

Centre universitaire romand de médecine légale
Unité de toxicologie et de chimie forensiques

Congrès d'Addiction Suisse
Dépistage alcool et drogues au travail:
une bonne idée ?
7 novembre 2012

Fiabilité des tests d'un point de vue scientifique

Marc Augsburger



Fiabilité des tests d'un point de vue scientifique

Présentation

1) Les techniques analytiques

Que peut-on demander au laboratoire aujourd'hui ?

2) Les échantillons

Quel échantillon pour quelle information ?

3) Interprétation des résultats

Intérêts et limites des analyses toxicologiques ?

4) Conclusion

Introduction

24 heures | Jeudi 19 juillet 2012 |

24 Emploi

Alcool sur la place de travail: vers la fin du tabou

Responsables RH
et managers
sont souvent
démunis face
à la consommation
d'alcool dans
leurs équipes



perme
seront
terrain
psych
La
peut v
métie
cool é
et à la
restat
médie



Amy Winehouse (1983-2011)



Jean-Luc Delarue (1964-2012)



Tunnel du St-Gothard, 24.10.01
(11 morts)

**Alcool, drogues,
médicaments au travail.**

**Intérêt et place des
analyses de laboratoire ?**



Xavier Bagnoud (politicien VS)

Les techniques analytiques

Remarques préliminaires

- 1) On ne peut mettre en évidence dans un échantillon biologique uniquement ce qu'on va y chercher.
- 2) Si le test mis en œuvre n'est pas adéquat cela peut remettre en question la crédibilité de la procédure.
- 3) Celui qui demande une analyse toxicologique doit avoir défini la gestion des conséquences avant d'obtenir le résultat. En d'autres termes, pourquoi demander une analyse toxicologique ?
- 4) La fiabilité analytique est différente de la signification des résultats

Les techniques analytiques

1) Analyses de dépistage versus analyses chromatographiques



Tests de dépistage

(particuliers, cabinets médicaux, police, ...)

Avantages : rapidité, sensibilité

Désavantages : peu spécifiques, réactions croisées, analyses qualitatives uniquement

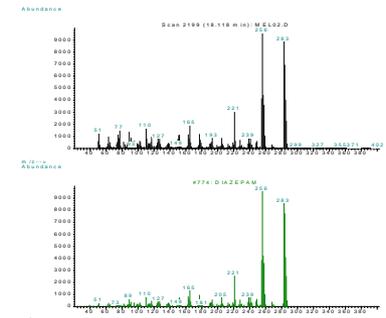


Analyses chromatographiques (spectrométrie de masse)

(laboratoires spécialisés)

Avantages : spécificité, sensibilité, identification certaine, analyses qualitatives et quantitatives

Désavantages : étapes de préparation, personnel qualifié



Les techniques analytiques

1) Analyses de dépistage versus analyses chromatographiques

Les analyses chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse sont considérées comme le «gold standard», ou technique de référence pour l'analyse des drogues et des médicaments.

Exemple des benzodiazépines

Test RIA DPC :

Cutoff : 100 ng équivalents oxazépam / ml

Sensibilité : $21 / (21+7) = 75\%$

Spécificité : $24 / (24+1) = 96\%$

Similarité : $(21+24) / (21+1+7+24) = 85\%$

		GC/MS	
		Déecté	Non déecté
Test immuno BZD (RIA DPC)	Déecté	21	1
	Non déecté	7	24

Faux négatif Faux positif

Les techniques analytiques

1) Analyses de dépistage versus analyses chromatographiques



- Adultération des échantillons, en particulier l'urine
- Nouvelles substances et certains médicaments non détectables par les tests de dépistage



Méphédrone
(méthylméthcathinone)



MDPV
(3,4-methylenedioxyprovalerone)

Les dérivés amphétaminiques :

Amphétamine

Méthamphétamine

Méthylène-dioxy-méthamphétamine (MDMA)

Méthylène-dioxy-éthamphétamine (MDE)

Méthyl-benzodioxazolyl-butanamine (MBDB)

Méthoxy-méthylène-dioxy-amphétamine (MMDA)

Para-méthoxy-amphétamine (PMA)

Diméthoxy-amphétamine (2,5-DMA)

Diméthoxy-méthamphétamine (DOM, STP)

Bromo-diméthoxyphénéthylamine (2C-B)

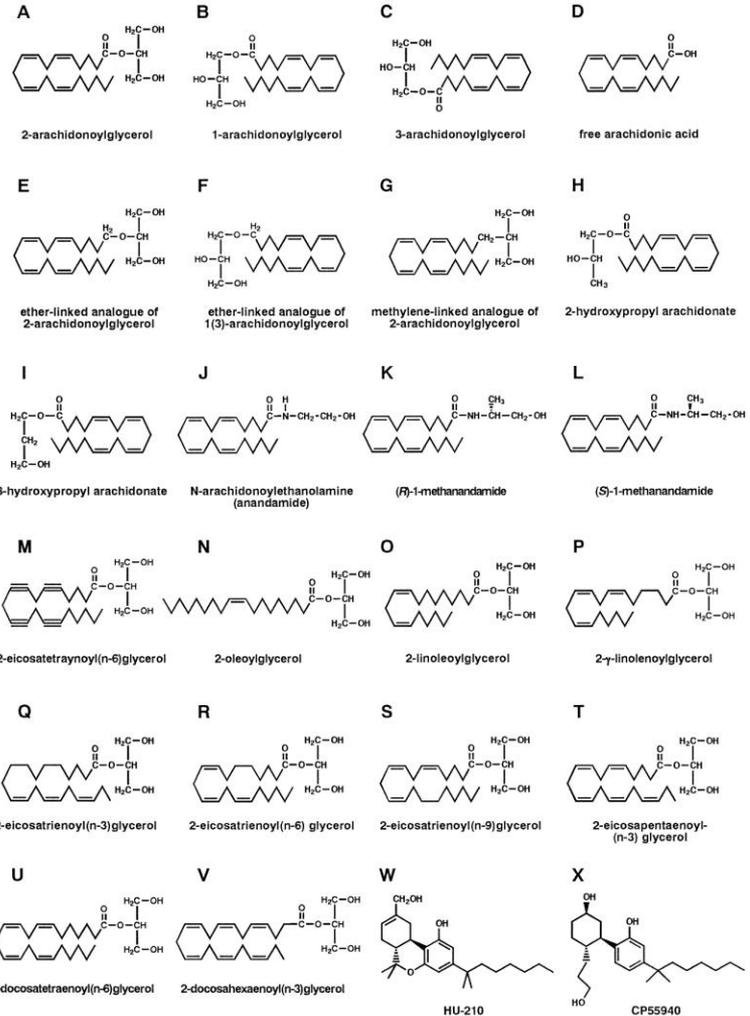
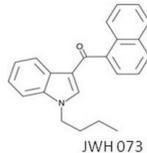
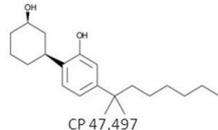
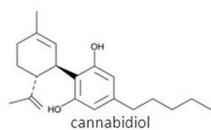
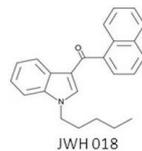
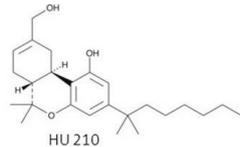
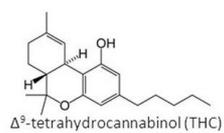
...

Les techniques analytiques

... mais encore ...



Structure chimique du THC, du 2-arachidonoylglycerol et de ses analogues de structure, ainsi que de quelques cannabinoïdes de synthèse.



Sugiura T et al. J. Biol. Chem. 1999;274:2794-2801

Les techniques analytiques

... et encore



Forensic Science International
112 (2000) 143–150

Forensic
Science
International

www.elsevier.com/locate/forsciint



Salvia divinorum: an hallucinogenic mint which might become a new recreational drug in Switzerland

C. Giroud^{a,*}, F. Felber^{b,d}, M. Augsburger^{a,c}, B. Horisberger^a,
L. Rivier^a, P. Mangin^a

^aLaboratoire de Toxicologie Analytique, Institut Universitaire de Médecine Légale, rue du Bugnon 21,
1005 Lausanne, Switzerland

^bInstitut de Botanique de l'Université, Neuchâtel, Switzerland

^cCenter for Human Toxicology, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA

^dJardin Botanique de l'Université et de la Ville, Neuchâtel, Switzerland

Received 30 December 1999; accepted 24 March 2000



Les techniques analytiques

2) Analyses qualitatives versus analyses quantitatives

Analyses qualitatives :

⇒ **Indication de la consommation d'une substance**

Analyses quantitatives :

⇒ **Indication de l'effet d'une substance au moment du prélèvement**

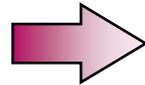
⇒ **Pour les drogues et les médicaments, analyses uniquement chromatographiques**

⇒ **Evaluation pharmaco- toxicologique**
(degré d'intoxication, habitude de consommation, ...)

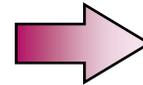
Les techniques analytiques

3) Exposition aiguë versus exposition chronique

a) Intoxication aiguë – Exemple : conduite sous influence d'alcool

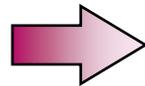


Ethanol ?

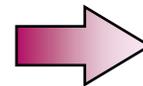


Ethanol : 2.80 g/kg
(2.66 – 2.94 g/kg)

b) Exposition chronique – Exemple : permis de conduire



Consommation abusive?



CDT : 3.1 %
gGT : 235 U/l
ASAT : 81 U/l
ALAT : 124 U/l
EtG cheveux : 56 pg/mg

Et sur la place de travail ?

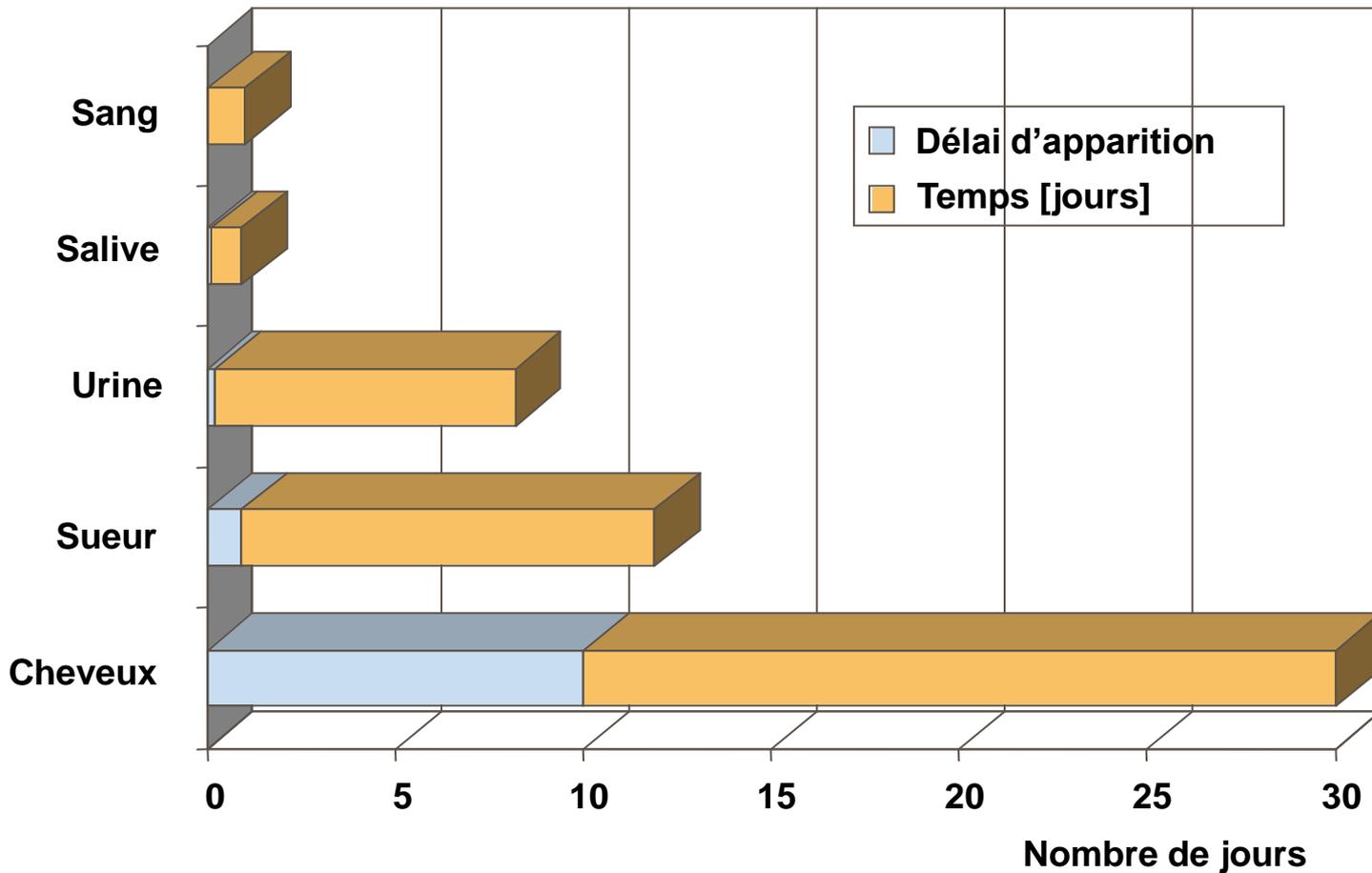
Les échantillons

Quel échantillon pour quelle information ?

Sang	dépistage : < 1 jour information : influence de la substance (sauf les marqueurs de l'abus d'alcool)
Salive	dépistage : < 1 jour information : consommation très récente
Urine	dépistage : 2 – 4 jours information : consommation récente
Cheveux	dépistage : jusqu'à 6 mois information : consommation longue durée

Les échantillons

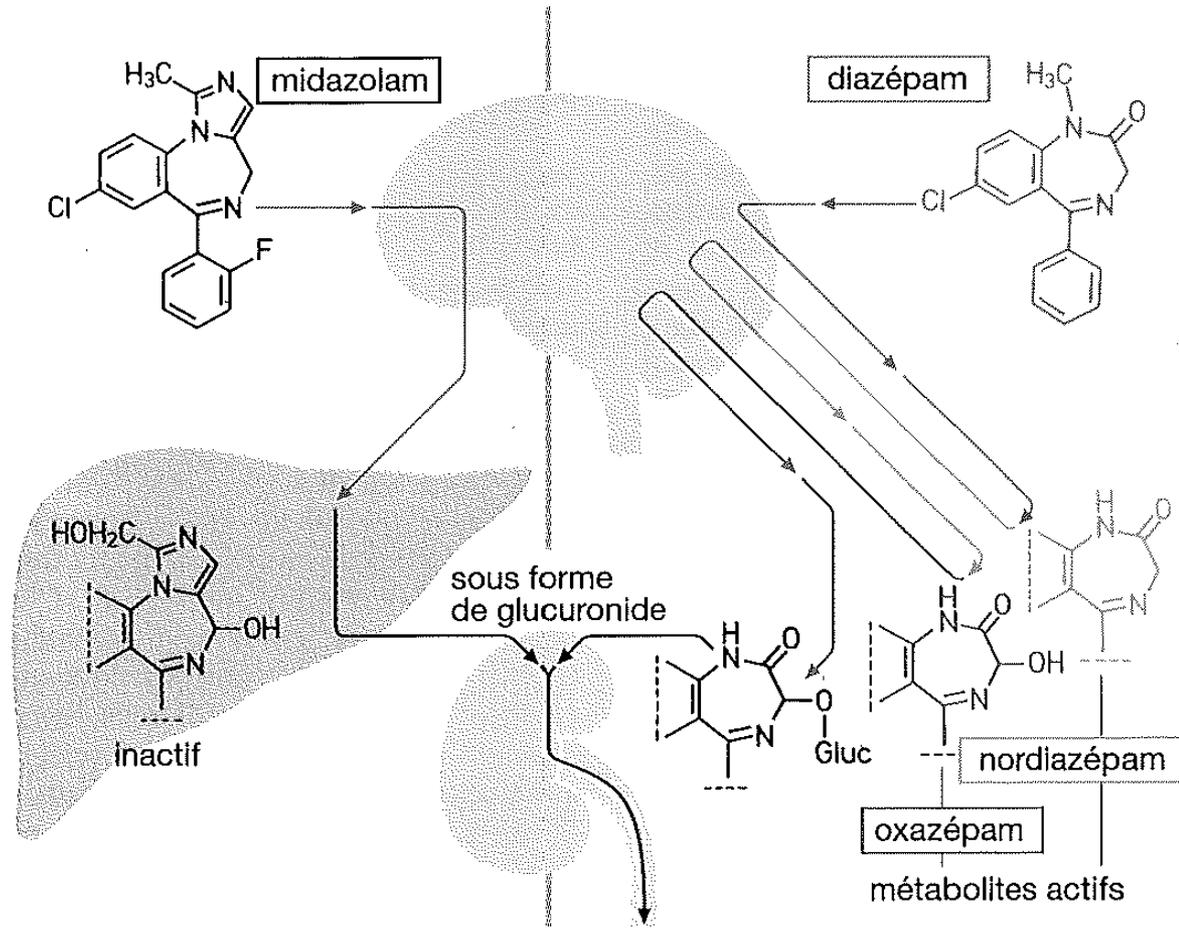
Fenêtre de détection de la consommation de cannabis



D'après Spiehlér V. 2000, Forensic Sci. Int. 107: 249-259

Les échantillons

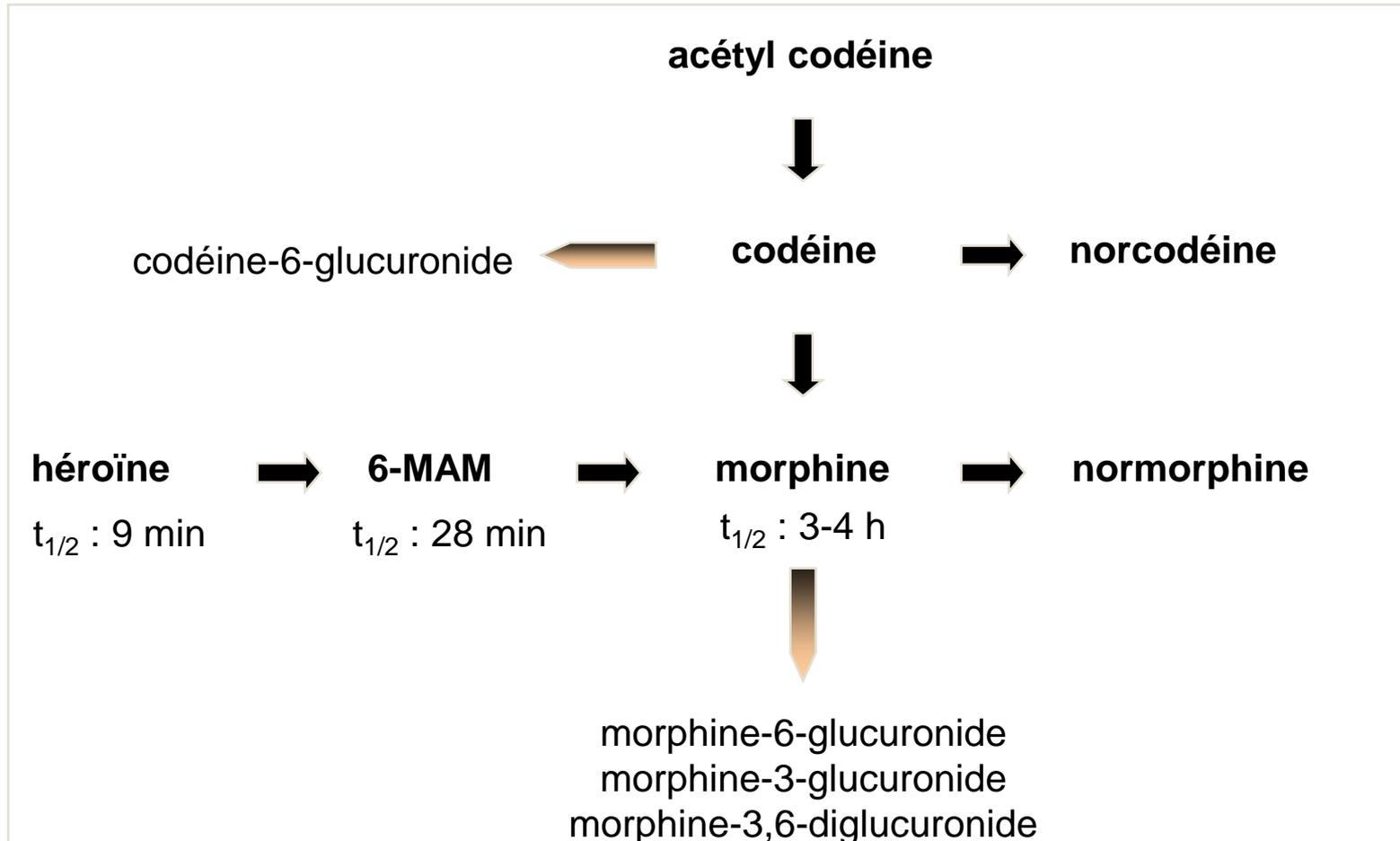
Importance du métabolisme – cas des benzodiazépines



D'après Lüllmann, Mohr, Ziegler. Atlas de poche de pharmacologie. Editions Flammarion Médecine-Sciences

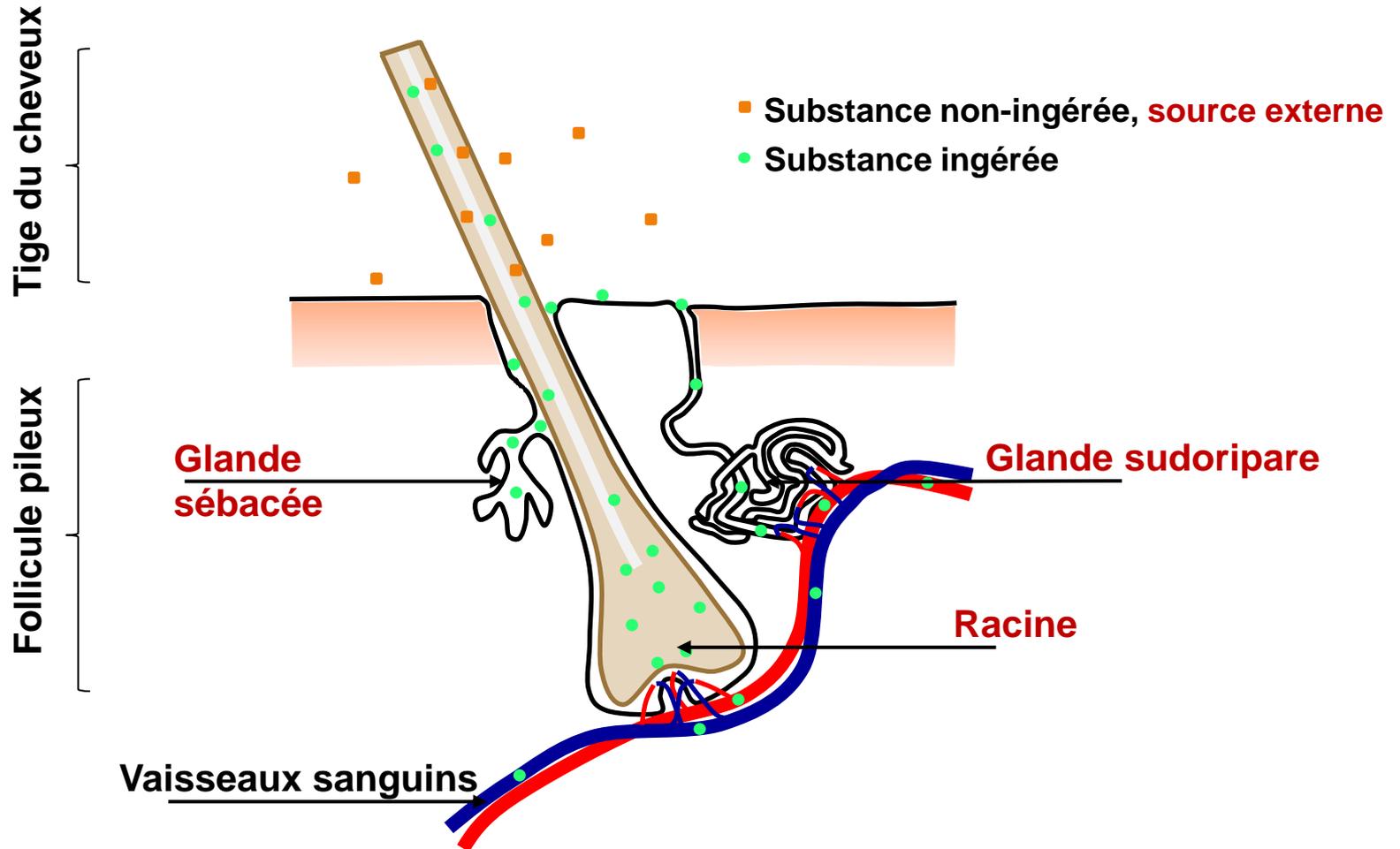
Les échantillons

Importance du métabolisme – cas des opiacés



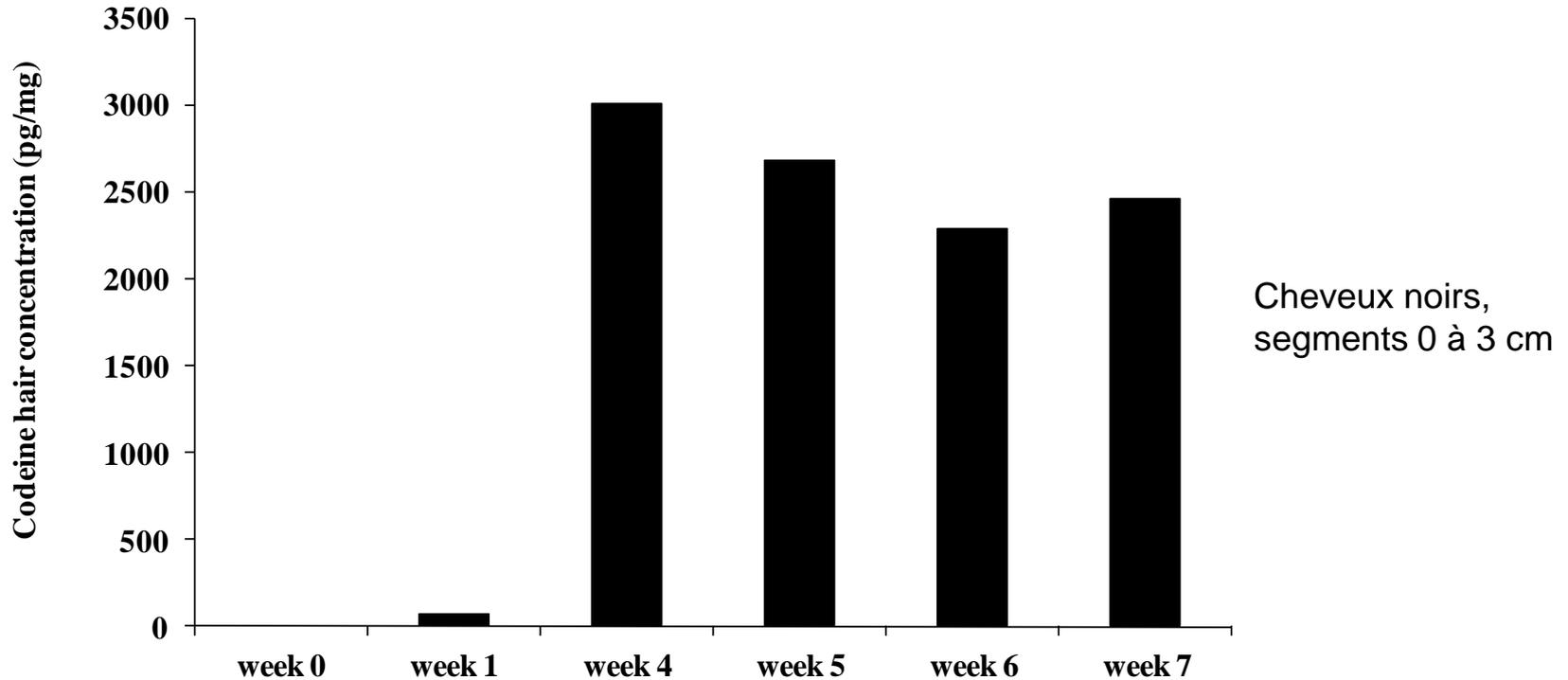
Les échantillons – les cheveux

Représentation schématique des modèles d'incorporation des substances dans les cheveux



Les échantillons – les cheveux

Dosage de la codéine dans les cheveux



Administration orale de codéine (3 x 30 mg pendant 5 jours et 30 mg le jour 7).

Rollins D.E., Wilkins D.G., Krueger G.G., Augsburger M.P., Mizuno A., O'Neal C., Borges C.R., Slawson M.H., The effect of hair color on the incorporation of codeine into human hair. **Journal of Analytical Toxicology**, 27 (2003) 545 - 551

Les échantillons – les cheveux

Intérêts de l'analyse du cheveux

Matrice permettant de remonter de plusieurs semaines, voire mois dans le passé toxicologique du patient.

Les cheveux sont coupés au ras du scalp et les échantillons peuvent être segmentés.

En cas d'absence de cheveux, les poils axillaires ou pubiens peuvent être utilisés.

La recherche de la consommation de substances illicites, de médicaments et d'alcool (éthylglucuronide) est possible par des techniques basées sur l'utilisation de la spectrométrie de masse.

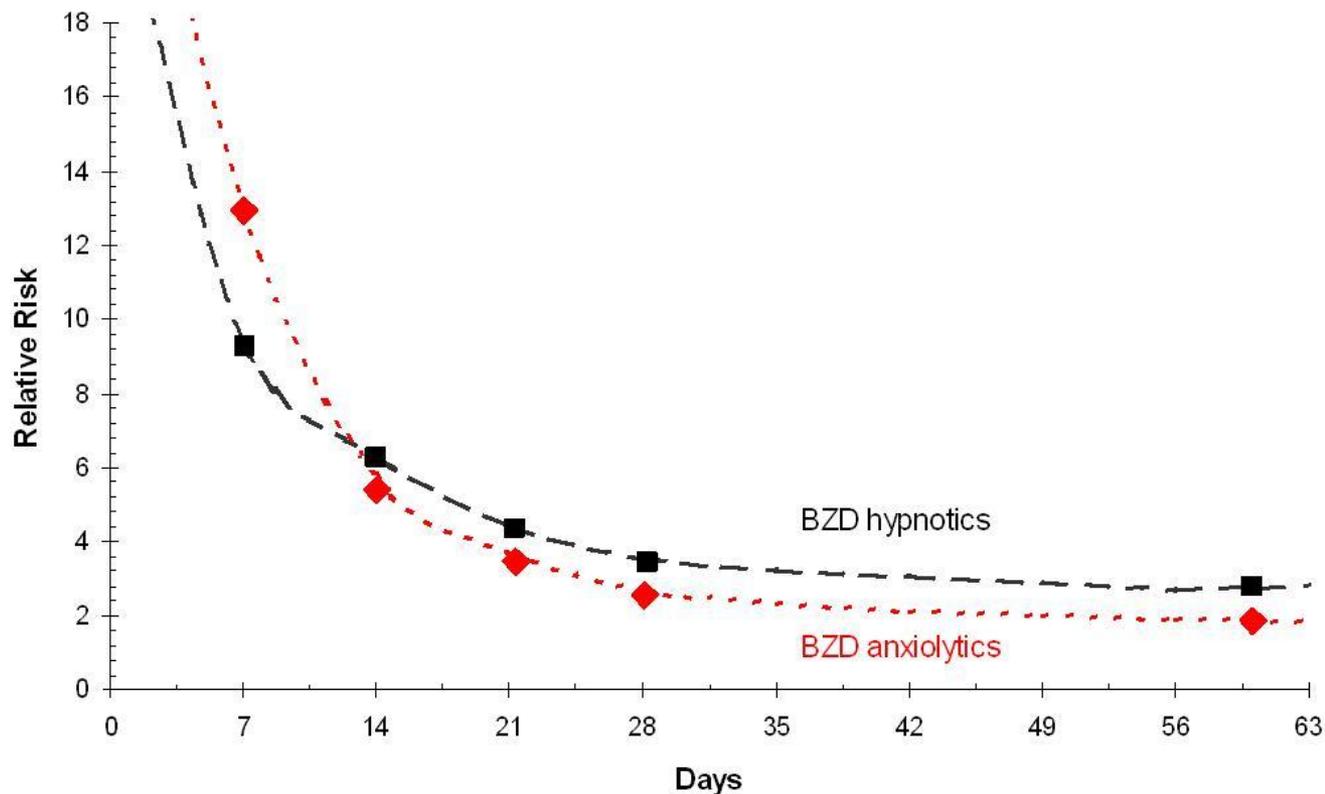
Interprétation des résultats

Remarques

- 1) La question à poser n'est pas est-ce qu'on peut le faire, mais pourquoi veut-on le faire !
- 2) La multiplication des tests n'est pas forcément la solution, même si c'est dans l'intérêt financier du laboratoire !
- 3) Dans le monde du travail, il ne faut pas confondre la nécessité d'envisager des analyses toxicologiques pour des questions de sécurité (conducteur, pilote, agent de sécurité, permis de port d'arme, ...), avec la préoccupation de la santé du travailleur.
- 4) Si on a posé la bonne question avant l'analyse, l'interprétation des résultats en sera facilitée.

Interprétation des résultats

Complexité de l'interprétation due aux habitudes de consommation



Neutel C. I., Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. Annals of epidemiology 1995, 5 (3) : 239-244

Interprétation des résultats

Elimination ou nouvelle consommation ?

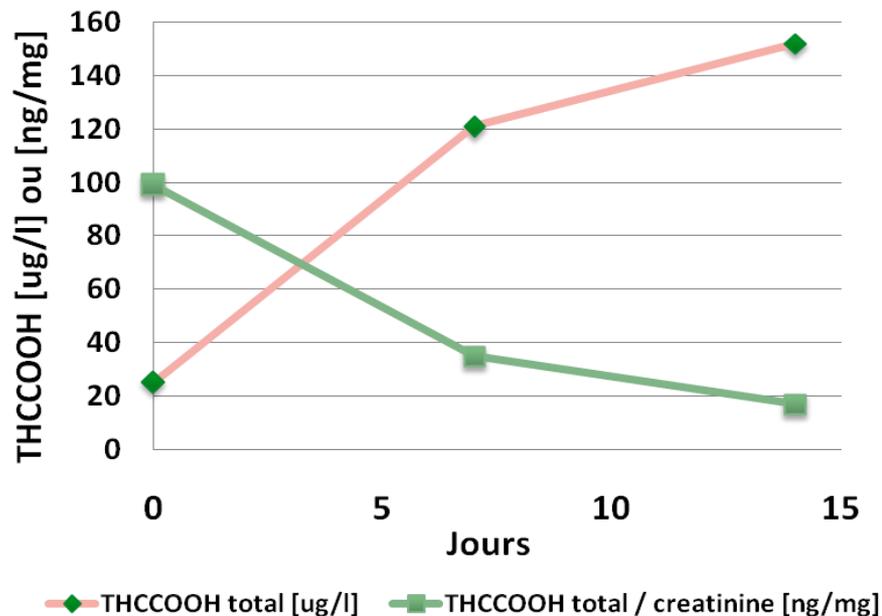
Exemple des cannabinoïdes

Tests de dépistage

Jour	Résultat brut ^{\$}	Résultat transmis
0	46	ND
7	87	Positif
14	107	Positif

^{\$} Valeur seuil : 50 ng éq. THCCOOH / ml

Analyses de confirmation (GC-MS)

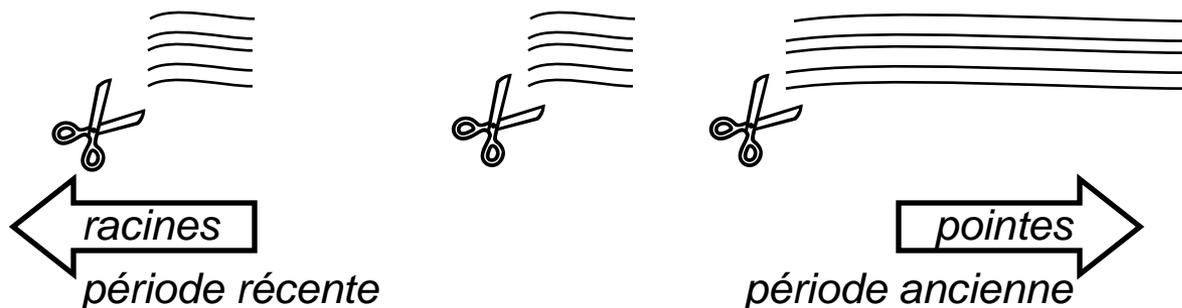


Interprétation des résultats

Interprétation des analyses capillaires

Exemple – consommation de benzodiazépines

Cheveux	segment 1 (0 – 1 cm)	segment 2 (1 – 2 cm)	segment 3 (2 – 7 cm)
Nordiazépam (ng/mg)	0.45	0.86	0.36
Oxazépam (ng/mg)	0.03	0.18	0.04
Bromazépam (ng/mg)	0.71	non détecté	non détecté



Conclusion

- **Aujourd'hui, il est possible de mesurer qualitativement et quantitativement avec une très grande fiabilité à peu près tous les psychotropes dans l'urine, le sang et les cheveux**
- **L'interprétation du résultat est certainement plus délicate à entreprendre que la réalisation de l'analyse**
- **Il est important d'inclure la notion de proportionnalité lors de l'évaluation de la nécessité de recourir à des analyses toxicologiques**
- **Le contexte (scolaire, travail, sécurité, ...) doit être inclus dans l'évaluation de la demande d'analyse**
- **La question qui doit être posée est «quel est l'objectif recherché par l'analyse toxicologique ». Santé du travailleur ? Sécurité du travailleur ? Sécurité d'autres personnes ?**



Merci de votre attention

Marc Augsburger, Dr ès Sc.
Unité de toxicologie et de chimie forensiques
Centre universitaire romand de médecine légale
Rue du Bugnon 21
1011 Lausanne
+41 21 314 70 85
marc.augsburger@chuv.ch
www.curml.ch