

### Bibliographie

- [1] International Agency for Research on Cancer. Screening for cancer of the uterine cervix, Lyon. IARC, 1986. (Scient. Publ. 76).
- [2] Raymond, L., Obradovic, M., Riotton, G.: Une étude cas-témoins pour l'évaluation du dépistage cytologique du cancer du col utérin. Rev. Epidém. et Santé Publ. 1984; 32: 10-15.

### Summary

#### Frequency and diagnostic function of cytological tests of cervical smears: data 1967-83 from Geneva

A case control study is carried out in Geneva with the purpose of estimating the efficacy of screening.

Analysis of the collected data reveals:

- an increase in attendance to screening since 1968 except for a distinguishable inversion of this trend since 1982/1983

- the importance of this test as a way of confirming diagnosis aside from its detection function.

### Zusammenfassung

#### Häufigkeit und diagnostische Funktion der zytologischen Untersuchungen von Zervikalabstrichen: Genfer Daten der Jahre 1967-83

In Genf ist eine Fall-Kontrollstudie durchgeführt worden, um die Wirksamkeit dieser Vorsorgeuntersuchung abzuschätzen. Die Analyse der Informationen demonstriert:

- eine wachsende Teilnahme an der Vorsorgeuntersuchung seit 1968 mit Anzeichen für eine Trendumkehr seit 1982/83
- die Wirksamkeit dieses Tests zur Diagnosesicherung, zusätzlich zu seiner Funktion in der Entdeckung neuer Fälle.

## Faut-il confirmer les résultats du dépistage des drogues par une deuxième méthode d'analyse?

Trinh Vu Duc\*, André Vernay

Institut universitaire de médecine du travail et d'hygiène industrielle. Unité d'analyses de drogues. Rte de la Clochette CH-1052 Le Mont / Lausanne, Switzerland

### I. Problématique

Les conséquences d'une recherche positive de stupéfiants chez un individu peuvent être importantes tant du point de vue social que juridique.

Si l'on fait un parallèle avec l'alcool, on constate que les déterminations d'alcool dans le sang sont réglementées par les articles 139 à 141 de l'OAC (Ordonnance fédérale sur l'admission à la circulation, 27 octobre 1976) qui fixent les conditions d'exécution des analyses d'alcoolémie: désignation des laboratoires disposant des installations, garantie de qualité, soumission des activités à un contrôle, analyses par deux méthodes fondamentalement différentes, expert chimiste pour l'évaluation de la précision et des possibilités d'erreur.

Contrairement aux analyses d'alcoolémie, les déterminations de drogues au sens général du terme font l'objet d'une liberté de manoeuvre totale à ce jour. En effet, aucune directive ne fixe les conditions d'autorisation d'exercer et les compétences des responsables, pas plus que les méthodes standards et les exigences de fiabilité requises.

Les méthodes utilisées peuvent varier d'un laboratoire à l'autre, allant du dépistage à simple ou à double, à une confirmation systématique par une deuxième technique, etc. La précision de l'information n'est pas reflétée dans le résultat rendu sous la formulation «positif/négatif» (présence/absence). Par ailleurs ce résultat peut être contradictoire dans la mesure où les limites de détection sont différentes, rendant l'interprétation malaisée pour le non-spécialiste.

### II. But du travail

Attirer l'attention des utilisateurs sur le problème soulevé dans le titre par un survol des méthodes d'analyses en usage. Leur degré de fiabilité, les interférences possibles et les exigences de qualité requises font que la compréhension des limites de la méthodologie est essentielle pour une interprétation correcte des résultats.

Plus particulièrement, la valeur des techniques immuno-chimiques est située dans son contexte et comparée à celle des procédés chromatographiques.

### III. But du dépistage des drogues

Fournir une information objective de la consommation récente ou antérieure (4 h à plus d'une semaine). Ce contrôle est effectué sur des échantillons prélevés au hasard ou en cas de suspicion, sans connaître ni la quantité absorbée ni le moment de l'absorption. Un dépistage de drogues requiert des techniques ayant une bonne sensibilité et une grande spécificité, deux propriétés qui ne vont pas toujours de pair. Le résultat est rendu: positif ou négatif.

### Domaines d'application

- Contrôle de «rechutes» (défaillances) pendant la cure: reprise occasionnelle ou régulière de stupéfiants
- Programme de réinsertion (centre de désintoxication, foyer pour toxicomanes): détection de tricherie; efficacité de la cure, suivi du sujet après liberté progressive etc.; détection de polytoxicomanie
- Centres de détention des toxicomanes: réduction ou prolongation de peine

\* Dr ès sciences, chef de laboratoire

- Maintenance ambulatoire à la méthadone: la méthadone est-elle absorbée ou vendue?
- Preuves devant les tribunaux: emprisonnement, liberté conditionnelle, libération sur parole
- Délivrance ou restitution de permis de conduire: aptitude à exercer une activité professionnelle ou sociale
- Embauche: le demandeur d'emploi est-il dépendant de la drogue?

#### IV. Méthodes d'analyse en usage [1]

EMIT (enzyme immunoassay technique)

RIA (radioimmunoassay)

Agglutex (hemagglutination inhibition)

FRAT (free radical immunoassay technique)

Ces tests immunochimiques fournissent une indication de la présence de la drogue recherchée ou du groupe (ex: opiacés). Ils sont susceptibles de réactions croisées avec des molécules semblables (faux positifs). Les particularités des tests immunochimiques sont la simplicité et la rapidité. Ils ne requièrent pas un personnel qualifié.

UV Présence de substances qui absorbent dans les longueurs d'onde 200-330 nm

CCM et GC (Chromatographie sur couche mince et en phase gazeuse): la substance recherchée est séparée et présente les mêmes caractéristiques chromatographiques que la drogue de référence.

GC-MS (couplage à un spectromètre de masse):

preuve définitive. La substance est séparée puis identifiée par son empreinte digitale

#### V. Résultats et discussion

	1982	1983	1984	1985
Opiacés	16 N = 131	19 N = 136	13 N = 63	29 N = 62
Méthadone (EMIT-DAU)	51 N = 43	15 N = 23	50 N = 6	50 N = 2
Cannabinoïdes (RIA)			0 N = 31	0 N = 56

Les méthodes de confirmation ont une limite de détection plus basse, ce qui exclut la divergence provenant de la différence de sensibilité.

N = nombre d'échantillons positifs par techniques immunochimiques et analysés par chromatographie. Le pH de l'urine et le taux de lysozyme ont été déterminés.

Tab. 1. Taux de faux positifs (%) donnés par les méthodes immunochimiques et révélés après confirmation par une méthode chromatographique.

*Facteurs pouvant entraîner un faux négatif dans les méthodes immunochimiques*

a) Dans un dépistage par les techniques immunochimiques (EMIT, RIA, Agglutex), on admet qu'un résultat négatif est négatif, partant du principe que la spécificité de la réaction antigène-anticorps est suffisamment élevée pour que toute molécule semblable à celle

recherchée soit mise en évidence. Pour des raisons compréhensibles, aucun travail n'a jamais été fait sur les conditions «naturelles» susceptibles de produire un faux négatif (il aurait fallu soumettre les échantillons négatifs d'après les techniques immunochimiques à une analyse par une deuxième technique.

b) Un «faux négatif» peut être observé lorsque la substance de base est recherchée alors que, dans l'organisme, elle est fortement métabolisée et excrétée sous une autre entité chimique. (Ex.: le test EMIT-DAU pour la méthadone).

c) Neutralisation (falsification) d'un positif en négatif [2] par:

- Modification de la force ionique par adjonction de sel à l'urine

- Adjonction de 1 à 5% de détergents liquides à l'échantillon

- Absorption d'un composé (Aspirine) consécutivement à une consommation de cannabis

d) Cas du test EMIT-benzodiazépines.

Ce test est validé seulement pour le diazépam (Valium), le desméthyldiazépam (Madar), le chlordiazépoxyde (Librium) et l'oxazépam (Seresta, Anxiolit) à une sensibilité relativement faible (3 mg/l). Il n'a pas été validé pour les nombreuses autres benzodiazépines disponibles sur le marché (plus de 20). Dès lors, quelle est la signification d'un résultat rendu «Benzodiazépines négatif»?

*Nécessité de la confirmation par une seconde méthode*

Idéalement, une méthode de confirmation doit être plus spécifique et avoir une limite de détection supérieure à celle de la technique de screening. Quelle quantité d'«évidences» est-elle requise pour considérer qu'un individu a consommé de la drogue, uniquement sur la base de l'analyse chimique? Le principe scientifique utilisé dans les techniques immunochimiques (réaction antigène-anticorps) est unanimement reconnu au sein de la communauté scientifique (critère d'acceptabilité), mais à elles seules, les techniques immunochimiques ne peuvent être admises comme preuve suffisante pour constituer une évidence définitive de la présence d'une drogue (critère d'admissibilité). Des preuves apportées par deux techniques de principes différents constituent des évidences plus solides que celle apportée par une seule technique de dépistage. Les déterminations immunochimiques faites à double relèvement de l'éthique professionnelle mais ne constituent pas une confirmation. Les chimistes analytiques considèrent que seule la technique GC-MS constitue la preuve définitive devant un tribunal.

*Limites de détection des techniques CCM et/ou GC de l'IUMTHI*

Notre laboratoire a confirmé tous les positifs donnés par le dépistage immunochimique au moyen d'une deuxième méthode chromatographique dont les limites de détection ont été évaluées.

	EMIT	RIA	Agglutex	CCM/GC
Opiacés	0,5 mg	0,05 mg	0,3 mg	0,05 mg
Amphétamines	2 mg	1 mg		0,2 mg
Barbituriques	1 mg	0,2–3,5 mg		0,2 mg
Méthadone	0,5 mg			0,3 mg
Cocaine métabolite	1 mg	0,15 mg		0,075 mg
Cannabis	20 µg	50 µg		2 µg
Benzodiazépines	0,5–1 mg			0,025 mg

Tab. 2. Sensibilité et limites de détection des techniques de dépistage et de confirmation (mg ou µg/l).

### VI. Conclusion

Nos propositions sont d'ordre pratique et tiennent compte de l'aspect financier d'un programme de dépistage.

1. Usage de tests immunochimiques pour un suivi régulier de patients en traitement ambulatoire ou surveillé.
2. Confirmation par une méthode chromatographique pour toute situation entraînant une sentence quelconque.
3. Preuve définitive par GC-MS pour les comparutions devant les tribunaux.
4. Le résultat rendu précisera la méthode utilisée et la limite de détection pour les cas de contre-expertise. Tout échantillon positif sera gardé un mois au congélateur pour être réanalysé le cas échéant.
5. Il est souhaitable que les autorités statuent sur les conditions d'autorisation aux organismes effectuant des analyses de drogues.

### Résumé

A cause des nombreux faux positifs, une interprétation correcte des résultats du dépistage des drogues demande une connaissance des limites des différentes techniques utilisées de façon à éviter les graves conséquences de décisions basées uniquement sur l'analyse de laboratoire.

### Abstract

#### Is it imperative to confirm drug screening results with a second analytical method?

Systematic analyses of positives from urine drug screening with immunochemical techniques have shown the importance of the confirmation of results by a chromatographic procedure. 15 to 30% of false positives can be encountered for opiates. The confirmation technique should have better sensitivity (and specificity) in order to discard divergence from differences between detection limits. Potential false negatives or falsification of positives are discussed. Propositions for a coherent behavior in the Swiss situation are given.

### Zusammenfassung

#### Ist die Bestätigung der Resultate des Drogennachweises mit einer zweiten Methode erforderlich?

Die systematische Analyse von positiven Ergebnissen des Drogennachweises im Urin mit immunochemischen Methoden hat gezeigt, wie wichtig es ist, die Resultate mit einem chromatographischen Verfahren zu bestätigen. Bei Opiaten trifft man auf 15–30% falsch positive Resultate. Die Überprüfung sollte eine grössere Empfindlichkeit (und Spezifität) aufweisen, um die Diskrepanzen auszuschalten, die auf die Unterschiede zwischen den Empfindlichkeitsgrenzen zurückzuführen sind. Potentielle falsch negative Resultate oder Verfälschung von positiven Ergebnissen werden diskutiert. Vorschläge für ein konsequentes Verhalten unter Schweizer Verhältnissen werden gegeben.

### Bibliographie

- [1] Vu Duc, T.: Aperçu sur les méthodes de recherches des drogues dans l'urine. Méd et Hyg 1980; 38: 475–9.
- [2] Vu Duc, T.: EMIT tests for drugs of abuse: interference by liquid soap preparations. Clin Chem 1985; 31: 658–9

## Evaluation zweier Schülermultiplikatorenkurse über Alkohol- und Tabakprobleme

### Gesamtanalyse versus Gruppenanalyse

Daniel Schädli, Rolf Mühlemann, Günther Ritzel

Abteilung für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Basel, St. Albanvorstadt 19, 4052 Basel

### Einleitung und Methodik

Multiplikatoren sind für ihre Aufgabe speziell trainierte Schüler/innen, die bereits in anderen Belangen einen (positiven) Einfluss auf ihre Klassenkameraden ausüben. Bei der Evaluation zweier Schülermultiplikatorenkurse über Alkohol- und Tabakprobleme [1], im Herbst 1985 mit Basler Gymnasiasten durchgeführt, standen im Vordergrund die beiden Fragenkomplexe: lassen sich interventionsbedingte Effekte messen und lassen sich die Phasen 1 und 2, nämlich die Multiplikatoren Ausbildung im Lager und die Umsetzung in der Klasse, optimieren. Als kurzfristig messbare Effekte

wurden definiert: Wissenszunahme, emotionale Verankerung des Wissens, Motivation zum Nichtkonsum sowie gruppenspezifische Prozesse innerhalb der einzelnen, am Kurs teilnehmenden Klassen. Die Lager Teilnehmer setzten sich zusammen aus je zwei Vertretern von 17 Klassen (5 Basler Gymnasien), womit gesamthaft etwa 360 Schüler und Schülerinnen durch die Intervention erfasst werden konnten. In die Studie zusätzlich aufgenommen wurden 16 mehr oder weniger parallelisierte Vergleichsklassen. Alle Schüler/innen erhielten vor dem Kurs, unmittelbar nach der Umsetzung und ein halbes Jahr später je einen Frage-