

Nicolas Donzé¹, Marc Augsburger²

Toxicologie clinique et toxicologie forensique : les deux faces d'une même discipline

Toute substance étant potentiellement toxique «*sola dosis facit venenum*», l'être humain est confronté quotidiennement à un grand nombre de substances aux effets qui pourraient lui être délétères. Mettre en évidence une intoxication représente l'objectif principal de la toxicologie médicale et de la toxicologie forensique, qui toutefois se différencient par le mandant de l'analyse, à savoir la médecine et la justice. Utilisant les mêmes techniques analytiques, la toxicologie médicale et la toxicologie forensique parcourent pourtant des chemins différents, bien que parallèles, pour répondre à la demande. En toxicologie médicale, on s'attend à une réponse rapide, qui peut être uniquement qualitative, afin d'orienter ou de confirmer au plus vite le traitement. Dans la plupart des cas, il s'agit de confirmer ou d'infirmier un diagnostic, en mettant en œuvre une approche ciblée. En toxicologie forensique, en absence d'un diagnostic, les investigations seront de fait plus larges, nécessitant la mise en œuvre de plusieurs analyses, impliquant un délai plus long.

En s'appuyant sur l'adage bien connu que toute molécule est potentiellement toxique, il est possible de constater que l'être humain est confronté quotidiennement à un grand nombre de substances dont les effets peuvent lui être délétères. Selon l'exposition ou le contexte, différentes questions vont se poser, visant au traitement du patient pour la toxicologie clinique, ou visant un caractère pénal pour la toxicologie forensique. Toutefois, quelque soit la question posée au laboratoire, il est primordial que celle-ci soit réfléchie et correctement posée. En d'autres termes, en

l'inciter à le modifier. La question posée est donc ciblée sur un ou quelques paramètres précis, revêtant généralement un caractère d'urgence. L'approche peut également être ouverte, le laboratoire devant alors chercher un plus large spectre de molécules.

Interface laboratoire

En toxicologie forensique, le mandant peut être un magistrat, une administration, voire l'individu lui-même, qui va poser une question que le toxicologue forensique devra évaluer pour mettre en œuvre les investigations nécessaires pour y répondre sur les échantillons adéquats. Le prélèvement pourra provenir d'un être humain ou d'un animal, vivant ou décédé. Des liquides, des poudres, des tasses, des verres, de la nourriture ou des boissons figurent également parmi les échantillons transmis au laboratoire pour analyse. Le laboratoire décidera de la ou des procédures analytiques nécessaires pour répondre à la demande. Les résultats du laboratoire et leur interprétation pourront alors avoir des conséquences pénales (peines pécuniaires, privation de liberté, obligation de traitement, évaluation de la responsabilité de l'acte commis, ...), administratives ou civiles (retrait du permis de conduire, retrait du droit de garde d'un enfant, ...). La question posée implique donc une recherche visant un large spectre de substances, par exemple la recherche de toutes les molécules susceptibles de diminuer la capacité ou l'aptitude à conduire un véhicule, la recherche des molécules susceptibles

de modifier le comportement d'un individu, la recherche de substances signalant un usage abusif d'alcool, de drogues ou de médicaments, la recherche de toutes les molécules pouvant être utilisées dans un contexte de soumission chimique ou la recherche de substances ayant pu occasionner une intoxication létale, accidentelle ou criminelle.

Le choix de la matrice

Il va dépendre de la question posée au laboratoire. Ainsi, pour évaluer l'état d'un individu à un moment donné récent, un échantillon de sang est nécessaire. L'urine sera recommandée pour évaluer l'hypothèse d'une consommation survenue dans les jours avant le prélèvement, et l'analyse des cheveux sera recommandée pour évaluer l'hypothèse d'une consommation régulière dans les mois précédant le prélèvement. Il est également fréquent de procéder à l'analyse de deux ou plusieurs matrices différentes, afin d'obtenir une information cinétique. En effet, alors qu'en toxicologie médicale il est possible d'effectuer plusieurs prélèvements sur un patient pendant le temps de son hospitalisation, afin de suivre l'évolution d'un ou plusieurs paramètres au cours du temps, en toxicologie forensique, les prélèvements sont effectués en général à un moment donné. Dès lors, le rapport des concentrations urinaires et sanguines, ainsi que le rapport entre la substance mère et les métabolites constitueront des éléments importants à prendre en compte dans l'interprétation des résultats, tout comme l'évalua-

«En posant la bonne question, le laboratoire sera en mesure de donner la bonne réponse»

posant la bonne question, le laboratoire sera en mesure de donner une bonne réponse.

De manière générale, en toxicologie médicale, le mandant est un médecin, qui oriente de manière précise les investigations qui seront effectuées par le laboratoire sur un échantillon prélevé sur un patient vivant, dans un but médical et thérapeutique, en référence à une situation clinique. Le laboratoire ne peut effectuer que l'analyse des paramètres demandés, et la réponse du laboratoire va conforter le médecin dans le choix thérapeutique effectué, ou au contraire,

1 FAMH en chimie clinique, toxicologue forensique SSML, Hôpital du Valais, Institut central

2 Dr ès Sc, Toxicologue forensique SSML, Centre universitaire romand de médecine légale, Unité de toxicologie et de chimie forensiques

tion des habitudes de consommation. Le toxicologue forensique sera confronté également à un problème peu présent, voire inexistant en milieu hospitalier, à savoir la falsification et l'adultération des échantillons. En effet, à cause des conséquences liées aux résultats des analyses, l'individu pourra être tenté d'adultérer l'échantillon, afin de masquer la prise d'une substance. C'est pourquoi, il est recommandé de procéder à des prélèvements sous contrôle strict et de vérifier la qualité de l'échantillon, en particulier l'urine, par la mesure de paramètres biologiques tels que la créatinine, l'urée ou le pH, et de rechercher la présence d'adultérants, comme les oxydants.

Variabilité analytique

Les outils analytiques sont souvent très semblables, bien qu'ils soient parfois utilisés différemment. Si en toxicologie clinique l'évaluation de l'imprégnation éthanolique peut être réalisée rapidement à l'aide d'un test enzymatique sur un automate, cette approche ne sera pas reconnue suffisamment fiable pour être utilisée devant un tribunal. Une approche chromatographique sera nécessaire. En pratique, pour les laboratoires reconnus en Suisse pour effectuer les analyses visant à déterminer la concentration d'éthanol dans le sang d'un conducteur, il est demandé d'utiliser deux méthodes indépendantes et de répéter l'analyse. Le résultat sera donc la moyenne de quatre mesures.

La spectrométrie de masse a depuis très longtemps été considérée en toxicologie forensique comme l'outil nécessaire et suffisant pour mettre en évidence avec un très haut degré de certitude la présence d'une substance dans un échantillon. Ainsi, un résultat d'un test de dépistage effectué à l'aide d'un immunoessai devra être confirmé par une analyse basée sur l'utilisation de la spectrométrie de masse. Avec la simplification des procédures de préparation des échantillons, l'avènement de la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse et le développement de la spectrométrie de masse en tandem, permettant la recherche qualitative et quantitative d'un très grand nombre de molécules simultanément et rapidement, il est fort probable que des laboratoires de toxicolo-

gie forensique renoncent à l'utilisation d'immunoessais pour le dépistage de la consommation de substances illicites ou de médicaments. Cette vision est renforcée par l'évolution de la consommation de substances illicites et des médicaments psychoactifs, comme les cannabinoïdes de synthèse, les dérivés des cathinones, le GHB, la désomorphine, les substances apparentées aux benzodiazépines (zolpidem, zopiclone, ...) ou les antidépresseurs de nouvelle génération, pour lesquels il n'existe que peu voire pas de tests de dépistage. L'analyse des benzodiazépines représente un exemple caractéristique des approches analytiques différentes en toxicologie médicale et en toxicologie forensique. Dans un contexte clinique, l'information suffisante dans la plupart des cas consiste en une approche qualitative, aisément réalisable par la majorité des tests de dépistage à disposition sur les automates de laboratoire. En cas d'intoxication, l'administration d'un antidote, antagoniste des benzodiazépines, comme le flumazénil (Anexate®), permet en outre une réponse rapide. De plus, les marges thérapeutiques des benzodiazépines n'étant pas trop étroites et les doses toxiques étant parfois importantes, le résultat d'un dosage sanguin n'apporte pas, dans la grande majorité des cas, une information fondamentale au clinicien. Dès lors, le laboratoire sera seulement amené à confirmer la prise d'une benzodiazépine, peu importe l'identification de celle-ci. Toutefois, cette approche ne présente pas une sensibilité et une spécificité optimale. Ainsi, certaines benzodiazépines, ou substances apparentées comme le zolpidem ou le zopiclone, sont difficilement, voire pas détectées par les tests habituellement utilisés. Le toxicologue clinique et le médecin doivent donc toujours avoir à l'esprit qu'un simple test de dépistage peut ne pas mettre en évidence la prise d'une benzodiazépine ou d'une substance apparentée. C'est pourquoi certains fabricants de tests de dépistage proposent une hydrolyse systématique de l'échantillon d'urine avant l'analyse en elle-même, afin de libérer la substance de son conjugué, alors que d'autres proposent l'utilisation simultanée de plusieurs types d'anticorps, permettant ainsi d'élargir

Klinische und forensische Toxikologie: zwei Seiten desselben Fachgebiets

Da jeder Stoff potentiell toxisch ist (*sola dosis facit venenum*), kommt ein Mensch täglich mit vielen Substanzen in Berührung, die möglicherweise schädliche Auswirkungen auf ihn haben. Das Hauptziel, sowohl der medizinischen als auch der forensischen Toxikologie, ist es, Intoxikationen nachzuweisen. Die Analyse erfolgt jedoch für verschiedene Auftraggeber, nämlich Medizin bzw. Justiz.

In der medizinischen und der forensischen Toxikologie werden zwar dieselben Nachweisverfahren angewendet, jedoch verschiedene, obgleich parallele Wege beschritten, um den jeweiligen Anforderungen zu entsprechen. In der medizinischen Toxikologie wird ein schnelles, mitunter rein qualitatives, Ergebnis erwartet, um schnellstmöglich die richtige Behandlung zu beginnen oder zu bestätigen. In den meisten Fällen geht es darum, mittels einer zielgerichteten Analyse eine Diagnose zu bestätigen oder zu entkräften.

In der forensischen Toxikologie, wo es keine Diagnose gibt, sind die Untersuchungen umfangreicher und bedürfen mehrerer Analysen über einen längeren Zeitraum.

le spectre des substances recherchées. Les benzodiazépines et les substances apparentées forment une grande classe de substances, dont les effets varient qualitativement et en intensité. Elles sont susceptibles de présenter notamment des effets anxiolytiques, myorelaxants, antiépileptiques, sédatifs et hypnotiques. Du fait de cette grande diversité d'effets, il est primordial pour le toxicologue forensique de connaître précisément l'identité de la benzodiazépine consommée, et la concentration de celle-ci au moment de l'événement juridiquement significatif, afin de pouvoir évaluer de la manière la plus précise possible les conséquences sur l'individu, par exemple sur la diminution de sa capacité à conduire un véhicule ou à effectuer une tâche délicate dans un contexte d'accident. L'identification et la quantification des benzodiazépines étant essentielles à l'interprétation demandée au toxicologue forensique, l'approche classique se base aujourd'hui sur l'utilisation de la spec-

trométrie de masse. Comme la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) permet le dépistage et le dosage de toutes les benzodiazépines et substances apparentées commercialisées en Suisse, ainsi que leurs métabolites en une analyse, il n'est dès lors pas étonnant de constater une utilisation croissante de cette technologie pour l'analyse en routine des benzodiazépines dans le sang ou d'autres matrices biologiques dans les laboratoires de toxicologie forensique. Au demeurant, l'interprétation reste complexe, du fait des variations interindividuelles des effets des benzodiazépines, de la sur-

venue potentielle d'effets secondaires, ainsi que du développement possible d'une tolérance et d'une dépendance de l'individu à ces substances.

En conclusion, bien que les molécules recherchées et les instruments utilisés soient parfois très similaires, la toxicologie clinique et la toxicologie forensique répondent à des objectifs très différents, du fait des caractères divergents des contextes occasionnant les demandes, médicales pour la toxicologie clinique, et médico-légales pour la toxicologie forensique.

Correspondance:
nicolas.donze@hopitalvs.ch

Littérature

- Maurer H.H., Perspectives of Liquid Chromatography Coupled to Low- and High-Resolution Mass Spectrometry for Screening, Identification, and Quantification of Drugs in Clinical and Forensic Toxicology. *Ther Drug Monit* (2010) 32: 324–327
- Remane D., Meyer M.R., Wissenbach D.K. et al., Ultra high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric multi-analyte procedure for target screening and quantification in human blood plasma: validation and application for 31 neuroleptics, 28 benzodiazepines, and Z-drugs. *Anal Biomed Chem* (2011) 401: 1341–1352
- Widmer N., Buclin T., Augsburger M., Dépistage des substances d'abus. *Pharma-Flash* (2008) 35 (2–3): 5–12
- Augsburger M., Staub C., La toxicologie forensique, une discipline scientifique en plein essor. *Revue Médicale Suisse* (2008) 4: 1605–1608

Hans H. Schaumann¹

Laboranalytik in der verkehrsmedizinischen Abstinenzkontrolle

Die Verkehrsmedizin, ein Teilbereich der Rechtsmedizin, beschäftigt sich mit der Beurteilung von Fahreignung und Fahrfähigkeit in Sinne der allgemeinen Verkehrssicherheit. Die Verkehrsmedizin steht dabei im Spannungsfeld vom Anspruch uneingeschränkter Mobilität und dem gleichzeitigen Wunsch nach maximaler Sicherheit bzw. der Prävention von Unfällen. Einen wichtigen Baustein in der verkehrsmedizinischen Begutachtung nehmen dabei Laboruntersuchungen zu verschiedensten Fragestellungen ein.

Bedarf an Laboranalytik in der Verkehrsmedizin

Bei genauer Betrachtung zeigt sich, dass viele Krankheiten und Unfallfolgen, aber auch die notwendigen Therapien (Medikation) Auswirkungen auf die Fahreignung haben können.

Verkehrsmedizinisch relevante Krankheiten und Problemstellungen:

- Missbrauch/Sucht (Alkohol/Drogen/ Medikamente)
- Stoffwechsel-Erkrankungen (z.B. Diabetes)
- Neurologische Erkrankungen (z.B. Epilepsie, MS etc.)
- Psychische Krankheiten (z.B. Schizophrenie)
- Herzerkrankungen
- Augenkrankheiten (z.B. grauer und grüner Star)
- Bewusstseinsstörungen
- Einschlafen am Steuer

- Fahren im Alter (Demenz)
- Körperliche Behinderung

Im Rahmen der fachgerechten verkehrsmedizinischen Begutachtung ist somit neben dem Aktenstudium, der Anamnese und Erhebung des Allgemeinzustand eine problembezogene Labordiagnostik regelhaft einzusetzen.

Ein bekanntes Beispiel für Analytik aus dem Gebiet der internistischen Fragestellungen stellt der Diabetes mellitus dar. Mittels Glukosespiegel und HbA1c lassen sich Aussagen zum Behandlungserfolg und Verlauf machen.

Im Bereich der neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen steht hingegen eine Überprüfung von Medikamentenspiegel (z.B. Phasenprophylaxe) im Vordergrund. In den häufigen Fragen zu Sucht und Abhängigkeit wird auf Probenmaterial von Blut (Serum/EDTA) und Urin zurückgegriffen. Die dabei erhobenen Standardparameter sind neben Drogenschnelltest

(UP) auch die bei Alkohol bekannten Marker CDT, Gamma-GT, GOT, GPT und MCV.

Mittlerweile kommt es ebenso zum regelmässigen Einsatz von spezialanalytischen Verfahren mit Haaren als Probematerial zum Nachweis bzw. Ausschluss von Drogen, Alkohol (Ethylglucuronid) und Medikamenten (Benzodiazepine, «Z-Medikamente», etc.).

Abstinenzkontrollen

Grundlage für Abstinenzkontrollen liefern, bei positiver Beurteilung der Fahreignung, die vom Verkehrsmediziner empfohlenen und von den zuständigen Behörden verfügbaren Auflagen. Mit Hilfe dieser Auflagen soll z.B. eine Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabstinenz gesichert werden, um eine bereits eingeleitete Verhaltensänderung langfristig zu etablieren und zu überprüfen. Die mit einer solchen Auflage belegte Person muss dann re-

¹ Dr. med. Hans H. Schaumann, Leitender Oberarzt Verkehrsmedizin & Forensische Psychiatrie, Universität Zürich