



Expérimentation Soumission chimique : point de vue de l'expert de toxicologie

Professeur Jean Claude Alvarez

Expert CA Versailles

Agréé Cour de Cassation

Membre titulaire de l'Académie Nationale de Médecine

Membre titulaire de l'Académie Nationale de Pharmacie



Service de Pharmacologie - Toxicologie, Inserm U-1018, équipe MOODS

Faculté de Médecine Paris Ile-de-France Ouest

Université Paris-Saclay/Versailles

CHU Garches, AP-HP, France



- Laboratoire de toxicologie de Garches : ressources pour l'activité

7 biologistes : 3 experts CA (dont 1 depuis 26 ans), 1 expert Cour de Cassation

20 personnes (8 Tls)

Expertise médico-légale du 92, 78, 95 et 28 : 2000 expertises/an

- Autopsies (1000/an), sécurité routière, stupéfiants, soumission chimique (200 annuels), cheveux (26 ans d'expérience)

- Matériel : chromatographie et SM
- 2 GC-FID
- 1 GC-MS
- 1 GC-MS/MS
- 4 LC-MS/MS (dont 1 haute sensibilité)
- 2 LC-HR-MS

Soumission chimique :

- Substance idéale :

- actif à faible dose
- soluble milieu aqueux (boisson)
 - sans goût
 - effets rapides, amnésie des faits

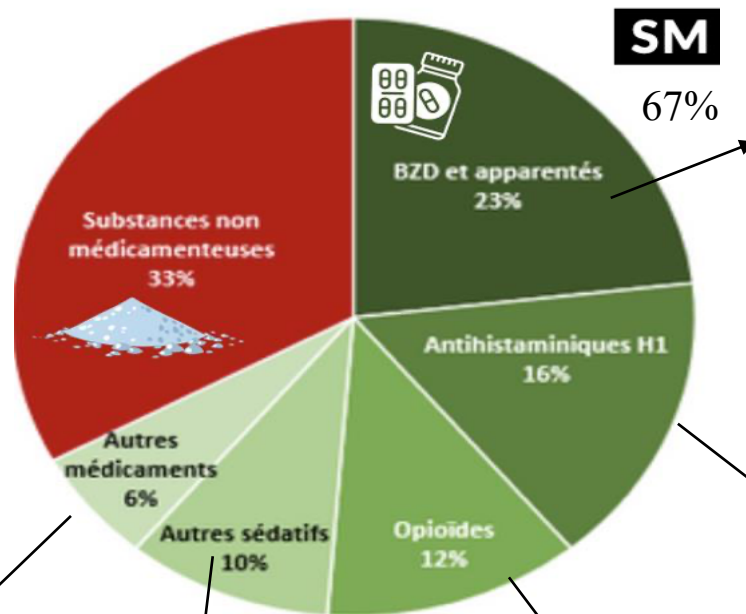
- Administration :

- boisson (café, jus de fruits, bière, alcools divers),
- parfois non liquide (yaourt)

SUBSTANCES INCRIMINÉES EN 2023

SNM	Nb	%
MDMA	13	24,1
Cocaïne	13	24,1
Alcool	7	13,0
Cannabis	6	11,1
GHB/GBL	5	9,3
Kétamine	3	5,6
X-MMC	2	3,7
2-CMC	1	1,9
Méthylone	1	1,9
Méthamphétamine	1	1,9
Amphétamine	1	1,9
LSD	1	1,9

Produits utilisés (2023): Alcool, THC : vulnérabilité



BZD ET APPARENTÉS	Nb	%
Diazépam	10	26,3
Zopiclone	6	15,8
Nordazépam	5	13,2
Zolpidem	5	13,2
Alprazolam	4	10,5
Bromazépam	3	7,9
Oxazépam	2	5,3
Prazépam	2	5,3
Clonazépam	1	2,6

ANTI-H1	Nb	%
Cétirizine	6	23,1
Hydroxyzine	5	19,2
Diphénhydramine	4	15,4
Doxylamine	3	11,5
Phéniramine	3	11,5
Dexchlorphéniramine	2	7,7
Oxomémazine	2	7,7
Desloratadine	1	3,8

ANTIHYPERTENSEURS & AUTRES	Nb	%
Telmisartan	2	20,0
Irbesartan	1	10,0
Furosémide	1	10,0
Hydrochlorothiazide	1	10,0
Tadalafil	1	10,0
Atropine	1	10,0
Amoxicilline	1	10,0
Terbinafine	1	10,0
Acide tranexamique	1	10,0

AUTRES SEDATIFS	Nb	%
NEUROLEPTIQUES	4	25,0
Alimémazine	2	12,5
Cyamémazine	1	6,3
Quétiapine	1	6,3
ANTIDEPRESSEURS	4	25,0
Amitryptiline	1	6,3
Miansérine	1	6,3
Mirtazapine	1	6,3
Venlafaxine	1	6,3
AUTRES SEDATIFS	8	50,0
Lidocaïne	2	12,5
Prilocaine	2	12,5
Prégabaline	2	12,5
Carbamazépine	1	6,3
Etifoxine	1	6,3

OPIOÏDES	Nb	%
Tramadol	11	55,0
Codéine	5	25,0
Oxycodone	2	10,0
Morphine	1	5,0
Buprénorphine	1	5,0

Mais nouvelles drogues de synthèse également LC-HR/MS indispensable

Received: 25 January 2018 | Revised: 5 February 2018 | Accepted: 14 February 2018

DOI: 10.1002/dta.2377

RESEARCH ARTICLE

WILEY

Drug-facilitated sexual assault (DFSA) involving 4-methylethcathinone (4-MEC), 3,4-Methylenedioxypyrovalerone (MDPV), and doxylamine highlighted by hair analysis

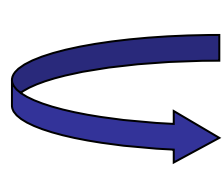
Islam Amine Larabi¹  | Marie Martin¹ | Isabelle Etting¹ | Pauline Penot² |
Nicolas Fabresse¹  | Jean Claude Alvarez¹

First case of drug-facilitated sexual assault involving metizolam

Marie Bellouard^{1*}, Adeline Knapp¹, Charlotte Mayer¹, Pamela Dugues¹, Abderrahmane Rabai¹, Caroline Rambaud², Jihad El Ahmar², Islam Amine Larabi¹, Jean-Claude Alvarez¹

Problèmes posés :

- Drogue donnée à faible dose, une seule fois
- Prescrite également en thérapeutique (57%)
- Demi-vie souvent très courte
- Délai pour porter plainte ou visite aux urgences est souvent important :

 Plusieurs heures à plusieurs jours
Prélèvements souvent tardifs

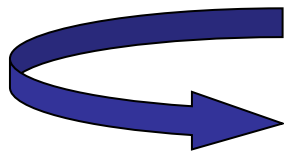
 **Difficile de mettre en évidence les substances**

Etude expérimentale sur 6 volontaires sains

- Ingestion d'une dose de lorazépam, bromazépam, flunitrazépam, clonazépam, zolpidem et zopiclone
- Urines collectées de 15 min à 4 jours
- Recherche et dosage par Immunoanalyse, LC/DAD, GC/MS et LC/MS/MS

-Immunoanalyse : aucune détection **sauf certains Elisa** (env. 48 h)

→ Mais TOUJOURS Négatif pour zopiclone et zolpidem



Dépistages tels qu'ils sont proposés aux urgences **A PROSCRIRE !**

Techniques séparatives :

- LC/DAD : + entre 12-24 h. Lorazépam ND
- GC/MS : + entre 12-96h. Zopiclone ND
- LC/MS/MS : tous + pendant 4 jours

Nécessité de LC/MS/MS

Sensibilité du dosage +++

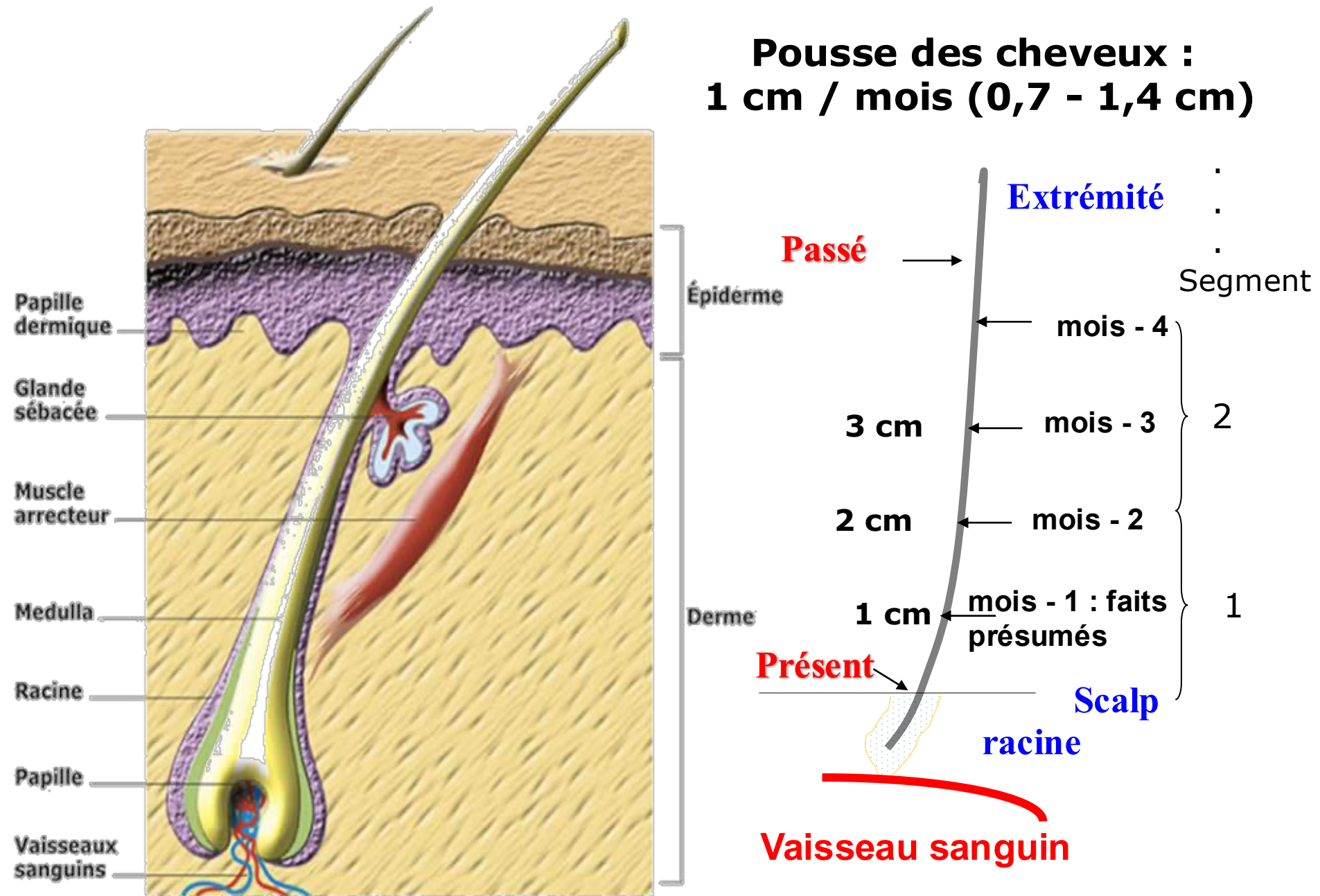


Comment augmenter la fenêtre de détection ?

Après l'administration, une drogue est détectable dans :

- sang et salive : quelques heures
- urine : quelques jours
- sueur : 1 semaine
- cheveux : semaines, voire mois, voire années

Pousse des cheveux : 1 cm / mois (0,7 - 1,4 cm)



→ Prélèvement



Sélectionner une mèche du diamètre d'un crayon de papier par classe, en haut et à l'arrière du crâne (vertex)



Nouer un fil épais à environ 1 cm de la racine pour distinguer celle-ci de l'autre l'extrémité (orientation de la mèche)



Couper **au ras** du cuir chevelu à l'aide d'une paire de ciseaux fins stériles.



Si possible, pince à clamper pour éviter le glissement des cheveux.

Pas mettre de papier collant ou autre adhésif.

Prélèvements :

A. délai <5 jours : 3 prélèvements obligatoires

- Sang sur tube sans gel (non centrifugés): fluorure, héparinate Li, EDTA (évite formation GHB) : 2 tubes de chaque de 5 ml
- Urines (type ECBU, sans conservateur) : 2 flacons de 5 ml
- Cheveux orientés : 1 mèche = « prélèvement immédiat »

→ permet de déterminer l'usage chronique d'une molécule retrouvée dans le sang et/ou l'urine

Si molécule présente dans sang et/ou urine et absente du cheveux

→ en faveur d'une prise unique.



Prélèvements :

B. délai > 5 jours

- Cheveux orientés : (3)-4 mèches = « prélèvement différé »
(idéal: 3 à 5 semaines après les faits)

→ permet d'identifier une prise unique au moment des faits
(correspond au 1er cm le plus proche du cuir chevelu)

→ Concentration: 1-10 pg/mg → LC-MS/MS haute sensibilité
OBLIGATOIRE

- **Transfert rapide, sinon congeler sang et urines si délai > 3 jours,**
- **Cheveux à température ambiante**

Fiche de liaison labo-préleveur indispensable (étroite collaboration) :

- Anamnèse
- Heure supposée des faits
- Heure du prélèvement (délai +++)
- Traitement habituel avec heure dernière prise
- Consommation de stupéfiants et éventuel traitement après les faits (et avant le prélèvement): +++

	File Name	Sample Type	Sample Name	Integration Type	Area	ISTD Area	Area Ratio	Specified Amount	Calculated Amount	% Diff
1	G2,5	Standard		Method Settings	32689	739390	0.044	2.500	2.983	19.32
2	G5	Standard		Method Settings	54693	802679	0.068	5.000	4.597	-8.05
3	G10	Standard		Manual Integration	113266	691797	0.164	10.000	11.047	10.47
4	G25	Standard		Manual Integration	283957	731883	0.388	25.000	26.177	4.71
5	G50	Standard		Method Settings	549218	735459	0.747	50.000	50.385	0.77
6	G100	Standard		Method Settings	1146849	756755	1.515	100.000	102.251	2.25
7	G250	Standard		Manual Integration	2689426	713170	3.771	250.000	254.438	1.78
8	G500	Standard		Method Settings	4810137	661496	7.272	500.000	490.621	-1.88

7-amino, clonazepam
scopolamine
OH-bromazepam
meprobamate
7-amino, flunitrazepam
atropine
ketamine
ketamine_D4
bromazepam
zopiclone
OH-alprazolam
OH-triazolam
oxazepam
doxylamine
chloridiazepoxide
lorazepam
desmethyloclazepam
nitrazepam
nordiazepam
estazolam
nordia_D5
niaprazine
temazepam
clonazepam
lormetazepam
zopiclone
alprazolam_D5
alprazolam
triazolam
clobazam
flunitrazepam
diazepam
tetrazepam
loflazepate_dethyle
dexchlorpheniramine
loprazolam
clotiazepam
midazolam
droperidol
prazepam
flurazepam
propofol
acepromazine
diphenidamine
prometazine
hydroxyzine
haloperidol_D4
haloperidol
cyamemazine
alimemazine
levomepromazine
chlorpromazine
chlorpromazine_D3
thioridazine

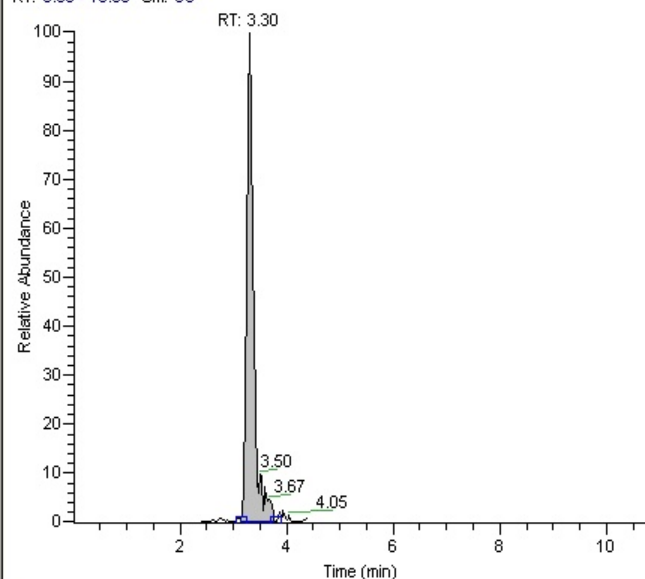
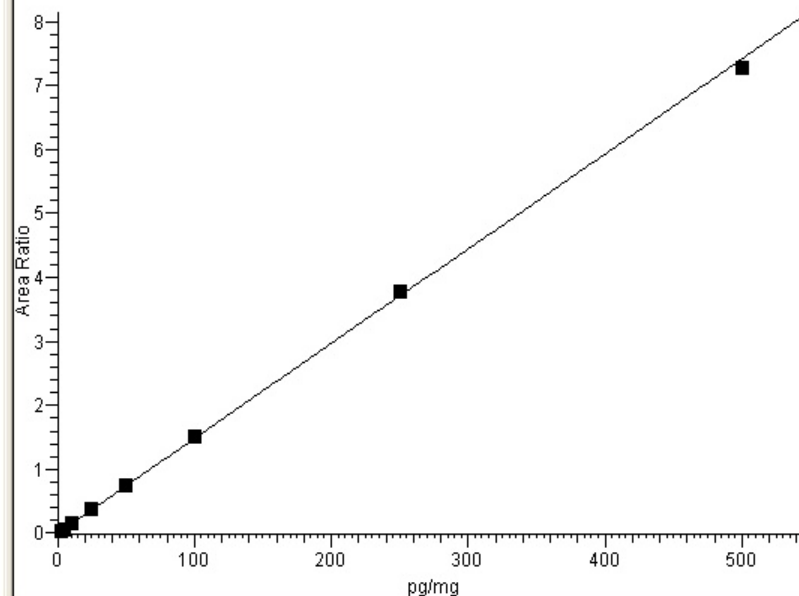
**Plus de 300 molécules recherchées et quantifiées
(méd + stup) : standards obligatoires. Plusieurs méthodes
utilisées (nombreuses classes)**

All Standards QCs Blanks Unknowns

G2,5 (Method Settings)

9/4/2009 8:15:09 PM

RT: 0.00 - 10.80 SM: 5G

ketamine
 $Y = 0.0148212 \cdot X$ $R^2 = 0.9993$ W: 1/X

Conclusion



- Prise en charge médicale la plus rapide possible : médecin prescripteur. Pas les médecins des laboratoires ?
- Documenter : récupérer éléments du diagnostic clinique (amnésie, durée trou noir, traitements chroniques et administrés...)
- Prélever en urgence +++ . Faire parvenir au plus vite (centre de tri de l'APHP possible en IdF) au laboratoire spécialisé +++
- LBM préleveur : mettre mail pour confirmation de bonne réception
- Favoriser une judiciarisation précoce : informer et orienter la victime ;
- **Ne jamais faire d'immunoanalyse** : résultat faussement négatif, arrête les investigations futures



LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE
HÔPITAL RAYMOND POINCARE AP-HP (GARCHES)

