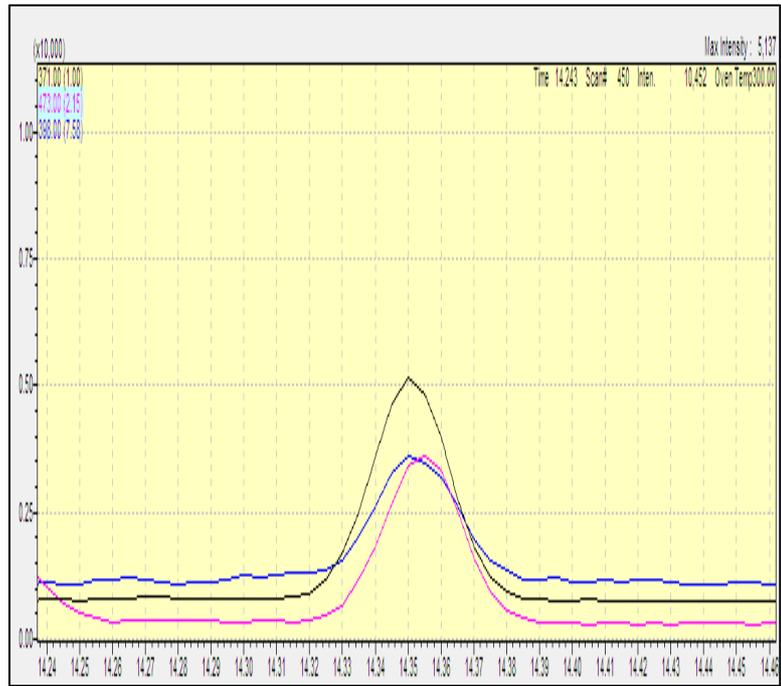
Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°36 par le CPG-SM.



Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°87 par le CPG-SM.

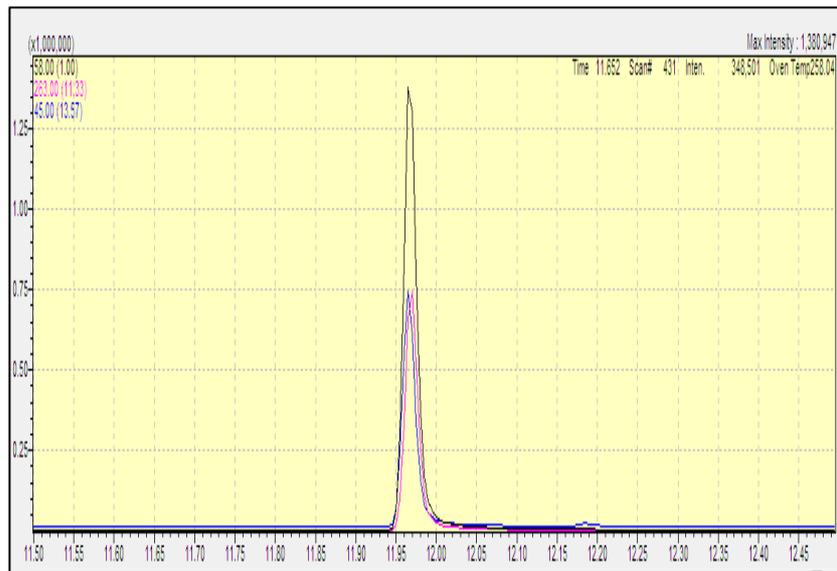


Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°111 par le CPG-SM.

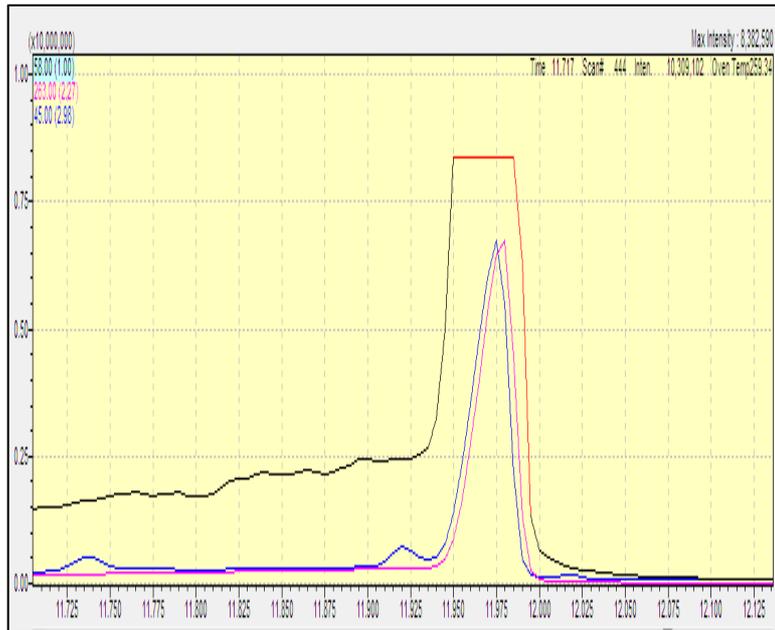


Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°93 par le CPG-SM.

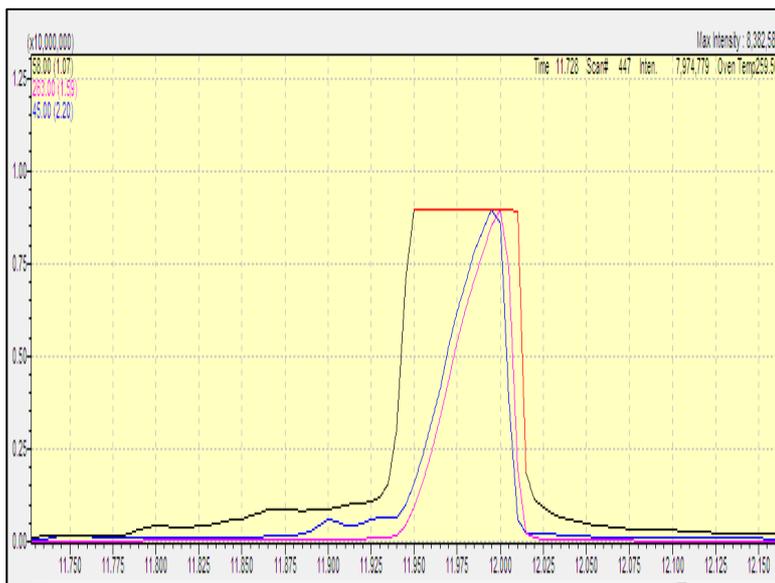
Les figures suivantes représentent quelques résultats d'analyse urinaire du tramadol.



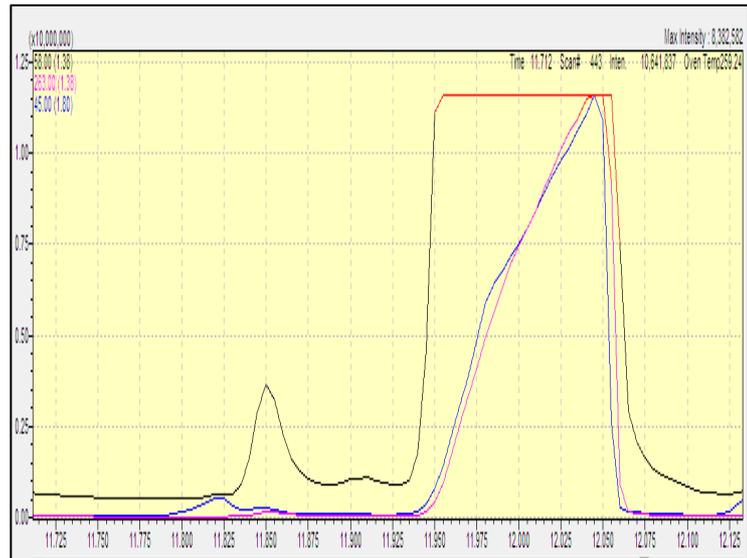
Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°13 par le CPG-SM.



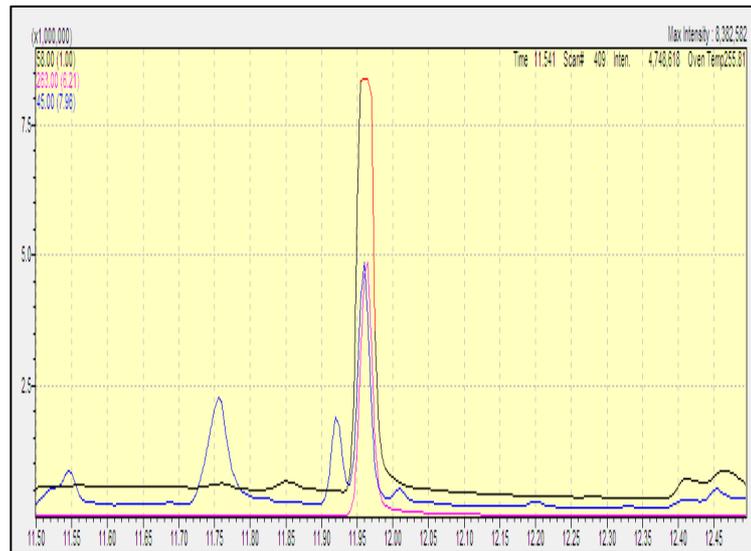
Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°34 par le CPG-SM.



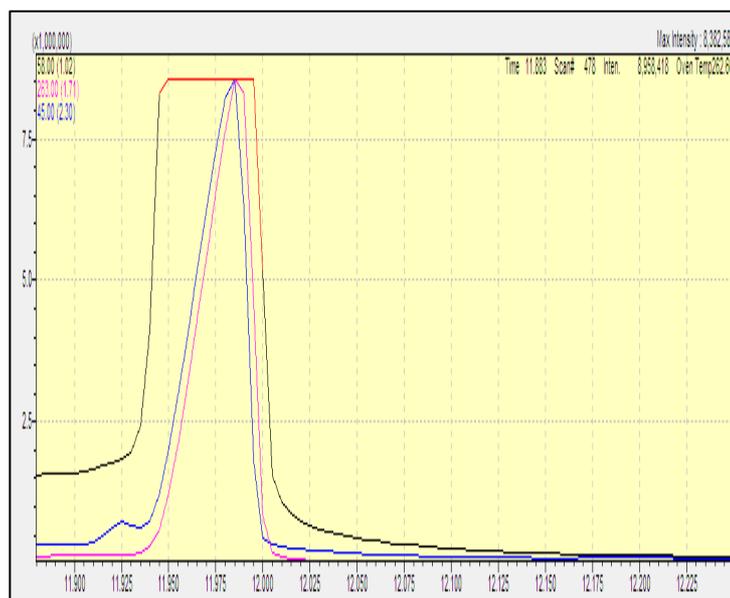
Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°39 par le CPG-SM.



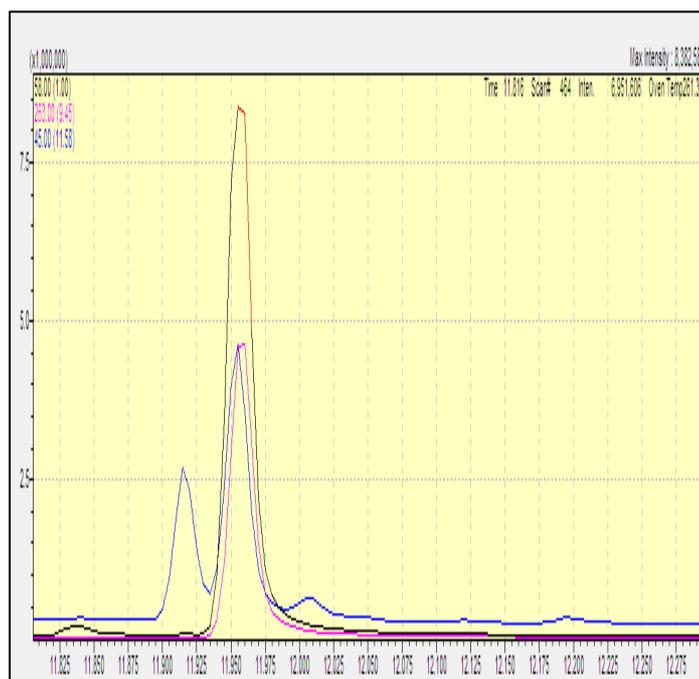
Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°42 par le CPG-SM.



Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°43 par le CPG-SM.

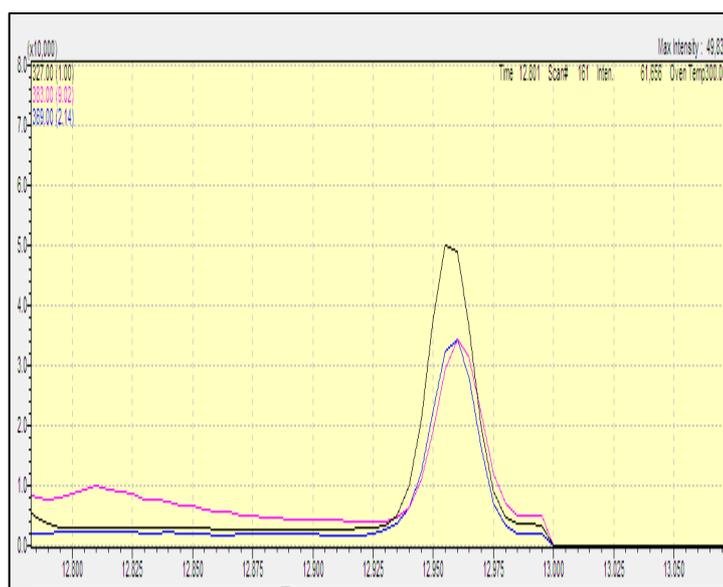


Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°44 par le CPG-SM.

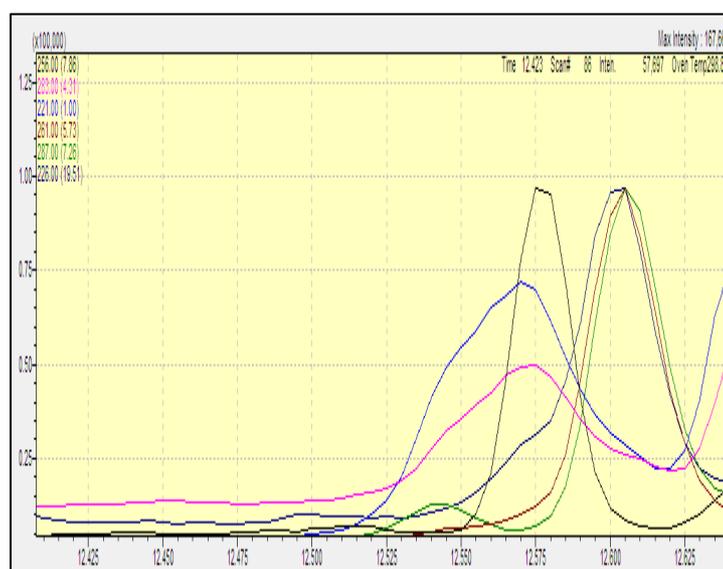


Chromatogramme de l'échantillon urinaire N°49 par le CPG-SM.

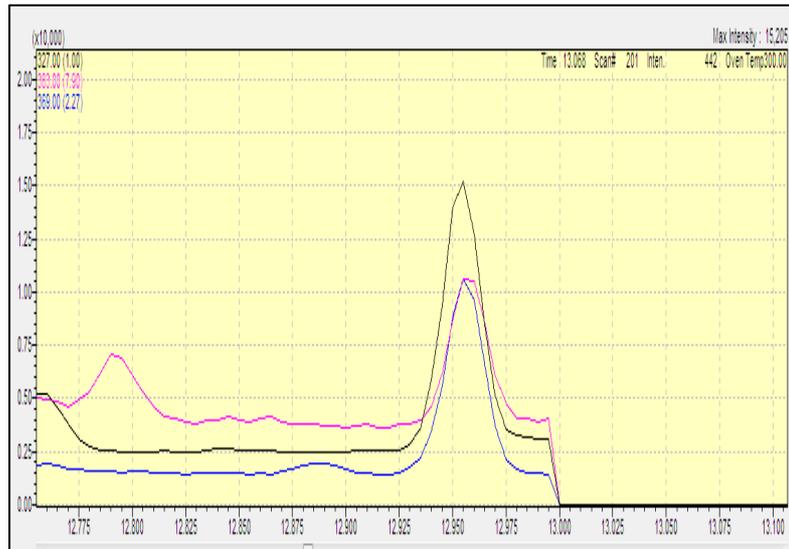
Les figures suivantes représentent quelques résultats d'analyse urinaire des benzodiazépines.



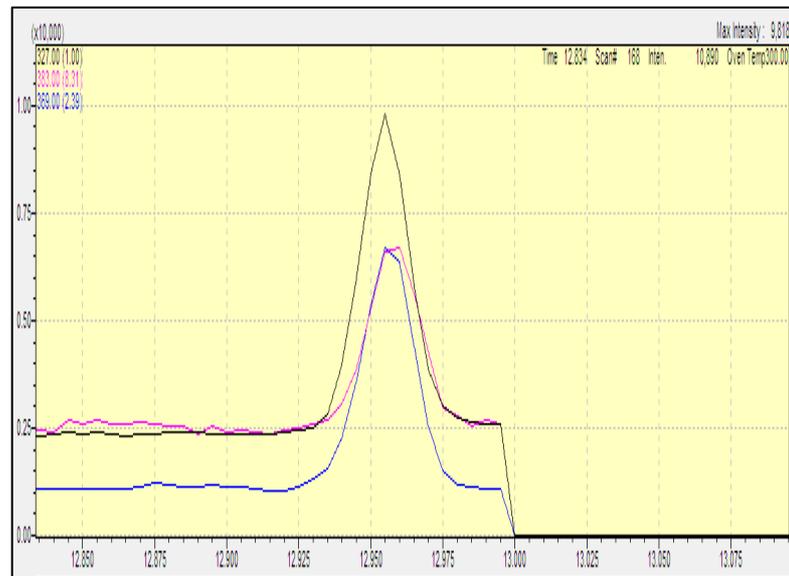
Chromatogramme du clorazépate dans l'échantillon urinaire N°3 par le CPG-SM.



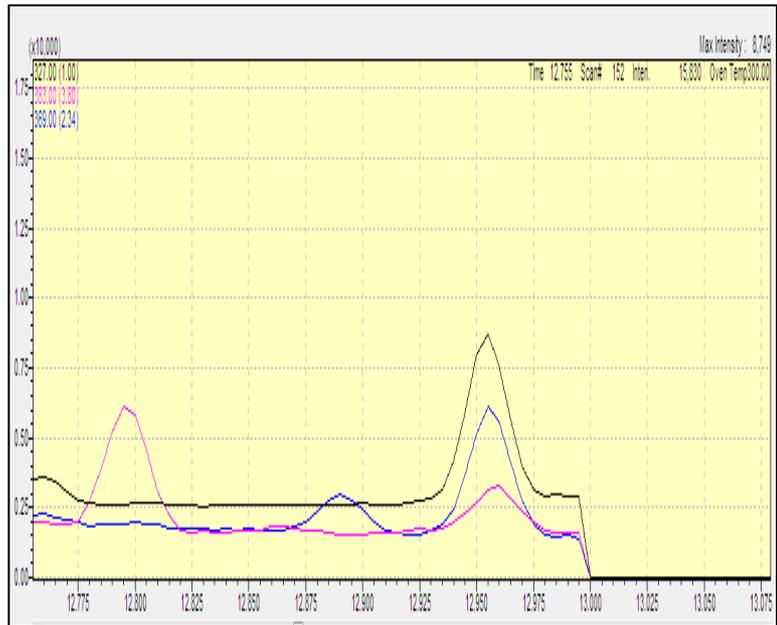
Chromatogramme du diazépam et diazépam d5 dans l'échantillon urinaire N°5 par le CPG-SM.



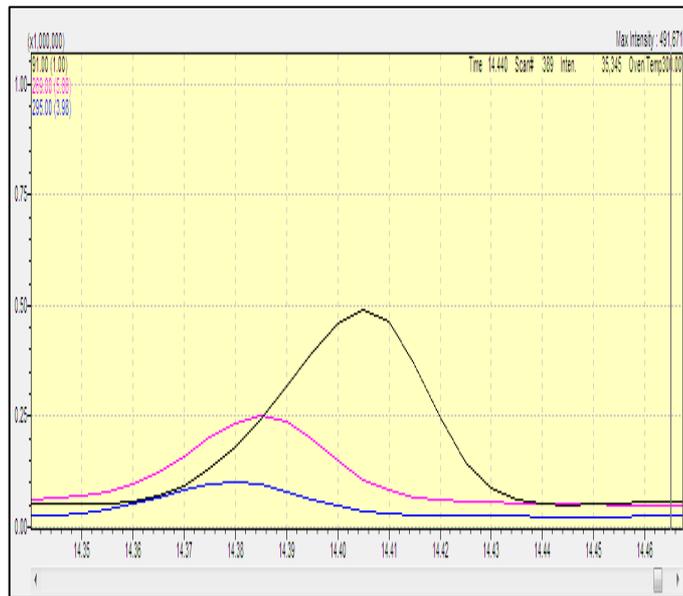
Chromatogramme du clorazépate dans l'échantillon urinaire N°5 par le CPG-SM.



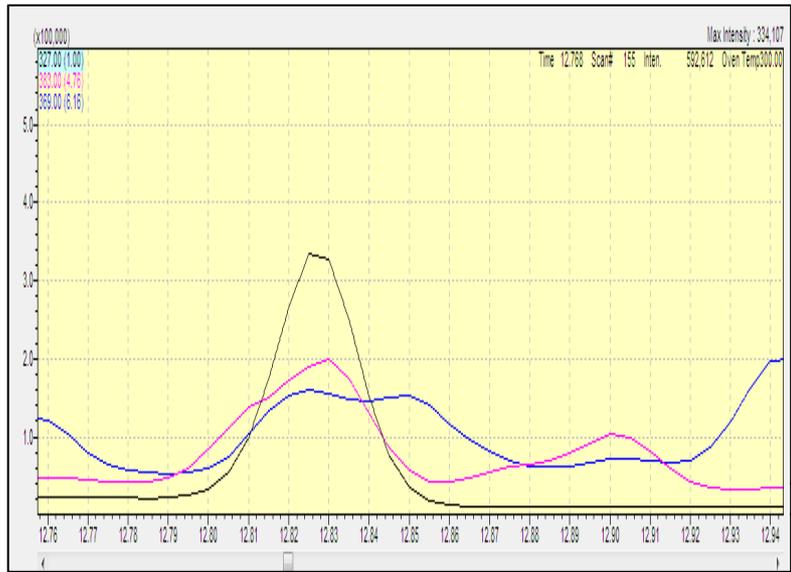
Chromatogramme du clorazépate dans l'échantillon urinaire N°45 par le CPG-SM.



Chromatogramme du clorazépate dans l'échantillon urinaire N°90 par le CPG-SM.

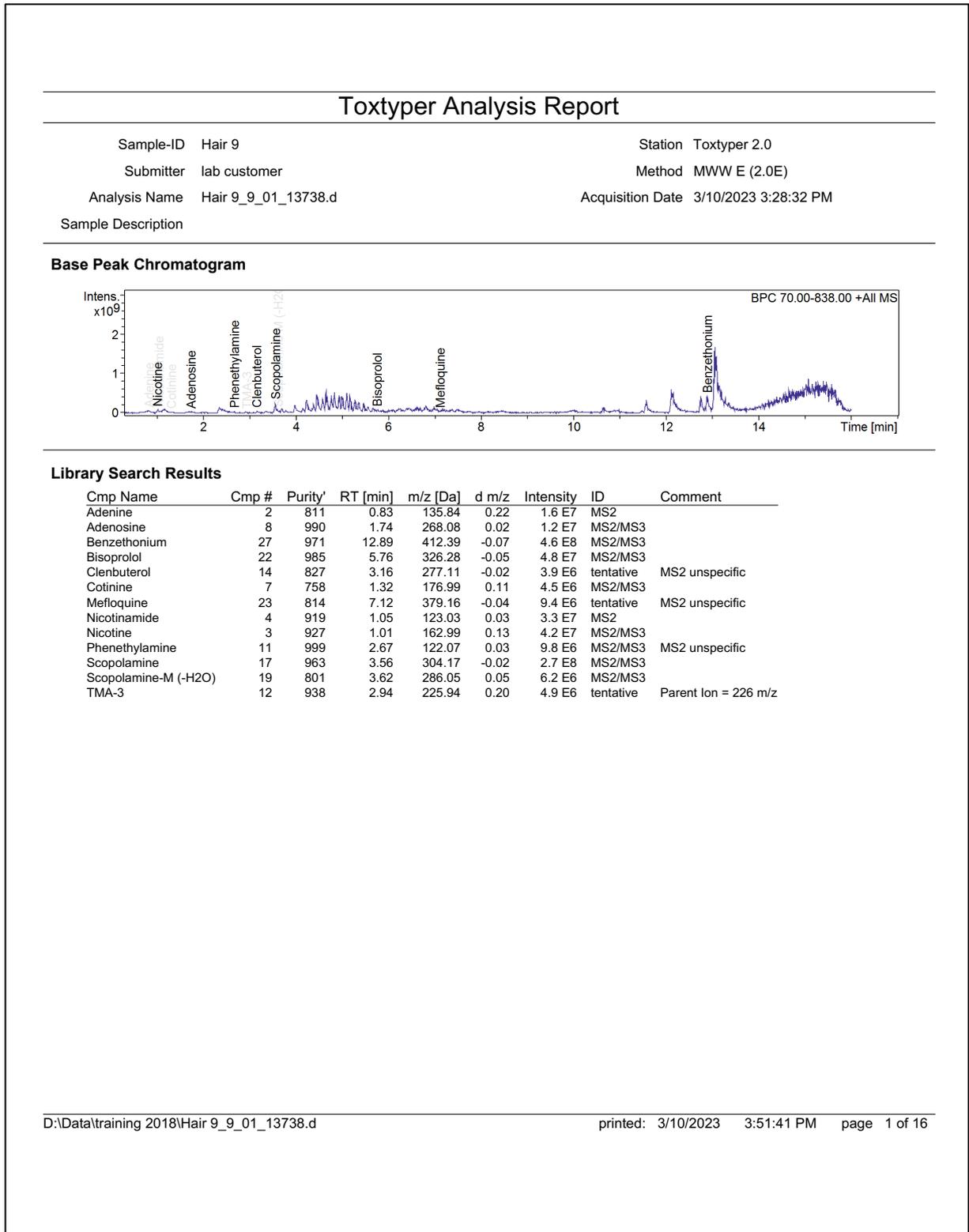


Chromatogramme du prazépam dans l'échantillon urinaire N°42 par le CPG-SM.



Chromatogramme du clorazépate dans l'échantillon urinaire N°16 par le CPG-SM.

Les figures suivantes représentent quelques résultats d'analyse capillaires des drogues par le TOXTYPER.



Chromatogramme de l'échantillon N°9 par le TOXTYPER.

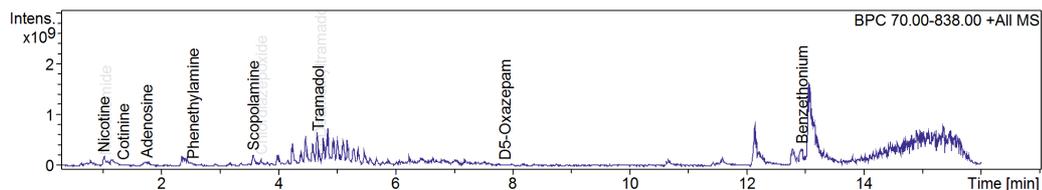
Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Hair 13
Submitter lab customer
Analysis Name Hair 13_12_01_13741.d

Station Toxtyper 2.0
Method MWW E (2.0E)
Acquisition Date 3/10/2023 4:28:26 PM

Sample Description

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

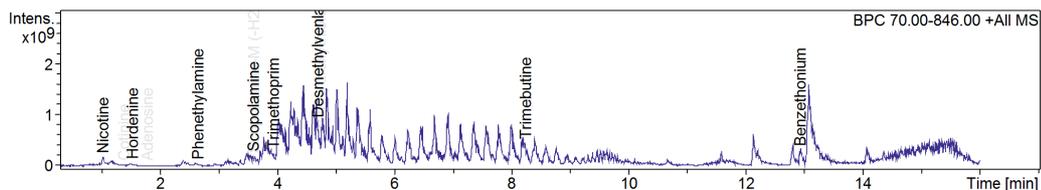
Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Adenosine	6	986	1.75	268.11	-0.01	7.7 E6	MS2/MS3	
Benzethonium	25	984	12.94	412.36	-0.04	3.8 E8	MS2/MS3	
Chlordiazepoxide	17	960	3.71	300.15	-0.06	1.3 E8	tentative	MS2 unspecific
Cotinine	5	857	1.35	176.99	0.11	1.5 E7	MS2/MS3	
D5-Oxazepam	22	778	7.87	292.32	-0.23	6.2 E6	MS2/MS3	
Nicotinamide	3	984	1.05	122.95	0.11	3.4 E7	MS2	
Nicotine	2	926	1.02	162.97	0.15	1.8 E8	MS2/MS3	
O-Desmethyltramadol	20	984	4.73	250.15	0.03	4.6 E7	tentative	refer to tutorial
Phenethylamine	9	931	2.55	122.09	0.01	5.9 E6	tentative	MS2 unspecific
Scopolamine	15	974	3.57	304.14	0.01	2.3 E8	MS2/MS3	
Tramadol	19	908	4.68	264.17	0.03	2.1 E8	tentative	refer to tutorial
Desmethylvenlafaxine		871	4.68	264.17	0.03	2.1 E8	tentative	refer to tutorial

Chromatogramme de l'échantillon N°13 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Hair 16 Station Toxtyper 2.0
Submitter lab customer Method MWW E (2.0E)
Analysis Name Hair 16_14_01_13743.d Acquisition Date 3/10/2023 5:08:22 PM
Sample Description

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

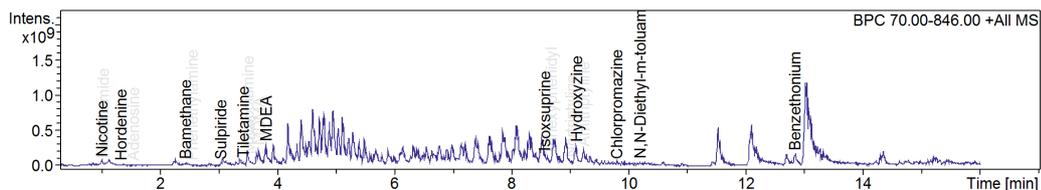
Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Adenosine	7	980	1.78	268.04	0.06	6.2 E6	MS2/MS3	
Benzethonium	24	979	12.92	412.44	-0.12	3.1 E8	MS2/MS3	
Betahydroxythiofentanyl	20	848	4.74	359.16	0.02	3.3 E7	tentative	Parent Ion = 359 m/z
Cotinine	5	877	1.38	176.95	0.15	1.1 E7	MS2/MS3	
Desmethylvenlafaxine	19	775	4.69	263.68	0.52	5.1 E7	tentative	refer to tutorial
Hordenine	6	993	1.53	166.01	0.11	1.2 E7	MS2/MS3	
Nicotine	3	940	1.02	163.02	0.10	1.6 E8	MS2/MS3	
Phenethylamine	10	992	2.64	122.10	0.00	4.3 E6	MS2/MS3	MS2 unspecific
Scopolamine	16	986	3.59	304.18	-0.03	2.1 E8	MS2/MS3	
Scopolamine-M (-H2O)	17	781	3.59	286.16	-0.06	9.5 E6	MS2/MS3	
Trimebutine	21	913	8.24	388.26	-0.16	3.4 E7	MS2/MS3	
Trimethoprim	18	966	3.93	291.04	0.11	4.7 E7	MS2/MS3	

Chromatogramme de l'échantillon N°16 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Hair 24	Station Toxtyper 2.0
Submitter lab customer	Method MWW E (2.0E)
Analysis Name Hair 24_5_01_13841.d	Acquisition Date 3/15/2023 11:59:12 AM
Sample Description	

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Adenosine	6	970	1.54	268.05	0.05	4.4 E6	MS2/MS3	
Amitriptyline	26	979	9.24	278.16	0.03	2.2 E8	MS2/MS3	
Bamethane	9	842	2.43	210.16	-0.01	3.9 E6	tentative	MS2 unspecific
Benzethonium	30	982	12.83	412.34	-0.02	1.9 E8	MS2/MS3	
Chlorpromazine	27	866	9.80	319.16	-0.09	1.9 E7	MS2/MS3	
Hordenine	5	980	1.33	165.99	0.13	4.3 E6	MS2/MS3	
Hydroxyzine	25	951	9.11	375.13	0.05	2.5 E7	MS2/MS3	
MDA	18	941	3.52	180.04	0.06	1.2 E7	MS2/MS3	MS2 unspecific
MDEA	20	996	3.81	208.02	0.11	2.9 E8	MS2/MS3	
MDMA		992	3.81	208.02	0.11	2.9 E8	MS2/MS3	
MDMA	19	968	3.68	193.96	0.16	2.4 E8	MS2/MS3	
N,N-Diethyl-m-toluamide	28	914	10.19	192.13	0.01	7.0 E6	MS2/MS3	
Nicotinamide	3	933	1.03	123.00	0.06	1.3 E7	MS2	
Nicotine	2	933	1.01	163.06	0.06	6.4 E7	MS2/MS3	
Nortriptyline	24	953	9.01	264.15	0.02	2.3 E7	MS2/MS3	
Phenethylamine	10	981	2.55	122.15	-0.05	5.2 E6	MS2/MS3	MS2 unspecific
Scopolamine	17	951	3.50	304.11	0.04	2.4 E8	MS2/MS3	
Sulpiride	13	915	3.03	342.14	0.01	2.2 E7	MS2	
Tiletamine	16	980	3.42	224.02	0.08	4.4 E7	MS2/MS3	
Trihexyphenidyl	23	805	8.67	302.22	0.03	2.5 E7	MS2/MS3	MS2 unspecific
Trihexyphenidyl	22	910	8.56	302.25	0.00	3.5 E7	tentative	MS2 unspecific

Chromatogramme de l'échantillon N°24 par le TOXTYPER.

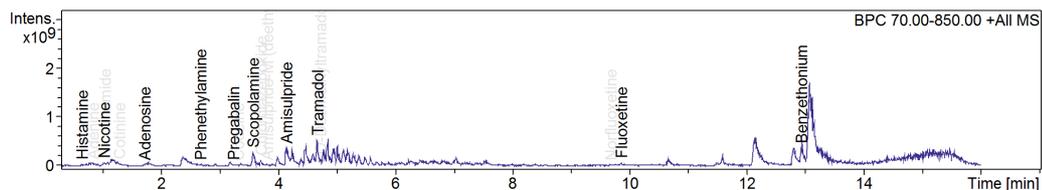
Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Hair 36
 Submitter lab customer
 Analysis Name Hair 36_21_01_13750.d

Station Toxtyper 2.0
 Method MWW E (2.0E)
 Acquisition Date 3/10/2023 7:28:08 PM

Sample Description

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

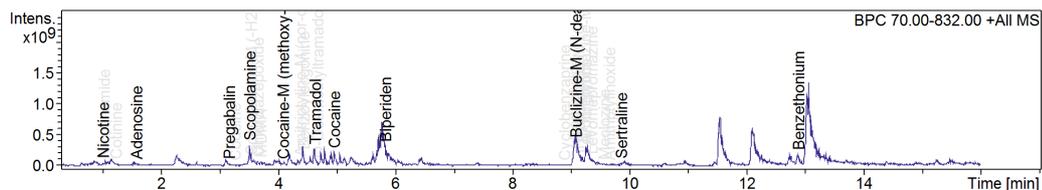
Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Adenine	3	917	0.84	135.94	0.12	1.7 E7	MS2	
Adenosine	8	942	1.72	267.98	0.12	4.0 E6	MS2/MS3	
Amisulpride	24	984	4.14	370.20	-0.02	4.2 E8	MS2/MS3	
Amisulpride-M (deethyl-)	22	900	3.81	342.05	0.05	3.1 E7	MS2/MS3	
Benzethonium	34	991	12.93	412.40	-0.08	3.9 E8	MS2/MS3	
Chlordiazepoxide	21	832	3.71	300.16	-0.07	1.3 E8	tentative	MS2 unspecific
Codeine	15	930	3.32	300.16	0.00	9.7 E6	MS2/MS3	
Cotinine	6	968	1.29	177.03	-0.03	1.1 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (cotinine)	937	1.29	177.03	-0.03	1.1 E7	MS2		
Fluoxetine	31	872	9.86	310.12	-0.02	7.8 E7	MS2	
Histamine	2	992	0.65	112.06	0.03	1.2 E7	MS2	MS2 unspecific
Nicotinamide	5	831	1.05	123.02	0.04	3.9 E7	MS2	
Nicotine	4	934	1.03	163.10	0.02	3.2 E7	MS2/MS3	
Norfluoxetine	30	955	9.68	296.06	0.07	8.9 E6	MS2	
O-Desmethyiltramadol	26	979	4.73	250.10	0.08	4.0 E7	tentative	refer to tutorial
Phenethylamine	11	993	2.68	122.08	0.02	1.2 E7	MS2/MS3	MS2 unspecific
Pregabalin	14	988	3.24	160.07	-0.07	2.5 E7	MS2/MS3	
Scopolamine	18	967	3.57	304.11	-0.04	3.1 E8	MS2/MS3	
Tramadol	25	966	4.67	264.15	0.05	9.1 E7	tentative	refer to tutorial
Desmethylenlafaxine	949	4.67	264.15	0.05	9.1 E7	tentative	refer to tutorial	

Chromatogramme de l'échantillon N°36 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Hair 50	Station Toxtyper 2.0
Submitter lab customer	Method MWW E (2.0E)
Analysis Name Hair 50_12_01_13848.d	Acquisition Date 3/15/2023 2:18:59 PM
Sample Description	

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Adenosine	7	964	1.59	268.05	0.05	8.3 E6	MS2/MS3	
Amitriptyline	36	985	9.26	278.18	0.01	2.9 E8	MS2/MS3	
Amitriptyline-M (nor-di-HO-) isomer 1	22	769	4.38	296.14	-0.04	1.3 E7	MS2/MS3	
Nortriptyline-M (di-HO-) isomer 1		769	4.38	296.14	-0.04	1.3 E7	MS2/MS3	
Amitriptylinoxide	39	962	9.66	294.12	0.07	1.4 E7	MS2/MS3	
Benzethonium	45	984	12.88	412.41	-0.09	2.0 E8	MS2/MS3	
Benzoylcegonine	23	978	4.43	290.15	-0.01	1.8 E7	MS2/MS3	
Biperiden	28	972	5.83	312.08	0.15	1.3 E7	tentative	MS2 unspecific
Triperiden isomere 2		967	5.83	312.08	0.15	1.3 E7	tentative	MS2 unspecific
Chlordiazepoxide	19	955	3.65	300.20	-0.11	7.4 E7	tentative	MS2 unspecific
Cocaine	27	974	4.97	304.16	-0.01	1.8 E8	MS2/MS3	
Cocaine-M (methoxy-HO-ring)	21	971	4.08	350.11	-0.01	8.7 E6	MS2/MS3	
Codeine	13	948	3.26	300.18	-0.02	7.0 E6	MS2/MS3	
Cotinine	5	821	1.23	176.94	0.16	8.0 E6	MS2/MS3	
Creatinine	1	813	0.35	114.01	0.06	1.6 E6	MS2	
Cyclobenzaprine	29	941	8.89	276.15	0.02	5.3 E6	MS2	
Desmethylvenlafaxine	24	1000	4.63	264.10	0.10	1.3 E8	tentative	refer to tutorial
Tramadol		991	4.63	264.10	0.10	1.3 E8	tentative	refer to tutorial
Hydroxyzine	33	976	9.13	375.14	0.04	1.3 E8	MS2/MS3	
Hydroxyzine-M (O-dealkyl-)	34	856	9.13	331.14	-0.04	2.0 E7	MS2/MS3	
Levomepromazine	37	855	9.36	329.16	0.01	6.0 E7	MS2/MS3	
Levomepromazine-M (nor-)	35	799	9.24	315.10	0.00	1.0 E7	MS2/MS3	
MDMA	20	997	3.70	194.01	0.11	7.0 E7	MS2/MS3	
Meclozine	38	770	9.57	391.20	-0.01	9.7 E6	MS2/MS3	
Meclozine-M (N-dealkyl-)	31	973	9.09	286.95	0.15	2.5 E7	MS2/MS3	
Bucizine-M (N-dealkyl-)		969	9.09	286.95	0.15	2.5 E7	MS2/MS3	
Cetirizine-M (N-dealkyl-)		969	9.09	286.95	0.15	2.5 E7	MS2/MS3	
Chlorcyclizine-M (nor-)		969	9.09	286.95	0.15	2.5 E7	MS2/MS3	
Etodroxizine-M (N-dealkyl-)		969	9.09	286.95	0.15	2.5 E7	MS2/MS3	
Hydroxyzine-M (N-dealkyl-)		969	9.09	286.95	0.15	2.5 E7	MS2/MS3	
Nicotinamide	4	896	1.03	122.99	0.07	3.3 E7	MS2	
Nicotine	3	915	1.01	163.01	0.11	2.7 E7	MS2/MS3	
Nortriptyline	30	963	9.05	264.12	0.05	3.6 E8	MS2/MS3	
O-Desmethyltramadol	25	975	4.67	250.07	0.11	3.7 E7	tentative	refer to tutorial
Pregabalin	12	992	3.17	159.98	0.02	8.2 E6	MS2/MS3	
Scopolamine	16	967	3.51	304.14	0.01	3.7 E8	MS2/MS3	
Scopolamine-M (-H2O)	18	924	3.54	286.24	-0.14	1.2 E7	MS2/MS3	
Sertraline	40	992	9.86	306.04	0.04	8.8 E6	MS2/MS3	

Chromatogramme de l'échantillon N°50 par le TOXTYPER.

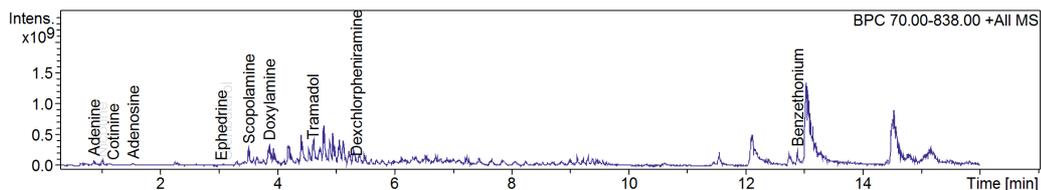
Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Hair 54
Submitter lab customer
Analysis Name Hair 54_16_01_13852.d

Station Toxtyper 2.0
Method MWW E (2.0E)
Acquisition Date 3/15/2023 3:38:49 PM

Sample Description

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

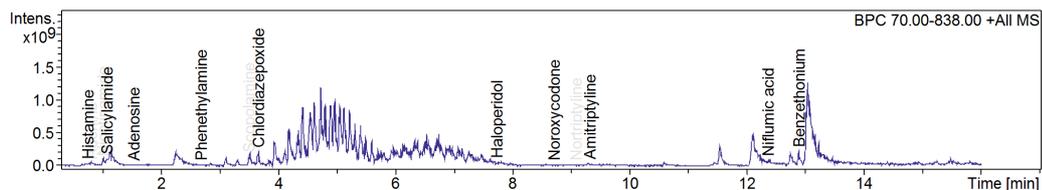
Cmp Name	Cmp #	Purity ¹	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Adenine	3	900	0.87	136.00	0.06	2.1 E7	MS2	
Adenosine	8	955	1.54	268.02	0.08	3.0 E6	MS2/MS3	
Benzethonium	27	925	12.88	412.39	-0.07	2.5 E8	MS2/MS3	
Clenbuterol	14	894	3.13	277.06	0.03	2.9 E6	tentative	MS2 unspecific
Cotinine	6	921	1.20	177.03	-0.03	1.1 E7	MS2/MS3	
Dexchlorpheniramine	24	983	5.35	275.11	-0.01	1.7 E7	MS2/MS3	
Doxylamine	21	994	3.87	271.13	0.05	3.5 E8	MS2/MS3	
Ephedrine	12	988	3.04	165.98	0.14	1.5 E7	MS2/MS3	MS2 unspecific
Pseudoephedrine		988	3.04	165.98	0.14	1.5 E7	MS2/MS3	MS2 unspecific
Nicotine	4	940	1.01	163.06	0.06	5.0 E7	MS2/MS3	
Scopolamine	19	975	3.51	304.14	0.01	2.8 E8	MS2/MS3	
Tramadol	23	839	4.61	264.17	0.03	4.3 E7	tentative	refer to tutorial

Chromatogramme de l'échantillon N°54 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Hair 79 Station Toxtyper 2.0
Submitter lab customer Method MWW E (2.0E)
Analysis Name Hair 79_21_01_13857.d Acquisition Date 3/15/2023 5:18:39 PM
Sample Description

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

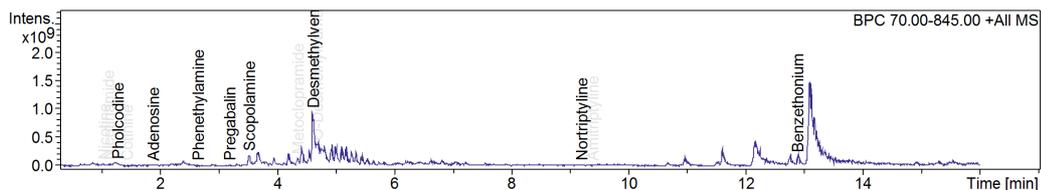
Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Adenine	3	821	0.81	135.93	0.13	1.6 E7	MS2	
Adenosine	9	912	1.53	268.09	0.01	4.6 E6	MS2/MS3	
Amitriptyline	28	978	9.32	278.15	0.04	3.4 E7	MS2/MS3	
Benzethonium	31	980	12.89	412.38	-0.06	2.2 E8	MS2/MS3	
Chlordiazepoxide	21	892	3.66	300.20	-0.11	2.2 E8	tentative	MS2 unspecific
Haloperidol	24	990	7.73	376.22	-0.07	7.0 E6	MS2/MS3	
Histamine	2	823	0.75	112.08	0.01	9.9 E6	MS2	MS2 unspecific
Isoniazid	6	709	1.08	138.08	-0.01	2.0 E7	MS2/MS3	MS2 unspecific
Nicotinamide	4	801	1.00	123.07	-0.01	1.3 E7	MS2	
Niflumic acid	30	961	12.36	283.06	0.01	8.0 E6	MS2/MS3	MS2 unspecific
Nortriptyline	26	947	9.08	264.17	-0.00	6.9 E6	MS2/MS3	
Phenethylamine	13	995	2.69	122.09	0.01	3.6 E6	MS2/MS3	MS2 unspecific
Scopolamine	18	979	3.50	304.15	0.00	1.4 E8	MS2/MS3	
Trihexyphenidyl	25	944	8.71	302.27	-0.02	6.8 E6	tentative	MS2 unspecific

Chromatogramme de l'échantillon N°79 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Hair 85	Station Toxtyper 2.0
Submitter lab customer	Method MWW E (2.0E)
Analysis Name Hair 85_26_01_13862.d	Acquisition Date 3/21/2023 4:08:32 PM
Sample Description	

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

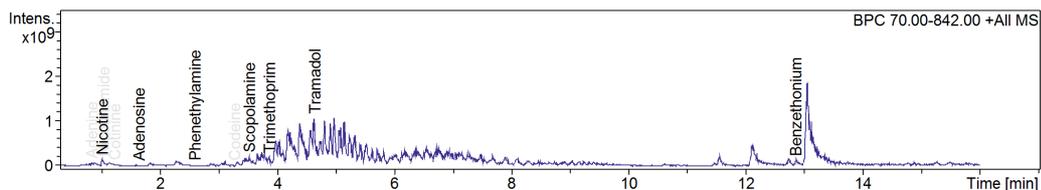
Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Adenosine	8	973	1.88	268.03	0.07	1.1 E7	MS2/MS3	
Amitriptyline	26	932	9.39	278.21	-0.02	1.1 E7	MS2/MS3	
Benzethonium	29	985	12.88	412.40	-0.08	1.8 E8	MS2/MS3	
Cotinine	6	940	1.44	177.03	-0.03	7.6 E6	MS2/MS3	
Metoclopramide	20	989	4.36	300.18	-0.03	1.9 E7	MS2/MS3	
Nicotinamide	4	894	1.12	123.05	0.01	1.6 E7	MS2	
Nicotine	3	927	1.04	163.04	0.08	3.4 E7	MS2/MS3	
Nortriptyline	25	962	9.20	264.15	0.02	1.1 E7	MS2/MS3	
O-Desmethylen tramadol	22	974	4.68	250.01	0.17	3.6 E8	tentative	refer to tutorial
Phenethylamine	11	971	2.65	122.13	-0.03	1.5 E7	MS2/MS3	MS2 unspecific
Pholcodine	5	822	1.28	399.23	0.07	6.7 E6	MS2/MS3	MS2 unspecific
Pregabalin	14	984	3.18	160.09	-0.09	1.7 E7	MS2/MS3	
Scopolamine	16	973	3.52	304.14	0.01	2.0 E8	MS2/MS3	
Tramadol	21	995	4.61	264.07	0.13	9.4 E8	tentative	refer to tutorial
Desmethylenlafaxine		990	4.61	264.07	0.13	9.4 E8	tentative	refer to tutorial

Chromatogramme de l'échantillon N°85 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Hair 108 Station Toxtyper 2.0
Submitter lab customer Method MWW E (2.0E)
Analysis Name Hair 108_34_01_13870.d Acquisition Date 3/21/2023 6:48:18 PM
Sample Description

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Adenine	3	843	0.84	135.99	0.07	1.2 E7	MS2	
Adenosine	9	993	1.64	268.06	0.04	1.3 E7	MS2/MS3	
Benzethonium	23	974	12.85	412.43	-0.11	1.3 E8	MS2/MS3	
Codeine	15	964	3.27	300.15	0.01	5.8 E6	MS2/MS3	
Cytidine	8	977	1.23	177.02	-0.02	2.7 E7	MS2/MS3	
Nicotine-M (cotinine)		959	1.23	177.02	-0.02	2.7 E7	MS2	
Nicotinamide	6	826	1.04	123.07	-0.01	2.4 E7	MS2	
Nicotine	5	941	1.01	163.00	0.12	1.5 E8	MS2/MS3	
Phenethylamine	12	994	2.60	122.11	-0.01	1.2 E7	MS2/MS3	MS2 unspecific
Scopolamine	17	991	3.52	304.15	0.00	2.0 E8	MS2/MS3	
Tramadol	21	991	4.64	264.17	0.03	9.9 E7	tentative	refer to tutorial
Desmethylvenlafaxine		990	4.64	264.17	0.03	9.9 E7	tentative	refer to tutorial
Trimethoprim	20	965	3.86	291.07	0.08	1.2 E8	MS2/MS3	

Chromatogramme de l'échantillon N°108 par le TOXTYPER.

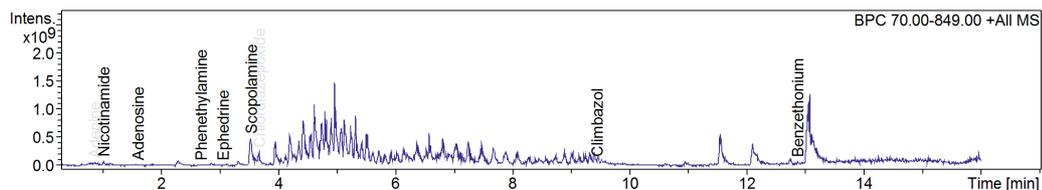
Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Hair 116
Submitter lab customer
Analysis Name Hair 116_39_01_13875.d

Station Toxtyper 2.0
Method MWW E (2.0E)
Acquisition Date 3/21/2023 8:28:07 PM

Sample Description

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Adenine	2	921	0.87	136.01	0.05	8.5 E6	MS2	
Adenosine	4	960	1.61	268.05	0.05	5.7 E6	MS2/MS3	
Benzethonium	19	953	12.87	412.42	-0.10	8.7 E7	MS2/MS3	
Chlordiazepoxide	14	953	3.67	300.18	-0.09	2.5 E8	tentative	MS2 unspecific
Climbazol	17	967	9.45	293.13	-0.02	2.0 E7	MS2/MS3	
Ephedrine	9	992	3.06	165.95	0.17	1.0 E7	MS2/MS3	MS2 unspecific
Pseudoephedrine		991	3.06	165.95	0.17	1.0 E7	MS2/MS3	MS2 unspecific
Nicotinamide	3	988	1.02	123.04	0.02	6.2 E7	MS2	
Phenethylamine	8	966	2.68	122.06	0.04	7.0 E6	MS2/MS3	MS2 unspecific
Scopolamine	11	985	3.53	304.12	0.03	5.0 E8	MS2/MS3	

Chromatogramme de l'échantillon N°116 par le TOXTYPER.

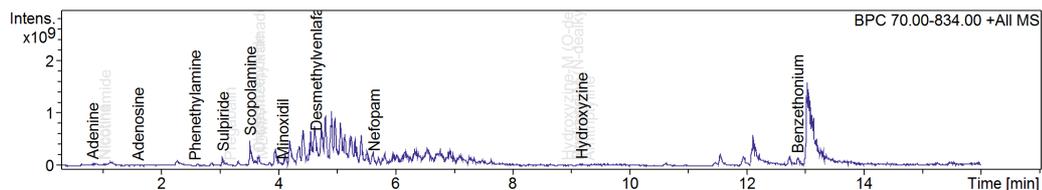
Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Hair 119
 Submitter lab customer
 Analysis Name Hair 119_42_01_13878.d

Station Toxtyper 2.0
 Method MWW E (2.0E)
 Acquisition Date 3/21/2023 9:27:58 PM

Sample Description

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Adenine	2	883	0.83	136.02	0.04	3.2 E7	MS2	
Adenosine	6	970	1.61	268.06	0.04	1.3 E7	MS2/MS3	
Amitriptyline	29	966	9.31	278.12	0.07	1.0 E7	MS2/MS3	
Benzethonium	31	992	12.87	412.37	-0.05	1.7 E8	MS2/MS3	
Buclicazine-M (N-dealkyl-)	26	968	9.11	287.12	-0.02	8.9 E6	MS2/MS3	
Cetirizine-M (N-dealkyl-)		968	9.11	287.12	-0.02	8.9 E6	MS2/MS3	
Chlorcyclizine-M (nor-)		968	9.11	287.12	-0.02	8.9 E6	MS2/MS3	
Etodroxizine-M (N-dealkyl-)		968	9.11	287.12	-0.02	8.9 E6	MS2/MS3	
Hydroxyzine-M (N-dealkyl-)		968	9.11	287.12	-0.02	8.9 E6	MS2/MS3	
Meclozine-M (N-dealkyl-)		968	9.11	287.12	-0.02	8.9 E6	MS2/MS3	
Chlordiazepoxide	17	954	3.66	300.17	-0.08	1.7 E8	tentative	MS2 unspecific
Desmethylvenlafaxine	23	999	4.64	264.17	0.03	2.4 E8	tentative	refer to tutorial
Tramadol		991	4.64	264.17	0.03	2.4 E8	tentative	refer to tutorial
Hydroxyzine	28	981	9.18	375.21	-0.03	4.7 E7	MS2/MS3	
Hydroxyzine-M (O-dealkyl-)	25	966	8.94	331.24	-0.14	5.6 E6	MS2/MS3	
MDMA	19	988	3.72	193.99	0.13	2.1 E7	MS2/MS3	
Minoxidil	21	990	4.08	210.04	0.09	1.3 E7	MS2/MS3	MS2 unspecific
Nefopam	24	993	5.64	254.14	0.01	1.8 E7	MS2/MS3	
Nicotinamide	4	917	1.04	123.01	0.05	3.0 E7	MS2	
Nicotine	3	941	1.01	162.95	0.17	1.9 E7	MS2/MS3	
Nortriptyline	27	953	9.12	264.15	0.02	6.5 E6	MS2/MS3	
O-Desmethyltramadol	18	957	3.68	250.17	0.01	3.4 E7	tentative	refer to tutorial
Phenethylamine	9	898	2.58	122.07	0.03	7.5 E6	MS2/MS3	MS2 unspecific
Pregabalin	12	989	3.18	160.02	-0.02	1.0 E7	MS2/MS3	
Scopolamine	15	969	3.52	304.09	0.06	5.2 E8	MS2/MS3	
Sulpiride	11	771	3.05	342.18	-0.03	1.9 E8	MS2/MS3	

Chromatogramme de l'échantillon N°119 par le TOXTYPER.

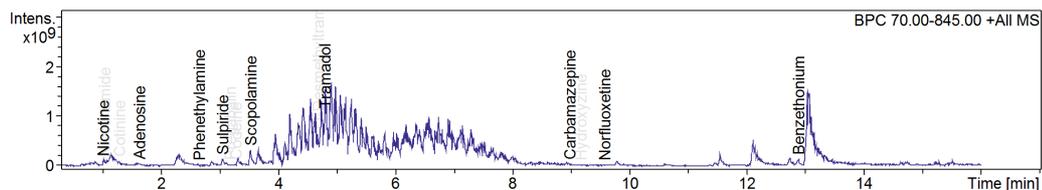
Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Hair 120
Submitter lab customer
Analysis Name Hair 120_43_01_13879.d

Station Toxtyper 2.0
Method MWW E (2.0E)
Acquisition Date 3/21/2023 9:47:57 PM

Sample Description

Base Peak Chromatogram



Library Search Results

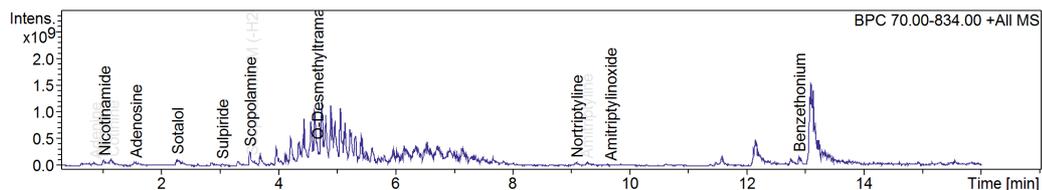
Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Adenosine	6	940	1.63	268.03	0.07	6.9 E6	MS2/MS3	
Benzethonium	29	981	12.88	412.47	-0.15	1.5 E8	MS2/MS3	
Carbamazepine	25	967	8.98	237.05	0.05	4.1 E7	MS2	
Codeine	16	912	3.27	300.17	-0.01	3.5 E7	MS2/MS3	
Cotinine	5	949	1.29	177.01	-0.01	1.5 E7	MS2/MS3	
Hydroxyzine	26	965	9.17	375.21	-0.03	2.0 E7	MS2/MS3	
Nicotinamide	3	893	1.03	122.96	0.10	4.2 E7	MS2	
Nicotine	2	940	1.02	163.05	0.07	8.3 E7	MS2/MS3	
Norfluoxetine	27	976	9.57	296.06	0.07	1.6 E7	MS2	
O-Desmethyltramadol	23	976	4.68	250.07	0.11	6.6 E8	tentative	refer to tutorial
Phenethylamine	10	993	2.65	122.05	0.05	1.1 E7	MS2/MS3	MS2 unspecific
Pregabalin	15	957	3.18	160.06	-0.06	2.3 E7	MS2/MS3	
Scopolamine	20	976	3.53	304.12	0.03	3.1 E8	MS2/MS3	
Sulpiride	14	729	3.05	342.11	0.04	1.3 E8	MS2/MS3	
Tramadol	24	984	4.80	264.15	0.05	1.5 E8	tentative	refer to tutorial
Desmethylvenlafaxine		965	4.80	264.15	0.05	1.5 E8	tentative	refer to tutorial

Chromatogramme de l'échantillon N°120 par le TOXTYPER.

Toxtyper Analysis Report

Sample-ID Hair 86 Station Toxtyper 2.0
Submitter lab customer Method MWW E (2.0E)
Analysis Name Hair 86_27_01_13863.d Acquisition Date 3/21/2023 4:28:29 PM
Sample Description

Base Peak Chromatogram

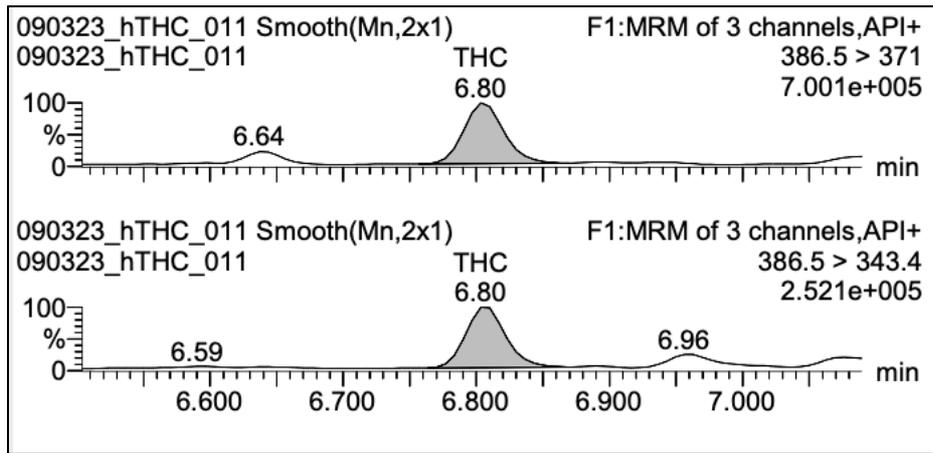


Library Search Results

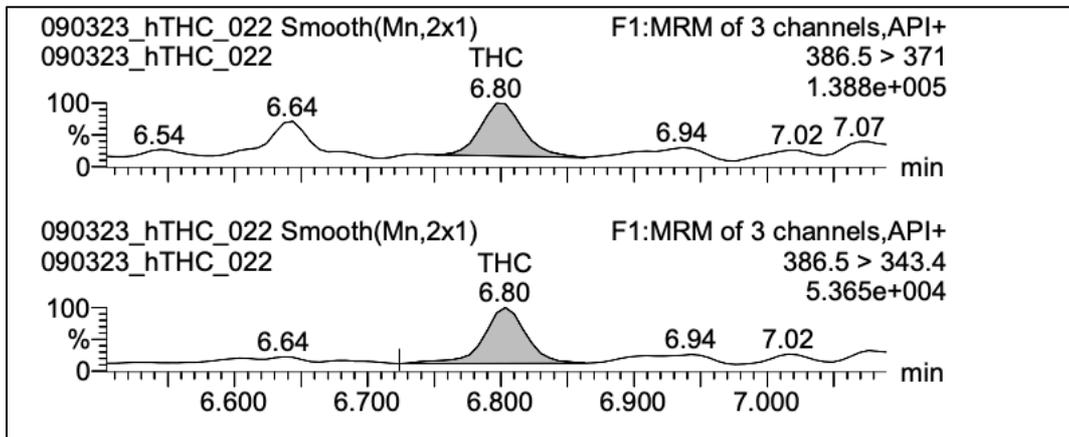
Cmp Name	Cmp #	Purity'	RT [min]	m/z [Da]	d m/z	Intensity	ID	Comment
Adenine	2	868	0.89	135.99	0.07	9.3 E6	MS2	
Adenosine	7	987	1.58	267.93	0.17	3.7 E6	tentative	
Amitriptyline	25	979	9.27	278.18	0.01	6.6 E7	MS2/MS3	
Amitriptylineinoxide	27	966	9.68	294.16	0.03	3.8 E6	MS2/MS3	
Benzethonium	32	989	12.90	412.40	-0.08	1.9 E8	MS2/MS3	
Cotinine	5	881	1.19	176.94	0.16	5.7 E6	MS2/MS3	
Nicotinamide	4	899	1.03	123.00	0.06	3.6 E7	MS2	
Nicotine	3	918	1.01	163.03	0.09	4.9 E7	MS2/MS3	
Nortriptyline	24	965	9.10	264.11	0.06	7.4 E7	MS2/MS3	
O-Desmethytramadol	23	866	4.67	250.13	0.05	2.5 E7	tentative	refer to tutorial
Scopolamine	18	984	3.52	304.10	0.05	2.8 E8	MS2/MS3	
Scopolamine-M (-H2O)	19	918	3.55	286.08	0.02	7.8 E6	MS2/MS3	
Sotalol	10	842	2.28	272.63	0.50	6.3 E6	tentative	MS2 unspecific
Sulpiride	14	774	3.05	342.18	-0.03	5.2 E7	MS2/MS3	

Chromatogramme de l'échantillon N°86 par le TOXTYPER.

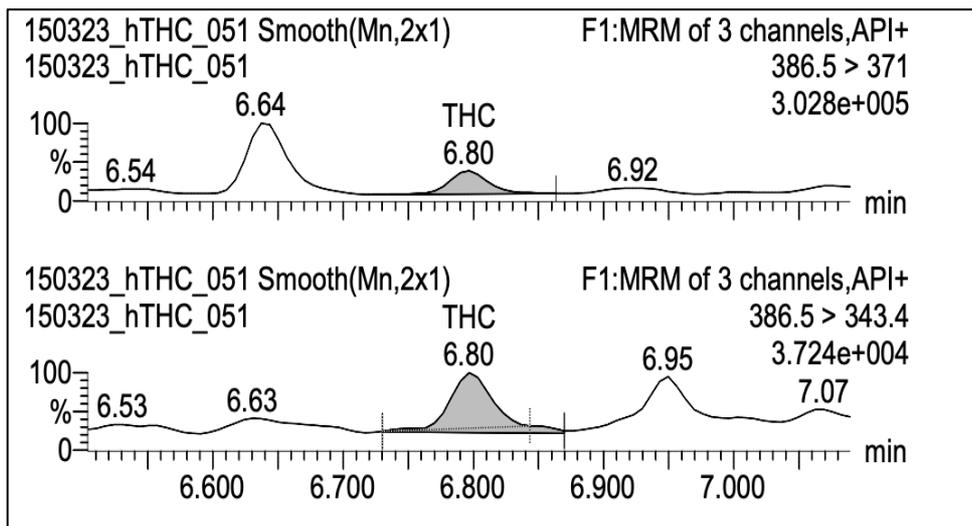
Les figures suivantes représentent quelques résultats d'analyse capillaires du THC.



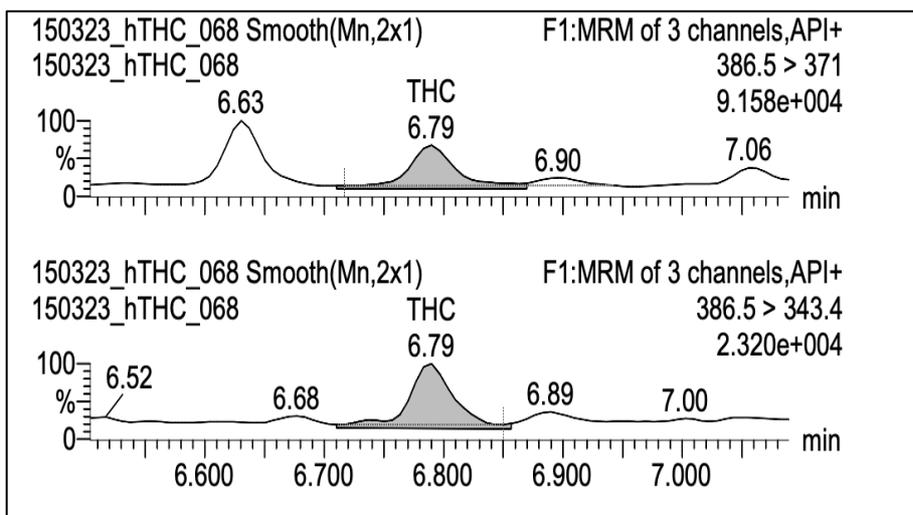
Chromatogramme du THC dans l'échantillon N°11.



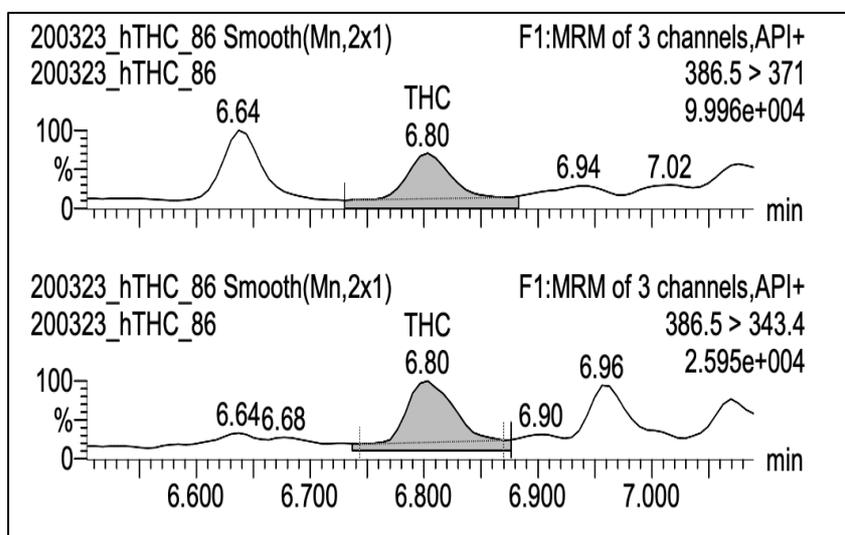
Chromatogramme du THC dans l'échantillon N°22.



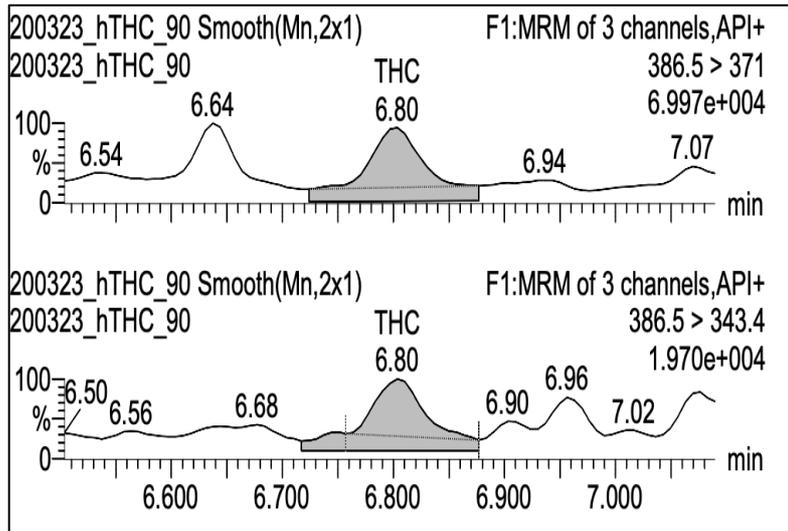
Chromatogramme du THC dans l'échantillon N°51.



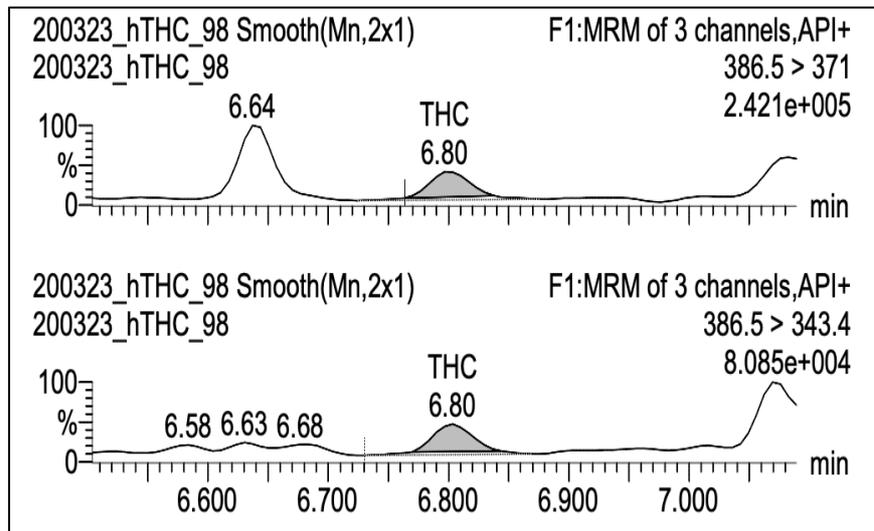
Chromatogramme du THC dans l'échantillon N°68.



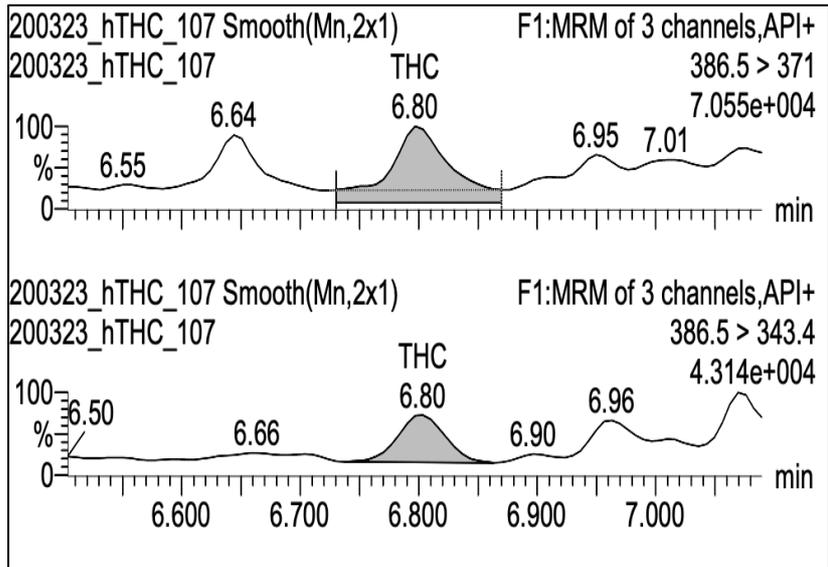
Chromatogramme du THC dans l'échantillon N°86.



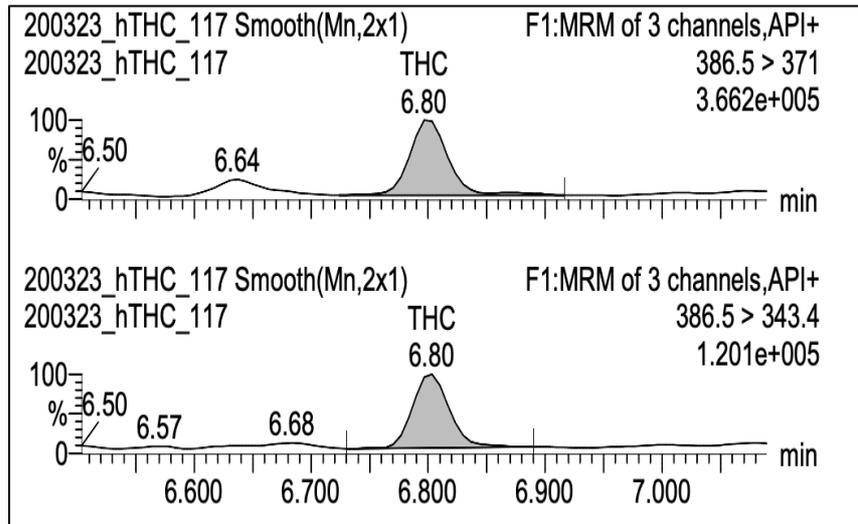
Chromatogramme du THC dans l'échantillon N°90.



Chromatogramme du THC dans l'échantillon N°98.

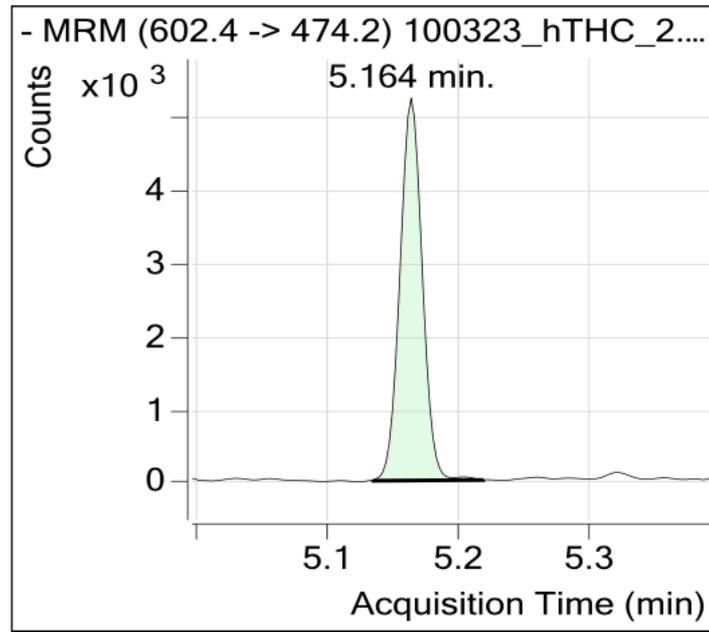


Chromatogramme du THC dans l'échantillon N°107.

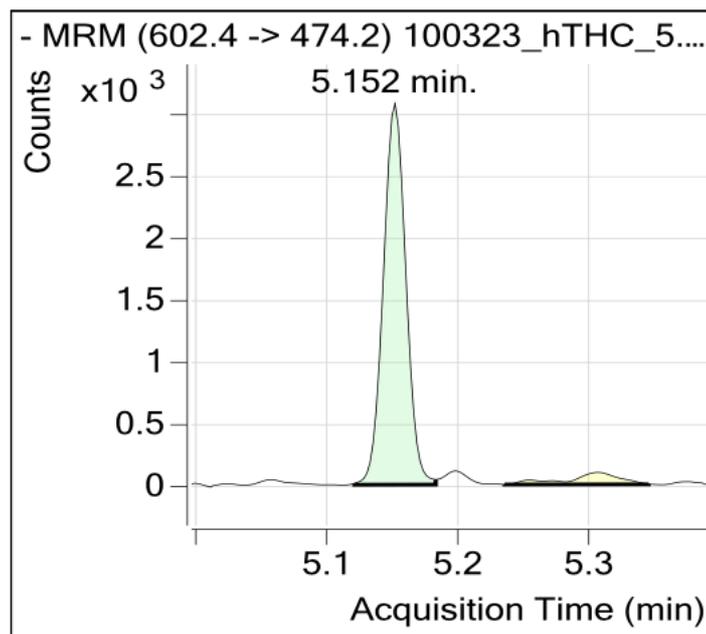


Chromatogramme du THC dans l'échantillon N°117.

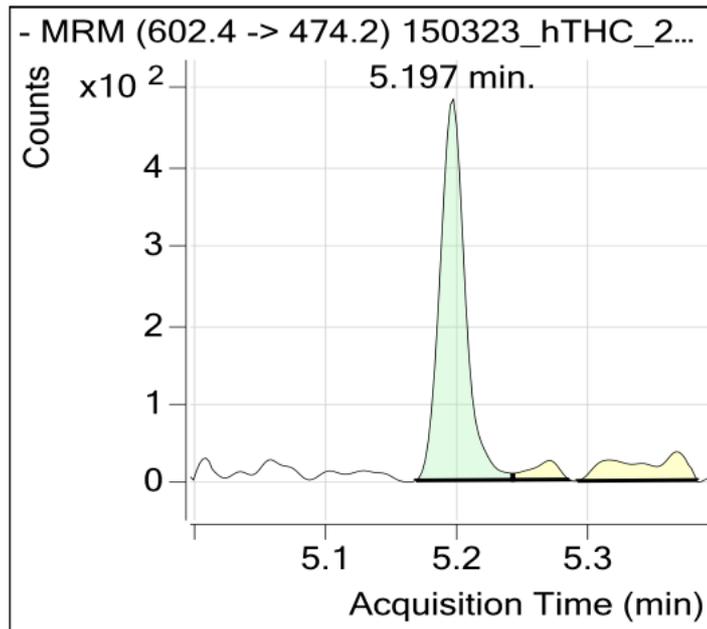
Les figures suivantes représentent quelques résultats d'analyse capillaires du THC-COOH.



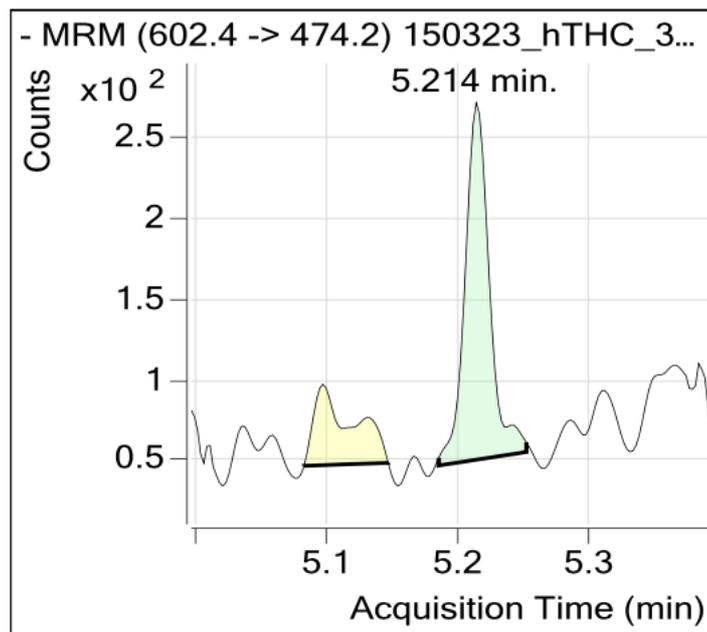
Chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon N°1.



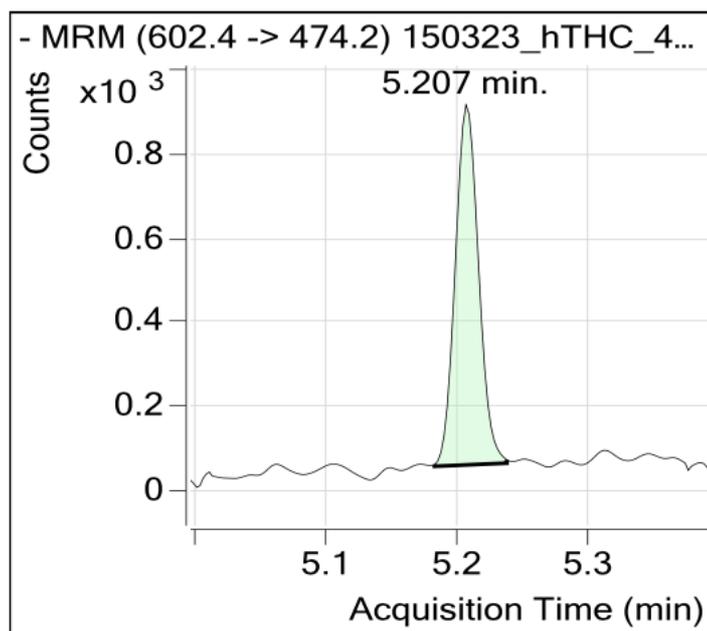
Chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon N°5.



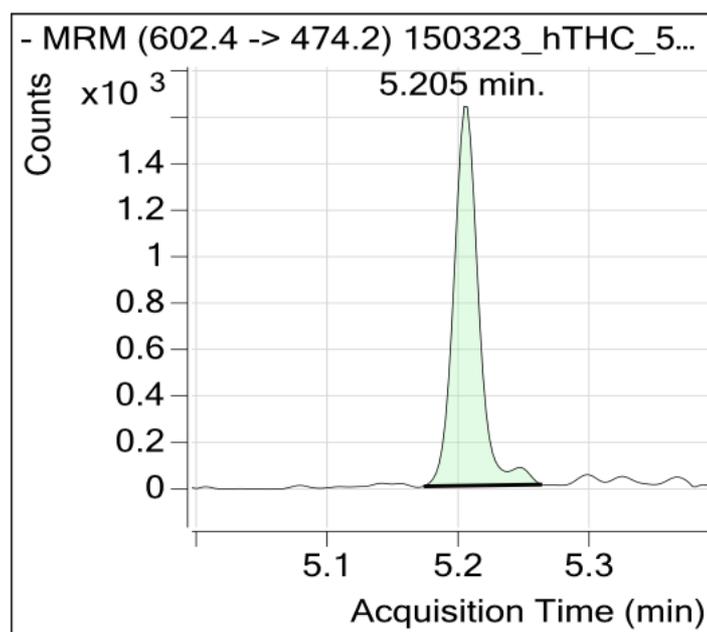
Chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon N°28.



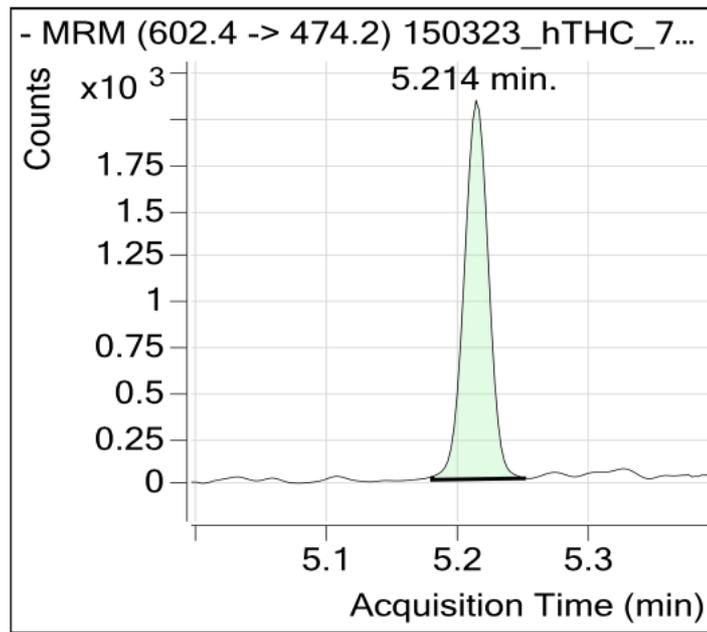
Chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon N°32.



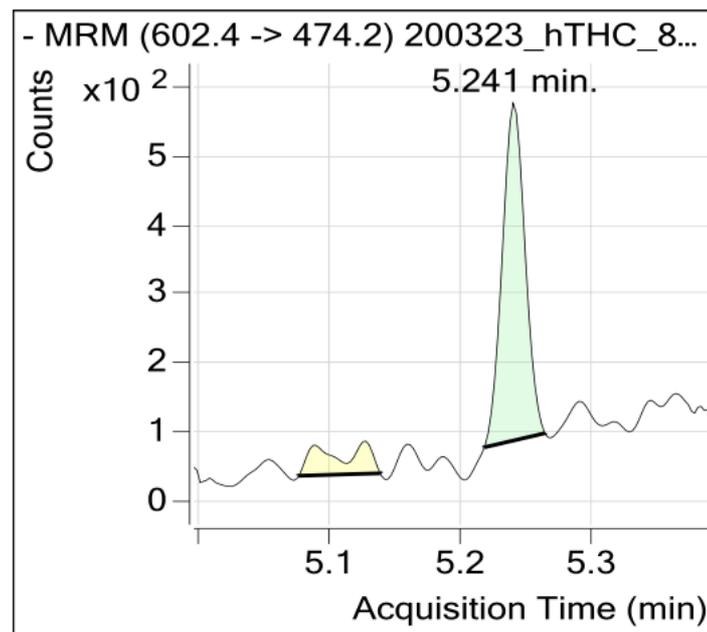
Chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon N°43.



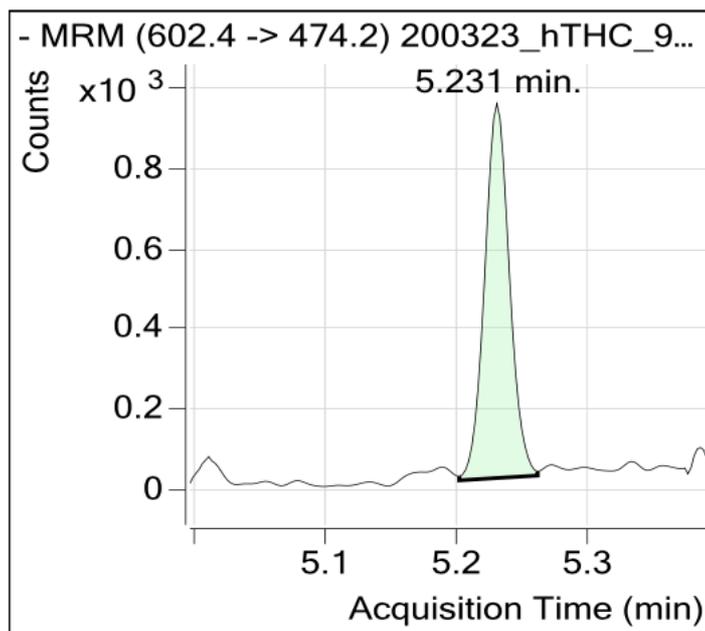
Chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon N°50.



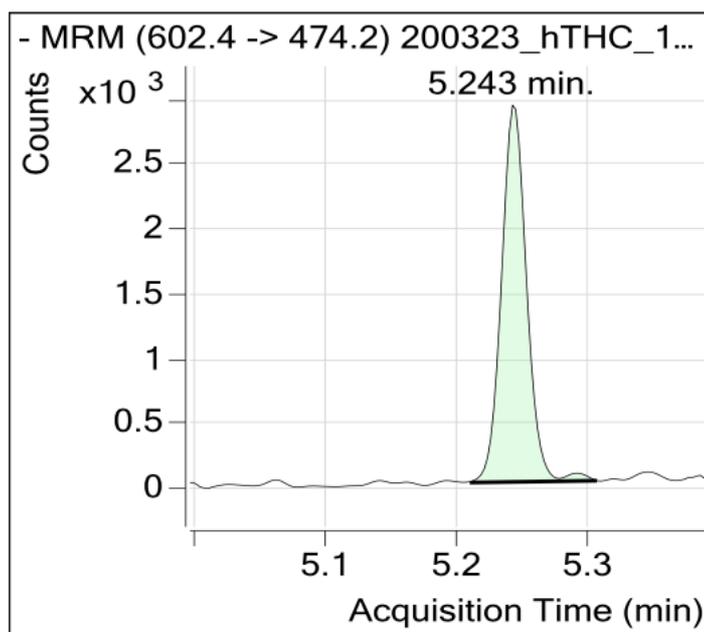
Chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon N°75.



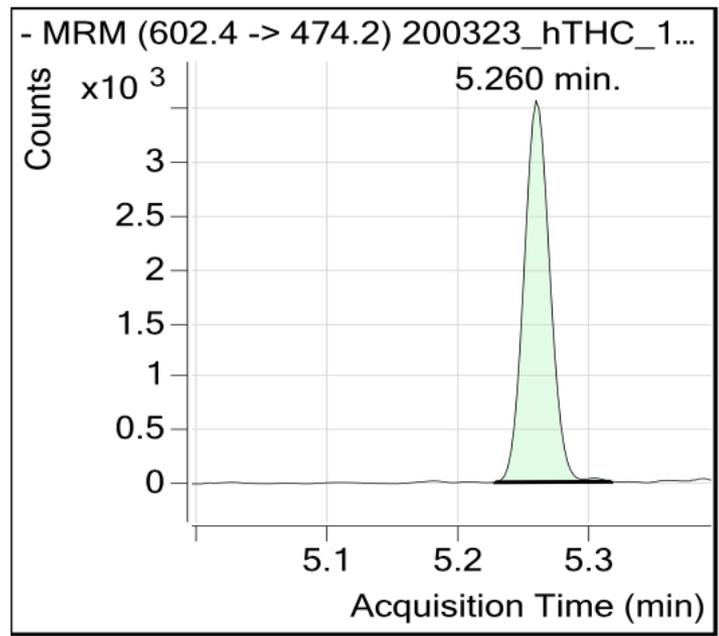
Chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon N°82.



Chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon N°90.



Chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon N°104.



Chromatogramme du THC-COOH dans l'échantillon N°119.

GLOSSAIRE

Hypothèse nulle

Le terme « nulle » peut être considéré comme « aucun changement ». Une hypothèse nulle est généralement l'hypothèse standard et est définie comme la prévision selon laquelle il n'y a pas d'interaction entre des variables.

Par exemple, l'hypothèse nulle spécifie qu'il n'y a pas de relation de cause à effet entre un nouveau traitement et une réduction des symptômes de la maladie. En d'autres termes, cela signifie qu'un nouveau traitement ne présente pas une amélioration par rapport au traitement standard, et que toutes les observations d'amélioration ne sont dues qu'au hasard.

Risque de première espèce ou risque α

C'est le risque de rejeter l'hypothèse nulle (H_0) alors que celle-ci est vraie. Ce risque est parfaitement connu : c'est la probabilité utilisée lors de la réalisation du test statistique. La valeur 5% est classiquement utilisée avec dans certains cas l'utilisation d'un risque 1%.

Au risque 5 % on estime donc que la probabilité pour que la différence observée soit due aux fluctuations d'échantillonnage est suffisamment faible pour accepter H_0 .

Valeur p

Une valeur p, qui signifie valeur de probabilité, est une mesure statistique comprise entre 0 et 1. Elle est utilisée pour un test d'hypothèse. Un niveau de signification (risque α) doit être établi avant le début de la collecte de données et il est généralement défini sur 5 % (ou 0,05). Cependant, d'autres niveaux peuvent être utilisés en fonction de l'étude.

S'il génère une valeur p inférieure ou égale au niveau de signification, le résultat est considéré comme statistiquement significatif (et permet de rejeter l'hypothèse nulle). Cela est généralement écrit sous la forme suivante : $p \leq 0,05$.

Valeur F

La valeur F est une valeur sur la distribution de F. Divers tests statistiques génèrent une valeur F. Cette valeur peut être utilisée pour déterminer si le test est statistiquement significatif.

La valeur F est utilisée dans l'analyse de variance (ANOVA). Elle est calculée en divisant deux carrés moyens. Ce calcul détermine le rapport entre la variance expliquée et la variance inexpliquée.

La distribution F de Student est une distribution théorique. Il existe de nombreuses distributions de ce type et chacune d'entre elles diffère en fonction des degrés de liberté.

La valeur F et les degrés de liberté des sources de variance sont utilisés pour déterminer la probabilité de la valeur F. La probabilité est la valeur de signification pour le test.

Coefficient de détermination R^2

Le R^2 est appelé coefficient de détermination. C'est un indicateur utilisé en statistiques pour juger de la qualité d'une régression linéaire. Mathématiquement, il s'agit de la proportion de la variance d'une variable dépendante qui s'explique par une ou plusieurs variables indépendantes dans le modèle de régression. On l'exprime soit entre 0 et 1, soit en pourcentage.

Alors que la corrélation explique la force de la relation entre une variable indépendante et une variable dépendante, le R au carré explique dans quelle mesure la variance d'une variable explique la variance de la seconde variable.

R^2 ajusté

La mesure R^2 ajusté est une mesure corrigée de l'exactitude de modèles linéaires. Elle identifie le pourcentage de variance du champ cible expliqué par une ou plusieurs entrées. R^2 tend à surévaluer la qualité de la régression linéaire. Sa valeur augmente toujours car le nombre d'effets est inclus dans le modèle. La mesure R^2 ajusté tente de corriger cette surévaluation.

La valeur de la mesure R^2 ajusté est toujours inférieure ou égale à la valeur de R^2 . La valeur 1 indique un modèle qui prévoit parfaitement les valeurs du champ cible. Une valeur inférieure ou égale à 0 indique un modèle qui n'a pas de valeur prédictive. Dans le réel, la valeur R^2 ajusté se situe entre ces valeurs.

Matrice du Modèle (ou du Plan)

Dans le Modèle Linéaire Général et le Modèle Linéaire Généralisé, la matrice du plan est la matrice X des variables prédictives, qui est utilisée pour résoudre les équations normales. X est une matrice, avec 1 ligne pour chaque observation et 1 colonne pour chaque variable prédictive codifiée du modèle, et dont les valeurs identifient les niveaux de chaque observation pour chaque prédicteur codifié.

Erreur S

L'erreur standard est l'écart type approximatif d'une population d'échantillon statistique.

L'erreur standard peut inclure la variation entre la moyenne calculée de la population et celle qui est considérée comme connue, ou acceptée comme exacte.

Plus le nombre de points de données impliqués dans le calcul de la moyenne est élevé, plus l'erreur standard a tendance à être faible.

Erreur pure

Dans certains modèles avec réplication des niveaux des variables prédictives, la somme des carrés des résidus peut être séparée en parties interprétables qui permettent de tester des hypothèses. Plus précisément, la somme des carrés des résidus peut être partagée en deux composantes erreur pure et manque d'ajustement. Ceci implique de déterminer la part de la somme des carrés des résidus qui peut être prévue en ajoutant d'autres termes aux variables prédictives du modèle (par exemple, des interactions ou termes polynomiaux d'ordre supérieur), et la part de la somme des carrés des résidus qui ne peut pas être prévue par d'autres termes (c'est-à-dire la somme des carrés de l'erreur pure). Il est possible d'effectuer un test de qualité d'ajustement, en utilisant le carré moyen des erreurs pures comme terme d'erreur.

Diagramme de Pareto

Un diagramme de Pareto est un outil graphique permettant de décomposer un vaste problème en composantes et de voir celles qui sont les plus importantes.

Le diagramme de Pareto est principalement utilisé dans les situations suivantes :

- Comprendre le modèle des occurrences d'un problème.
- Juger de l'importance relative des diverses composantes d'un problème.
- Trouver les éléments qui contribuent le plus à l'existence du problème.
- Décider où concentrer les efforts.

La loi de Pareto est souvent appelée « règle 80/20 ». Selon cette loi, dans de nombreuses situations, environ 80 % des problèmes sont causés par seulement 20 % des facteurs.

Cette loi implique que nous pouvons souvent résoudre un problème en trouvant ses principales composantes et en s'attaquant à ces dernières.

Valeur vraie et Valeur conventionnelle

Dans le domaine de la biologie médicale, il n'existe pas toujours de matériau de référence certifié, comme c'est le cas pour le kilo ou le mètre par exemple. De plus, les procédures de mesure de référence ne sont pas utilisées en routine. Elles sont trop complexes, souvent chères et trop lentes. La notion de « valeur vraie » est donc assez floue. Il n'y a pas de consensus pour la définir clairement.

Dans l'approche « erreur » de description des mesurages, la valeur vraie est considérée comme unique et, en pratique, impossible à connaître. L'approche « incertitude » consiste à reconnaître que, par suite de la quantité intrinsèquement incomplète de détails dans la définition d'une grandeur, il n'y a pas une seule valeur vraie mais plutôt un ensemble de

valeurs vraies compatibles avec la définition. Toutefois, cet ensemble de valeurs est, en principe et en pratique, impossible à connaître.

La valeur conventionnelle, elle, est une valeur attribuée à une grandeur par un accord pour un usage donné.

Calcul du biais

Le biais est la différence entre une moyenne de mesurages répétés et une valeur vraie. Il peut être exprimé en valeur relative ou absolue. Le biais est soit négatif si la moyenne des mesures est inférieure à la valeur vraie ou positif si la moyenne est supérieure à la valeur vraie.

Biais absolu = moyenne - valeur vraie, exprimé dans les unités de la mesure

Biais relatif = (moyenne - valeur vraie) / valeur vraie

Erreur

Différence entre la valeur de quantité mesurée et la valeur de quantité de référence. Le concept d'erreur de mesure peut être utilisé: chaque fois que l'on se réfère à une seule valeur de référence, qui se produit si un étalonnage est effectué au moyen d'un étalon ayant une valeur mesurée présentant une incertitude de mesure négligeable ou si une valeur conventionnelle est donnée, cas dans lequel l'erreur de mesure est inconnue et si un mesurande est supposé être représenté par une valeur vraie unique ou un ensemble de valeurs vraies d'une fourchette négligeable, cas dans lequel l'erreur de mesure n'est pas connue.

RSD

L'écart-type relatif (RSD) est une mesure de précision utile dans les études quantitatives. Ceci est fait de sorte que l'on puisse comparer la variabilité des ensembles avec différentes moyennes. Les valeurs RSD sont indépendantes de la quantité d'analyte sur une étendue raisonnable et facilitent la comparaison des variabilités à différentes concentrations. Le résultat d'un essai coopératif peut être résumé par RSD pour la répétabilité (RSDr) et RSD pour la reproductibilité (RSDR). Le RSD est aussi connu comme coefficient de variation.

Test d'indépendance du Khi-carré de PEARSON

Le test d'indépendance du khi-carré (l'écriture anglaise est « chi-square ») a été développé par Karl PEARSON (1857-1936).

L'expression test du khi-carré recouvre plusieurs tests statistiques, trois tests principalement :

- le test d'ajustement ou d'adéquation, qui compare globalement la distribution observée dans un échantillon statistique à une distribution théorique, celle du khi-carré.

- Le test d'indépendance du khi-carré qui permet de contrôler l'indépendance de deux caractères dans une population donnée.
- le test d'homogénéité du khi-carré qui teste si des échantillons sont issus d'une même population.

Test Exact de Fisher

En statistique, test utilisé pour l'analyse des tables de contingence. Ce test est utilisé en général avec de faibles effectifs, mais il est valide pour toutes les tailles d'échantillons. Il doit son nom à son inventeur, Ronald Fisher.

C'est un test qualifié d'exact, car les probabilités peuvent être calculées exactement plutôt qu'en s'appuyant sur une approximation qui ne devient correcte qu'asymptotiquement comme pour le test du χ^2 utilisé dans les tables de contingence.

Régression logistique

La régression logistique est fréquemment utilisée en sciences sociales car elle permet d'effectuer un raisonnement dit "toutes choses étant égales par ailleurs". Plus précisément, la régression logistique a pour but d'isoler les effets de chaque variable, c'est-à-dire d'identifier les effets résiduels d'une variable explicative sur une variable d'intérêt, une fois pris en compte les autres variables explicatives introduites dans le modèle. La régression logistique est ainsi prise en épидémiologie pour identifier les facteurs associés à telle ou telle pathologie.

La régression logistique ordinaire ou régression logistique binaire vise à expliquer une variable d'intérêt binaire (c'est-à-dire de type « oui / non » ou « vrai / faux »). Les variables explicatives qui seront introduites dans le modèle peuvent être quantitatives ou qualitatives.

Odds ratio

L'*odds ratio* est fréquemment utilisé pour mettre en évidence la force d'une association entre des facteurs de risque et des résultats cliniques. Il peut être traduit en français en « rapport de cotes ».

L'*odds ratio* s'interprète comme le risque relatif. Dans un essai clinique par exemple, lorsque l'*odds ratio* est inférieur à 1, cela signifie que la survenue de l'événement est moins fréquente dans le groupe étudié par rapport au groupe placebo. En revanche, un *odds ratio* supérieur à 1 aurait spécifié que l'événement aurait été plus fréquent dans le groupe traité *versus* le groupe placebo. Enfin, plus l'*odds ratio* s'éloigne du 1, plus l'effet évalué est important.

Degrés de liberté (Ddl)

Les degrés de liberté sont le nombre maximal de valeurs logiquement indépendantes qui ont la liberté de varier dans un jeu de données d'échantillon. Les degrés de liberté sont pris en considération lors de l'étude de diverses hypothèses de méthodes de test en statistique comme la méthode de test t, aussi appelée test de Student.

RESUME

Introduction : L'usage de substances psychoactives représente un lourd fardeau, aussi bien pour l'individu que pour la société. Le développement de techniques analytiques performantes et l'utilisation de milieux biologiques non conventionnels aidera dans le diagnostic et la prévention de la toxicomanie. **L'objectif principal** de ce travail est d'évaluer l'intérêt de l'utilisation des cheveux comme prélèvement complémentaire aux urines dans l'analyse de drogues.

Matériel et méthode : il s'agit d'une étude descriptive transversale à visé analytique, le recrutement des patients a été réalisé au niveau du centre de soins intermédiaires en addictologie et l'EHS de psychiatrie Constantine, deux types de prélèvements ont été effectués (urine et cheveux) accompagnés de fiches de renseignements soigneusement remplies par les psychiatres. Nous avons analysé les échantillons urinaires par des méthodes immunologiques (EMIT et immuno chromatographie), les échantillons positifs sont confirmé par CPG-SM (après mise au points et validation), tous les échantillons urinaires sont analysés par le TOXTYPER.

Les échantillons de cheveux sont analysés par méthodes chromatographique, un screening général par le TOXTYPER, screening des drogues d'abus par UPLC-SM-SM et les résultats positifs sont dosés par CPG-SM, dosage des BZD par UPLC-SM-SM, dosage de la Prégabaline par UPLC-SM-SM, dosage du THC et THC-COOH par CPG-SM-SM.

Le traitement des données statistiques nous avons utilisé le SPSS et le MINITAB.

Résultats : 97% (n=115) de nos patients sont de sexe masculins, la moyenne d'âge est de 26±7ans, 66,1% (79) ont commencé la consommation à un âge inférieur à 18ans, 88% (105) sont célibataires, 51,3% (61) ont un niveau moyen, 48% (57) sans profession, 91,3% (109) bénéficient d'un suivi en addictologie, 39% (46) sont suivis en psychiatrie, selon les déclarations des patients 76% (90) ont consommé le Cannabis, 82% (98) la Prégabaline, 57% (68) les benzodiazépines, 66% (79) le Tramadol, 9% (11) la Cocaïne, 2% (2) la Morphine, 22% (26) l'Alcool, 30% (36) MDMA(Ecstasy), 8% (10) Parkinane (Trihexyphénidyle chlorhydrate). Notons que 90% (107) sont des fumeurs. Les motifs de consommation sont surtout la curiosité (46%, 55), la recherche du plaisir (44%, 52) et l'atténuation du stress (39%, 46).

L'analyse urinaire a donné pour le THC-COOH 47% (56) de résultats positifs par CPG-SM (47% positifs par WERFEN, 49% positifs par VIVA E), pour le Tramadol 31% (37) de résultats positifs par CPG-SM (27% positifs par TOXTYPER, 33% positifs par VIVA E), pour les BZD 44% (52) de résultats positifs par CPG-SM (49% par VIVA E, 14% par TOXTYPER, 49% par WERFEN), pour la Prégabaline 64% (76) de résultats positifs par TOXTYPER (45% par tests rapides), 8% (10) d'échantillons urinaires sont positifs pour les amphétamines par WERFEN et 6,5% (8) sont positifs pour le MDMA (Ecstasy) par TOXTYPER, aucun cas positif pour la Cocaïne et la Morphine.

Selon les résultats obtenus 8% des échantillons négatifs pour le THC-COOH, 50% pour le Tramadol, 23% pour la Codéine, 7,9% pour la Morphine, 50% pour la Prégabaline, 31% des résultats négatifs pour les benzodiazépines, 36,7% pour la MDMA et 6,3% pour la Cocaïne sont positifs sur cheveux.

CONCLUSION : L'intérêt de l'utilisation est donc évident l'introduction de l'analyse du cheveu dans les laboratoires de toxicologie va s'en doute être très utile et améliorera les résultats de l'expertise toxicologique, néanmoins cela nécessite des appareils très performants avec des détecteurs double masse pour assurer une bonne sensibilité surtout que les concentrations au niveau des cheveux sont de l'ordre de quelques ng/mg, voire de pg/mg pour quelques drogues comme les benzodiazépines et le THC-COOH.

Mots clés : Analyse, Drogues, cheveux, urine, EMIT, CPG-SM, UPLC-SM.

ABSTRACT

Introduction: The use of psychoactive substances represents a heavy burden, both for the individual and for society. The development of effective analytical techniques and the use of unconventional biological samples will help in the diagnosis and prevention of drug addiction. **The main objective** of this work is to evaluate the interest of using hair as a complementary sample to urine in drug analysis.

Material and method: this is a cross-sectional descriptive study with an analytical aim, the recruitment of patients was carried out at the intermediate care center in addictology and the EHS of psychiatry Constantine, two types of samples were taken (urine and hair) accompanied by information sheets carefully filled out by psychiatrists. We analyzed the urinary samples by immunological methods (EMIT and immunochromatography), the positive samples are confirmed by GC-MS (after development and validation), all the urinary samples are analyzed by the TOXTYPER.

The hair samples are analyzed by chromatographic methods, a general screening by the TOXTYPER, screening of drugs of abuse by UPLC-SM-SM and the positive results are quantified by CPG-SM, BZD analyzed by UPLC-SM-SM, Pregabalin analyzed by UPLC-MS-MS, THC and THC-COOH analyzed by GC-MS-MS.

statistical data processing is performed with SPSS and MINITAB.

Results: 97% (115) of our patients are male, the average age is 26 ± 7 years, 66,1%(79) experimented drugs at an age below 18, 88%(105) are singles, 51.3%(61) have a secondary level, 48% (57) without profession, 91.3%(109) benefit from addictology follow-up, 39%(46) are followed in psychiatry, according to patient statements 76%(90) have consumed Cannabis, 82%(98) Pregabalin, 57%(68) BZD, 66%(79) Tramadol, 9% (11) Cocaine, 2% (2) Morphine, 22% (26) Alcohol, 30% (36) MDMA (Ecstasy), 8%(10) Parkinane (Trihexyphenidyl hydrochloride). Note that 90% (107) are smokers. The reasons for consumption are above all curiosity (46%, 55), the pleasure (44%, 52) and TO relieve stress (39%, 46).

The urinalysis gave for THC-COOH 47%(56) positive results by GC-MS (47% positive by WERFEN, 49% positive by VIVA E), for Tramadol 31%(37) positive results by GC-MS (27% positive by TOXTYPER, 33% positive by VIVA E), for BZD 44%(52) positive results by GC-MS (49% by VIVA E, 14% by TOXTYPER, 49% by WERFEN), for Pregabalin 64%(76) positive results by TOXTYPER (45% by rapid tests), 8% (10) of urine samples are positive for amphetamines by WERFEN and 6.5% (8) are positive for MDMA (Ecstasy) by TOXTYPER, no cases positive for Cocaine and morphine.

According to the results obtained 8% of samples negative for THC-COOH, 50% for tramadol, 23% for codeine, 7.9% for morphine, 50% for pregabalin, 31% of negative results for benzodiazepines, 36.7% for MDMA and 6.3% for cocaine are positive on hair.

CONCLUSION: The introduction of hair analysis in toxicology laboratories will certainly be very useful and will improve the results of toxicological expertise, nevertheless this requires very efficient with dual mass detectors to ensure good sensitivity, especially since the concentrations in the hair are very low (the order of few ng/mg, or even pg/mg for some drugs such as benzodiazepines and THC-COOH).

Keywords: Analysis, drugs, hair, urine, EMIT, GC-MSn, UPLC-MSn.

ملخص

مقدمة: يمثل استخدام المؤثرات العقلية عبئاً ثقیلاً على الفرد والمجتمع. تطوير تقنيات تحليلية فعالة واستخدام العينات البيولوجية غير التقليدية سيساعد في تشخيص إدمان المخدرات والوقاية منه. الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تقييم الفائدة من استخدام الشعر كعينة مكمل للبول في تحليل المخدرات.

المادة والطريقة: هذه دراسة وصفية مقطعية ذات هدف تحليلي، تم أخذ العينات على مستوى مركز الرعاية الوسيطة في علاج الإدمان ومستشفى الطب العقلي بقسنطينة، تم أخذ نوعين من العينات (بول وشعر) مصحوبة ببطاقة معلومات يملؤها الأطباء بعناية. قمنا بتحليل العينات البولية (EMIT و immunochromatography)، تم تأكيد العينات الإيجابية بواسطة GC-MS، تم تحليل جميع العينات البولية بواسطة TOXTYPER.

تم تحليل عينات الشعر بالطرق الكروماتوجرافية، فحص عام بواسطة TOXTYPER، فحص تعاطي المخدرات بواسطة UPLC-SM-SM، تم تحديد الكمية بالنسبة للعينات الإيجابية بواسطة CPG-SM، BZD بواسطة UPLC-SM-SM، Pregabalin، UPLC-MS-MS و THC و UPLC-MS-MS و THC-COOH بواسطة GC-MS-MS. في معالجة البيانات الإحصائية استخدمنا SPSS و MINITAB.

النتائج:

97% هم من الذكور، ومتوسط العمر 26 سنة، 66.1% بدأوا استخدامهم في سن أقل من 18 عامًا، 88% غير متزوجين، 51.3% لديهم مستوى ابتدائي، 48% بدون مهنة، 91.3% يستفيدون من متابعة الإدمان، 39% يتبعون في الطب النفسي، وفقًا لبيانات المريض، 76% استهلكوا الحشيش، 82% بريجابالين، 57% بنزوديازيبينات، 66% ترامادول، 9% كوكايين، 2% مورفين، 22% كحول، 30% إم دي إم إيه (إكستاسي)، 8% باركينان (Trihexyphenidyl hydrochloride). 90% من المدخنين. وأسباب الاستهلاك هي قبل كل شيء الفضول (46%) والبحث عن المتعة (44%) والتخفيف من التوتر (39%).

أعطى تحليل البول لـ THC-COOH 47% نتائج إيجابية بواسطة GC-MS (47%) إيجابية بواسطة WERFEN، 49% إيجابية بواسطة (VIVA E)، للترامادول 31% نتائج إيجابية بواسطة GC-MS (27%) إيجابية بواسطة TOXTYPER، 33% إيجابية بواسطة (VIVA E)، لـ BZD 44% نتائج إيجابية بواسطة GC-MS (49%) بواسطة VIVA E، 14% بواسطة TOXTYPER، 49% بواسطة WERFEN، لـ Pregabalin 64% نتائج إيجابية بواسطة TOXTYPER (45%) عن طريق الاختبارات السريعة، 8% من عينات البول إيجابية للأمفيتامينات بواسطة WERFEN و 6.5% إيجابية لـ MDMA (إكستاسي) بواسطة TOXTYPER، ولا توجد حالات إيجابية للكوكايين والمورفين.

وفقًا للنتائج التي تم الحصول عليها 8% من العينات سلبية لـ THC-COOH، و50% للترامادول، و23% للكوكايين، و7.9% للمورفين، و50% للبريغابالين، و31% من النتائج السلبية للبنزوديازيبينات، و36.7% لـ MDMA و6.3% للكوكايين إيجابية على الشعر. الخاتمة: إدخال تحليل الشعر في مختبرات السموم سيكون مفيدًا للغاية وسيحسن نتائج التحاليل في مجال السموم، ولكن هذا يتطلب كفاءة عالية مع كاشفات الكتلة المزدوجة، لا سيما أن التركيزات في الشعر هي في حدود بضعة نانوغرام / ملغ، أو حتى بيكوغرام / ملغ لبعض الأدوية مثل البنزوديازيبينات و THC-COOH.

الكلمات المفتاحية: المخدرات، البول، الشعر، تحليل EMIT، GC-MS، UPLC-MS

Nom et Prénom : Soumia TEHAMI

Titre : Dépistage de drogues sur urine et cheveux par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse chez les toxicomanes

Thèse en vue de l'Obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales
En Toxicologie

RESUME

Introduction : L'usage de substances psychoactives représente un lourd fardeau, aussi bien pour l'individu que pour la société. Le développement de techniques analytiques performantes et l'utilisation de milieux biologiques non conventionnels aidera dans le diagnostic et la prévention de la toxicomanie. **L'objectif principal** de ce travail est d'évaluer l'intérêt de l'utilisation des cheveux comme prélèvement complémentaire aux urines dans l'analyse de drogues.

Matériel et méthode : il s'agit d'une étude descriptive transversale à visé analytique, le recrutement des patients a été réalisé au niveau du centre de soins intermédiaires en addictologie et l'EHS de psychiatrie Constantine, deux types de prélèvements ont été effectués (urine et cheveux) accompagnés de fiches de renseignements soigneusement remplies par les psychiatres. Nous avons analysé les échantillons urinaires par des méthodes immunologiques (EMIT et immun chromatographie), les échantillons positifs sont confirmé par CPG-SM (après mise au points et validation), tous les échantillons urinaires sont analysés par le TOXTYPER.

Les échantillons de cheveux sont analysés par méthodes chromatographique, un screening général par le TOXTYPER, screening des drogues d'abus par UPLC-SM-SM et les résultats positifs sont dosés par CPG-SM, dosage des BZD par UPLC-SM-SM, dosage de la Prégabaline par UPLC-SM-SM, dosage du THC et THC-COOH par CPG-SM-SM.

Le traitement des données statistiques nous avons utilisé le SPSS et le MINITAB.

Résultats : 97% (n=115) de nos patients sont de sexe masculins, la moyenne d'âge est de 26±7ans, 66,1% (79) ont commencé la consommation à un âge inférieur à 18ans, 88% (105) sont célibataires, 51,3% (61) ont un niveau moyen, 48% (57) sans profession, 91,3% (109) bénéficient d'un suivi en addictologie, 39% (46) sont suivis en psychiatrie, selon les déclarations des patients 76% (90) ont consommé le Cannabis, 82% (98) la Prégabaline, 57% (68) les benzodiazépines, 66% (79) le Tramadol, 9% (11) la Cocaïne, 2% (2) la Morphine, 22% (26) l'Alcool, 30% (36) MDMA(Ecstasy), 8% (10) Parkinane (Trihexyphénydyle chlorhydrate). Notons que 90% (107) sont des fumeurs. Les motifs de consommation sont surtout la curiosité (46%, 55), la recherche du plaisir (44%, 52) et l'atténuation du stress (39%, 46).

L'analyse urinaire a donné pour le THC-COOH 47% (56) de résultats positifs par CPG-SM (47% positifs par WERFEN, 49% positifs par VIVA E), pour le Tramadol 31% (37) de résultats positifs par CPG-SM (27% positifs par TOXTYPER, 33% positifs par VIVA E), pour les BZD 44% (52) de résultats positifs par CPG-SM (49% par VIVA E, 14% par TOXTYPER, 49% par WERFEN), pour la Prégabaline 64% (76) de résultats positifs par TOXTYPER (45% par tests rapides), 8% (10) d'échantillons urinaires sont positifs pour les amphétamines par WERFEN et 6,5% (8) sont positifs pour le MDMA (Ecstasy) par TOXTYPER, aucun cas positif pour la Cocaïne et la morphine.

Selon les résultats obtenus 8% des échantillons négatifs pour le THC-COOH, 50% pour le tramadol, 23% pour la codéine, 7,9% pour la morphine, 50% pour la prégabaline, 31% des résultats négatifs pour les benzodiazépines, 36,7% pour la MDMA et 6,3% pour la cocaïne sont positifs sur cheveux.

CONCLUSION : L'intérêt de l'utilisation est donc évident l'introduction de l'analyse du cheveu dans les laboratoires de toxicologie va s'en doute être très utile et améliorera les résultats de l'expertise toxicologique, néanmoins cela nécessite des appareils très performants avec des détecteurs double masse pour assurer une bonne sensibilité surtout que les concentrations au niveau des cheveux sont de l'ordre de quelques ng/mg, voire de pg/mg pour quelques drogues comme les benzodiazépines et le THC-COOH.

Mots clés : Analyse, Drogues, cheveux, urine, EMIT, CPG-SM, UPLC-SM.

Directeur de thèse : Rachid DJAFER. Université Badji Mokhtar Annaba

Année universitaire : 2023/ 2024.

