Intérêt du Triage® TOX Drug Screen pour le dépistage urinaire de drogues illicites et de médicaments

Usefulness of Triage® TOX Drug Screen for urinary screening of drugs of abuse and therapeutic drugs

Patrick MURA*, Yves PAPET, Bertrand BRUNET

Laboratoire de Toxicologie et de Pharmacocinétique, CHU, BP 577 - 86021 Poitiers - France

*Auteur à qui adresser la correspondance : Patrick MURA, Laboratoire de Toxicologie et de Pharmacocinétique, CHU, BP 577 - 86021 Poitiers - France
Tél. (33) 5 49 44 39 23 - Fax (33) 5 49 44 38 34 - E-mail : p.mura@chu-poitiers.fr

(Reçu le 22 août 2007 ; accepté après modification le 29 octobre 2007)

RÉSUMÉ

Le nombre de conduites addictives par usage de produits illicites ne cesse d'augmenter, tout comme celui des intoxications médicamenteuses. Parmi ces dernières, la plupart sont polymédicamenteuses et le paracétamol en fait fréquemment partie. La recherche urinaire de toutes ces substances, paramètre par paramètre, est longue à mettre en oeuvre et particulièrement onéreuse. C'est pour toutes ces raisons qu'il nous a paru utile d'étudier les performances du nouveau Triage® TOX Drug Screen associé au lecteur de fluorescence Triage® MeterPro (Biosite). Ce système permet la recherche simultanée de 11 paramètres : méthadone, opiacés, cocaïne, cannabis, amphétamine, méthamphétamine, phencyclidine, benzodiazépines, barbituriques, antidépresseurs tricycliques et paracétamol. Son évaluation a été effectuée à partir de 100 échantillons urinaires provenant de patients traités par la méthadone ou la buprénorphine. Les résultats étaient comparés à ceux obtenus par méthode CEDIA. Les discordances éventuelles étaient analysées par méthodes chromatographiques.

SUMMARY

The use of drugs of abuse has increased during the last decades in most of the countries in the world as well as the number of intoxications with therapeutic drugs. Most of them are polyintoxications and acetaminophen is frequently involved. Screening all these substances parameter by parameter is time consuming and particularly expensive. For all these reasons we have evaluated the usefulness and analytical performances of the Triage® TOX Drug Screen associated with the automatic reader, the Triage® MeterPro (Biosite). This analytical system allows to screen for 11 parameters: methadone, opiates, cocaine, cannabis, amphetamine, methamphetamine, phencyclidine, benzodiazepines, barbiturates, tricyclic antidepressants and acetaminophen. This evaluation was performed on 100 urinary samples collected from patients who benefited of a methadone or buprenorphine treatment. Results obtained with TOX Drug Screen were compared with those obtained with a CEDIA technique. Different results between these two techniques were analysed by chromatographic methods. The results of this study did

Les résultats de cette étude ont révélé une absence de résultats faussement positifs et seulement 2 résultats faussement négatifs, concernant les opiacés et la cocaïne. La lecture en fluorescence et le rapport d'impression pour le patient augmentent considérablement la sécurité des résultats par rapport à une lecture visuelle. Par ailleurs, le nombre de cas positifs au paracétamol (46%) confirme bien tout l'intérêt de rechercher plus systématiquement ce paramètre et tout particulièrement en toxicologie hospitalière. En conclusion, les bonnes performances observées dans cette étude montrent que le Triage® TOX Drug Screen est un système de dépistage urinaire pouvant être très utile dans bon nombre d'applications telles que la prise en charge des patients dans les services d'urgence hospitaliers, la recherche de conduites addictives en milieu professionnel, la conduite automobile sous influence de stupéfiants ainsi que dans le cadre du suivi des patients bénéficiant d'un traitement de substitution.

MOTS-CLÉS

Dépistage urinaire, stupéfiants, médicaments, intoxications, acétaminophène.

Introduction

Selon le " World Drug Report " publié en 2007 par l'UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime), les marchés mondiaux des drogues illicites sont demeurés stables en 2005-2006 (1). Ce rapport précise cependant que pour certaines substances comme la cocaïne, des augmentations de la consommation sont préoccupantes dans certains pays et en particulier les pays européens. Malgré cette relative stabilité, il n'en demeure pas moins vrai que la consommation de substances addictives constitue aujourd'hui un problème majeur de santé publique. Cela concerne les substances illicites, mais aussi les substances licites et le nombre d'intoxications médicamenteuses est en hausse dans la plupart des nations. De plus les intoxications sont le plus souvent polymédicamenteuses. Selon l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) réalisée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en 2005 (2) les médicaments, le plus souvent sous forme d'associations, étaient impliqués dans 60% des décès et concernaient principalement des anxiolytiques (benzodiazépines et apparentés) à 91% mais également des neuroleptiques (24%), des antidépresseurs (13%) et des antalgiques (15%).

C'est pour toutes ces raisons que le dépistage urinaire des « drogues » et des médicaments est de plus en plus fréquemment pratiqué. Parmi les indications, on note les accidents de la voie publique, le dépistage des toxicomanies en milieu professionnel, le suivi des patients sous traitement de substitution, les patients hospitalisés pour suspicion d'intoxication.

not reveal any false positive result and only two false negative results, concerning cocaine and opiates. As results are automatically analysed and reported Positive or Negative, the use of this system eliminates subjectivity of visual reading. Furthermore, the number of positive results obtained for acetaminophen (46%) emphasizes the usefulness of acetaminophen screening in clinical toxicology. In conclusion the good performances obtained in this study indicate that Triage® TOX Drug Screen test may be very useful in a number of applications such as patients admitted in an emergency unit, workplace testing for psychoactive substances, driving under influence of drugs of abuse or in the follow-up of patients benefiting of a methadone or buprenorphine treatment.

KEY-WORDS

Urinary screening, drugs of abuse, therapeutic drugs, intoxications, acetaminophen.

Préalablement à la confirmation et au dosage éventuel par des méthodes chromatographiques, ce dépistage urinaire est le plus souvent effectué par méthode immuno-chimique. La recherche individuelle, paramètre par paramètre, de toutes ces substances est très consommatrice de temps et particulièrement onéreuse. C'est pourquoi les tests multiparamétriques utilisant l'immunochromatographie sont de plus en plus utilisés.

C'est pour toutes ces raisons qu'il nous a paru intéressant d'évaluer l'utilité et les performances analytiques du test TOX Drug Screen associé à l'automate de lecture Triage® MeterPro (Biosite) (Figure 1).

Un autre but de cette étude a été d'évaluer la prévalence de consommation de paracétamol chez des patients addictifs, afin de déterminer si son dépistage urinaire systématique peut être utile dans le cadre du suivi des patients bénéficiant ou devant bénéficier d'un traitement de substitution. Cette hypothèse est sous-tendue par de nombreuses publications qui mettent en avant le problème du paracétamol en toxicologie clinique (3-5).

Figure 1 : Automate de lecture Triage® MeterPro et test TOX Drug Screen.

Matériel et méthodes

Échantillons

Cette étude a été effectuée à partir de 100 échantillons urinaires provenant de patients héroïnomanes dépendants, bénéficiant ou devant bénéficier d'un traitement de substitution par la méthadone ou la buprénorphine.

Appareillages

Le test TOX Drug Screen permet de détecter simultanément 11 paramètres : acétaminophène, barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques, amphétamine, méthamphétamine, cocaïne, opiacés, phencyclidine, cannabis et méthadone. L'utilisateur dépose quelques gouttes d'urine sur une petite puce à protéines micro fluidique et l'insère dans le dispositif Triage® Meter, qui est un fluorimètre alimenté par une pile. Le liquide s'écoule vers la puce par capillarité de façon contrôlée grâce aux structures particulières des différentes surfaces. Au cours du test, des anticorps et conjugués fluorescents se fixent sur des zones en phase solide, spécifiques de chacun des tests et du contrôle. Le Triage® Meter détecte la fin de la réaction, excite les particules fluorescentes et détecte la fluorescence émise à partir de chacune des zones spécifiques, puis calcule et affiche les résultats («positif» ou «négatif») pour chaque test en fonction des concentrations seuil établies.

Les résultats de ce test TOX Drug Screen ont été comparés à ceux obtenus par technique CEDIA sur un appareil Modular (Roche Diagnostics). Les discordances étaient analysées par chromatographie gazeuse - spectrométrie de masse pour les stupéfiants (6-8) et la méthadone et par chromatographie liquide couplée à un détecteur à barrettes de diodes (HPLC-BD) pour les autres paramètres.

De plus, parmi tous les échantillons pour lesquels les techniques CEDIA et TOX Drug Screen fournissaient des résultats similaires, 20 échantillons urinaires (tirés au hasard) ont été contrôlés par les méthodes chromatographiques sus-citées afin de détecter un éventuel faux positif ou faux négatif obtenu par les deux méthodes.

Résultats

Le tableau I regroupe les seuils de positivité établis par les industriels concernés.

Le tableau II présente l'ensemble des résultats obtenus dans cette étude.

L'exploitation de ces résultats est présentée dans le tableau III. Avec la technique Triage TOX Drug Screen, aucun résultat faussement positif n'a été observé et les deux faux négatifs concernaient le patient 23, portant sur les opiacés et la cocaïne.

L'analyse par GC-MS des échantillons 11, 25 et 55 n'a pas permis de mettre en évidence la présence de morphine ou d'autres opiacés (codéine, codéthyline, pholcodine, etc.) alors qu'ils avaient conduit à un résultat positif avec le test CEDIA. L'urine du patient n° 30 était positif pour la cocaïne avec le TOX Drug Screen et négatif avec la technique CEDIA. Ce résultat positif a été confirmé en GC-MS avec une benzoylecgonine à 402 µg/L.

L'analyse chromatographique des 20 échantillons urinaires concordants pour les deux techniques et tirés au sort a permis de confirmer les résultats obtenus pour les 4 familles de stupéfiants.

Tableau I : Seuils de positivité en µg/L selon les fournisseurs. Entre parenthèses, les molécules cibles.

	Triage® TOX Drug Screen	CEDIA technique
Acétaminophène	5000 (acétaminophène)	1200 (acétaminophène)
Amphétamine	1000 (d-amphétamine)	500 (d-méthamphétamine)
Méthamphétamine	1000 (d-méthamphétamine)	ND
Barbituriques	300 (pentobarbital)	300 (séco-barbital)
Benzodiazépines	300 (estazolam)	300 (nitrazépam)
Cocaïne	300 (benzoylecgonine)	300 (benzoylecgonine)
Méthadone	300 (d/l méthadone)	300 (d/l méthadone)
Opiacés	300 (morphine)	300 (morphine)
Phencyclidine	25 (phencyclidine)	ND
Cannabis	50 (THC-COOH)	50 (THC-COOH)
Antidépresseurs tricycliques	1000 (désipramine)	300 (nortryptiline)

ND : non disponible dans notre laboratoire

Tableau II : Résultats. Abréviations : APAP : acétaminophène ; AMP : amphétamine ; mAMP : méthamphétamine ; BAR : barbituriques ; BZD : benzodiazépines ; COC : cocaïne ; MTD : méthadone ; OPIA : opiacés ; PCP : phencyclidine ; THC : cannabis ; TCA : antidépresseurs tricycliques .

Faitant	Résultats Triage TOX Drug Screen											Résultats CEDIA		Résultats GC-MS
	APAP	AMP	mAMP	BAR	BZD	COC	MTD	OPIA	PCP	THC	TCA	Identique	Différent	
1	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
2	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
3	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
4	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
5	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
6	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
7	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
8	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
9	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
10	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
11	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X	OPIA pos	
12	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
13	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
14	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
15	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
16	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
17	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
18	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
19	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
20	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
21	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
22	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
23	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X	OPIA pos COC pos	
24	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
25	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X	OPIA pos	confirmé
26	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
27	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
28	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
29	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
30	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X	COC neg	
31	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
32	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
33	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
34	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
35	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
36	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
37	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
38	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
39	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
40	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
41	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
42	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
43	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
44	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
45	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
46	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
47	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
48	pos	pos	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
49	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
50	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
51	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
52	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
53	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
54	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
55	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X	OPIA pos	confirmé
56	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
57	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
58	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
59	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
60	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
61	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
62	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
63	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
64	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
65	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
66	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
67	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
68	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
69	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
70	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
71	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
72	neg	pos	pos	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
73	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
74	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
75	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
76	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
77	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
78	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
79	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
80	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
81	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
82	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
83	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
84	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
85	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
86	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
87	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
88	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
89	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
90	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
91	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
92	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
93	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
94	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
95	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
96	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
97	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
98	pos	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		confirmé
99	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		
100	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	pos	neg	X		

Tableau III : Analyse des résultats.

	Positifs avec les 2 techniques	Négatifs avec les 2 techniques	Triage		Cedia	
			FN	FP	FN	FP
Cannabis	64	36				
Amphétamine	2	98				
Méthamphétamine	3	97				
Cocaïne	33	65	1(a)		1(c)	
Opiacés	70	26	1(b)			3(d)
Méthadone	94	6				
Phencyclidine	0*	0*				
Antidép. Tricyc.	2	98				
Barbituriques	2	98				
Benzodiazépines	14	86				
Acétaminophène	46	54				
Total			2	0	1	3

* : Le dépistage de la phencyclidine par la technique CEDIA n'est pas disponible dans notre laboratoire.

(a) : benzoylecgonine = 443 µg/L (b) : morphine = 576 µg/L

(c) : benzoylecgonine = 402 µg/L (d) : absence de morphine en GS-MS

Discussion et conclusion

Dans notre étude, 46 % des patients étaient positifs pour l'acétaminophène. Compte tenu de l'importante hépatotoxicité chronique de l'acétaminophène, l'inclusion de ce paramètre dans le panel de drogues à tester peut être d'une grande utilité pour ces patients. De plus, le risque d'hépatotoxicité aiguë en absence de symptômes importants immédiats renforce l'utilité du dépistage de l'acétaminophène chez les patients admis au service des urgences pour suspicion d'intoxication par un xénobiotique.

En comparaison avec les méthodes utilisées traditionnellement dans les laboratoires d'analyse, la technologie TOX Drug Screen associée au Triage® Meter propose un test simple d'utilisation permettant l'identification du patient, l'affichage et l'impression des résultats ainsi que le transfert des données vers un système de gestion des données « Data Management system » ou vers une interface d'information de laboratoire (LIS pour « Laboratory Information System »). Les résultats étant automatiquement analysés par le Meter et affichés comme Positif ou Négatif, le système Triage® évite toute subjectivité liée à la lecture visuelle, une source potentielle d'erreurs avec d'autres tests rapides. Avec ce large panel de 11 paramètres dont l'acétaminophène (mais sans la buprénorphine à ce jour), nous pouvons conclure de cette étude que les très bonnes performances observées, avec seulement 2 % de faux négatifs et l'absence de faux positifs, permettent à ce dispositif de pouvoir être d'une grande utilité dans un laboratoire pour le dépistage urinaire des stupéfiants et des médicaments.

Références

1. http://www.unodc.org/unodc/world_drug_report.html
2. Boulos M. Résultats de l'enquête DRAMES 2005. Vigilances. Bulletin n°31, Février 2006. <http://www.centres-pharmacodependance.net/vigi/bulletins/vigi31.pdf>
3. Morgan O.W., Griffiths C., Majeed A. Interrupted time-series analysis of regulations to reduce paracetamol (acetaminophen) poisoning. PLoS Med. 2007 ; 4 : 105.
4. Hawkins L.C., Edwards J.N., Dargan P.I. Impact of restricting paracetamol pack sizes on paracetamol poisoning in the United Kingdom: a review of the literature. Drug Saf. 2007 ; 30 : 465-79.
5. Hartington K., Hartley J., Clancy M. Measuring plasma paracetamol concentrations in all patients with drug overdoses; development of a clinical decision rule and clinicians willingness to use it. Emerg. Med. J. 2002 ; 19 : 408-11.
6. Gaillard Y., Pepin G., Marquet P., Kintz P., Deveaux M., Mura P. Identification et dosage de la benzoylecgonine, cocaïne, méthylecgonine-ester, morphine et 6-acétylmorphine dans le sang total. J. Anal. Toxicol. 1996 ; 8 : 17-22.
7. Marquet P., Lachatre G., Kintz P., Pepin G., Deveaux M., Mura P. Identification et dosage des principales drogues amphetaminiques dans le sang total par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. J. Anal. Toxicol. 1996 ; 8 : 23-8.
8. Kintz P., Cirimele V., Pepin G., Marquet P., Deveaux M., Mura P. Identification et dosage des cannabinoïdes dans le sang total. J. Anal. Toxicol. 1996 ; 8 : 29-33.