

**UE TOXICOLOGIE ANALYTIQUE,
CLINIQUE ET JUDICIAIRE**

29 novembre 2017

**Toxicologie
Médico-légale**



Dr Elodie SAUSSEREAU
Laboratoire de Toxicologie
Groupe Hospitalier du Havre
Expert près la Cour d'Appel de Rouen

Expertise Toxicologique Judiciaire

- ✓ Critères nécessaires pour la nomination des Experts
- ✓ Analyses salivaires et sécurité routière
- ✓ Recherche des causes de la mort
- ✓ Soumission chimique

Expertise Toxicologique Judiciaire :

Critères nécessaires pour la nomination des Experts

Titres et diplômes

Docteur en Pharmacie ou en Médecine avec DES de Biologie Médicale et/ou une qualification en analyse chimique (ou physico-chimique)

Matériel ———> disposer d'au moins :

- automate d'immuno-analyse
- HPLC-DAD ou LC-MS(MS) ou LC-MS-HR
- GC-MS(MS)
- GC-FID (GC-MS-MS)
- des moyens de conservation et congélation des échantillons
- des moyens d'assurer la sécurité des scellés

Formation continue

- Publications en toxicologie analytiques (≥ 5)
- Communications à des congrès de toxicologie analytique (≥ 5)
- Membre de sociétés savantes (analyses-toxicologie-médecine légale)
- Pratique de la toxicologie ML ≥ 3 ans
(attestée par un garant Expert Judiciaire)

Formation continue

Après cette période, démontrer la maîtrise :

- recueil, conservation des prélèvements, gestion des scellés
- identification – quantification des toxiques
- interprétation des résultats *postmortem*
- avoir participé à des formations juridiques

Contrôle de qualité

Avoir participé à des EEQ qualitatifs et quantitatifs, organisés au niveau national portant sur la recherche de médicaments, stupéfiants ou toute autre catégorie de toxiques (sang et urine, ≥ 3 /an)



Expertise Toxicologique
dans le cadre de la
Sécurité Routière :
ANALYSES SALIVAIRES

Sécurité routière : dosage des stupéfiants dans la salive

- **Décret n°2016-1152 du 24/08/2016** : confirmation des stupéfiants dans la salive dans le cadre de la sécurité routière
- Prélèvement non-invasif effectué sous contrôle visuel des OPJ
- Débit salivaire $\approx 0,5$ mL/min (500 à 1500 mL/j)
- Sécrétion salivaire réflexe contrôlé par le SN parasympathique et sympathique

Analyses salivaires



Sécrétion :

- Glande parotide
- Glande sublinguale
- Glande submandibulaire

Composition : 99 % eau + sels minéraux, protéines et enzyme de digestion

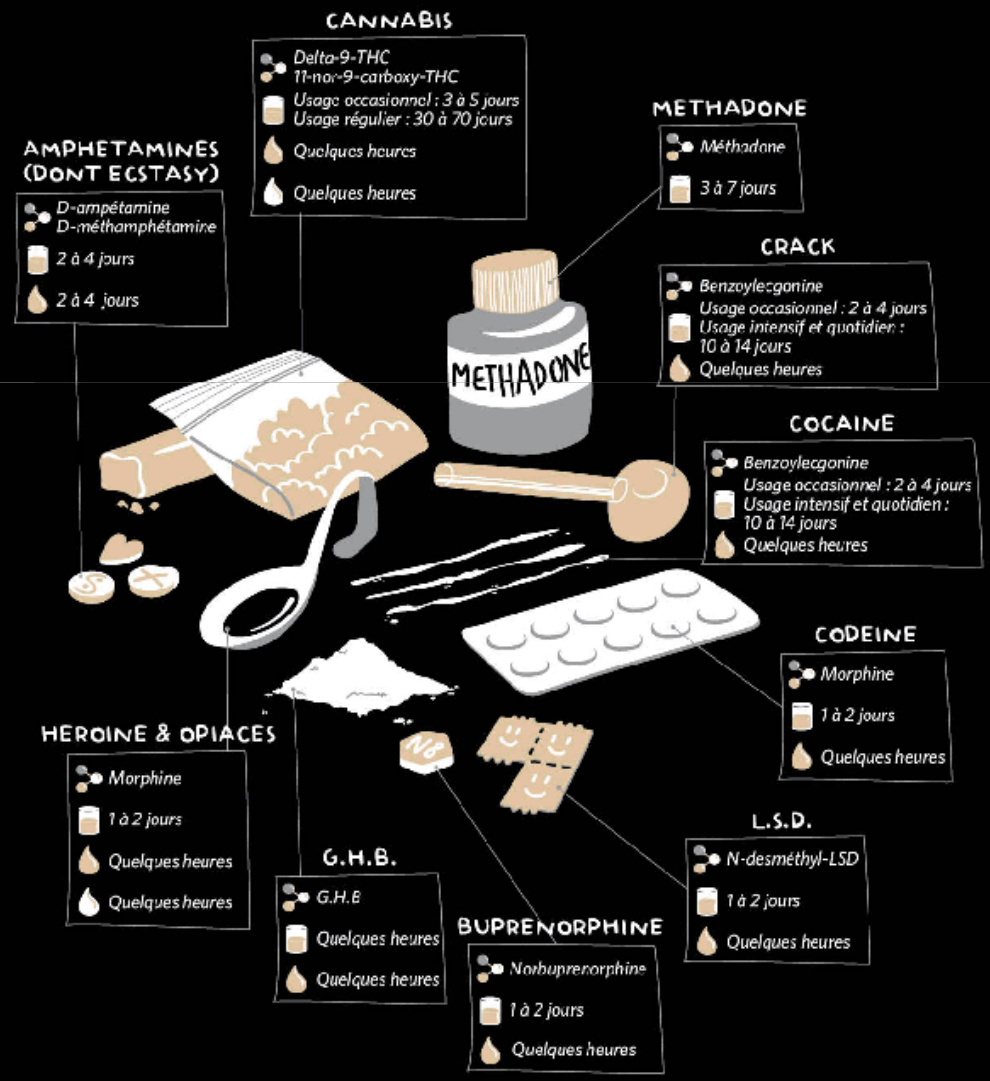
Transport des xénobiotiques du sang → glandes salivaires :

- diffusion passive au travers des membranes cellulaires (fraction libre, non ionisée, < 500 Da) fonction propriétés physico-chimique, fixation protéique et pH plasmatique et salivaire
- ultrafiltration au travers des pores membranaires
- transport actif

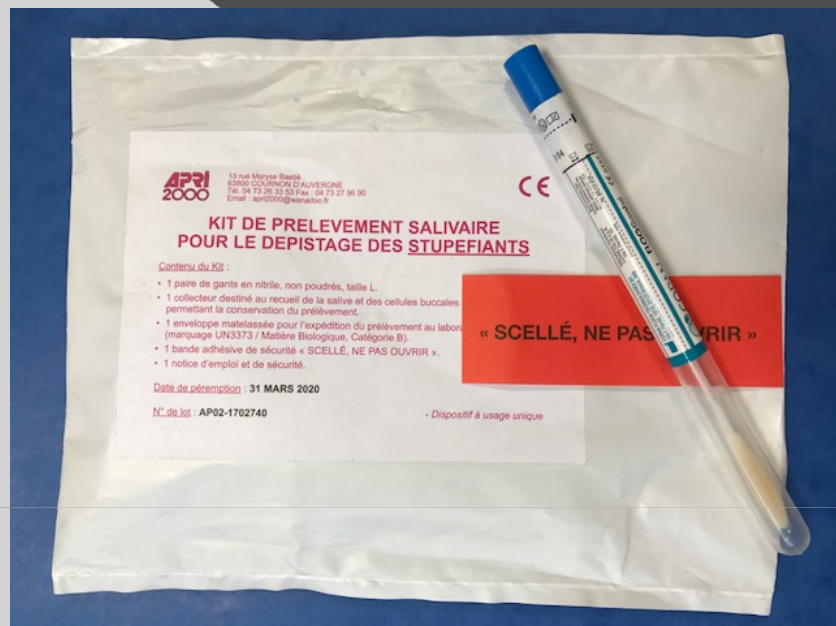
Analyses salivaires : Durée de positivité des stupéfiants

DUREES DE POSITIVITE DES DROGUES

 Substance recherchée
 Durée de présence dans les urines
 Durée de présence dans le sang
 Durée de présence dans la salive



Analyses salivaires - Collecte



- ❖ Eponge collectrice entre la face interne de la joue et la gencive.
- ❖ Collecter pendant 30 sec de chaque côté de la bouche
- ❖ Ne pas mâcher, ni sucer l'éponge collectrice
- ❖ Conserver à + 4°C

Dosage des stupéfiants dans la salive

➤ Laboratoire

- ❑ Désorption de la salive via un tampon (phosphate par ex.)
- ❑ Analyses en chromatographie liquide (UPLC-MS/MS, UPLC-HR, ...) avec PEL on-line

❑ Seuils de positivité selon l'arrêté du 13/12/2015 :

- ❖ **opiacés** (morphine, 6-MAM) > 10 ng/mL
- ❖ **amphétamines** (amphét., MA, MDA, MDMA, MDEA) > 10 ng/mL
- ❖ **cocaïniques** (cocaïne, BE) > 10 ng/mL
- ❖ **THC** > 1 ng/mL


Dosage des stupéfiants dans la salive

➤ Concentrations et cinétiques salivaires

- variation des concentrations : recueil, degré stimulation débit salivaire, voie d'administration
- cinétiques salivaires \neq cinétiques plasmatiques
- peu de corrélation entre concentrations salivaires et effets toxicologiques

Dosage des stupéfiants dans la salive

Paramètres	CANNABIS	COCAINE	AMPHETAMINES	OPIACES
Analytes à rechercher	THC (THC-COOH ≈ 1-20 pg/mL)	cocaïne benzoyl-ecgonine (BE)	amphétamine méthamphétamine MDA et MDMA	morphine 6-MAM codéine dihydrocodéine codéthyline pholcodine oxycodone
Concentrations observées	THC : 10 - 100 ng/mL	cocaïne 2 - 50 ng/mL BE 50 - 200 ng/mL	50 - 1000 ng/mL	morphine 30 - 500 ng/mL 6-MAM 1 - 4000 ng/mL codéine 5 - 2000 ng/mL
Fenêtre de détection	4 - 6 h	<u>IV</u> : coc = 24h BE = 72 h <u>Sniff et crack</u> : coc = 12 h BE = 24 h	24 h amphétamine : jusqu'à 48 h	morphine 24 h 6-MAM 8 h codéine 36 h oxycodone 48 h dihydrocodéine 24 h

The background is a square divided diagonally from the top-left to the bottom-right. The upper-left triangle is light gray, and the lower-right triangle is dark gray. A small pink triangle is located in the bottom-right corner, overlapping the dark gray area.

Expertise Toxicologique
Judiciaire :
Recherche des causes de
la mort

Décès avec obstacle médico-légal à l'inhumation

- Toxicologie médico-légale
 - ↳ Examen complémentaire ayant le meilleur rendement diagnostique après autopsie
- Mort toxique : syndrome asphyxique non spécifique
- Analyse toxicologique + constatations cliniques/autopsiques

Décès avec obstacle médico-légal à l'inhumation

- Autopsie ou seulement examen externe
- Si demande d'expertise toxicologique :

✓ Expert judiciaire inscrit sur une liste de
Cour d'Appel - G-01-10

Domaine médico-judiciaire spécialisé -
toxicologie médico-légale

Décès avec obstacle médico-légal à l'inhumation

- si demande d'expertise toxicologique :
 - ✓ Recherche des causes de la mort =

EXPERTISE TOXICOLOGIQUE DE REFERENCE

- ✓ +/- analyse bien particulière (ex. strontium et diagnostic de noyade)

Prélèvements Autopsiques

- Prélèvements en double (contre-expertise)
- Echantillons scellés
- Conservation + 4°C ou (- 20°C)
- Cheveux conservés au sec, T ambiante
- Identification :
 - Nom - Prénom
 - Date autopsie
 - Nature exacte prélèvement
 - Numéro d'ordre

Expertise toxicologique de Référence

- Quels prélèvements biologiques ?

Prélèvements autopsiques :

- sang périphérique
 - (humeur vitrée)
 - cheveux
 - sang intracardiaque
 - urines
 - contenu gastrique (+ résidus médicaments)
 - foie (rein, poumon ...)
- Examen externe de corps

Expertise toxicologique de Référence

- Quels prélèvements biologiques ?

Prélèvements complémentaires :

- bile
- écouvillons naso-pharyngés
- liquides de putréfaction
- ongles

Le sang

- Matrice biologique la + importante

- Résultats quantitatifs

(infrathérapeutique, thérapeutique, toxique, potentiellement létale)

 Imputabilité / survenue du décès

- Redistribution post-mortem

 Sang intracardiaque et périphérique complémentaires

Le sang

- Sang cardiaque

Abondant si cadavre frais (15-20 mL)

Screening initial qualitatif \neq dosages

→ relargage *postmortem* intracavitaire

→ redistribution *postmortem* transmembranaire

Prélèvement / sac péricardique 2 x 10 mL
(flacon verre)

Ponction trans-thoracique à proscrire

Le sang

- Sang périphérique

Moins sujet / redistribution *postmortem*

Fémoral _ Sous-clavier _ Sous hépatique

Flacon en verre avec NaF (10 mL)



blocage activités enzymatiques

≠ production *in vitro* : alcool, cyanures

≠ dégradation : cocaïne

Les urines

- Prélèvement complémentaire / sang
- Quantité abondante : investigation toxicologique sans souci d'économie
- Pureté (98 % eau) : screening qualitatif ++
- Fenêtre de détection \approx 2 - 4 j
- Peu intérêt quantitatif

Les urines

- Ratio substance mère / métabolites
 - Moment de la dernière exposition / décès
 - Absence ou faible concentration des métabolites
 - décès rapide après administration
- Ponction vésicale (30 - 50 mL) : flacon plastique

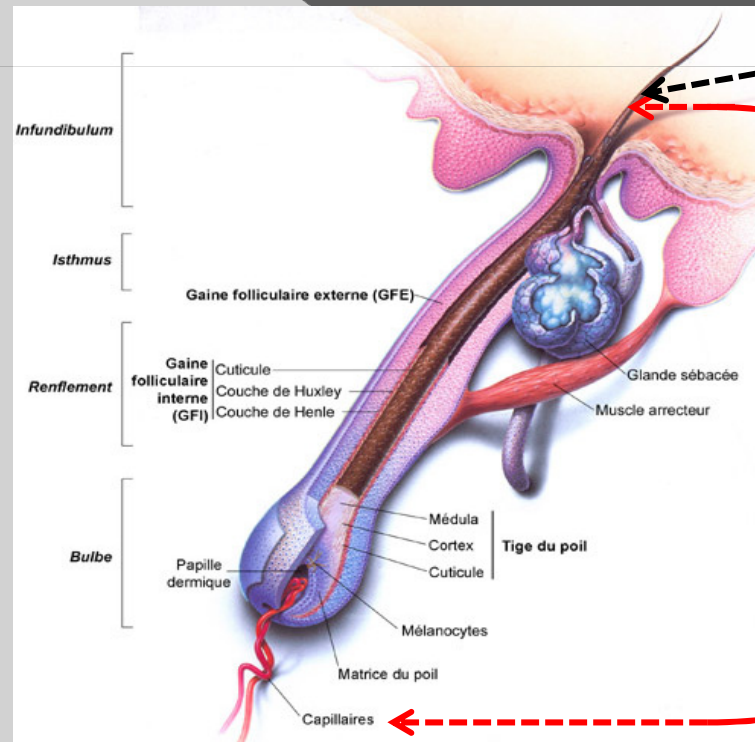
Le contenu gastrique

- Objectiver voie d'introduction du toxique
- Concentration +++ → voie orale
mais aussi intra-nasale ou sublinguale
- 30 - 50 mL / flacon plastique
- Volume total - odeur particulière - débris
alimentaires/médicamenteux
- Fragments gélules, cps → flacon spécifique

Les cheveux

- Marqueur expositions répétées/chroniques
- Fenêtre de détection : plusieurs semaines
→ profil de consommation à long terme

- Structure kératinisée
- 3 phases :
 - anagène (4-8 ans)
 - catagène (2 sem)
 - télogène (3 mois)
- Vertex : 0,34 mm/j
soit 1 cm/mois
(0,7 – 1,3 cm/mois)



Localisation du
prélèvement de cheveux
= **vertex**

Temps de migration
d'une molécule dans le
follicule pilo-sébacé (des
capillaires sanguins
jusqu'au vertex $\approx 1,2-1,5$
cm) = **3-4 jours**

Les cheveux



- 80 cheveux
- couper au ras du scalp
- partie occipitale
(niveau supérieure)
- orientation racine-
extrémité
- conservation :
 - tube sec - enveloppe
 - température ambiante

Prélèvements facultatifs

- Bile

- **screening toxicologique** (cadavre putréfié)
- **recueil volume total** (tube sec ou flacon plastique)
- **éthanol : relation étroite bile/sang**
(phase de distribution)

- Viscères : analyse systématique sans intérêt

- cadavre entièrement putréfié
- cadavre morcelé

Prélèvements facultatifs

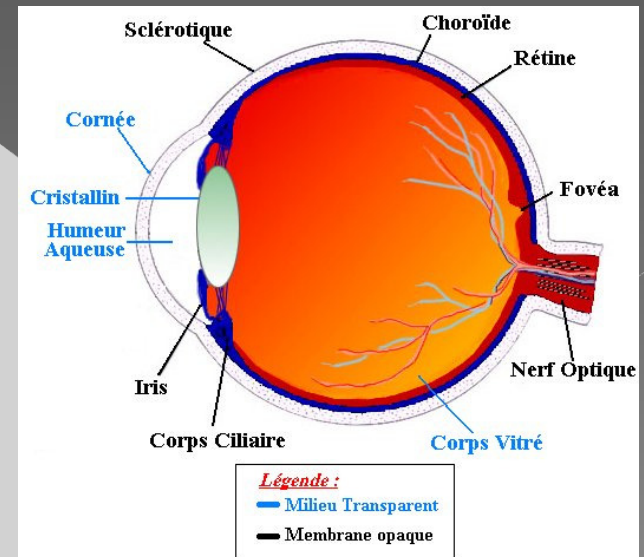
- Humeur Vitrée

- Liquéfaction après décès → fluide aqueux

- Prélèvement 2 - 4 j (tube verre monoject)

- Confirmation alcoolémie

$[\text{alcool}]_{\text{HV}} / [\text{alcool}]_{\text{sang}} : 0,9 - 1,4$



Prélèvements facultatifs

- Liquides de putréfaction
 - cavité abdominale - gouttières pleurales
 - intérêt qualitatif
 - interprétation difficile
- Prélèvements naso-pharyngés
 - stupéfiants « sniffés »
 - écouvillonnage fosses nasales et arrière gorge

Expertise toxicologique de Référence

- Quelles analyses toxicologiques ?

Notes de la chancellerie du 4 août 2006 : « Cette expertise toxicologique de référence en vue de la recherche des causes toxiques de la mort, **DOIT OBLIGATOIREMENT** comporter les analyses suivantes : »

Expertise toxicologique de Référence

1. Dosage éthanol, méthanol, isopropanol, acétone (volatils)

GC-FID

2. Recherche opiacés, amphétamines, cocaïne, cannabis, buprénorphine, méthadone, digoxine, salicylés

Immunochimie

3. Dosage de la carboxyhémoglobine

Spectrophotométrie

4. Dosage des cyanures

(pas de méthode définie ; **GHH = LC-MS/MS**)

Expertise toxicologique de Référence

5. Dosage du lithium (pas de méthode définie ;
GHH = spectrométrie d'absorption atomique)
6. Identification et dosage des stupéfiants (licites et illicites),
des médicaments (psychoactifs ou non), xénobiotiques
divers par **techniques chromatographiques en phase
liquide ET en phase gazeuse**

Selon les besoins, analyses complémentaires :

Toxiques végétaux, molécules de la **soumission chimique**,
hémoglobine glyquée, méthémoglobine, métaux (strontium)

The background is a square divided diagonally from the top-left to the bottom-right. The upper-left triangle is light gray, and the lower-right triangle is dark gray. A small pink triangle is located in the bottom-right corner, overlapping the dark gray area.

Les outils analytiques
du laboratoire du
HAVRE



GC-HS-FID (chromatographie gazeuse
- ionisation de flamme)

Recherche - dosage des **substances
volatiles** (éthanol, méthanol ...)

GC-MS (chromatographie gazeuse
- spectrométrie de masse)

Recherche **stupéfiants,
médicaments, autres toxiques**



Spectrométrie de Masse Haute Résolution

« Temps de Vol - TOF »

UPLC-HR/MS

(chromatographie liquide -
spectrométrie en masse exacte)

Recherche et dosage des
stupéfiants, médicaments,
autres toxiques (toutes matrices)

Analyses capillaires

Analyses de produits de
Saisies

Soumission chimique

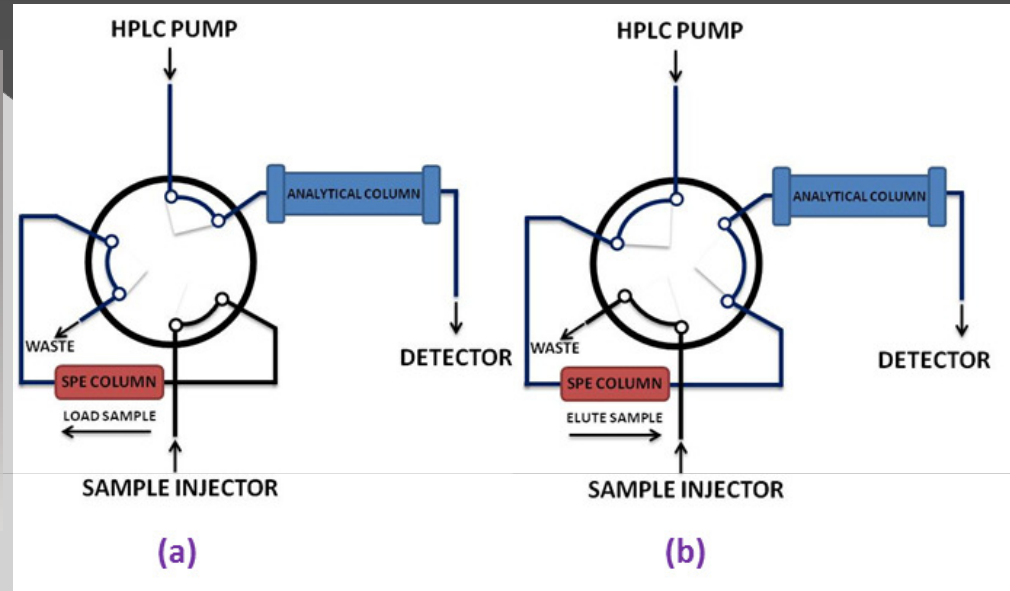


G2 QToF

UPLC 2 D

UPLC Acquity 2D - XEVO G2 Qtof
Waters®

UPLC 2D - QToF



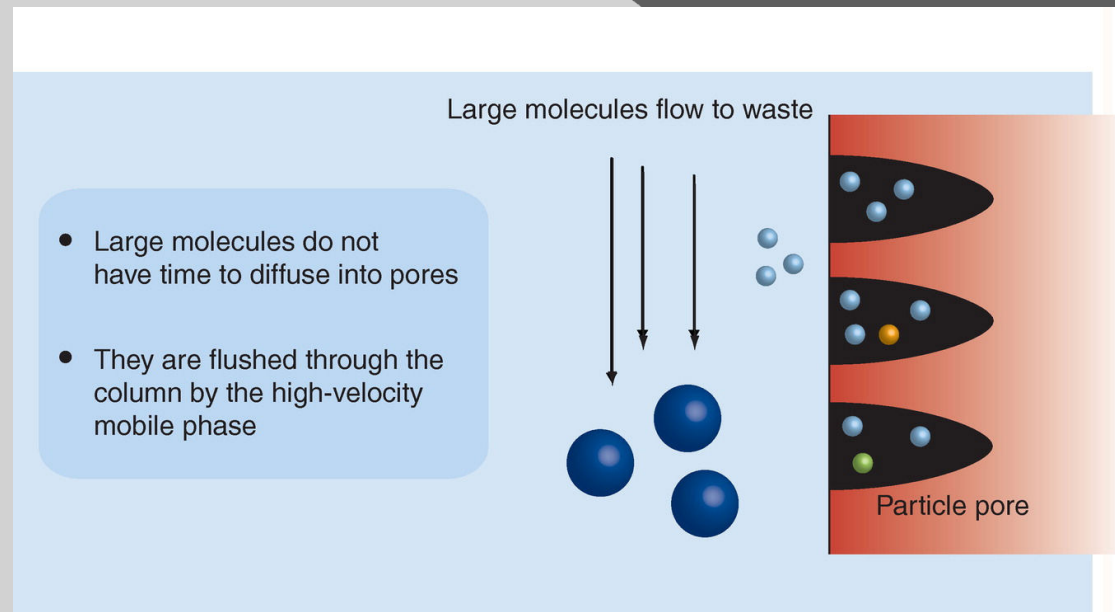
UPLC : temps d'acquisition réduit = robustesse du criblage toxicologique

UPLC 2D-Qtof : analyse spécifique-sensible-robuste de matrices de matrices biologiques ou non +/- complexes

Préparation en ligne (PEL)

➤ Colonne d'extraction

- Granulométrie 30 - 60 μm
- Haut débit (2 - 5 mL/min)
- Chromatographie en flux turbulent (TFC)



Dilution de l'échantillon

- Diminution des effets de matrice
 - ➡ fondamental pour échantillons dégradés (sang laqué, fibrine, *postmortem* ...)
- Rapport signal/bruit +++
- Dissociation des liaisons protéiques par effet de la dilution
- Analyses de très faibles volumes (μL)
- Colonne d'extraction > 1000 injections

MS-TOF

Recherche de métabolites [METABOLYNX®]

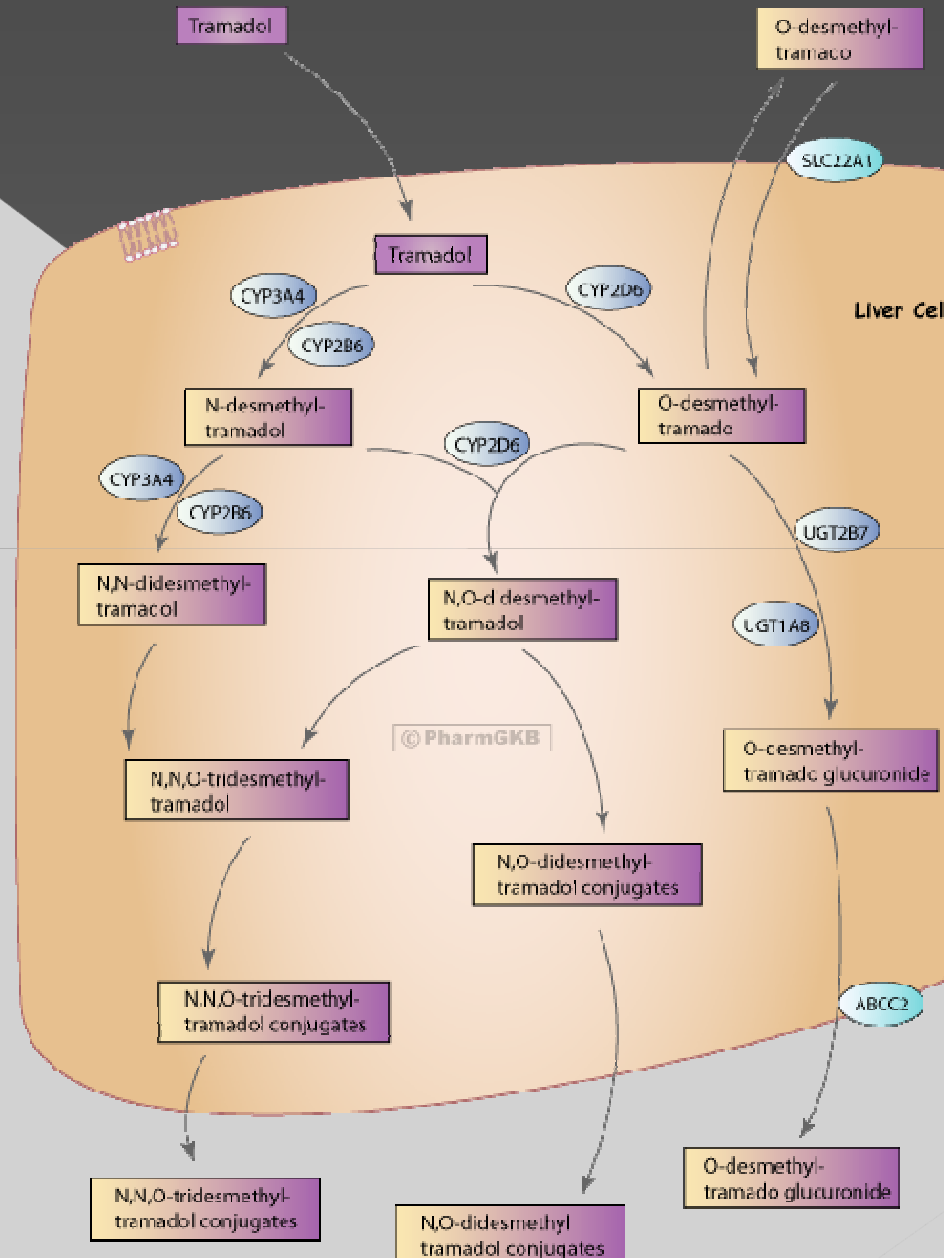
- ❖ Xénobiotiques de même masse monoisotopique
- ❖ Polymorphisme des enzymes du métabolisme (CYP 450)
- ❖ Médecine légale

- Soumission chimique : glucuronides (urines)
- Putréfaction
 - dégradation des molécules peu stables : ex. benzodiazépines
 - analyses des viscères (foie, rein, ...)

GHH : identification de plus de 150 métabolites

Exemple du tramadol et de la venlafaxine

TRAMADOL



Tramadol

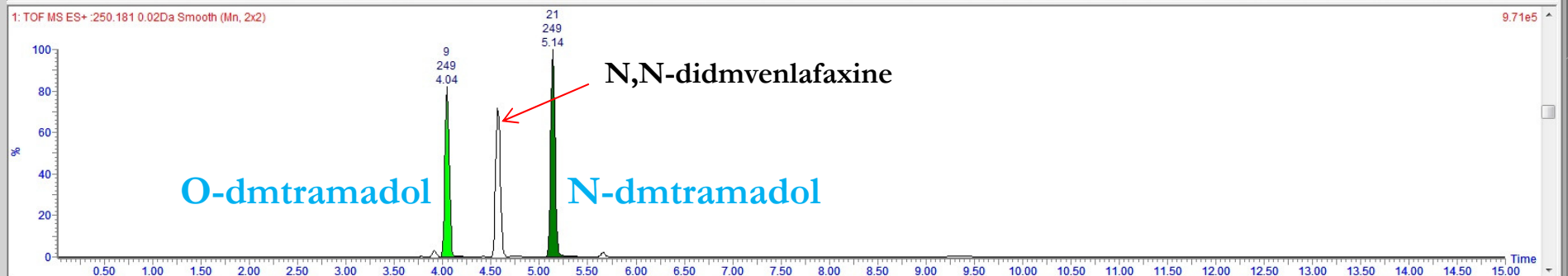
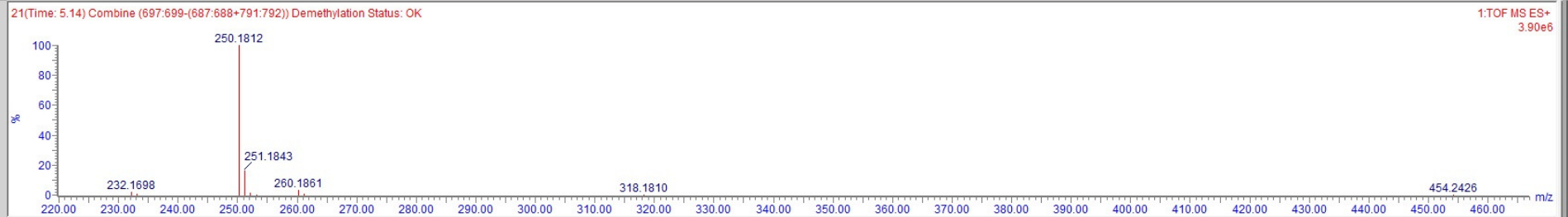
MetaboLynx XS Browser - [tramadol310815]

Plate: 1 Vial: 5

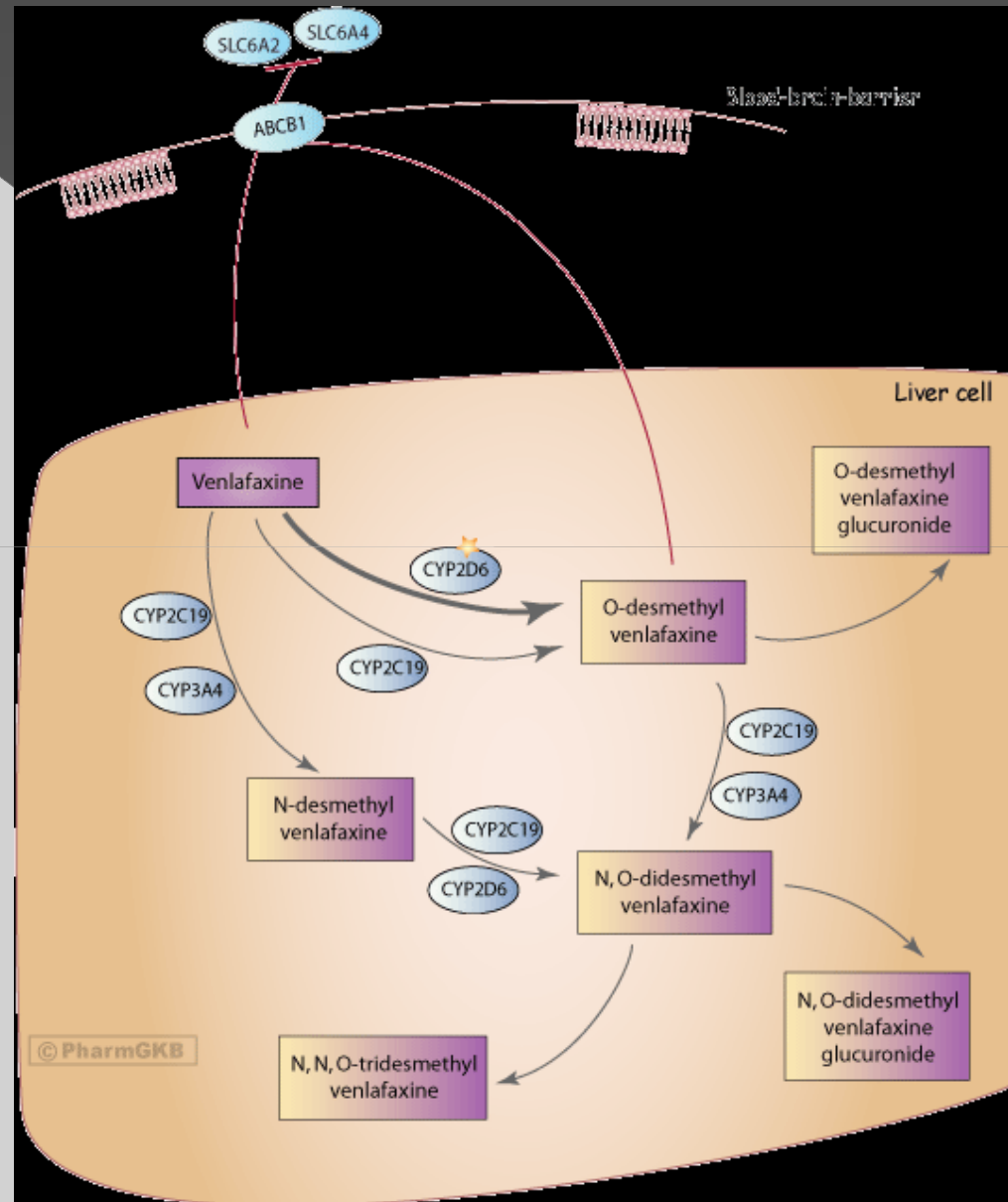
Expected Metabolites: parent C16H25NO2 (7/61 entries)

Status	MS...	Mass	Metabolite Name	Formula	Mass Difference	m/z Found	mDa	PPM	Label	Peak ID	Time	Trace	Area Abs	Area %	PDA Peak Are
✓	YES	249.1729	Demethylation	C15H23NO2	-14.0146	250.1817	1.0	4.1		9	4.04	1: TOF MS ES+ :250.1...	42496.60	13.69	...
✓	YES	249.1729	Demethylation	C15H23NO2	-14.0152	250.1812	0.5	2.1		21	5.14	1: TOF MS ES+ :250.1...	51480.20	16.59	...
✓	YES	235.1572	Didesmethyl	C14H21NO2	-28.0301	236.1662	1.2	5.0		10	4.12	1: TOF MS ES+ :236.1...	26709.60	8.61	...
✓	YES	235.1572	Didesmethyl	C14H21NO2	-28.0317	236.1646	-0.4	-1.8		19	5.02	1: TOF MS ES+ :236.1...	374.80	0.12	...
✓	YES	411.1893	Didesmethyl + Glucuronide conjugation	C20H29NO8	148.0002	412.1965	-0.6	-1.5		3	3.41	1: TOF MS ES+ :412.1...	10538.50	3.40	...
✓	YES	425.2050	Glucuronide conjugation + Demethylation	C21H31NO8	162.0181	426.2145	1.7	4.1		2	3.30	1: TOF MS ES+ :426.2...	25079.80	8.08	...
✓	YES	263.1885	Parent	C16H25NO2	0.0006	264.1970	0.7	2.5		20	5.07	1: TOF MS ES+ :264.1...	153692.91	49.52	...

Métabolite desméthyl m/z = 249.1729



Exemple du tramadol et de la venlafaxine



Venlafaxine

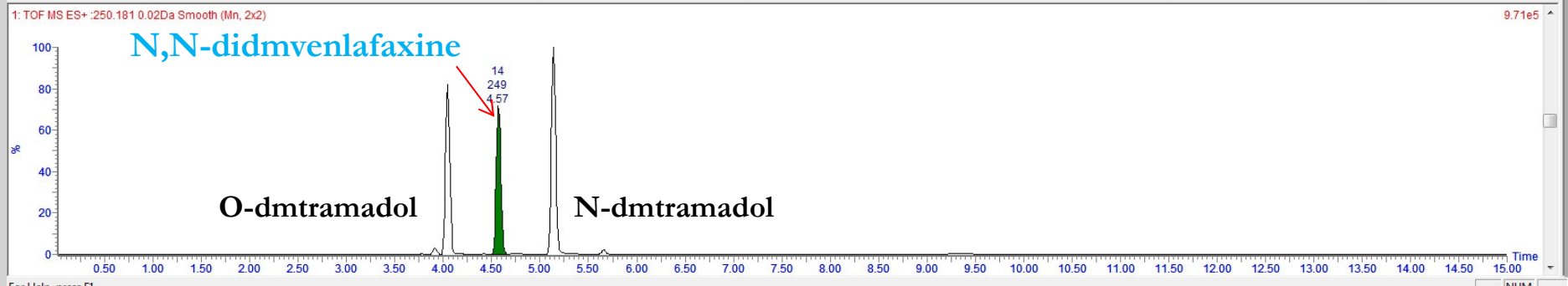
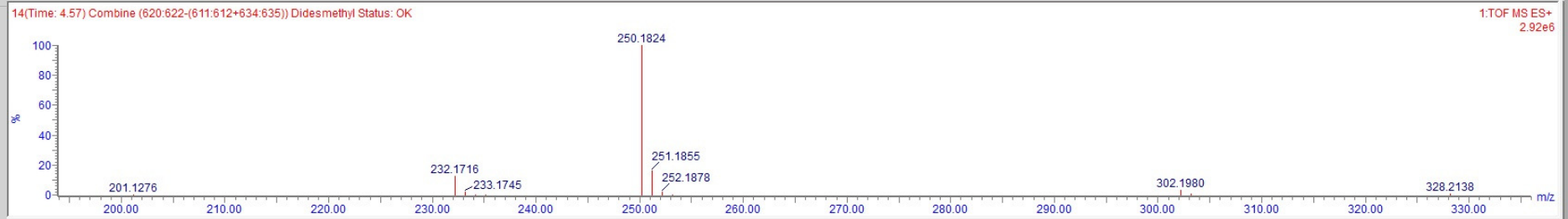
MetaboLynx XS Browser - [venlaf]

Plate: 1 Vial: 5

Expected Metabolites - parent C17H27NO2 (5/50 entries)

Status	MS...	Mass	Metabolite Name	Formula	Mass Difference	m/z Found	mDa	PPM	Label	Peak ID	Time	Trace	Area Abs	Area %	PDA Peak Area
✓	YES	263.1885	Demethylation	C16H25NO2	-14.0140	264.1980	1.7	6.3		17	4.67	1: TOF MS ES+ :264.1...	156009.59	29.91 ...	
✓	YES	263.1885	Demethylation	C16H25NO2	-14.0147	264.1972	0.9	3.3		29	5.81	1: TOF MS ES+ :264.1...	53874.60	10.33 ...	
✓	YES	249.1729	Didesmethyl	C15H23NO2	-28.0295	250.1824	1.7	6.9		14	4.57	1: TOF MS ES+ :250.1...	38737.90	7.43 ...	
✓	YES	439.2206	Glucuronide conjugation-CH2 (R,0:-CH2)	C22H33NO8	162.0169	440.2289	0.5	1.1		4	3.59	1: TOF MS ES+ :440.2...	52411.90	10.05 ...	
✓	YES	277.2042	Parent	C17H27NO2	0.0008	278.2128	0.8	3.0		30	5.96	1: TOF MS ES+ :278.2...	220538.50	42.28 ...	

Métabolite didesméthyl m/z = 249.1729



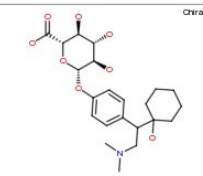
For Help, press F1

Venlafaxine

Report - Windows Internet Explorer
http://localhost:8100/cgi-bin/report.cgi

Report

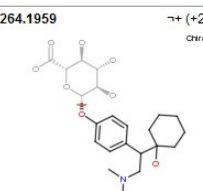
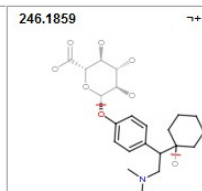
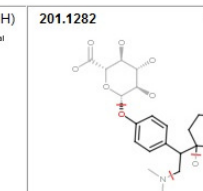
Input

	ID (job)	88
	Mass (Da)	439.2206
	Formula	C ₂₂ H ₃₃ NO ₈
	DBE	7

Experiment

Product ion(s) (Da)	107.0505 133.0664 159.0813 201.1282 246.1859 264.1959 276.1807 328.2129 422.2173 440.2282 +/- 0.001 in positive mode, structure filter off
DBE	-10 to 50
Electron count	both
Maximum H deficit	6
Fragment number of bonds	4
Scoring	aromatic: 6, multiple: 4, ring: 2, phenyl: 8, other: 1 H-deficit: 0, hetero modifier: 0.5, max score: 16
Order:	mass
Plot:	show <input checked="" type="radio"/> hide <input type="radio"/>
Files:	CSV

Results:

 264.1964 (-0.5 mDa) (S:0.5, B:1) C ₁₆ H ₂₆ NO ₂ (-C ₆ H ₈ O ₆)	 246.1858 (+0.1 mDa) (S:1.0, B:2) C ₁₆ H ₂₄ NO (-C ₆ H ₁₀ O ₇)	 201.1279 (+0.3 mDa) (S:1.5, B:3) C ₁₄ H ₁₇ O (-C ₈ H ₁₇ NO ₇)
---	---	---

Local intranet | Protected Mode: Off 7:17 PM 8/31/2015

O-dmvenlafaxine glucuronide

m/z = 439.2206

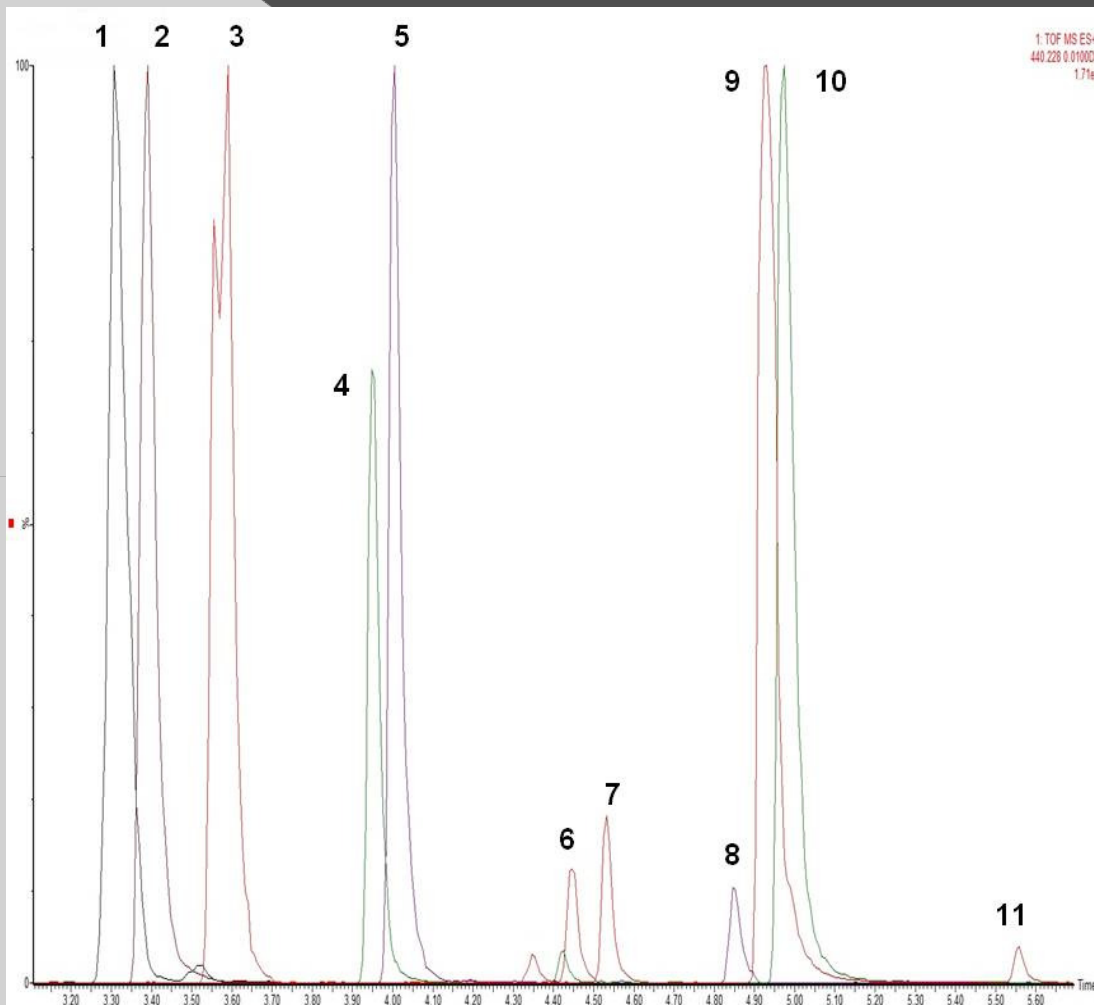
Fragments

m/z = 264.1964 (parent)

m/z = 246.1858

m/z = 201.1279

Exemple du tramadol et de la venlafaxine



1	O-dm-tramadol-glucuronide	C ₂₁ H ₃₁ NO ₈
2	O,N-didm-tramadol-glucuronide	C ₂₀ H ₂₉ NO ₈
3	O-dm-venlafaxine-glucuronide	C ₂₂ H ₃₃ NO ₈
4	O-dm-tramadol	C ₁₅ H ₂₃ NO ₂
5	O,N-didm-tramadol	C ₁₄ H ₂₁ NO ₂
6	N-didm-venlafaxine	C ₁₅ H ₂₃ NO ₂
7	O-dm-venlafaxine	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂
8	N,N-didm-tramadol	C ₁₄ H ₂₁ NO ₂
9	tramadol	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂
10	N-dm-tramadol	C ₁₅ H ₂₃ NO ₂
11	N-dm-venlafaxine	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂

(dm = desméthyl)

Matrices biologiques complexes

Viscères

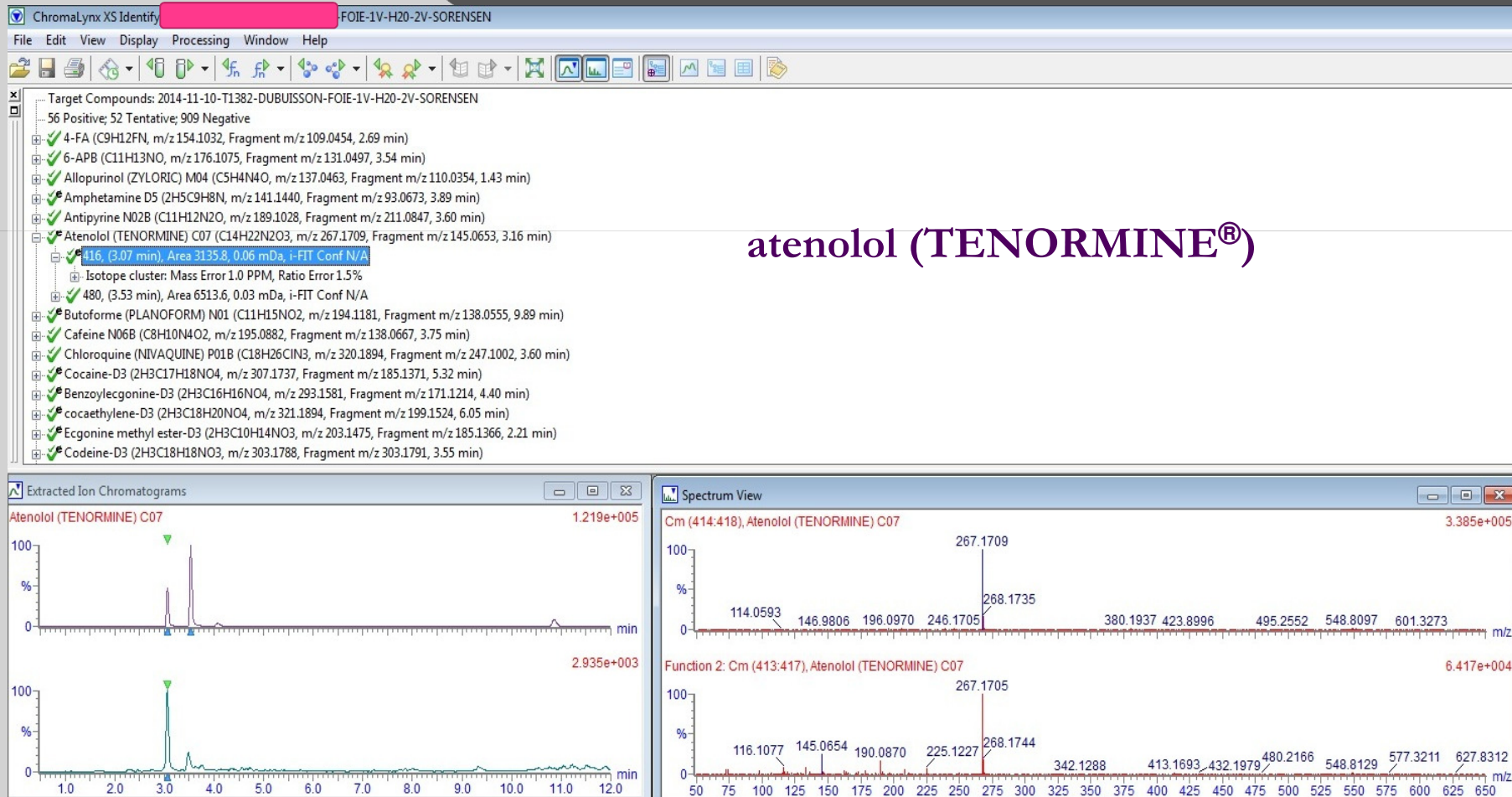
- Corps putréfié - carbonisé, exhumation ...
- Exemple : ♀ carbonisée : sang-foie déshydratés
sang = 80 % eau ; foie = 65 % eau
- Broyage après réhydratation
(eau ou Sørensen pH 6,8)



Matrices biologiques complexes

Viscères

➤ Screening UPLC-Qtof avec PEL du foie

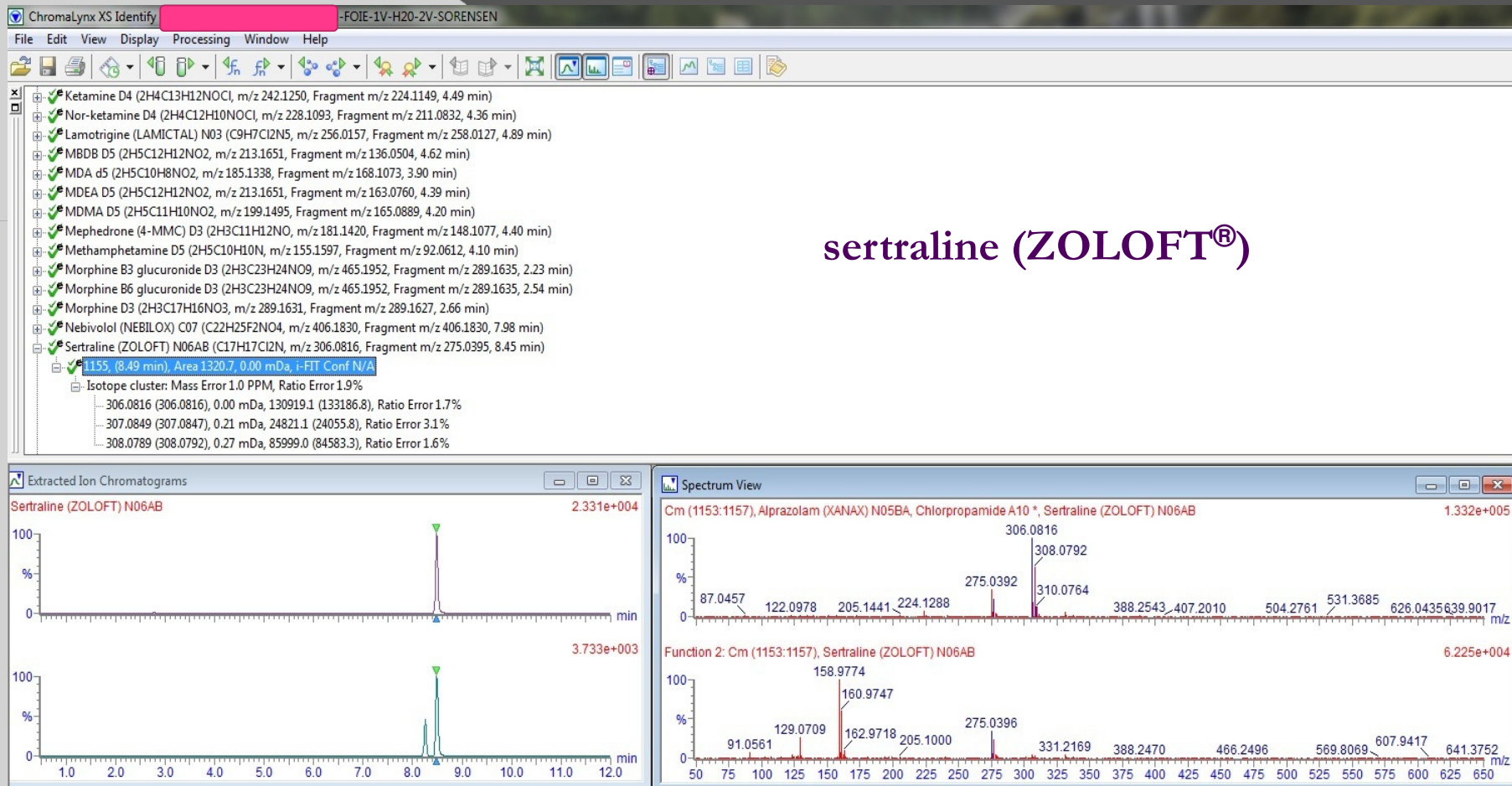


atenolol (TENORMINE®)

Matrices biologiques complexes

Viscères

➤ Screening UPLC-Qtof avec PEL du foie



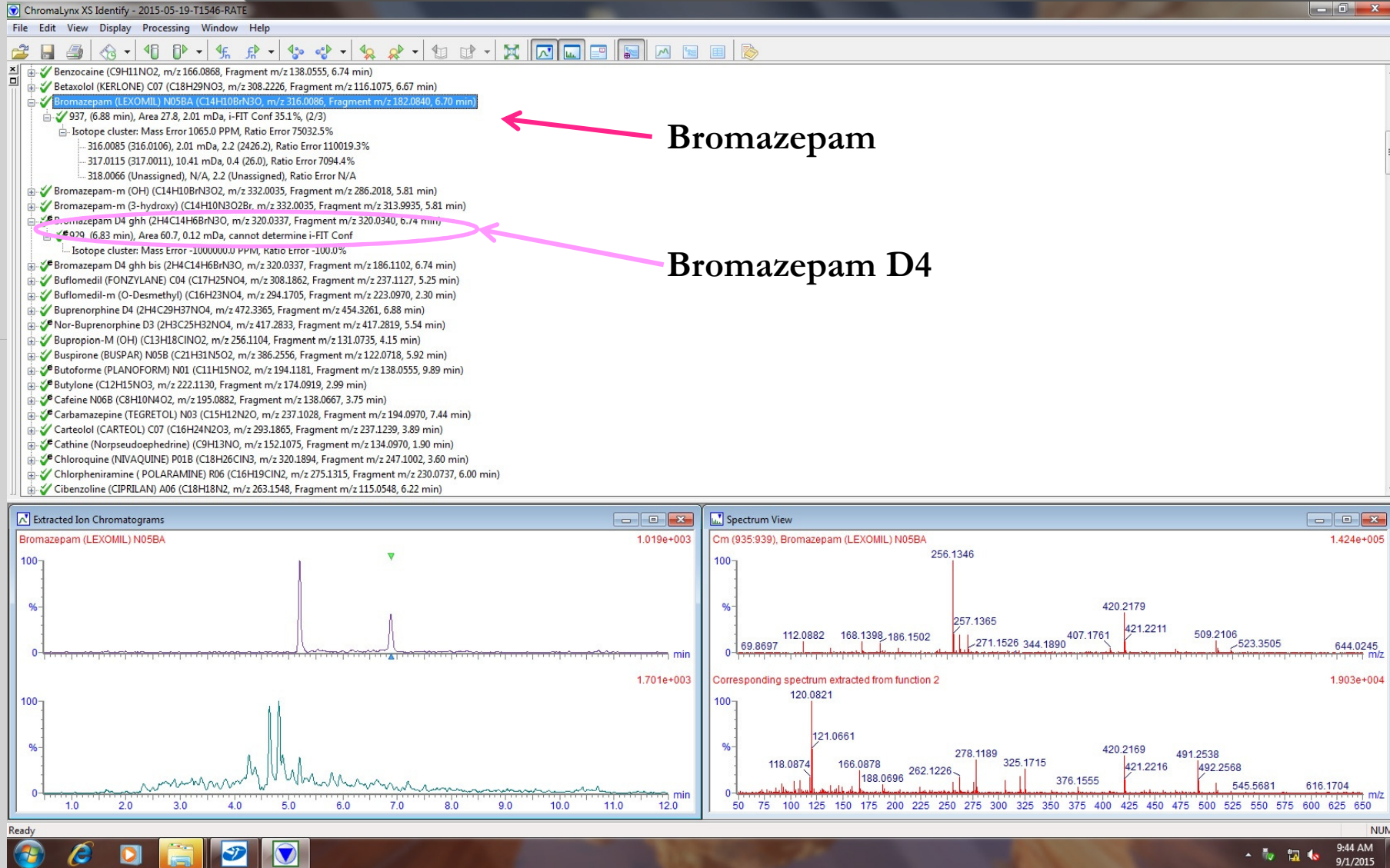
Matrices biologiques complexes

Viscères

- Analyse simultanée qualitative et quantitative avec EI deutérés
- Broyage des viscères dans tampon Sörensen avec EI deutérés (\approx 40 molécules médoc et stup)
- Ex. ♀ exhumation après 1 mois sous terre dans une bâche – putréfaction +++ : Foie, Rein, Rate

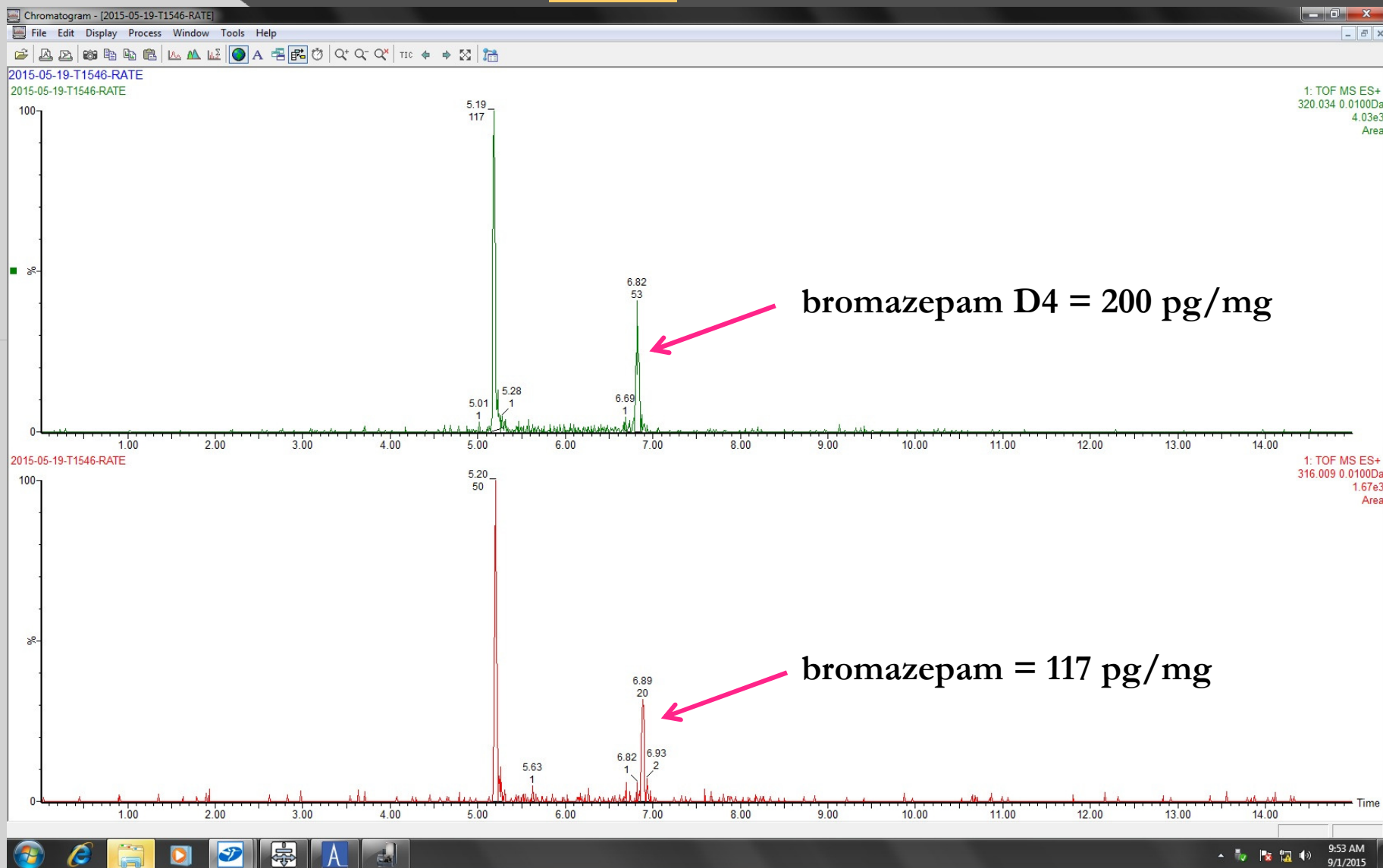
Matrices biologiques complexes

Rate



Matrices biologiques complexes

Rate

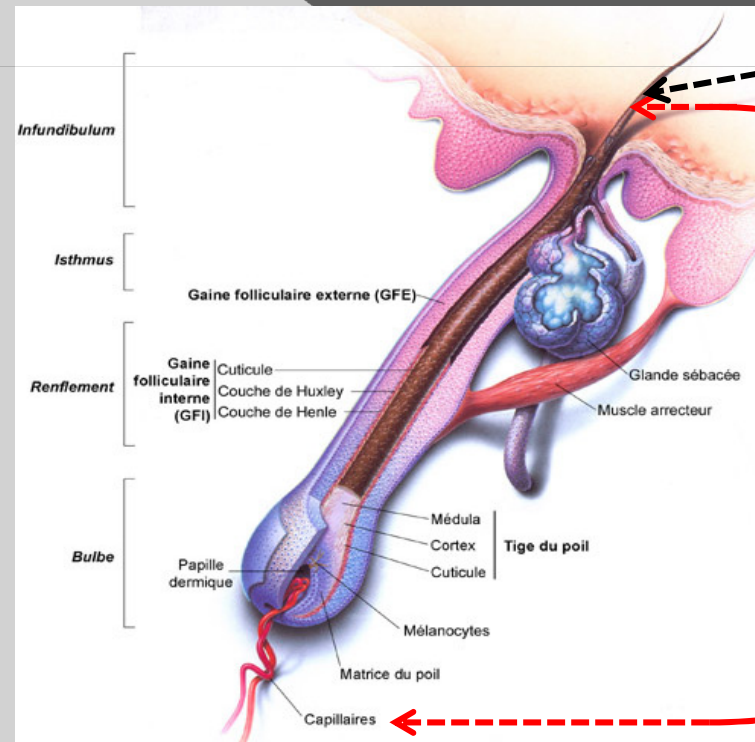


Matrices biologiques complexes

Cheveux

- Marqueur expositions répétées/chroniques
- Fenêtre de détection : plusieurs semaines
→ profil de consommation à long terme

- Structure kératinisée
- 3 phases :
 - anagène (4-8 ans)
 - catagène (2 sem)
 - télogène (3 mois)
- Vertex : 0,34 mm/j
soit 1 cm/mois
(0,7 – 1,3 cm/mois)



Localisation du
prélèvement de cheveux
= **vertex**

Temps de migration
d'une molécule dans le
follicule pilo-sébacé (des
capillaires sanguins
jusqu'au vertex \approx 1,2-1,5
cm) = **3-4 jours**

Matrices biologiques complexes

Cheveux

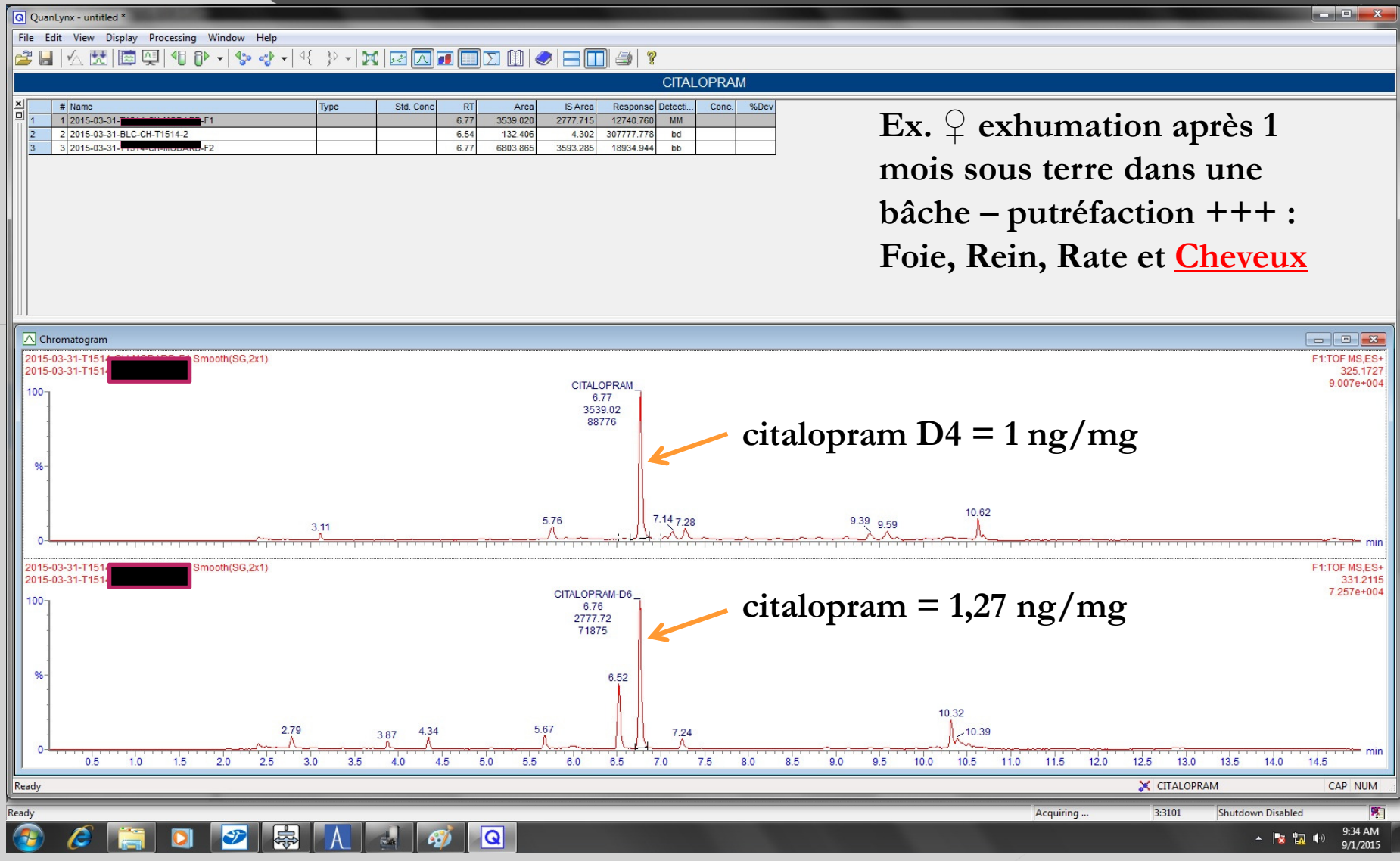
- 10 mg cheveux (poils pubiens)
- 200 µl de tampon (Sorënsen pH 6,86) + **EI** deutérés
- ultra-sons 2 h
- UPLC-Qtof avec PEL : injection 100 µl
- Résultats très satisfaisants (CQE) avec prise
d'essai réduite à 5 mg



Si suspicion contamination externe : lavage eau, MeOH,
dichlorométhane

Matrices biologiques complexes

Cheveux



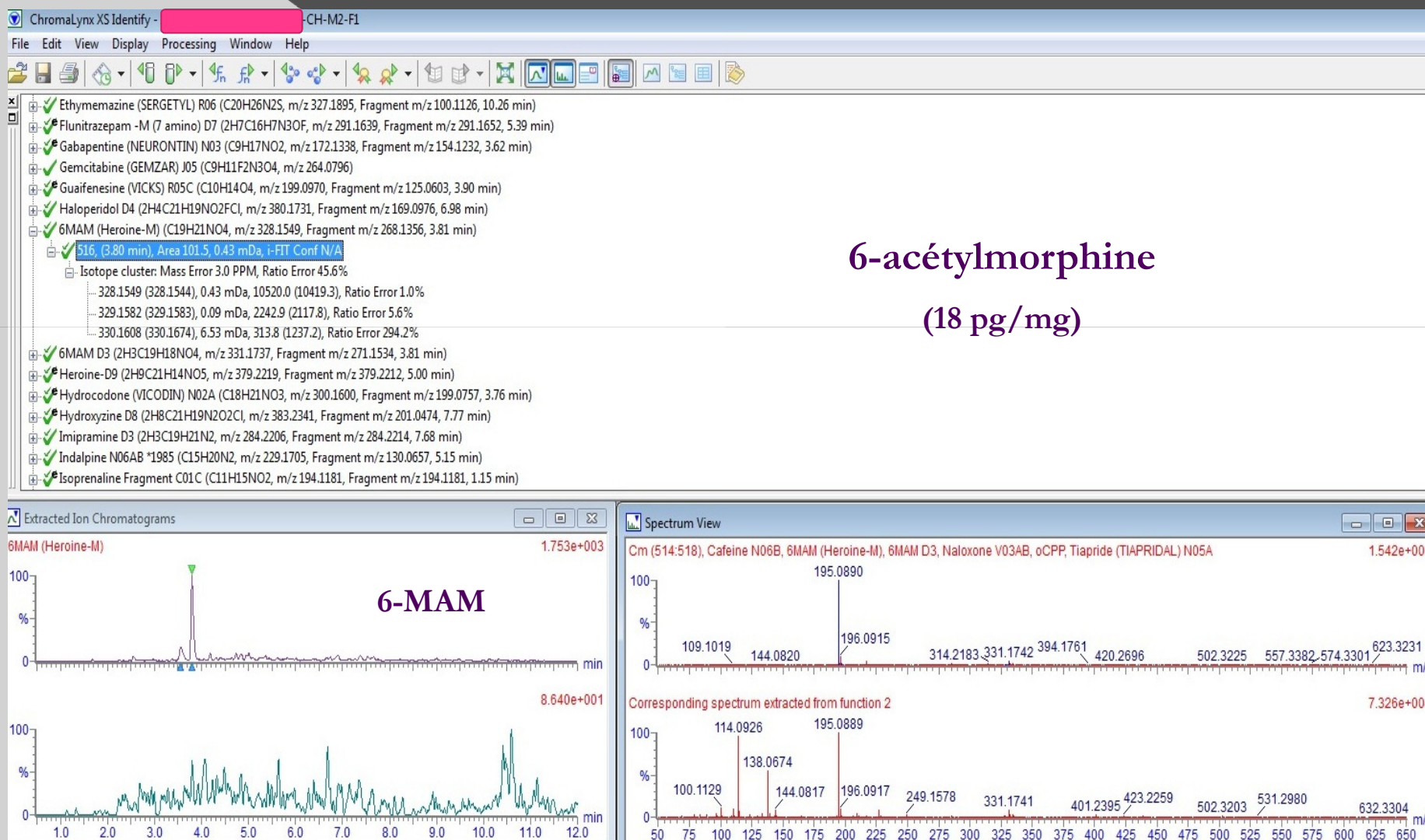
Matrices biologiques complexes

Cheveux

- ✓ ♂ alcoolique (sous traitement), dcd à domicile
- ✓ Examen de corps : syndrome asphyxique ++
- ✓ Analyse toxicologique sang et urines :
 - alcoolémie = 1,36 g/l ; alcoolurie = 2 g/l
 - présence 6-MAM, morphine, alcaloïdes de l'opium (codéine, noscapine, papavérine) et paracétamol
 - ➔ consommation d'héroïne (toxicomanie non connue)
 - morphine = 56 ng/mL ; M3G = 100 ng/mL ; M6G = 16 ng/mL
 - **décès imputable à l'héroïne ?**

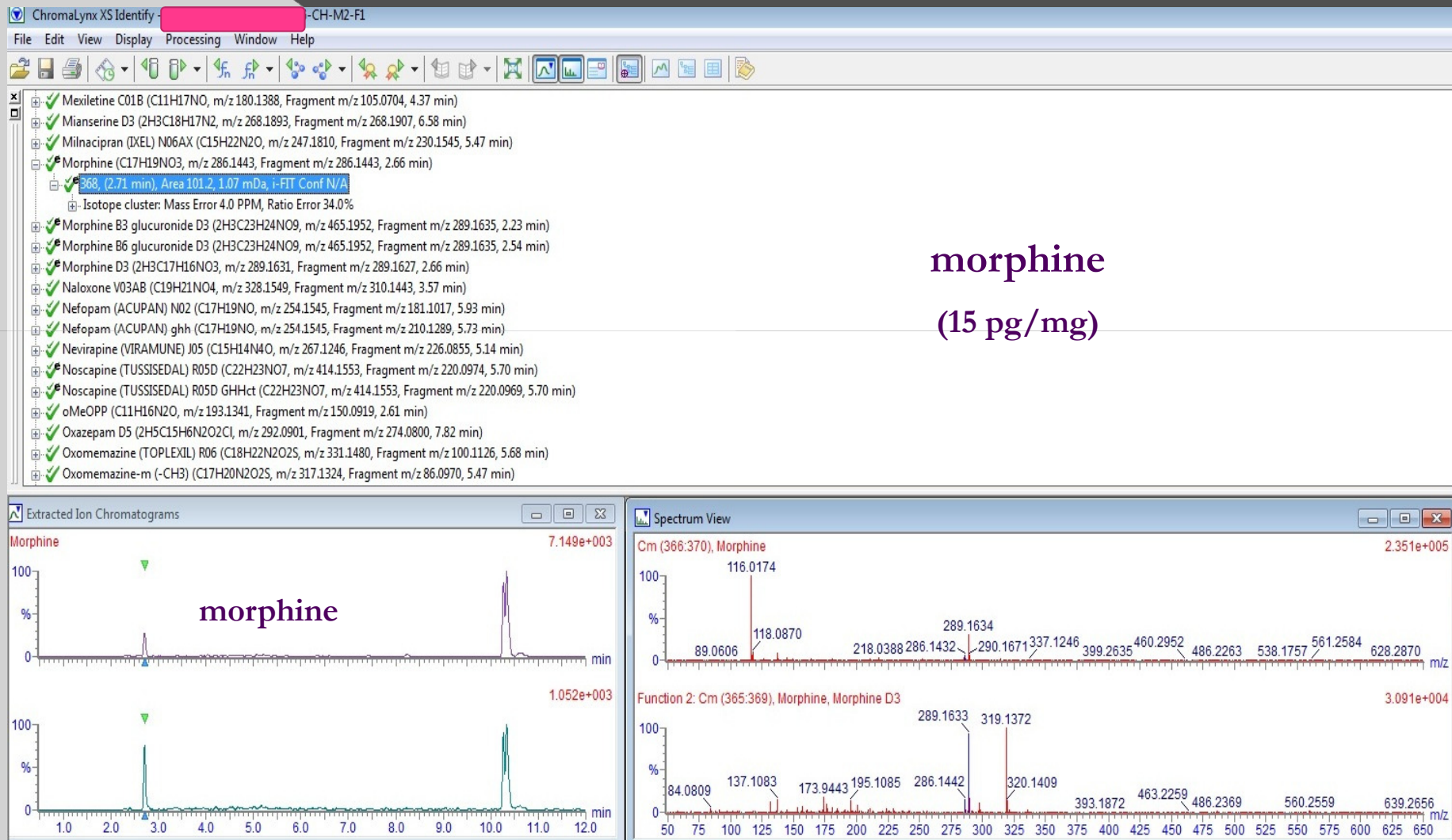
Matrices biologiques complexes

Cheveux



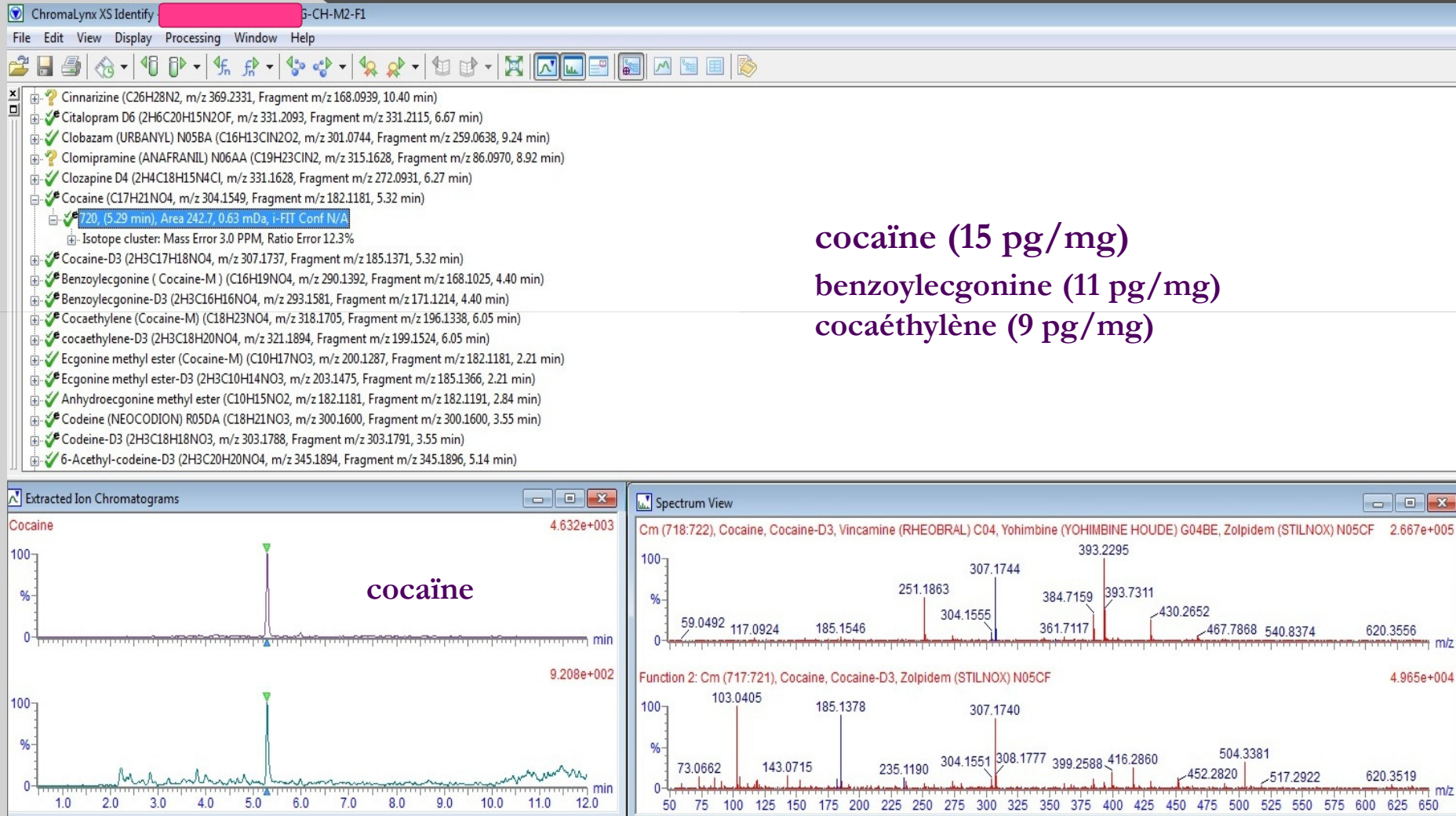
Matrices biologiques complexes

Cheveux



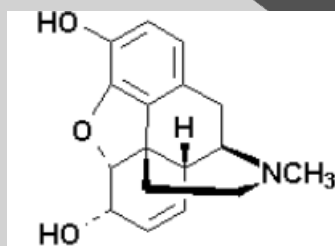
Matrices biologiques complexes

Cheveux



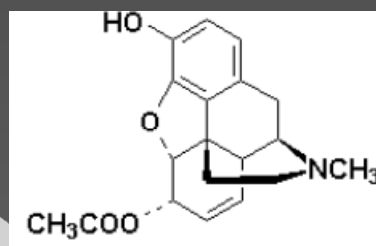
Matières premières stupéfiantes

Pavot (capsules) → Opium → extraction / morphine



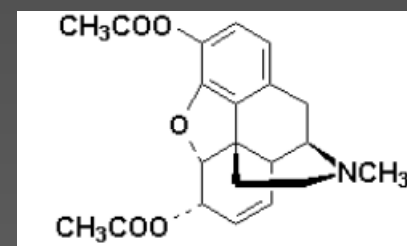
morphine

→
réactif
acétylation



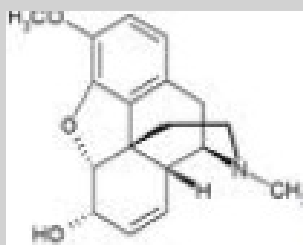
6-monoacétylmorphine

→
réactif
acétylation



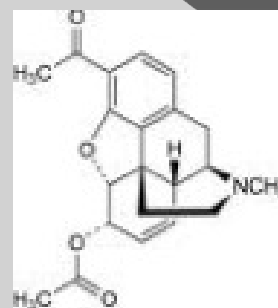
diacétylmorphine

= **héroïne**



codéine

→
réactif
acétylation



6-acétylcodéine



Autres alcaloïdes extraits : noscapine, papavérine

Matières premières stupéfiantes

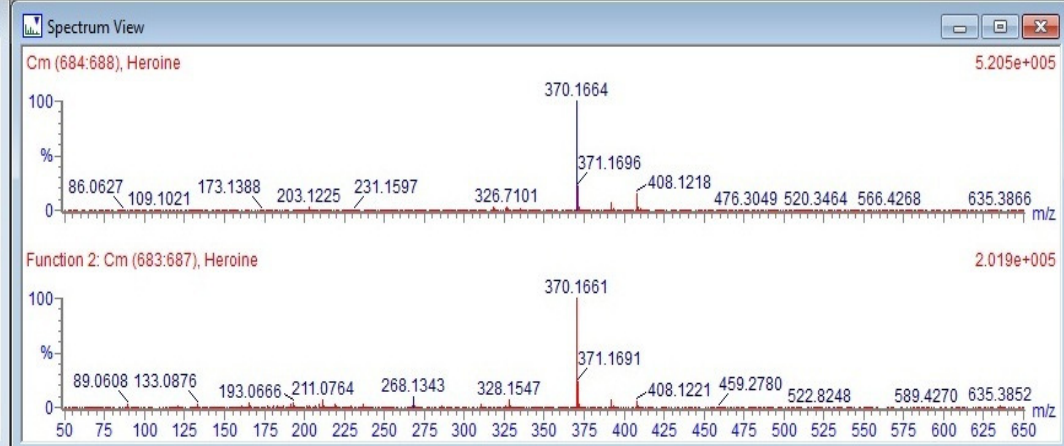
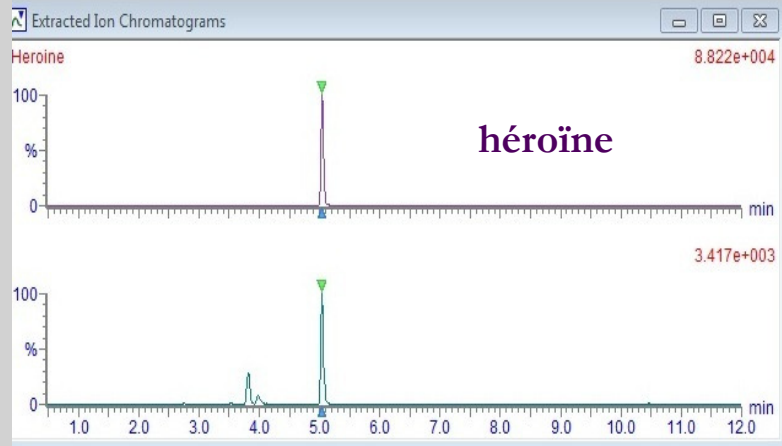
héroïne

Chromalynx XS Identify - 2014-10-22-T1207-SC7-10e

File Edit View Display Processing Window Help

- Codeine-D3 (2H3C18H18NO3, m/z 303.1788, Fragment m/z 303.1791, 3.55 min)
- Codeine-6B-d-glucuronide-D3 (2H3C24H26NO9, m/z 479.2109, Fragment m/z 479.2108, 3.16 min)
- 6-Acetyl-codeine (C20H23NO4, m/z 342.1705, Fragment m/z 225.0915, 5.14 min)
- 6-Acetyl-codeine-D3 (2H3C20H20NO4, m/z 345.1894, Fragment m/z 345.1896, 5.14 min)
- Dihydrocodeine (DICODIN) N02A (C18H23NO3, m/z 302.1756, Fragment m/z 199.0759, 3.65 min)
- Dihydrocodeine-D6 (2H6C18H17NO3, m/z 308.2133, Fragment m/z 248.1369, 3.65 min)
- Héroïne (C21H23NO5, m/z 370.1654, Fragment m/z 268.1338, 5.00 min)**
- 886, (5.04 min), Area 4511.6, 0.93 mDa, i-FIT Conf N/A**
- Isotope cluster: Mass Error 2.0 PPM, Ratio Error 2.2%
- 6MAM (Héroïne-M) (C19H21NO4, m/z 328.1549, Fragment m/z 268.1356, 3.81 min)
- Hydrocodone (VICODIN) N02A (C18H21NO3, m/z 300.1600, Fragment m/z 199.0757, 3.76 min)
- Isoprenaline Fragment C01C (C11H15NO2, m/z 194.1181, Fragment m/z 194.1181, 1.15 min)
- Ketamine D4 (2H4C13H12NOCl, m/z 242.1250, Fragment m/z 224.1149, 4.49 min)
- Nor-ketamine D4 (2H4C12H10NOCl, m/z 228.1093, Fragment m/z 211.0832, 4.36 min)
- MBDB D5 (2H5C12H12NO2, m/z 213.1651, Fragment m/z 136.0504, 4.62 min)
- MDA d5 (2H5C10H8NO2, m/z 185.1338, Fragment m/z 168.1073, 3.90 min)
- MDEA D5 (2H5C12H12NO2, m/z 213.1651, Fragment m/z 163.0760, 4.39 min)
- MDMA D5 (2H5C11H10NO2, m/z 199.1495, Fragment m/z 165.0889, 4.20 min)
- Mephedrone (4-MMC) D3 (2H3C11H12NO, m/z 181.1420, Fragment m/z 148.1077, 4.40 min)

héroïne
6-MAM



Matières premières stupéfiantes

héroïne

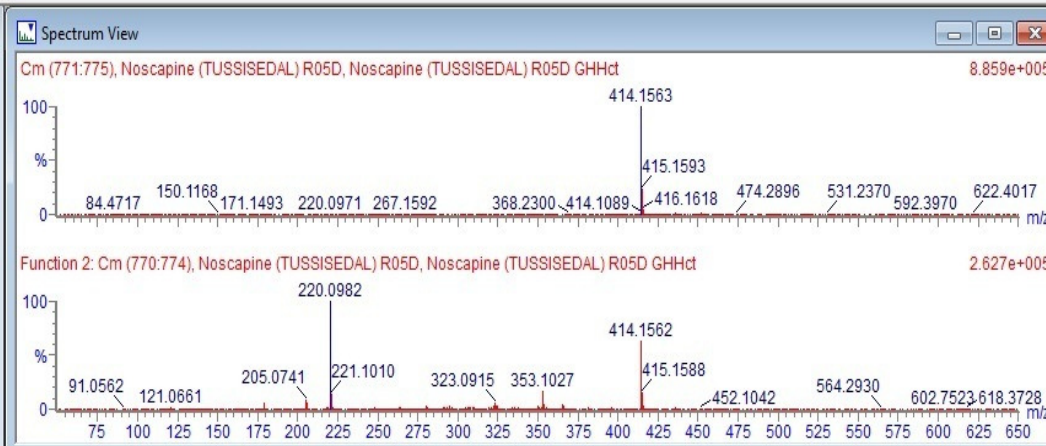
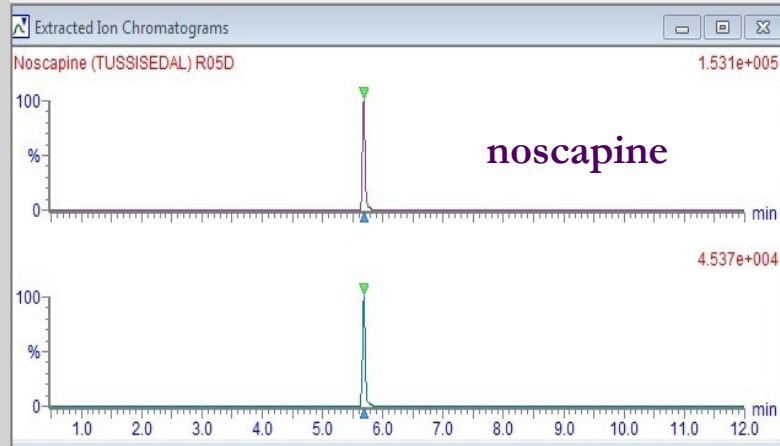
Chromalynx XS Identify - 2014-10-22-T1207-SC7-10e

File Edit View Display Processing Window Help

- ✓ MBDB D5 (2H5C12H12NO2, m/z 213.1651, Fragment m/z 136.0504, 4.62 min)
- ✓ MDA d5 (2H5C10H8NO2, m/z 185.1338, Fragment m/z 168.1073, 3.90 min)
- ✓ MDEA D5 (2H5C12H12NO2, m/z 213.1651, Fragment m/z 163.0760, 4.39 min)
- ✓ MDMA D5 (2H5C11H10NO2, m/z 199.1495, Fragment m/z 165.0889, 4.20 min)
- ✓ Mephedrone (4-MMC) D3 (2H3C11H12NO, m/z 181.1420, Fragment m/z 148.1077, 4.40 min)
- ✓ Mephedrone (4-MMC) D3 (2H3C11H12NO, m/z 181.1420, Fragment m/z 145.0891, 4.40 min)
- ✓ Methamphetamine D5 (2H5C10H10N, m/z 155.1597, Fragment m/z 92.0612, 4.10 min)
- ✓ Morphine (C17H19NO3, m/z 286.1443, Fragment m/z 286.1443, 2.66 min)
- ✓ Morphine B3 glucuronide D3 (2H3C23H24NO9, m/z 465.1952, Fragment m/z 289.1635, 2.23 min)
- ✓ Morphine B6 glucuronide D3 (2H3C23H24NO9, m/z 465.1952, Fragment m/z 289.1635, 2.54 min)
- ✓ Morphine D3 (2H3C17H16NO3, m/z 289.1631, Fragment m/z 289.1627, 2.66 min)
- ✓ Noscapine (TUSSISEDAL) R05D (C22H23NO7, m/z 414.1553, Fragment m/z 220.0974, 5.70 min)
- ✓ 773 (5.68 min), Area 8286.2, 1.06 mDa, I-FT Conf N/A
 - Isotope cluster: Mass Error 2.0 PPM, Ratio Error 2.6%
- ✓ Noscapine (TUSSISEDAL) R05D GHHct (C22H23NO7, m/z 414.1553, Fragment m/z 220.0969, 5.70 min)
- ✓ Papaverine (ACTICARBINE) A03 (C20H21NO4, m/z 340.1549, Fragment m/z 202.0868, 5.56 min)
- ✓ Papaverine (ACTICARBINE) A03 GHHCT (C20H21NO4, m/z 340.1549, Fragment m/z 324.1244, 5.55 min)
- ✓ Paracetamol (DOLIPRANE) N02B (C8H9NO2, m/z 152.0712, Fragment m/z 110.0606, 3.24 min)
- ✓ Phenacetine *1983 coupage drogue (C10H13NO2, m/z 180.1025, Fragment m/z 110.0606, 6.34 min)

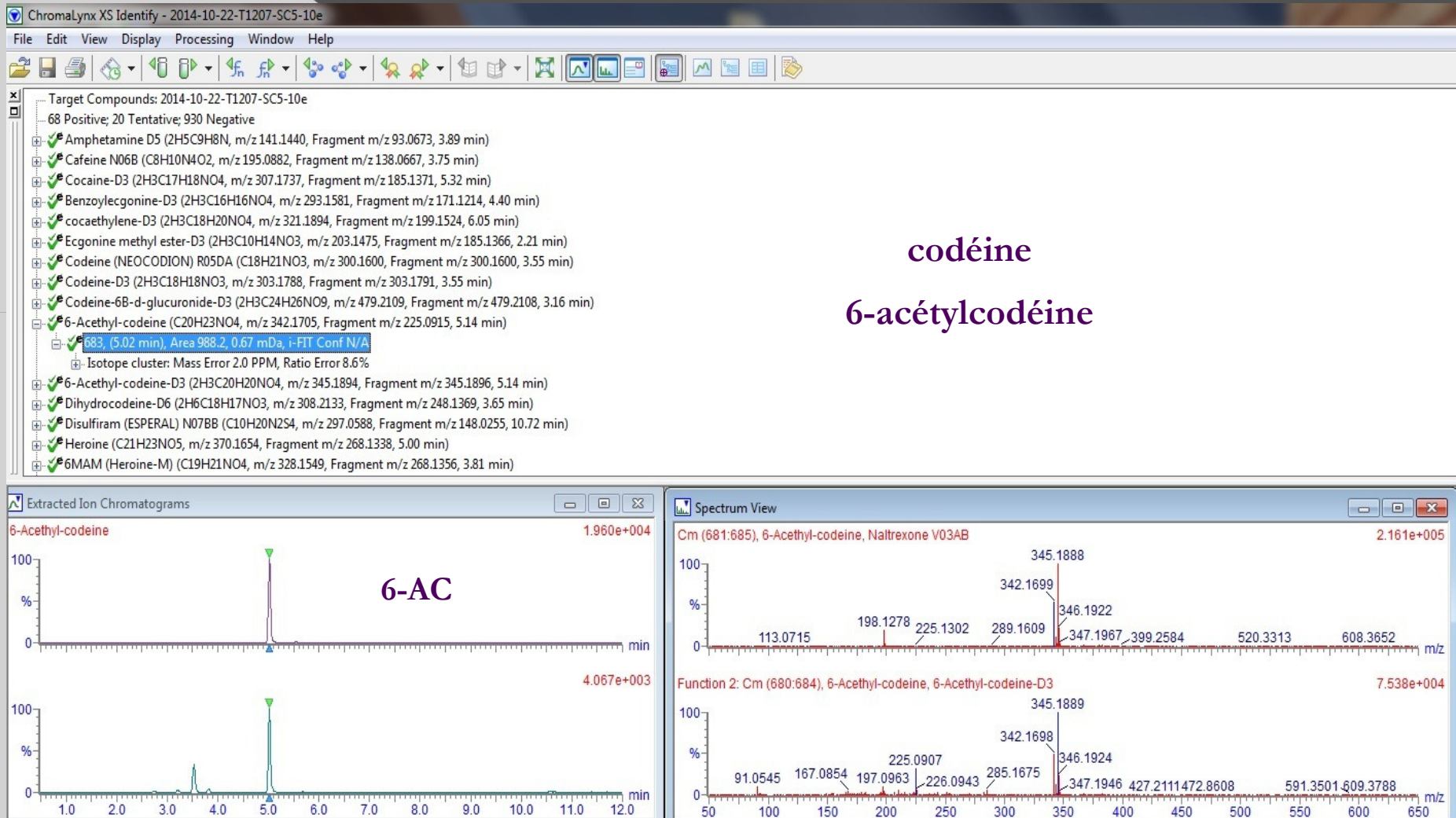
noscapine

papavérine



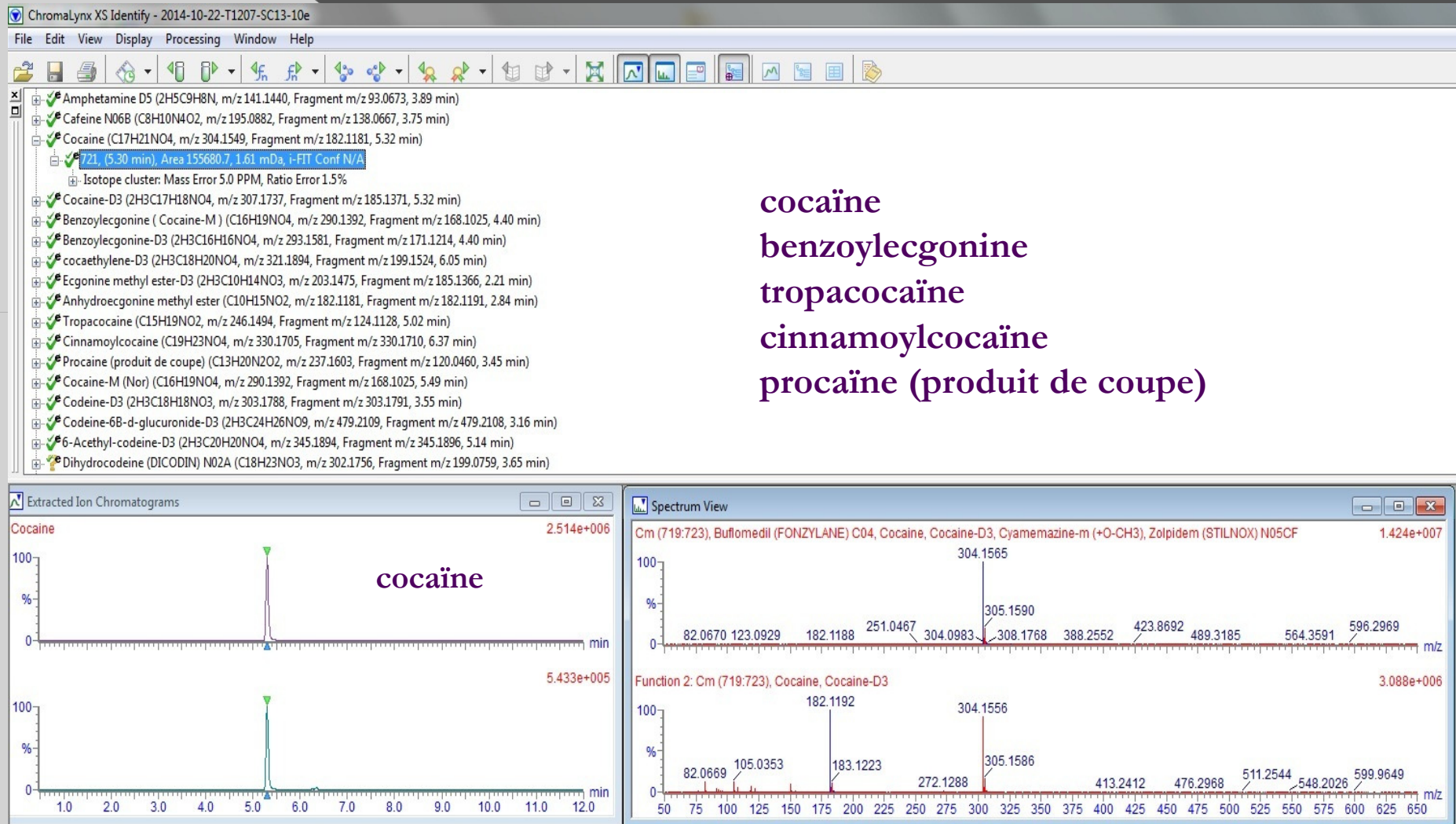
Matières premières stupéfiantes

héroïne



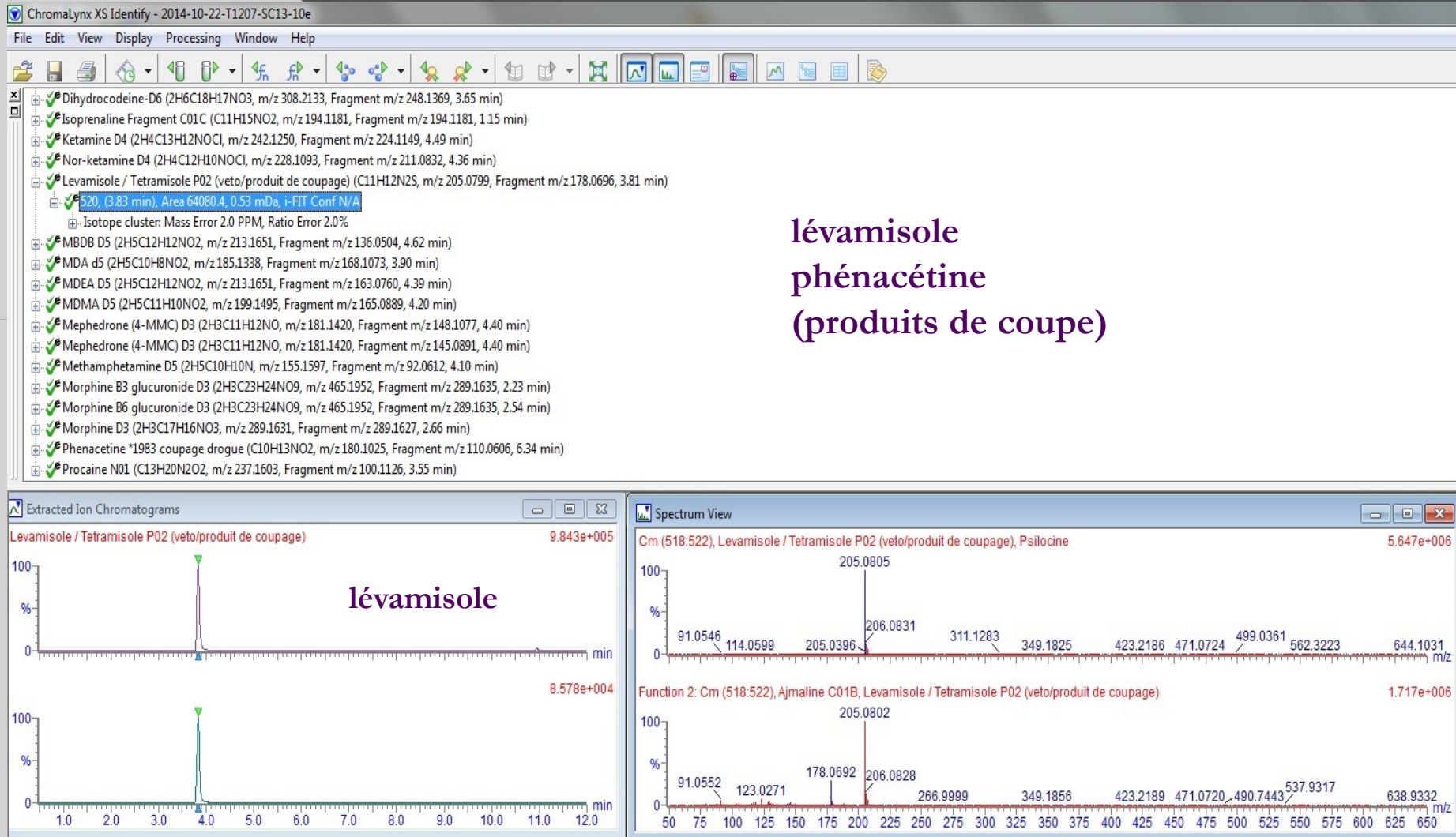
Matières premières stupéfiantes

cocaïne



Matières premières stupéfiantes

cocaïne



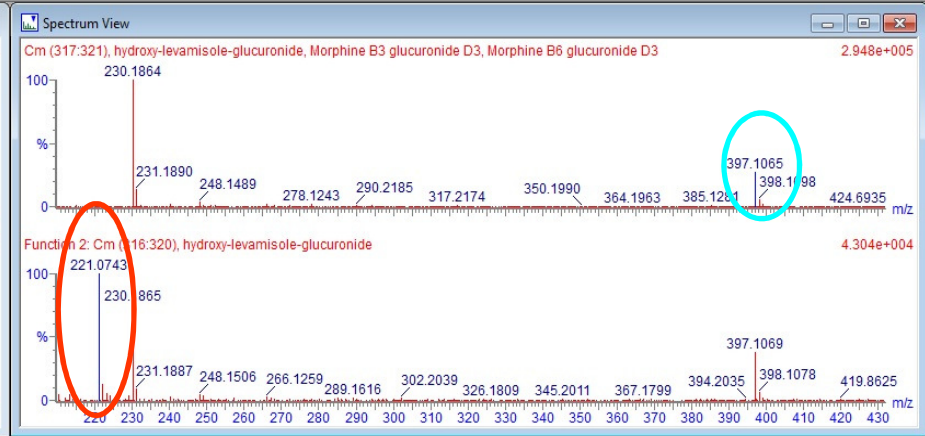
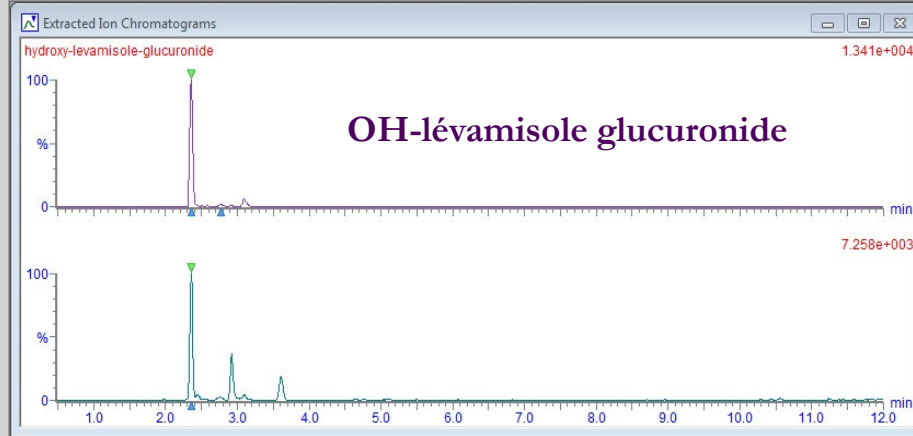
Métabolites des produits de coupe

ChromaLynx XS Identify - URINES-PURE-ML

- ✓ Ketamine-M (Dehydronor) (C12H12ClNO, m/z 222.0686, Fragment m/z 205.0420, 4.07 min)
- ✗ Ketamine-M (Desmethyl) (C12H14ClNO, m/z 224.0842, Fragment m/z 125.0158, 4.38 min)
- ✓ Nor-ketamine D4 (2H4C12H10NOCl, m/z 228.1093, Fragment m/z 211.0832, 4.36 min)
- ✗ Ketobemidon (C15H21NO2, m/z 248.1651, Fragment m/z 190.1232, 2.70 min)
- ✗ Ketoconazole (NIZORAL) J02 (C26H28Cl2N4O4, m/z 531.1566, Fragment m/z 489.1460, 8.39 min)
- ✗ Ketoprofene (PROFENID) M01 (C16H14O3, m/z 255.1021, Fragment m/z 209.0966, 9.49 min)
- ✗ Kresoxim-Methyl Fongicide (C18H19NO4, m/z 314.1392, 11.67 min)
- ✗ Labetalol (TRANDATE) C07 (C19H24N2O3, m/z 329.1865, Fragment m/z 162.0555, 5.66 min)
- ✗ Lamivudine (EPIVIR) J05 (C8H11N3O3S, m/z 230.0599, Fragment m/z 112.0511, 1.02 min)
- ✗ Lamotrigine (LAMICTAL) N03 (C9H7Cl2N5, m/z 256.0157, Fragment m/z 258.0127, 4.89 min)
- ✗ Lenacil Herbicide (C13H18N2O2, m/z 235.1447, Fragment m/z 153.0664, 7.58 min)
- ✗ Lercanidipine (C36H41N3O6, m/z 612.3074, Fragment m/z 280.2072, 10.39 min)
- ✓ Levamisole / Tetramisole P02 (veto/produit de coupage) (C11H12N2S, m/z 205.0799, Fragment m/z 178.0696, 3.81 min)
- ✓ 531, (3.91 min), Area 5861.0, 0.82 mDa, i-FIT Conf N/A
- ✓ hydroxy-levamisole-glucuronide (C17H20N2O7S, m/z 397.1069, Fragment m/z 221.0715, 2.29 min)
- ✓ 319, (2.36 min), Area 620.1, 0.44 mDa, i-FIT Conf 100.0%, (1/9)
- ✓ 375, (2.76 min), Area 16.8, 0.56 mDa, i-FIT Conf 15.7%, (3/9)
- ✗ Levetiracetam (KEPPRA) (C8H14N2O2, m/z 171.1134, Fragment m/z 126.0925, 3.50 min)
- ✗ Levomepromazine / Methotrimeprazine (NOZINAN) N05A (C19H24N2OS, m/z 329.1688, Fragment m/z 100.1126, 8.08 min)
- ✓ Lidocaine (XYLOCAINE) N01 (C14H22N2O, m/z 235.1810, Fragment m/z 86.0970, 4.46 min)
- ✗ Lidocaine-m (MEGX) (C12H18N2O, m/z 207.1497, Fragment m/z 58.0657, 3.03 min)
- ✗ Lisinopril (ZESTRIL) C09A (C21H31N3O5, m/z 406.2342, Fragment m/z 84.0813, 3.82 min)
- ✗ Lofepiramine N06AA (C26H27ClN2O, m/z 419.1890, Fragment m/z 84.0813, 11.17 min)
- ✗ Loflazepate (VICTAN) N05BA (C18H14ClFN2O3, m/z 361.0755, Fragment m/z 259.0438, 10.25 min)
- ✗ Loperamide (MODIUM) A07 (C29H33ClN2O2, m/z 477.2309, Fragment m/z 266.1545, 9.47 min)
- ✗ Lopinavir (KALETRA) J05 (C37H48N4O5, m/z 629.3703, Fragment m/z 183.1134, 11.60 min)
- ✗ Loprazolam (HAVLANE) N05CD (C23H21ClN6O3, m/z 465.1442, Fragment m/z 111.0922, 6.59 min)
- ✗ Loratidine (CLARYTINE) R06 (C22H23ClN2O2, m/z 383.1526, Fragment m/z 337.1108, 10.42 min)
- ✗ Lorazepam (TEMESTA) N05BA (C15H10Cl2N2O2, m/z 321.0198, Fragment m/z 275.0143, 8.09 min)

lévamisole (produit de coupe)

OH-lévamisole glucuronide (métabolite)



Spectrométrie de Masse Haute Résolution UHPLC-Q-Orbitrap

UHPLC-HR/MS

(chromatographie liquide -
spectrométrie en masse exacte)

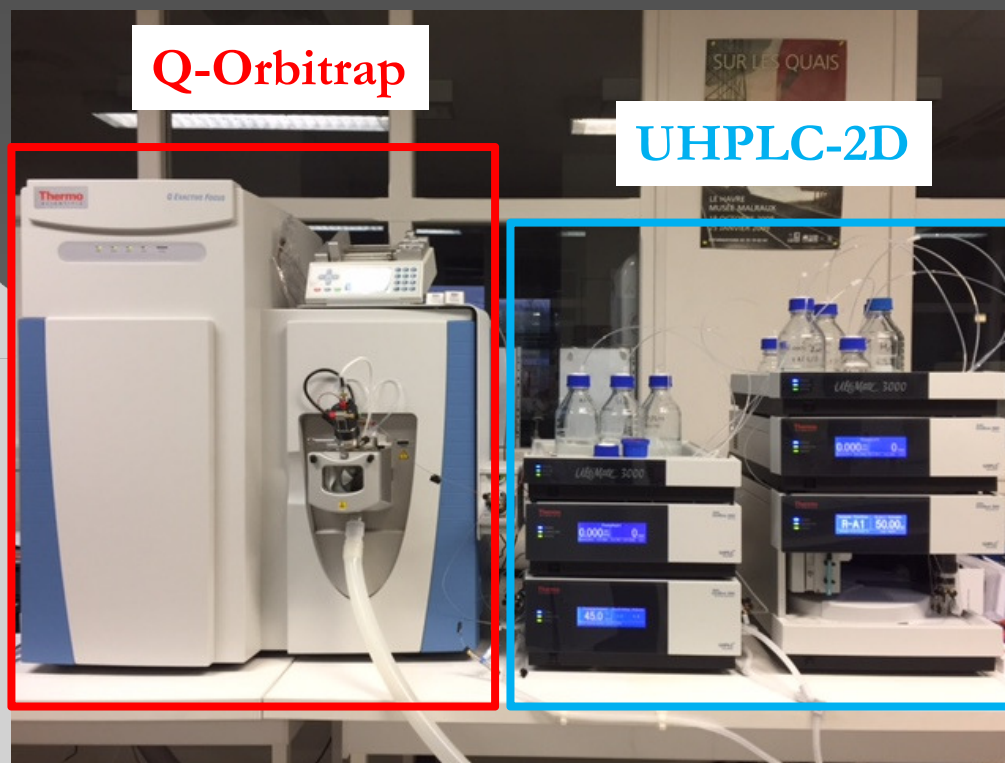
Recherche et dosage des
stupéfiants, médicaments,
autres toxiques (toutes matrices)

Analyses capillaires

Analyses de produits de

Saisies

Soumission chimique



Q-Orbitrap

UHPLC-2D

UHPLC Ultimate 3000 RSLC
Q-Exactive Focus ThermoFischer®

UHPLC-TSQ

UHPLC-MS/MS

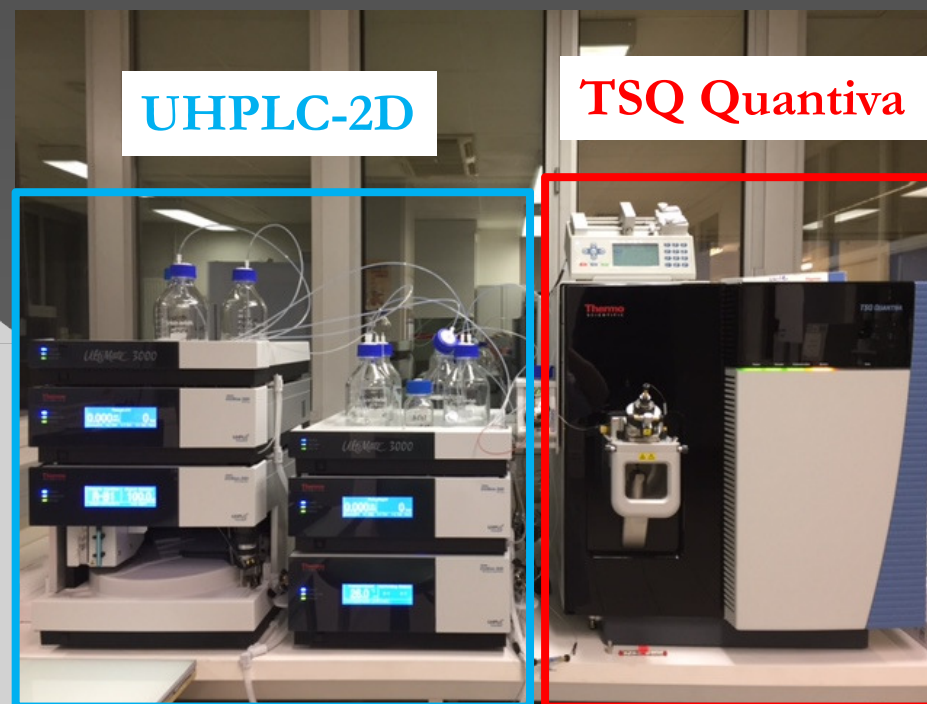
(chromatographie liquide -
spectrométrie de masse en tandem)

Dosage des stupéfiants*,
médicaments, autres toxiques

*Salive Décret n°2016-1152 du 24/08/2016 :
confirmation des stupéfiants dans la salive
dans le cadre de la sécurité routière.

Analyses capillaires

- cannabis (THC-COOH)
- GHB
- Soumission chimique



UHPLC Ultimate 3000 RSLC
TSQ QUANTIVA ThermoFischer®

The background features a diagonal split from the top-left to the bottom-right. The upper-left portion is light gray, and the lower-right portion is dark gray. A small pink triangle is located in the bottom-right corner.

Expertise Toxicologique
Judiciaire :
Soumission Chimique

DEFINITION

Administration de **substances psychoactives (SPA)** à l'insu de la victime à des fins criminelles (viols, actes de pédophilie) ou délictuelles (violences volontaires, vol...)

[circulaire DGS/DHOS n°2002/626]

QUAND Y PENSER ?

Difficultés ++

- Victime agressée « se réveille »
 - ✓ Confuse,
 - ✓ Dans un lieu souvent inconnu,
 - ✓ Parfois sans ses effets personnels
- Retour progressif et fragmenté de la mémoire des faits

QUAND Y PENSER ?

- Amnésie antérograde dans 1 cas sur 2 - totale ou partielle (flashes)
- Admission aux urgences tardive
 - ✓ Agitation psychomotrice liée au stress
 - ✓ Inhibition liée à l'angoisse

QUAND Y PENSER ?

Devant tout individu (le + souvent ♀)

- Présentant
 - ✓ Soit, des **signes cliniques d'agression physique**
 - ✓ Soit, des **troubles neuropsychiques** (troubles cognitifs, du comportement, de la vigilance...)
- Alléguant une agression sous l'effet d'une substance ingérée à son insu

QUAND Y PENSER ?

Deux Tableaux Cliniques

- **Victimes « Endormies »**

- ➡ sédation, troubles de la conscience

- **Victimes « Actives »**

- ➡ conscientes

- ➡ actes commis contre leur volonté, à leur insu, sous le contrôle de l'agresseur

Les Substances de la
soumission chimique :
Aspects pharmacologiques

Les substances de la SC

- Substances et classes médicamenteuses susceptibles d'être utilisées

⇒ nombreuses - variées

- Effets recherchés et leur combinaison obtenus par divers modes d'action neuropharmacologiques

La substance « idéale » pour l'agresseur

- Effets nécessaires à l'obtention d'un état « favorable » chez la victime
- Propriétés propices
 - A la réalisation pratique du délit
 - A l'impunité de l'agresseur

La substance « idéale » pour l'agresseur

1- Effets recherchés

Sédation- Hypnose

Perturbe

- réveil
- attention
- réponse/agression

Amnésie

Témoignage
altéré/Culpabilité

- Retarde
- Dépôt de plainte
 - Prélèvements

Hallucinations

- Perte/repères
spatio-temporels

- Témoignage
altéré (heure, lieu...)
- Modifications
affectives

Désinhibition

- Inhibition
- émotionnelle
 - fantasmatique
 - motrice
 - censure (sexuelle)

Situations
intolérables
acceptées

La substance « idéale » pour l'agresseur

2- Action rapide et brève

- T_{\max} court (< 20 min)
 - ➡ Délai entre administration dissimulée et délit le plus court possible
- Action brève →
 - Ne pas éveiller les doutes de SC
 - Absence de qq heures plus facilement « admise »
- Métabolisme et Elimination rapides

La substance « idéale » pour l'agresseur

2- Action rapide et brève : ex. du GHB

- Absorption et effet très rapide : 15 à 30 min
- Concentration maximale en 20 à 45 min
- $T_{1/2} = 30$ min à 1h
- Elimination sous forme de
 - CO_2 (air expiré)
 - inchangé (urine ; < 5% dose ingérée)

La substance « idéale » pour l'agresseur

3- Symptômes peu spécifiques

- Eviter l'identification de la prise par la victime
ex. du GHB : effets \approx alcool
(euphorie, relaxation voire somnolence)
- Effet toxique marqué \longrightarrow erreur de diagnostic
 \downarrow
retard de prise en charge
et du dépôt de plainte

La substance « idéale » pour l'agresseur

4- Facilité d'obtention

- Substances en vente libre (alcool)
- Substances médicamenteuses largement prescrites
(Benzodiazépines)
- Internet +++
 - Achat à l'étranger
 - Techniques de préparation

La substance « idéale » pour l'agresseur

5- Administration directe

- Voie orale +++
- **Boissons alcoolisées** (potentialisation - exacerbation des effets) ou **non** (jus de fruit, café)
- **Nourriture - Comprimés**



Produits insipides - inodores - incolores

- Faible dose
- **Forme galénique liquide** (solutions buvables ++)

La substance « idéale » pour l'agresseur

6- Détection analytique difficile

Substance
active à
faible dose

$\frac{1}{2}$ vie courte

Instabilité
in vitro

Substances
endogènes
(ex. GHB)

Fenêtre de
détection
étroite

Risque de
faux négatif
(pvt tardif)

- Dégradation

- Synthèse

(in vitro, postmortem)

Pharmacologie des substances de la SC

1- Le système GABAergique

- GABA = principal NT inhibiteur (40% synapses)
- Agonistes du GABA
 - Sédation - hypnose ou effet anxiolytique
 - Propriétés amnésiantes
- ↔ BZD et apparentés (zolpidem - zopiclone),
barbituriques, méprobamate, éthanol, hydrate de
choral, GHB (action sur les récepteurs GABA_A?)

Pharmacologie des substances de la SC

2- Le système Histaminique

- Rôle dans l'éveil et la vigilance
- Antagonistes des récepteurs centraux (H1+++)
 - Sédation - somnolence
 - Etourdissement - ralentissement des réflexes
- ↔ Antihistaminiques-H1 : alimémazine, prométhazine, hydroxyzine

Pharmacologie des substances de la SC

3- Le système Dopaminergique

- Rôle dans la **vigilance - Contrôle de la pensée** (D3-D4)
et ↘ **besoin de sommeil**
- **Antagonistes dopaminergiques centraux**
 - **Sédation psychomotrice - somnolence -
indifférence**

 **Neuroleptiques**

Pharmacologie des substances de la SC

3- Le système Dopaminergique

- Systèmes catécholaminergiques centraux (récepteurs) et effets hallucinogènes

⇒ Activation des récepteurs D1 et D2



Apparition de délire et hallucinations

↔ Ecstasy (MDA, MDMA, MDEA), mescaline, GHB

Pharmacologie des substances de la SC

3- Le système Dopaminergique

- **Amphétamines dopaminergiques** (Fam. amphétamine)
 - ⇒ **Action noradrénergique indirecte** → Effet désinhibiteur
- **Mode d'action « perturbateur » du cannabis**
 - ⇒ **Action dopaminergique indirecte (CB1 et CB2)**
 - Euphorie - désinhibition
 - Somnolence - tbs de la mémoire (court terme)

Pharmacologie des substances de la SC

4- Le système Sérotoninergique

- Régulation du sommeil - humeur (action antidépressive) -
appétit (effet anorexigène)
- Hyperstimulation des récepteurs 5-HT-2 et 5-HT-1_A
 - ⇒ favorise l'apparition des hallucinations
 - ↔ Ecstasy (MDA, MDMA, MDEA) (effet modérés)
- Mécanisme sérotoninergique ⇒ Désinhibition
(≈ hallucinations)

Pharmacologie des substances de la SC

5- Les récepteurs aux opiacés

- Récepteurs :
 - μ → analgésie - intégration sensori-motrice
 - κ → analgésie - équilibre hydrique
- **Opiacés**
 - **Propriétés sédatives** (dépression du SNC ; R. Kappa et μ)
 - Effets potentiels sur le plan **psychoaffectif** (R. Kappa)
 - euphorie, voire dysphorie (mal-être)
 - angoisse
 - hallucinations

Pharmacologie des substances de la SC

5- Les récepteurs aux opiacés

- Kétamine et Phencyclidine (PCP) (Anesthésiques)
 - Propriétés hypnotiques par activation des récepteurs μ et κ
 - Effets hallucinogènes \rightarrow récepteurs κ
 - ➔ type dissociatif (déconnexion esprit/corps)

Pharmacologie des substances de la SC

6- Les substances parasympholytiques

- Action stimulante (dose élevée)

⇒ Hallucinations - Délire associés à

- des troubles de la démarche - parole - vue
- des mouvements incessants - vertiges
- une incapacité de résistance physique
- une amnésie

↔ **Atropine - Scopolamine** (alcaloïdes anticholinergique)

Pharmacologie des substances de la SC

7- Substances Amnésiantes

- Hypnotiques (BZD, Kétamine, GHB...)

⇒ Action négative sur les capacités de mémorisation



Amnésie **ANTEROGRADE**



- La mémoire à court terme fonctionne

↔ la victime s'adapte à la situation (répond - agit...)

- Mais pas de mémorisation à long terme

↔ aucun souvenir de cette activité automatique

Amnésie antérograde : témoignage

Lorsque les effets de la gélule ont commencé, j'ai senti brutalement que je n'étais plus tout à fait maître de moi-même dans le sens où je restais consciente mais je me rendais compte que je n'avais plus de réflexe. J'étais comme déconnectée, complètement ailleurs. Cet état n'a duré que qqs sec., j'ai vacillé et ensuite c'est le trou noir, je n'ai aucun souvenir, ni en image, ni en parole. A mon réveil, je ne sentais plus mon corps, seul mon cerveau fonctionnait. J'étais incapable de bouger

Pharmacologie des substances de la SC

7- Substances Amnésiantes

- **Acétylcholine** : - principal NT du cortex cérébral
- contrôle l'étage sup. de la pensée

⇒ Rôle des syst. neuronaux cholinergiques dans la maturation des souvenirs

⇒ Propriétés amnésiantes des anticholinergiques (PCP, kétamine)

Pharmacologie des substances de la SC

7- Substances Amnésiantes

- **Glutamate** :
 - NT excitateur
 - Récepteurs NMDA et non NMDA
 - **Mémorisation**
 - Potentialisation à long terme
- ⇒ **Propriétés amnésiantes des antagonistes NMDA (PCP, Kétamine, GHB)**
- **GABA** : Agonistes $GABA_A$ → amnésie (BZD, éthanol)

	<u>Effets recherchés</u>				<u>Aspects « pratiques »</u>				
	Sédation	Hallucination	Amnésie	Désinhibition	Action rapide	Action brève	Symptômes non spécifiques	Obtention ++	Administration discrète
Amphétamines	-	+	-	+++	++	++	-	+	+
Anticholinergiques	+	+++	++	-	+	+	-	+++	++
Anti-H1	++	+	+	-	+	-	++	++	++
Benzodiazépines	++	+	+++	+++	++	(1)	+++	++	++
Cannabinoïdes	++	++	+	++	++	+	+	++	+
Ethanol	+	+	++	++	VI	VI	++	+++	+
GHB	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Kétamine	++	+++	++	+	+++	+++	++	+	+++
LSD	+	+++	+	++	++	-	++	+	+++
Méprobamate	+++	-	-	-	++	+	+++	++	++
Neuroleptiques	++ (1)	+	-	++ (1)	-	-	+	++	++
Opiacés	++	+	-	-	+++ (2)	++ (2)	-	+	++
PCP	-	++	++	++	+++	+	+	+	++
Hydrate de chloral	+++	-	-	-	++	+	++	- (3)	++

Prise en charge Biologique et Toxicologique

Analyses toxicologiques = éléments de preuve

- SI :
- réalisées après consentement de la victime
 - réalisées sur la base d'une réquisition judiciaire
 - respect des conditions légales
 - des prélèvements biologiques
 - d'apposition des scellés
 - de conservation des échantillons prélevés

Prise en charge Biologique et Toxicologique

- Précocité des prélèvements
 - Avant toute administration thérapeutique de sédatifs, hypnotiques, anxiolytiques
 - Demi-vie courte - instabilité - production post-mortem des produits susceptibles d'être utilisés

Prise en charge Biologique et Toxicologique

- **Prélèvements conservatoires**

- ↔ Prélèvements réalisés en DOUBLE**

- 1 moitié à visée diagnostique
immédiate

- 1 moitié à visée judiciaire

Prise en charge Biologique et Toxicologique

- Fiche de liaison entre le clinicien et le biologiste
 - Accompagne les prélèvements
 - Précise :
 - Anamnèse du cas
 - Moment des prélèvements
 - Traitement habituel
 - Heure supposé des faits
 - Éléments cliniques évocateurs
 - Consommation de SPA depuis les faits

Prise en charge Biologique et Toxicologique

- **Les Prélèvements**

- **Sang**

- 3 prélèvements (7 mL) sur EDTA
- 2 prélèvements (5 mL) sur NaF (alcoolémie)

- **Urine**

- 1 miction \geq 30 mL
- 2 flacons sans antiseptique, ni conservateur
(ECBU)

Prise en charge Biologique et Toxicologique

- **Les Prélèvements**

- **Cheveux**

- 4 mèches

- Orientation racine-pointe

- Coupés au ras du cuir chevelu en occipital

- Diamètre \approx 5 mm

Prise en charge Biologique et Toxicologique

- Les Prélèvements

- **Cheveux**

- Analyse réalisée en fonction de l'anamnèse
 - Concertation clinicien-toxicologue
 - Prélèvement impératif 3 à 5 sem. après les faits



Suivre par segmentation les variations de concentrations des produits

Prise en charge Biologique et Toxicologique

- Les Prélèvements
 - **Boisson(s)** et/ou **nourriture** susceptibles de contenir ou avoir contenu le ou les produit(s) suspect(s)
 - **Récipient(s)**

Prise en charge Biologique et Toxicologique

- Conservation des prélèvements
 - **Sang et Urine** : - 20°C, à l'abri de la lumière
 - **Cheveux** : θ ambiante, à l'abri de l'humidité
 - Si dépôt de plainte, conservation jusqu'à autorisation de destruction par l'autorité requérante (sinon 12 mois)

Prise en charge Biologique et Toxicologique

- **Analyses toxicologiques**

- Analyse à effectuer **sans délai** (sinon congeler les prélèvements)
- Molécules à rechercher et doser prioritairement

- Alcool éthylique

- Amphétamines

- Cannabinoïdes

- GHB

- BZD et apparentés

- Autres stupéfiants

- Hypnotiques

- Atropine, scopolamine

Soumission chimique :
Analyses Toxicologiques

Analyses toxicologiques

Prise en charge analytique = complexe

- Substances : nature - mode d'action très variés
 - Actives à faible concentration
 - ⇒ méthodes analytiques spécifiques et sensibles
 - Problème d'interprétation
 - ✓ vitesse d'élimination rapide
 - ✓ instabilité des prélèvements
- ↔ Consensus de la SFTA

Prélèvements Toxicologiques

Heure et date des faits

Heure et date des prélèvements

URINE

Sang

Cheveux

Prélèvements Toxicologiques

- **URINE**

- Milieu de choix
- Xénobiotiques et métabolites détectables \approx
48h (jusqu'à plusieurs jours)
- Concentrations élevées ($>$ sang)
- Prélèvement non invasif

Prélèvements Toxicologiques

- **SANG**

- Intérêt analytique et médico-légal (délai < 24h)
- Recherche spécifique et dosage des substances

identifiées dans les urines

⇒ Evaluer les concentrations lors de l'agression

(Paramètres pharmaco-toxicocinétiques)

Prélèvements Toxicologiques

- **CHEVEUX**

- Kératine protège les xénobiotiques de toute dégradation (chimique - physique - enzymatique ...)

- Différencier une expo. unique d'un usage chronique

- Mise en évidence de l'agent de SC si prélèvements sang - urine tardifs

(Fenêtre de détection de plusieurs semaines)

Prélèvements Toxicologiques

- **CHEVEUX**

- Vitesse de pousse ≈ 1 cm/mois

- ➡ datation de la prise par segmentation

- Analyse avant et après les faits

- ➡ matérialiser l'abstinence de la victime à l'agent de SC

- ↔ Prélèvement effectués 3-5 sem. après les faits

Analyses Toxicologiques

- Effectuées le + rapidement possible
- Dépistage immuno-chimique à proscrire (faux négatifs)
- Utilisation de techniques séparatives chromatographiques et de détections spécifiques et sensibles

Analyses Toxicologiques

- **Sang et Urine**

- ✓ GC - détection à ionisation de flamme (FID)

 - éthanol

- ✓ GC-MS avec introduction par espace de tête (HS)

 - substances volatiles (hydrate de chloral)

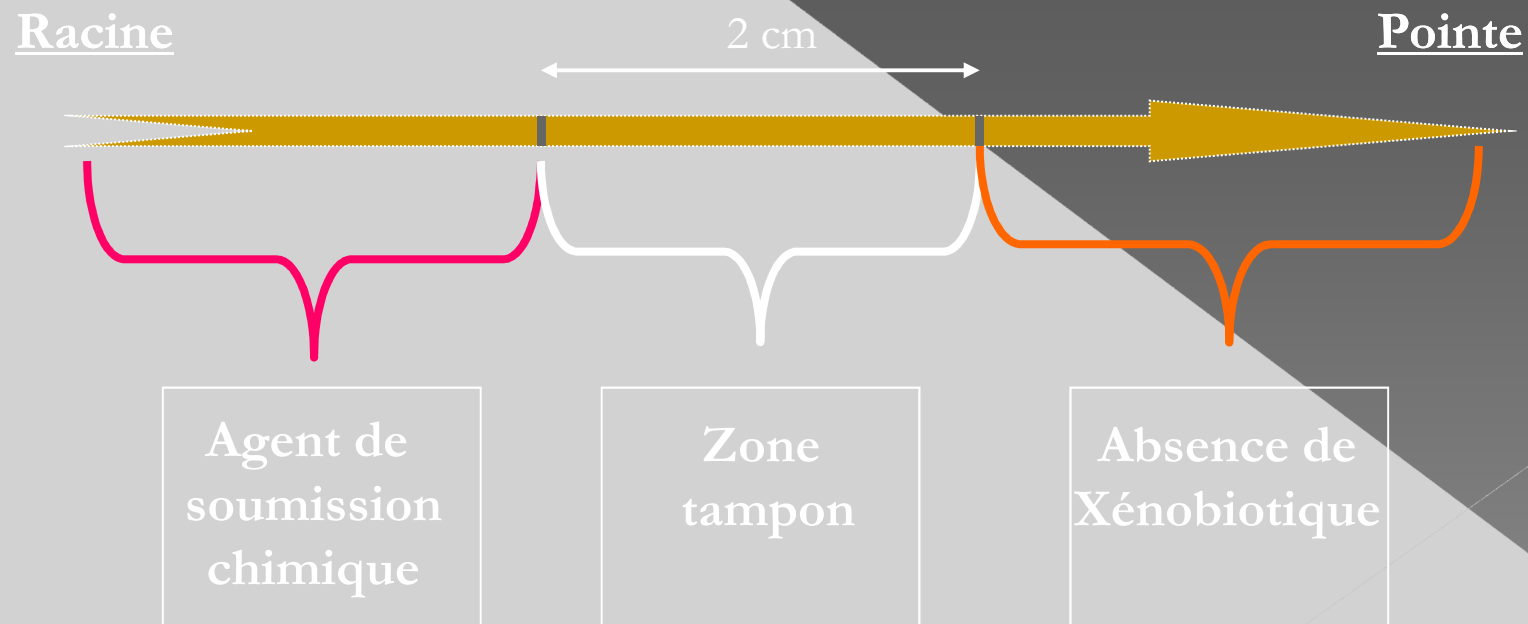
- ✓ GC-MS , LC-MS/MS, UPLC-TOF

 - stupéfiants, kétamine, ecstasy, GHB, neuroleptiques, anti-H1

Analyses Toxicologiques

- **Cheveux**

➡ Mèche prélevée 3 à 5 sem. après les faits et sectionnée en 3 segments



Analyses Toxicologiques

- **Cheveux**

A rechercher

- Mèche 1 : screening / psychotropes, stupéfiants
(LC-MS-MS)
- Mèche 2 : cannabis (GC-MS-MS)
- Mèche 3 : GHB par section de 3 mm
(GC-MS-MS)

Difficultés de la prise en charge analytique

- Demande d'analyse

ABSENCE

- ✓ Notification du contexte
- ✓ Identification du clinicien
- ✓ Contact avec le clinicien pour concertation
avec le biologiste

Difficultés de la prise en charge analytique

- Demande d'analyse

ABSENCE

- ✓ Notification date - heure des faits/prélèvements
- ✓ Transmission des données de l'examen médical
- ✓ Précision d'éventuelles notions de prise médicamenteuse ou de stupéfiants avant ou au décours des faits

Difficultés de la prise en charge analytique

- Demande d'analyse

↔ Risque :

- Stratégies analytiques erronées

- Réalisation d'analyses non pertinentes

- Conclusion erronée et/ou analyses non poursuivies

Difficultés de la prise en charge analytique

- Prélèvements
 - Mal conservés (non congelés)
 - dégradation *in vitro*
 - Non effectués en double
 - problème si contre-expertise

Difficultés de la prise en charge analytique

- Prélèvements

- Absents

- Urine : problème si prélèvement tardif

- Cheveux : pas de possibilité d'investigation si prélèvement sang-urine tardifs

- Quantité insuffisante ou non conformes

- Intérêt de la réalisation des prélèvements (cheveux ++++) par le biologiste

Soumission chimique :
Cas Cliniques

Cas n°1

- Jeune ♀ violée porte plainte 24 h après les faits
- Prélèvements réalisés : **sang et urine** transmis immédiatement au laboratoire (congelés jusqu'à l'analyse)
- Questionnaire : - conso. de raviolis (goût suspect)
→ endormissement
- Traitement par Subutex[®] (buprénorphine)
- Pas de conso. d'autres xénobiotiques entre les faits et les prélèvements

Cas n°1

- Analyses → **Urine**
 - buprénorphine et métabolite (norbuprénorphine)
 - **bromazepam** (Lexomil[®])
(administré à son insu)
 - THC-COOH
(conso. non signalée ?)

Cas n°2

- 3 jeunes ♂ (30 ans) abordés par 1 inconnu dans un bar
 - conso. d'un verre d'alcool → amnésie
 - reprise de conscience après qqs h → vols (CB, montre,...)
- Analyses
 - Sang et urine : **7-amino-flunitrazepam**
(métabolite actif du Rohypnol®)
 - Cheveux (analyse segmentaire) : présence de **7-amino-flunitrazepam** sur 1 période d'une semaine comprenant la date des faits

Cas n°3

- ♀ (28 ans) rencontre ♂ (41 ans) dans un club de sport
- Après conso. d'un cocktail,
 - Souvenirs confus, par bribes
 - Semble avoir eu 1 relation sexuelle non consentie à laquelle elle n'a pu s'opposer (état de faiblesse ++)
 - Porte plainte pour viol le lendemain

Cas n°3

- Analyses

- **Urine** : - immuno-analyse négative (hôpital)

- expertise : **zopiclone** (Imovane®) → 0,67 µg/mL

- **Sang** : absence de **zopiclone** (1/2 vie très courte)

- **Cheveux** : 13 pg/ng dans le segment correspondant à la période des faits

- (absence de zopiclone avant et après les faits)

Cas n°4

- Jeune ♀ violée consulte aux UMJ
 - 1/4 d'heure après conso. d'1 café
 - ➡ Frissons, malaise, vertiges, alternances hypo-
hyperthermie, vision de flashes colorés
 - Violences sexuelles, physiques (cheveux arrachés),
morales
 - Souvenirs partiels des faits (Etat de confusion -
Incapacité de résister à ces agresseurs)

Cas n°4

- Analyses

- Immuno-analyse négative dans les urines

- Expertise :

- Sang : **LSD** (0,45 ng/mL)

- Urine : **LSD** (0,12 ng/mL)

- Phanères : négatif

- Tasse : **LSD** - caféine - acide chlorogénique

Cas n°5

- Jeune ♀ noire (OPJ) se fait offrir 1 coupe de champagne par 1 collègue (22h)
 - qqs min. après → inconsciente
 - elle se réveille 2 h après, seule, nue, sans souvenir des faits (sauf conso. champagne)
- Urines prélevées 24 h après les faits
 - taux physiologique de **GHB** (0,24 µg/mL)

Cas n°5

- Analyse du reste de la bouteille
→ Négatif
- Présence de **GHB** dans les résidus restant de la coupe retrouvée cassée dans le vide-ordure
- **Cheveux** : ↗ significative du **GHB** dans le segment correspondant aux faits comparativement aux précédents

Cas n°6

- Jeune ♀ ayant rencontré 4 ♂ dans une soirée, consomme une boisson alcoolisée
 - sombre dans l'inconscience peu après
 - violée par un des ♂
 - se réveille le lendemain (endroit inconnu), sans aucun souvenir (sauf conso. alcool)

Cas n°6

- Pas de prélèvement sang - urine
- Prélèvement de cheveux après plusieurs semaines

⇒ Analyse des phanères pour recherche de
GHB

↔ 5,5 ng/pg dans segment correspondant
aux faits (1,8 ng/pg avant les faits)

Conclusion

Diagnostic toxicologique = difficile

⇒ repose sur 3 points

1- Prélèvements biologiques

- précoces
- en quantité suffisante
- de qualité (conservation, acheminement)

↪ Rôle du biologiste hospitalier primordial

Conclusion

2- Obligation de disposer et de mettre en œuvre des techniques et méthodes de dosage spécifiques et sensibles

3- Collaboration clinico-biologique

↔ Connaissance de l'anamnèse ++

Conclusion

- Imputabilité de la substance psycho-active identifiée forte
- **BZD et analogues (zolpidem-zopiclone)** les + fréquemment utilisées
 - ↔ Propriétés amnésiantes - sédatives - désinhibitrices
- Pratiquement toutes les BZD sont représentées (autres médicaments et SNM incriminés plus rares)

Conclusion

- **GHB** très marginal, mais problème de délai de détection +++
- **Association avec l'alcool** pas nécessaire à la Soumission Chimique
- Rôle des **stupéfiants (Cannabis ++)** difficile à apprécier

Convergence x Laboratoire de Pharmaco-To

www.labo-expertox.ch-havre.fr

 Unité
Pharmaco-Toxicologie
Groupe Hospitalier du Havre

[www.labo-expertox.ch-havre.fr](#)

 [Pharmaco-Toxicologie Biologique](#) [Toxicologie médico-légale](#) [Publications scientifiques](#) [FAQ](#) 

Toxicologie Médico-légale

Les investigations analytiques en toxicologie judiciaire consistent à analyser des prélèvements biologiques (sang, urines, viscères, cheveux, ...) ou non biologiques (poudres, comprimés, plantes, ...) à la demande des magistrats et des forces de l'Ordre, ainsi que des médecins légistes.





Le laboratoire de pharmaco-toxicologie effectue principalement de la recherche, de l'identification et des dosages de médicaments et différents toxiques (stupéfiants, volatils, ...) pour le Groupe Hospitalier du Havre, mais aussi pour d'autres établissements