

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022

N° 76

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

MATHILDE DESAILLY née le 26 juin 1994 à LOMME (59)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : VENDREDI 14 OCTOBRE 2022

LA SOUMISSION CHIMIQUE : LE VADE-MECUM DU BIOLOGISTE

JURY

Président : Claire Pouplard, PU-PH Hématologie-Hémostase Tours, pharmacien

Membres :

Alexis Descatha, PU-PH Centre Antipoison Angers, médecin

Philippe Chauveau, PH Centre Antipoison Angers - Urgences Château-Gontier, médecin

Olivier Le Tilly, AHU Laboratoire Pharmacologie-Toxicologie Tours, pharmacien

Bénédicte Lelièvre, PH Laboratoire Pharmacologie-Toxicologie Angers, pharmacien

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAJE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAJE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & Épidémiologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIostatistiques ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOU	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

***D'**honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

***D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

***En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

***De** ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

***De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De** coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

***Que** les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : Vendredi 14 octobre 2022

L'étudiant

Mathilde Desailly

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

A Madame le Professeur Claire Pouplard, pour votre enseignement de qualité lors de mon passage au laboratoire d'hématologie-hémostase. J'ai beaucoup aimé travailler avec vous. Merci pour votre compréhension, votre bienveillance et vos conseils avisés dans mes projets. Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse.

A Monsieur le Professeur Alexis Descatha, pour m'avoir permis d'intégrer l'équipe du Centre Antipoison d'Angers lors de mon quatrième semestre, ce qui a rendu possible ce travail sur les soumissions chimiques. Je t'en suis très reconnaissante. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de juger ce travail.

A Philippe Chauveau, pour la qualité de ton encadrement lors de mon passage au CAP d'Angers, le partage de tes connaissances et ton expérience d'urgentiste. Merci d'avoir accepté de participer à ce jury.

A Olivier Le Tilly, merci d'avoir accepté d'intégrer mon jury de thèse au nom du laboratoire de pharmacologie-toxicologie de Tours, mais pas seulement : merci aussi de faire partie de ma famille tourangelle.

A Bénédicte Lelièvre, pour avoir dirigé ce travail. Je te remercie pour ta grande disponibilité et tes précieux conseils tout au long de la réalisation de cette thèse. Malgré la distance et le fait que l'on ne se connaissait pas, notre entente a été directe. Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance à mon égard. Ça a été un réel plaisir de travailler avec toi !

Je tiens également à remercier **le Centre Antipoison d'Angers**, puisque c'est là-bas que s'est dessiné le sujet de ce manuscrit. Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse en lien avec Bénédicte, et de m'avoir fait confiance si rapidement. Pour l'encadrement, le partage de vos connaissances, la bonne humeur et le soutien : merci à Gaël, Jérémy, Morgane, Chloé, Géraldine, Marion, Marie, Isabelle, Stéphanie et toute l'équipe.

Un immense merci à **mes parents**, qui m'ont permis de devenir la meilleure version de moi-même et m'ont toujours encouragée. Mam, d'un soutien et d'une vigueur sans faille tout au long de ma vie et sans qui je n'aurais jamais réussi le concours de l'internat en premier lieu. Ton énergie, ton sourire, ta gaieté et ta tendresse m'apaiseront toujours. Et papa, de m'avoir soutenue à ta manière, à travers tes petits plats, tes pensées, ton humour, tes récits.

A mes frères et sœurs, qui, en voyant mon application au travail m'ont toujours soutenue pendant ces études prenantes. Et particulièrement Agathe, qui me comprend sans que j'aie besoin de m'exprimer. Nos moments de retrouvailles sont un réel bonheur et m'ont permis de souffler lorsque j'en avais besoin. Je vous aime.

A toute la famille Fondeur et à ma famille espagnole, pour les valeurs que nous partageons et pour votre soutien tout au long de ma vie. J'ai conscience de la chance que j'ai d'être entourée d'une grande famille exceptionnelle. Comme dirait Nanou, je vous aime bien tous.

A tous mes co-internes successifs, par ordre chronologique :

Aurel et Wiwi pour nos 7 mois de F10, de gaz du sang, d'électrophorèses et de pauses café ;

Pauline et Nived pour affronter les hémocultures à Trousseau ;

Estelle et Elise pour ce semestre en hématologie fort en émotions mais qui restera l'un des meilleurs. Notre amitié est inestimable ;

Tous les internes en pharmacie hospitalière d'Angers avec qui j'ai passé un été hors du commun, et particulièrement Morgane, Léna, Maureen, Mario, Flavien, Grégoire, Augustin... C'est en partie grâce à vous qu'Angers est devenu ma ville de cœur ;

Pauline, de nouveau, ma best co-interne de microbio. Même si nos deux semestres ensemble ont été raccourcis, ça m'a amplement suffi pour te compter parmi mes amies.

A tous les internes de biologie médicale pour tous les bons moments passés ensemble lors de ces années d'internat :

Romane, la dernière du Moulagang. Jamais co-internes à notre plus grand désespoir mais probablement pour le plus grand soulagement de nos chefs.

Thomas Morel, aka The Mercenary, merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenue, particulièrement pendant cette dernière ligne droite. Au moment présent.

Olive, Thomas Macé, Nicolas, Gauvin, Guillaume, Inès, Laura, Sylvain, Hugo, Hermann... Merci à tous d'avoir fait de mon internat une expérience exceptionnelle !

A mes amis de la fac de Caen : Elisa, Julia, Quentin, Pauline, Astrid, pour toutes ces années d'études inoubliables à vos côtés. Je sais que vous serez toujours là pour moi.

Et à tous mes autres amis Caennais : Tim, Deq, Varon, Marc, Manon, Perrine et tous les autres, ça a été un bonheur de faire mes études avec vous.

J'espère continuer à avancer, partager, découvrir, rebondir et m'épanouir avec vous tous pour de nombreuses années.

Je suis fière d'avoir réalisé ce travail et j'espère que vous prendrez plaisir à le lire.

Liste des abréviations

/ = Non renseigné

6-MAM = 6-monoacétylmorphine

Ac = Anticorps

ACP = 2-amino-5-chloropyridine

ADH = Alcool déshydrogénase

Afssaps = Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé

Ag = Antigène

Ag* = Antigène marqué

ALDH = Aldéhyde déshydrogénase

AM = *Ante-mortem*

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BAC = *Blood Alcohol Content*

C = Concentration

CAP = Centre Antipoison

CEDIA = *Cloned Enzyme Donor Immunoassay*

CEIP-A = Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et l'Addictovigilance

CE-MS = Electrophorèse capillaire couplée à la spectrométrie de masse

Cf. = *Confer*

CHU = Centre Hospitalo-Universitaire

CI = Ionisation chimique

cL = Centilitre

cm = Centimètre

Cmax = Concentration maximale

CMIA = *Chemiluminescence Microparticles Immunoassay*

Cmoy = Concentration moyenne

CNBAE = Compagnie Nationale des Biologistes et Analystes Experts

COFRAC = Comité Français d'Accréditation

COMT = Catéchol-O-méthyltransférase

CYP = Cytochrome P

DFC = *Drug-Facilitated Crimes*

DFSA = *Drug-Facilitated Sexual Assault*

DRAMES = Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances

ECBU = Examen cytbactériologique des urines

ECD = Détecteur à capture d'électrons

EI = Ionisation électronique

ELISA = *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*

EMIT = *Enzyme-Multiplied Immunoassay Test*

EtG = Ethyl glucuronide

EtS = Sulfate d'éthyle

F = Femme

FBI = *Federal Bureau of Investigation*

FID = Détecteur à ionisation de flamme

FPIA = *Fluorescence Polarization Immunoassay*

g = Gramme

GABA = Acide gamma-aminobutyrique

GBL = Gamma-butyrolactone

GC = Chromatographie en phase gazeuse
 GC-MS = Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
 GC-MS/MS = Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem
 GHB = Acide gamma-hydroxybutyrique
 GHV = Acide gammahydroxyvalérique
 GVL = Gamma-valérolactone
 h = Heures
 H = Homme
 HHA = 3,4-dihydroxyamphétamine
 HHMA = 3,4-dihydroxyméthamphétamine
 HMA = 4-hydroxy-3-méthoxyamphétamine
 HMMA = 4-hydroxy-3-méthoxyméthamphétamine
 HPLC = Chromatographie liquide à haute performance
 IMAO = Inhibiteurs de la monoamine oxydase
 IN = Intranasal
 IRSNa = Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
 ISRS = Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
 j = Jours
 kg = Kilogramme
 L = Litre
 LC = Chromatographie en phase liquide
 LC-HRMS = Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse haute résolution
 LC-MS = Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse

LC-MS/MS = Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem
 LI = Libération immédiate
 LLE = Extraction liquide/liquide
 LOD = Limite de détection
 LOQ = Limite de quantification
 LP = Libération prolongée
 LSD = Acide lysergique diéthylamine
 MALDI = *Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation*
 µg = Microgramme
 µM = Micromole
 M = Mois
 M3G = Morphine-3-glucuronide
 M6G = Morphine-6-glucuronide
 MBDB = N-méthyl-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)2butanamine
 MDA = 3,4-méthylènedioxyamphétamine
 MDEA = 3,4-méthylènedioxyéthamphétamine
 MDMA = 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine
 MEOS = Système microsomal d'oxydation de l'éthanol
 µg = Microgramme
 mg = Milligramme
 mL = Millilitre
 µM = Micromole
 mM = millimole
 mm = Millimètre
 MS = Spectrométrie de masse
 MS/MS = Spectrométrie de masse en tandem

m/z = Rapport masse sur charge

n = Effectif

ng = Nanogramme

NMDA = Acide N-méthyl-D-aspartique

NPD = Détecteur azote-phosphore

NPS = *New Psychoactive Substances*

OFDT = Observatoire Français des Drogues
et des Tendances addictives

pg = Picogramme

PM = *Post-mortem*

PO = *Per os*

QuEChERS® = *Quick, Easy, Cheap, Effective,
Rugged and Safe*

Ref = Références

S = Semaines

Sn = Segment n

SC = Soumission chimique

SFTA = Société Française de Toxicologie
Analytique

SNC = Système nerveux central

SOFT = *Society of Forensic Toxicologists*

SOHT = *Society of Hair Testing*

t+ = Temps plus

t0 = Temps zéro

t_{1/2} = Demi-vie

TCD = Détecteur à conductivité thermique

TDAH = Trouble déficitaire de l'attention
avec hyperactivité

THC = Δ-9-tétrahydrocannabinol

THCCOOH = Acide 11-nor-Δ-9-tétrahydro-
cannabinoïque

TIAFT = *The International Association of Fo-
rensic Toxicologists*

Tmax = Temps maximal

TOF-MS = Spectrométrie de masse à temps
de vol

UNODC = *United Nations Office on Drugs
and Crime*

UV = Ultraviolet

UV-DAD = *Ultraviolet Diode Array Detector*

Vd = Volume de distribution

ZCA = Acide zolpidem 6-carboxylique

ZPCA = Acide zolpidem phényl-4-carboxy-
lique

Liste des figures

Figure 1 : Réalisation d'un prélèvement de cheveux à visée d'analyses toxicologiques (d'après Gaulier (46))	25
Figure 2 : Principe du dépistage par immunoanalyse en « compétition »	29
Figure 3 : Test immunochromatographique rapide (71)	30
Figure 4 : Principe de la spectrométrie de masse en tandem (72)	30
Figure 5 : Molécules détectées dans les cas déclarés de soumission chimique vraisemblable et répertoriés par l'ANSM (13)	36
Figure 6 : Structure des benzodiazépines à l'étude et leurs métabolites	41
Figure 7 : Métabolisme de l'alprazolam (d'après Greenblatt et Wright (107))	43
Figure 8 : Métabolisme du diazépam (d'après Costa <i>et al.</i> (125))	49
Figure 9 : Schéma métabolique simplifié des opioïdes	90
Figure 10 : Formule de Widmark	108
Figure 11 : Cinétique de la cocaïne selon la voie d'administration (225)	111
Figure 12 : Schéma simplifié du métabolisme de la cocaïne (d'après Connors et Hoffman (226))	112
Figure 13 : Métabolisme du GHB (d'après Costa <i>et al.</i> (125))	122
Figure 14 : Structure chimique de quelques amphétamines	131
Figure 15 : Métabolisme de la MDMA (d'après Baumann <i>et al.</i> (291))	138

Liste des tableaux

Tableau 1 : Comparatif entre les dosages effectués sur des prélèvements d'urine et de cheveu (d'après Kintz (39))	27
Tableau 2 : Récapitulatif des prélèvements à effectuer et leurs modalités.....	39
Tableau 3 : Concentrations en alprazolam (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	44
Tableau 4 : Cas de SC par alprazolam décrits dans la littérature	45
Tableau 5 : Concentrations en bromazépam (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	47
Tableau 6 : Cas de SC par bromazépam décrits dans la littérature.....	48
Tableau 7 : Concentrations en diazépam (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	51
Tableau 8 : Cas de SC par diazépam décrits dans la littérature	52
Tableau 9 : Concentrations en nordazépam (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	54
Tableau 10 : Cas de SC par nordiazépam décrits dans la littérature.....	54
Tableau 11 : Concentrations en oxazépam (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	56
Tableau 12 : Cas de SC par oxazépam décrits dans la littérature.....	57
Tableau 13 : Concentrations en zolpidem (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	60
Tableau 14 : Cas de SC par zolpidem décrits dans la littérature	62
Tableau 15 : Concentrations en zopiclone (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	65
Tableau 16 : Cas de SC par zopiclone décrits dans la littérature.....	66
Tableau 17 : Concentrations en doxylamine (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	69
Tableau 18 : Cas de SC par doxylamine décrits dans la littérature	70
Tableau 19 : Concentrations en diphenhydramine (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	72
Tableau 20 : Cas de SC par diphenhydramine décrits dans la littérature	73
Tableau 21 : Concentrations en hydroxyzine (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	75
Tableau 22 : Cas de SC par hydroxyzine décrit dans la littérature	75
Tableau 23 : Concentrations en cétirizine (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	77
Tableau 24 : Concentrations en desloratadine (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	79
Tableau 25 : Concentrations en alimémazine (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	81
Tableau 26 : Cas de SC par alimémazine décrits dans la littérature	81
Tableau 27 : Concentrations en prégabaline (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	83
Tableau 28 : Cas de SC par prégabaline décrit dans la littérature	83
Tableau 29 : Concentrations en rispéridone (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	86
Tableau 30 : Concentrations en cyamémazine (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	88
Tableau 31 : Cas de SC par cyamémazine décrits dans la littérature.....	88
Tableau 32 : Concentrations en morphine (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	91
Tableau 33 : Cas de SC par morphine décrits dans la littérature	92
Tableau 34 : Concentrations en codéine (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	95
Tableau 35 : Cas de SC par codéine décrits dans la littérature	95
Tableau 36 : Concentrations en buprénorphine (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	97
Tableau 37 : Cas de SC par buprénorphine décrits dans la littérature.....	98
Tableau 38 : Concentrations en tramadol (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	100
Tableau 39 : Cas de SC par tramadol décrit dans la littérature.....	101
Tableau 40 : Cas de SC par antidépresseurs décrits dans la littérature	105
Tableau 41 : Signes cliniques observés en fonction de l'éthanolémie (224)	109
Tableau 42 : Aperçu de la littérature : éthanolémie estimée dans certains cas de SC	110
Tableau 43 : Concentrations en cocaïne et benzoylecgonine (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i> et par voie intranasale	114
Tableau 44 : Cas de SC par cocaïne décrits dans la littérature.....	115

Tableau 45 : Concentrations en THC et THCCOOH (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i> et inhalée	118
Tableau 46 : Cas de SC par cannabis décrits dans la littérature	119
Tableau 47 : Concentrations sanguines endogènes de GHB : aperçu de la littérature.....	123
Tableau 48 : Concentrations urinaires endogènes de GHB : aperçu de la littérature.....	123
Tableau 49 : Concentrations endogènes de GHB dans le cheveu : aperçu de la littérature	124
Tableau 50 : Concentrations en GHB (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	128
Tableau 51 : Cas de SC par GHB décrits dans la littérature	130
Tableau 52 : Concentrations en amphétamine (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	134
Tableau 53 : Concentrations en méthamphétamine (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	136
Tableau 54 : Concentrations en MDMA (sang, urine, cheveux) après dose unique <i>per os</i>	140
Tableau 55 : Cas de SC par amphétamines décrits dans la littérature	140
Tableau 56 : Tableau récapitulatif	143
Tableau 57 : Comparaison des LOD recommandées par la SOFT et la SOHT aux données de la littérature	145
Tableau 58 : LOD proposées pour chaque classe de substances impliquées dans les SC.....	146

Table des matières

Liste des abréviations.....	7
Liste des figures.....	10
Liste des tableaux.....	11
Table des matières	13
I. Introduction	19
II. Généralités.....	21
1. Définitions.....	21
1.1. La soumission chimique.....	21
1.2. La vulnérabilité chimique	23
2. Les prélèvements biologiques	23
2.1. Le sang.....	23
2.2. Les urines.....	24
2.3. Les cheveux	24
2.4. Les autres prélèvements biologiques.....	27
2.4.1. Les poils	27
2.4.2. Les ongles	27
2.4.3. La salive et la sueur	28
2.4.4. Les boissons.....	28
3. Techniques analytiques	28
3.1. Dépistage.....	28
3.2. Confirmation.....	30
3.2.1. Chromatographie en phase gazeuse	31
3.2.2. Chromatographie en phase liquide	32
3.2.3. Autres techniques analytiques	33
3.3. Limites de détection et de quantification	33
3.4. Conclusion	34
4. Rapport de l'ANSM	34
4.1. Acteurs du réseau.....	35
4.2. Molécules incriminées.....	36
III. Matériels et méthodes.....	37
IV. Résultats	37
1. Recommandations existantes.....	38
2. Benzodiazépines	40

2.1. Généralités	40
2.1.1. Prévalence	40
2.1.2. Structure chimique	41
2.1.3. Pharmacodynamie.....	41
2.1.4. Pharmacocinétique.....	42
2.2. Alprazolam.....	42
2.2.1. Dose unique.....	43
2.2.2. Cas rapportés.....	45
2.3. Bromazépam	46
2.3.1. Dose unique.....	46
2.3.2. Cas rapportés.....	48
2.4. Diazépam.....	49
2.4.1. Dose unique.....	50
2.4.2. Cas rapportés.....	52
2.5. Nordazépam	53
2.5.1. Dose unique.....	53
2.5.2. Cas rapportés.....	54
2.6. Oxazépam	55
2.6.1. Dose unique.....	55
2.6.2. Cas rapportés.....	57
2.7. Apparentés aux benzodiazépines.....	58
2.7.1. Généralités	58
2.7.1.1. Prévalence	58
2.7.1.2. Structure chimique	58
2.7.1.3. Pharmacodynamie.....	58
2.7.2. Zolpidem.....	58
2.7.2.1. Dose unique.....	59
2.7.2.2. Cas rapportés.....	61
2.7.3. Zopiclone	63
2.7.3.1. Dose unique.....	63
2.7.3.2. Cas rapportés.....	65
2.8. Conclusion sur les benzodiazépines et apparentés.....	67
3. Antihistaminiques H1.....	67
3.1. Généralités	67
3.1.1. Prévalence	67
3.1.2. Pharmacodynamie.....	67
3.2. Doxylamine.....	68

3.2.1.	Dose unique.....	68
3.2.2.	Cas rapportés.....	70
3.3.	Diphénhydramine.....	71
3.3.1.	Dose unique.....	71
3.3.2.	Cas rapportés.....	73
3.4.	Hydroxyzine.....	74
3.4.1.	Dose unique.....	74
3.4.2.	Cas rapporté.....	75
3.5.	Cétirizine.....	76
3.5.1.	Dose unique.....	76
3.6.	Desloratadine.....	78
3.6.1.	Dose unique.....	78
3.7.	Alimémazine.....	80
3.7.1.	Dose unique.....	80
3.7.2.	Cas rapportés.....	81
4.	Antiépileptiques.....	82
4.1.	Généralités.....	82
4.2.	Prégabaline.....	82
4.2.1.	Dose unique.....	82
4.2.2.	Cas rapporté.....	83
5.	Neuroleptiques.....	84
5.1.	Généralités.....	84
5.1.1.	Prévalence.....	84
5.1.2.	Pharmacodynamie.....	84
5.2.	Risperidone.....	84
5.2.1.	Dose unique.....	85
5.3.	Cyamémazine.....	87
5.3.1.	Dose unique.....	87
5.3.2.	Cas rapportés.....	88
6.	Opioides.....	89
6.1.	Généralités.....	89
6.1.1.	Prévalence.....	89
6.1.2.	Pharmacodynamie.....	89
6.1.3.	Pharmacocinétique.....	89
6.2.	Morphine.....	90
6.2.1.	Dose unique.....	91
6.2.2.	Cas rapportés.....	92

6.3.	Héroïne	93
6.4.	Codéine.....	93
6.4.1.	Dose unique.....	93
6.4.2.	Cas rapportés.....	95
6.5.	Buprénorphine	96
6.5.1.	Dose unique.....	96
6.5.2.	Cas rapportés.....	98
6.6.	Tramadol	99
6.6.1.	Dose unique.....	99
6.6.2.	Cas rapporté	101
7.	Antidépresseurs.....	102
7.1.	Généralités	102
7.2.	Antidépresseurs tricycliques	102
7.3.	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)	103
7.4.	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa)	103
7.5.	Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO)	104
7.6.	Antidépresseurs atypiques	104
7.7.	Dose unique.....	104
7.8.	Cas rapportés.....	105
8.	Substances non médicamenteuses.....	106
8.1.	Alcool.....	106
8.1.1.	Prévalence	106
8.1.2.	Pharmacodynamie.....	106
8.1.3.	Pharmacocinétique.....	107
8.1.4.	Calcul de l'alcoolémie	108
8.1.5.	Evolution de la symptomatologie en fonction de l'alcoolémie.....	108
8.1.6.	Cas rapportés.....	109
8.2.	Cocaïne	111
8.2.1.	Prévalence	111
8.2.2.	Pharmacodynamie.....	111
8.2.3.	Pharmacocinétique.....	112
8.2.4.	Dose unique.....	113
8.2.5.	Cas rapportés.....	115
8.3.	Cannabis	116
8.3.1.	Prévalence	116
8.3.2.	Pharmacodynamie.....	116
8.3.3.	Pharmacocinétique.....	117

8.3.4.	Dose unique.....	117
8.3.5.	Cas rapportés.....	119
8.4.	GHB.....	120
8.4.1.	Prévalence	120
8.4.2.	Pharmacodynamie.....	120
8.4.3.	Pharmacocinétique.....	121
8.4.4.	GHB endogène.....	122
8.4.5.	Dose unique.....	125
8.4.6.	Cas rapportés.....	128
8.5.	Amphétamines	131
8.5.1.	Prévalence	131
8.5.2.	Structure chimique.....	131
8.5.3.	Pharmacodynamie.....	132
8.5.4.	Amphétamine.....	132
8.5.4.1.	Dose unique.....	133
8.5.5.	Méthamphétamine	135
8.5.5.1.	Dose unique.....	135
8.5.6.	Méthylènedioxyméthamphétamine : MDMA, Ecstasy et dérivés	137
8.5.6.1.	Dose unique.....	138
8.5.7.	Cas rapportés.....	140
9.	Tableau récapitulatif.....	141
10.	LOD et LOQ requises.....	144
10.1.	LOD et LOQ des techniques appliquées aux cas de SC dans la littérature	144
10.2.	<i>Cut-offs</i> recommandés par la SOFT et SOHT	144
V.	Discussion	147
1.	Pré-analytique.....	147
1.1.	Interrogatoire et examen clinique.....	147
1.2.	Prélèvement	147
1.3.	Conservation des prélèvements et stabilité des substances.....	148
2.	Analytique.....	149
2.1.	Technique analytique	149
2.2.	Fenêtre de détection	149
2.3.	Interprétation des résultats	150
2.3.1.	Qualitatif.....	150
2.3.2.	Quantitatif	151
2.4.	Dernières tendances.....	153
2.5.	Veille sanitaire	154

VI. Conclusion	155
Annexe 1 : Fiche de renseignement pour la prise en charge d'une SC présumée	157
Annexe 2 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de l'alprazolam dans les SC.....	159
Annexe 3 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage du bromazépam dans les SC.....	160
Annexe 4 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage du diazépam dans les SC.....	161
Annexe 5 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage du nordazépam dans les SC.....	162
Annexe 6 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de l'oxazépam dans les SC	163
Annexe 7 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage du zolpidem dans les SC	164
Annexe 8 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la zopiclone dans les SC	165
Annexe 9 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la doxylamine dans les SC.....	166
Annexe 10 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la diphénhydramine dans les SC	167
Annexe 11 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de l'hydroxyzine dans les SC	168
Annexe 12 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la desloratadine dans les SC ..	169
Annexe 13 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de l'alimémazine dans les SC	170
Annexe 14 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la prégabaline dans les SC	171
Annexe 15 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la rispéridone dans les SC	172
Annexe 16 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la cyamémazine dans les SC ..	173
Annexe 17 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la morphine dans les SC.....	174
Annexe 18 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de l'héroïne et la 6-MAM dans les SC.....	175
Annexe 19 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la codéine dans les SC.....	176
Annexe 20 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la buprénorphine dans les SC ..	177
Annexe 21 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage du tramadol dans les SC	178
Annexe 22 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage des antidépresseurs dans les SC ..	179
Annexe 23 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de l'éthanol dans les SC	180
Annexe 24 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la cocaïne et la benzoylecgonine dans les SC.....	181
Annexe 25 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage du cannabis dans les SC	182
Annexe 26 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage du GHB dans les SC	183
Annexe 27 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage des amphétamines dans les SC...	184
Annexe 28 : Procédure de prise en charge clinico-biologique d'une SC présumée	185
Annexe 29 : Logigramme en cas de suspicion de SC	187
VII. Bibliographie	188

I. Introduction

Le phénomène de soumission chimique (SC) est connu depuis des décennies. L'usage criminel de substances psychoactives a été décrit sous le nom de « soumission par voie médicamenteuse » pour la première fois en 1983 (1). Durant les années 1990, les médias ont beaucoup communiqué sur ce sujet auprès du grand public, entraînant une augmentation considérable des signalements de SC. Lors de cette période, deux substances ont été mises en avant : l'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) et le flunitrazépam (Rohypnol®), mais il a été constaté par la suite que leur utilisation ne représentait qu'une petite partie des cas de SC. Ces dernières années, ce phénomène a acquis une plus grande importance dans le monde entier en raison de l'augmentation des cas et de l'impact social et sanitaire important (2).

Agressions

Le langage courant s'est alors progressivement enrichi des termes de « drogues du viol » ou « *date rape drugs* » en anglais, pour évoquer les substances capables d'altérer la vigilance de la victime, de réduire son libre arbitre et sa volonté, principalement dans le but de soumettre la victime à un acte sexuel sans son consentement. Les viols et autres types d'agressions sexuelles suite à l'ingestion volontaire ou involontaire d'une substance par une victime sont regroupés sous le terme de DFSA (*Drug-Facilitated Sexual Assault*) (3). Ce sont les crimes les plus courants liés à la drogue. Mais le mobile des agressions peut inclure d'autres délits, comme le vol, l'extorsion d'argent, les homicides, la maltraitance des personnes âgées, des enfants, des personnes handicapées, ou encore d'autres raisons indéterminées (4) regroupées sous le terme DFC (*Drug-Facilitated Crimes*).

Agresseurs

Dans la littérature, les hommes constituent la majorité des agresseurs (5,6), bien souvent connus de la victime (5–12).

Victimes

La SC, facilitée par l'accessibilité de nombreuses substances via Internet, a pris une certaine ampleur chez l'adulte et l'adolescent, notamment chez les jeunes femmes (13). Selon l'étude prospective de Questel *et al.* (14), les femmes seraient majoritairement victimes d'agression sexuelle (16 femmes pour 1 homme) et les hommes seraient majoritairement extorqués (21 hommes pour 1 femme). Les études montrent que les SC, incluant les agressions sexuelles, concernent majoritairement les femmes que ce soit en France (6), au Canada (15–17), aux Etats-Unis (18,19), en Italie (20), en Nouvelle-Zélande (21), en Belgique (10), aux Pays-Bas (22), au Danemark (23), au Royaume-Uni (11), ou en Afrique du Sud (8).

Les victimes sont donc principalement des femmes jeunes, mais des personnes de tout âge peuvent être touchées. Les enfants peuvent également être victimes de SC, dans le cadre de la pédophilie ou de la maltraitance (5), ainsi que les personnes âgées, maltraitées, abusées ou négligées (24). Cette maltraitance peut être classée comme physique, psychologique ou financière/matérielle. Plusieurs types de maltraitance peuvent se produire simultanément. Les enfants et les personnes âgées victimes de SC sont moins susceptibles de porter plainte, par

manque d'autonomie. Très peu de données sont disponibles dans la littérature internationale à ce sujet.

Mode d'administration

Dans la majorité des cas de SC, la/les substance(s) sont ingérée(s). Différents scénarios sont possibles : l'agresseur peut dissimuler la substance psychoactive dans une boisson (4,25) ou plus rarement dans des aliments (4,26), ou bien la victime peut consommer volontairement cette substance puis se sentir vulnérable. Les situations les plus fréquentes se produisent dans les bars, les discothèques ou autres lieux publics (27). Le contexte festif comprenant la consommation d'alcool ou d'autres substances, ainsi que l'obscurité et le bruit sont propices à la dissimulation de produits psychoactifs dans une boisson par un agresseur. Mais ces événements peuvent aussi se dérouler dans un cadre privé.

Substances impliquées

Dans la littérature, deux groupes de médicaments sont impliqués : les dépresseurs du système nerveux central (SNC) et les stimulants du SNC. De nombreuses substances psychoactives peuvent altérer la vigilance de la victime, l'alcool étant le premier sur la liste du fait de son utilisation répandue. Des drogues illicites, des médicaments psychotropes ainsi que des médicaments en vente libre sont également des candidats potentiels, qu'ils soient consommés seuls ou en combinaison avec l'alcool. Dans le large éventail des substances disponibles, outre l'éthanol et le cannabis, les benzodiazépines et apparentés sont les médicaments les plus souvent identifiés dans les cas de SC (28). L'agresseur utilise ces substances dans l'intention de produire des effets tels que la sédation, l'altération du comportement de la victime, une amnésie antérograde, un état d'impuissance que l'auteur du délit peut délibérément exploiter (29).

Problématique

La substance est donc le moyen pour l'agresseur d'arriver à ses fins. Par conséquent, les autorités judiciaires demandent des preuves analytiques qui aideront à conforter la plainte de la victime, lorsqu'elle a lieu. Néanmoins, de nombreuses victimes ne signalent pas l'incident, ce qui entraîne une **sous-estimation globale des cas de SC**.

Les SC représentent actuellement un problème majeur dans l'approche multidisciplinaire et un réel défi pour le biologiste. Cela peut être dû au manque d'informations auprès des victimes sur la nécessité de signaler l'agression précocement, entraînant un **délai important entre les faits et les prélèvements biologiques** ; à un **manque de performance analytique** (surtout avant la fin des années 90) ; ou bien à l'**absence de protocoles standardisés** et partagés entre les professionnels de santé et les forces de l'ordre.

Les biologistes et cliniciens sont confrontés à plusieurs difficultés dans le diagnostic des cas de SC, avec une multitude d'éléments déterminant chaque étape :

- Quels sont les prélèvements biologiques à réaliser et dans quel délai ?
- Comment les conserver ?
- Comment les analyser ?
- Comment interpréter les résultats des concentrations mesurées ?

L'objectif de ce travail est :

- De faire une synthèse des données de concentrations pour chaque classe médicamenteuse et stupéfiants utilisés dans les SC à partir des données fournies par les enquêtes annuelles de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)
- De répertorier les résultats toxicologiques décrits dans la littérature afin de simplifier l'interprétation biologique au regard du contexte
- D'harmoniser la prise en charge clinico-biologique des victimes.

II. Généralités

1. Définitions

1.1. La soumission chimique

La soumission chimique (SC) est définie comme étant « l'administration à des fins criminelles (viols, actes de pédophilie) ou délictueuses (violences physiques, vols) de substances psychoactives à l'insu de la victime ou sous la menace » (13). On parle de soumission parce qu'il y a une intention délibérée de pouvoir agir sur le comportement de quelqu'un.

Lorsque le but de la SC est une agression sexuelle, le terme utilisé par les Anglo-Saxons est DFSA. L'administration secrète ou forcée d'une substance psychoactive à la victime par l'agresseur définit les DFSA pro-actifs (30). Ceci est relié à la notion de drogue du viol ou « *date-rape drugs* ».

Djezzar et Arditti (5) considèrent que trois éléments cliniques sont primordiaux dans la SC : la sédation, la désinhibition et l'amnésie. D'un point de vue général, les modifications du comportement de la victime et la création d'un état de faiblesse sont exploitées délibérément par l'agresseur.

Huit types d'effets sont théoriquement favorables à la SC selon Pépin (4) : la sédation, les effets hypnotique et narcotique, l'amnésie, l'effet dysléptique, l'euphorie, l'anxiolyse et l'effet myorelaxant. Ils peuvent être utilisés seul ou en association. Leurs caractéristiques respectives sont :

- **L'action sédative** qui perturbe les capacités d'éveil, d'attention et de réponse à une agression. Elle diminue la volonté et la résistance psychique, abaisse les barrières morales et facilite le passage à l'acte. La sédation permet de faciliter les agressions sexuelles car la victime devient passive, soumise et incapable de résister.
- **L'action hypnotique** qui modifie le libre arbitre et facilite la suggestibilité de l'individu. Elle rend possible la réalisation d'actes automatiques qui peuvent être recherchés par un agresseur.

Ces actions sédatives et hypnotiques sont régulées par plusieurs systèmes nerveux, agissant différemment, dont les principaux sont : le système GABAergique qui agit comme inhibiteur du SNC, alors que les systèmes histaminique et dopaminergique augmentent la vigilance. Les substances ayant une action antagoniste à ces deux derniers circuits cérébraux provoqueront alors une sédation.

- **L'action narcotique**, qui se rapproche de la sédation, est responsable d'une torpeur entrecoupée de rêves éveillés généralement calmes.
- **L'action amnésiante antérograde**, qui s'installe parfois assez brutalement et porte sur tous les événements suivant la prise du produit. Les substances psychoactives exercent une action négative sur les capacités de mémorisation du sujet. L'amnésie antérograde provoquée est rarement totale mais laisse un flou sur les faits et leur chronologie. La mémoire à court terme n'est pas altérée, permettant à la victime d'être active durant les faits. Elle ne garde par contre aucun souvenir des actes qu'elle a réalisés. En ce sens, l'amnésie entrave la possibilité d'un témoignage informatif de la victime et limite les investigations judiciaires. Les mécanismes cérébraux mis en jeu dans cette amnésie utilisent l'acétylcholine qui contrôle une partie de la pensée consciente ainsi que le GABA. Les molécules augmentant l'activité de ce dernier neuromédiateur ont des propriétés amnésiantes. L'amnésie s'installe dès que la substance atteint ses sites d'action, en général en quelques minutes. Sa durée dépend de la demi-vie de la molécule psychoactive, laissant parfois des souvenirs parcellaires. Occasionnellement il peut y avoir des *flashbacks* de cet incident à une date ultérieure (31).
- **L'action dysleptique**, généralement obtenue par l'intermédiaire d'hallucinogènes, où rêve et réalité se confondent. La victime est alors totalement désorientée. Cette action se rapproche de l'effet hallucinogène décrit par Gaulier *et al.* où une perte des repères spatio-temporels perturbant le témoignage de la victime, une modification du temps vécu et des modifications affectives de nature érotique ou mystique étaient décrits (32). Les mécanismes de ces hallucinations ne sont pas encore clairement explicités. Les données actuelles de la science mettent en évidence l'implication très probable des systèmes sérotoninergique, catécholinergique et dopaminergique pour expliquer ces phénomènes.
- **L'action euphorisante** est principalement recherchée dans les cas d'agressions sexuelles (4). Cette dernière propriété peut également être rapprochée de l'effet désinhibiteur qui soulève des polémiques entre les corps médical et judiciaire. La désinhibition correspond à la diminution ou à la disparition de l'inhibition émotionnelle, fantasmatique, motrice et/ou de la censure, en particulier sexuelle (32). Cet effet conduirait une personne à être moins réticente à s'engager dans une activité sexuelle ou incapable de résister à celle-ci. Certaines substances auraient tendance à rendre leurs usagers passifs et concentrés sur leurs sensations.
- **L'action anxiolytique** diminue la méfiance de la victime.
- **L'action myorelaxante** diminue la coordination motrice et rend la victime physiquement malléable.

Par ailleurs, pour les agresseurs, le produit idéal est celui qui est actif à **faible dose**, rapidement **soluble** en milieu aqueux ou dans l'alcool, **sans goût** et dont les effets sont **rapides** à s'installer.

A côté de ces symptômes recherchés par les agresseurs, une symptomatologie peu caractéristique accompagne régulièrement la prise d'une substance psychoactive. Un goût amer dans la bouche, une confusion, des nausées, des vertiges, un ralentissement du rythme cardiaque et une faiblesse musculaire (ou perte du contrôle musculaire) peuvent être retrouvés à l'examen clinique (29). En général, la substance administrée à une victime provoque des signes cliniques peu spécifiques.

Tous ces effets peuvent être potentialisés si plusieurs substances sont co-administrées.

L'installation brutale de tels symptômes neuropsychiques doit faire penser à la possibilité d'une prise de toxiques, même en l'absence de tout élément susceptible d'orienter vers un délit tel qu'un abus sexuel ou un vol. Dans une telle situation, on doit rechercher activement une SC et réaliser des analyses toxicologiques pour la confirmer.

Trois éléments sont donc indispensables à la définition de SC. Il s'agit de la victime, de l'agresseur et de la substance chimique psychoactive.

1.2. La vulnérabilité chimique

Il faut distinguer la SC de l'abus d'une personne en état de faiblesse, consciente au moment de la consommation du produit psychoactif. **La consommation volontaire de substances psychoactives, rendant la personne plus fragile et vulnérable à un acte délictuel ou criminel définit le terme de vulnérabilité chimique.** Il peut s'agir de consommation de substances non médicamenteuses, de substances médicamenteuses ou les deux à la fois (13).

Cette notion est retrouvée dans les cas de DFSA opportunistes qui ciblent une victime rendue quasi ou totalement inconsciente par ses propres actes, facilitant l'agression sexuelle par l'agresseur (30).

D'après les deux dernières enquêtes de l'ANSM, en 2018 et 2019, l'usage banalisé de l'alcool reste le problème majeur des vulnérabilités chimiques, suivi de celui du cannabis (13,33). La consommation volontaire d'alcool et de substances illicites constitue donc un facteur de risque pour les SC et la vulnérabilité chimique.

2. Les prélèvements biologiques

Le type de prélèvements à privilégier est conditionné par différents éléments dont le délai entre les faits présumés et le moment du prélèvement, la disponibilité de la matrice ainsi que la sensibilité analytique des techniques utilisées.

2.1. Le sang

Le sang périphérique est le milieu biologique de référence en toxicologie médico-légale du vivant, puisqu'il permet d'interpréter une concentration (toxique, thérapeutique...). En toxicologie biologique, le plasma ou le sérum est également le milieu à privilégier, notamment en

vue d'établir une quantification et une cinétique. Toutefois, il faut tenir compte de la répartition de la substance dans les globules rouges et le plasma.

La concentration sanguine d'un médicament, ainsi que les informations pharmacocinétiques sont d'une importance capitale pour corroborer la version des faits de la victime. Cependant, un prélèvement sanguin peut s'avérer peu informatif s'il a été collecté plus de 24 à 48 heures après la SC présumée.

2.2. Les urines

L'urine constitue un prélèvement de choix dans les cas de SC selon certaines études comme celle de Quintela *et al.* (34) ou de Busardò et Jones (35). Elle permet d'allonger la fenêtre de détection de plusieurs heures selon les molécules analysées et leurs métabolites. Si les échantillons d'urine ne sont pas inclus dans l'analyse toxicologique, il est possible de passer à côté de métabolites d'intérêt et donc de sous-estimer les cas de SC.

C'est une première analyse de dépistage rapide utile et non invasive. L'obtention d'un résultat positif à un test de dépistage de substances dans l'urine suggère l'exposition antérieure à celle-ci, malgré le fait que ni la dose administrée ni le moment de la dernière administration ne puissent être déduits précisément de la concentration urinaire. L'interprétation d'une concentration urinaire est délicate.

Il est recommandé de recueillir la première urine disponible ou de mentionner combien de fois la victime a uriné avant le prélèvement (36), information quasiment toujours manquante en pratique. Pour certaines substances, notamment l'éthanol, la concentration urinaire peut donner une idée de la concentration sanguine à un moment antérieur, par exemple pendant la période où l'urine était formée dans les reins et stockée dans la vessie (35).

Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans l'urine en partie sous forme de **complexes glucuronides**, une procédure d'**hydrolyse avec une β -glucuronidase** est parfois nécessaire pour libérer les conjugués de médicaments, lorsque cela est possible (28,37,38).

Le dépistage des substances psychoactives par l'urine présente toutefois 3 inconvénients majeurs : la possibilité de faux positifs liée au manque de spécificité de certaines techniques, une mauvaise conservation de l'échantillon urinaire, et le processus d'adultération (39). Ce dernier consistant à falsifier volontairement des échantillons d'urines est peu fréquent dans les cas de SC.

Le sang et l'urine sont complémentaires et à interpréter en parallèle. Comme mentionné précédemment, le délai entre les faits et les prélèvements peut être plus ou moins long. Lorsqu'il dépasse 5 jours, il est souvent nécessaire d'utiliser d'autres matrices, comme les cheveux par exemple.

2.3. Les cheveux

Les cheveux sont utilisés comme matrice biologique en médecine légale depuis le début des années 1990, pour l'analyse des médicaments et drogues d'abus. Son prélèvement n'est pas invasif et il est facile à conserver.

C'est une matrice complexe dans laquelle les médicaments et les composés endogènes circulant dans le sang peuvent s'incorporer, en fonction de leur nature chimique, de la dose et de

la fréquence d'administration (35). Le mécanisme précis par lequel les xénobiotiques s'incorporent dans les cheveux est encore inconnu, mais trois voies ont été proposées : par voie sanguine pendant le développement du cheveu dans le follicule, par le transfert de substances via le sébum et la sueur, ou par une exposition externe (environnement extérieur) (39,40).

L'échantillon de cheveu est stable lorsqu'il est conservé au sec et à l'abri de l'environnement extérieur. En effet, la plupart des molécules exogènes incluses dans la kératine ne subissent aucune dégradation qu'elle soit chimique, physique, enzymatique ou bactériologique (41).

Les cheveux doivent être coupés le plus près possible du cuir chevelu et, de préférence, dans la zone située à l'arrière du crâne, appelée **vertex postérieur**. Le nombre de cheveux en phase de croissance dans cette zone est plus régulier et constant (39). En effet, les cheveux poussent à un rythme variable, selon qu'ils se trouvent dans l'une des trois phases de croissance suivantes : anagène (phase de croissance), catagène (phase de transition) et télogène (phase de repos) (42). La durée de ces stades varie d'une personne à l'autre, mais aussi au sein d'une même personne. Par conséquent, aucune mèche ne reflétera nécessairement la croissance globale des cheveux pendant la période en question (43). De plus, dans cette zone, les cheveux sont moins soumis aux influences liées à l'âge et au sexe (39).

Il faut veiller à ce que la mèche de cheveux conserve la même position d'origine (44) et mentionner l'emplacement racine-pointe (45), effectué à l'aide d'une ficelle ou une cordelette nouée à environ 1 cm de la racine (46).



Figure 1 : Réalisation d'un prélèvement de cheveux à visée d'analyses toxicologiques (d'après Gauthier (46))

La conservation se fait à température ambiante dans une feuille d'aluminium, une enveloppe ou un tube en plastique. Un délai de 4 à 5 semaines entre le délit et la collecte des cheveux est généralement admis (45).

Toutes les études s'accordent à dire que **la croissance du cheveu est d'environ 1 cm par mois, pouvant varier de 0,7 à 1,4 cm/mois** (40,41,43–45,47,48) ou de 0,6 à 1,42 cm/mois d'après Kintz (39).

Par conséquent, la détection de médicaments dans un segment proximal de 1 ou 2 cm démontre une ingestion de médicaments dans le mois ou les deux mois précédents. La longueur de la section de cheveux doit donc être calculée en conséquence et il est préférable de réaliser

un prélèvement à t_0 et à $t+1$ mois. La molécule migre peu le long de la tige capillaire pendant la croissance (49), par conséquent, un seul point d'exposition doit être présent dans le segment correspondant à la période de l'événement présumé.

Toutefois, la croissance des cheveux est irrégulière et peut varier d'un individu à l'autre en fonction de l'âge, de l'origine ethnique, du sexe de la personne. D'après Villain *et al.* (47), le médicament apparaît à la racine du cheveu (segment proximal) au bout de deux semaines environ. Ce délai est raccourci à une semaine dans la revue de Shbair et Lhermitte (40). **L'analyse de segments de 1 à 2 cm est donc généralement satisfaisante pour inclure le point d'exposition** (45,47). Bien que l'analyse segmentaire conventionnelle peut estimer le temps écoulé depuis l'ingestion d'une molécule ciblée (en nombre de mois généralement), cette analyse ne peut pas déterminer le jour précis de la prise. Certaines études ont développé des méthodes d'analyse micro-segmentaire des cheveux (0,4 mm) en utilisant des marqueurs temporels internes afin d'estimer le jour d'ingestion de la substance (42,50).

La fenêtre de détection dépend de la longueur de l'échantillon : **les substances sont détectables dans les cheveux pendant des mois voire des années** (48,51–53). Les variations dans la croissance des cheveux affectent particulièrement le temps nécessaire pour qu'un médicament soit éliminé des cheveux après la fin de la consommation, délai parfois allongé jusqu'à 18 mois d'après Jakobsson et Kronstrand (49).

Il sera montré par la suite qu'une corrélation limitée est observée entre la dose, la fréquence de la consommation et la concentration dans les cheveux (54). Il est donc difficile de faire la différence entre une dose unique ou une faible dose et une consommation régulière en se basant uniquement sur la concentration capillaire mesurée dans un seul segment. Il faut la comparer aux autres segments. Si le médicament présent dans le segment proximal est absent des autres segments du cheveu, prélevé 4 à 5 semaines après l'incident présumé, l'hypothèse d'une administration unique est plausible.

Idéalement, la substance est détectée uniquement dans le segment correspondant au moment de l'exposition et négative dans tous les autres segments. Cependant, du fait des raisons évoquées précédemment -notamment l'irrégularité du taux de croissance, la diffusion de la sueur ou du sébum et l'alignement des cheveux lors de la coupe- certains composés peuvent être détectés dans les segments voisins. Il a été proposé que la concentration dans le segment correspondant à la période de la SC soit au moins trois fois plus élevée que celle mesurée dans les segments voisins, bien que cette approche ne soit pas infaillible (23,43).

L'analyse des cheveux est donc une matrice biologique idéale pour documenter une exposition antérieure unique dans les cas où le délai est supérieur à une semaine entre l'administration de la substance et le prélèvement biologique (Tableau 1). Elle peut compléter les analyses de sang et d'urine et **permet de différencier, par segmentation, un usage thérapeutique chronique d'une exposition aiguë**.

La sélectivité et la sensibilité du spectromètre de masse en tandem sont une condition préalable, ainsi que la longueur du cheveu.

	Urine	Hair
Drugs of abuse and pharmaceuticals detected	All	All
Main compounds	Metabolites	Parent drugs and metabolites
Detection time-window	2-3 days	Months, years
Analytical techniques	Immunoassays, followed by chromatography / mass spectrometry	Immunoassays, followed by chromatography / mass spectrometry
Specificity	Pharmacological group identification, then specific confirmation	Pharmacological group identification, then specific confirmation
Analysis duration	+	+++
Type of measurement	incremental	cumulative
Sample collection	+/- invasive	non invasive
Adulteration	possible	unlikely **
Preservation	- 20°C	Ambient temperature

Tableau 1 : Comparatif entre les dosages effectués sur des prélèvements d'urine et de cheveu (d'après Kintz (39))

Le cheveu est une matrice intéressante mais il arrive que la victime n'ait plus ou pas assez de cheveux. Dans ce cas, il faut recourir à des matrices alternatives pour avoir des informations sur l'historique d'exposition à des substances.

2.4. Les autres prélèvements biologiques

2.4.1. Les poils

Si les cheveux de la tête ne sont pas disponibles, d'autres sites de prélèvement peuvent être envisagés, notamment les poils pubiens (47,55,56), les poils des jambes (56) ou des aisselles, dont la croissance est similaire (57); ou encore les poils de barbe (58). Des interférences telles qu'une contamination par les urines ou la sueur sont à prendre en compte dans l'interprétation des concentrations mesurées.

Dans les cas d'analyse de poils, puisqu'aucune segmentation n'est possible, la quantité trouvée doit être conforme à celle trouvée après une exposition unique.

2.4.2. Les ongles

L'analyse des ongles est moins fréquente en toxicologie médico-légale chez le vivant. Pourtant, ils peuvent compléter les résultats des cheveux ou augmenter la quantité d'échantillon pour l'analyse dans les cas où l'on dispose de peu de cheveux.

Kuwayama *et al.* ont étudié les concentrations de substances dans les ongles des pieds (ainsi que les cheveux) après administration d'une dose unique en fonction de la vitesse de pousse de ces matrices. Les ongles poussent plus lentement que les cheveux et leur croissance est d'environ 4 mm/mois pour les doigts et 2 mm/mois pour les orteils (59). Leurs travaux ont

conclu que les ongles constituent un spécimen efficace pour détecter les composés neutres et faiblement acides.

De la même manière que les cheveux, ils sont décontaminés et segmentés en morceaux de 1 à 2 mm avant extraction (53), bien qu'il n'existe actuellement aucune directive sur l'échantillonnage. Les procédures de décontamination sont tout autant importantes que celles pour les cheveux (59).

2.4.3. La salive et la sueur

La sueur, comme la salive, sont peu intéressantes en SC puisqu'elles permettent de mettre en évidence des consommations récentes (moins de 24h). Les concentrations trouvées sont difficiles à relier à une dose, en raison du manque de données (4). Des recherches supplémentaires sont nécessaires dans ce domaine.

2.4.4. Les boissons

En théorie, les restes des boissons ou de nourritures consommées par les victimes et contenant les résidus de substances psychoactives pourraient être analysés, notamment dans les cas de SC où la collecte des échantillons toxicologiques est tardive, afin de clarifier les événements. Néanmoins, ce n'est pas réalisable en pratique car il faudrait saisir les restes rapidement.

De nombreuses études portent sur l'analyse des boissons dopées ou « spikées » avec des substances utilisées dans les SC afin d'estimer leur concentration initiale et leur stabilité, mais aussi afin de développer des outils intéressants pour la détection analytique (51,60–67).

En somme, **les autres prélèvements biologiques apportent généralement des informations surtout qualitatives**. En l'absence de nombreuses études, l'interprétation des concentrations est le plus souvent semi-quantitative (0/+ /++ /+++). L'analyse de boissons ou de nourriture peut aider quant à l'identification de la possible source d'exposition.

3. Techniques analytiques

3.1. Dépistage

Les **méthodes immunologiques**, qui utilisent des anticorps pour détecter la présence de médicaments ou de métabolites spécifiques, sont assez courantes dans le cadre du dépistage des substances psychoactives car elles sont rapides et de faible coût. Elles peuvent être réalisées sur un **prélèvement sanguin et/ou urinaire** (ou parfois salivaire).

Les méthodes d'immunodosage comprennent des techniques de « compétition » ou plus rarement « sandwich ». On retrouve l'ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*) ou l'EMIT (*Enzyme-Multiplied Immunoassay Test*) avec marqueur enzymatique ; le CEDIA (*Cloned Enzyme Donor Immunoassay*), immunoessai de donneur d'enzyme cloné et le FPIA (*Fluorescence Polarization Immunoassay*), avec fluorochrome (68), remplacé récemment par le CMIA (*Chemiluminescence Microparticles Immunoassay*) (69).

Les techniques de compétition reposent sur la formation d'un complexe antigène-anticorps (Ag^*-Ac) entre l'antigène marqué (Ag^*) présent en quantité faible et connue et l'anticorps (Ac) spécifique donnant un signal mesurable. Les antigènes marqués peuvent être la molécule elle-même ou une molécule représentant une classe médicamenteuse de structure chimique proche de la molécule à doser (exemple : structure morphinane pour doser les opiacés) (69). La concentration de la molécule à doser est inversement proportionnelle à l'intensité du signal. Le raisonnement inverse est applicable aux techniques non compétitives.

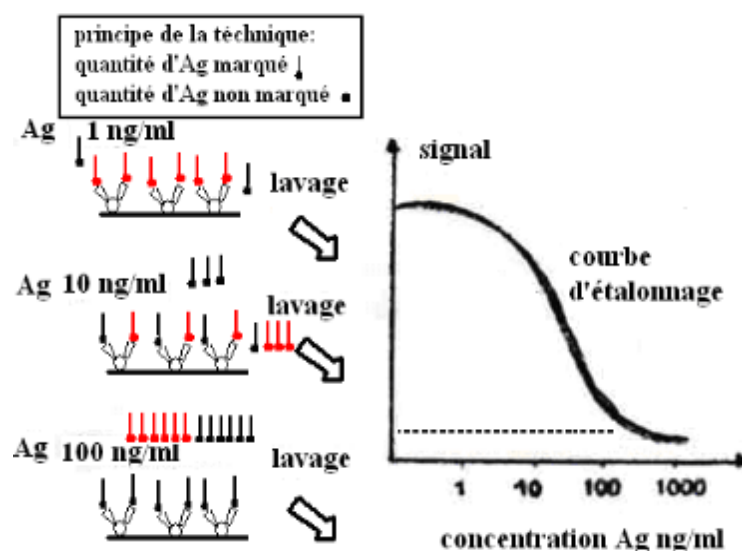


Figure 2 : Principe du dépistage par immunoanalyse en « compétition »

Ces analyses sur automates doivent être validées par le passage régulier de contrôles de qualité interne et externe et sont soumises à la validation des méthodes imposée par les normes du Comité Français d'Accréditation (COFRAC) dans le cadre de l'accréditation des laboratoires français.

L'usage de ces techniques de dépistage impose systématiquement la confirmation par une technique de chromatographie couplée à des détecteurs de meilleure sensibilité et spécificité comme les spectromètres de masse en tandem (70). En effet, le potentiel de **réactions croisées** entraînant des faux positifs ou des faux négatifs est toujours présent lors de l'utilisation d'un test immunologique, ce qui peut être problématique pour le diagnostic des SC (69). Ces tests sont insuffisamment spécifiques et sensibles puisqu'ils détectent une partie caractéristique de la structure chimique d'une famille de molécules sans identification formelle de la substance. Par ailleurs, ces techniques de dépistage ne détectent habituellement pas les antihistaminiques, les analogues des benzodiazépines (zolpidem, zopiclone) (14), les antidépresseurs de nouvelle génération (69) ou les drogues de synthèse (GHB, kétamine). Les concentrations mesurées avec les doses utilisées dans les cas de SC ne permettent pas non plus de différencier la proportion de métabolite et de molécule mère, rendant complexe toute interprétation pharmacocinétique.

Il existe également des tests non instrumentaux pouvant être réalisés en ambulatoire, comme le système « **savonnette** », notamment pour les stupéfiants. C'est un **test immunochromatographique** dont le résultat qualitatif est immédiat mais nécessite également une confirmation.

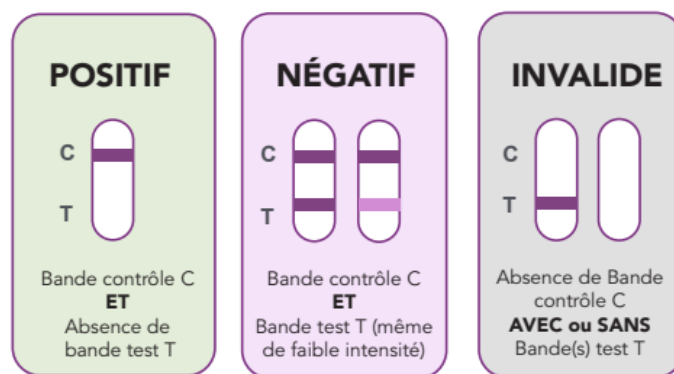


Figure 3 : Test immunochromatographique rapide (71)

Le plus souvent, la lecture de ces tests se fait en lecture inverse, la bande C représentant la bande contrôle et la bande T celle du test. Un résultat est donc positif si la bande C est présente et la bande T absente.

Connaître les limites de ces tests est essentiel pour l'interprétation biologique. Les résultats trouvés nécessitent d'être confirmés par des techniques plus sensibles et plus spécifiques.

3.2. Confirmation

Le résultat de l'expertise toxicologique se doit d'être sensible et spécifique. De ce fait, pour chaque dépistage, le résultat doit être confirmé par chromatographie en phase gazeuse (GC) ou liquide (LC) selon la substance détectée, couplée à l'utilisation de la spectrométrie de masse (MS) ou, si possible, en tandem (MS/MS), qui est l'approche privilégiée.

En l'absence d'informations, un dépistage large appelé « *screening* » ou « criblage toxicologique », faisant également appel à des techniques chromatographiques, peut être réalisé.

La chromatographie permet de séparer les différentes molécules d'un mélange en fonction de leur temps de rétention, dépendant de ses caractéristiques et de celles des deux phases, mobile et stationnaire. **La détection par spectrométrie de masse** permet d'identifier les molécules d'intérêt par ionisation puis séparation en fonction de leur rapport masse/charge. Après sélection d'un premier ion, l'ajout d'un deuxième spectromètre de masse va permettre de le fragmenter après passage dans une cellule de collision afin d'être plus spécifique. Les fragments correspondent à des transitions qui caractérisent la molécule (Figure 4).

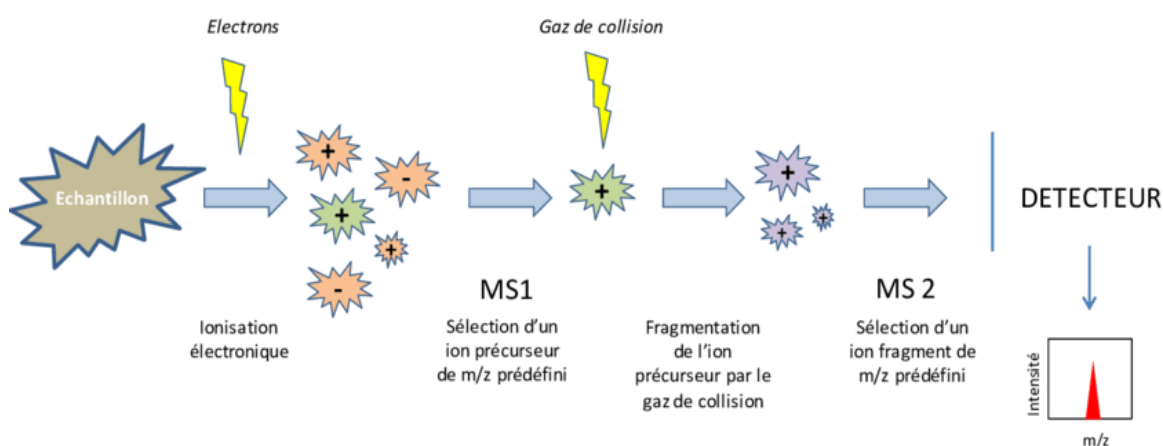


Figure 4 : Principe de la spectrométrie de masse en tandem (72)

Ces techniques analytiques sensibles sont capables de détecter de petites quantités d'une substance et de confirmer la présence d'un médicament spécifique. Elles permettent d'augmenter la fenêtre de détection (4). Contrairement aux méthodes immunologiques, elles nécessitent une préparation des échantillons biologiques afin d'extraire et concentrer les substances recherchées (69). Lors de la préparation des échantillons, ce sont principalement les propriétés physico-chimiques des molécules qui vont déterminer les conditions optimales de l'extraction. Dans les méthodes décrites dans la littérature, la préparation des échantillons est réalisée à l'aide de techniques usuelles telles que **l'extraction en phase solide ou liquide** (73). L'extraction en phase solide est souvent plus simple que l'extraction liquide-liquide car elle nécessite un faible volume de solvant et possède un rendement élevé (74).

Toutefois, ces protocoles d'extraction demandent un temps de travail plus important. À cet égard, différentes techniques ont été mises en place afin d'offrir des alternatives moins complexes et d'efficacité proche : les techniques d'extraction miniaturisées (microextractions), les sels liquides (75), les QuEChERS® (utilisation de sels dans un type d'extraction en phase solide dispersive)...

Les techniques les plus couramment utilisées sont les techniques chromatographiques. Une identification par spectrométrie de masse est obligatoire dans le cadre des SC. Cependant, ces tests sont coûteux, prennent du temps et nécessitent une expertise.

3.2.1. Chromatographie en phase gazeuse

En bioanalyse, la plupart des médicaments ne sont pas compatibles avec les séparations et les analyses par chromatographie en phase gazeuse. C'est notamment le cas pour les benzodiazépines ou apparentés qui possèdent des groupes polaires dans leur structure, nécessitant alors une dérivation avant analyse pour augmenter la volatilité (74), tout comme le GHB (21). On sait par ailleurs que la zopiclone se décompose lorsqu'elle est exposée aux conditions de la GC (76). Par ailleurs, de nombreuses molécules comme les nouveaux produits de synthèse sont dégradés à la température d'injection habituellement utilisée pour les analyses en GC-MS.

Le choix du gaz dépend du type de détecteur utilisé. Cela peut être par exemple de l'hélium, de l'azote, de l'argon ou de l'hydrogène.

Parmi les détecteurs on retrouve le détecteur à ionisation de flamme (FID), qui est la technique de référence pour détecter l'éthanol (21). On peut également citer le détecteur à conductivité thermique (TCD) ou catharomètre, le détecteur azote-phosphore (NPD), le détecteur à capture d'électrons (ECD) et le spectromètre de masse avec ionisation électronique (EI) ou ionisation chimique (CI), qui provoque l'ionisation des molécules organiques éluées et analyse ces ions (77).

La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse fait partie des méthodes de référence pour le dosage des stupéfiants dans le sang total (70). Elle présente de multiples avantages, tels que sa grande efficacité, son faible coût, la réduction du temps d'analyse et sa polyvalence.

3.2.2. Chromatographie en phase liquide

La chromatographie liquide peut être couplée à une détection ultraviolette (UV), détection par barrette de diodes : *Ultraviolet Diode Array Detector* (UV-DAD), détection de fluorescence (fluo), spectrométrie de masse à temps de vol (TOF-MS), spectrométrie de masse et spectrométrie de masse en tandem (77), abordée juste après. A priori, la détection par fluorescence et par barrettes de diodes serait plus sélective que la détection UV (76) et que la TOF-MS (21), mais il existe différentes générations de spectromètres.

Tout comme la GC-MS, la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse est aussi utilisée pour le *screening* médico-légal, nécessitant une sensibilité importante. Toutefois, le temps d'analyse est souvent assez long pour obtenir une résolution chromatographique suffisante (74).

Garcia *et al.* ont passé en revue 33 études de SC dans leur publication parue en 2021 (2). Ils en ont conclu que dans la plupart des hôpitaux, les techniques analytiques majoritairement utilisées pour identifier les substances impliquées sont la GC-MS et la LC-MS. Toutefois, l'étude française de Djezzar *et al.* publiée en 2009 (6), démontre que dans la majeure partie des échantillons (même prélevés tardivement par rapport aux faits), au moins une substance psychoactive a été détectée à l'aide de la GC-MS et/ou de la LC-MS/MS. *A contrario*, elle n'était pas détectée par LC-MS ou par LC-UV-DAD.

Actuellement, la chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse en tandem s'est avérée être la méthode d'analyse la plus appropriée pour cribler et quantifier les substances utilisées dans les SC à très faible concentration, dans les différentes matrices. Du fait de l'efficacité du pouvoir de séparation de la chromatographie liquide et l'ultra-sensibilité et la sélectivité du spectromètre de masse en tandem, c'est l'une des techniques les plus sensibles et sélectives disponibles (44,56). Ce dernier permet l'obtention de faibles limites de quantification, de temps d'analyse réduits et est capable de fournir des informations supplémentaires sur l'identification de l'analyte étudié (73).

La publication de Deveaux *et al.* en 2008 (78) donne un aperçu des durées de détection de quelques molécules selon la technique utilisée. Il est constaté que **la LC-MS/MS permet d'augmenter considérablement la fenêtre de détection**. En effet, la durée de détection de certaines benzodiazépines dans l'urine est allongée à 144h en LC-MS/MS tandis qu'elle n'était que de 84h en LC-MS pour le bromazépam par exemple.

La LC-MS/MS a connu des progrès considérables ces dernières années, tant en termes de technologie que d'application (40), permettant à l'heure actuelle le dosage simultané de plusieurs familles de stupéfiants (70). En outre, la LC-MS/MS réduit considérablement la nécessité de procédures de préparation des échantillons dans le domaine de l'analyse des substances. Cependant, certaines étapes de préparation des échantillons sont toujours nécessaires pour éliminer les protéines ou les espèces interférentes endogènes de la matrice (79).

Concernant l'analyse capillaire, dans la plupart des laboratoires experts, la première étape est un lavage pour éliminer la contamination extérieure. S'en suivent la segmentation en courts segments et la pulvérisation, puis l'incubation dans des solutions d'acide, d'hydroxyde de sodium, de méthanol, de tampon ou d'eau. La segmentation n'est pas obligatoire, et modifie le prix de l'analyse. Pour l'extraction, différentes techniques peuvent être utilisées : l'extraction liquide/liquide, en phase solide, ou la micro-extraction en phase solide (39). Il n'existe pas de

technique unique qui soit universellement acceptée (43). Cependant, l'utilisation de techniques très sensibles comme la LC-MS/MS s'avère essentielle pour détecter les faibles concentrations de médicaments après une possible administration unique. Les procédures analytiques utilisées pour l'analyse des cheveux sont donc différentes de celles utilisées pour les analyses d'urine et de sang car le cheveu est une matrice solide (52).

3.2.3. Autres techniques analytiques

Persona *et al.* ont passé en revue les méthodes analytiques pour les analyses des benzodiazépines et exposent d'autres **méthodes alternatives**, comme les méthodes colorimétriques, la chimiluminescence, la spectrométrie de masse par désorption/ionisation laser assistée par matrice : *Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation* (MALDI), la spectroscopie Raman ou encore les méthodes électrochimiques, comme certaines techniques de voltampérométrie (77). Les modalités techniques figurent dans leur revue avec notamment une comparaison des limites de détection et de quantification pour chaque technique. Elles ne sont pas utilisées en routine.

Il est essentiel que les limites des techniques utilisées en termes de sensibilité et spécificité s'intègrent dans l'interprétation clinico-biologique. Pour les recherches toxicologiques dans les cas de SC, au moins une détection par spectrométrie de masse est recommandée par les différentes sociétés savantes, notamment en raison de leur performance (limites de détection et de quantification plus basses qu'avec les autres techniques).

3.3. Limites de détection et de quantification

La **limite de détection (LOD)** est une définition analytique : c'est le plus petit signal associé à la substance étudiée qui peut être détecté significativement du bruit de fond par la méthode analytique.

En chromatographie, elle est déterminée comme étant égale au triple de l'écart-type obtenu à partir du signal correspondant à la ligne de base mesurée après plusieurs injections répétées (en général 10 fois). L'étude de la limite de détection est basée sur l'analyse statistique de la différence de signaux observés entre les blancs et les échantillons (80). On considère donc un **ratio signal/bruit de 3 pour 1**.

Plus on diminue la limite de détection des substances recherchées, plus on augmente les chances de trouver un résultat positif. Les analystes doivent trouver une limite de détection de la méthode plus précise pour chaque matrice d'échantillon avec les mêmes équipements, réactifs et étalons, qui servira systématiquement pour les mesures.

La **limite de quantification (LOQ)** correspond à la plus petite concentration pouvant être quantifiée par la méthode analytique de façon précise et fiable, c'est-à-dire avec un coefficient de variation inférieur ou égal à 20%. Elle a un double intérêt, qualitatif et quantitatif. Cette limite, parfois aussi appelée niveau minimum, se calcule avec les mêmes méthodes que la LOD, la différence étant un **ratio signal/bruit de 10 pour 1**.

Néanmoins, il n'existe pas d'approche unique permettant de garantir que toutes les substances susceptibles d'être utilisées lors des SC sont analysées avec une sensibilité adéquate (81). Les diverses techniques utilisées dans les laboratoires peuvent entraîner une disparité

dans les résultats toxicologiques qui est à intégrer dans l'interprétation biologique, en fonction des capacités de la méthode.

Concernant les substances psychoactives les plus fréquemment rencontrées dans les cas de SC, la SOFT (*Society of Forensic Toxicologists*) et le comité des DFC aux Etats-Unis, mettent régulièrement à jour un document listant les **limites de performance minimales recommandées pour détecter ces composés dans les urines**. Ce document, initialement créé par le comité DFSA, est destiné aux laboratoires d'analyses médicales ainsi qu'à toute structure impliquée en toxicologie médico-légale pour la bonne prise en charge des suspicions de SC (82). Ces recommandations sont suivies entre autres par les laboratoires d'analyses du FBI en Amérique.

A l'heure actuelle, de telles recommandations n'existent pas en France, ainsi que dans les autres matrices telles que le sang et le cheveu pour toutes les molécules psychoactives. La SOHT (*Society of Hair Testing*) fournit des *cut-offs* pour la détection dans les cheveux uniquement pour certaines substances telles que les amphétamines, les cannabinoïdes, la cocaïne et certains opiacés (83).

Cette thèse propose un récapitulatif des LOD et LOQ appliquées aux techniques de confirmation des SC tirées de la littérature (Annexes 2 à 27) pour les substances listées dans le dernier rapport de l'ANSM.

3.4. Conclusion

La littérature nous montre clairement que dans les cas de SC, afin de détecter des faibles concentrations, il est nécessaire de compléter le criblage par des techniques chromatographiques sensibles et spécifiques, notamment la LC-MS/MS, appliquées à la recherche de molécules la plus large possible.

Dans les cas de SC, la présence d'éthanol, de substances médicamenteuses ou de produits stupéfiants doit être recherchée systématiquement. Se pose la question d'une liste minimale de molécules à rechercher et actualisée selon les données de terrain recueillies.

4. Rapport de l'ANSM

Devant l'augmentation dramatique du nombre de cas de SC notifiés, la multiplicité des produits utilisés et le caractère grave et criminel des agressions, le Directeur Général de l'ANSM (anciennement appelée Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé ou Afssaps), a engagé un travail de réflexion pluridisciplinaire en 1997 sur l'usage criminel des substances psychoactives (5). En parallèle, devant l'impact sanitaire et social des SC, le Ministère de la Santé a envoyé une circulaire aux états-majors des services hospitaliers fin décembre 2002 avec des recommandations aux médecins urgentistes en insistant sur l'importance d'un dépistage précoce et de qualité (84).

S'en est suivi la mise en place d'une enquête nationale à partir d'octobre 2003 afin d'obtenir des données exhaustives sur les cas de SC. Cette **enquête multicentrique prospective annuelle** a pour objectifs d'évaluer l'étendue du problème, d'identifier les substances utilisées dans ce contexte et leurs conséquences cliniques, d'étudier le contexte des agressions et, en-

fin, de proposer une meilleure prise en charge des victimes. Cette étude permet ainsi d'adresser des messages de prévention actualisés et adaptés aux professionnels de santé ainsi qu'au grand public.

4.1. Acteurs du réseau

Pour alimenter cette base de données et constituer ce réseau de recensement et d'analyse de cas, différents acteurs sont impliqués :

- **Les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et l'Addictovigilance (CEIP-A)**, qui doivent être contactés par le médecin ayant fait l'examen clinique de la victime pour notifier le cas de suspicion de SC (85).

La fiche de renseignements nécessaire à la prise en charge des cas de SC présumées et à la déclaration de ces cas, constituée par l'ANSM et les CEIP-A, se trouve en annexe 1.

- **Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)**, qui peuvent également recueillir les notifications des suspicions de SC.
- **Les Centres Antipoison et de toxicovigilance (CAP)**, souvent en première ligne pour aiguiller les victimes ou les médecins dans leur prise en charge.
- **Différents intervenants dans la prise en charge des victimes :**
 - Les urgences générales et urgences gynécologiques
 - Les urgences médico-judiciaires, services de médecine légale
 - Les laboratoires de toxicologie (hospitaliers ou privés), experts médico-judiciaires
 - La police, gendarmerie
 - Le ministère de la Justice

Après analyse des cas déclarés par les diverses structures, l'ANSM répartit ces cas en soumission chimique vraisemblable ou possible (selon le degré de documentation des cas notifiés) ou en vulnérabilité chimique.

Le niveau d'imputabilité pour les SC vraisemblables est basé sur trois critères : l'agression ou la tentative d'agression sont documentées (dépôt de plainte ou témoignage), une substance psychoactive n'appartenant pas au traitement de la victime a été identifiée par une méthode chromatographique fiable, et enfin, les données cliniques et la chronologie sont compatibles avec la pharmacologie de la substance identifiée. Le cas échéant, l'aveu ou la condamnation de l'auteur des faits consolidera le cas. Par ailleurs, un dossier clinique insuffisant, un manque de preuve analytique (délai trop important après les faits, résultat négatif ou aucune analyse effectuée) permettra de classer la SC présumée en « possible ».

La dernière enquête parue porte sur les cas déclarés en 2019 (13). Parmi les 574 cas retenus pour étude, **9,2% ont été classés dans la catégorie SC vraisemblable**, 54,4% en soumission chimique possible et 36,4% des cas ont été classés en vulnérabilité chimique.

4.2. Molécules incriminées

Dans ce travail, le dernier rapport de l'ANSM nous a servi de **ligne directrice** concernant les substances psychoactives en cause dans les SC. La revue de la littérature est faite sur la base de ce rapport. Cette liste ne peut pas être exhaustive mais souligne la variété des molécules à rechercher et la difficulté d'avoir une réponse analytique adaptée dans un laboratoire d'urgence hospitalier.

Toutes les substances utilisées dans les cas de SC ont des effets **dépresseurs ou stimulants du SNC**.

En 2019, d'après l'enquête de l'ANSM (13) : les « antihistaminiques H1 et sédatifs divers » étaient les plus souvent mis en cause, représentés par la doxylamine, cétirizine, diphénhydramine, hydroxyzine, desloratadine et l'alimémazine. Parmi les sédatifs divers, la cyamémazine, la prégabaline et la rispéridone sont les plus souvent retrouvés. Les substances non médicamenteuses (19 mentions) occupent la deuxième place et sont représentées par la MDMA (11 cas), la cocaïne (3 cas), l'alcool (2 cas), le cannabis (1 cas), le GHB (1 cas) et la métamphétamine (1 cas). La famille des benzodiazépines et apparentés sont en troisième position, avec par ordre décroissant de fréquence l'alprazolam, suivi du bromazépam, diazépam, nordazépam, zopiclone, oxazépam et du zolpidem. On retrouve ensuite les antidépresseurs et les opioïdes (Figure 5).

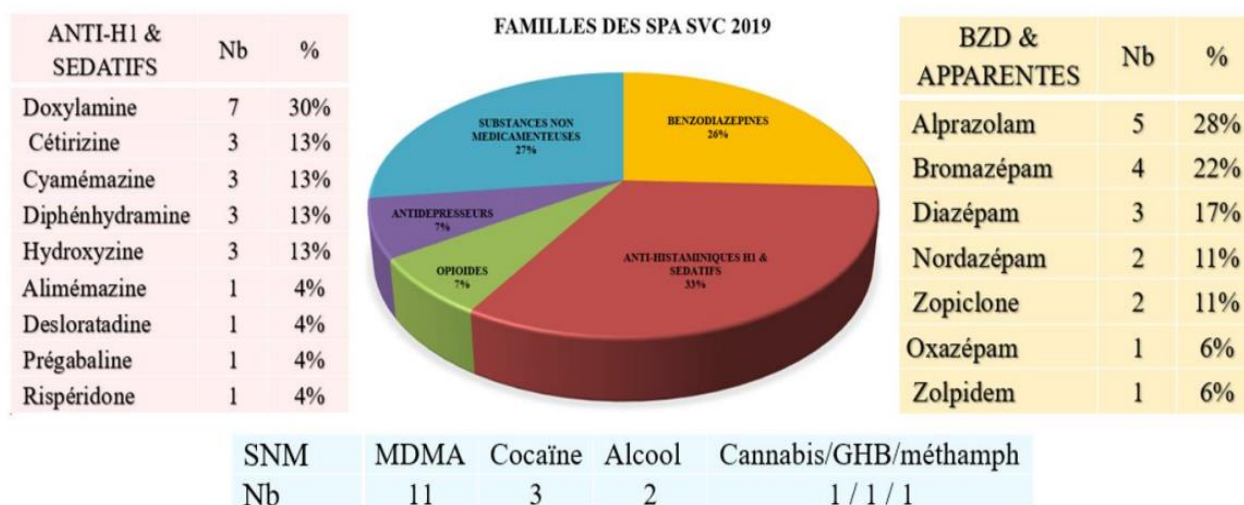


Figure 5 : Molécules détectées dans les cas déclarés de soumission chimique vraisemblable et répertoriés par l'ANSM (13)

III. Matériels et méthodes

La revue de la littérature a été réalisée sur PubMed de novembre 2021 à avril 2022. Les recherches ont porté sur les 30 dernières années, elles se sont focalisées sur les cas de SC par administration de substances par voie orale.

Dans un premier temps la recherche générale a été effectuée à l'aide des mots clés suivants :

- « *Chemical Submission* » AND « *Toxicology* » : 97 résultats et seulement 5 articles retenus
- « *Drug Facilitated Sexual Assault* » : 302 résultats dont 105 articles sélectionnés
- « *DFSA drugs* » AND « *Detection* » : 44 résultats, 5 articles retenus
- « *Drug-Facilitated Crimes* » : 265 résultats, 87 articles retenus

Par la suite, nous avons recherché chaque famille ou molécule ciblée : benzodiazépines, alprazolam, bromazépam, diazépam, nordiazépam, oxazépam, zolpidem, zopiclone, antihistaminiques, doxylamine, diphénhydramine, hydroxyzine, cétirizine, alimémazine, desloratadine, antiépileptiques, prégabaline, rispéridone, cyamémazine, opioïdes, morphine, buprénorphine, codéine, tramadol, antidépresseurs, alcool, cocaïne, cannabis, GHB, amphétamines ; en association avec les mots clés suivants : « *Sexual Assault* » ou « *Chemical Submission* » ou « *Facilitated Crime* ».

Seuls le sang, les urines et les cheveux ont été retenus comme matrice. Concernant le contexte analytique, nous avons ciblé uniquement les détections par spectrométrie de masse, en plus de l'éthanol dosé par GC-FID (méthode de référence).

Des données sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique pour chaque substance ont également été recueillies afin de comprendre le métabolisme et d'obtenir des données sur les concentrations thérapeutiques ou après prise unique *per os* à l'aide des mots clés suivants : « *Pharmacokinetic* », « *Single Dose* ».

Certains articles non disponibles ont été exclus des critères de sélection.

IV. Résultats

Les propriétés des substances utilisées, recherchées par l'agresseur dans un but de SC, ainsi que les classes de médicaments impliquées et listées dans le dernier rapport de l'ANSM ont été évoquées précédemment.

Après un bref aperçu des recommandations existantes sur la prise en charge biologique des SC, chaque classe médicamenteuse est détaillée ici afin d'avoir un aperçu sur :

- Leur prévalence dans les cas de SC
- Leur mécanisme d'action
- Leur demi-vie plasmatique
- L'intervalle de concentration thérapeutique

- Leur métabolisme
- La gamme de concentration attendue après administration d'une dose unique par voie orale et pour chaque matrice à l'étude

Le cas de l'alcool et des stupéfiants est présenté ensuite.

Ces données collectées sont valables pour l'adulte.

Chaque classe de substances est illustrée par des cas décrits dans la littérature.

1. Recommandations existantes

Aux Etats-Unis, la **SOFT** recommande de prélever environ 12 mL de sang dans un délai de moins de 24h après l'incident, sur tube avec du fluorure de sodium et de l'oxalate de potassium. Le prélèvement doit être conservé au réfrigérateur. Pour les prélèvements urinaires, ils recommandent de prélever l'échantillon d'urine de la victime dans un délai de 120h après l'incident (5 jours). Le prélèvement doit contenir idéalement 100 mL d'urine et doit être également conservé au réfrigérateur dans un flacon contenant du fluorure de sodium. Les prélèvements doivent être en double et scellés pour permettre une contre-expertise (86).

L'*United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC)* recommande le même délai maximal que la SOFT pour le prélèvement urinaire, avec un volume de 50 mL (87). Toutefois, pour le sang total, le délai maximal recommandé est allongé à 48h après les faits. Deux tubes d'au moins 5 mL doivent être prélevés avec les mêmes conservateurs selon l'UNODC. Si les analyses ne sont pas réalisables dans les 24h il est conseillé de congeler le prélèvement (-18°C). Pour la collecte des cheveux, il est recommandé d'attendre au moins 4 semaines après les faits.

En France, la Société Française de Toxicologie Analytique (**SFTA**) et la Compagnie Nationale des Biologistes et Analystes Experts (**CNBAE**) ont également établi des recommandations concernant les prélèvements à effectuer et leur délai, en novembre 2003 (88) :

- Prélèvement systématique de 3 tubes de 10 mL sang, sur EDTA (pour éviter la formation *in vitro* de GHB), dans les 24h.

Le citrate ne doit pas être utilisé comme anticoagulant car il peut entraîner la formation *in vitro* de GHB et entraver ainsi l'interprétation des résultats (89). Par ailleurs, l'ajout de fluorure, un inhibiteur d'enzymes, est préférable pour le dépistage de l'éthanol (inhibe la conversion du glucose en éthanol et l'oxydation (31)), de la cocaïne (inhibe la conversion en ester méthylique d'ecgonine par les pseudocholinestérases (70)) et du GHB (inhibe la production *in vitro*) (36).

- Prélèvement urinaire sur tube sec : 2 flacons de 30 mL (conservés à l'abri de la lumière pour éviter la dégradation du LSD), dans les 48h.

Toutefois, bien que l'ajout de conservateur ne soit pas nécessaire pour le stockage à long terme de l'urine, la stabilité du GHB est accrue lorsque l'urine contient du fluorure de sodium (35).

- 4 mèches de cheveux, orientées racine-pointe et coupées au ras du cuir chevelu, d'un diamètre équivalent à celui d'un crayon à papier. Les cheveux doivent être prélevés 3 à 5 semaines après la SC présumée.

Une mèche sera utilisée pour tester les drogues d'abus (cannabis, ecstasy, cocaïne...), une autre pour le GHB et une autre pour un dépistage des hypnotiques. La dernière mèche est recueillie pour une éventuelle contre-analyse (24,41,45,90–92).

Idéalement, l'analyse doit être effectuée sans délai après accord du devis par l'autorité requérante. Si l'analyse ne peut être réalisée rapidement, il convient de congeler les prélèvements, excepté les cheveux conservés à température ambiante. Les experts précisent que lorsque l'affaire est saisie en justice, les échantillons devront être conservés jusqu'à l'extinction de toute procédure judiciaire ou recours possible et ne pourront être détruits qu'avec l'accord de l'autorité requérante. Sinon, ils doivent être conservés pendant un an.

La **SOHT** fournit également aux laboratoires des lignes directrices sur les meilleures pratiques recommandées quant à la réalisation d'analyse capillaire (83). Les détails relatifs au temps écoulé entre l'incident et la date de la plainte sont essentiels pour décider des dates appropriées de prélèvement d'échantillons. D'après la SOHT, un échantillon de cheveux doit être prélevé au moins 4 à 6 semaines après l'incident présumé. Si l'échantillon est positif, il est recommandé de prélever un second échantillon de cheveux pour corroborer les résultats. Le plaignant ne doit pas subir de traitements cosmétiques ni se couper les cheveux entre deux prélèvements.

La SOHT recommande une segmentation au cas par cas et considère que des segments entre 1 et 3 cm sont adéquats, mais il est possible d'utiliser des segments encore plus courts. A priori les segments courts sont préférables, d'une part parce qu'ils augmentent la résolution de l'échelle de temps et d'autre part parce qu'ils augmentent la probabilité de détecter une dose faible ou unique (49).

Ces protocoles ne sont pas éloignés les uns des autres. Le tableau 2 propose un récapitulatif des **3 prélèvements à effectuer systématiquement en cas de SC**.

Matrice	Sang	Urine	Cheveux
Modalités de prélèvement	Tube EDTA Tube fluorure (éthanol, cocaïne, GHB)	Flacon ou tube sec	Coupés au ras du cuir chevelu (vertex postérieur), orientés racine-pointe (Figure 1)
Quantité	3 x 10 mL	2 x 30 mL	4 mèches de cheveux, diamètre 2-5 mm
Conservation	Congélation (-20°C)	A l'obscurité Congélation (-20°C)	Enveloppe, température ambiante

Tableau 2 : Récapitulatif des prélèvements à effectuer et leurs modalités

En pratique, il apparaît que la plupart des difficultés sont dues à un manque de connaissance de ces protocoles, tant d'un point de vue clinique dans les hôpitaux que du point de vue toxicologique dans les laboratoires de toxicologie non médico-légaux (78). Pourtant, des kits existent déjà dans le but de faciliter la prise en charge des SC (36,93,94). Ils contiennent principalement du matériel de prélèvement, un rapport médical, un questionnaire et des informations destinées à la victime.

Les substances psychoactives listées dans le rapport de l'ANSM sont abordées par la suite de manière individuelle. Néanmoins, **la combinaison de plusieurs substances est fréquemment signalée dans les cas de SC**. Pour illustrer la fréquence des cas de SC avec plusieurs substances, l'étude de Fiorentin et Logan aux Etats-Unis fait référence à l'usage de polysubstances sur 1000 cas de suspicion d'agressions sexuelles liées à la drogue : 27,6% des cas impliquaient un seul composé, tandis que dans 50,8% des cas 2 substances ou plus ont été retrouvées (18,19). Dans celle de Hall *et al.*, plusieurs molécules ont été retrouvées dans près de la moitié des cas également en 2005 (30).

2. Benzodiazépines

2.1. Généralités

2.1.1. Prévalence

Les benzodiazépines constituent une large famille de médicaments qui ont été introduits dans la pratique médicale dans les années 1960. En raison de leurs propriétés pharmacologiques abordées plus loin, elles font partie des médicaments les plus prescrits au monde et pour lesquels de nombreux abus ont été rapportés (77,95).

D'après la revue de Skov *et al.* incluant les résultats toxicologiques de 22 études internationales portant sur les cas de DFSA de 1996 à 2018, la plus forte prévalence des benzodiazépines était en France avec un pourcentage de 82% (96). Ce résultat provient de l'enquête nationale française de Djeddar et son équipe, publiée en 2008 (6). La même année, Questel *et al.* ont soumis leur étude prospective de 52 cas de SC dans une unité médico-judiciaire de Paris, parmi lesquels les benzodiazépines et analogues représentaient 77% des cas, avec notamment une prévalence élevée pour le clonazépam (14). Dans une autre étude française portant sur 170 cas avérés de SC, le clonazépam occupaient également la première place parmi les molécules incriminées les plus souvent rencontrées, suivi du bromazépam (4), résultats retrouvés également dans l'étude de Marc (97).

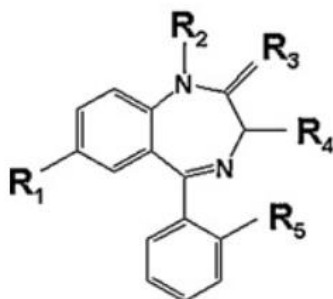
La prévalence des benzodiazépines et apparentés reste élevée dans les autres pays, notamment en Chine où la prévalence de cette classe médicamenteuse était de 75% en 2015 (43) et de 78% en 2017 (98) ; au Danemark où elle atteint 64% pour un total de 25 cas de SC (23) ; ou encore au Bangladesh, où sur les 94 prélèvements urinaires des 130 cas de DFC, 74% des échantillons étaient positifs aux benzodiazépines (25).

Une prévalence plus faible des benzodiazépines est retrouvée dans ces dernières études internationales analysant des cas de DFSA : 21% aux Etats-Unis (18,19), 11% au Canada (17), 9% au Royaume-Uni (99).

Parmi les benzodiazépines, le flunitrazépam (Rohypnol®) a fait l'objet d'une attention particulière dans les médias et la littérature, étant la drogue du viol la plus fréquemment signalée en France à la fin des années 1990. Jugé nocif notamment en raison de son utilisation potentielle dans les SC, il n'est plus commercialisé en France depuis 2013 (100).

2.1.2. Structure chimique

Les structures des benzodiazépines sont diverses. Généralement, un noyau hétérocyclique de diazépine est condensé avec un noyau benzénique (74).



Benzodiazépine	R1	R2	R3	R4	R5
Alprazolam	Cl	Cycle triazole [1,2,4]		H	H
4-OH-alprazolam	Cl	Cycle triazole [1,2,4]		OH	H
Bromazépam	Br	H	O	H2	Pas de R5, noyau pyridine
Diazépam	Cl	CH3	O	H	H
Nordazépam	Cl	H	O	H	H
Témazépam	Cl	CH3	O	OH	H
Oxazépam	Cl	H	O	OH	H

Figure 6 : Structure des benzodiazépines à l'étude et leurs métabolites

2.1.3. Pharmacodynamie

Les benzodiazépines induisent une dépression du SNC en activant les récepteurs cérébraux de l'acide gamma-aminobutyrique-A (GABA-A). En se fixant sur leur site de liaison spécifique, les benzodiazépines augmentent la concentration d'ions chlore médiée par le GABA dans le neurone postsynaptique, renforçant ainsi la neurotransmission inhibitrice. Par augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlorure, l'hyperpolarisation est prolongée et la transmission synaptique diminuée, produisant ainsi ces propriétés sédatives.

Les récepteurs spécifiques des benzodiazépines sont largement distribués dans le SNC. L'intensité de l'activité agoniste GABA-A dépend du degré d'occupation des récepteurs (101). Leurs principales propriétés pharmacologiques sont : **hypnotiques, anxiolytiques, myorelaxantes, anticonvulsivantes** et elles peuvent provoquer une **amnésie antérograde**, dose-dépendante (97).

Elles sont indiquées dans le traitement de l'anxiété, la dépression, les troubles du sommeil, l'épilepsie et l'anesthésie pré-chirurgicale (102). Elles induisent à dose thérapeutique des effets secondaires tels qu'une somnolence, des étourdissements, une faiblesse musculaire, une confusion avec une désorientation et un manque de coordination pouvant imiter l'intoxication éthylique.

Ces effets seront d'autant plus marqués à des doses plus élevées encore, et sont majorés par la prise d'autres dépresseurs du SNC. En effet, leur utilisation peut être dangereuse lorsqu'elles sont co-administrées avec l'alcool, avec d'autres médicaments sédatifs, antidépresseurs, neuroleptiques ou des dérivés opioïdes qui amplifient leurs effets (77). Les fortes doses provoquent souvent une bradypnée, une bradycardie voire un coma (97).

Leurs effets sédatifs et amnésiques en font des candidats idéaux pour les SC. De plus, elles sont actives à faible dose, ont un délai d'action rapide (les effets peuvent survenir en 20 à 30 minutes (97)) et peuvent être facilement administrées par voie orale.

2.1.4. Pharmacocinétique

Les benzodiazépines sont rapidement absorbées par voie orale et métabolisées principalement au niveau hépatique. Le métabolisme des benzodiazépines couvre 3 voies : **hydroxylation, déméthylation et glucuronidation**.

La réaction de biotransformation, où les 1,4-benzodiazépines comme le diazépam, le nordazépam et le témazépam sont principalement métabolisées et excrétées sous forme d'oxazépam, appartient aux voies métaboliques les plus connues (77). La plupart des métabolites peuvent également être pharmacologiquement actifs.

Les méthodes de détection des benzodiazépines et leurs métabolites dans les prélèvements biologiques sont nombreuses (95), mais elles doivent être adaptées aux faibles concentrations que l'on s'attend à rencontrer dans ces cas.

2.2. Alprazolam

L'alprazolam (Xanax®), dérivé de la triazolobenzodiazépine, est prescrit dans le traitement de l'anxiété et du trouble panique. Deux dosages sont disponibles : 0,25 mg et 0,5 mg pour une dose journalière de 1 à 3 mg (77). Le délai d'action est rapide et la demi-vie d'élimination est de 12,8 heures en moyenne avec une étendue de 6 à 22h (Tableau 3).

Les concentrations plasmatiques thérapeutiques retrouvées dans la littérature vont de 5 à 400 µg/L (77,103–106).

Le métabolisme hépatique aboutit à deux principaux **métabolites actifs** : l'**α-hydroxy-alprazolam** et le **4-hydroxy-alprazolam**, dont l'affinité intrinsèque pour les récepteurs des benzodiazépines est moindre par rapport à la molécule mère et par conséquent, leur concentration plasmatique plus faible (Figure 7). Les concentrations plasmatiques du 4-OH-alprazolam sont supérieures à celles du dérivé α-OH-alprazolam, mais la récupération urinaire de l'α-OH-alprazolam dépasse largement celle du 4-OH-alprazolam. Greenblatt et Wright expliquent ceci par l'instabilité chimique du 4-OH-alprazolam *in vitro* (107).

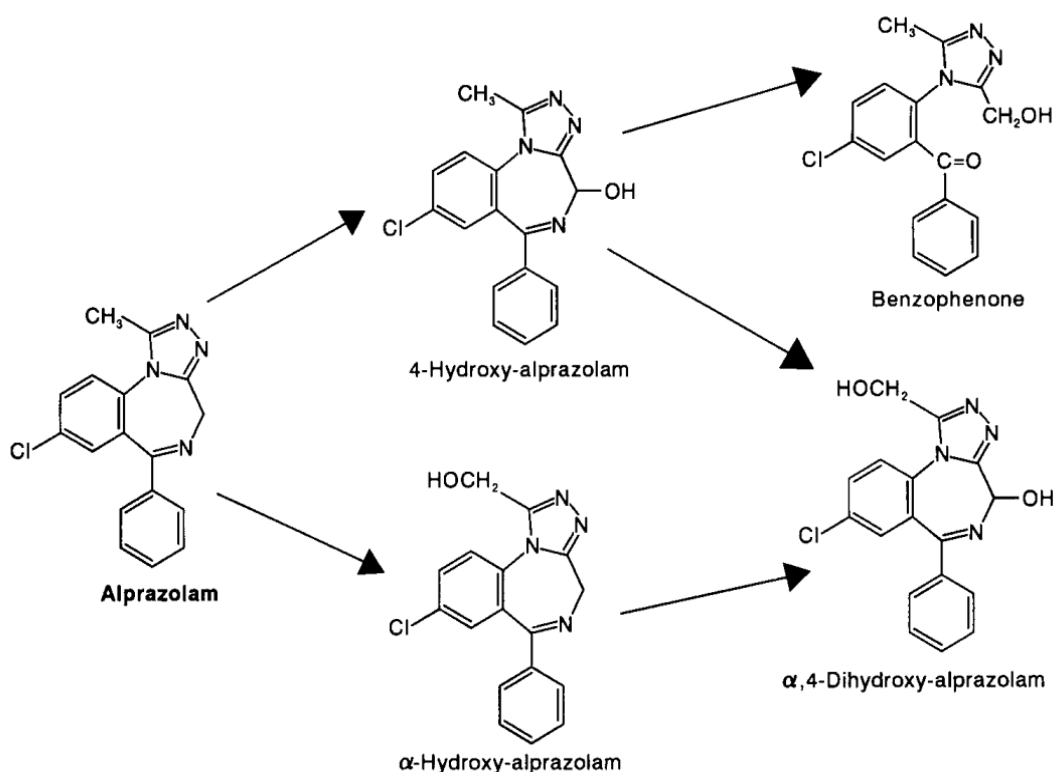


Figure 7 : Métabolisme de l'alprazolam (d'après Greenblatt et Wright (107))

Le risque d'effets indésirables suite à la prise d'alprazolam est lié à la dose (101).

2.2.1. Dose unique

Les concentrations mesurées dans les différentes matrices (sang, urine, cheveux) après administration d'une dose unique *per os* allant de 0,25 à 2 mg sont répertoriées dans le tableau ci-dessous (Tableau 3). Elles permettent de donner un ordre d'idée des concentrations attendues.

Les concentrations plasmatiques (équivalentes aux concentrations sériques) peuvent varier de 5,3 à 62 $\mu\text{g/L}$ selon les études (25 $\mu\text{g/L}$ en moyenne), le pic plasmatique se produisant en moyenne autour de 1,6 heures.

Dans les urines, les concentrations sont plus difficiles à interpréter mais ces données nous permettent de définir une fenêtre de détection pour l'alprazolam et ses métabolites, pouvant aller jusqu'à 96 heures en LC-MS/MS.

Dans le cheveu, le livre de Kintz paru en 2014 nous permet d'estimer qu'après administration d'un comprimé de 0,25 mg d'alprazolam, la concentration attendue dans le cheveu est inférieure à 1 pg/mg.

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
Alprazolam						[11-15]						(77)
						[12-15]						(4)
						[8-15]						(108)
						[6-20]						(105)
	0,25	n = 3	LC-MS/MS							< 1 pg/mg	/	(109)
	0,25	/							96			(34)
	0,5	n > 1000	HPLC/UV	[5,3-14,4]								(110)
		n = 11	LC-MS/MS			12	0,01 µM/mM	11	12			(111)
	1	/	/	[10-30]	[1,5-2,5]	[10,6-12,5]						(109)
		n = 193 (sur 14 études)	GC/ECD, HPLC	[12-22]	[0,7-1,8]	[10-18] et [9-16] en théorie						(107)
	2	n > 1000	HPLC/UV	[18-51,2]								(110)
		n = 1	GC/NPD				74 ng/mg	13	> 48			(37)
	2,11	n = 8	GC/ECD	40 [25-62]	1,45 [0,3-3,5]	14,5 [9,7-22]						(112)
α -OH-alprazolam	0,5	n = 11	LC-MS/MS				0,025 µM/mM	11	36 [26-61]			(111)
		n > 1000	HPLC/UV	< 1,0-3,8]								(110)
	2	n > 1000		< 1,0-5,9]								
		n = 1	GC/NPD				250 ng/mg	13	> 48			(37)
4-OH-alprazolam	[0,5-2]	n > 1000	HPLC/UV	Instabilité								(110)
Benzophénone	2	n = 1	GC/NPD				105 ng/mg	2	> 48			(37)

Tableau 3 : Concentrations en alprazolam (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

2.2.2. Cas rapportés

Ref	Effectif	Sexe	Âge*	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(113)	n = 1	F	> 12	DFSA	Sérum : 15 µg/L	Inconnu	Non	Consommation volontaire
(38)	n = 4	/	/	DFSA	Urine : 1) alprazolam 71,4 µg/L et α-OH-alprazolam 388 µg/L 2) alprazolam 24 µg/L et α-OH-alprazolam 66 µg/L 3) alprazolam non détecté et α-OH-alprazolam 94,1 µg/L 4) alprazolam 2,7 µg/L et α-OH-alprazolam 23,4 µg/L	< 72h	Non	
(114)	n = 2	F	12 ; 16	DFSA	Cheveux : 1) Segments de 2cm : S1 : 4,9 pg/mg ; S2 : 2,4 pg/mg 2) Segments de 1cm : S1 : 3,1 pg/mg ; S2 : 0,8 pg/mg ; S3 : 0,4 pg/mg ; S4 : 0,4 pg/mg	Inconnu	Non	Exposition multiple pour les deux cas rapportés 2) Cheveux décolorés
(115)	n = 2	H	34	DFSA	Cheveux : 10 pg/mg	Inconnu	Non	Coupable
		H	49	DFSA	Cheveux : S1 (3cm) : 90 pg/mg ; S2 (3cm) : 150 pg/mg ; S3 (4cm) : 160 pg/mg	Inconnu	Oui : multiples benzodiazépines	Coupable
(116)	n = 1	F	23	DFSA	Sang : 120 µg/L	12h	Non	
(24)	n = 1	H	51	DFC	Cheveux : 4 segments de 1cm [8-71 pg/mg]	Inconnu	Non	Exposition multiple
(4)	n = 2	/	/	DFC	Cheveux : 1) [4,9-2,4 pg/mg] 2) [3,1-0,4 pg/mg]	Inconnu	Non précisé	
(117)	n = 1	F	/	DFSA	Cheveux : segments de 3mm sur 6 cheveux : moyenne de 0,18 pg/mèche [0,07-0,31 pg/mèche]	4 mois	Oui : zolpidem	

Tableau 4 : Cas de SC par alprazolam décrits dans la littérature

*Âge en années sauf mention contraire

2.3. Bromazépam

Le bromazépam a été synthétisé en 1963 et est largement prescrit dans le monde entier comme anxiolytique (101). La spécialité Lexomil® se présente sous forme de comprimés quadrisécables de 6 mg. D'après la littérature, le bromazépam suit une cinétique de premier ordre avec une demi-vie de l'ordre de 17h en moyenne après administration orale [7,9-27h] (Tableau 5).

On retrouve différentes concentrations plasmatiques thérapeutiques dans la littérature, variant de 50 à 200 µg/L (103–106).

Il est rapidement absorbé par voie orale avec une biodisponibilité de 86% (118). Le **3-hydroxy-bromazépam** est son principal métabolite **actif** dans l'urine (57).

2.3.1. Dose unique

Les concentrations mesurées dans les différentes matrices après administration d'une dose unique *per os* de bromazépam allant de 3 à 12 mg figurent dans le tableau 5.

Les concentrations sanguines varient de 10 à 173 µg/L selon la dose administrée. Le pic plasmatique apparaît entre 1 et 8h.

La durée de détectabilité dans les urines est estimée comme étant supérieure à 144h pour le bromazépam et son métabolite, par LC-MS/MS.

Après analyse des cheveux segmentés, prélevés entre 1 et 2 mois post-administration d'une dose unique, la concentration est comprise entre 0,8 et 12 pg/mg.

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
Bromazépam						[8-22]						(105)
						[8-19]						(4)
	3	n = 22	HPLC-UV	10	8	18 et [12-27] en théorie						(118)
	6	n = 24	LC-MS/MS	78	2	27						(119)
		n = 2								0,8 et 4,7	1 mois	(47)
		n = 1					11,5 µg/L	12	> 144	Poudre : 28 Coupés : 3,5	1 mois	(57)
		n = 2							> 144	1,3 et 2,5	3-5 S	(78)
	[6-12]	n = 6								2,8-12	1-2 mois	(120)
	12	n = 10	GC/ECD	131 [107-173]	[1-4]	12 [7,9-19,3]	2,3% ex- crété sous forme in- changée					(121)
OH-bromazépam	6	n = 1	LC-MS/MS						> 144			(57)

Tableau 5 : Concentrations en bromazépam (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

2.3.2. Cas rapportés

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(47)	n = 4	F	39	DFSA	Sang : 51 µg/L Cheveux : S1 (2cm) : 10,3 pg/mg	Sang : 20h Cheveux : 1 mois	Non	
		F	/	DFSA	Sang : 151 µg/L Cheveux : S1 (2cm) : 5,7 pg/mg ; S2 (2cm) : 0,9 pg/mg	Sang : 18h Cheveux : 3 S	Non	
		H	/	DFSA	Sang : 10,4 µg/L, Urines : 18 µg/L Poils pubiens : 4,1 pg/mg	Sang et urines : 6h, Cheveux : 19 S	Non	Cheveux trop courts 19 S après (< 4 cm) donc poils pubiens (ininterprétable)
		F	25	DFSA	Cheveux : segments [2-3 cm] S1 : 15 pg/mg, S2 : 7 pg/mg, S3 : 6 pg/mg, S4 : 2 pg/mg, S5 : 6 pg/mg	6 S	Non	Plainte 1 S après, consommation chronique
(57)	n = 1	F	/	DFC	Urines : bromazépam = 11,8 µg/L et 3-OH-bromazépam = 41,8 µg/L Cheveux : S1 (2cm) : 6,7 pg/mg	Urines : 72h Cheveux : 3 S	Non	
(122)	n = 1	F	/	DFSA	Cheveux : 16 segments [1-3cm] positifs [19,1-1405 pg/mg]	Inconnu	Oui : multiples benzodiazépines	Droguée sur plusieurs années
(123)	n = 1	F	8	DFSA	Cheveux : S1 : positif	1 mois	Non précisé	
(20)	n = 1	F	65	DFC	Sang : 100 µg/L	Inconnu	Non	
(124)	n = 1	F	1 mois	DFC	Cheveux : S1 (3cm) : 740 pg/mg	8 mois après le décès	Oui : amitryptiline et nortryptiline	

Tableau 6 : Cas de SC par bromazépam décrits dans la littérature

2.4. Diazépam

Le diazépam est l'une des benzodiazépines les plus répandues dans les cas de SC (43,125). Toutefois, du fait de son affinité plus faible pour le récepteur GABA, il est 10 fois moins puissant que le flunitrazépam (Rohypnol®), évoqué précédemment (126).

Le Valium® existe dans des présentations à 2, 5 ou 10 mg, pour des doses journalières recommandées entre 5 et 30 mg (77), principalement à visée anticonvulsivante. Les effets cliniques apparaissent rapidement en 1 à 2h (101) et se terminent après 4 à 6h environ (62). C'est un médicament à action prolongée dont la demi-vie peut varier de 6,5 à 132 heures pour une moyenne de 40,8 h (Tableau 7).

Selon la TIAFT (*The International Association of Forensic Toxicologists*), le diazépam a des effets anxiolytiques à des concentrations plasmatiques de 125 à 250 µg/L (93) mais dans la littérature les concentrations plasmatiques thérapeutiques peuvent aller de 100 à 2500 µg/L (20,77,103–106).

Une fois administré, le diazépam est largement métabolisé dans le sang en **nordazépam** (ou nordiazépam), par le CYP2C19. Ensuite, les deux composés sont convertis en leurs dérivés 3-hydroxy (**témazépam** et **oxazépam**), qui représentent les principaux métabolites urinaires (127) (Figure 8).

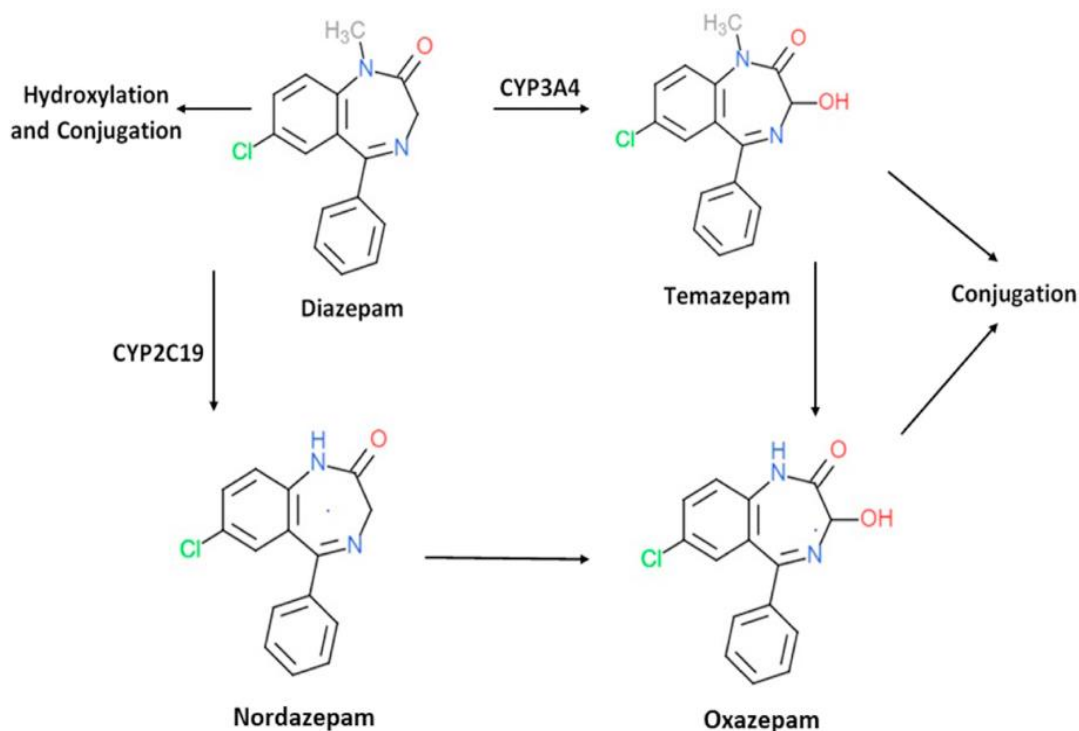


Figure 8 : Métabolisme du diazépam (d'après Costa *et al.* (125))

On comprend ainsi qu'en raison du **métabolisme étendu et complexe des benzodiazépines** chez l'homme, entraînant de possibles interconversions structurelles entre elles, l'identification de la molécule mère administrée n'est parfois pas évidente (128).

2.4.1. Dose unique

Après administration d'une dose unique *per os* de 10 mg, les concentrations plasmatiques maximales en diazépam décrites dans la littérature sont comprises entre 189 et 586 µg/L pour un pic plasmatique autour de 1h (Tableau 7).

La fenêtre de détection pour le diazépam dans les urines est de 30h en LC-MS/MS. Du fait de son métabolisme important, de faibles concentrations urinaires sont attendues 8h après la prise. La présence de ses métabolites permet d'allonger cette fenêtre jusqu'à 280h.

Dans le cheveu, la concentration attendue après dose unique est inférieure à 1 pg/mg jusqu'à 11,8 pg/mg.

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concen- tration	Tem ps (h)	Durée de dé- tection (h)	Concentration (pg/mg) médiane [étendue]	Délai de pré- lève- ment	
Diazépam						20-100						(111)
						24-48						(105)
						20-50						(101)
						20-40						(93)
	2	n = 11	LC-MS/MS							< 2		(109)
	5	n = 7	GC/ECD		0,75	48						(129)
	10	n = 48		406 [253-586]	0,89 [0,5-2,5]	44 [6,5-132]						(130)
		n = 4		[137-189]	[1-1,5]	[21-37]						(131)
				C = [47-95]	t = 8							
				C = [29-43]	t = 24							
	10	n= 3	LC-MS/MS				traces	8	faible concen- tration à 8h	S1, S2 : [2,3-6]	3 S	(132)
		n = 5					9,08 µg/L	1,5	> 30			(79)
		n = 8								S1 : 6,6 [4-11,8] S2 : 4,5 [<1-8]	1 mois	(133)
	21,1	n = 8	GC/ECD	1019 [740-1347]	1,2 [0,6-1,8]	33,3 [19,4-85]						(112)

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg) médiane [étendue]	Délai de prélèvement	
N-déméthyl-diazépam = nordazépam	5				1,33	62						(129)
	10	n = 4	GC/ECD	[26-37]	[30-48]	[50-99]						(131)
				C = [21-33]	t = 8							
				C = [25-33]	t = 24							
		n = 3	LC-MS/MS				< 0,1 mg/g	2	280	S1, S2 : [traces-5,4]	3 S	(132)
		n = 5					8,19 µg/L	12	[1,5-30]			(79)
		n = 8								S1 : 13,2 [9,4-24,3] S2 : 2,7 [<1-8,6]	1 mois	(133)
3-OH-diazépam		n = 11					0,123 µM/mM	11	107 [83-181]			(111)
	10	n = 11					0,102 µM/mM	13	132 [83-301]			
Oxazépam	5	n = 7	GC/ECD		1,9	11						(129)
	10	n = 11	LC-MS/MS				0,071 µM/mM	60	252 [203-322]			(111)
		n = 3					< 0,1 mg/g	2	280			(132)
		n = 5					1,08 µg/L	9	[6-30]			(79)
		n = 8								traces	1 mois	(133)
Témazépam	10	n = 3					< 0,1 mg/g	2	280			(132)
		n = 5					1,01 µg/L	12	[6-30]			(79)
		n = 8								traces	1 mois	(133)

Tableau 7 : Concentrations en diazépam (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

2.4.2. Cas rapportés

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(93)	n = 1	F	29	DFSA	Sang : diazépam 28µg/L, nordazépam 8 µg/L et témazépam 2 µg/L Urines : nordazépam 10 µg/L et témazépam 25 µg/L	30h	Oui : kétamine	
(127)	n = 1	F	41	DFSA	Cheveux : 9,6 pg/mg dans tous les segments, métabolites non présents	17 mois	Non	Interférence de co-élution
(115)	n = 1	H	59	DFC	Cheveux (4cm) : diazépam 50 pg/mg et nordiazépam 120 pg/mg	Inconnu	Non	Coupable
(113)	n = 8	F	> 12	DFSA	Sérum : [40-2300 µg/L]	Inconnu	Non précisé	2 cas : consommation volontaire
(23)	n = 2	H	[30-50]	DFC	Cheveux : S1 (0,8cm) diazépam 210 pg/mg, nordazépam 290 pg/mg, oxazépam 8,8 pg/mg, témazepam 4,9 pg/mg	Inconnu	Oui : cocaïne, traitement habituel	Cheveux gris
		H	> 50	DFC	Sang : nordiazépam 24 µg/kg ; Cheveux : S1 (2cm) diazépam 100 pg/mg , S2 (2cm) : 190 pg/mg	Inconnu	Oui : quétiapine, zopiclone, traitement habituel	Cheveux gris
(20)	n = 4	F	90	DFC	Sang : 550 µg/L	Inconnu	Oui : promazine	Diazépam et promazine sur prescription
		F	47		Sang : diazépam 60 µg/L et nordazépam 700 µg/L		Oui : zolpidem, lorazépam	Diazépam et zolpidem sur prescription
		H	28		Sang : diazépam 1350 µg/L		Oui : mirtazapine	
		F	36		Sang : diazépam 5120 µg/L et nordazépam 990 µg/L		Oui : cocaïne	

Tableau 8 : Cas de SC par diazépam décrits dans la littérature

L'alprazolam, le bromazépam et le diazépam sont les trois benzodiazépines les plus fréquemment rapportées dans les cas de SC dans le rapport de l'ANSM 2019 (13).

2.5. Nordazépam

Le nordazépam, ou **nordiazépam** ou encore **N-déméthylidiazépam**, est un métabolite du diazépam mais a été commercialisé sous le nom de Nordaz[®], avant d'être suspendu en septembre 2021. Deux posologies étaient disponibles : 7,5 et 15 mg, pour une dose journalière préconisée de 15 mg (77).

Sa demi-vie plasmatique est en moyenne de 74,4 heures avec une étendue de 25 à 200h (Tableaux 7 et 9).

Les concentrations plasmatiques thérapeutiques varient de 170 à 1840 µg/L (20,77,103–105).

Comme vu précédemment (Figure 8), il se métabolise en **oxazépam** par hydroxylation. Il paraît dans le rapport de l'ANSM 2019 car c'est un métabolite du diazépam.

2.5.1. Dose unique

En tant que molécule mère, pour des doses comprises entre 5 et 10 mg par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales du nordazépam sont comprises entre 118 et 228 µg/L (Tableau 9).

Dans le cheveu, le nordazépam est retrouvé comme métabolite du diazépam à l'état de traces et jusqu'à 24,3 pg/mg après administration de 10 mg de diazépam *per os* (Tableau 7).

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
Nordiazépam (cf. métabolite N-déméthyl diazépam)						[40-80]						(105)
						[40-100]						(109)
	5	n = 8	/	118	/	75						(134)
				228		67						
	10			170		[25-200]						(77)

Tableau 9 : Concentrations en nordazépam (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

2.5.2. Cas rapportés

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(122)	n = 1	F	/	DFSA	Cheveux : 5 segments [1-3cm] positifs : nordazépam [2,3-6,9 pg/mg]	Inconnu	Oui : multiples benzo-diazépines	Droguée sur plusieurs années
(135)	n = 1	H	14	DFSA	Sang fémoral : nordazépam 2810 µg/L et métabolite oxazépam 390 µg/L Cheveux : nordazépam 5230 pg/mg et oxazépam 80 pg/mg	Inconnu	Oui : buprénorphine	Administration répétée
(20)	n = 1	F	80	DFC	Sang : 820 µg/L	Inconnu	Oui : lormétazépam	Nordazépam et lormétazépam sur prescription
(109)	n = 7	/	/	DFC	Cheveux : [< 1 - 164 pg/mg]	1 mois	Non précisé	
	n = 1	F	8	DFC	Sang : nordazépam 5 µg/L Urines : nordazépam 3 µg/L et oxazépam 23 µg/L	22 h	Oui : alprazolam, alcool, acide valproïque	

Tableau 10 : Cas de SC par nordiazépam décrits dans la littérature

2.6. Oxazépam

L'oxazépam peut être un métabolite du nordazépam et du témazépam (Figure 8) ainsi qu'une molécule mère. La détection des autres molécules et leur proportion peut orienter quant au médicament ingéré. Il est commercialisé sous le nom de Seresta® à deux dosages : 10 et 50 mg, pour une dose journalière pouvant aller de 30 à 120 mg (77). Il a la demi-vie la plus courte des benzodiazépines, en moyenne 11,2 heures [4-25h] (Tableau 11).

Les concentrations plasmatiques thérapeutiques peuvent varier de 200 à 2000 µg/L (77,104–106).

Il ne forme **aucun métabolite actif** (136).

2.6.1. Dose unique

Pour des doses uniques entre 10 et 45 mg par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales en oxazépam varient entre 200 et 1060 µg/L. Le pic plasmatique est atteint au bout de 2,5 heures en moyenne (Tableau 11).

L'oxazépam est détecté dans les urines pendant 91h en moyenne (LC-MS) et jusqu'à 280h en tant que métabolite du diazépam (Tableau 7).

La concentration mesurée dans le cheveu après administration de 10 mg d'oxazépam *per os* est d'1 pg/mg (109).

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
Oxazépam						[4-15]						(77)
						[5,9-25]						(137)
						[4-25]						(138)
						[6-20]						(105)
	10	n = 1	LC-MS/MS			8 [4-15]				1	/	(109)
	15	n = 9	/	± 200	[1-4]	[7,5-24,9] et [6-25] en théorie						(136)
		/		310		8 [4-15]						(109)
	25	n = 10	LC-MS			[10-15]	8,85 µM/mM [5-14,6]	12	91 [73-108]			(139)
	30	/		520		8 [4-15]						(109)
		n = 38	GC/ECD		[2-3]	[4,9-19,4]						(140)
	45	/		1060		8 [4-15]						(109)

Tableau 11 : Concentrations en oxazépam (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

2.6.2. Cas rapportés

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(48)	n = 1	F	56	DFSA	Urines : négatives 38, 44 et 45h après Cheveux (segments 0,9cm) : S4 et S5 = 36 pg/mg ; S6 = 32 pg/mg	7 mois	Oui : zolpidem, flunitrazépam	
(122)	n = 1	F	/	DFSA	Cheveux : 1 segment [1-3cm] positif : oxazépam 8,5 pg/mg	Inconnu	Oui : multiples benzodiazépines	Droguée sur plusieurs années
(113)	n = 18	F	> 12	DFSA	Sérum : [6-2276 µg/L]	Inconnu	Non précisé	10 cas : consommation volontaire
(23)	n = 1	F	[15-30]	DFSA	Cheveux : S1 (2cm) oxazépam 13 pg/mg	Inconnu	Oui : zopiclone	Cheveux blonds
	n = 1	F	[15-30]	DFC	Cheveux : 3 segments de 2cm : oxazépam 7,4/11,8/1,8 pg/mg	Inconnu	Non	Cheveux bruns

Tableau 12 : Cas de SC par oxazépam décrits dans la littérature

2.7. Apparentés aux benzodiazépines

2.7.1. Généralités

2.7.1.1. Prévalence

Les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines ou « *Z-drugs* », comprenant le zolpidem et la zopiclone, ont été fréquemment rapportés dans les cas de SC (43).

2.7.1.2. Structure chimique

Ils ont une structure différente des benzodiazépines, car ils ne contiennent pas la structure 5-aryl-1,4-diazépine commune aux benzodiazépines (128).

2.7.1.3. Pharmacodynamie

Leurs propriétés pharmacologiques sont similaires aux benzodiazépines puisqu'ils agissent en modulant le récepteur GABA-canal chlore. Mais ils interagissent préférentiellement avec le sous-type ω -1 du site de liaison des benzodiazépines (effets sédatifs), tandis que les benzodiazépines sont également affines avec les récepteurs ω -2 (effets néfastes sur les performances cognitives et la mémoire) (101,141). Ils sont indiqués dans le traitement de l'insomnie. Contrairement aux benzodiazépines, les apparentés ont un **faible effet myorelaxant, anticonvulsivant et amnésiant**. Initialement, ces médicaments ont été développés afin de contourner certains inconvénients des benzodiazépines, tels que la dépendance et la sédation persistante le lendemain (73). Bien que le zolpidem et la zopiclone ne provoquent généralement pas d'amnésie à eux seuls, celle-ci peut s'observer lorsqu'ils sont co-administrés avec d'autres substances dépressives du SNC (142), c'est pourquoi leur utilisation est fréquente dans les cas de SC.

Leur délai d'action est rapide et limité car la demi-vie est courte.

2.7.2. Zolpidem

Le zolpidem (Stilnox®), un hypnotique non benzodiazépinique appartenant à la famille des imidazopyridines, est prescrit uniquement pour les troubles du sommeil, à dose journalière de 10 mg (77). Il est commercialisé en France depuis 1988 (44,101), et depuis 1993 aux Etats-Unis (143).

Il a été observé de nombreuses fois dans les SC et occupait la première place dans les cas d'agressions sexuelles en 2002 d'après les statistiques de l'Institut de médecine légale de Strasbourg (144). Mais au vu de la modification de la réglementation du zolpidem en 2017 (145), soumis en partie aux conditions de prescription et de délivrance des stupéfiants, on observe une diminution constante de son utilisation à des fins de SC.

Après administration par voie orale, le médicament est rapidement absorbé avec une demi-vie plasmatique moyenne de 2,6 heures [1,4-4,5h] (Tableau 13).

Ce médicament a donc une courte durée d'action (T_{max} = 1,7h) et peut affaiblir rapidement un individu (101). Lorsque 20 mg de zolpidem sont dissous dans une boisson gazeuse, cela

correspond à des concentrations susceptibles de provoquer une altération des facultés, selon Heide *et al* (146).

Les concentrations plasmatiques thérapeutiques retrouvées dans la littérature s'étendent de 30 à 300 µg/L (20,73,77,103–105).

Le zolpidem est largement métabolisé au niveau hépatique par le CYP450 (52) puisque jusqu'à 96% de la dose est éliminée dans la bile, l'urine et les fèces sous forme de métabolites (147). Environ 60 à 70% de la dose administrée est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine (73). Ses principaux métabolites sont l'**acide zolpidem phényl-4-carboxylique (ZPCA)** et l'**acide zolpidem 6-carboxylique (ZCA)** produits par le CYP3A4. Les autres voies métaboliques mineures passent par différentes isoformes pour hydroxyler l'imidazopyridine et le groupe méthyle lié à l'amide (52). Cependant, **aucun des métabolites du zolpidem ne semble avoir une quelconque activité pharmacologique** (147). La très récente étude de Yamaguchi *et al.* (148) démontre que le ZPCA est le métabolite majeur tout comme dans l'étude de Lewis et Vine (142) où le métabolite urinaire majoritaire était l'acide carboxylique et représentait 51% de la dose administrée.

En raison du métabolisme important du médicament, le zolpidem n'est pas toujours identifié dans les procédures de dépistage de routine en laboratoire.

2.7.2.1. Dose unique

Après administration unique *per os* de 5 à 20 mg de zolpidem, l'étendue des concentrations sanguines maximales est de 29 à 135,6 µg/L pour un pic plasmatique autour de 1,2h en moyenne (Tableau 13).

Cet hypnotique est détectable dans les urines pendant 40h environ. La recherche de ses métabolites inactifs augmente la fenêtre de détection à 72h maximum en LC-MS/MS.

Dans le cheveu, les concentrations décrites dans la littérature sont comprises entre 1,2 et 554,6 pg/mg après dose unique.

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration (µg/L)	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
Zolpidem						[1,7-2,5]						(77)
						[2-3]						(105)
	5	/	/	59 [29-113]	1,6	2,6						(120)
		/	/	121 [58-272]	1,6							(149)
	10	n = 24	LC-MS/MS	167 C = 20,5	0,88 t = 8	2,6						(150)
		n = 1	HPLC/fluor	8,8	1		7,2	8,5	< 16			(147)
		n = 4	LC-MS/MS	135,6	0,85	3,23 ; détection 16h	250	4	40			(141)
		n = 1					17	8	36			(117)
		n = 3								[120-270]	1 et 3 mois	(151)
		n = 3					[5-25]	12	36 (< LOD à 60h)	1,8 ; 2,2 ; 9,8	5 S	(109)
						[1,4-4,5]	[0,05-1,6]	36				
							[0,01-0,04]	48				
		n = 17								[1,2-19]		(78)
		n = 2						144		1,2 et 7,5	3-5 S	(152)
		n = 20								S1 : [135-554,6]	1 mois	(120)
	[5-20]	n = 15								[1,2-19]	1-2 mois	(142)
Acide carboxylique	5	n = 1					1500	8	65			(150)
	10						29000	8	72			
		n = 1					912	24				
							72	48				
		n = 1	HPLC/fluor				3691	8,5	< 30			(147)
		n = 4	LC-MS/MS	262,8	1,68	5,63 ; détection 24h	580	8	72			(141)
		n = 1							72			

Tableau 13 : Concentrations en zolpidem (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

2.7.2.2. Cas rapportés

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(56)	n = 1	F	27	DFSA	Cheveux : 19 pg/mg	1,5 mois	Non	
	n = 6	H et F	/	DFC	Sang : n=1 5,3 µg/L Urine : n=1 20 µg/L Cheveux (2cm) n=2 [8-74 pg/mg]	Sang, urines : [20-144 h] Cheveux : [1-4 mois]	Oui	Composition du cocktail (50 cL) : Alcool < 1° (vol%), Flunitrazépam 15,7 mg, Cyamémazine 280 mg, Doxylamine 10,6 mg, Clonazépam 3,5 mg, Zolpidem 84,7 mg, Lorazépam 1,4 mg
	n = 16	H et F	/	DFC	Sang, urine : n=2 < 1 µg/L Cheveux : n=10 [18-81 pg/mg] Poils pubiens : n=3 < 2 pg/mg	Sang, urines : [20 h-3,5 j] Cheveux [3 S-18 mois]		
(44)	n = 1	F	23	DFSA	Sang : 0,016 µg/L Urine : 0,032 µg/L Cheveux : S1 (2cm) = 0,1 pg/mg, S2 (2cm) = 0,75 pg/mg	Sang, Urine : 6 j Cheveux : 7 S	Non	
(143)	n = 1	F	35	DFSA	Sang : 47 µg/L	11h	Non	
(127)	n = 1	F	26	DFSA	Cheveux : segments 1cm : S3 = 2,8 pg/mg, S6 = 1,6 pg/mg, S7 = 0,9 pg/mg	5 mois	Oui : cannabis	Cheveux blonds
(48)	n = 1	F	56	DFSA	Urines : négatives 38, 44 et 45h après. Cheveux (segments 0,9cm) : S4 = 0,7 pg/mg ; S5 = 1,06 pg/mg ; S6 = 0,91 pg/mg	7 mois	Oui : oxazépam, flunitrazépam	
(89, 149)	n = 1	F	21	DFSA	Cheveux : S1 (2cm) = 4,4 pg/mg	15 j	Non	
	n = 1	F	37	DFSA	Sang : 390 µg/L Cheveux : tous les segments positifs = 22, 47, 67, et 9 pg/mg	Sang : 9h Cheveux : 4 S	Non	Exposition régulière mais concentration sanguine > thérapeutique
(115)	n = 1	H	62	DFC	Cheveux : 20 pg/mg	Inconnu	Non	Coupable qui utilisait lui-même le médicament
	n = 1	F	28	DFC	Cheveux : segments de 3cm : S1 = 70 pg/mg, S2 = 70 pg/mg, S3 = 20 pg/mg, S4 = 220 pg/mg	Inconnu	Non	Sous la menace

(147)	n = 1	F	/	DFSA	Sang : ZPCA = 10,5 µg/L Urine : zolpidem = 8,9 µg/L, ZPCA = 94,2 µg/L et ZCA = 13,6 µg/L	Sang, urine : 20h	Non	
(122)	n = 1	F	/	DFSA	Cheveux : tous les segments positifs [8,5-177,5 pg/mg]	Inconnu	Oui : multiples benzo-diazépines	Droguée sur plusieurs années
(113)	n = 1	F	> 12	DFSA	Sérum : 93 µg/L	Inconnu	Non précisé	Consommation volontaire
(23)	n = 6	F	[15-30]	DFSA	Cheveux 3 segments de 2cm : 140/68/110 pg/mg	Inconnu	Oui : clonazépam et traitement habituel	Cheveux bruns
		F	[15-30]	DFSA	Cheveux 3 segments de 2cm : 16/17/17 pg/mg			Cheveux bruns
		H	> 50	DFC	Cheveux : S1 (2cm) = 8 pg/mg		Non	Cheveux gris, traitement habituel : fluoxétine
		F	[30-50]	DFSA	Urine : métabolite du zolpidem (non précisé) = 13 µg/L Cheveux : S1 (2cm) = 6 pg/mg		Non	Cheveux bruns
		F	< 15 ans	DFSA	Cheveux : S2 (2cm) = 15 pg/mg		Non	Cheveux bruns
		F	[30-50]	DFC	Cheveux : S1 (1,5 cm) = 4 pg/mg, S2 (2,5 cm) = 50 pg/mg		Oui : codéine, morphine, tramadol	Cheveux blonds
(20)	n = 1	F	47	DFC	Sang : 140 µg/L	Inconnu	Oui : lorazépam, diazépam	Zolpidem et diazépam sur prescription
(4)	n = 2	/	/	DFC	Cheveux : 4,4 et 18,9 pg/mg	Inconnu	Non précisé	
(117)	n = 1	F	/	DFSA	Cheveux : segments de 3mm sur 6 cheveux : moyenne de 47 pg/mèche [32-59 pg/mèche]	4 mois	Oui : alprazolam	

Tableau 14 : Cas de SC par zolpidem décrits dans la littérature

2.7.3. Zopiclone

La zopiclone est également un hypnotique non benzodiazépinique, de la classe des cyclopyrrolones, vendu en France depuis 1987 (55,76). Il est indiqué dans le traitement à court terme de l'insomnie (difficultés d'endormissement, réveil nocturne et réveil précoce, insomnie transitoire, situationnelle ou chronique et insomnie secondaire à des troubles psychiatriques) (73) à dose journalière habituelle de 7,5 mg par jour mais pouvant aller de 3,75 à 15 mg (77).

Initialement on pensait qu'il ne présentait pas de risque d'abus (101). Néanmoins, au cours des dernières années, un nombre croissant de mésusage de la zopiclone a été signalé.

Sa demi-vie d'élimination est environ deux fois plus longue que le zolpidem : 4,9 heures en moyenne [3,5-8h] (Tableau 15).

Tout comme le zolpidem, ce médicament a une courte durée d'action ($T_{max} = 1,75h$) et peut altérer rapidement les facultés d'un individu (101).

Les concentrations plasmatiques thérapeutiques sont comprises entre 10 et 50 $\mu g/L$ (77,103–105).

La zopiclone a une biodisponibilité supérieure à 80%. Elle est métabolisée en **N-déméthyl zopiclone, inactif**, et en **zopiclone-N-oxyde (moins actif que la molécule mère)**. C'est un médicament chiral administré sous forme de mélange racémique (73).

La recherche qualitative du 2-amino-5-chloropyridine (ACP), un produit de dégradation de la zopiclone *in vitro*, permet d'établir l'hypothèse qu'un échantillon a été mal conservé et d'allonger la fenêtre de détection.

2.7.3.1. Dose unique

La concentration plasmatique maximale après administration unique de 5 à 15 mg de zopiclone est comprise entre 45 et 131 $\mu g/L$ pour un pic plasmatique survenant autour de 1,5h en moyenne (Tableau 15), similaire au T_{max} évoqué précédemment.

La durée de détection dans les urines est variable, de 56 à plus de 144h en LC-MS/MS. Ses métabolites sont détectables pendant 72h.

Dans le cheveu, la recherche des métabolites n'est pas nécessaire, la zopiclone étant détectée 1 à 2 mois après une dose unique à des concentrations comprises entre 5 et 590 pg/mg.

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
Zopiclone						[3,5-6,5]						(77)
						[3,5-8]						(105)
	5	n = 6 (H)	HPLC/fluor	45,15	0,84	4,8						(153)
		n = 6 (F)		59,4	1,1							(153)
		n = 3	LC-MS				469 µg/L	12	24			(76)
		n = 8	LC-MS/MS							[5-350]	1 mois	(154)
										[40-370]	2 mois	(154)
	7,5	n = 8	HPLC/fluor	76	1,1	3,50						(155)
		n = 8 (H)		54,4	1	5,30						(156)
		n = 8 (F)		63,5	2,5							(156)
		n = 10	LC-MS			[4-6]	0,11 µM/mM [0,05-0,52]	2	49 [25-98]			(139)
		n = 2	LC-MS/MS						> 144	1,7 et 5,3	3-5 S	(78)
		n = 2								5,4 et 9		(55)
		n = 1					20 µg/L	8	56			(141)
	[3,75-15]	n = 123 sur 8 études	/	[45-86]	[0,5-4]	[3,5-6,5]						(153)
	10	n = 8	LC-MS/MS							[27-530]	1 mois	(154)
										[55-590]	2 mois	(154)
	15	n = 12	/	131	1,6	[3,76-6,65]						(157)
Zopiclone-N-oxycide	5	n = 3	LC-MS				503 µg/L	12	24			(76)
	7,5	n = 10	/			[3,5-6]	0,48 µM/mM [0,38-0,7]	11	36 [25-84]			(153)
		n = 1	LC-MS/MS						72			(141)

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
N-déméthyl-zopiclone = norzopiclone	5	n = 3	LC-MS				333 µg/L	12	48			(76)
		n = 8	LC-MS/MS							[5,6-300]	1 mois	(154)
	7,5	n = 10	/			[7-11]				[18-280]	2 mois	(153)
		n = 1							72			(141)
	10	n = 8	LC-MS/MS							[55-400]	1 mois	(154)
										[110-410]	2 mois	

Tableau 15 : Concentrations en zopiclone (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

2.7.3.2. Cas rapportés

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(56)	n = 3	H et F	> 50	DFC	Sang : [51-192 µg/L] Urine non prélevée Poils des jambes et poils pubiens : [13-20 pg/mg]	Sang < 9h Poils 3,5 mois	Non	
	n = 5				Sang : 56 µg/L Urine : 331 µg/L Cheveux n = 5 : [15-42 pg/mg]	Sang, urine < 9h Cheveux [3 S-8,5 mois]		
(55)	n = 2	F	16	DFSA	Cheveux : S1 (1cm) 4,2 pg/mg, S2 (2cm) : 1 pg/mg	9 S	Non	
		H	50	DFC	Cheveux : S1 (2cm) = 21,3 pg/mg et S2 (2cm) = 21,5 pg/mg	4 S	Oui : alcool	Consommation chronique

(53)	n = 1	F	/	DFSA	Sang : 27 µg/L Urine positive au zopiclone et norzopiclone Cheveux : 4 segments positifs zopiclone = [2-6 pg/mg] et norzopiclone = [1,5-2,5 pg/mg]	Sang, urine : 17h Cheveux : 17 mois	Non	
(113)	n = 5	F	> 12	DFSA	Sérum : [9-100 µg/L]	Inconnu	Non précisé	3 cas : consommation volontaire
(23)	n = 6	H	> 50	DFC	Cheveux, segments de 2cm : S1 : 70 pg/mg, S2 : 57 pg/mg	Inconnu	Oui : diazépam, quétiapine et traitement habituel	Cheveux gris
		F	[15-30]	DFSA	Cheveux 3 segments de 2cm : 90/9/3 pg/mg		Oui : oxazépam	Cheveux blonds
		H	> 50	DFC	Cheveux : S1 (2cm) = 16 pg/mg		Non	Cheveux gris
		F	< 15	DFC	Cheveux, 2 segments (1,5cm) : S1 = positif, S2 = 27 pg/mg		Non	Cheveux blonds
		F	[15-30]	DFSA	Cheveux : S1 (1cm) = 4 pg/mg, S2 (2cm) = 85 pg/mg		Non	Cheveux blonds
		F	[30-50]	DFSA	Cheveux, 3 segments de 2cm : 340/28/9 pg/mg		Oui : codéine, morphine	Cheveux blonds, lissés
(4)	n = 3	/	/	DFC	Cheveux : 4,2 ; 9 et 13 pg/mg	Inconnu	Non précisé	
	n = 7	/	> 50	DFC	Cheveux : [13-42 pg/mg]	Inconnu	Non précisé	
(41)	n = 1	F	28	DFSA	Sang : absence Urine : 670 µg/L Cheveux : 13 pg/mg	Urines : le lendemain		

Tableau 16 : Cas de SC par zopiclone décrits dans la littérature

2.8. Conclusion sur les benzodiazépines et apparentés

Les benzodiazépines et apparentés (zolpidem, zopiclone) sont toujours parmi les plus utilisés dans les SC, que ce soit en France ou partout ailleurs. Etant largement répandues dans le monde, les résultats des analyses toxicologiques doivent être interprétés avec précaution et en tenant compte du traitement habituel de la victime. Ceci est d'autant plus important avec les benzodiazépines car certains médicaments sont métabolisés en d'autres substances pouvant être commercialisées.

3. Antihistaminiques H1

3.1. Généralités

3.1.1. Prévalence

La prévalence de cette classe médicamenteuse prend de l'ampleur en France dans les SC, puisqu'elle détient aujourd'hui la première place dans le dernier rapport de l'ANSM à hauteur de 33% (13). Dans l'étude de Questel *et al.* publiée en 2009 (14), elle détenait la deuxième place, après les benzodiazépines, avec une prévalence de 11%. Le même pourcentage est retrouvé dans l'étude de Djeddar *et al.* publiée la même année (6).

Cette prévalence reste relativement faible au regard de sa facilité d'accès car les antihistaminiques sont bien souvent disponibles en vente libre, donc facilement accessibles pour l'agresseur. En outre, certains médicaments sont sous forme liquide ou effervescente ce qui s'apprête à l'ajout furtif dans des boissons par exemple (158).

3.1.2. Pharmacodynamie

Les antihistaminiques sont largement utilisés pour traiter les allergies. Leur principal effet pharmacologique est de bloquer les récepteurs H1, inhibant ainsi l'action de l'histamine sur les petits vaisseaux sanguins.

On distingue 2 groupes, dont le premier est constitué par **les antihistaminiques de première génération** tels que la diphénhydramine, la chlorphéniramine, la prométhazine, l'alimémazine, la doxylamine, l'oxomémazine ou encore l'hydroxyzine. Ils touchent les récepteurs centraux et périphériques de l'histamine (H1 et H2). Si les anciens antihistaminiques classiques sont très efficaces, ils ont également une action sédatrice prononcée due à leur action sur les récepteurs H1 du SNC (159).

Certains de ces antihistaminiques H1 de première génération ont un effet antagoniste sur les récepteurs muscariniques (comme la diphénhydramine), les récepteurs dopaminergiques et les récepteurs sérotoninergiques (comme la prométhazine) (29). La plupart de ces médicaments pénètrent facilement la barrière hémato-encéphalique et sont donc utilisés, par exemple, comme antiémétiques (dans le cas du mal de mer) ou comme médicaments favorisant le sommeil. Ils peuvent provoquer d'autres effets secondaires importants comme une altération des capacités motrices, des vertiges, la fatigue, une vision trouble, des acouphènes,

et paradoxalement : euphorie, nervosité et insomnie (159). Leur délai d'action est en général de 15 à 60 minutes et les symptômes cliniques durent généralement de 4 à 6 heures, mais il existe une forte susceptibilité interindividuelle (4).

Du fait de leurs effets sédatifs et anticholinergiques, ces médicaments ont un effet dépressif additif en combinaison avec l'alcool ou tout autre médicament sédatif ou narcotique. Ils peuvent donc être utilisés à des fins de SC.

En revanche, **les antihistaminiques de deuxième génération** -constituants le deuxième groupe- tels que la cétirizine, la lévocétirizine, la desloratadine, la loratadine, ou l'ébastine présentent moins d'effets indésirables et entraînent donc beaucoup moins de sédation que les antihistaminiques de première génération. Ils ne sont généralement pas détournés à des fins de SC.

3.2. Doxylamine

La doxylamine est l'un des premiers agents antihistaminiques efficaces à avoir été découverts. Elle est également utilisée comme sédatif, pour soulager rhumes et allergies et pour ses effets antiémétiques (160). Sous son nom de princeps Donormyl®, elle est dosée à 15 mg. Après administration on observe donc en général une sédation et une altération de la vigilance, mais comme évoqué précédemment, il existe une variabilité individuelle dans la réponse au médicament. Dans l'étude de Köppel, Tenczer et Ibe portant sur 109 patients, 39% d'entre eux n'ont présenté aucun symptôme après administration d'une dose supra-thérapeutique (158).

Elle possède une demi-vie d'élimination de 10,6 heures en moyenne [7-13h] (Tableau 17).

Sa concentration plasmatique thérapeutique varie entre 50 et 200 µg/L (105).

Les principales voies métaboliques de la doxylamine sont la N-déméthylation, la N-oxydation, l'hydroxylation, la N-acétylation, la N-désalkylation et le clivage des éthers, conduisant à plusieurs métabolites et dérivés, identifiables dans l'urine (158), le principal étant la **nordoxylamine** (105), pharmacologiquement **inactif**.

3.2.1. Dose unique

Pour une prise unique de 12,5 à 30 mg de doxylamine *per os*, les concentrations sanguines maximales peuvent atteindre 150 µg/L, le pic plasmatique étant atteint entre 1 et 4h (Tableau 17).

La durée de détectabilité dans les urines de la doxylamine peut s'étendre jusqu'à 240h, allongée à 264h grâce à son métabolite déméthylé.

La concentration dans le cheveu après prise unique est comprise entre 17 et 52 pg/mg.

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
Doxylamine						[9-11]						(105)
						10						(159)
	12,5	n = 12	LC-MS/MS	61,9	1,7 [1-3]	12,2						(161)
	15	n = 4								[18-52]	4 S	(160)
	25	n = 12	GC/NPD	124,9	1,7 [1-2,5]	12,5						(161)
		n = 16		99	2,4	10,1						(162)
		n = 20	HPLC/UV	150	2,5	détection 36h						(163)
	30	n = 1	LC-MS/MS			10			[120-240]			(164)
	30	n = 1			[1-4]	10,1 [7-13]				17	/	(109)
Nordoxylamine	30	n = 1							[240-264]			(164)

Tableau 17 : Concentrations en doxylamine (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

3.2.2. Cas rapportés

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(56)	n = 6	H et F	/	DFC	Sang : n=2 < 1 µg/L Urine : n=4 [< 1-72 µg/L] Cheveux (2 cm) n=3 [19-76 pg/mg]	Sang, urines : [20-144 h] Cheveux : [1-4 mois]	Oui	Composition du cocktail (50 cL) : Alcool < 1° (vol%), Flunitrazépam 15,7 mg, Cyamémazine 280 mg, Doxylamine 10,6 mg, Clonazépam 3,5 mg, Zolpidem 84,7 mg, Lorazépam 1,4 mg
	n = 16	H et F	/	DFC	Sang : n=1 <1 µg/L Urine : n=1 37,5 µg/L Cheveux : n=6 [12-45 pg/mg]	Sang, urines : [20 h-3,5 j] Cheveux : [3 S-18 mois]		
(165)	n = 1	H	44	DFSA	Cheveux : 9 pg/mg	15 jours	Oui : 4-methylethcathinone et methylenedioxypyrovalerone	
(166)	n = 1	F	22	DFSA	Cheveux : 40 pg/mg	4 mois	Non	
(160)	n = 1	F	21	DFSA	Cheveux : 37 pg/mg	5 S	Non	Cheveux blonds
(24)	n = 1	F	81	DFC	Cheveux : 152 pg/mg	Inconnu	Oui : diphénhydramine	Cheveux blancs
(167)	n = 1	F	13	DFC	Cheveux, segments 0,5cm : [8-637 pg/mg]	9 S	Non	Administration multiple sur plusieurs mois

Tableau 18 : Cas de SC par doxylamine décrits dans la littérature

3.3. Diphénhydramine

Tout comme la doxylamine, la diphénhydramine a été l'un des premiers agents antihistaminiques efficaces découverts, ses propriétés ayant été décrites en 1946. En tant qu'antiallergique, il a largement été remplacé par des médicaments plus efficaces. Ce composé est surtout utilisé pour ses propriétés sédatives, antitussives, antiémétiques et anti-vertigineuses dans le mal des transports (168). Il est disponible sans ordonnance, indiqué à des doses usuelles de 25 à 50 mg pour l'insomnie (50) ou de 50 à 200 mg par jour pour les autres indications (169).

Il a été démontré que la diphénhydramine est un puissant inhibiteur cholinergique, ce qui augmente ses propriétés sédatives (159), et par conséquent, la rend intéressante pour l'agresseur afin d'altérer la vigilance de la victime.

La demi-vie d'élimination de la diphénhydramine est de 6,9 heures en moyenne, pouvant varier de 3 à 10 heures selon les caractéristiques de l'individu (Tableau 19).

Lors d'un surdosage en diphénhydramine, les symptômes dépendent de la concentration sérique. Les concentrations thérapeutiques plasmatiques iraient de 30 à 1000 µg/L (103,105,169), avec un effet principalement hypnotique observé à des concentrations inférieures à 700 µg/L et un effet plutôt anticholinergique au-delà, entraînant hallucinations, agitation, tachycardie, hypertension, convulsions et hyperthermie (169).

La biodisponibilité orale de la diphénhydramine est relativement faible, principalement du fait de l'effet de premier passage hépatique, d'environ 50%. En raison de sa structure lipophile, le médicament pénètre facilement la barrière hémato-encéphalique. Elle est métabolisée par déméthylation en **déméthyl-diphénhydramine (ou nordiphénhydramine)** et en **di-déméthyl-diphénhydramine**, puis par désamination et oxydation ultérieure en **acide diphénylméthoxyacétique**. Ces métabolites sont **inactifs** (170). Seul 1% de la dose est éliminée sous forme inchangée dans l'urine (169).

Il existe peu d'études pharmacocinétiques chez l'homme et quasiment pas de données dans l'urine.

3.3.1. Dose unique

Une large gamme de doses uniques (entre 8,3 et 200 mg) est retrouvée dans les études tirées de la littérature scientifique. Aucune donnée sur les concentrations plasmatiques maximales mesurée en LC-MS/MS n'a été répertoriée. Des concentrations sanguines entre 15 et 159 µg/L sont attendues et le pic plasmatique survient entre 2 et 4h (Tableau 19).

Si l'on considère que la quasi-totalité du médicament est éliminée au bout de 5 demi-vies, on suppose la demi-vie d'élimination plasmatique équivalente à 35h. Les données sur la fenêtre de détection urinaire sont manquantes.

Les concentrations attendues dans le cheveu après prise unique sont comprises entre 34 et 22600 pg/mg.

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
Diphénhydramine						[4-10]						(105)
						[3-14]						(159)
	8,3	n = 3	/							[2800-22600]	[1,2-1,9 mois]	(50)
	12,7	/	/	15	[2-3]	[4-8]						(109)
	25	n = 1	CE-MS			9,2	Présence					(171)
	50	n = 1	LC-MS				126 µg/L	2				(172)
	50	/	/	66	[2-3]	[4-8]						(109)
	90	n = 1	LC-MS/MS							34		
	100	n = 4	Spectrophotométrie	112 [81-159]	[2-4]	6,8 [5,4-7,9]						(173)
	180	n = 1	LC-MS/MS			[4-8]				396		(109)
	[50-200]	/	HPLC/DAD	< 100000		[3-9]						(169)
Nordiphénhydramine	25	n = 1	CE-MS				Présence					(171)
	50	/	/	17		3,9						(109)

Tableau 19 : Concentrations en diphénhydramine (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

3.3.2. Cas rapportés

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(168)	n = 1	F	9	DFSA	Cheveux : S1 (1cm) 37pg/mg S2 (2cm) 39 pg/mg S3 (2cm) 33 pg/mg	7 S après la dernière administration	Non	Cheveux bruns
(169)	n = 2	F	90	DFC	Sang artériel : 42000 µg/L Sang veineux : diphénhydramine = 5000 µg/L et acide diphénylméthoxyacétique = 60 µg/L, absence de nordiphénhydramine	Inconnu	Non	Concentration létale
		H	3	DFC	Sang artériel : diphénhydramine = 20 µg/L, acide diphénylméthoxyacétique = 1600 µg/L	Inconnu	Non	Dose supra-thérapeutique 2 jours avant la mort de l'enfant
(23)	n = 1	F	[30-50]	DFSA	Cheveux : S1 (3 cm) = non détecté S2 (2,5cm) = 40 pg/mg	Inconnu	Non	Cheveux teints, lissés
(24)	n = 1	F	81	DFC	Cheveux : 683 pg/mg	Inconnu	Oui : doxylamine	Cheveux blancs
(29)	n = 1	F	23	DFSA	Sang, Urine : négatifs Cheveux : S1 (3cm) = 1 pg/mg	Sang, Urines : 39h, Cheveux : 8S	Oui : alcool	

Tableau 20 : Cas de SC par diphénhydramine décrits dans la littérature

3.4. Hydroxyzine

L'hydroxyzine (Atarax®) est un anxiolytique dérivé de la pipérazine, non apparentée chimiquement aux phénothiazines et aux benzodiazépines. C'est également un antihistaminique antagoniste des récepteurs H1 centraux et périphériques présentant des propriétés anticholinergiques, responsables d'un effet sédatif. Elle est donc indiquée pour le traitement de l'anxiété, des insomnies ou encore de l'urticaire, à un dosage de 25 mg.

Sa demi-vie est de 15,3 heures en moyenne avec une large étendue de 7 à 27 heures dans la littérature (Tableau 21). Fouda *et al.* font état dans leur étude, datée de 1979, d'une demi-vie de 3 heures (174).

La concentration plasmatique thérapeutique varie de 50 à 100 µg/L (105).

Il n'y a que peu d'études chez l'homme sur le métabolisme de l'hydroxyzine. Elle est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal et subit un effet de premier passage hépatique important. Elle est fortement métabolisée par oxydation en différents métabolites dont la **cétirizine**, métabolite **actif**.

3.4.1. Dose unique

Le pic plasmatique est obtenu environ 3 heures après la prise d'une forme orale (Tableau 21). Après administration orale de 25 et 100 mg, la concentration maximale plasmatique est de 43 et 78 µg/L respectivement (174,175).

La durée de détectabilité dans les urines n'a pas été établie.

Kintz évoque une concentration dans le cheveu après prise unique *per os* de 25 mg d'hydroxyzine de 16 pg/mg tandis que son métabolite est retrouvé en quantité inférieure à 5 pg/mg (109).

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
Hydroxyzine						[13-27]						(159)
						[7-20]						(105)
	25	n = 2	Voltamétrie	43	3	[14,4-16,5]						(175)
		n = 1	LC-MS/MS			20 [13-27]				16	/	(109)
	49 mg/70 kg (0,7 mg/kg)	n = 7	HPLC/UV	72,5	2,1	20						(176)
	100	n = 4	GC-MS	78 [65-89]	4	3						(174)
Cétirizine	25	n = 2	LC-MS/MS							< 5	/	(109)

Tableau 21 : Concentrations en hydroxyzine (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

3.4.2. Cas rapporté

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(41)	n = 1	F	55	DFSA	Urine : présence d'hydroxyzine et ses métabolites	8h, conservée à T° ambiante pendant 8 j	Non	Piège analytique

Tableau 22 : Cas de SC par hydroxyzine décrit dans la littérature

3.5. Cétirizine

La cétirizine, administrée à la dose de 10 mg une à deux fois par jour, est un antiallergique de seconde génération, antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H1 périphériques, n'entraînant donc pas de sédation. Toutefois, il est rapporté dans la revue d'Abdelaziz *et al.* publiée en 2000, qu'une dose légèrement supra-thérapeutique pourrait provoquer une sédation et une altération des performances (170).

Elle figure probablement dans la liste des produits psychoactifs du rapport de l'ANSM car c'est le métabolite principal de l'hydroxyzine. Il est possible aussi que ce médicament fasse partie du traitement habituel de la victime.

Sa demi-vie moyenne est de 9,6 heures, variant de 6,5 à 11,8 heures (Tableau 23) et sa concentration plasmatique thérapeutique est comprise entre 20 et 300 µg/L (105).

Elle ne forme **aucun métabolite actif** (170). Environ deux tiers de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangée dans les urines (175).

3.5.1. Dose unique

Après administration de 10 mg *per os* de cétirizine, les concentrations plasmatiques maximales sont comprises entre 337 et 362 µg/L. En tant que métabolite de l'hydroxyzine, sa concentration maximale est environ 5 fois supérieure à celle de la molécule mère (Tableau 23).

La fenêtre de détection urinaire est supérieure à 32h.

La lévocétirizine est l'énantiomère actif de la cétirizine. Cliniquement parlant, la lévocétirizine n'a donc aucun effet supplémentaire par rapport à la cétirizine. On peut supposer que la concentration mesurée dans le cheveu après administration de 5 mg de lévocétirizine est similaire à celle attendue pour la cétirizine, soit 23 pg/mg.

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
Cétirizine (cf. métabolite de l'hydroxyzine)						[7-9]						(105)
						[6,5-10]						(159)
				5x [hydroxyzine]	4	11						
	5 mg de lévocétirizine	n = 1	LC-MS/MS							23	/	(109)
	10	n = 20	/	[337-362]	[1,1-1,3]	[10,6-11,8]	60% excrété sous forme inchangée		> 32			(177)

Tableau 23 : Concentrations en cétirizine (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

A notre connaissance, aucun cas de SC documenté avec administration de cétirizine n'a été rapporté dans la littérature.

3.6. Desloratadine

De la même manière que la cétirizine, la desloratadine (Aérior®) est un antihistaminique non sédatif, d'action prolongée, bloquant sélectivement les récepteurs histaminiques H1 périphériques, car elle ne diffuse pas dans le SNC. Elle est recommandée à une dose quotidienne de 5 à 10 mg.

La demi-vie de ce médicament peut varier de 17 à 27 heures (23,4h en moyenne) (Tableau 24).

De faibles concentrations plasmatiques thérapeutiques sont attendue, entre 2 et 6 µg/L (105).

La desloratadine est bien absorbée par voie orale et largement métabolisée. Son métabolite principal est la **3-hydroxy-desloratadine**, pharmacologiquement **active** (178). Elle est présente dans l'urine avec son glucuronide (176).

C'est le métabolite de la loratadine, son énantiomère. Il est précisé dans la revue d'Abdelaziz *et al.* que pour la loratadine, un effet sédatif peut être observé à la dose quotidienne recommandée de 10 mg ou légèrement au-dessus (170).

3.6.1. Dose unique

La concentration plasmatique maximale de la desloratadine est obtenue en 3 à 4h et est comprise entre 2,18 et 8,08 µg/L pour des doses uniques entre 5 et 20 mg (Tableau 24).

Les données sur l'élimination urinaire de ce médicament ainsi que l'incorporation dans les cheveux font défaut et ne figurent pas dans le tableau de résultats ci-dessous.

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
Desloratadine						[17-27]						(105)
					3	27						(176, 177)
	5	n = 20	GC/NPD	2,18	4	21,2						(180)
	7,5			3,03		23,8						
	10			3,8		22,1						
	20			8,08		24,1						

Tableau 24 : Concentrations en desloratadine (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

Tout comme le cas de la cétirizine, aucun cas de SC n'a été rapporté dans la littérature.

3.7. Alimémazine

Certaines molécules sédatives beaucoup moins courantes sont parfois identifiées dans les cas de SC, tel que l'alimémazine, aussi appelé **triméprazine**. C'est un dérivé de la phénothiazine, commercialisé depuis 1960 sous le nom de Théralène® et utilisé en comprimés, solution buvable ou gouttes dans le traitement de l'insomnie, de la toux sèche et comme antiallergique (181). Sa formulation liquide facilite évidemment son administration dans les boissons.

Cet antihistaminique possède une demi-vie moyenne de 9 heures [4,4-18,5h] (Tableau 25).

Sa concentration plasmatique thérapeutique peut s'étendre de 50 à 400 µg/L (105).

Les données de pharmacocinétique font défaut. On sait que de nombreux métabolites peuvent être formés, ce qui explique qu'un faible pourcentage de produit est retrouvé inchangé dans les urines.

3.7.1. Dose unique

Pour des doses entre 5 et 10 mg *per os*, la concentration maximale en alimémazine mesurée dans le sang est approximativement de 1 à 2 µg/L. Le pic plasmatique varie entre 4,5 et 6h (Tableau 25).

Aucune donnée sur le devenir du médicament dans les urines n'a été répertoriée.

Le manque de documentation sur les concentrations mesurées dans les cheveux après dose unique est contrebalancé par les cas publiés de SC par alimémazine.

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
Alimémazine = triméprazine						8						(105)
	[5-40] mg/mL et 10 mg	n = 6 (enfants)	GC/NPD	0,107 [0,08-0,15]	1,4 [0,9-1,8]	6,8 [4,4-18,5]						(182)
	5	/	/	1	[4,5-6]	[6-18]						(109)
		n = 6	HPLC/détecteur électrochimique	0,95	4,5	4,8 ; détection 8h						(183)
		n = 1	LC-MS/MS							7	/	(109)
	10	/	/	2	[4,5-6]	[6-18]						

Tableau 25 : Concentrations en alimémazine (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

3.7.2. Cas rapportés

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(166)	n = 1	F	15 mois	DFC	Cheveux, 3 segments (2cm) : 1400/2200/700 pg/mg	2 mois	Oui : niaprazine	
(181)	n = 2	H, F	7, 13	DFC	Cheveux, segments : [23-339 pg/mg]	2 mois	Non	Administration répétée sur plusieurs mois, Cheveux bruns

Tableau 26 : Cas de SC par alimémazine décrits dans la littérature

4. Antiépileptiques

4.1. Généralités

Ces dernières années a été constatée une augmentation du nombre de rapports sur l'utilisation abusive de médicaments antiépileptiques, seuls ou en combinaison avec d'autres drogues pour augmenter leurs effets, qu'il s'agisse des cas de polytoxicomanie, de suicides ou des cas de SC (184). Les antiépileptiques, délivrés sur ordonnance, sont plus difficiles d'accès pour l'agresseur. Certains cas de SC recensent les gabapentinoïdes tels que la gabapentine et la prégabaline, largement utilisés pour traiter les troubles neurologiques et psychiatriques.

4.2. Prégabaline

La prégabaline, figurant sur l'enquête SC de l'ANSM publiée en 2019 (13), est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques, de l'épilepsie et du trouble anxieux généralisé. Elle a été introduite sur le marché en 2004, sous le nom de marque Lyrica®. La posologie recommandée est de 50 à 200 mg 2 ou 3 fois par jour (185). Elle est bien tolérée en association avec d'autres médicaments antiépileptiques. Elle est parfois associée aux opioïdes dans les douleurs sévères, raison pour laquelle son mésusage est plus répandu chez les consommateurs actuels ou passés d'opioïdes, provoquant une dépression respiratoire allant parfois jusqu'au décès (186).

C'est un analogue du neurotransmetteur inhibiteur et possède donc des propriétés GABA-mimétiques qui affectent le système de récompense dopaminergique. Parmi ses effets on observe une euphorie, une asthénie et somnolence, des étourdissements, l'ataxie, la confusion et une vision floue (185). Du fait de son absorption rapide et de son début d'action rapide, les utilisateurs ont décrit ses effets comme étant similaires à ceux de l'alcool, des benzodiazépines et du GHB, mais avec une euphorie accrue (186).

Elle possède une demi-vie de 6,2 heures en moyenne (Tableau 27).

Il existe peu de données sur les concentrations sanguines de référence pour ce médicament. Dans la littérature, les concentrations plasmatiques thérapeutiques vont de 400 à 17000 µg/L (105,184,186).

La pharmacocinétique de la prégabaline montre une variabilité interindividuelle importante. Elle est très peu métabolisée, l'élimination étant principalement rénale sous forme inchangée (190).

4.2.1. Dose unique

Après une dose unique de 150 à 600 mg, la concentration plasmatique maximale de la prégabaline varie entre 290 et 14200 µg/L pour un pic plasmatique obtenu entre 0,6 et 8h selon la dose administrée (Tableau 27).

La fenêtre de détection de la prégabaline dans les urines n'a pas été établie.

Dans le cheveu, la concentration mesurée est comprise entre 184 et 540 pg/mg.

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
Prégabaline	150					6						(105)
		n = 108	HPLC-UV	1270 [290-2840]	1	6						(187)
		n = 10	LC-MS/MS	2063	6	6,5						(188)
	300			3976	8	6,4						(188)
		n = 1								540	/	(189)
		n = 1								[248-402]	/	(190)
	450	n = 2								[184-482]	/	(188)
		n = 9		5800	6	6,2						(188)
	600	n = 108	HPLC-UV	4880 [870-14200]	1	6						(187)
		n = 9	LC-MS/MS	7342	8	6,2						(188)
	150-600	Revue	/	[2590-3780]	[0,6-3,2]	6,3	> 98% sous forme inchangée					(191)

Tableau 27 : Concentrations en prégabaline (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

4.2.2. Cas rapporté

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(186)	n = 1	/	/	DFC	Sang : < 500 µg/L	Inconnu	Inconnu	

Tableau 28 : Cas de SC par prégabaline décrit dans la littérature

5. Neuroleptiques

5.1. Généralités

5.1.1. Prévalence

Les neuroleptiques ou antipsychotiques constituent l'une des catégories des médicaments psychotropes. Ils tiennent une place relativement importante dans certaines études, notamment françaises. On observe une prévalence de 10% dans l'étude parisienne de Questel *et al.* portant sur 52 cas d'agressions sexuelles entre 2005 et 2006 (14) tandis que le chiffre était de 4,8% en 2007 sur 170 cas avérés de SC (4) et de 7% dans la publication de Djezzar *et al.* en 2009 (6). Plus récemment, en 2019, la prévalence des antipsychotiques était de 2% aux Etats-Unis (18,19).

5.1.2. Pharmacodynamie

Ils ont une action dépressive sur le SNC et sont utilisés cliniquement pour contrôler certains comportements anormaux dont les psychoses et la schizophrénie. Leur utilisation remonte aux années 1950 avec la chlorpromazine, un dérivé de la phénothiazine (159). Par la suite, d'autres antipsychotiques ont été développés parmi lesquels on retrouve la cyamémazine, une phénothiazine aliphatique et la rispéridone, un antipsychotique atypique.

De nombreux antipsychotiques ont également une action antiémétique puissante et sont parfois utilisés à cette fin lorsque les nausées sont sévères. Hormis la sédation, certains neuroleptiques provoquent des effets anticholinergiques entraînant une sécheresse buccale, une vision trouble et une rétention urinaire. L'action anticholinergique peut également produire un certain degré d'amnésie. A dose élevée, on peut observer paradoxalement une excitation et agitation, puis une confusion, un myosis, une hypotension et la sédation. Une toxicité sévère peut inclure des convulsions, des arythmies cardiaques, une perte de thermorégulation et finalement une perte de conscience, le coma et la mort (159).

5.2. Rispéridone

Indiquée notamment dans la schizophrénie, les troubles bipolaires et les comportements agressifs dans les démences ou certains handicaps, la rispéridone (Risperdal®) est un antagoniste mono-aminergique sélectif possédant des propriétés uniques. Elle est affine pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂, dopaminergiques D₂, alpha1-adrénergiques et, à un moindre degré, aux récepteurs histaminergiques H₁ et alpha2-adrénergiques. La rispéridone ne possède pas d'action anticholinergique.

Bien que la rispéridone soit un puissant antagoniste D₂, qui est considéré comme responsable de l'effet bénéfique sur les symptômes positifs de la schizophrénie, elle entraîne moins de catalepsie¹ que les neuroleptiques conventionnels. On retrouve ce médicament sous forme

¹ Etat nerveux transitoire durant lequel les muscles sont figés dans une position donnée

de comprimés dosés de 0,5 à 4 mg ainsi qu'en solution buvable à 1 mg/mL ou en injection intramusculaire en seringue préremplie.

Sa demi-vie est de 2 à 4 heures. Celle de la **fraction antipsychotique active**, c'est-à-dire l'ensemble **rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone**, son métabolite, est de 22 à 24 heures (Tableau 29). Kintz précise que la demi-vie de la rispéridone est de 3 à 20 heures selon le métabolisme de l'individu (109).

Les concentrations plasmatiques thérapeutiques retrouvées dans la littérature vont de 2 à 90 µg/L (103,105).

La rispéridone est donc métabolisée en **9-hydroxy-rispéridone** par le CYP2D6, qui a une **activité pharmacologique similaire à celle de la rispéridone**. Ce cytochrome est soumis à un polymorphisme génétique important entraînant une grande variabilité dans le métabolisme du médicament. La rispéridone est complètement absorbée après administration orale, atteignant le pic des concentrations plasmatiques en 1 à 2 heures (109).

5.2.1. Dose unique

Pour des doses uniques entre 1 et 5 mg, la concentration plasmatique maximale est comprise entre 2,4 et 27 µg/L et 6,5 et 38,1 µg/L pour la rispéridone et la 9-OH-rispéridone, respectivement (Tableau 29).

La fenêtre de détection dans les urines n'est pas mentionnée.

Pour des doses entre 2 et 5 mg, la concentration en rispéridone dans le cheveu varie entre 3500 et 28350 pg/mg. Celle de son métabolite actif est bien plus faible [67,5-1249,5 pg/mg].

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Con- centra- tion	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de pré- lève- ment	
Risperidone						[2-4]						(105)
	1			7,9	[1-2]	[3-20] selon le métabolisme						(109)
	2			16								
	4			27								
	[2-4]	n = 13	LC-MS/MS	5,4 [2,9-15,9]						13100 [10850-28350]	/	(192)
	[2,5-5]	n = 21		7,3 [2,4-13,3]						11800 [3500-19050]	/	
9-OH-risperidone						[20-22]						(105)
	1			6,5	[3-4]							(109)
	2			19								
	4			38								
	[2-4]	n = 13	LC-MS/MS	14,7 [10,4-19]						551 [341,5-759,8]	/	(192)
	[2,5-5]	n = 21		23,1 [14,5-38,1]						223 [67,5-1249,5]	/	

Tableau 29 : Concentrations en rispéridone (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

D'après les données bibliographiques sélectionnées, la rispéridone n'a pas été détectée dans les cas réels de SC publiés.

5.3. Cyamémazine

La cyamémazine (Tercian®), dérivé de la phénothiazine, est l'antipsychotique le plus prescrit en France, souvent en association avec un autre antipsychotique, pour sa composante sédative et anxiolytique. Son activité antagoniste sérotoninergique est plus importante que l'activité antidopaminergique D2, expliquant en partie la diminution des effets extrapyramidaux par rapport à d'autres antipsychotiques. La molécule possède également des propriétés antihistaminiques H1 à l'origine d'une sédation (généralement recherchée en clinique), adrénolytiques et anticholinergiques marquées (193). Les dosages disponibles sont de 25, 100 mg et 40 mg/mL.

La demi-vie de la cyamémazine est d'environ 10,5 heures (Tableau 30).

L'effet anxiolytique apparaît pour des concentrations sériques résiduelles à l'équilibre de 4 à 5 µg/L, l'effet antipsychotique à partir de 18 à 20 µg/L. D'après Alarcán *et al.*, le seuil toxique n'a pas été déterminé mais la cyamémazine étant généralement bien tolérée, les concentrations plasmatiques thérapeutiques peuvent aller jusqu'à 400 µg/L (193).

Par voie orale, la concentration maximale est atteinte en environ 2h15. La cyamémazine est métabolisée en **deux dérivés actifs** principaux, **le N-déméthyl-cyamémazine et la cyamémazine sulfoxide**. L'élimination se fait par voie urinaire (193).

5.3.1. Dose unique

Dans la littérature, peu de publications s'intéressent aux données pharmacocinétiques de la cyamémazine, ce médicament n'étant commercialisé qu'en France et au Portugal.

Après administration d'une dose de 25 mg *per os*, Kintz énonce une concentration dans le cheveu de 55 pg/mg (Tableau 30).

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
Cyamémazine		/	/		2,15	11						(193)
	25	n = 1	LC-MS/MS			10				55		(109)

Tableau 30 : Concentrations en cyamémazine (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

5.3.2. Cas rapportés

Malgré une prévalence relativement élevée pour cette classe médicamenteuse, peu de cas sont disponibles dans la littérature.

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(56)	n = 6	H et F	/	DFC	Sang : n=5 < 1-1,6 µg/L Urine : n=5 < 1-229 µg/L Cheveux (2 cm) n=3 [37-66 pg/mg]	Sang, urines : [20-144 h] Cheveux [1-4 mois]	Oui	Composition du cocktail (50 cL) : Alcool < 1° (vol%), Flunitrazépam 15,7 mg, Cyamémazine 280 mg, Doxylamine 10,6 mg, Clonazépam 3,5 mg, Zolpidem 84,7 mg, Lorazépam 1,4 mg
	n = 16	H et F	/	DFC	Sang : n=5 non détecté Urine : n=6 non détecté Cheveux : n=15 non détecté	Sang, urines : [20 h-3,5 j] Cheveux [3 S-18 mois]		
(166)	n = 1	F	36	DFSA	Cheveux : 100 pg/mg	6 mois	Non	
(124)	n = 1	F	4,5	DFC	Sang périphérique : 3400 µg/L	2 j après la mort	Non	

Tableau 31 : Cas de SC par cyamémazine décrits dans la littérature

6. Opiïdes

6.1. Généralités

6.1.1. Prévalence

Parmi les cas de SC, les opioïdes représentent une prévalence de 12,8% dans l'étude américaine de Fiorentin et Logan (18,19), et de 13,5% dans l'étude canadienne de Du Mont *et al.* (17). Cette prévalence atteignait 20% dans l'étude australienne de Hurley *et al.* en 2006 (9). En France, cette classe de stupéfiant intervient à hauteur de 7% dans le dernier rapport de l'ANSM (13), prévalence en discrète progression par rapport à 2018 (33) où seul le tramadol avait été notifié.

Seuls certains opiacés sont détaillés ci-dessous, en tenant compte des cas les plus fréquemment rapportés dans la littérature.

6.1.2. Pharmacodynamie

Composés naturels, les alcaloïdes opiacés sont extraits du latex du pavot *Papaverum somniferum*. La morphine est utilisée comme élément constitutif de nombreux **opiacés semi-synthétiques**, comme l'héroïne, la codéine et l'hydromorphone. Par ailleurs, la thébaïne (autre opiacé naturel ayant une très faible activité pharmacologique) est utilisée comme élément constitutif des opioïdes semi-synthétiques comme la buprénorphine, l'oxycodone et l'oxymorphone. D'autres opioïdes utilisés en thérapeutique sont issus de **synthèse totale** (dihydrocodéine, hydrocodone, fentanyl, méthadone, tramadol). Chacune de ces molécules a des propriétés physico-chimiques différentes mais elles ont toutes relativement les mêmes propriétés pharmacologiques que la morphine (159).

Tous les opiacés entraînent principalement une analgésie et la dépression du SNC, provoquant myorelaxation et sédation. La morphine et l'héroïne peuvent également entraîner une sensation de bien-être et une euphorie, qui associée à une antalgie pourrait diminuer la résistance physique d'une victime de SC. La **triade myosis, dépression respiratoire et dépression du SNC** signe un **surdosage en opiacés**, pouvant provoquer la mort du sujet. Ces molécules sont susceptibles d'être détournées de leur usage thérapeutique, notamment à des fins de SC, tandis que l'héroïne, quant à elle, est plutôt utilisée dans un cadre toxicomanogène.

L'association alcool et opiacés intensifie la dépression du SNC (70).

6.1.3. Pharmacocinétique

Le début des effets varie selon le médicament et le mode d'administration. Après administration orale, la plupart des symptômes se produisent dans les 30 à 60 minutes.

Les opiacés possédant des structures similaires présentent des métabolites communs. Les opioïdes sont métabolisés par les cytochromes P450 qui présentent un polymorphisme génétique et dont l'activité peut être modifiée lors d'interactions médicamenteuses. De plus, certains métabolites formés présentent une activité voire une toxicité potentielle (70).

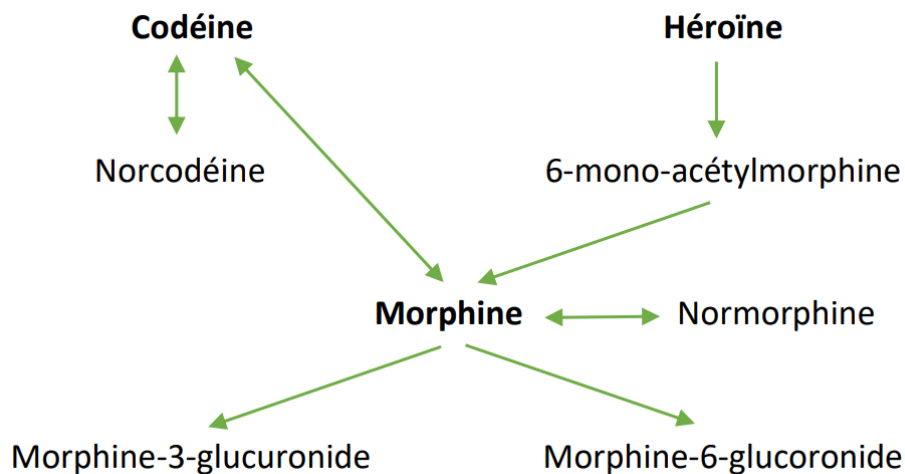


Figure 9 : Schéma métabolique simplifié des opioïdes

6.2. Morphine

Utilisée dans la prise en charge des douleurs intenses, la morphine exerce son action en activant les récepteurs opioïdes μ dans le SNC, provoquant une analgésie et une constipation. Elle est également affine pour les récepteurs opioïdes κ et δ , qui sont responsables des effets neuroendocriniens et analgésiques (159). L'inhibition des neurones nociceptifs provoque la diminution de la sensation de douleur. La morphine peut être administrée par voie orale, par injection sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse ou épidurale.

Sa demi-vie plasmatique moyenne est de 2,4 heures (étendue de 1 à 4h) (Tableau 32). Sa concentration plasmatique thérapeutique est comprise entre 10 et 100 $\mu\text{g/L}$ (70,105).

Une fois absorbée, la distribution de la morphine dans les tissus est relativement lente, du fait de son caractère hydrophile. Elle passe tout de même la barrière hémato-encéphalique pour exercer son action centrale.

La morphine est principalement métabolisée par glucuronoconjugaison en **morphine-3-glucuronide** (M3G), métabolite **inactif** au niveau des récepteurs opioïdes et en **morphine-6-glucuronide** (M6G), métabolite **actif** (Figure 9). Des réactions de O-méthylation ou N-déméthylation via le cytochrome 3A4 ont lieu et aboutissent respectivement à la formation de la **codéine** et de **normorphine**, pharmacologiquement **active** (70). Quelle que soit la voie d'administration, environ 50% d'une dose de morphine est convertie en M3G, 10% en M6G, et 10% sont éliminés par filtration glomérulaire sous forme inchangée (159). La partie restante est excrétée par d'autres voies ou sous formes d'autres métabolites, évoqués précédemment.

6.2.1. Dose unique

Entre 0,1 et 0,3 mg/kg, les concentrations plasmatiques maximales sont comprises entre 6,8 et 24,1 µg/L, pour un pic plasmatique atteint en 1h (Tableau 32).

La morphine est détectable dans les urines pendant 48h.

Aucune donnée sur le cheveu n'a été relevée.

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analy-tique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L)	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concen-tration	Temps (h)	Durée de détec-tion (h)	Concentra-tion (pg/mg)	Délai de pré-lèvement	
Morphine						[2-3]						(194, 195)
						2						(159)
						[1-4]						(105)
						[1,9-3,1], détec-tion 6-12h			[24-48]			(70)
			/						48			(68)
	0,1 mg/kg	n = 4 (enfants)	LC-MS	6,8	1,16							(196)
	0,2 mg/kg	n = 15 (enfants)		16,4	1,08							
	0,3 mg/kg			24,1	0,79							

Tableau 32 : Concentrations en morphine (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

6.2.2. Cas rapportés

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(23)	n = 1	M	[30-50]	DFC	Urine : présence de morphine Cheveux 3 segments (1,5cm) : non détectée/+/non détectée (pg/mg)	Inconnu	Oui : clonazépam	Cheveux bruns
	n = 1	F	[30-50]	DFSA	Urine : présence de morphine Cheveux S1 (2cm) : morphine +, codéine = 13 pg/mg	Inconnu	Oui : zopiclone	Cheveux blonds
	n = 1	H	> 50	DFC	Sang : morphine 85 µg/kg Cheveux, 3 segments (1,5cm) : 290/60/60 pg/mg	Sang : 2h	Non	Cheveux blonds Traitement habituel : dia- zépam, zopiclone
(197)	n = 1	F	24	DFSA	Cheveux : S1 = 1000 pg/mg	1 mois	Oui : GHB	
(113)	n = 5	F	> 12	DFSA	Sérum : [0,05-50 µg/L]	Inconnu	Inconnu	4 cas : consommation vo- lontaire
(198)	n = 1	F	16	DFC	Sang : morphine 740 µg/L, pas d'hydromorphone Urine : présence de morphine Cheveux 4 segments (1-2-2-3cm) : morphine 18-20-34-48 pg/mg et hydromorphone 1,6-1,3-2-2,3 pg/mg	1 j après le décès		Cheveux bruns

Tableau 33 : Cas de SC par morphine décrits dans la littérature

6.3. Héroïne

L'héroïne, encore appelée **diacétylmorphine** ou **diamorphine** est principalement injectée par voie intraveineuse, plus rarement fumée ou sniffée. Elle n'est **jamais utilisée per os**. Cette substance n'est pas utilisée dans les SC car elle concerne majoritairement les toxicomanes. La dose usuelle consommée initialement est souvent de 10 mg, mais les sujets tolérants augmentent les doses à 1-2 g.

La demi-vie de l'héroïne est comprise entre 2 et 9 minutes (70,105,194,195). Sa durée de détection dans le sang est d'environ 5 minutes et de 1 à 3 heures dans les urines (70).

Elle est issue de l'acétylation de la morphine ce qui rend la molécule plus active et ses effets beaucoup plus intenses. Sous l'action d'une estérase plasmatique, elle est rapidement désacétylée et se transforme en **6-monoacétylmorphine** (6-MAM), métabolite **actif** possédant également une demi-vie courte (6 à 45 minutes (70,195)) et se métabolisant en **morphine** (Figure 9). La 6-MAM est le seul marqueur de la prise d'héroïne et n'est détectable dans le sang que pendant 2h, et de 2 à 8h dans l'urine (70).

Si la morphine est détectée chez un sujet, il faut systématiquement rechercher la 6-MAM et la codéine pour l'interprétation biologique.

6.4. Codéine

La codéine ou **3-méthylmorphine**, agoniste morphinique pur, trouve sa place dans la prise en charge de douleurs d'intensité modérée à élevée ou contre la toux sèche. Elle fait partie des antalgiques de palier II.

Sa demi-vie est du même ordre que celle de la morphine, de 2,6 heures en moyenne [1,9-4h] (Tableau 34).

La concentration plasmatique thérapeutique de la codéine est comprise entre 30 et 250 µg/L (70,105). Pour des concentrations sanguines comprises entre 100 et 150 µg/L, Havig *et al.* ont observé des nausées et une somnolence, mais pas d'incapacité majeure. Par ajout illicite dans une boisson telle que la bière et à des concentrations plus élevées, il est peu probable que la victime ne perçoive pas de telles quantités au moment de l'ingestion en raison des changements évidents dans l'apparence et le goût de la bière (199).

La codéine est métabolisée en **norcodéine** par N-déméthylation (**faiblement actif**) et en **morphine** par O-déméthylation (Figure 9). La métabolisation en morphine se fait au niveau hépatique via le cytochrome 2D6, qui, comme précisé précédemment, est soumis à un fort polymorphisme génétique. La codéine, la norcodéine et la morphine sont éliminées dans les urines, sous forme libre ou glucuronoconjugués (70).

6.4.1. Dose unique

Après administration de 25 à 120 mg de codéine *per os*, la Cmax mesurée varie entre 88,1 et 310 µg/L pour un pic plasmatique atteint en 1h (Tableau 34).

La codéine étant éliminée principalement sous forme inchangée par voie urinaire, la fenêtre de détection est de 48h.

La concentration dans le cheveu après dose unique est comprise entre 30 et 4400 pg/mg. Dans l'étude de Wilkins *et al.*, aucun métabolite n'a été détecté dans le cheveu après administration d'une dose unique (200).

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref	
				Cmax (µg/L)	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentra- tion	Temps (h)	Durée de détec- tion (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélève- ment		
Codéine						[3-4]						(105)	
						[1,9-3,9], détection 8h			[24-48]			(68,70)	
	25	n = 13	HPLC/UV et GC-MS	149	1,3	2,1	66% excrétée sous forme in- changée					(201)	
	50			310	1,1	2	57%						
	60			130		3						(199)	
		n = 10	HPLC/détecteur électrochimique	88,1	1,2							(202)	
				n = 12	115	1,2	2,2						(203)
				n = 7							< 250	1 S	(204)
	100	n = 9	GC-MS		1					[30-570]	2-4 S	(205)	
	120	n = 2								[200-400]	12h	(200)	
										[150-160]	22 jours		
		n = 12				2,36				1600	30 min	(204)	
									4400	2 h			
										30	3-8 S		
Codéine 6-glucuronide	25	n = 13	HPLC/UV	2131	1,5	3,9						(201)	
	50			4037	1,4	4							

Morphine	25	n = 13		4,2	1,2	4						
	50			7,6	1	1,9						
	60	n = 10	HPLC/détecteur électrochimique	2,7	1,2							(202)
		n = 12	GC-MS	2,4	1,1	2,9-4,2						(203)
Norcodéine	60	n = 12		< 10								
M3G	25	n = 13	HPLC/UV	79,7	1,5	16,8						(201)
	50			146	1,3	8,4						
M6G	25	n = 13		14,5	1,4	6						
	50			27,3	2	8,5						

Tableau 34 : Concentrations en codéine (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

6.4.2. Cas rapportés

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(199)	n = 1	F	/	DFSA	Sang : concentration maximale estimée = [500-1000 µg/L]	Plusieurs heures après	Oui : paracétamol	
(113)	n = 6	F	> 12	DFSA	Sérum : [3-494 µg/L]	Inconnu	Inconnu	4 cas : consommation volontaire
(23)	n = 1	F	24	DFC	Cheveux : S1 (2,5cm) = codéine 66 pg/mg	Inconnu	Oui : alcool	Cheveux bruns
	n = 1	F	[30-50]	DFC	Cheveux : S1 (1,5 cm) = codéine 9 pg/mg, tramadol 13 pg/mg (O-déméthyltramadol +) S2 (2,5 cm) : codéine 31 pg/mg, morphine +, tramadol 45 pg/mg, O-déméthyltramadol 8 pg/mg	Inconnu	Oui : zolpidem, tramadol (dont les résultats sont décrits ici)	Cheveux blonds

Tableau 35 : Cas de SC par codéine décrits dans la littérature

6.5. Buprénorphine

La buprénorphine est un antalgique majeur aussi largement utilisé comme traitement substitutif pour les personnes dépendantes aux opiacés, connu sous le nom de Subutex® (comprimés sublinguaux de 0,4 ; 2 et 8 g), mais peut aussi se trouver facilement sur le marché noir.

C'est un dérivé opioïde semi-synthétique, étroitement lié à la morphine, qui est obtenu à partir de la thébaïne. À faibles doses (généralement 0,3 à 0,6 mg par voie intraveineuse ou intramusculaire), la buprénorphine a un effet analgésique 25 à 40 fois plus puissant que la morphine (206), avec une activité mixte agoniste/antagoniste sur les récepteurs centraux.

Les demi-vies plasmatiques après administration sublinguale et buccale sont de 27,7 heures [5,2-49] et 19 heures [1,3-48,6] respectivement (206).

Cette molécule lipophile se caractérise par une faible biodisponibilité orale et de faibles concentrations plasmatiques thérapeutiques, comprises entre 0,2 et 5 µg/L (103,105).

Son principal métabolite est la **désalkyl-buprénorphine**, aussi appelée **norbuprénorphine** un agoniste µ avec une **faible activité intrinsèque** (135). Sa demi-vie moyenne est de 83 heures [9,7-216,3] et 73,6 heures [13,4-143] après administration sublinguale et buccale respectivement (105,206). La buprénorphine et son métabolite subissent ensuite une glycuconjugaison, dont l'élimination est essentiellement fécale par excrétion biliaire (70 %), le reste étant éliminé par les urines.

6.5.1. Dose unique

Lorsqu'une dose unique de buprénorphine entre 0,4 et 4 mg est administrée en sublingual ou *per os*, les concentrations plasmatiques maximales sont faibles. Elles varient entre 0,25 et 7,2 µg/L (Tableau 36).

La durée de détection estimée dans les urines par LC-MS/MS pour la buprénorphine et son métabolite désalkylé est de 96h dans les urines.

A notre connaissance, aucune étude n'a été menée sur l'incorporation dans le cheveu après prise unique *per os*.

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concen- tration	Tem ps	Durée de détec- tion (h)	Concen- tration (pg/mg)	Délai de pré- lève- ment	
Buprénor- phine	sublingual					[18-49]						(105)
	buccal					19						
	0,4 (sublingual)	n = 5	Radio-im- munoessai	0,5 [0,32-0,63]	3,33 [2-6]							(207)
	0,8 (sublingual)			1 [0,35-1,96]	3,2 [1,5-6]							
	4 (sublingual)	n = 6	GC-MS/MS	3,3 [1,9-7,2]	0,7 [0,5-1]	27,7 [5,2-49], détection 24h						(206)
	4 (buccal)			1,9 [0,25-3,9]	0,8 [0,3-1,5]	19 [1,3-48,6], détection 4h						
	13,26 mg/j (su- blingual)	n = 36	LC-MS/MS				254 µg/L					(208)
	0,4 (sublingual)	n = 18					Cmax = [4,4-60] µg/L		76 [23-96]			(209)
Norbupré- norphine	0,4 (sublingual)	n = 18					Cmax = [5,7-26] µg/L		96			
	4 (sublingual)	n = 6	GC-MS/MS	0,4 [0,16-0,64]	3,6 [0,75-7]	83 [9,7-216,3]						(206)
	4 (buccal)			0,5 [0,17-1,26]	1,3 [0,75-2]	73,6 [13,4- 143]						
	13,26 mg/j (sublingual)	n = 36	LC-MS/MS				473 µg/L					(208)

Tableau 36 : Concentrations en buprénorphine (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

6.5.2. Cas rapportés

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(135)	n = 1	H	14	DFSA	Sang fémoral : buprénorphine 1,1 µg/L et norbuprénorphine 0,2 µg/L Urine : buprénorphine 9,1 µg/L et norbuprénorphine 9,6 µg/L Cheveux (2cm) : buprénorphine 23 pg/mg (norbuprénorphine < LOD)	Inconnu	Oui : clorazépate	Exposition répétée sur plusieurs semaines

Tableau 37 : Cas de SC par buprénorphine décrits dans la littérature

6.6. Tramadol

Analogue synthétique de la codéine, le tramadol produit une analgésie centrale modérée en combinant de manière synergique des mécanismes médiés par les opioïdes faibles et les monoamines (noradrénaline et sérotonine) (210).

Sa demi-vie est comprise entre 5 et 10 heures (6,3h en moyenne) (Tableau 38). Les concentrations plasmatiques thérapeutiques de ce médicament varient entre 100 et 1000 µg/L (103,105,210).

Par voie orale, cet antalgique est rapidement absorbé avec une biodisponibilité absolue de seulement 65-70% due au métabolisme de premier passage hépatique. Le métabolisme hépatique passe par les cytochromes P450 pour former les métabolites primaires tels que le **O-déméthyltramadol** et le **N-déméthyltramadol** qui peuvent être encore métabolisés pour aboutir au N,O-didéméthyltramadol principalement et aux N,N-didéméthyltramadol et N,N,O-tridéméthyltramadol minoritairement. En phase II, les métabolites O-déméthylés sont conjugués avec l'acide glucuronique et l'acide sulfurique avant d'être éliminés dans l'urine. **Seul le O-déméthyltramadol est pharmacologiquement actif.** Moins d'un tiers de la molécule mère est excrétée sous forme inchangée dans l'urine (210).

6.6.1. Dose unique

La concentration plasmatique maximale du tramadol après administration unique est atteinte entre 1,5 et 3,5 heures (Tableau 38). Après absorption de 100 mg par voie orale, elle est mesurée entre 170,4 et 500 µg/L par HPLC couplée à un détecteur de fluorescence.

La durée de détectabilité dans les urines n'a pas été estimée.

Dans le cheveu, pour des doses entre 50 et 100 mg la concentration varie entre 34 et 950 pg/mg. Ses métabolites sont également retrouvés dans le cheveu mais en plus faible concentration.

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
Tramadol	50	n = 10	LC-MS/MS			[5-10]						(105)
				156 ng/g [121-214]	2,2 [1,5-3]	détection 14,25h						(211)
										34 ; 70 ; 106		(212)
		n = 8								310 [61-950]	14 j	(213)
	100	n = 9	LC-MS/MS	335 ng/g [274-399]	2,6 [1,5-3,5]	détection 21h						(211)
		n = 8								310 [130-630]	14 j	(213)
	187,5*	n = 24	HPLC/fluor	500	2,5		1200 µg/h	2,5				(210)
				170,4	1,8	5,2						(214)
		n = 3										
N-déméthyltramadol	187,5*	n = 1	LC-MS/MS							239		(109)
	50	n = 8	LC-MS/MS							76 [12-260]	14 j	(213)
	100	n = 8	HPLC/fluor							180 [14-860]	14 j	(213)
		n = 24		30	2,5		100 µg/h	4				(210)
		n = 3		35,5	3,8	6,1						(214)
O-déméthyltramadol	50	n = 8	LC-MS/MS							70 [9-170]	14 j	(213)
		n = 10		44 ng/g [0-62]	2,8 [1,5-4]	détection 10h						(211)
		n = 8								64 [19-160]	14 j	(213)
	100	n = 9	LC-MS/MS	68 ng/g [27-126]	3,2 [1,6-5]	détection 18,8h						(211)
		n = 24		90	2,5		1000 µg/h	4				(210)
		n = 3		51,6	2	7,6						(214)
N,O-didémethyltramadol	100	n = 24	HPLC/fluor	35	2,5		600 µg/h	4				(210)

Tableau 38 : Concentrations en tramadol (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

*Occasionnellement

6.6.2. Cas rapporté

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(212)	n = 1	H	8 mois	DFC	Sang : 56 µg/L Cheveux 3 segments de 1cm : 840, 570 et 690 pg/mg	Inconnu	Non	

Tableau 39 : Cas de SC par tramadol décrit dans la littérature

7. Antidépresseurs

7.1. Généralités

Les antidépresseurs sont de plus en plus utilisés dans la société du fait de l'augmentation des personnes affectées par les maladies dépressives, et sont largement retrouvés dans les cas de SC : leur prévalence est comprise entre 8% (99) et 17,3% (17–19). L'abus d'antidépresseurs est devenu un problème important dans les sociétés du monde entier en raison de leur facilité d'accès et de leurs effets toxicologiques (116). Lors d'une SC, si les antidépresseurs ne font pas partie du traitement habituel de la victime, celle-ci sera plus susceptible de ressentir les effets sédatifs, surtout s'ils sont consommés avec de l'alcool ou d'autres psychotropes.

Parmi eux, on retrouve principalement les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), et les antidépresseurs atypiques. Ces psychotropes ont un large spectre d'activité.

7.2. Antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques agissent en inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline dans les neurones présynaptiques, à différents degrés, ce qui entraîne une augmentation de la concentration des neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Cet accroissement est en partie responsable des effets antidépresseurs. Il a été bien établi que les antidépresseurs tricycliques peuvent provoquer une sédation chez les usagers naïfs en bloquant les récepteurs H1 de l'histamine dans le SNC. De plus, ils ont une action atropinique en bloquant les récepteurs cholinergiques muscariniques, ce qui peut expliquer l'apparition d'effets secondaires tels que la confusion.

Parmi ces molécules sont retrouvées entre autres **l'amitriptyline, l'amoxapine, la clomipramine, la désipramine, la dosulépine, la doxépine, l'imipramine, la maprotiline...**

L'effet anticholinergique de l'amitriptyline est environ 100 fois plus important que la désipramine par exemple, ce qui aggrave l'effet amnésiant. La doxépine présenterait le plus haut risque de sédation, par son effet antihistaminique plus prononcé (159).

La plupart des antidépresseurs tricycliques sont largement métabolisés. La première voie métabolique majeure est la déméthylation, donnant lieu à la formation d'un métabolite actif dans la plupart des cas.

Par exemple, l'**amitriptyline** est déméthylée en **nortriptyline (métabolite actif)**. D'une demi-vie comprise entre 8 et 51 heures selon Shbair *et al.* (159) et de 30 à 50 heures selon Schulz *et al.* (105), sa concentration thérapeutique est comprise entre 50 et 300 µg/L (103,105). La nortriptyline a une demi-vie de 15 à 91 heures (159) et une concentration thérapeutique généralement entre 20 et 200 µg/L (105).

L'**imipramine** est métabolisée en **désipramine** (également commercialisé), ainsi qu'en 2-hydroxyimipramine et 2-hydroxydésipramine. L'imipramine possède une demi-vie de 6 à 20 heures. La concentration thérapeutique se situe entre 50 et 350 µg/L (105,159).

La **doxépine**, d'une demi-vie variant entre 8 et 25 heures est retrouvée dans le plasma à une concentration comprise entre 10 et 200 µg/L après administration thérapeutique (105,159). La demi-vie de la **nordoxépine** (ou déméthylloxépine) est également longue (entre 33 et 80 heures) (105).

La trimipramine et la clomipramine forment également des métabolites déméthylés.

La deuxième voie est l'hydroxylation et la conjugaison ultérieure en métabolites glucuronides, excrétés dans les urines (159). Par conséquent, la capacité d'un laboratoire à détecter les métabolites hydroxylés est essentielle pour fournir la preuve que la molécule mère a été administrée, puisque celle-ci n'est plus détectable.

7.3. Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)

Les ISRS constituent une classe de médicaments relativement récente qui a été indiquée pour le traitement de la dépression, de l'anxiété, des troubles obsessionnels compulsifs, de la boulimie, des troubles paniques et de la phobie sociale. Parmi les plus fréquemment prescrits sont retrouvés **la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, le citalopram et l'escitalopram**. Ils ciblent la sérotonine et n'ont que peu ou pas d'effets sur la noradrénaline (159). Tous les ISRS ont une faible activité de blocage des récepteurs histaminiques, ce qui entraîne une sédation plus faible qu'avec d'autres antidépresseurs, notamment les tricycliques.

Le citalopram est le plus sélectif des ISRS, inhibant principalement la recapture de la sérotonine. Avec la paroxétine, leur action sédative est plus marquée que celle de la fluoxétine et la sertraline (159).

La demi-vie plasmatique de la **fluoxétine** est de 2 à 6 jours tandis que celle de son métabolite actif la norfluoxétine est comprise entre 4 et 16 jours (7-9 jours en moyenne) (105,159). Les concentrations plasmatiques retrouvées dans la littérature sont comprises entre 120 et 500 µg/L (103,105)

Pour la **paroxétine**, sa demi-vie est plus courte, variant entre 7 et 37 heures (105,159) et les concentrations thérapeutiques sont retrouvées entre 10 et 75 µg/L (103,105).

La **sertraline** quant à elle possède une demi-vie d'élimination de 22 à 34 heures (105,159). Sa concentration sanguine thérapeutique est de 50 à 250 µg/L (20,105).

Le **citalopram** et son énantiomère, **l'escitalopram**, seule forme active du médicament, possèdent une demi-vie entre 25 et 35 heures (105,159). Les concentrations plasmatiques thérapeutiques s'étendent de 15 à 200 µg/L (103,105).

7.4. Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa)

Parmi les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline on retrouve notamment **la venlafaxine** (Effexor®), **la duloxétine** (Cymbalta®) et **le milnacipran**.

La **venlafaxine** est métabolisée en **O-déméthylvenlafaxine** actif (demi-vie de 10-11h). Les concentrations plasmatiques thérapeutiques s'étendent de 100 à 750 µg/L (103,105) et sa demi-vie de 3 à 7 heures (159).

Pour la **duloxétine** les concentrations thérapeutiques sont comprises entre 30 et 120 µg/L pour une demi-vie de 9 à 19 heures (105).

Les concentrations pour le **milnacipran** varient entre 50 et 110 µg/L et sa demi-vie entre 5 et 8 heures (105).

7.5. Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO)

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase empêchent cette enzyme de dégrader les amines et par conséquent augmentent la concentration de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine au niveau synaptique. Ils inhibent la MAO-A et/ou la MAO-B, et peuvent différer très largement par leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. On retrouve dans cette classe médicamenteuse **le moclobémide et l'iproniazide**.

La demi-vie du **moclobémide** est de 1 à 7 heures tandis que sa concentration thérapeutique varie entre 300 et 1000 µg/L (105). Deux métabolites principaux sont retrouvés au niveau du sang : un dérivé lactame inactif et majoritaire et un **métabolite N-oxyde, actif**.

L'**iproniazide** est principalement éliminé sous forme de métabolites inactifs. Les données sur sa cinétique sont manquantes.

7.6. Antidépresseurs atypiques

Parmi les antidépresseurs atypiques on retrouve **le bupropion**, un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines (noradrénaline et dopamine), utilisé dans la prise en charge du tabagisme ainsi que **la mirtazapine**, un antidépresseur antagoniste α_2 présynaptique d'action centrale, qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale.

La concentration thérapeutique du **bupropion** est du même ordre que celles des autres antidépresseurs, comprise entre 10 et 100 µg/L et sa demi-vie est de 10 à 20 heures. **Son métabolite actif, le 10-hydroxybupropion** a une demi-vie de 17 à 47 heures (103,105).

La concentration sanguine thérapeutique de la **mirtazapine**, antagoniste noradrénergique, varie de 20 à 100 µg/L et sa demi-vie est comprise entre 20 et 40 heures (20,103,105).

7.7. Dose unique

Devant la multitude de molécules disponibles, la bibliographie sur les concentrations obtenues après doses uniques d'antidépresseurs n'a pas été effectuée dans ce travail de revue de la littérature.

En somme, la demi-vie plasmatique des antidépresseurs abordés est généralement longue, variant entre 20 et 40 heures, parfois plus longue comme mentionné pour la fluoxétine et son métabolite.

La gamme de concentrations sanguines thérapeutiques décrites dans la littérature est de 10 à 500 µg/L, pouvant s'étendre jusqu'à 1000 µg/L pour le moclobémide.

7.8. Cas rapportés

Les cas de SC les plus souvent décrits en France portent sur les ISRS et la venlafaxine. Dans la littérature, deux publications décrivent une SC par antidépresseurs.

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(20)	n = 1	F	39	DFC	Sang : sertraline = 220 µg/L	Inconnu	Oui : quetiapine	Lorazépam sur prescription
	n = 1	H	28	DFC	Sang : mirtazapine = 850 µg/L	Inconnu	Oui : diazépam	
(124)	n = 1	F	1 mois	DFC	Cheveux (3cm) : amitryptiline 1811 pg/mg, nortryptiline 53 pg/mg	8 mois	Oui : bromazépam	Cheveux de couleur claire

Tableau 40 : Cas de SC par antidépresseurs décrits dans la littérature

8. Substances non médicamenteuses

8.1. Alcool

8.1.1. Prévalence

De nos jours, l'éthanol est la substance la plus fréquemment consommée dans la société (68,215). De ce fait, il n'est pas surprenant qu'il soit le plus fréquemment impliqué dans les vulnérabilités chimiques et les SC, et notamment dans les cas de DFSA, seul ou en combinaison avec d'autres substances.

Dans les SC, la prévalence varie de 30 à 81% (17–19,21,22,99,113,216–220). La revue systématique d'Anderson *et al.* (221) portant sur 20 ans de résultats toxicologiques dans les cas d'agressions sexuelles dans le monde confirme que l'alcool était la substance la plus fréquemment détectée.

Dans la plupart des cas d'agressions sexuelles, l'alcool est consommé volontairement par la victime et précède l'agression. Dans de nombreuses études les victimes déclarent avoir consommé de l'alcool au moment de l'incident (entre 40% et 86% (8–10,17,22,27,113,220,222)). En effet, l'alcool est légal et facilement disponible. De plus, la plupart des incidents présumés sont associés à des situations sociales dans des contextes de fêtes, dans des bars ou boîtes de nuit, où l'on s'attend à ce que de l'alcool soit consommé.

L'interrogatoire est donc majeur dans la prise en charge des victimes de SC si le délai entre l'incident et le prélèvement ne nous permet pas de détecter l'éthanol.

En outre, la consommation d'alcool est fréquente chez les agresseurs, comme le démontrent Ullman et Brecklin (12) et Papadodima *et al.* (223). Ils peuvent s'enivrer intentionnellement pour diminuer leurs inhibitions et excuser leurs comportements lorsqu'ils veulent agir de manière agressive.

8.1.2. Pharmacodynamie

L'éthanol agit comme un dépresseur du SNC. Il agit en se liant aux récepteurs GABA de type A, augmentant ainsi l'effet de ce neurotransmetteur inhibiteur. Cet effet est encore accentué car l'alcool réduit également l'effet excitateur du glutamate sur les récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA). Il en résulte une désinhibition, une euphorie, une perte de la coordination, une diminution de la réactivité et de la capacité à la prise de décision, une désorientation, une ataxie, une diminution de la perception et un ralentissement cognitif, une altération de la vision, une amnésie voire une perte de conscience (101) : autant d'effets attractifs pour l'agresseur en cas de SC. L'alcool peut également altérer considérablement le jugement et interférer avec la capacité d'une personne à donner son consentement. Il est bien connu qu'une intoxication éthylique peut aussi entraîner des nausées ou des vomissements, ainsi qu'une léthargie avant la dépression respiratoire et le coma, qui peuvent survenir à des concentrations de 3 à 4 g/L (18,19,97).

Les effets de l'intoxication alcoolique subis par une personne peuvent être influencés par plusieurs facteurs, notamment la fréquence, la dose et le type d'alcool consommé.

Etant dépresseur du SNC, l'alcool potentialise les propriétés sédatives des autres substances psychoactives.

8.1.3. Pharmacocinétique

10 à 20% de l'alcool ingéré est absorbé rapidement par l'estomac mais la majorité sera absorbée par l'intestin grêle. L'absorption de l'éthanol dans l'organisme et le temps d'atteinte de l'équilibre dépendent de nombreux facteurs, dont :

- La concentration en alcool dans la boisson : plus la teneur en alcool est forte plus l'absorption sera rapide
- La consommation de nourriture avant ou conjointement
- La vidange gastrique ou motilité gastro-intestinale : plus elle est élevée, plus l'absorption sera rapide
- Le sexe, le poids et la taille de l'individu
- Le développement d'une tolérance en cas d'éthylisme chronique.

En comparant les concentrations dans les différentes matrices on obtient une indication sur le stade du processus d'absorption. Par exemple, pendant la phase d'absorption, la concentration en éthanol dans le sang est supérieure à celle de l'urine (215).

Une fois la circulation systémique atteinte, la répartition dans l'organisme est homogène. Les concentrations sanguines maximales sont atteintes en 30 à 60 minutes (101).

Le métabolisme de l'alcool est rapide et principalement hépatique. L'éthanol est converti en **acétaldéhyde** par l'alcool déshydrogénase (ADH), puis en **acide acétique** par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). Une autre voie métabolique est celle du CYP2E1 via le système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS). Cette enzyme catalyse l'oxydation de l'éthanol et favorise l'hépatotoxicité. Moins de 0,1% de l'éthanol ingéré est converti en **éthyl glucuronide** (EtG) par conjugaison à l'acide glucuronique (215), et sera éliminé dans les urines. L'éthyl glucuronide est un métabolite de l'éthanol intéressant et utile car il n'est produit *in vivo* qu'après la consommation d'éthanol. De plus, sa clairance étant moins rapide, on peut le détecter jusqu'à 3 à 5 jours après une consommation importante et répétée d'éthanol (215). Le **sulfate d'éthyle** (EtS), un métabolite mineur de l'éthanol, est un autre biomarqueur de la consommation d'alcool et revêt une importance similaire à celle du glucuronide d'éthyle (101). Seulement 1 à 2 % de l'alcool ingéré est excrété sous forme inchangée dans l'urine (68). L'éthanol peut être détecté dans les urines pendant 7 à 12 heures (68).

Sa demi-vie est de 4 heures (195). La vitesse d'élimination de l'éthanol varie d'un individu à l'autre : entre 0,1 et 0,25 g/L/h (195) et pouvant aller jusqu'à 0,35 g/L/h d'après la formule de Widmark abordée ci-après. Il est généralement admis qu'**elle est de 0,18 g/L/h dans le sang** (30,31,219).

La cinétique d'élimination est en principe d'ordre zéro et ne dépend que du temps.

8.1.4. Calcul de l'alcoolémie

Le dosage de l'éthanol est l'analyse la plus couramment effectuée dans un laboratoire de toxicologie médico-légale. Déterminer l'éthanolémie est nécessaire dans de nombreuses situations, comme les analyses *post-mortem*, la conduite sous l'influence de psychotropes (*Driving Under Influence*), la surveillance de la consommation des drogues et le suivi des périodes de probation, mais également dans les cas de SC (215).

Pour estimer l'alcoolémie au moment de l'incident, il faut tenir compte du taux d'absorption, de la distribution de l'alcool dans l'organisme et de la cinétique d'élimination.

La **formule de Widmark** est utilisée depuis quasiment un siècle pour estimer l'alcoolémie, en prenant en compte l'âge, le poids et la taille. Le volume de distribution (Vd) est égal à 0,55 et 0,68 chez la femme et l'homme respectivement.

$$\text{Alcoolémie} = \frac{\text{alcool pur ingéré (g)}}{\text{poids (kg)} \times \text{Vd}}$$

Figure 10 : Formule de Widmark

La vitesse d'élimination de l'éthanol du sang calculé par Widmark est de **0,18 g/L/h** et peut varier de 0,10 à 0,35 g/L/h.

Afin de convertir la concentration d'alcool dans l'urine en concentration équivalente d'alcool dans le sang (**Blood Alcohol Content ou BAC**), un ratio de 1,33 a été proposé pour le rapport urine/sang après absorption et est fréquemment utilisé dans les études (18,19,22,99). Il s'agit du rapport moyen entre l'alcool dans l'urine et dans le sang à l'équilibre et donne l'alcoolémie à mi-chemin entre le moment du prélèvement et la dernière miction (31). Il s'agit alors d'extrapolation rétrograde, applicable seulement si l'alcoolémie est supérieure à 0,2 g/L et l'alcoolurie supérieure à 0,3 g/L, car en dessous de ces concentrations les enzymes métabolisant l'alcool ne sont pas saturées et, par conséquent aucune cinétique d'ordre zéro ne peut être appliquée (22). Afin de maximiser la précision du rétro calcul, un seuil de 12h est admis concernant le délai de prélèvement. Cette valeur calculée est utile pour estimer l'alcoolémie au moment du prélèvement de l'échantillon mais ne peut pas être utilisée pour estimer l'affaiblissement des facultés après l'ingestion d'alcool (68). De plus, ces calculs supposent également qu'aucun alcool n'a été consommé entre l'incident présumé et le prélèvement biologique.

Certaines études évoquent une imprécision du calcul lorsqu'il est réalisé sur la concentration éthylique urinaire, comme celle de Hall *et al.* (30).

Ces calculs permettent de donner un ordre de grandeur des concentrations.

8.1.5. Evolution de la symptomatologie en fonction de l'alcoolémie

Les principaux effets aigus de l'éthanol sont résumés dans le tableau 41 extrait du livre « Toxicologie et pharmacologie médico-légales » de Kintz (224).

Alcoolémie (g/L)	Stade	Symptômes	(% de sujets atteints)
0,1–0,3	Infraclinique	Pas de symptômes cliniques nets, ni d'effets mesurables objectivement	
0,3–1,0	Euphorie	Griserie Levée des inhibitions psychiques Augmentation de la confiance en soi Légère incoordination motrice Baisse de l'attention	(25 %)
0,9–2,0	Ébriété	Ivresse simple Augmentation du temps de réaction Troubles visuels Surestimation des capacités, anxiolyse Incoordination motrice, excitation	(70 %)
1,5–3,0	Ivresse	Intoxication sévère Troubles neurosensoriels nets, analgésie Démarche ébrieuse, désorientation Exacerbation des réactions émotionnelles Troubles visuels très nets, apathie, léthargie Propos incohérents, confusion mentale	(90 %)
2,5–4,0	Stupeur	Intoxication très sévère Inertie, perte des fonctions motrices Impossibilité de se tenir debout Vomissements, incontinence, sommeil Hypoglycémie, hypothermie Décès possible, enfants très sensibles	(95 %)
3,5–5,0	Coma	Inconscience, coma, hypothermie Hyporéflexie, bradypnée, mydriase Incontinence, dépression respiratoire Décès possible	(100 %)
> 5,0	Mort	Mort par arrêt respiratoire	

Tableau 41 : Signes cliniques observés en fonction de l'éthanolémie (224)

8.1.6. Cas rapportés

Les cas décrits dans la littérature et rapportés ci-dessous sont extraits d'articles portant sur des effectifs relativement importants dans les cas de DFSA.

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Concentration sanguine moyenne estimée [étendue] (g/L)	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(31,99)	n = 298	/	/	5% des cas = 0,1-1 g/L 12% = 1,01-1,5 g/L 24% = 1,51-2 g/L 32% = 2,01-3 g/L 4% = > 3 g/L	< 12h	Sur n = 1014 15% des cas contenaient alcool + drogues illicites	Dans 60 % des cas : éthanolémie estimée > 1,5 g/L
(30)	n = 98	/	/	Cmoy = 1,95 g/L [1,68-2,18 g/L]	< 12h	Oui dans 53 cas	
(217)	n = 15	/	/	Cmoy = 2,29 g/L [1,43-3,75 g/L]	< 12h	Oui dans 7 cas	
(18,19)	n = 309	/	/	Cmoy = 0,986 g/L [0,092-3,66 g/L]	Inconnu	Oui dans 69 cas avec cannabis, 60 cas avec benzodiazépines, 36 cas avec amphétamines, 12 cas avec GHB, 12 cas avec fluoxétine, 20 cas avec citalopram, 24 cas avec diphénhydramine, 34 cas avec cocaïne	
(113)	n = 102	F	> 12	Cmoy = 1,92 g/L [0,44-3,95 g/L]	tmoy = 5,1h [1-11,8]	Non précisé	
(10)	n = 35	/	/	n = 13 Cmoy = 0,95 g/L [0,28-1,81 g/L]	Inconnu	Oui dans 12 cas/20	
(9)	n = 28	/	/	Cmoy = [2,2-3,3 g/L]	11h	Non précisé	
(195)	n = 57	F	> 18	Cmoy = 1,33 g/L [0,12-3,43 g/L]	n = 48 < 24h n = 3 < 48h n = 6 pas de délai	Oui dans 7 cas (cannabis et benzodiazépines principalement)	
(22)	n = 51	/	/	Cmoy = [2-2,2 g/L]	< 24h	n = 25 : alcool seul, n = 14 : alcool + 1 drogue, n = 7 : alcool + 2 drogues, n = 3 : alcool + 3 drogues, n = 2 : alcool + 4 drogues	

Tableau 42 : Aperçu de la littérature : éthanolémie estimée dans certains cas de SC

8.2. Cocaïne

8.2.1. Prévalence

Parmi les études sélectionnées on retrouve une prévalence de la cocaïne dans les cas de SC comprise entre 10 et 32% (17–19,31,99).

8.2.2. Pharmacodynamie

La cocaïne, alcaloïde issu de la feuille de *Erythroxylum coca*, est un sympathomimétique à action dopaminergique puissante. Elle possède également des propriétés anesthésiantes au niveau locorégional. Stimulante du SNC, elle entraîne une forte stimulation psychique, une agitation, hyperactivité, euphorie intense ainsi qu'un sentiment accru de confiance en soi. On peut observer une anxiété, une paranoïa, une dépression accompagnée de sautes d'humeur, la perte de mémoire, la perte des capacités cognitives et intellectuelles, des hallucinations, une agressivité et la participation à des comportements à risque (159).

À fortes doses, ces actions peuvent entraîner une toxicité pour le SNC et le système cardiovasculaire, car la consommation de cocaïne induit une augmentation de la concentration de noradrénaline, ce qui a pour effet d'augmenter la pression sanguine et le rythme cardiaque. La cocaïne agit sur la libération de la sérotonine et peut provoquer ainsi une hyperthermie et une diminution de l'appétit (159).

La dose couramment consommée est de 20 à 100 mg et la dose létale est estimée à 1,2 g (70). Il existe cependant une grande variabilité inter-individuelle.

La cocaïne est absorbée soit par voie pulmonaire (fumée), intranasale (sniffée), *per os* ou par voie intraveineuse (225). Les effets psychoactifs sont immédiats avec une concentration maximale atteinte plus rapidement par voie intranasale (15-30 min) que par voie orale (1h) (159).

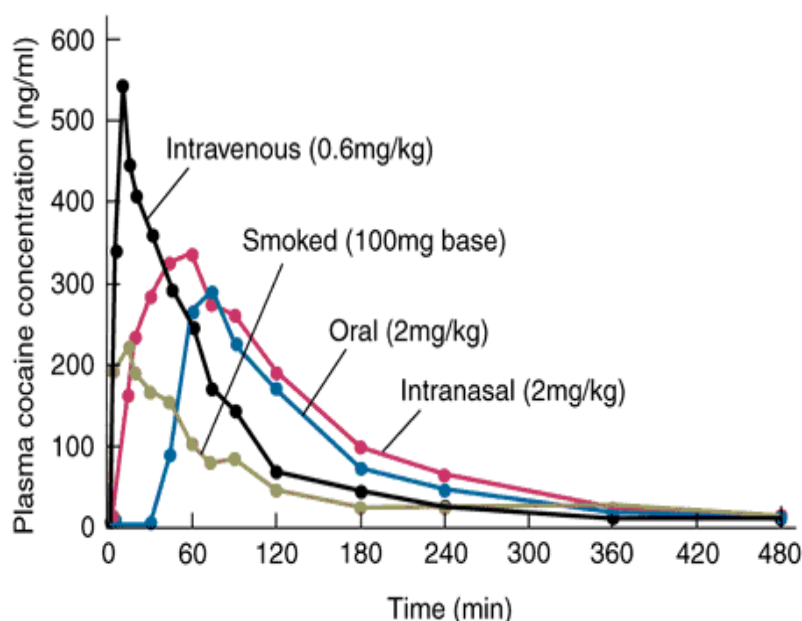


Figure 11 : Cinétique de la cocaïne selon la voie d'administration (225)

La demi-vie moyenne est de 1,1 heure [0,5-2h], et peut être allongée jusqu'à 4 heures s'il s'agit d'un usager chronique, donc détectable plus longtemps (Tableau 43).

Les concentrations plasmatiques thérapeutiques ou non toxiques de la cocaïne sont comprises entre 50 et 300 µg/L (70,105).

8.2.3. Pharmacocinétique

La cocaïne subit un métabolisme important dans l'organisme. Elle est rapidement hydrolysée en **benzoylecgonine** (45%) et en **ester méthylique d'ecgonine** (45%) par processus enzymatique (carboxylestérase hépatique et butyrylcholinestérase respectivement), ou non enzymatique (hydrolyse spontanée) (226). Ces deux métabolites sont **inactifs**, et seront éliminés dans les urines.

La benzoylecgonine étant le métabolite majoritaire, sa recherche et son dosage sont systématiquement effectués en routine simultanément avec la cocaïne. Sa demi-vie moyenne est de 5,3 heures (Tableau 43).

La cocaïne est également métabolisée en **norcocaïne**, toxique mais minoritaire (5%), via la butyrylcholinestérase (226).

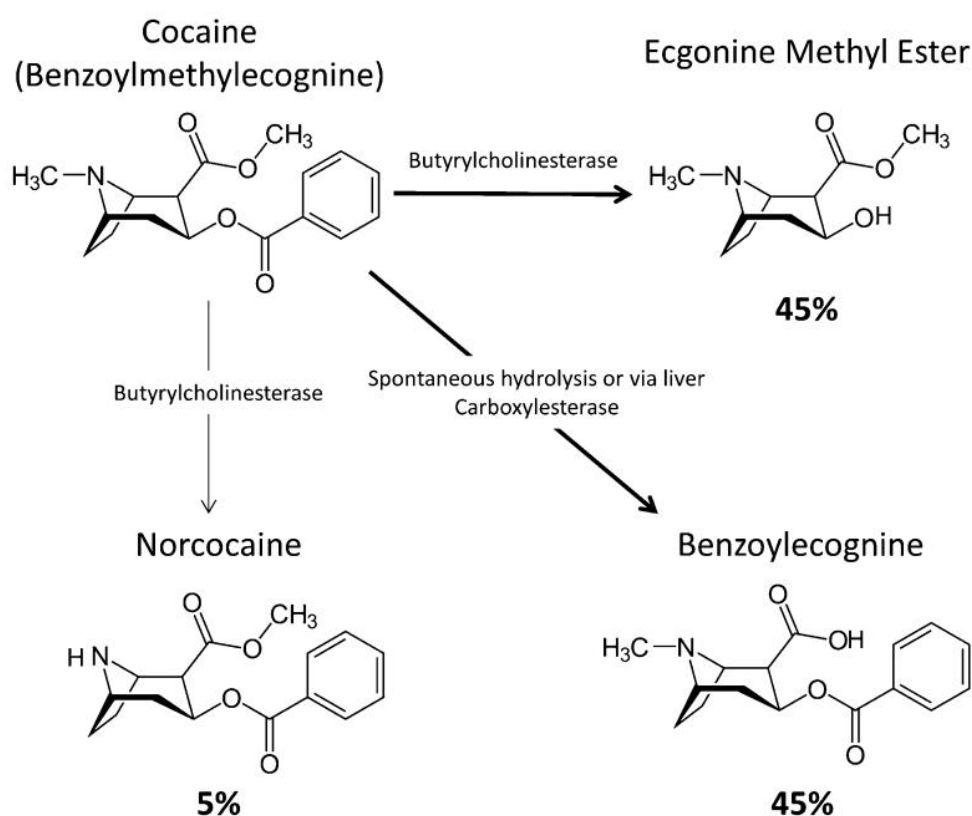


Figure 12 : Schéma simplifié du métabolisme de la cocaïne (d'après Connors et Hoffman (226))

Dans certaines conditions de consommation, d'autres métabolites peuvent être retrouvés tels que le **cocaéthylène**, lors d'une absorption simultanée d'éthanol et de cocaïne (70). Le cocaéthylène pénètre la barrière hémato-encéphalique plus facilement que la cocaïne (159) et possède une demi-vie plus longue que celle de la cocaïne, variant de 2,5 à 6 heures (70) soit 3 à 5 fois la demi-vie de la cocaïne. Ce métabolite est très toxique. Alors que la présence de benzoylecgonine peut s'expliquer par l'exposition à la fumée de « crack », la présence de cocaéthylène suggère donc l'ingestion de cocaïne et d'alcool (227).

Moins de 10 % de la cocaïne est éliminée sous forme inchangée dans les urines (70).

8.2.4. Dose unique

Pour une dose unique de 2 à 3 mg de cocaïne *per os*, la concentration plasmatique maximale est comprise entre 190,6 et 242 µg/L (Tableau 43). Que ce soit par voie intranasale ou par voie orale, le pic plasmatique survient au bout d'une heure environ.

Dotée d'une courte demi-vie, la cocaïne est détectable dans les urines jusqu'à 5h après la prise. La présence de benzoylecgonine allonge la fenêtre de détection jusqu'à 96h.

Il existe une variabilité considérable entre les sujets en ce qui concerne l'incorporation de la cocaïne dans le cheveu. Les concentrations en cocaïne dans le cheveu sont comprises entre 100 et 5000 pg/mg après dose unique intranasale de 0,6 à 2 mg/kg. D'après Henderson *et al.*, la cocaïne est détectable dans les cheveux quelques heures après administration de la drogue, tandis que son métabolite la benzoylecgonine ne l'est pas (228).

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
Cocaïne						[0,5-1]						(105)
						[0,5-1,5] (jusqu'à 4h si usage chronique), détection 1-12h			5			(70)
	25 mg PO	n = 1	GC-MS				269	1				(229)
	64 mg IN	n = 4	GC/ECD	66,8	0,6	1						(230)
	96 mg IN			133,5	0,7	1,4						(230)
	100 mg IN					1h, détection 12h						(194)
	0,6-1,2 mg/kg IN	n = 25	GC-MS							[100-5000]	/	(228)
	2 mg/kg IN (120mg)	n = 14		[324,4-333,7]	1	[1,8-2]				[100-2000]	/	(231)
	0,19-2 mg/kg IN	n = 7	GC/NPD	[12,9-170,4]	[0,7-1,5]	1,25						(232)
	2-3 mg/kg PO	n = 4		[190,6-242]	[1-1,1]	0,8						(232)
Benzoyl-ecgonine						[4-5]						(105)
						[4-7], détection 12-24h			[48-72]			(70)
									[48-96]			(68)
	25 mg PO	n = 1	GC-MS				7940	12	> 48			(229)
	100 mg IN					6h, détection 48h			[48-72]			(194)
	0,6-1,2 mg/kg IN	n = 25	GC-MS							< 1000	/	(228)
	2 mg/kg IN (120mg)	n = 14		[200-400]	6					< 1000	/	(231)

Tableau 43 : Concentrations en cocaïne et benzoylecgonine (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os* et par voie intranasale

8.2.5. Cas rapportés

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(23)	n = 1	H	[30-50]	DFC	Cheveux : S1 (0,8cm) cocaïne = 1560 pg/mg et benzoylecgonine = 130 pg/mg	Inconnu	Oui : diazépam, oxazépam, nordazépam, témazépam	Cheveux gris
(20)	n = 2	H	45	DFC	Sang : cocaïne = 104 µg/L et benzoylecgonine = 1425 µg/L	Inconnu	Non	Administration IN
		F	36	DFC	Sang : cocaïne = 2520 µg/L et benzoylecgonine = 11410 µg/L		Oui : diazépam, nordazépam	
(10)	n = 8	F	>18	DFSA	Sang : n = 2 cocaïne [12-21 µg/L] n = 8 benzoylecgonine [3,8-698 µg/L] n = 5 éthylméthylecgonine [2,5-138 µg/L] n = 3 cocaéthylène [2,6-3,9 µg/L]	[4,5-48h]	Oui : majorité des cas	

Tableau 44 : Cas de SC par cocaïne décrits dans la littérature

8.3. Cannabis

8.3.1. Prévalence

Le cannabis reste la substance illicite la plus consommée dans le monde (159). Certains lui attribuent de nombreux effets thérapeutiques.

Une prévalence élevée dans le cadre des SC peut en partie être due à sa longue fenêtre de détection mais sa détection n'indique pas nécessairement une utilisation récente. La prévalence la plus importante observée était de 40% dans l'étude canadienne de Du Mont *et al.* (17). On retrouve une prévalence autour de 30% dans ces deux études américaines (18,19,219) tandis que deux autres études européennes ont trouvé une prévalence plus faible, respectivement 5% (113) et 10% (22).

Par ailleurs, dans l'étude de MacCauley *et al.* portant sur près de 2000 femmes, les agressions sexuelles seraient significativement associées à la consommation de marijuana au cours de l'année précédente (233), la fréquence d'utilisation n'étant pas précisée. Ceci est vérifié dans de nombreuses études, qui ont fait état d'une forte présence de Δ -9-tétrahydrocannabinol (Δ -9-THC ou THC) dans les prélèvements biologiques de victimes d'agression sexuelle présumée (31,99,234).

8.3.2. Pharmacodynamie

Le **Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC)**, le principe actif de la marijuana, est un membre de la famille des cannabinoïdes obtenus à partir des sommités fleuries de *Cannabis sativa*. Il existe plus de 60 cannabinoïdes différents dans la marijuana, le THC étant le plus psychoactif (159).

Le THC est une molécule très liposoluble, qui augmente la fluidité des membranes cellulaires par interaction avec les lipides. Il exerce ses effets en imitant des substances endogènes : **les endocannabinoïdes** (anandamide et 2-arachidonylglycérol) qui se lient à des récepteurs cannabinoïdes spécifiques et les activent.

Le **récepteur CB1** est particulièrement abondant dans le SNC, mais il est également exprimé dans les terminaisons nerveuses périphériques et divers sites extraneuronaux. La liaison des cannabinoïdes à ce récepteur explique les effets cognitifs, affectifs et moteurs, listés plus bas. L'activation des récepteurs CB1 inhibe également la libération de dopamine dans le striatum ou entraîne une diminution de la libération de sérotonine dans l'hippocampe. Contrairement au récepteur CB1, le **récepteur CB2** est abondant au niveau périphérique. Il est exprimé dans les tissus immunitaires, dans la rate et les amygdales, le cannabis étant donc responsable d'un effet modulateur du système immunitaire. La présence fonctionnelle des récepteurs CB2 dans le SNC entraîne une désinhibition, une somnolence, des changements d'humeur pouvant aller de l'euphorie à l'agressivité, avec des hallucinations et un éventuel délire, une diminution des capacités motrices et des difficultés de concentration, des changements dans la perception de soi, une mauvaise perception du temps et de l'espace, des troubles de la mémoire courte et des troubles visuels, lors de la consommation de cannabis (159).

Le cannabis est principalement utilisé dans le cadre des SC pour son potentiel d'altération de la mémoire à court terme et d'augmentation du plaisir sexuel en stimulant la relaxation et le

sentiment de bien-être (195).

En général, la dose absorbée après avoir fumé un joint est de 5 à 30 mg (194) et la concentration plasmatique thérapeutique du THC est de 5 à 10 µg/L (valable pour le dronabinol, un Δ-9-tétrahydrocannabinol synthétique, dosé entre 2,5 et 10 mg) (105).

8.3.3. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du THC varie en fonction de sa voie d'administration. Après inhalation de la fumée de cannabis, la biodisponibilité du THC est de 20%. L'absorption est extrêmement rapide, avec un pic plasmatique de 4 à 10 minutes (Tableau 45). Les effets psychotropes commencent en quelques minutes, atteignent un maximum après 15 à 30 minutes et s'estompent en 2 à 3 heures (159). Après administration orale, la biodisponibilité est nettement plus faible. Les effets psychotropes surviennent après 30 à 90 minutes, la concentration atteint son maximum après 2 à 3 heures pour une durée d'environ 4 à 12 heures (159).

Les concentrations plasmatiques de THC diminuent rapidement après exposition (Tableau 45). Le Δ-9-THC est rapidement métabolisé en **8- et 11-OH-THC**. Ces derniers sont des métabolites **actifs** mais leur courte demi-vie plasmatique et leurs faibles concentrations suggèrent qu'ils ne participent pas à l'intoxication globale (235). Une oxydation supplémentaire en acide carboxylique inactive le 9-THC et donne le principal métabolite urinaire, l'**acide 11-nor-Δ-9-tétrahydrocannabinique (THCCOOH)**, qui apparaît dans les minutes qui suivent l'inhalation. La grande solubilité lipidique du THCCOOH est responsable de sa longue durée d'action et explique sa longue demi-vie d'élimination : 1 à 3 jours [20-57h] chez les consommateurs occasionnels et 3 à 13 jours chez les consommateurs chroniques (Tableau 45).

L'élimination lente des cannabinoïdes est essentiellement biliaire, les reins, la sueur et le lait maternel étant des voies mineures. L'urine contient principalement des métabolites acides et des hydroxyl-métabolites conjugués (159).

8.3.4. Dose unique

Les C_{max} plasmatiques après inhalation de THC sont atteintes en 8 minutes et sont comprises entre 50 et 267 µg/L selon la teneur en principe actif à laquelle le sujet est exposé (Tableau 45). La demi-vie plasmatique du THC étant très rapide, le dosage du THC-COOH est systématique et permet d'allonger la fenêtre de détection dans le sang et dans les urines jusqu'à 7 et 30 jours respectivement, pour des doses élevées et selon le niveau d'imprégnation.

En France, le seuil de la concentration sanguine en THC est fixé à 1 µg/L pour affirmer une consommation récente (dans les 8h) (236). La concentration sanguine en 11-OH-THC est toujours inférieure à celle du THC lorsque le cannabis est fumé.

Dans le cheveu, après consommation d'environ 48 mg de cannabis, les concentrations en THC varient entre 0 et 42 pg/mg. Elles sont plus faibles pour le THC-COOH. Une nouvelle difficulté d'interprétation des concentrations retrouvées peut se présenter lorsqu'il s'agit d'une exposition passive au cannabis. En effet, les trois cannabinoïdes cités peuvent être présents dans les cheveux de ceux qui n'en consomment pas, via la fumée, les mains, le sébum ou la sueur, d'où l'intérêt des procédures de décontaminations des mèches de cheveux.

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentra- tion	Temps (h)	Durée de dé- tection (h)	Concen- tration (pg/mg)	Délai de pré- lève- ment	
Cannabis = THC						[50-100]*						(105)
	34 mg		GC-MS			0,5h, détection 5h			10			(194)
	1,75 mg	n = 6		84,3 [50-129]	0,14 [0,1-0,17]	détection 7,2h [3-12]						(235)
	3,5%			162,2 [76-267]	0,14 [0,08-0,17]	détection 12,5h [6-27]						
	48 mg	n = 13	GC-MS/MS							[0-42]	/	(237)
THC-COOH	34 mg		GC-MS			[20-57h] si usage oc- casionnel et [3-13 jours] si usage régu- lier, détection 36h			[34-89]			(194)
									3-30 j**			(68)
	1,75 mg	n = 6	GC-MS	24,5 [15-54]	2,4 [0,8-4]	détection 84h [48-168]						(235)
	3,5%			54 [22-101]	1,4 [0,5-2,2]	détection 152h [72-168]						
	2,8% PO		EMIT						141,6			(194)
	20-25 mg	n = 10 n = 5	GC-MS				[28-765] µg/L	[2-24]	[33-58]			(238)
							[26-548] µg/L	[1-1,75]				
	20-25 mg PO	n = 3					[86-222] µg/L	[2-24]				
	48 mg	n = 13	GC-MS/MS								[0-0,89]	/
11-OH- THC	1,75 mg	n = 6	GC-MS	6,7 [3,3-10,4]	0,25 [0,15-0,38]	détection 4,5h [0,5-12]						(235)
	3,5%			7,5 [3,8-16]	0,2 [0,15-0,25]	détection 11,2h [2,2-27]						

Tableau 45 : Concentrations en THC et THCCOOH (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os* et inhalée

Dose inhalée sauf mention contraire (PO)

*Valable pour le dronabinol

**Selon la fréquence de consommation

8.3.5. Cas rapportés

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(127)	n = 1	F	26	DFSA	Sang : THCCOOH = 7,4 µg/L Urine : THCCOOH = 108 µg/L Cheveux : détection sur toute la longueur (16cm)	Sang, urine : 3 j	Oui : zolpidem	Cheveux blonds Consommation chronique de cannabis
(18,19)	n = 8	/	/	DFSA	Sang : THC = 2,37 µg/L [1,2-3,8] et 11-OH-Δ9-THC = 5,05 µg/L [1-9,6]	/	Non	Utilisation récente
	n = 60				Sang : THCCOOH = 42,28 µg/L [6,2-110]	/	Non	Pas sous influence au moment du prélèvement
(113)	n = 13	F	> 12	DFSA	Sang : THC = [0,5-6,1 µg/L]	Inconnu	Non précisé	Consommation volontaire n = 4
(10)	n = 5	F	> 14	DFSA	Sang : THCCOOH = 15 µg/L [4,7-50,6] Urine : détection	[3h-9h]	Non précisé	

Tableau 46 : Cas de SC par cannabis décrits dans la littérature

Habituellement, le cannabis est fumé et il est difficile pour un agresseur de l'administrer à l'insu de la victime. Cependant, avec la récente légalisation du cannabis dans certains pays, il existe de plus en plus de préparations orales à base de cannabis (sucettes, biscuits, brownies...). Il peut également être préparé à l'avance dans des « *space-cakes* » par l'agresseur. Certaines de ces préparations contiennent des doses de THC nettement élevées.

Toutefois, la plupart du temps, la consommation de cannabis est volontaire et précède l'incident. Le discernement d'une personne sous l'influence de cannabinoïdes peut être altéré ce qui peut mener à une vulnérabilité chimique, notamment dans les cas d'agressions sexuelles.

8.4. GHB

8.4.1. Prévalence

Lors d'une SC, l'utilisation de l'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) est de moins en moins fréquente : 4% dans l'article de ElSohly et Salamone en 1999 (234) ; 3% dans l'étude américaine de Hindmarch *et al.* en 2001 (219) ainsi que dans l'étude française de Djeddar *et al.* publiée en 2008 (6). Aux Etats-Unis la prévalence était seulement de 0,7% en 2019 (18,19). Ces chiffres sont similaires dans la revue de Németh *et al.* portant uniquement sur les cas d'agressions sexuelles avec une prévalence variant entre 0,2% et 4,4% (239).

Cette faible proportion peut être expliquée par un délai d'action rapide et une demi-vie courte donc un résultat négatif en cas de prélèvement tardif, et si l'analyse des cheveux n'est pas effectuée ; ou bien dû au fait que le GHB est un stupéfiant contrôlé en France depuis 1998 (240) donc moins disponible. Toutefois, malgré le renforcement de la réglementation, le GHB reste largement disponible sur Internet.

8.4.2. Pharmacodynamie

L'acide gamma-hydroxybutyrique est un acide gras naturel à chaîne courte produit lors de la biosynthèse et du métabolisme de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), un neurotransmetteur inhibiteur majeur dans le cerveau des mammifères (241). Il joue un rôle de neurotransmetteur et de neuromodulateur : c'est un dépresseur du SNC par interaction avec le sous-type B du récepteur GABA-B et un récepteur spécifique du GHB, responsable des effets sédatifs, hypnotiques et anesthésiques. Il a effectivement été employé comme agent anesthésique intraveineux depuis 1960 (101,242) et est commercialisé sous le nom de Xyrem® (oxybate de sodium) pour le traitement de la narcolepsie (243). Il est également utilisé sous le nom d'Alcover® pour le traitement du syndrome de sevrage alcoolique, le maintien de l'abstinence d'alcool et plus récemment le traitement de la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson (243).

Le GHB perturbe plusieurs systèmes de neurotransmetteurs, notamment les systèmes dopaminergique, cholinergique et sérotoninergique. Il intervient dans les cycles du sommeil, la régulation de la température corporelle, le métabolisme cérébral du glucose et le flux sanguin, la mémoire et le contrôle des émotions (244).

Cependant, son utilisation abusive, principalement due à ses propriétés euphorisantes et sédatives, est devenue un grave problème social. A l'origine, le GHB était consommé par les culturistes qui utilisaient la substance comme alternative aux stéroïdes (245). Sumnall *et al.* se sont intéressés aux raisons de l'utilisation du GHB (246), et parmi les réponses les plus fréquentes des usagers figuraient un usage récréatif (plus souvent à domicile que dans les lieux de vie nocturne), pour augmenter la libido, afin d'être sociable ou encore pour explorer des états modifiés de conscience.

Les noms de rue du GHB incluent : *G, ecstasy liquide, liquide X, drogue du violeur, savon, salty water, oxybate de sodium, scoop, et nitro* (244). En effet, le GHB est généralement dissous dans une boisson et apparaît incolore et inodore, mais des échantillons impurs peuvent avoir un goût salé ou savonneux (245).

Ses effets apparaissent 15 à 30 minutes après administration orale (244) et durent de 3 à 6 heures (101).

En faible quantité (jusqu'à 1,5 g), le GHB provoque une euphorie et une diminution de l'anxiété. À doses plus élevées (jusqu'à 2,5 g), il entraîne une augmentation de l'humeur et de la libido ainsi qu'une amnésie, tandis que de plus grandes quantités de GHB induisent une dépression respiratoire et un sommeil profond (247). Des doses de 10 mg/kg provoquent une amnésie, 20 à 30 mg/kg provoquent le sommeil, et des doses supérieures à 50 mg/kg ont été associées à une anesthésie (90), des convulsions, au coma et à la mort (244). D'après Kintz *et al.* (90), **l'utilisation illicite du GHB implique généralement des doses de 35 mg/kg (entre 30 et 50 mg/kg)** (243)).

La concentration plasmatique thérapeutique du GHB est généralement comprise entre 50 et 120 mg/L (105).

De plus, l'association du GHB avec d'autres dépresseurs du SNC a un effet de potentialisation et peut provoquer une perte de conscience (28).

Par ailleurs, le GHB étant une substance contrôlée, les utilisateurs ont tendance à utiliser ses précurseurs tels que le **gamma-butyrolactone (GBL)** et le **1,4-butanediol (1,4-BD)** comme substituts du GHB (Figure 13). Après ingestion, ils sont tous deux convertis en GHB dans l'organisme (101). La **gamma-valérolactone (GVL)** pourrait également être utilisée comme substitut du GHB. Contrairement aux deux substances précédentes, la GVL n'est pas métabolisée en GHB mais en acide gammahydroxyvalérique (GHV ou 4-méthyl-GHB). En raison de son affinité pour le récepteur du GHB, le GHV révèle des effets similaires à ceux du GHB, bien qu'ils soient moins puissants (248).

8.4.3. Pharmacocinétique

Le GHB est rapidement absorbé à partir de l'intestin et se distribue dans tout l'organisme. Dans l'organisme, la majeure partie du GHB subit un métabolisme de premier passage par le cytochrome P450 et la principale voie de biotransformation est une oxydation. Le GHB est converti en **acide succinique** principalement par la GHB-déshydrogénase, puis métabolisé via le cycle de Krebs (Figure 13).

De nouveaux marqueurs de la prise de GHB ont été identifiés en 2022 dans l'analyse rétrospective de Wang *et al.* (249), mais aucun n'est encore validé pour l'utilisation en toxicologie médico-légale. Le **GHB-glucuronide** et le **GHB-sulfate** ont été signalés comme des métabolites de phase II du GHB. Ils présentent une fenêtre de détection plus longue que le GHB et pourraient servir de biomarqueurs de l'abus de GHB (250) mais selon Wang *et al.* (249) ils ne sont apparemment pas adaptés pour confirmer la consommation de GHB, tout comme le démontrent Busardò *et al.* dans leur revue (251). Des esters d'acides gras du GHB comme le **GHB-carnitine** et le **GHB-glutamate** pourraient former des métabolites urinaires du GHB, tout comme des **conjugués du GHB avec la glycine, la taurine et le pentose** (252). L'acide 2,4-dihydroxybutyrique, l'acide 3,4-dihydroxybutyrique et l'acide glycolique ont également été présentés comme étant des biomarqueurs potentiels du GHB (241). D'autres substances telles que le M507T82 ou M259T82, et le métabolite provisoire GABA-2-hydroxyglutarate pourraient être utilisés comme biomarqueurs potentiels de la prise de GHB d'après l'analyse métabolomique de Wang *et al.* (249).

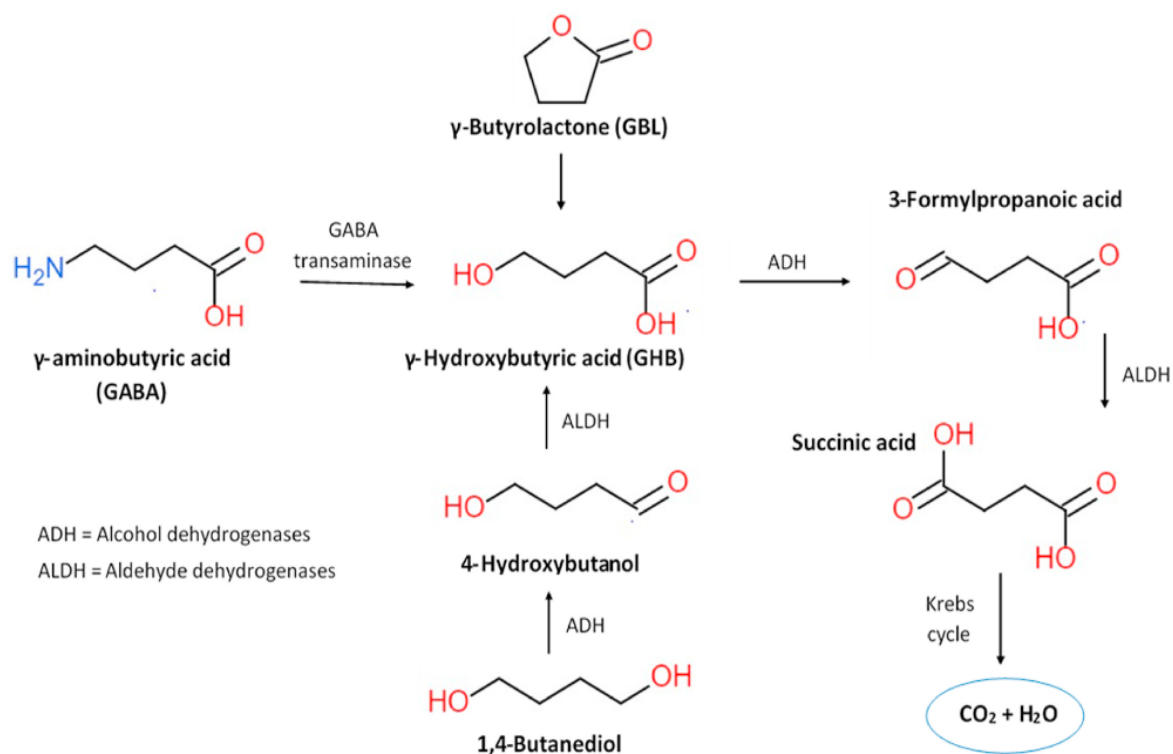


Figure 13 : Métabolisme du GHB (d'après Costa *et al.* (125))

La demi-vie d'élimination plasmatique du GHB est très courte, de l'ordre de **18 à 60 minutes (34,8 minutes en moyenne)** (Tableau 47 et 50), ce qui nécessite un prélèvement rapide des échantillons biologiques destinés aux analyses toxicologiques, afin d'éviter toute confusion entre les concentrations exogènes et endogènes. La demi-vie semble augmenter avec des doses plus élevées (Tableau 50).

Seuls 1 à 2% de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine (35,250). Le GHB est éliminé selon une cinétique d'ordre zéro à forte dose (253).

8.4.4. GHB endogène

L'interprétation des concentrations de GHB dans les échantillons biologiques des cas présumés de SC est compliquée par la présence naturelle de ce composé dans l'organisme (métabolite du GABA). L'élimination rapide du GHB de l'organisme fait que seules de faibles concentrations restent détectables, bien souvent similaires aux concentrations endogènes. Par ailleurs, on observe des fluctuations intra-individuelles significatives de la concentration endogène de GHB.

Grâce à cet aperçu des données de la littérature, une fourchette de référence fiable a été établie pour les concentrations endogènes de GHB, que ce soit dans le sang, l'urine ou le cheveu (Tableaux 47, 48 et 49 respectivement).

SANG

Ref	Population	Technique analytique	Concentration moyenne (mg/L)	Etendue des concentrations (mg/L)	Demi-vie (min)
(105)					18-30
(254)					20-42
(243,255)					20-60
(35)	Revue	/	/	<i>Ante-mortem</i> (AM) : < 1 <i>Post-mortem</i> (PM) : [1-30]	30-45
(256)	n = 50	GC-MS	1,14	[0,62-3,24]	40-60
(257)	n = 240		0,74	[0,17-1,51]	/
(258)	n = 50 (AM)		0,54	[0,11-1,56]	/
	n = 50 (PM)		32,4	[2,2-116]	
(259)	n = 101		< 0,11	[< 0,03-1,28]	/

Tableau 47 : Concentrations sanguines endogènes de GHB : aperçu de la littérature

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur les limites de concentration permettant de distinguer les seuils de GHB endogènes de ceux qui indiquent une consommation récente de GHB.

Néanmoins, la majorité des études publiées proposent un **seuil de 5 mg/L dans le sang** (89,194,257). Les résultats présentés dans le tableau 47 montrent que les concentrations endogènes de GHB dans le sang (*ante-mortem*) sont généralement inférieures à 3,24 mg/L.

Un seuil plus élevé doit être envisagé s'il s'agit de sang cardiaque ou si l'intervalle *post-mortem* est long, du fait du processus de fermentation. Busardò et Jones proposent un seuil de 30 mg/L (35) tandis que Verstraete évoque un seuil de 50 mg/L (194).

URINE

Ref	Population	Technique analytique	Concentration moyenne (mg/L)	Etendue des concentrations (mg/L)
(253)	n = 207	GC-MS	0,24	[0-2,7]
(256)	n = 50		1,21	[0,64-4,2]
(255)	n = 1126 F		0,85	[< 0,1-5,5]
(257)	n = 670		3,08	[0,34-5,75]
(260)	n = 8		1,01	[0-6,63]
(261)	n = 55		1,65	[0,9-3,5]
(259)	n = 132		0,4	[< 0,03-1,94]
(35)	Revue	/	/	AM : [1-10] PM : [1-30]

Tableau 48 : Concentrations urinaires endogènes de GHB : aperçu de la littérature

Pour l'urine, le seuil approprié serait également de 5 mg/L (262,263). Toutefois, d'autres auteurs suggèrent un seuil de **2 mg/L** (264), de **6 mg/L** (256) ou de **10 mg/L** (35,89,194,247,253,257,261). Ce seuil urinaire peut être adapté à la concentration de créatinine, Crookes *et al.* proposant le seuil de 1000 µg de GHB/mmol de créatinine (263).

Généralement, des concentrations moyennes inférieures à 4,3 mg/L sont attendues (Tableau 48), pouvant atteindre jusqu'à 10 mg/L d'après Busardò et Jones (35).

Des concentrations endogènes de GHB beaucoup plus élevées peuvent être observée en cas d'acidurie, une maladie génétique rare qui se traduit par une déficience de la sémialdéhyde succinique déshydrogénase, entraînant une accumulation excessive de GHB. Selon Lebeau *et al.*, les concentrations peuvent atteindre 105 mg/L dans le sérum et 260 mg/L dans l'urine. Par ailleurs, dans les semaines qui suivent la collecte, les concentrations naturelles de GHB peuvent augmenter de manière significative en raison de la production *in vitro*, ce qui complique d'autant plus l'interprétation des résultats (253).

CHEVEU

Ref	Population	Technique analytique	Concentration moyenne [étendue] (pg/mg)	Segmentation	Couleur des cheveux
(265)	n = 150 (75 H, 75 F)	GC-MS	710 [280-2840]	Pas de segmentation	Variable
(266)	n = 214	LC-MS/MS	[< 400-5470]	Segmentation : 1 cm	Variable
(267)	n = 30 (10 H, 20 F)		[< 100-5090]	Segmentation : 5mm	Variable
	n = 10 (5 H, 5 F)		[0-4490]		Noir
	n = 10 (5 H, 5 F)		[580-5090]		Blond
	n = 10 F		[610-4020]		Teinté
(268)	n = 61 (21 H, 40 F)	GC-MS/MS	[320-1860]	Pas de segmentation	Noir, brun, blond
	n = 12		1220 [310-8400]	Segmentation : 3mm	/
(90)	n = 24 (8 H, 16 F)		[500-12000]	Premiers 3cm, pas de segmentation	Noir, brun, blond
(240)	n = 20 (12 H, 8 F)		1100 [300-2000]	Premiers 3cm, segmentation : 2mm	Noir, brun, gris, roux
(269)	n = 88 (26 H, 62 F)	LC-MS/MS	751 [< 300-3000]	Segmentation : 3mm	/
(270)	n = 20		[< 1200-4400]	Réduits en poudre	/
(271)	n = 65 (dont 5 enfants)		n = 44 : 380 [110-960] n = 21 : [33-100]	Premiers 3cm, segmentation en petits morceaux	/
(35)	Revue	/	[0-12000]	/	/

Tableau 49 : Concentrations endogènes de GHB dans le cheveu : aperçu de la littérature

Pour le cheveu, les concentrations endogènes sont généralement inférieures à 4000 pg/mg mais les concentrations peuvent s'étendre de 0 à 12000 pg/mg (Tableau 49).

Pour le seuil de GHB endogène dans les cheveux, la valeur doit être choisie avec précaution. Il est recommandé d'**utiliser chaque patient comme son propre contrôle** afin de déterminer sa gamme endogène (266,272). A priori les concentrations endogènes pour chaque sujet seraient constantes au cours de la croissance des cheveux (90).

Selon les directives médico-légales de l'UNODC (87), si un segment a une concentration de GHB 10 fois plus élevée que les autres, cela suggère une possible administration de GHB exogène. Bertol *et al.* (267) ont recommandé l'application de deux ratios (4,45:1 et 3,35:1, avec un intervalle de confiance de 95%), calculés par les concentrations dans le segment de cheveux cible par rapport à la concentration basale dans les autres segments, pour révéler respectivement une exposition unique au GHB un et deux mois plus tard. Ces ratios ont été appliqués à trois cas réels de SC. Mais le pourcentage d'augmentation du GHB dans le segment positif par rapport aux concentrations basales est toujours en discussion. Kintz, lui, a proposé un rapport d'au moins 3:1 dans son étude publiée en 2016 (90,273). Martz *et al.* suggèrent un seuil qui pourrait correspondre à une élévation d'au moins 3 ou 4 fois par rapport à la concentration moyenne en GHB dans les segments de cheveux voisins (269).

Certaines études ont également observé une dégradation du GHB dans les cheveux au fur et à mesure que le délai entre l'exposition et le prélèvement des cheveux augmente, pouvant aller jusqu'à une perte de 51% de GHB en un an (267,274), c'est pourquoi il est préférable de prélever les cheveux environ 1 mois après une exposition supposée pour améliorer les chances d'obtenir un ratio maximal proche de 3:1 ou plus, comme évoqué précédemment. Les ratios actuellement proposés varient entre 3 et 10.

Toutefois, Strickland *et al.* déconseillent l'utilisation des ratios, surtout chez les hommes, et préfèrent la comparaison des segments (1 cm) avec un seuil fixé à 2000 pg/mg pour détecter les changements de concentration (266). Verstraete propose également un seuil de 2000 pg/mg (194).

Une alternative consisterait en l'exclusion du premier segment de cheveu (au moins les 5 premiers mm) car il est plus susceptible d'être contaminé par le sébum ou la sueur, ce qui augmenterait la concentration de GHB (35,90,265,268,272,273). L'hypothèse pourrait être d'utiliser cette contamination comme outil de discrimination entre les concentrations endogènes et l'exposition exogène (273).

Plusieurs publications suggèrent qu'il n'y a pas de différence dans les concentrations endogènes de GHB entre les hommes et les femmes (90,240,267,269), ni de différence dans l'ethnie (255). La variation selon la couleur des cheveux est controversée, certaines publications montrant une différence (35) et d'autres non (90,90,267,268).

8.4.5. Dose unique

Les concentrations plasmatiques maximales en GHB varient entre 39,4 et 130,1 mg/L selon la dose administrée, le pic plasmatique survenant entre 20 et 54 minutes. Le GHB est détectable dans le sang moins de 6 heures après les faits (8h maximum pour des doses plus élevées) et seulement 12 heures après administration d'une dose unique dans les urines (Tableau 50).

La possibilité de détecter une prise unique de GHB par l'analyse des cheveux est controversée. D'après Mehling *et al.* (272) et Pascali *et al.* (271), une exposition unique au GHB pourrait ne pas être déterminée pour l'analyse des cheveux pour le GHB et son métabolite, le GHB-glucuronide, difficilement incorporable dans le cheveu. Martz *et al.* n'ont pas réussi non plus à détecter une dose unique de deux fois 2,4 g à 7,5 semaines d'écart chez un individu (LOD = 100 pg/mg) (269).

A priori, il n'y aurait pas de corrélation entre la dose ou la durée de la prise de GHB et la concentration mesurée dans les cheveux (240,243). Après une exposition au GHB, du fait de sa demi-vie courte, l'augmentation des concentrations plasmatiques de GHB pourrait être trop courte pour qu'il soit incorporé dans la tige du cheveu en croissance (243). Van Elsué *et al.* expliquent que la fréquence de la prise de GHB plutôt que la dose pourrait augmenter la fenêtre d'incorporation du GHB dans la matrice capillaire (240).

Molécule	Dose	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L)	Tmax (h)	t1/2 (min)	Concentration Moyenne [étendue]	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
GHB						détection 4-5h			[8-10]			(251)
						détection 6h			10			(45)
			GC-MS			20 min, détection < 6h			12			(35,244,259)
	20-35 mg/kg	n = 32				36-39 min [25-58 min]						(35)
	25 mg/kg	n = 8	GC-MS	39400	[0,33-0,75]	30,4 min	257,4 mg/L	[0,5-1]	12			(275)
		n = 12		58500	0,4	31,8 min (20-45 min en théorie), détection 3h	67,6 mg/L [32,6-161,3]	[0-1]	4			(276)
		n = 1	GC-MS/MS							5000 pg/mg, augmentation de 30% par rapport à la concentration basale	1 mois	(90)
		n = 12	LC-MS/MS							5350	1 mois	(267)
										4620	2 mois	
	40 mg/kg	n = 8	GC-MS	79100	0,7	44 min	31,8 mg/L	[0-3]				(35)
	50 mg/kg	n = 16					168,1 mg/L [150-200] ou 939 µg/mg	[0-3]				(277)
	60 mg/kg (4680 mg)	n = 1		125000	0,33	20-53 min, détection 5h						(278)
	72 mg/kg	n = 8		130100	0,9	34 min	85,5 mg/L	[0-3]				(35)

75-100 mg/kg	n = 8				20 min, détection 5h			< 12			(194)
1 g	n = 1				30 min	16,5 mg/L	1,5	< 10			(264)
2 g	n = 1				30 min	29,1 mg/L	2	2			
2*2 g à 7,5 S d'écart	n = 1	LC-MS/MS							[< 100-700] <i>Pas d'augmentation par rapport à la concentration basale</i>	1-9 S	(269)
1-5 g		/			détection < 8h			[3-12]			(250,253)
6 g	n = 1	LC-MS/MS							[450-640]	4 S	(272)
3-9 g/j pendant 1-148 mois	n = 19				20-60 min				1860		(243)

Tableau 50 : Concentrations en GHB (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

8.4.6. Cas rapportés

On dispose de peu d'informations sur les concentrations de GHB dans le sang des victimes de SC, en raison de l'élimination rapide du médicament de la circulation sanguine.

Du fait d'un long délai entre les faits et le prélèvement, certains cas de SC présumée n'ont pas réussi à distinguer les concentrations endogènes d'une possible administration exogène.

Finalement, les cas documentés de SC après administration de GHB à l'insu de la victime sont peu nombreux. Il est difficile de savoir si ce petit nombre reflète une faible utilisation délictueuse du GHB ou les difficultés analytiques de sa détection et de ses métabolites dans les échantillons biologiques.

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(48)	n = 1	F	56	DFSA	Cheveux : S1 = 800 pg/mg S2-S12 = [540-630 pg/mg]	7 mois	Oui : zolpidem, flunitrazepam et oxazepam	Concentrations endogènes
(263)	n = 50	F	[14-52]	DFSA	Urine : 530 µg/L [100-1460] ou 53,1 µg GHB/mmol de créatinine [7-260]	Inconnu	Non précisé	Concentrations endogènes
(165)	n = 1	H	44	DFSA	Cheveux : [200-700 pg/mg]	Cheveux : 15 j	Oui : 4-MEC, MDPV, doxylamine, tramadol, mépivacaine	Concentrations endogènes
(245)	n = 1	H	25	DFC	Sang : 157000 µg/L	Inconnu	Non	
	n = 1	F	27	DFSA	Sang : 47000 µg/L Urine : 308000 µg/L	Sang, urine : 4h	Non	
	n = 1	F	19	DFSA	Urine : gammabutyrolactone = 4400 µg/L	Urine : 9h	Non	GHB détecté en concentrations endogènes
(273)	n = 1	F	22	DFSA	Cheveux non lavés : S1 (1cm) = 850000 pg/mg, S2-S6 < 20000 pg/mg	Cheveux : 14h	Non	
(247)	n = 1	F	6	DFSA	Sang cardiaque = 150000 µg/L Cheveux : S1-S7 < 40900 pg/mg	Sang : 12h <i>PM</i> Cheveux : 1-7 mois <i>AM</i>	Non	Exposition depuis 9 mois environ, dernière dose administrée environ 4,7 g
(268)	n = 1	F	29	DFSA	Urine = 910 µg/L Cheveux : S1 = 3100 pg/mg, S2 = 5300 pg/mg, S3 = 4300 pg/mg. Concentration endogène chez la victime = 710 pg/mg	Urine : 24h Cheveux : 7 j	Non	Urine : concentration endogène
(89)	n = 1	/	/	DFSA	Sang : 18000 µg/L	Sang : 5h	Non	Sur tube citraté
	n = 3	/	/	DFC	Sang <i>post-mortem</i> : 10000, 26000 et 29000 µg/L	Inconnu	Oui pour 2 cas : téma-zépam, oxazépam et alcool	
	n = 2	/	/	DFC	Urine : 252000 µg/L et 14000 µg/L	Inconnu	Non	
(279)	n = 131	H, F	[14-75]	DFC	Sérum : C _{moy} = 1205,66 µg/L Urine : 6910,76 µg/L	< 24h	Oui dans 15 cas : éthanol	Concentrations endogènes

(267)	n = 1	H	29	DFC	Sang : 39000 µg/L Cheveux : à 4h : Cmoy = 1470 pg/mg 1 mois = 4960 pg/mg dans S2 3 mois = 3950 pg/mg dans S6	Sang : 4h Cheveux : 4h, 1 mois, 3 mois	Oui : éthanol	
	n = 1	F	26	DFSA	Sang : 3320 µg/L Urine : 4210 µg/L Cheveux lendemain : 4300 pg/mg dans S6 (épisode similaire 2,5 mois avant) 1 mois = 6410 pg/mg dans S2	Sang, urine : len- demain matin, Cheveux : lende- main et 1 mois	Oui : éthanol	Concentration endogène
(90)	n = 1	F	19	DFSA	Cheveux : 2400 et 2700 pg/mg dans seg- ments correspondants. Concentration en- dogène autour de 700 pg/mg	Cheveux : 1 mois	Non précisé	
(274)	n = 1	F	27	DFSA	Cheveux : concentration endogène à 2 jours = 730 pg/mg 1 mois S2 (5mm) Cmax = 4300 pg/mg 6 mois S12 Cmax = 2650 pg/mg 12 mois S24 Cmax = 2100 pg/mg	Cheveux : 2 j, 1 mois, 6 mois, 12 mois	Non	Environ 2 g administrés
(14)	n = 1	F	/	DFSA	Urine : 576000 µg/L	Inconnu	Non	
(195)	n = 1	F	22	DFSA	Sang : 2850 µg/l Urine : 18500 µg/L	Sang, Urine : 7- 8h	Oui : éthanol	
(41)	n = 1	F	/	DFSA	Urine : 240 µg/L Cheveux : présence dans segment corres- pondant à une concentration > endogène	Urine : 24h, Che- veux : inconnu	Non	Concentration endogène
	n = 1	F	/	DFSA	Cheveux : 5500 pg/mg dans segment cor- respondant Concentration endogène = 1800 pg/mg	Cheveux : plu- sieurs semaines	Oui : alcool	
(197)	n = 1	F	24	DFSA	Cheveux : 4 segments distaux (2cm) = 1000 pg/mg ; 4 segments proximaux (3cm) = 5000-4000-3000-4000 pg/mg	Cheveux : 1 mois	Oui : morphine	

Tableau 51 : Cas de SC par GHB décrits dans la littérature

8.5. Amphétamines

8.5.1. Prévalence

La prévalence des amphétamines et dérivés varie entre 4 et 24% dans la littérature (17–19,22,219,234,280) mais ces substances stimulantes illicites sont beaucoup plus souvent retrouvées suite à une ingestion volontaire (281). En effet, l'Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives (OFDT) rapporte dans sa 9^{ème} édition 400 000 usagers dans l'année en France (282). Les résultats de l'enquête de l'ANSM sur les SC en 2019 démontrent qu'environ 23% des cas de SC vraisemblables impliquaient des amphétamines (sur un effectif de 53 cas) (13).

Par ailleurs, les agressions sexuelles seraient significativement associées à la consommation de drogues illicites d'après McCauley *et al.* (233), et la méthamphétamine était la deuxième drogue la plus fréquemment rencontrée dans les cas d'agression sexuelle en Nouvelle-Zélande entre 2015 et 2018 (21).

8.5.2. Structure chimique

Les amphétamines ont subi de nombreuses manipulations chimiques, plus que tout autre substance faisant l'objet d'abus, c'est pourquoi il existe un très grand nombre de dérivés de l'amphétamine (159). Les principaux dérivés amphétaminiques classés comme stupéfiants sont : l'amphétamine, la métamphétamine, la 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA, connue sous le nom d'ecstasy), la 3,4-méthylènedioxyéthamphétamine (MDEA), la 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDA) et la MBDB (N-méthyl-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)2butanamine) (70).

Les amphétamines sont une classe de composés synthétiques de **structure phényléthylamine**, similaire à celle des monoamines (283).

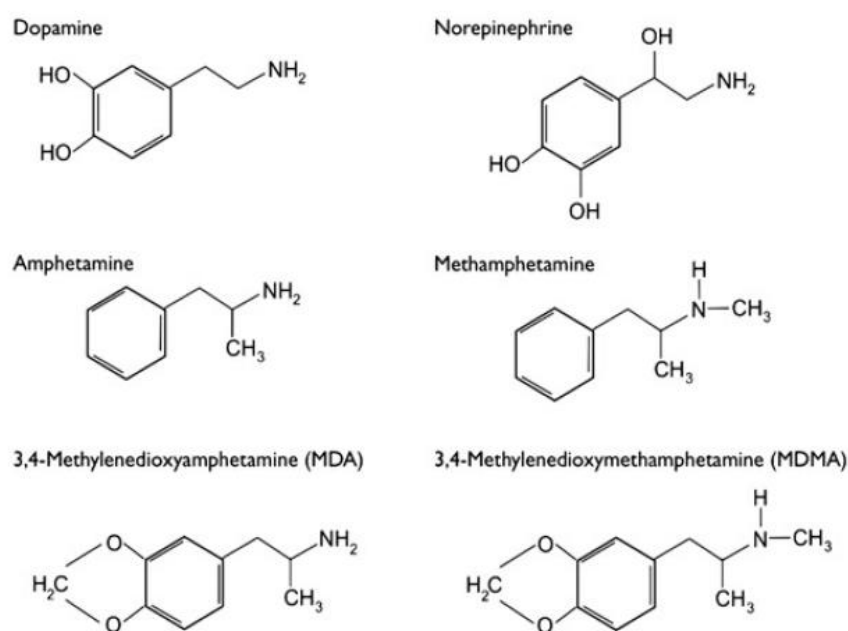


Figure 14 : Structure chimique de quelques amphétamines

8.5.3. Pharmacodynamie

Les amphétamines sont des amines sympathomimétiques, produits stimulants du système nerveux central utilisées majoritairement de façon illicite. En clinique, les amphétamines sont utilisées dans le traitement de la narcolepsie, de l'anorexie et du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). En France, l'usage des amphétamines est interdit, à l'exception du méthylphénidate (Ritaline®), qui est un dérivé amphétaminique (159).

Bien que complexe, la pharmacodynamie des amphétamines est principalement liée à une **action dopaminergique**. À forte dose, la libération d'autres neurotransmetteurs (adrénaline, noradrénaline, sérotonine) est également observée ainsi qu'une inhibition de la monoamine oxydase, ce qui empêche leur métabolisme. Cette classe de substances est très appréciée pour sa capacité à induire l'euphorie, l'exaltation, l'empathie, la désinhibition, le désir sexuel et la perte de la sensation de fatigue. Les effets stimulants des amphétamines sont médiés principalement par la noradrénaline (159).

Les amphétamines produisent des effets psychiatriques, dont une forte anxiété, des hallucinations, des attaques de panique, une paranoïa, une dépression, des sautes d'humeur, une confusion voire une ataxie (159). Les dérivés amphétaminiques tels que la MDA, MDEA et MDMA possèdent une activité sérotoninergique supérieure à l'activité dopaminergique (70), responsable de troubles psychotiques en cas de surdosage (159) et des effets hallucinogènes (244).

La pharmacocinétique de ces molécules est similaire. Leur absorption *per os* est très rapide.

Il peut sembler surprenant de trouver un stimulant utilisé pour réaliser une SC plutôt que des substances sédatives. Mais les amphétamines sont souvent retrouvées en combinaison avec d'autres substances psychoactives telles que l'alcool, la cocaïne, les benzodiazépines, le cannabis (234)... Tous les stimulants peuvent produire de l'anxiété ou de la panique à certains moments.

8.5.4. Amphétamine

L'amphétamine en tant que mélange racémique, aussi appelée « *speed* » (amphétamine de rue (284)), peut être prise par voie orale, par inhalation nasale ou par injection. Elle est parfois fumée.

Elle provoque une poussée initiale d'euphorie en 20 minutes lorsqu'elle est administrée par voie orale et les effets psychotiques durent généralement jusqu'à 4 heures (159). La personne devient généralement alerte, énergique, sociable, pleine de confiance en elle, avec un sentiment de bien-être. Tout comme la cocaïne, certains usagers recherchent essentiellement la diminution de la sensation de fatigue, et celle-ci est également utilisée comme coupe-faim. La dose usuelle est généralement de 10 à 30 mg. Cependant, si le sujet est tolérant elle peut aller jusqu'à 2000 mg par jour (194).

La concentration plasmatique thérapeutique ou non toxique est de 20 à 100 µg/L (70,105).

L'amphétamine est principalement désaminée en phénylacétone qui est ensuite oxydée en acide benzoïque. Ce dernier conduit à l'**acide hippurique**, métabolite final prioritaire. La métabolisation de l'amphétamine conduit également, mais de manière accessoire, à la formation de **deux métabolites actifs** : la **noréphédrine** et la **p-hydroxyamphétamine** (70).

La demi-vie de l'amphétamine varie de 4 à 34 heures en théorie, avec une demi-vie moyenne de 10,9h pour la D-amphétamine et de 13h pour la L-amphétamine (Tableau 52).

Le métabolisme de l'amphétamine, tout comme la méthamphétamine, est en partie déterminé par le pH urinaire. D'après Verstraete, si le pH urinaire est normal, 30% des amphétamines sont éliminées sous forme inchangée, mais si le pH est autour de 5 alors 74% seront éliminées sous forme inchangée (194).

8.5.4.1. Dose unique

Lorsque 18,8 mg d'amphétamine sont administrés sous forme à libération prolongée, la concentration plasmatique maximale en amphétamine chez l'adulte est de 71,1 µg/L (mélange racémique). Le pic plasmatique se produit autour de 5 heures (Tableau 52).

La durée de détectabilité dans les urines est de 72h au maximum pour une analyse chromatographique couplée à une détection par spectrométrie de masse.

Dans le cheveu, la détection est variable selon les études. Les concentrations retrouvées après administration unique varient entre 0 et 20000 pg/mg.

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L)	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
Amphétamine	6	/	/			[7-34], dépend du pH urinaire, détection 46h			[24-72]			(194)
						[4-8]						(105)
									48			(68)
			/			[7-34], détection [12-24h]			[24-72]			(70)
						12						(159)
	5	n = 7	GC-MS				[620-3160 µg/L]	2				(285)
	10						[1960-3120 µg/L]	[4-12]				
	18,8 (LP)	n = 28	LC-MS/MS	d-amphet : 53,8 l-amphet : 17,3	[3-5]	d-amphet : 12,3 l-amphet : 15						(286)
	18,8 (LP)	n = 28 (enfants)		d-amphet : 86,7 l-amphet : 27	d-amphet : 5,6 l-amphet : 5,9	d-amphet : 9,5 l-amphet : 11						(287)
	20	n = 7	GC-MS				[1510-4570 µg/L]	[2-18]				(285)
	50	n = 9	LC-MS							n = 4 : 0 pg/mg ; n = 5 : [50-100]	/	(49)
	Incon- nue	n = 16	LC-MS/MS							[29 - > 20000]	/	(284)

Tableau 52 : Concentrations en amphétamine (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

8.5.5. Méthamphétamine

La méthamphétamine peut également être administrée par voie orale, inhalation nasale ou par injection mais elle peut aussi être fumée. La structure de la méthamphétamine est similaire à celle de l'amphétamine, mais l'ajout d'un groupement méthyle augmente sa liposolubilité et lui permet de traverser beaucoup plus facilement la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, elle est plus puissante que l'amphétamine et ses actions sont principalement centrales plutôt que périphériques (159). Elle est utilisée à dose usuelle de 5 à 10 mg et son action peut durer jusqu'à 12 heures (194).

Les concentrations sanguines de ces dérivés amphotaminiques sont difficiles d'interprétation du fait de la susceptibilité individuelle et de la tolérance. La concentration non toxique de la méthamphétamine est estimée à 100 µg/L, des signes de toxicité ayant été décrits pour des concentrations supérieures à 150 µg/L (70).

La méthamphétamine est métabolisée en **amphétamine** et en **4-hydroxy-méthamphétamine**, tous deux **actifs**. Son élimination urinaire est similaire à celle de l'amphétamine (70), avec une demi-vie de 10,8 heures en moyenne [6-30h] (Tableau 53). Dans une urine normale, 37 à 54% d'une dose est excrétée sous forme de méthamphétamine et 4 à 7% sous forme de D-amphétamine (159).

8.5.5.1. Dose unique

La méthamphétamine est détectable 48h dans le sang et plus de 60h dans les urines si la drogue est fumée. La fenêtre de détection urinaire est allongée à 144h si elle est prise par voie orale (Tableau 53).

Les concentrations dans le cheveu varient entre 600 et 5300 pg/mg selon la dose.

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L)	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
Méthamphétamine	22 mg fumé		/	C = 3	t = 48	Variable [10-30]	300 µg/L	60	> 60h si fumé, 144h si PO			(194)
						[6-15]			48			(105)
						11,1						(159)
	10	n = 8	GC-MS				[1871-6004] µg/L	[1,5-60]	87,2 [46-144]			(288)
	40 mg LP / 1 semaine	n = 7	LC-MS/MS							[600-3500]	[1-2 S]	(289)
	80 mg LP / 1 semaine	n = 4								[1200-5300]	[1-2 S]	
Amphétamine	22 mg fumé			C = 1	t = 48							(194)
	10	n = 8	GC-MS				[264-660] µg/L	[12-58,3]	87,2 [46-144]			(288)
	40 mg LP / 1 semaine	n = 7	LC-MS/MS							[100-300]	[1-2 S]	(289)
	80 mg LP / 1 semaine	n = 4								[200-500]	[1-2 S]	

Tableau 53 : Concentrations en méthamphétamine (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

8.5.6. Méthylènedioxyméthamphétamine : MDMA, Ecstasy et dérivés

De manière générale, l'abus de MDMA augmente plus rapidement que celle de toute autre drogue. La MDMA est devenue le stimulant le plus utilisé dans les bars et les clubs de nombreux pays. Les noms de rue de la MDMA incluent : *ecstasy*, *X*, *ADAM*, *XTC*, *roll*, *M*, *bean*, *clarity*, *lover's speed* et *hug drug* (244), du fait de son effet entactogène². On la retrouve sous forme de comprimés, de poudre et de cristaux (282) à des doses usuelles de 50 à 150 mg par comprimé (159). Les comprimés sont formulés en différentes couleurs et souvent imprimés d'une icône populaire.

La MDMA a été synthétisée pour la première fois en Allemagne en 1914 et utilisée comme coupe-faim. Elle est fabriquée dans des laboratoires clandestins dans toute l'Europe, mais une grande partie est importée d'Amsterdam (244).

Sa structure est similaire à la méthamphétamine et elle partage les mêmes propriétés stimulantes et hallucinogènes, avec un effet qui débute 30 à 60 minutes après la prise et une durée d'action qui dure 6 à 8 heures (244,281). C'est l'effet empathogène³ et l'action hédonique⁴ de la MDMA qui conduit l'utilisateur à rechercher de façon compulsive son plaisir, ce qui traduit aussi la désinhibition (5).

Parmi les effets indésirables on compte le bruxisme⁵ voire un trismus⁶, une hyperthermie, la déshydratation, une confusion, un délire, une dépression, une irritabilité et un nystagmus⁷. La stimulation sympathique entraîne une tachycardie, une mydriase, des sueurs intenses, des paresthésies, une hyperréflexie et une hypertension. Ces effets peuvent affecter considérablement le comportement et l'humeur et ainsi faciliter le délit (159).

Il existe un chevauchement important entre concentrations normales, toxiques voire létales. Une concentration en MDMA entre 100 et 350 µg/L est considérée comme usuelle, toxique entre 350 et 500 µg/L et létale entre 400 et 800 µg/L (70).

Après administration orale, la MDMA est rapidement absorbée dans la circulation sanguine. La principale voie métabolique passe par le CYP2D6 pour former la 3,4-dihydroxyméthamphétamine (HHMA) instable. Celle-ci sera convertie en **4-hydroxy-3-méthoxyméthamphétamine (HMMA)** par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), puis métabolisée en 4-hydroxy-3-méthoxyamphétamine (HMA) par le CYP1A2.

La MDMA est également métabolisée par N-déméthylation en **MDA**, son métabolite **actif** principal (commun à la MDEA), qui formera ensuite la 3,4-dihydroxyamphétamine (HHA) (290,291). Deux de ces métabolites, l'HMMA et l'HMA, sont principalement excrétés dans l'urine sous forme de métabolites conjugués (290), mais une partie de la MDMA peut également être excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

² Augmentation de la conscience sensorielle et facilité de contact avec les autres

³ Qui induit un sentiment d'empathie

⁴ Qui procure du plaisir

⁵ Mouvement inconscient des maxillaires entraînant un serrement de dents ou un grincement

⁶ Forte contraction de la mâchoire

⁷ Mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire

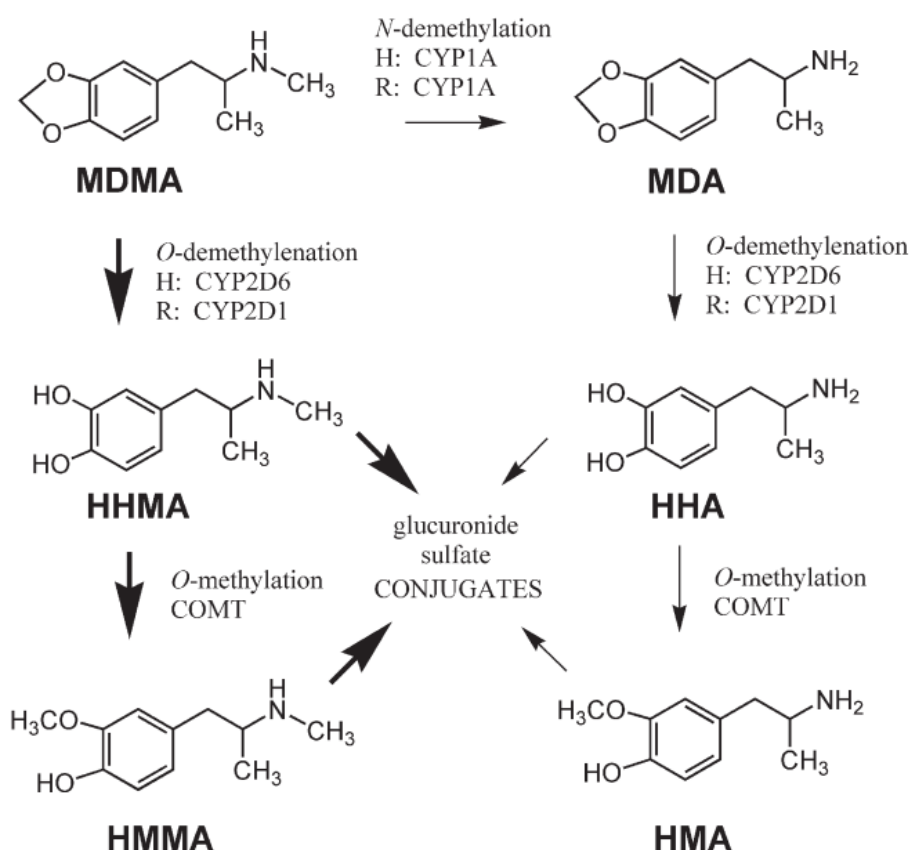


Figure 15 : Métabolisme de la MDMA (d'après Baumann *et al.* (291))

Sa demi-vie varie de 6 à 12 heures (8,2 heures en moyenne) (Tableau 54).

Le MBDB, évoqué plus tôt, est un analogue de la MDMA. Peu de données sont publiées sur ce produit (70).

8.5.6.1. Dose unique

Les concentrations plasmatiques maximales en MDMA varient entre 160,7 et 164,4 µg/L et sont atteintes entre 2 et 4h (Tableau 54).

La détection dans l'urine est de 48h en moyenne, délai allongé lorsque les métabolites sont recherchés en parallèle. La fenêtre de détection la plus longue est obtenue avec l'HMMA, détectable jusqu'à 168h.

Il arrive qu'une dose unique de la substance ne soit pas détectée dans le cheveu. Pour une administration de MDMA répétée à 18 jours d'intervalle, les concentrations mesurées dans le cheveu sont comprises entre 170 et 3770 pg/mg.

Molécule	Dose (mg)	Effectif	Technique analytique	SANG			URINE			CHEVEU		Ref
				Cmax (µg/L) moyenne [étendue]	Tmax (h)	t1/2 (h)	Concentration	Temps (h)	Durée de détection (h)	Concentration (pg/mg)	Délai de prélèvement	
MDMA						[6-9]						(159)
						[7-12], détection 6-12h			[24-72]			(70)
	100	n = 8	GC-MS	C = 13,5	t = 24	[7-8], détection 24h			48			(105)
		n = 2		[160,7-164,4]	[2-4]	détection 24h	[3400-19500] µg/L	[8-24]	48			(292)
	140	n = 9										(293)
	125*2 à 18 jours d'écart	n = 15	LC-MS/MS							[170-3770]	/	(294)
	1 cp dose inconnue									500 mais indétectable chez certains	/	(194)
	1 mg/kg	n = 16	GC-MS				12376 µg/L [5438-31777]	12,3 [5,5-23]	71 [48-143]			(290)
	1,6 mg/kg	n = 15					21470 µg/L [12292-48947]	13,9 [3,3-30,4]	95,5 [55-150]			
	100	n = 2		[160,4-308,8]	[2-4]	détection 24h	[14400-20300] µg/L	[8-24]	48			(292)
HMMA	1 mg/kg	n = 16					13633 [5698-46876]	9,9 [2,1-23,3]	105 [69-143]			(290)
	1,6 mg/kg	n = 15					20793 [7399-36492]	9,2 [3,3-30,4]	131 [99-158]			
	125*2	n = 15	LC-MS/MS							[8-200]	/	(294)
MDA	1 mg/kg	n = 15	GC-MS				1116 [454-3256]	13,5 [7-26,8]	47 [31-54]			(290)
	1,6 mg/kg						2229 [1064-5135]	23 [3,3-30,4]	60 [47-95]			

HMA	1 mg/kg	n = 15	GC-MS				784 [270-1716]	19,8 [8,3-23,8]	61 [48-104]			(290)
	1,6 mg/kg	n = 14					876 [465-3217]	23,3 [11,3-30,4]	76 [55-129]			

Tableau 54 : Concentrations en MDMA (sang, urine, cheveux) après dose unique *per os*

8.5.7. Cas rapportés

Ref	Effectif	Sexe	Âge	Description	Concentration	Délai de prélèvement	Polysubstances ?	Informations complémentaires
(281)	n = 1	F	22	DFSA	Sang : MDMA = 90 µg/L et métabolite MDA = 13 µg/L Urine : détection	Sang, Urine : 12h	Non	
(49)	n = 3	/	/	DFC	Cheveux : amphétamine = [30-1600 pg/mg], méthamphétamine = [50-1200 pg/mg], MDMA = [200-940 pg/mg] et aucun positif en MDA	Inconnu	Non précisé	
(113)	n = 9	F	> 12	DFSA	Sang : amphétamine = [40-353 µg/L]	Inconnu	Non précisé	n = 3 consommation volontaire
	n = 7				Sang : méthamphétamine = [8-270 µg/L]	Inconnu	Non précisé	n = 4 consommation volontaire
(23)	n = 1	F	[15-30]	DFC	Cheveux : 3 segments (2 cm) : MDMA 450/57/32 pg/mg et MDA 14/1,3/non détecté pg/mg	Inconnu	Non	Cheveux blonds-roux
(10)	n = 3	F	> 18	DFSA	Sang : MDMA = 124,5 µg/L [83-166] MDA = 12,5 µg/L [8-17] Amphétamine = 2807 µg/L	[4h30-16h]	Oui pour 1 cas : éthanol, cocaïne	
(91)	n = 1	F	19	DFSA	Urine : MDMA = 1852 µg/L et MDA = 241 µg/L Cheveux : MDMA = 21300 pg/mg, MDEA = 31600, et MDA = 6700 pg/mg	Urine : 10h	Non	Fausse accusation

Tableau 55 : Cas de SC par amphétamines décrits dans la littérature

9. Tableau récapitulatif

Molécule	Demi-vie plasmatique moyenne	Métabolites actifs pharmacologiquement	Dose (mg)	Concentrations plasmatiques thérapeutiques	Concentration après dose unique PO		Durée de détectabilité dans les urines ⁸
					SANG	CHEVEU	
Benzodiazépines							
Alprazolam	12,8h	Oui : α-OH-alprazolam, 4-OH-alprazolam	[0,25-2]	[5-400 µg/L]	[5,3-62 µg/L]	< 1 pg/mg	96h
Bromazépam	17h	Oui : 3-OH-bromazépam	[3-12]	[50-200 µg/L]	[10-173 µg/L]	[0,8-12 pg/mg]	144h
Diazépam	40,8h	Oui : nordazépam, té-mazépam, oxazépam	[2-10]	[100-2500 µg/L]	[189-586 µg/L]	[<1-11,8 pg/mg]	> 30h
Nordazépam	74,4h	Oui : oxazépam	[5-10]	[170-1840 µg/L]	/	/	280h
Oxazépam	11,2h	Non	[10-45]	[200-2000 µg/L]	[200-1060 µg/L]	1 pg/mg	91h ⁹
Apparentés aux benzodiazépines							
Zolpidem	2,6h	Non	[5-20]	[30-300 µg/L]	[29-135,6 µg/L]	[1,2-554,6 pg/mg]	40h
Zopiclone	4,9h	Oui : zopiclone-N-oxysde	[5-15]	[10-50 µg/L]	[45-131 µg/L]	[5-590 pg/mg]	[56-144h]
Antihistaminiques H1							
Doxylamine	10,6h	Non	[12,5-30]	[50-200 µg/L]	[62-150 µg/L]	[17-52 pg/mg]	240h
Diphénhydramine	6,9h	Non	[8,3-200]	[30-1000 µg/L]	[15-159 µg/L]	[34-22600 pg/mg]	/
Hydroxyzine	15,3h	Oui : cétirizine	[25-100]	[50-100 µg/L]	[43-89 µg/L]	16 pg/mg	/

Cétirizine	9,6h	Non	[5-10]	[20-300 µg/L]	[337-362 µg/L]	23 pg/mg	> 32h ¹⁰
Desloratadine	23,4h	Oui : 3-OH-desloratadine	[5-20]	[2-6 µg/L]	[2,18-8,08 µg/L]	/	/
Alimémazine	9h	/	[5-10]	[50-400 µg/L]	[0,95-2 µg/L]	7 pg/mg	/
Antiépileptiques							
Prégabaline	6,2h	Non	[150-600]	[400-17000 µg/L]	[290-14200 µg/L]	[184-540 pg/mg]	/
Neuroleptiques							
Risperidone	23h ¹¹	Oui : 9-OH-risperidone	[1-5]	[2-90 µg/L]	[2,4-27 µg/L] ¹²	[3500-28350 pg/mg] ¹²	/
Cyamémazine	10,5h	Oui : N-déméthyl-cyamémazine, cyamémazine sulfoxide	25	[4-400 µg/L]	/	55 pg/mg	/
Opioides							
Morphine	2,4h	Oui : M6G, codéine, normorphine	[0,1-0,3 mg/kg]	[10-100 µg/L]	[6,8-24,1 µg/L]	/	48h ¹⁰
Codéine	2,6h	Oui : morphine, norcodéine	[25-120]	[30-250 µg/L]	[88,1-310 µg/L]	[30-4400 pg/mg]	48h ¹⁰
Buprénorphine	19h	Oui : norbuprénorphine	[0,4-4]	[0,2-5 µg/L]	[0,25-7,2 µg/L]	/	96h
Tramadol	6,3h	Oui : O-déméthyltramadol	[50-100]	[100-1000 µg/L]	[170,4-500 µg/L]	[34-950 pg/mg]	/
Antidépresseurs ¹³	[20-40h]	Oui : pour la plupart des composés		[10-500 µg/L]			
Substances non médicamenteuses							
Alcool		Non					7-12h
Cocaïne	1,1h ¹⁴	Oui : norcocaïne, cocaéthylène	[0,19-3 mg/kg] IN, PO	[50-300 µg/L] ¹⁵	[12,9-333,7 µg/L]	[100-5000 pg/mg]	5h ^{10,16}

Cannabis	[20-57h] si usage occasionnel [3-13 j] si usage régulier ¹⁷	Oui : 8-OH-THC et 11-OH-THC	[1,75-48 mg] fumé	[5-10 µg/L] ¹⁸	[50-267 µg/L]	[0-42 pg/mg]	6 j (jusqu'à 30 j si usage chronique)
GHB	34,8 minutes	Non	[20-100 mg/kg]	[50-120 mg/L]	[39,4-130,1 mg/L]	Comparer aux concentrations endogènes	12h
Amphétamine	[4-34h] selon le pH urinaire	Oui : noréphédrine, p-hydroxyamphétamine	[18,8 (LP)-50 mg]	[20-100 µg/L] ¹⁵	71,1 µg/L	[0-20000 pg/mg]	72h ¹⁰
Méthamphétamine	10,8h	Oui : amphétamine, 4-OH-méthamphétamine	[10-80 (LP) mg]	100 µg/L ¹⁵	/	[600-5300 pg/mg]	144h
MDMA	8,2h	Oui : MDA	[100-125 mg]	[100-350 µg/L] ¹⁵	[1607-1644 µg/L]	[0-3770 pg/mg]	48h

Tableau 56 : Tableau récapitulatif

⁸ Durée de détectabilité pour la molécule mère à titre indicatif, basée sur une analyse en LC-MS/MS ou GC-MS

⁹ Détectée par LC-MS

¹⁰ Technique analytique non précisée

¹¹ Ensemble rispéridone et 9-OH-rispéridone

¹² Pour la rispéridone uniquement

¹³ Liste limitée aux molécules mentionnées dans ce travail, à titre indicatif

¹⁴ Demi-vie allongée si usage chronique

¹⁵ Concentration non toxique

¹⁶ [48-96h] grâce à la benzoylecgonine systématiquement recherchée conjointement

¹⁷ Valable pour le THC-COOH (métabolite inactif) car t_{1/2} THC = 30min

¹⁸ Valable pour le dronabinol

La liste des molécules abordées ci-dessus n'est pas exhaustive : bien d'autres molécules peuvent entrer en cause dans les soumissions chimiques et les vulnérabilités chimiques.

10. LOD et LOQ requises

10.1. LOD et LOQ des techniques appliquées aux cas de SC dans la littérature

Les limites de détection et de quantification sont extraites à partir des techniques chromatographiques proposées dans la littérature, appliquées à des cas de SC, ou sont une concentration estimée à partir de l'utilisation d'une dose unique. Dans ce dernier cas de figure, il s'agit souvent du pic de concentration.

Pour chaque molécule, une synthèse des données concernant les techniques analytiques appliquées aux SC tirées de la littérature a été réalisée. Les annexes 2 à 27 rassemblent les données détaillées pour chaque substance.

Les concentrations sont exprimées en $\mu\text{g/L}$ dans le sang et l'urine, et en pg/mg pour les cheveux.

Les LOD et LOQ moyennes (moyenne arithmétique) et médianes sont données pour la LC-MS/MS avec l'étendue des limites correspondantes pour les benzodiazépines dans les annexes 2 à 6 ainsi que pour les apparentés aux benzodiazépines dans les annexes 7 et 8, même si cela peut être discuté d'un point de vue statistique.

En LC-MS/MS, **pour toutes les benzodiazépines** l'étendue des LOD dans le sang est très large, variant de 0,003 à 100 $\mu\text{g/L}$ pour une médiane variant entre 0,6 et 2,14 $\mu\text{g/L}$, démontrant la diversité des capacités d'analyse des laboratoires et de l'évolution de leurs performances au cours du temps. Pour les urines, les LOD s'étendent de 0,01 à 30 $\mu\text{g/L}$ (médiane entre 2,25 et 5 $\mu\text{g/L}$) tandis que pour les cheveux les LOD sont comprises entre 0,03 et 20 pg/mg (médiane entre 0,5 et 2 pg/mg).

Pour le zolpidem et la zopiclone, l'étendue des LOD est [0,05-300 $\mu\text{g/L}$] pour le sang, [0,01-1200 $\mu\text{g/L}$] pour l'urine et [0,02-2 pg/mg] pour les cheveux.

Pour les autres substances psychoactives, les LOD et LOQ en LC-MS/MS sont peu nombreuses. Elles sont rapportées dans les annexes 9 à 27.

Ces données confirment que la spectrométrie de masse en tandem permet d'obtenir des limites de détection et de quantification plus basses par rapport aux autres techniques employées. Devant la disparité des résultats, les laboratoires sont encouragés à évaluer pleinement leurs capacités actuelles d'analyse vis-à-vis des limites de détection appliquées dans la littérature et recommandées dans le cadre des SC.

10.2. *Cut-offs* recommandés par la SOFT et SOHT

Comme mentionné précédemment, la SOFT et la SOHT ont publié une liste des limites de performance minimales recommandées dans les urines et les cheveux respectivement, uniquement pour certaines substances impliquées dans les SC. Le tableau 57 synthétise ces recommandations.

L'étendue des LOD des techniques appliquées aux cas de SC, en **LC-MS/MS** (Annexes 2 à 27), est synthétisée pour chaque molécule (Tableau 57), permettant de compléter les limites pour certaines substances.

Classe de substances	Molécule	LOD recommandées		Etendue des LOD des techniques d'après les données de la littérature (LC-MS/MS)		
		Urine (µg/L) (82)	Cheveux (pg/mg) (83)	Sang (µg/L)	Urine (µg/L)	Cheveux (pg/mg)
Benzodiazépines	Alprazolam	10		[0,003-10]	[0,02-10]	[0,03-2]
	Bromazépam			[0,05-10]	[0,05-10]	[0,2-10]
	Diazépam	10		[0,02-50]	[0,02-10]	[0,1-5]
	Nordiazépam	10		[0,05-40]	[0,05-10]	[0,12-5]
	Oxazépam	10		[0,2-100]	[0,1-30]	[0,6-20]
	Zolpidem	10		[0,05-1]	[0,01-10]	[0,03-1]
	Zopiclone			[0,33-300]	[0,01-1200]	[0,02-2]
Antihistaminiques H1	Doxylamine	10		[0,5-10]	[0,5-10]	[0,5-5]
	Diphénhydramine	10		0,5	10	1
	Hydroxyzine					
	Cétirizine					
	Alimémazine					2
	Desloratadine					
Antiépileptique	Prégabaline			[100-500]	[5-20]	[0,76-2]
Neuroleptiques	Risperidone			0,13		
	Cyamémazine			[0,5-10]	[0,5-10]	[1-5]
Opioides	Morphine	10	200		5	2
	Codéine	10	200		10	1
	Buprénorphine		10	0,6	2	1
	Tramadol			2,21	10	[0,1-20]
Antidépresseurs		10		[0,09-1,03]	[5-10]	[<1-5]
Stupéfiants	Cocaïne	50	500		[10-50]	5
	Benzoylecgonine	50	50		[10-50]	1
	THC		50			
	THC-COOH	10	0,2		20	
	GHB	10000		110	[170-10000]	[100-330]
	Amphétamine	50	200		[3-50]	[2-70]
	Méthamphétamine	50	200		[5-50]	[2-70]
	MDMA	10	200		10	[2-70]

Tableau 57 : Comparaison des LOD recommandées par la SOFT et la SOHT aux données de la littérature

Pour les techniques appliquées aux cas de SC dans la littérature, les limites de détection et de quantification sont généralement conformes aux seuils recommandés dans les urines et les cheveux (Tableau 57).

Les données étant insuffisantes dans le sang pour les seuils minima de détection des stupéfiants dans le cadre des SC, le parallèle peut être fait avec l'arrêté du 13 décembre 2016 fixant les modalités du dépistage de stupéfiants pour des dosages sanguins effectués dans le cadre de la sécurité routière (295). Pour les cannabinoïdes, le seuil recommandé pour les laboratoires est de 0,5 µg/L pour le THC et 2 µg/L pour le THC-COOH. S'agissant des cocaïnes, des amphétaminiques (amphétamine, méthamphétamine, MDMA, MDA, MDEA) et des dérivés opiacés (morphine, 6-MAM), le seuil minimum est fixé à 10 µg/L dans le sang. En pratique, de nombreux laboratoires ont des seuils de détection plus bas.

En croisant (i) les données des concentrations mesurées après administration d'une dose unique des substances psychoactives listées (ii) celles des cas décrits dans la littérature (iii) l'étendue des LOD et LOQ des techniques appliquées aux cas de SC : la concentration minimale à atteindre pour détecter les substances impliquées dans les SC peut être définie.

Différentes LOD sont proposées pour chaque classe de molécules dans le tableau 58.

	Sang	Urine	Cheveux
Benzodiazépines et apparentés	1 µg/L		0,1 pg/mg
Antihistaminiques H1	1 µg/L		1 pg/mg
Prégabaline	100 µg/L		100 pg/mg
Neuroleptiques	1 µg/L		10 pg/mg
Opioïdes	0,5 µg/L	5 µg/L	2 pg/mg
Antidépresseurs	1 µg/L		1 pg/mg
Cocaïne et benzoylecgonine	1 µg/L	10 µg/L	10 pg/mg
THC	0,5 µg/L		1 pg/mg
THC-COOH	2 µg/L	10 µg/L	0,2 pg/mg
GHB	0,1 mg/L		10 pg/mg
Amphétamine/méthamphétamine	5 µg/L		2 pg/mg
MDMA	10 µg/L		1 pg/mg

Tableau 58 : LOD proposées pour chaque classe de substances impliquées dans les SC

V. Discussion

Devant une SC présumée, il faut donc considérer différents points : les données contextuelles, le délai entre les faits et les prélèvements, les prélèvements à réaliser, les techniques les plus adaptées en termes de disponibilité, sensibilité, spécificité. Ensuite, le biologiste doit interpréter les résultats : d'un point de vue qualitatif et quantitatif en tenant compte des informations disponibles (traitement médicamenteux habituel ou non...).

1. Pré-analytique

1.1. Interrogatoire et examen clinique

Pour une interprétation pertinente des résultats analytiques, le recueil des informations sur le contexte est essentiel pour orienter « l'enquête toxicologique » dans une direction particulière. Il va permettre d'estimer l'heure des faits présumés et donc de connaître le délai entre la SC et les prélèvements, mais aussi d'obtenir des informations sur les symptômes décrits, le délai de survenue et leur durée approximative, permettant ainsi d'orienter vers une ou plusieurs classe(s) de substances. La consommation volontaire de substances en parallèle doit être renseignée. Dans tous les cas, l'entretien avec la victime et son entourage doit préciser les antécédents personnels et rechercher un éventuel traitement médicamenteux, ponctuel ou chronique.

L'examen clinique doit être complet, à la recherche de signes d'imprégnation toxique, mais aussi de lésions traumatiques physiques, sexuelles et psychologiques. Bien souvent, les informations peuvent être partielles, du fait de la possible perte de mémoire, du choc émotionnel...

1.2. Prélèvement

Idéalement la victime doit signaler l'incident le plus tôt possible afin de réaliser les prélèvements biologiques dans les meilleurs délais. Les raisons pour lesquelles la victime déclare l'incident tardivement peuvent être multiples, impliquant la gêne, la peur, le déni, l'amnésie qui entraîne des doutes sur ce qu'il s'est passé, ou bien encore la méfiance à l'égard des autorités. De plus, les patients attendent parfois plusieurs heures au commissariat ou dans la salle d'attente des urgences.

La plupart des études montre que la positivité des résultats diminue au fur et à mesure que le délai entre l'agression et le prélèvement augmente, comme démontré dans la revue de Skov *et al.* (96). Leur analyse démontre que lorsque le délai dépasse 12 heures, les résultats toxicologiques sanguins positifs diminuent. Scott-Ham et Burton (99) et Hindmarch *et al.* (219) ont rapporté que seulement un tiers des cas de DFSA, 32 et 37% respectivement, sont prélevés dans les 12h. Dans ce sens, parmi les 52 cas de DFSA inclus dans l'étude de Questel *et al.* en 2005-2006, les victimes ont consulté en moyenne le 4^{ème} jour après les faits (73 heures) et le délai moyen du prélèvement biologique était de 91h (14).

En 2006, la commission « soumission chimique » de la SFTA a publié leur compte-rendu portant sur la rédaction d'un questionnaire ciblé sur le délai entre les faits et les prélèvements (296). Trois niveaux ont été établis afin d'insister sur l'influence du délai de prélèvement :

- Niveau 1 : sang dans un délai de 12 heures et/ou urine dans un délai de 24 heures
- Niveau 2 : sang et/ou urine dans un délai compris entre 24 heures et 72 heures
- Niveau 3 : sang et urine dans un délai supérieur à 72 heures et cheveux.

Les prélèvements classiquement réalisés dans les cas de SC, c'est-à-dire le sang, les urines et les cheveux, dépendent principalement du délai entre les faits et la consultation médicale. La réalisation de ces prélèvements dépend évidemment de la disponibilité de la matrice à prélever (par exemple la longueur du cheveu). Comme pour tout prélèvement, l'identitovigilance est essentielle.

En cas d'agression sexuelle présumée, l'écouvillonnage de tous les sites susceptibles de contenir du sperme doit être systématique, il permettra éventuellement une identification de l'agresseur par son empreinte génétique (123). De même, il convient d'effectuer des prélèvements sérologiques et microbiologiques à la recherche d'infections sexuellement transmissibles et un test de grossesse si la victime est une femme.

Les prélèvements doivent donc être précoces, datés et réalisés en double en cas de demande de contre-expertise. Ils doivent être effectués autant que possible sur réquisition judiciaire ce qui suppose un dépôt de plainte préalable. Mais il existe deux cas de figure. Lorsque la victime dépose plainte, les prélèvements sont effectués et le médecin légiste ou l'urgentiste fait transmettre les scellés au laboratoire. Les analyses sont effectuées dès l'accord du devis par l'autorité requérante ou si le montant est inférieur à une certaine somme (450€), dans le cas contraire les prélèvements seront congelés (exceptés les cheveux). Le double des prélèvements est directement conservé au congélateur pour une éventuelle contre-expertise. Le second cas fait référence au patient qui consulte aux urgences sans avoir déposé plainte. Lors de la prise en charge hospitalière un bilan classique doit être réalisé (biochimie, numération formule sanguine, alcoolémie) en plus des matrices citées précédemment. Les prélèvements doivent alors être conservés au congélateur afin de préserver les preuves en cas de dépôt de plainte ultérieur. La justice peut alors saisir le dossier patient et les résultats et demander l'avis du toxicologue.

Par ailleurs, il n'existe pas de consensus national sur le délai à respecter entre la collecte des preuves biologiques et leur transmission à un laboratoire de toxicologie médico-légale. Dans le cadre médico-légal avec mise sous scellés, le médecin légiste ou les officiers de police judiciaire s'organisent pour acheminer le prélèvement (réquisition au transporteur), idéalement le plus rapidement possible.

1.3. Conservation des prélèvements et stabilité des substances

Connaître la stabilité des médicaments dans les différentes matrices biologiques est essentiel pour l'interprétation des résultats toxicologiques. Selon les conditions et la durée de l'analyse ou du stockage, les concentrations de xénobiotiques peuvent avoir considérablement changé depuis l'acquisition des échantillons. La revue de Peters démontre que la majorité des médicaments sont stables au niveau sanguin (plasma ou sérum) dans les conditions habituellement rencontrées dans un laboratoire de toxicologie clinique ou médico-légale (297). Si les prélèvements sanguins ont été conservés à température ambiante pendant une longue période, les

toxicologues sont susceptibles d'interpréter des valeurs qui ne reflètent pas la concentration au moment du prélèvement puisqu'une dégradation partielle ou une production *in vitro* peuvent être observées (298). Les conséquences juridiques de cette interprétation erronée pourraient être néfastes. Ceci est également applicable aux prélèvements urinaires (299).

Cela reflète la recommandation générale selon laquelle **les échantillons doivent être réfrigérés si l'analyse est réalisée à court terme (75,300)**, ou de préférence **stockés à -20°C ou moins si le délai d'analyse est plus long (300–302)**, pour éviter toute dégradation.

La dégradation avant analyse est souvent le résultat d'une décomposition chimique ou physique due à l'instabilité du médicament qui n'a pas l'effet protecteur d'être lié aux protéines plasmatiques. Elle peut également être due aux activités enzymatiques qui se poursuivent *in vitro* ou due à une contamination bactérienne (300). Par exemple, les benzodiazépines et leurs métabolites sont des molécules plutôt stables mais présentent une dégradation importante si elles ne sont pas conservées congelées (297). Toutefois, la zopiclone est assez instable comme le démontrent Rust *et al.* (303), Montenarh *et al.* (104) ainsi que Nordgren *et al.* (76). Comme mentionné précédemment, la cocaïne constitue également une exception et est très instable *in vitro*. Elle se dégrade rapidement sous l'action d'estérases plasmatiques et nécessite l'ajout de fluorure de sodium lors du prélèvement. La conservation de l'échantillon d'emblée congelée est souhaitable (70,297). Concernant le GHB, l'analyse doit être réalisée sans délai car la concentration endogène augmente de manière significative à 4°C après 12h, dans le sang et les urines (241). L'addition de conservateur dans les tubes permet également de préserver les éventuelles substances dans les échantillons biologiques.

Par ailleurs, **les cheveux seront conservés secs dans une enveloppe à température ambiante.**

2. Analytique

2.1. Technique analytique

La possibilité de détecter les substances et leurs métabolites augmente si l'on utilise les **méthodes les plus sensibles et spécifiques**, notamment la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (**LC-MS/MS**), et si l'on dispose du prélèvement biologique adapté. Pour l'éthanol, la technique de référence reste la chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme (**GC-FID**).

Pour information, d'un point de vue toxicologique, une liste d'analyses recommandées lors des SC a été proposée par la CNBAE (296). Cette liste est proche de celle des substances répertoriées par l'ANSM. Les tarifs judiciaires retenus sont souvent 11 heures d'expertise pour l'analyse du sang ou des urines, 12 heures pour l'analyse des sédatifs et benzodiazépines dans les cheveux et enfin 10 heures pour l'analyse du GHB dans les cheveux par segmentation. Les techniques peuvent cibler certaines substances. Toutefois, devant le large éventail de molécules utilisées dans les SC, la liste des produits ciblés doit être mise à jour.

2.2. Fenêtre de détection

Dans tous les cas où cela est possible, il est préférable d'analyser les trois matrices : sang, urine et cheveux. En effet, l'analyse du sang et de l'urine permet d'évaluer la prise récente par rapport à la SC présumée, avec **des délais de détection considérés comme allant jusqu'à trois**

jours pour le plasma ou le sérum et jusqu'à cinq jours pour les urines. Toutefois, chez les usagers chroniques, les substances peuvent être détectées dans les urines jusqu'à une semaine après la dernière prise, et plus longtemps encore chez les consommateurs réguliers de cocaïne et de cannabis (194). Dans le sang, la plupart des substances sont détectées de l'ordre du microgramme par litre.

L'analyse des cheveux permet, quant à elle, de retracer l'historique d'exposition à la substance. De plus en cas de plainte tardive, l'analyse des cheveux peut être le seul recours puisque les délais de détection se comptent alors en semaines, voire en mois, selon la longueur des cheveux (4). Dans les cheveux, la concentration attendue est généralement de l'ordre du picogramme/milligramme pour la plupart des substances.

L'analyse des cheveux permet donc d'obtenir la fenêtre de détection la plus large, suivi des urines puis du sang.

De nombreuses publications abordent le problème du délai de détection des toxiques dans les prélèvements biologiques en cas de SC, et incitent à la réflexion sur les techniques analytiques à utiliser pour augmenter la fenêtre de détection. Mais peu d'études portent réellement sur le temps de détection des médicaments et des drogues dans les différentes matrices. La plupart du temps, ces études ont lieu sur des volontaires ou des sujets contraints d'arrêter leur consommation ou leur traitement (194).

Plusieurs facteurs doivent être pris en compte pour déterminer la durée de détection d'un médicament ou d'une substance dans l'urine : la dose (si elle est connue), la forme galénique, la voie d'administration, la durée d'utilisation (aiguë ou chronique), la molécule et la présence éventuelle de métabolites, ainsi que la matrice utilisée et la sensibilité de la technique (68). La variation interindividuelle de la clairance métabolique et rénale rentre également en compte dans la cinétique de la molécule. Les délais de détection des substances psychoactives sont donc extrêmement variables.

Les analyses toxicologiques doivent donc être effectuées sur des prélèvements réalisés dans des délais acceptables car la demi-vie courte de ces substances, leur activité à faible dose et leur métabolisme continu rendent la quantification difficile dans les matrices biologiques plusieurs jours après l'agression. Il est nécessaire de connaître les fenêtres de détection des substances étudiées dans les différents milieux biologiques pour une bonne interprétation biologique, en tenant compte de la limite de détection de la technique analytique utilisée, pour éventuellement notifier une perte potentielle d'analytes.

2.3. Interprétation des résultats

2.3.1. Qualitatif

La première réponse est la présence ou non de la molécule mère et/ou de son/ses métabolite(s) dans le sang et/ou les urines, prouvant la prise de la substance. Généralement il y a relativement peu de métabolites dans les cheveux (42).

Les articles comportant des informations sur les techniques analytiques sont bien souvent illustrés de cas réels. La revue de la littérature effectuée concernant les cas rapportés permet d'obtenir des informations sur les pratiques dans le cadre des SC (médicaments ou stupéfiants ou autres les plus souvent utilisés, selon les pays, les années...) et sur les effets décrits par les

victimes. De plus cela permet de conforter les durées de détectabilité dans les matrices biologiques.

2.3.2. Quantitatif

L'interprétation et la conclusion des résultats de l'expertise toxicologique nécessitent une expérience acquise dans la recherche de traces de substances psychoactives dans les différents milieux biologiques. Les questions posées au toxicologue sont :

- Est-ce que des substances ont été réellement administrées à la victime ?
- Est-ce que les concentrations peuvent expliquer les effets relatés par la victime ?
- Est-ce que les substances ont pu altérer son discernement, ont pu la rendre vulnérable ?

L'expert judiciaire toxicologue dans les cas de SC doit généralement mettre en évidence une administration ponctuelle de substances dont les demi-vies sont souvent courtes et qui sont actives à faible dose. Comme évoqué précédemment, cela est particulièrement difficile car la substance est bien souvent déjà métabolisée lors du prélèvement. Afin de garantir une bonne interprétation toxicologique, il est indispensable de connaître le **métabolisme** et les demi-vies des substances recherchées. Après administration d'un médicament, l'évolution des concentrations sanguines dépend des modalités d'administration et des paramètres pharmacocinétiques qui décrivent, sur un plan quantitatif, le devenir du médicament dans l'organisme. Par exemple, au vu du métabolisme des opiacés, si la morphine est détectée, le 6-MAM et la codéine doivent être systématiquement recherchés. Un ratio métabolique est applicable si le doute s'installe entre deux molécules mères. La recherche de métabolites inactifs permettra d'élargir la fenêtre de détection.

Par ailleurs, dans la plupart des cas de SC la substance utilisée est à libération immédiate (LI) car l'effet recherché par l'agresseur est rapide. Mais il est possible que des substances à libération prolongée (LP) soient utilisées à des fins de maltraitance infantile ou sur les personnes âgées. Une cinétique différente doit alors être envisagée.

Une fois la/les molécule(s) ciblée(s), la première problématique est d'identifier si la concentration mesurée est compatible avec une **dose unique**. Dans ce sens, l'aperçu des données de la littérature effectué dans ce travail permet de fournir un ordre de grandeur de la concentration plasmatique à laquelle on peut s'attendre en cas de SC. Cela conditionne également le type de prélèvement à effectuer et la technique d'analyse la plus pertinente en fonction du cas de SC.

L'analyse pharmacocinétique des médicaments et de leurs métabolites repose en grande partie sur des études cliniques avec des dosages contrôlés des médicaments. Dans ces études, des volontaires sains reçoivent des doses uniques d'un médicament, sous surveillance médicale, et sont ensuite suivis pendant 30 jours généralement pour déterminer les concentrations du médicament et de ses métabolites dans le sang, les urines et, plus rarement, les cheveux. En effet, pour certaines molécules (nordiazépam, desloratadine, morphine et buprénorphine) aucune étude contrôlée n'a été menée sur les concentrations dans les cheveux après l'administration d'une dose unique. Globalement, les données urinaires sont limitées dans la littérature pour chaque molécule à l'étude. Ceci peut être dû au fait que les concentrations urinaires sont difficilement interprétables, en raison d'une grande variabilité : variabilité interindividuelle, volume inconstant, possible adultération, nombre de mictions effectuées...

Par ailleurs un résultat négatif n'exclut pas totalement qu'il n'y ait pas eu de consommation de substance au moment des faits puisqu'il arrive qu'une administration unique à faible dose ne soit pas détectée.

Lorsqu'une substance est retrouvée, la question d'une **prise thérapeutique** doit également se poser. A cet égard, l'interrogatoire sera d'une grande valeur pour connaître les traitements habituels de la victime et déterminer une **exposition antérieure**. Les concentrations plasmatiques thérapeutiques répertoriées dans ce travail permettent d'avoir un ordre d'idée sur la dose administrée ou les effets thérapeutiques qu'elle engendre. Ceci est valable pour les médicaments dont la pharmacocinétique est linéaire c'est-à-dire que les paramètres pharmacocinétiques ne varient pas avec la dose. C'est le cas de la majorité des médicaments.

Les toxicologues doivent toujours être conscients du fait qu'un résultat positif ne signifie pas que le médicament a effectivement été administré dans le cadre d'une SC et faire la distinction avec le traitement habituel du patient.

Nous avons constaté que bien souvent, **plusieurs substances sont co-administrées**, engendrant alors une possible interaction entre molécules, notamment l'alcool qui potentialise l'effet dépresseur central, à prendre en compte lors de l'interprétation de la relation concentration/effets.

L'interprétation de la concentration mesurée dépend principalement du délai entre l'administration et l'analyse, mais également de la **matrice**. De nombreux facteurs peuvent interférer notamment lors de l'analyse des cheveux et doivent être pris en compte lors de l'interprétation des résultats.

Comme évoqué précédemment, la quantité de médicament incorporée dans les cheveux dépend de ses propriétés physicochimiques mais aussi d'autres facteurs interindividuels tels que la couleur des cheveux et leur teneur en mélanine, qui peuvent jouer un rôle dans l'incorporation des substances dans le cheveu (23,47). De nombreuses études ont étudié l'effet de la pigmentation du cheveu sur la distribution des analytes cibles. Il est admis par la communauté scientifique que les cheveux blonds et blancs incorporent moins bien les substances que les cheveux bruns ou noirs (42,151,152,228,283). En effet, l'incorporation de substances basiques faibles dépendrait de l'épaisseur du cheveu, mais surtout de l'eumélanine, le principal pigment du cheveu qui lui donne sa couleur (43,283). Toutefois, certaines études n'ont pas conclu à une différenciation selon la couleur, possiblement devant le faible nombre de cas (120).

En outre, il faut faire attention aux procédures de décontamination lors de l'analyse du cheveu, cruciales pour éliminer les résidus de médicaments qui peuvent être déposés par l'environnement ou par l'utilisation de traitements cosmétiques, entraînant une modification de la concentration de médicaments dans les cheveux. En effet, il faut à tout prix éviter des résultats faussement positifs dus à une **contamination externe** par des substances.

Une contamination par la sueur doit également être envisagée, notamment de la mère à l'enfant.

Chez l'enfant, l'interprétation du prélèvement capillaire est délicate. Il est très difficile de mettre une fenêtre de détection lors de l'analyse capillaire car la croissance des cheveux d'un bébé est asynchrone (variation des phases anagène/catagène) et l'enfant alterne perte de cheveux et croissance lente. On admet un taux normal de croissance des cheveux à partir d'un an (1 cm/mois comme chez les adultes) (39,212). De plus, on estime la maturation hépatique

à partir de 2 ans, le métabolisme de certaines molécules ne peut donc pas être extrapolé à partir des données observées chez l'adulte.

La consommation, volontaire ou non, d'un produit psychoactif doit pouvoir être distinguée d'une **exposition passive**. Bien qu'aucune matrice ne puisse différencier une consommation volontaire d'une administration subreptice, une exposition passive est détectable notamment par l'analyse des métabolites et la mise en place de seuil (par exemple : THCCOOH).

Etant donné qu'avec nos techniques analytiques on obtient des concentrations très faibles, il faut pouvoir envisager des sources de contamination possible, d'où l'intérêt d'avoir plusieurs matrices. Lorsque c'est possible, les différentes matrices étant analysées par différentes techniques, cela permet une certaine cohérence des résultats.

2.4. Dernières tendances

Les molécules les plus fréquemment impliquées dans les soumissions chimiques ont été passées en revue mais cette liste n'est bien sûr pas exhaustive et évolue dans le temps et selon les pays. Dans la littérature, de nombreuses autres substances psychoactives ne figurant pas dans le rapport de l'ANSM 2019 (13) sont retrouvées. D'autres benzodiazépines ont été détectées dans certains *case reports*, tels que le triazolam, le flunitrazépam, le clonazépam, le midazolam, le lorazépam, le lormétazépam et le zolazépam. L'effet dépressur du SNC des barbituriques est parfois également recherché par les agresseurs. L'usage de la kétamine, psychotrope bien connu pour son effet anesthésiant à usage principalement vétérinaire, a été détourné dans un but récréatif. Devant un cas de SC présumée, cette molécule peut être recherchée. La clonidine, la xylazine, et la tétrahydrozoline, des agonistes des récepteurs adrénergiques de type α_2 entraînant une hypotension centrale peuvent tenir un rôle dans certaines SC. Certains cas décrits dans la littérature rapportent également la détection de la scopolamine, du sildénafil, la quétiapine ou encore des solvants aromatiques tels que le chloroforme ou le toluène, benzène et le xylène.

En outre, les professionnels de santé doivent garder à l'esprit l'apparition de nouvelles molécules sur le marché noir (« *dark net* »). Récemment, de nouveaux produits de synthèse ou **NPS (New Psychoactive Substances)** sont apparus sur le *web*, bien que l'augmentation du nombre de nouveaux produits chaque année tend à diminuer. Ces nouveautés sont souvent des produits que les laboratoires clandestins transforment de leur usage premier, comme les « *designer benzodiazepines* », les cathinones, les cannabinoïdes de synthèse...

La quantité d'informations disponibles sur les « *designer benzodiazepines* », leurs propriétés pharmacologiques et les risques spécifiques liés à leur utilisation dépend de la molécule d'intérêt. Contrairement aux autres classes de NPS, ces molécules, aussi appelées « composés chimiques de recherche », sont utilisées à la fois en milieu festif mais aussi en automédication, notamment comme anxiolytique (304). Du fait de leur effet amnésiant, on peut les retrouver dans les situations de SC. Les cas de SC avérés liés à ces nouvelles molécules sont plus souvent décrits en Asie et aux Etats-Unis.

Les **dérivés synthétiques de la cathinone** sont des stimulants apparentés aux amphétamines et comprennent notamment la méthcathinone (éphédron), la méphédron (4-méthylméthcathinone, 4-MMC), la méthylone (β -céto-MDMA), la 4-méthyléthcathinone (4-MEC) et la 3-méthylméthcathinone (3-MMC)... Ils sont particulièrement utilisés dans le contexte du « *chemsex* », c'est-à-dire l'usage de substances psychoactives lors d'un acte sexuel, souvent

entre hommes. La consommation peut s'effectuer par voie intranasale, par injection intraveineuse ou par voie orale. Ces substances ont été détectées notamment dans des cas de DFSA (280).

Les **cannabinoïdes synthétiques**, de structures très variées, regroupent les molécules synthétisées chimiquement et vendues illégalement comme drogues récréatives. Ils sont plus puissants que les phytocannabinoïdes et sont toxiques à faible dose, entraînant de multiples dangers lors de leur consommation, qu'elle soit récréative ou à des fins de SC.

Il existe des recommandations de la SFTA concernant la réalisation des analyses toxicologiques impliquant des NPS (305).

Les substances psychoactives administrées à l'insu de la victime par voie orale ont été en partie abordées, sans évoquer le récent phénomène de « **needle spiking** », très médiatisé. Il s'agit généralement de cas où des jeunes gens (surtout des femmes) ont subi une injection subreptice, d'une ou plusieurs substances non identifiées, dans un contexte festif partout dans le monde. Les symptômes rapportés par la suite sont généralement une angoisse, une sédation, parfois une amnésie, compatible avec les symptômes d'une SC. Outre la SC présumée, le risque infectieux doit être écarté. A ce jour, aucun résultat toxicologique montrant la présence de substances psychoactives chez les victimes présumées n'a été publié et la prévalence des cas authentiques reste inconnue. L'imputabilité n'a pas été avérée, ce n'est donc pas une SC au sens strict du terme.

2.5. Veille sanitaire

La multiplicité des substances pouvant être utilisées à des fins de SC met en avant la **nécessité d'adapter les techniques de dosages**, toujours plus sensibles et spécifiques, afin de rechercher ces nouveaux produits. Le rôle des laboratoires de référence nationaux est prépondérant, d'autant plus qu'ils possèdent des techniques plus performantes telles que la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse haute résolution (LC-HRMS), disponible dans quelques CHU pour le moment.

Ceci met également en avant **l'importance de maintenir une veille sur les produits utilisés dans les SC**, à travers les différents acteurs de la santé : l'ANSM, les laboratoires d'analyses médicales, les centres antipoison, les CEIP... Il est primordial de continuer à déclarer les cas de SC via les CAP, les CEIP, les fiches DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) etc... L'analyse toxicologique présente un intérêt dans la veille et l'alimentation des données des systèmes de surveillance des cas de SC, mais aussi dans la documentation des dossiers médico-légaux d'où la nécessité de publier ces cas réels avec un maximum d'informations afin d'aider au diagnostic des SC et de réduire les risques.

Dans cette thèse, **l'aspect médico-psychologique** et les **conséquences sur la victime**, qu'elles soient physiques ou psychiques, n'ont pas encore été abordés. Des complications importantes en termes de santé mentale peuvent survenir à la suite de la SC, il s'agit notamment de stress post-traumatique, de la dépression, des troubles anxieux ou sexuels et des difficultés dans les relations ultérieures. Parmi les troubles secondaires à l'agression figurent également les conséquences infectieuses en cas d'agression sexuelle, d'autant plus qu'il a été démontré que le risque de transmission d'une infection sexuellement transmissible est particulièrement élevé lors de rapports sexuels facilités par la drogue (97). Des procédures de suivi doivent être mises

en place. Un maximum d'**informations** doit être partagé et communiqué au grand public avec la mise en place de moyens de **prévention**.

VI. Conclusion

Les médias et, dans une certaine mesure la littérature scientifique, ont beaucoup parlé du problème des agressions sexuelles facilitées par les drogues, notamment aux États-Unis à partir des années 90. Ils ont mis en exergue l'implication du flunitrazépam et du GHB à l'époque. Aujourd'hui encore, la SC reste un réel problème de santé publique et les agressions sexuelles sont une affliction touchant tous les pays.

Bien que la véritable prévalence de ces délits ne sera jamais entièrement connue, la reconnaissance des nombreux défis qui accompagnent ces cas permet de comprendre comment améliorer les chances de succès d'une enquête sur des allégations de SC (40).

Le délai entre les faits et les prélèvements est primordial. Les preuves biologiques doivent être recueillies le plus rapidement possible pour une analyse précoce et afin de préparer toute action judiciaire future. L'analyse du sang, combinée à celle de l'urine, fournit des informations à court et moyen terme sur la consommation de substances chez un individu. Le prélèvement sanguin est généralement utile s'il est prélevé dans les 72 heures maximum suivant l'administration présumée, mais l'urine peut encore présenter des traces du médicament ou de ses métabolites jusqu'à 5 jours selon les substances. Des échantillons de cheveux doivent systématiquement être prélevés au moment de l'examen médical et un mois plus tard afin de retracer l'historique à long terme. Tous les échantillons doivent être en quantité suffisante pour permettre une contre-analyse éventuelle. Une conservation appropriée est obtenue à +4°C ou -20°C pour le sang et l'urine et à température ambiante dans une enveloppe pour les cheveux. Pour les deux premières matrices, la congélation est fréquente avant analyse car il faut l'accord de la justice, ce qui peut prendre un certain délai.

Finalement, assez peu d'études cliniques contrôlées sur l'élimination des substances psychoactives et de leurs métabolites ont été réalisées afin d'étayer la durée de détection de ces molécules dans les différentes matrices biologiques ; c'est pourquoi nous proposons un tableau récapitulatif (Tableau 56) ciblant les molécules répertoriées dans le rapport de l'ANSM en 2019.

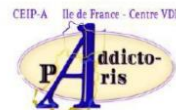
L'analyse toxicologique des cas de SC peut s'avérer difficile et nécessite des méthodes de *screening* larges pour inclure un grand nombre de médicaments et des techniques analytiques sensibles et spécifiques. Certaines substances comme l'éthanol sont détectables par GC-FID, ou le GHB et les amphétamines par GC-MS ou LC-MS/MS, tandis que la technique recommandée pour la recherche des autres molécules est la LC-MS/MS, une technique alliant sensibilité et spécificité. Ce travail propose une liste des composés ciblés et de leurs limites de détection et de quantification afin de faciliter la prise en charge des SC d'un point de vue biologique et l'interprétation des concentrations mesurées. De façon générale, les méthodes analytiques doivent avoir une LOD de l'ordre du µg/L pour pouvoir détecter la majorité des molécules susceptibles d'être utilisées lors des SC.

Pour simplifier l'interprétation biologique des cas de SC, l'élaboration de ce travail permet d'établir un recueil de données bibliographiques basé sur la synthèse des données de concentrations thérapeutiques -pour les substances listées dans le rapport de l'ANSM 2019-, des concentrations après administration d'une dose unique, et des concentrations retrouvées dans les cas documentés. Toutefois, certaines données de concentrations sont lacunaires, mettant en évidence l'importance de mener des études pharmacocinétiques dans les différentes matrices et de publier les cas avérés de SC. Cette liste, qui nous a servi de ligne conductrice durant ce travail, n'est pas exhaustive et l'émergence de nouvelles molécules doit être surveillée, influencée par les changements possibles dans la consommation de médicaments, de drogues illicites et au rôle des médias.

Des outils peuvent être proposés pour améliorer la prise en charge pluridisciplinaire des SC. A partir de ce travail, nous proposons un **protocole de prise en charge des SC** en annexe 28, en accord avec le CAP d'Angers. Ce protocole est à adapter à chaque situation dans la pratique.

La soumission chimique est un acte délictueux. Des changements significatifs dans la prise en charge des cas de SC doivent être apportés. Il faut informer les victimes et les inciter à porter plainte auprès des autorités judiciaires après avoir consulté les services d'urgences, pour une prise en charge rapide, et notamment la collecte des preuves biologiques. Les cliniciens doivent comprendre ces aspects afin de fournir les meilleurs soins possibles aux victimes et dans les meilleurs délais. Une coopération efficace est nécessaire entre les urgentistes, les forces de l'ordre, les légistes et les biologistes. Enfin, l'actualisation des substances à rechercher est nécessaire.

Annexe 1 : Fiche de renseignement pour la prise en charge d'une SC présumée



Enquête nationale " SOUMISSION CHIMIQUE "

(Usage criminel de produits psychoactifs)

CEIP-A de :

Date d'enregistrement :

N° local d'enregistrement du cas :

Origine de la notification (déclarant)

- Ville :

- Structure :

Médecin examinateur

- Nom :

- Adresse :

Toxicologue analyste

- Nom :

- Adresse :

RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LA VICTIME

- Origine du cas

- Date et heure des faits :

- Circonstances de prise en charge :

☐ Sur réquisition

☐ Présentation spontanée à l'hôpital

- Date et heure de prise en charge :

☐ Découverte par la police ou la gendarmerie

☐ Autre (préciser) :

- Dépôt de plainte : ☐ Oui

☐ Non

- Description du sujet

- Date de naissance ou âge :

- Sexe : ☐ M

☐ F

- Traitement en cours ☐ Oui

☐ Non

Si oui, détailler les traitements (Nom, posologie, date de début de traitement):

- La victime fait-elle usage de stupéfiants ? ☐ Oui

☐ Non

Si oui, lesquels :

- La victime a-t-elle pris des médicaments après l'agression ? ☐ Oui

☐ Non

Si oui, lesquels :

- Nature de l'infraction

☐ Agression sexuelle

☐ Autre (préciser) :

☐ Vol

☐ Inconnue

- Description de (ou des) agresseur(s)

- Amnésie de la victime : ☐ Oui

☐ Non

- Nombre d'agresseurs :

- Sexe :

☐ M

☐ F

- Connu(s) de la victime : ☐ Oui

☐ Non

Si oui, lien avec la victime : conjoint, parent, connaissance

ANAMNESE – CIRCONSTANCES DE L'AGRESSION

Récit de la victime ☐

d'un tiers ☐

EXAMEN MEDICAL

- Délai estimé entre les faits et l'examen :
- Etat de conscience de la victime :
 - au moment des faits :
 - à l'examen :
- Amnésie : ☐ Oui ☐ Totale ☐ Partielle ☐ Non
- Comportement général :
 - ☐ Normal ☐ Ralenti ☐ Somnolent ☐ Agité ☐ Délirant ☐ Inadapté
- Etat psychique :
 - ☐ Normal ☐ Agressif ☐ Dépressif ☐ Anxieux ☐ Euphorique
- Langage :
 - ☐ Normal ☐ Bavard ☐ Pâteux ☐ Incohérent ☐ Mutisme
- Traces de violence physique : ☐ Oui ☐ Non
 - Si oui, détailler :
 - ☐ Lésions traumatiques
 - ☐ Lésions gynécologiques
 - ☐ Autres (détailler)

Résumé de l'observation :

ANALYSES TOXICOLOGIQUES

- Date des faits :
- Date et heure du prélèvement :
- Délai entre prélèvement et analyse :
- Nature du prélèvement analysé :
 - Biologique : ☐ Sang ☐ Urine ☐ Cheveux (préciser le segment correspondant à la période des faits)
 - Echantillons ayant pu contenir le produit : ☐ Boisson ☐ Nourriture ☐ Autre (préciser) :

SUBSTANCE IDENTIFIEE	MILIEU BIOLOGIQUE / ECHANTILLON	CONCENTRATION	TECHNIQUE

AUTRES EXAMENS BIOLOGIQUES

- Recherche de sperme ? ☐ Oui ☐ Non
 - Si oui :
 - Nature du prélèvement :
 - Résultat : ☐ Positif ☐ Négatif
- Autres examens (en rapport avec la soumission chimique)
 - Nature :
 - Résultats :

Annexe 2 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de l'alprazolam dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(306)	GC-MS			25			
(307)				200	300		
(37)	GC/NPD			11			
(113)	LC-MS	100					
(74)		0,2					
(38)	LC-MS/MS			0,5	2		
(75)		0,28	2				
(106)		0,003	0,39				
(308)		0,6	2,1				
(104)		2,5	5				
(103)		0,25	0,82				
(116)		2	6,7				
(309)		0,05	2	0,1	2		
(102)		2,5	5	2,5	5		
(310)		10	20	10	20		
(34)				0,02	0,05		
(311)				0,7	2,5		
(128)				10	33		
(312)				2,5	5		
(164)				10			
(313)				10			
(122)			1		10		0,5-10
(314)						0,5	2
(127)						1,8	5,9
(53)						0,06	
(114)						0,4	2
(315)						0,5	1
(115)						0,5	25
(316)						Avec LLE : 0,1 Avec injection directe : 0,2	Avec LLE : 0,3 Avec injection directe : 1
(303)							Système 3200 QTRAP : 16 Système 5500 QTRAP : 1,6
(317)						2	5
(24)							2
(117)						0,03	
(318)							1
Médiane	LC-MS/MS	0,6	2,05	2,5	5	0,5	2
Etendue		[0,003-10]	[0,39-20]	[0,02-10]	[0,05-33]	[0,03-2]	[0,3-25]
Moyenne		2	4,5	5,1	9,7	0,61	5,2

Annexe 3 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage du bromazépam dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(307)	GC-MS			12000	20000		
(38)	LC-MS			3	10		
(74)		8					
(75)	LC-MS/MS	0,67	10				
(106)		0,3	9,9				
(308)		5,2	17,5				
(104)		10	40				
(103)		1	3,33				
(309)		0,05	2	0,05	2		
(310)		10	20	10	20		
(164)				5			
(34)				0,05	0,1		
(128)				5	17		
(122)			1		10		[0,5-10]
(57)				0,1	1	[1-2]	5
(314)						[1-2]	5
(127)						2	6,7
(120)						0,2	1
(47)						0,2	
(316)						Avec LLE : 1 Avec injection directe : 5	Avec LLE : 3 Avec injection directe : 20
(317)						10	20
(318)							1
Médiane	LC-MS/MS	1	9,95	2,55	6	1,1	5
Etendue		[0,05-10]	[1-40]	[0,05-10]	[0,1-20]	[0,2-10]	[0,5-20]
Moyenne		3,9	13	3,4	8,4	2,4	7,2

Annexe 4 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage du diazépam dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(307)	GC-MS			300	400		
(99)		[0,2-10]		[0,2-10]			
(22)	HPLC/DAD		10				
(74)	LC-MS	0,6					
(113)		100					
(38)	LC-MS/MS			1	3		
(93)			1		10		
(102)		10	20				
(75)		2,16	50				
(116)		2	6,7				
(104)		50	100				
(106)		0,1	7,1				
(308)		2	6,8				
(103)		0,17	0,57				
(309)		0,1	2	0,05	2		
(310)		10	20	10	20		
(311)				1,5	5		
(128)				2	7		
(79)				0,1	0,5		
(312)				2,5	50		
(313)				5			
(164)				10			
(319)		[0,02-0,15]	[0,2-2]	[0,02-0,15]	[0,2-2]		
(132)					10		1
(122)			1		10		[0,5-10]
(314)						1	2
(127)						0,5	1,7
(53)						0,12	
(315)						0,5	1
(115)						0,5	25
(316)						Avec LLE : 0,1 Avec injection directe : 0,3	Avec LLE : 0,3 Avec injection directe : 1,5
(303)							Système 3200 QTRAP : 10 Système 5500 QTRAP : 1,6
(317)						5	20
(318)							1
Médiane	LC-MS/MS	2	6,8	2,25	10	0,5	1,7
Etendue		[0,02-50]	[0,2-100]	[0,02-10]	[0,2-50]	[0,1-5]	[0,3-25]
Moyenne		7	16,7	3,1	10,6	1	5,8

Annexe 5 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage du nordazépam dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(307)	GC-MS			2100	3600		
(113)	LC-MS	100					
(38)				0,5	2		
(102)	LC-MS/MS	10	20				
(75)		0,69	10				
(104)		40	100				
(106)		0,1	6,8				
(308)		1,3	4,4				
(103)		0,17	0,55				
(309)		0,05	2	0,05	2		
(128)				8	27		
(311)				1,5	5		
(79)				0,1	0,5		
(313)				5			
(164)				10			
(310)		10	20	10	20		
(319)		[0,02-0,15]	[0,2-2]	[0,02-0,15]	[0,2-2]		
(122)			1		10		[0,5-10]
(53)						0,12	
(314)						1	5
(127)						1,2	4
(315)						0,5	1
(316)						Avec LLE : 0,3 Avec injection directe : 0,3	Avec LLE : 1 Avec injection directe : 1,5
(303)							Système 3200 QTRAP : 10 Système 5500 QTRAP : 3,3
(317)						5	20
(318)							1
Médiane	LC-MS/MS	0,995	6,8	5	7,5	1	4
Etendue		[0,05-40]	[0,55-100]	[0,05-10]	[0,5-27]	[0,12-5]	[1-20]
Moyenne		7,79	18,31	4,95	10,75	1,56	6,20

Annexe 6 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de l'oxazépam dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(307)	GC-MS			700	1100		
(38)	LC-MS			1	3		
(113)		100					
(74)		4					
(102)	LC-MS/MS	2,5	5				
(75)		1,78	50				
(309)		0,2	2				
(104)		100	200				
(106)		0,2	21,5				
(319)		[0,02-0,15]	[0,2-2]	[0,02-0,15]	[0,2-2]		
(310)		10	20	10	20		
(128)				30	100		
(311)				1,5	5		
(79)				0,1	0,5		
(312)				2,5	50		
(164)				10			
(313)				5			
(122)			1		10		[0,5-10]
(314)						1	5
(48)						2	5
(53)						0,6	
(315)						2	5
(316)						Avec LLE : 1 Avec injection directe : 1,5	Avec LLE : 5 Avec injection directe : 5
(303)							Système 3200 QTRAP : 10 Système 5500 QTRAP : 10
(317)						20	50
(318)							2,5
Médiane	LC-MS/MS	2,14	20	5	15	2	5
Etendue		[0,2-100]	[1-200]	[0,1-30]	[0,5-100]	[0,6-20]	[2,5-50]
Moyenne		19,11	42,79	8,44	30,92	5,12	13,50

Annexe 7 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage du zolpidem dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(307)	GC-MS			700	1000		
(150)	HPLC/fluor	0,5		1			
(113)	LC-MS	100					
(102)	LC-MS/MS	1	2				
(75)		0,43	10				
(104)		1	40				
(103)		0,17	0,55				
(147)		0,05	0,1	0,05	0,1		
(122)			2		10		
(128)				3	10		
(34)				0,01	0,02		
(28)				0,59	9,2		
(311)				0,15	0,5		
(141)				0,5	0,5		
(312)				2,5	5		
(164)				10			
(313)				2			
(56)		[0,5-10]	[1-5]	[0,5-10]	[1-5]	[0,5-2]	[0,5-5]
(151)				0,01	0,1	0,2	0,5
(314)						1	5
(127)						0,2	0,7
(52)						0,03	1
(48)						0,1	0,2
(120)						0,2	1
(316)						Avec LLE : 0,1 Avec injection directe : 0,1	Avec LLE : 0,3 Avec injection directe : 0,3
(303)							Système 3200 QTRAP : 3,3 Système 5500 QTRAP : 1,6
(317)						< 1	2
(318)							0,5
(117)						0,03	
Médiane		0,43	2	0,545	0,5	0,2	0,85
Etendue	LC-MS/MS	[0,05-1]	[0,1-40]	[0,01-10]	[0,02-10]	[0,03-1]	[0,2-5]
Moyenne		0,53	9,11	1,88	3,94	0,25	1,36

Annexe 8 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la zopéclon dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(99)	GC-MS	1		1			
(307)				1200	1900		
(113)	LC-MS	100					
(76)				100			
(74)	LC-MS/MS	0,4					
(102)		1	2				
(75)		0,33	2				
(104)		300	450				
(103)		0,52	1,72				
(34)				0,01	0,05		
(28)				49,5	65,6		
(128)				2	7		
(141)				0,5	2		
(312)				5	100		
(164)				10			
(313)				10			
(122)			2		10		10
(56)		[0,5-10]	[1-5]	[0,5-10]	[1-5]	[0,5-2]	[0,5-5]
(314)						1	5
(127)						0,9	3
(55)						0,3	1
(53)						0,02	
(154)						0,5	0,5
(303)							Système 3200 QTRAP : 10 Système 5500 QTRAP : 10
(317)						2	5
(318)							0,5
Médiane	LC-MS/MS	1	2	7,5	10	0,7	3
Etendue		[0,33-300]	[1,72-450]	[0,01-1200]	[0,05-1900]	[0,02-2]	[0,5-10]
Moyenne		57,61	91,54	137,80	297,81	0,79	3,57

Annexe 9 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la doxylamine dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(306)	GC-MS			25			
(307)				16000	26000		
(164)	LC-MS/MS			10			
(56)		[0,5-10]	[1-5]	[0,5-10]	[1-5]	[1-5]	[5-10]
(165)						1	5
(160)						2	
(24)						0,5	5
(167)							8
(318)							1

Annexe 10 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la di-phénhydramine dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(306)	GC-MS			5			
(307)				50000			
(103)	LC-MS/MS	0,5	1,67				
(164)				10			
(317)						1	2
(24)							[0,5-5]
(318)							0,25

Annexe 11 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de l'hydroxyzine dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(307)	GC-MS			1400	2300		

Aucune information spécifique à la cétirizine n'a été fournie dans la littérature.

Annexe 12 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la desloratadine dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(307)	GC-MS			1200	2000		

Annexe 13 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de l'alimé- mazine dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(181)	LC-MS/MS					2	10

Annexe 14 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la pré-gabaline dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(185)	LC-MS	50					
(184)	LC-MS/MS	500	1000				
(186)		100	500				
(164)				5			
(313)				20			
(317)						2	50
(190)						1	10
(189)						0,76	2,5

Annexe 15 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la rispéridone dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(103)	LC-MS/MS	0,13	0,44				

Annexe 16 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la
cyamémazine dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(56)	LC-MS/MS	[0,5-10]	[1-5]	[0,5-10]	[1-5]	[1-5]	[5-10]

Annexe 17 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la morphine dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(307)	GC-MS			60	100		
(113)	LC-MS			300			
(164)	LC-MS/MS			10			
(313)				5			
(317)						2	10
(198)							1

Annexe 18 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de l'héroïne et la 6-MAM dans les SC

Ref	Molécule	Technique	Sang		Urine		Cheveux	
			LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(307)	Héroïne	GC-MS			2400	4000		
					400	600		
(313)	6-MAM	LC-MS/MS			5			
(317)							2	5

Annexe 19 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la co-déine dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(307)	GC-MS			300	500		
(113)	LC-MS			100			
(164,313)	LC-MS/MS			10			
(317)						1	5
(318)							1

Annexe 20 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la bu-
prénorphine dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(307)	GC-MS			500	800		
(113)	LC-MS			5			
(135)						10	
(103)	LC-MS/MS	0,6	2				
(313)				2			
(317)						1	2

Annexe 21 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage du tramadol dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(307)	GC-MS			60	100		
(113)	LC-MS			100			
(103)	LC-MS/MS	2,21	7,35				
(164,313)				10			
(317)						20	50
(213)						0,1	1
(212)						2	10
(167)							5

Annexe 22 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage des anti-dépresseurs dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
Tricycliques : amitryptiline, imipramine, doxépine, amoxapine, clomipramine, nortryptiline							
(306)	GC-MS			[2,5-12,5]			
(307)				[50-3000]	[80-5000]		
(103)	LC-MS/MS	0,24	0,81				
(164)				10			
(317)						[2-5]	[10-20]
(318)							0,5
ISRS : fluoxétine, paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram							
(306)	GC-MS			[12,5-125]			
(307)				[1250-12000]	[2000-20000]		
(103)	LC-MS/MS	[0,28-1,03]	[0,93-3,45]				
(164)				10			
(317)						[<1-5]	[10-20]
IRSNa : venlafaxine, duloxétine, milnacipran							
(103)	LC-MS/MS	0,13	0,43				
(164)				5			
IMAO : sélégiline, moclobémide							
(307)	GC-MS			10000	16000		
Atypiques : bupropion, mirtazapine							
(307)	GC-MS			[30-60]	[50-100]		
(103)	LC-MS/MS	[0,09-0,13]	[0,31-0,42]				
(164)				10			
(317)						1	2

Annexe 23 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de l'éthanol dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(217)	GC-FID	0,098	4,74				
(18,19)		[0,05-0,1]		[0,05-0,1]			
(113)	GC-MS	0,3					

Annexe 24 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage de la cocaïne et la benzoylecgonine dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(22)	GC-MS		25				
(307)				50	90		
(320)						50	
(164)	LC-MS/MS			50			
(313)				10			
(317)						5	10
(318)							1

Les valeurs sont les mêmes pour la cocaïne et son métabolite la benzoylecgonine, excepté dans la méthode de Montesano *et al.* (317) où pour la benzoylecgonine, les LOD et LOQ respectives dans les cheveux sont de 1 et 2 pg/mg.

Annexe 25 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage du cannabis dans les SC

Ref	Molécule	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
			LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(307)	THC	GC-MS			20	40		
(22)		GC-MS/MS		2				
(113)		LC-MS	30					
(307)	THC-COOH	GC-MS			12000	20000		
(22)		GC-MS/MS		2				
(164)		LC-MS/MS			10			
(313)					20			

Annexe 26 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage du GHB dans les SC

Ref	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
		LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(22)	GC-MS		3000				
(259)		30	110	30	110		
(99)		1000		1000			
(263)				100			
(242)					2000		
(197)						10	100
(48)						200	300
(245)	GC-MS et GC-FID	500	5000	500	5000		
(307)	GC-MS/MS			3000	5000		
(240)						6	19
(321)	HPLC-UV	5500	16670				
(271)	LC-MS					33	100
(28)	LC-MS/MS			3440	6000		
(164)				10000			
(241)				170	250		
(247)		110	340				320
(267)						300	500
(269)						100	300
(270)						330	1200

Annexe 27 : LOD et LOQ appliquées dans la littérature pour le dosage des am-
phétamines dans les SC

Ref	Molécule	Technique analytique	Sang		Urine		Cheveux	
			LOD	LOQ	LOD	LOQ	LOD	LOQ
(22)	Amphé- tamine	GC-MS		10				
(307)					2000	3000		
(113)		LC-MS			100			
(322)					3			
(164)		LC-MS/MS			50			
(313)					20			
(284)							20	50
(49)								50
(283)							[30-70]	[90-200]
(317)							2	5
(22)	Métham- phétamine	GC-MS		10				
(307)					40	70		
(113)		LC-MS			100			
(164)					50			
(313)		LC-MS/MS			5			
(283)							[30-70]	[90-200]
(317)							2	5
(22)	MDMA	GC-MS		10				
(307)					500	800		
(113)		LC-MS			100			
(164, 313)					10			
(283)		LC-MS/MS					[30-70]	[90-200]
(317)							2	5

Annexe 28 : Procédure de prise en charge clinico-biologique d'une SC présumée

PROCEDURE DE PRISE EN CHARGE CLINICO-BIOLOGIQUE D'UNE SC PRESUMEE			
Procédure médico-légale	<ul style="list-style-type: none"> - Inciter la victime à consulter le plus rapidement possible aux urgences après les faits afin d'effectuer les prélèvements biologiques le plus tôt possible (« pré-plainte »). - Informer la victime de la nécessité de porter plainte après l'examen médical afin que les constats faits par les médecins et les résultats des analyses toxicologiques puissent constituer des éléments de preuve opposables dans le cadre de l'enquête judiciaire. - Pour les mineurs < 15 ans ou les victimes hors d'état de se protéger en raison de leur état physique ou psychique, <i>l'article 222-14 du code pénal</i> lève le secret professionnel et permet la saisine directe des forces de l'ordre par le service hospitalier. - Prélèvements à réaliser en double pour une éventuelle contre-expertise - Dans l'idéal, sur réquisition de l'autorité judiciaire (officier de police judiciaire, procureur de la République) 		
Anamnèse, circonstances de l'agression	<ul style="list-style-type: none"> - Date et heure des faits (le plus précis possible) - Nature de l'infraction : agression sexuelle, vol, autre - Agresseur connu / inconnu - Contexte : festif, entourage, professionnel 		
Interrogatoire concernant la victime	<ul style="list-style-type: none"> - Âge, sexe - Consommation d'alcool avant/après l'agression (volontaire ou non) - Usage habituel de stupéfiants - Traitement habituel ou prise occasionnelle de médicaments - Traitement pris avant ou après les prélèvements biologiques 		
Examen médical (signes cliniques, délai de survenue et durée)	<ul style="list-style-type: none"> - Date et heure de prise en charge hospitalière - Symptômes au moment des faits et durée : amnésie / somnolence / perte de connaissance - Comportement général : normal / ralenti / somnolent / agité / délirant - Etat psychique : normal / agressif / dépressif / anxieux / euphorique - Traces de violence physique : lésions traumatiques / gynécologiques / autres - Examen gynécologique / écouvillonnage de sperme - Rédaction d'un certificat médical descriptif 		
Prélèvements toxicologiques	<ul style="list-style-type: none"> - Date et heure des prélèvements - Identitovigilance - Récupérer si possible les échantillons contenant probablement la substance : boisson, nourriture, poudre... 		
MATRICE	SANG	URINE	CHEVEUX
Délais généraux par rapport aux faits supposés	Délai < 3 jours	Délai < 5 jours	Délai > 5 jours A t0 et à t+1 mois ^{1,2}

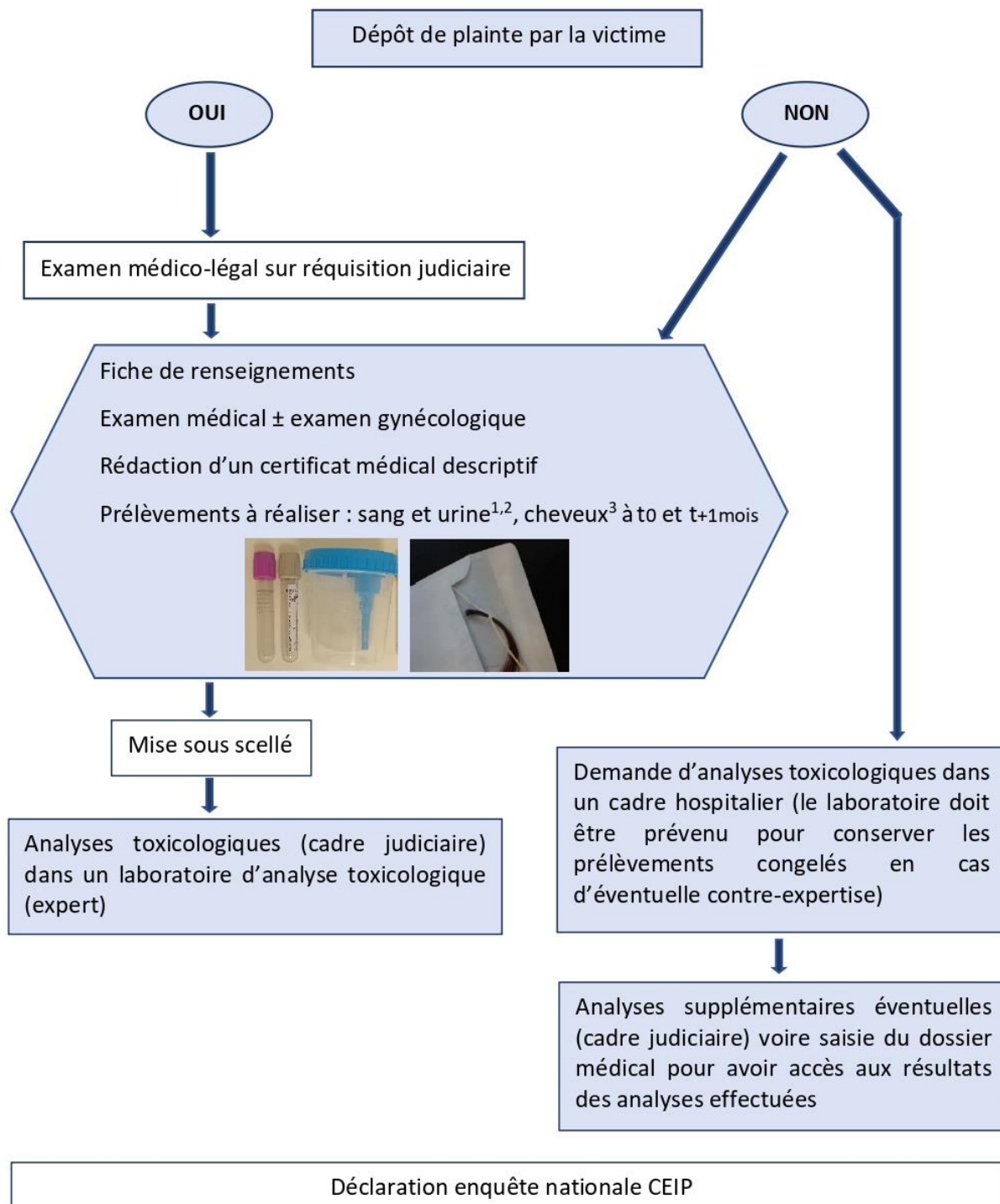
¹ Intérêt du prélèvement capillaire à t0 : obtenir des informations sur un traitement habituel/chronique, éviter les perdus de vue. Intérêt de renouveler le prélèvement capillaire 1 mois environ après les faits : confirmer la prise de substance au moment des faits, suivre les variations de concentrations de la substance détectée.

² En attendant, ne pas couper les cheveux, ni colorer ou décolorer.

Quantité	2 tubes EDTA de 10 mL de sang 2 tubes fluorures (éthanol, cocaïne, GHB)	2 flacons de 30 mL sur tube sec A l'abri de la lumière (aluminium)	4 mèches de cheveux (diamètre 2-5 mm) coupés au ras du cuir chevelu (vertex postérieur), orientés racine-pointe
Acheminement	Dans un laboratoire de toxicologie de référence pour <i>screening</i> par techniques chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse		
Conservation au laboratoire	Congélation (-20°C)	Congélation (-20°C), à l'obscurité	Enveloppe, température ambiante
Analyses toxicologiques	<ul style="list-style-type: none"> - A effectuer sans délai. Si scellé : une fois l'acceptation du devis - Conserver 1 exemplaire congelé à -20°C (sang, urine) et 1 mèche de cheveu dans une enveloppe pour une éventuelle contre-analyse - Segmentation des cheveux recommandée 		
Techniques analytiques	<ul style="list-style-type: none"> - GC-FID pour l'éthanol - LC-MS/MS pour toutes les substances non volatiles - GC-MS ou LC-MS pour le GHB... 		
Substances à rechercher³	<ul style="list-style-type: none"> - Benzodiazépines et apparentés - Antihistaminiques H1 - Opioïdes - Alcool - Stupéfiants : cocaïne, cannabis, GHB, amphétamines et dérivés - <i>Screening</i> large de médicaments : antiépileptiques, neuroleptiques, antidépresseurs 		
Durée de conservation des échantillons	<ul style="list-style-type: none"> - Jusqu'à l'extinction de toute procédure judiciaire ou recours possible, après accord de l'autorité requérante - En dehors de toute réquisition judiciaire : 1 an minimum 		

³ Celles répertoriées par l'ANSM.

Annexe 29 : Logigramme en cas de suspicion de SC



¹ En double exemplaire

² Sang et urine peu informatif si délai > 3 et 5 jours respectivement mais possibles informations sur les habitudes de consommation

³ Prélèvement de cheveux recommandé à t0 pour obtenir des informations sur un traitement habituel/chronique, éviter les perdus de vue et pour le cas particulier du GHB.

VII. Bibliographie

1. Dorandeu AH, Pagès CA, Sordino MC, Pépin G, Baccino E, Kintz P. A case in south-eastern France: a review of drug facilitated sexual assault in European and English-speaking countries. *J Clin Forensic Med.* juill 2006;13(5):253-61.
2. García MG, Pérez-Cárceles MD, Osuna E, Legaz I. Drug-facilitated sexual assault and other crimes: A systematic review by countries. *J Forensic Leg Med.* 1 avr 2021;79:102151.
3. Zhai D, Agrawalla BK, Eng PSF, Lee SC, Xu W, Chang YT. Development of a fluorescent sensor for an illicit date rape drug - GBL. *Chem Commun Camb Engl.* 14 juill 2013;49(55):6170-2.
4. Pépin G. [Analytical, toxicological and forensic aspects of drug-facilitated crimes: 10 years of experience]. *Ann Pharm Fr.* mars 2010;68(2):61-75.
5. Djeddar S, Arditti J. La soumission chimique. *J Eur Urgences.* 1 oct 2004;17(4):220-4.
6. the French Network of Centers for Evaluation and Information on Pharmacodependence, Djeddar S, Questel F, Burin E, Dally S. Chemical submission: results of 4-year French inquiry. *Int J Legal Med.* mai 2009;123(3):213-9.
7. Saint-Martin P, Bouyssy M, O'Byrne P. Analysis of 756 cases of sexual assault in Tours (France): medico-legal findings and judicial outcomes. *Med Sci Law.* oct 2007;47(4):315-24.
8. Tiemensma M, Davies B. Investigating drug-facilitated sexual assault at a dedicated forensic centre in Cape Town, South Africa. *Forensic Sci Int.* 1 juill 2018;288:115-22.
9. Hurley M, Parker H, Wells DL. The epidemiology of drug facilitated sexual assault. *J Clin Forensic Med.* mai 2006;13(4):181-5.
10. Wille SMR, Van Dijck K, Van Assche A, Di Fazio V, Ramiréz-Fernandéz M del M, Vanvooren V, et al. The Interest of a Systematic Toxicological Analysis Combined with Forensic Advice to Improve the Judicial Investigation and Final Judgment in Drug Facilitated Sexual Assault Cases. *Pharmaceuticals.* 4 mai 2021;14(5):432.
11. Thompson C. Review of 212 individuals attending a city centre genitourinary medicine clinic following acute sexual assault. *J Clin Forensic Med.* mai 2006;13(4):186-8.
12. Ullman SE, Brecklin LR. Alcohol and adult sexual assault in a national sample of women. *J Subst Abuse.* 2000;11(4):405-20.
13. Enquête ANSM 2019 Soumission Chimique [Internet]. [cité 16 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/19/plaquette-sc-n15-2019-vf.pdf>
14. Questel F, Sec I, Sicot R, Pourriat JL. Drug-facilitated crimes: prospective data collection in a forensic unit in Paris. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. août 2009;38(7-8):1049-55.
15. Du Mont J, Macdonald S, Rotbard N, Asllani E, Bainbridge D, Cohen MM. Factors associated with suspected drug-facilitated sexual assault. *CMAJ Can Med Assoc J.* 3 mars 2009;180(5):513-9.
16. McGregor MJ, Ericksen J, Ronald LA, Janssen PA, Van Vliet A, Schulzer M. Rising Incidence of Hospital-reported Drug-facilitated Sexual Assault in a Large Urban Community in Canada. *Can J Public Health Rev Can Santé Publique.* nov 2004;95(6):441-5.
17. Du Mont J, Macdonald S, Rotbard N, Bainbridge D, Asllani E, Smith N, et al. Drug-facilitated sexual assault in Ontario, Canada: toxicological and DNA findings. *J Forensic Leg Med.* août 2010;17(6):333-8.

18. Fiorentin TR, Logan BK. Toxicological findings in 1000 cases of suspected drug facilitated sexual assault in the United States. *J Forensic Leg Med.* févr 2019;61:56-64.
19. Fiorentin TR, Logan BK. Corrigendum to "Toxicological findings in 1000 cases of suspected drug facilitated sexual assault in the United States" [*J Forensic Leg Med* 61 (2019) 56–64]. *J Forensic Leg Med.* 1 avr 2020;71:101942.
20. Pelletti G, Garagnani M, Rossi F, Roffi R, Banchini A, Pelotti S. Safe drugs in drug facilitated crimes and acute intoxications in Northern Italy. *Forensic Sci Med Pathol.* déc 2018;14(4):442-9.
21. Poulsen H, McCarthy MJ, Baker J, Verma A, Moir HJ, Brodie T, et al. Toxicological Assessment of the Role of Alcohol and Drugs in Drug-Facilitated Sexual Assault Cases in New Zealand. *J Anal Toxicol.* 6 févr 2021;45(1):44-52.
22. Bosman IJ, Verschraagen M, Lusthof KJ. Toxicological findings in cases of sexual assault in the Netherlands. *J Forensic Sci.* nov 2011;56(6):1562-8.
23. Wang X, Johansen SS, Nielsen MKK, Linnet K. Hair analysis in toxicological investigation of drug-facilitated crimes in Denmark over a 8-year period. *Forensic Sci Int.* avr 2018;285:e1-12.
24. Kintz P, Villain M, Cirimele V. Chemical abuse in the elderly: evidence from hair analysis. *Ther Drug Monit.* avr 2008;30(2):207-11.
25. Majumder MMA, Basher A, Faiz MA, Kuch U, Pogoda W, Kauert GF, et al. Criminal poisoning of commuters in Bangladesh: Prospective and retrospective study. *Forensic Sci Int.* 25 août 2008;180(1):10-6.
26. Senol E, Kaya A, Kocak A, Aktas EO, Erbas K, Islam M. Watch out for nuts in your travels: an unusual case of drug-facilitated robbery. *J Travel Med.* déc 2009;16(6):431-2.
27. Ullman SE, O'Callaghan E, Lorenz K. Women's Experiences of Impairment and Incapacitation during Alcohol/Drug-Related Sexual Assaults: Toward a Survivor-Informed Approach to Measurement. *Arch Sex Behav.* oct 2019;48(7):2105-16.
28. Anilanmert B, Çavuş F, Narin I, Cengiz S, Sertler Ş, Özdemir AA, et al. Simultaneous analysis method for GHB, ketamine, norketamine, phenobarbital, thiopental, zolpidem, zopiclone and phenytoin in urine, using C18 poroshell column. *J Chromatogr B.* 1 juin 2016;1022:230-41.
29. Madea B, Mußhoff F. Knock-Out Drugs: Their Prevalence, Modes of Action, and Means of Detection. *Dtsch Ärztebl Int.* mai 2009;106(20):341-7.
30. Hall J, Goodall EA, Moore T. Alleged drug facilitated sexual assault (DFSA) in Northern Ireland from 1999 to 2005. A study of blood alcohol levels. *J Forensic Leg Med.* nov 2008;15(8):497-504.
31. Scott-Ham M, Burton FC. A study of blood and urine alcohol concentrations in cases of alleged drug-facilitated sexual assault in the United Kingdom over a 3-year period. *J Clin Forensic Med.* 1 avr 2006;13(3):107-11.
32. Gaulier JM, Fonteau F, Jouanel E, Lachâtre G. Les substances de la soumission chimique : aspects pharmacologiques et analytiques. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 sept 2004;62(5):529-38.
33. Enquête ANSM 2018 Soumission Chimique [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-sc-resultats-enquete-2018.pdf>
34. Quintela O, Sauvage FL, Charvier F, Gaulier JM, Lachâtre G, Marquet P. Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry for Detection of Low Concentrations of 21 Benzodiazepines, Metabolites, and Analogs in Urine: Method with Forensic Applications. *Clin Chem.* 1 juill 2006;52(7):1346-55.

35. Busardò FP, Jones AW. Interpreting γ -hydroxybutyrate concentrations for clinical and forensic purposes. *Clin Toxicol Phila Pa.* mars 2019;57(3):149-63.
36. Dinis-Oliveira RJ, Magalhães T. Forensic toxicology in drug-facilitated sexual assault. *Toxicol Mech Methods.* 1 sept 2013;23(7):471-8.
37. Joern WA, Joern AB. Detection of alprazolam (Xanax) and its metabolites in urine using dual capillary column, dual nitrogen detector gas chromatography. *J Anal Toxicol.* déc 1987;11(6):247-51.
38. ElSohly MA, Gul W, ElSohly KM, Avula B, Khan IA. LC-MS-(TOF) Analysis Method for Benzodiazepines in Urine Samples from Alleged Drug-Facilitated Sexual Assault Victims. *J Anal Toxicol.* 1 oct 2006;30(8):524-38.
39. Kintz P. Hair Analysis in Forensic Toxicology: An Updated Review with a Special Focus on Pitfalls. *Curr Pharm Des.* 2017;23(36):5480-6.
40. Shbair MKS, Lhermitte M. Drug-facilitated crimes: definitions, prevalence, difficulties and recommendations. A review. *Ann Pharm Fr.* mai 2010;68(3):136-47.
41. Pépin G, Cheze M, Duffort G, Vayssette F. De l'intérêt des cheveux et de la spectrométrie de masse tandem pour la soumission chimique : à propos de neuf cas. *Ann Toxicol Anal.* 2002;14(4):395-406.
42. Yan H, Xiang P, Shen M. Current status of hair analysis in forensic toxicology in China. *Forensic Sci Res.* 2021;6(3):240-9.
43. Xiang P, Shen M, Drummer OH. Review: Drug concentrations in hair and their relevance in drug facilitated crimes. *J Forensic Leg Med.* nov 2015;36:126-35.
44. Kintz P, Villain M, Dumestre-Toulet V, Ludes B. Drug-facilitated sexual assault and analytical toxicology: the role of LC-MS/MS A case involving zolpidem. *J Clin Forensic Med.* févr 2005;12(1):36-41.
45. Kintz P. Bioanalytical procedures for detection of chemical agents in hair in the case of drug-facilitated crimes. *Anal Bioanal Chem.* 5 juill 2007;388(7):1467-74.
46. Gaulier JM. Prélèvement de cheveux. :1.
47. Villain M, Cheze M, Dumestre V, Ludes B, Kintz P. Hair to Document Drug-Facilitated Crimes: Four Cases Involving Bromazepam. *J Anal Toxicol.* 1 sept 2004;28(6):516-9.
48. Carfora A, Campobasso CP, Cassandro P, Petrella R, Borriello R. Long-Term Detection in Hair of Zolpidem, Oxazepam and Flunitrazepam in a Case of Drug-Facilitated Sexual Assault. *J Anal Toxicol.* 12 nov 2020;bkaa174.
49. Jakobsson G, Kronstrand R. Segmental analysis of amphetamines in hair using a sensitive UHPLC-MS/MS method. *Drug Test Anal.* juin 2014;6 Suppl 1:22-9.
50. Kuwayama K, Nariai M, Miyaguchi H, Iwata YT, Kanamori T, Tsujikawa K, et al. Micro-segmental hair analysis for proving drug-facilitated crimes: Evidence that a victim ingested a sleeping aid, diphenhydramine, on a specific day. *Forensic Sci Int.* juill 2018;288:23-8.
51. Gautam L, Sharratt SD, Cole MD. Drug Facilitated Sexual Assault: Detection and Stability of Benzodiazepines in Spiked Drinks Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *PLoS ONE.* 19 févr 2014;9(2):e89031.
52. Kim SY, Kwon NH, Cheong JC, Kim JY. LC-MS/MS method for determining picogram-level of zolpidem and its main metabolites in hair using a zirconia-based sorbent. *Talanta.* 1 juin 2021;228:122041.
53. Irving RC, Dickson SJ. The detection of sedatives in hair and nail samples using tandem LC-MS-MS. *Forensic Sci Int.* 14 févr 2007;166(1):58-67.

54. Pragst F, Balikova MA. State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* août 2006;370(1-2):17-49.
55. Villain M, Chèze M, Tracqui A, Ludes B, Kintz P. Testing for zopiclone in hair application to drug-facilitated crimes. *Forensic Sci Int.* 29 oct 2004;145(2-3):117-21.
56. Chèze M, Muckensturm A, Hoizey G, Pépin G, Deveaux M. A tendency for re-offending in drug-facilitated crime. *Forensic Sci Int.* 20 mars 2010;196(1-3):14-7.
57. Chèze M, Villain M, Pépin G. Determination of bromazepam, clonazepam and metabolites after a single intake in urine and hair by LC-MS/MS: Application to forensic cases of drug facilitated crimes. *Forensic Sci Int.* 29 oct 2004;145(2):123-30.
58. Concheiro M, Villain M, Bouchet S, Ludes B, López-Rivadulla M, Kintz P. Windows of detection of tetrazepam in urine, oral fluid, beard, and hair, with a special focus on drug-facilitated crimes. *Ther Drug Monit.* oct 2005;27(5):565-70.
59. Kuwayama K, Miyaguchi H, Iwata YT, Kanamori T, Tsujikawa K, Yamamuro T, et al. Time-course measurements of drug concentrations in hair and toenails after single administrations of pharmaceutical products. *Drug Test Anal.* avr 2017;9(4):571-7.
60. Sáiz J, Ortega-Ojeda F, López-Melero L, Montalvo G, García-Ruiz C. Electrophoretic fingerprinting of benzodiazepine tablets in spike drinks. *Electrophoresis.* nov 2014;35(21-22):3250-7.
61. Piergiovanni M, Cappiello A, Famiglini G, Termopoli V, Palma P. Determination of benzodiazepines in beverages using green extraction methods and capillary HPLC-UV detection. *J Pharm Biomed Anal.* 30 mai 2018;154:492-500.
62. Famiglini G, Termopoli V, Palma P, Cappiello A. Liquid chromatography-electron ionization tandem mass spectrometry with the Direct-El interface in the fast determination of diazepam and flunitrazepam in alcoholic beverages. *Electrophoresis.* avr 2016;37(7-8):1048-54.
63. Øiestad EL, Karinen R, Christophersen AS, Vindenes V, Bachs L. Analyses of beverage remains in drug rape cases revealing drug residues--the possibility of contamination from drug concentrated oral fluid or oral cavity contained tablets. *J Forensic Sci.* janv 2014;59(1):208-10.
64. Beynon CM, Sumnall HR, McVeigh J, Cole JC, Bellis MA. The ability of two commercially available quick test kits to detect drug-facilitated sexual assault drugs in beverages. *Addict Abingdon Engl.* oct 2006;101(10):1413-20.
65. Ribeiro DSM, Prior JAV, Santos JLM, Lima JLFC. Automated determination of diazepam in spiked alcoholic beverages associated with drug-facilitated crimes. *Anal Chim Acta.* 23 mai 2010;668(1):67-73.
66. Magrini L, Cappiello A, Famiglini G, Palma P. Microextraction by packed sorbent (MEPS)-UHPLC-UV: A simple and efficient method for the determination of five benzodiazepines in an alcoholic beverage. *J Pharm Biomed Anal.* 5 juin 2016;125:48-53.
67. de Paula C, Jurisch M, Piccin E, Augusti R. Recognizing drug-facilitated crimes: Detection and quantification of benzodiazepines in beverages using fast liquid-liquid extraction with low temperature partitioning and paper spray mass spectrometry. *Drug Test Anal.* sept 2018;10(9):1348-57.
68. Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine Drug Screening: Practical Guide for Clinicians. *Mayo Clin Proc.* 1 janv 2008;83(1):66-76.
69. Lelièvre B, Beaune G, Bretaudeau M, Boels D, Lagarce L, Abbara C, et al. Analyses toxicologiques réalisées en urgence: Focus sur les indications et les méthodes analytiques utilisées dans un laboratoire hospitalier. *Rev Francoph Lab.* 1 sept 2015;2015(475):39-44.

70. Feliu C, Fouley A, Millart H, Gozalo C, Marty H, Djerada Z. Clinical and analytical toxicology of opiate, cocaine and amphetamine. *Ann Biol Clin (Paris)*. janv 2015;73(1):54-69.
71. Drugcheck : Tests immunochromatographiques rapides pour la détection simultanée ou individuelle d'un panel de toxiques et de leurs principaux métabolites dans les urines ou la salive [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.biosynex.com/flyers/pro/biologie/drugcheck.pdf>
72. Principe de la fragmentation des composés par un spectromètre de masse (MS) en tandem [Internet]. ResearchGate. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Principe-de-la-fragmentation-des-composes-par-un-spectrometre-de-masse-MS-en-tandem_fig5_291147739
73. Tonon MA, Bonato PS. Methods for the analysis of nonbenzodiazepine hypnotic drugs in biological matrices. *Bioanalysis*. févr 2012;4(3):291-304.
74. Ishida T, Kudo K, Hayashida M, Ikeda N. Rapid and quantitative screening method for 43 benzodiazepines and their metabolites, zolpidem and zopiclone in human plasma by liquid chromatography/mass spectrometry with a small particle column. *J Chromatogr B*. 1 sept 2009;877(25):2652-7.
75. De Boeck M, Missotten S, Dehaen W, Tytgat J, Cuypers E. Development and validation of a fast ionic liquid-based dispersive liquid-liquid microextraction procedure combined with LC-MS/MS analysis for the quantification of benzodiazepines and benzodiazepine-like hypnotics in whole blood. *Forensic Sci Int*. 1 mai 2017;274:44-54.
76. Nordgren HK, Bodin K, Beck O. Chromatographic screening for zopiclone and metabolites in urine using liquid chromatography and liquid chromatography-mass spectrometry techniques. *Ther Drug Monit*. juin 2002;24(3):410-6.
77. Persona K, Madej K, Knihnicki P, Piekoszewski W. Analytical methodologies for the determination of benzodiazepines in biological samples. *J Pharm Biomed Anal*. 10 sept 2015;113:239-64.
78. Deveaux M, Chèze M, Pépin G. The Role of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) to Test Blood and Urine Samples for the Toxicological Investigation of Drug-Facilitated Crimes. *Ther Drug Monit*. avr 2008;30(2):225-8.
79. Umezawa H, Lee XP, Arima Y, Hasegawa C, Marumo A, Kumazawa T, et al. Determination of diazepam and its metabolites in human urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry using a hydrophilic polymer column. *Rapid Commun Mass Spectrom RCM*. août 2008;22(15):2333-41.
80. COFRAC SH-GTA-04 [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://tools.cofrac.fr/documentation/SH-GTA-04>
81. LeBeau MA. Guidance for improved detection of drugs used to facilitate crimes. *Ther Drug Monit*. avr 2008;30(2):229-33.
82. Recommended Minimum Performance Limits for Common DFC Drugs and Metabolites in Urine Samples [Internet]. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: https://soft-tox.org/files/MinPerfLimits_DFC2017.pdf
83. Society of Hair Testing guidelines for drug testing in hair - Statement 2011 [Internet]. [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.soft.org/statements?view=article&id=85&catid=9>
84. joannes cyril. Circulaire DHOS/O 2/DGS n° 2002-626 du 24 décembre 2002 [Internet]. *Infirmiers.com*. 2009 [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.infirmiers.com/profession-infirmiere/legislation/circulaire-dhoso-2dgs-nd-2002-626-du-24-decembre-2002.html>
85. CEIP ANSM [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/236939bfc2a1347266b3ea55981c4193.pdf

86. DFSA Fact Sheet [Internet]. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: https://soft-tox.org/files/DFSA_Fact_Sheet.pdf
87. UNODC Guidelines for the forensic analysis of drugs facilitating sexual assault and other criminal acts. :58.
88. SFTA Protocole Souchi [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: https://www.sfta.org/img/uploads/2015/07/protocole_souchi_11_03.pdf
89. Bosman IJ, Luthof KJ. Forensic cases involving the use of GHB in The Netherlands. *Forensic Sci Int.* 23 avr 2003;133(1):17-21.
90. Kintz P, Cirimele V, Jamey C, Ludes B. Testing for GHB in hair by GC/MS/MS after a single exposure. Application to document sexual assault. *J Forensic Sci.* janv 2003;48(1):195-200.
91. Kintz P, Villain M, Ludes B. Testing for the undetectable in drug-facilitated sexual assault using hair analyzed by tandem mass spectrometry as evidence. *Ther Drug Monit.* avr 2004;26(2):211-4.
92. Frison G, Favretto D, Tedeschi L, Ferrara SD. Detection of thiopental and pentobarbital in head and pubic hair in a case of drug-facilitated sexual assault. *Forensic Sci Int.* 23 avr 2003;133(1-2):171-4.
93. Wille SMR, Di Fazio V, Samyn N. Drug-facilitated sexual crime by use of ketamine and diazepam by a gynaecologist. *Drug Test Anal.* oct 2013;5(9-10):730-5.
94. Jang S, Son SU, Kang B, Kim J, Lim J, Seo S, et al. Electrospun Nanofibrous Membrane-Based Colorimetric Device for Rapid and Simple Screening of Amphetamine-Type Stimulants in Drinks. *Anal Chem.* 1 mars 2022;94(8):3535-42.
95. Montgomery MA. The Use of Benzodiazepines to Facilitate Sexual Assault. *Forensic Sci Rev.* janv 2010;22(1):33-40.
96. Skov K, Johansen SS, Linnet K, Nielsen MKK. A review on the forensic toxicology of global drug-facilitated sexual assaults. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* janv 2022;26(1):183-97.
97. Marc B. Current clinical aspects of drug-facilitated sexual assaults in sexually abused victims examined in a forensic emergency unit. *Ther Drug Monit.* avr 2008;30(2):218-24.
98. Pan M, Wang X, Zhao Y, Liu W, Xiang P. A retrospective analysis of data from forensic toxicology at the Academy of Forensic Science in 2017. *Forensic Sci Int.* mai 2019;298:39-47.
99. Scott-Ham M, Burton FC. Toxicological findings in cases of alleged drug-facilitated sexual assault in the United Kingdom over a 3-year period. *J Clin Forensic Med.* 1 août 2005;12(4):175-86.
100. ROHYPNOL 1 mg comprimé pelliculé sécable (flunitrazépam), arrêt de commercialisation programmé [Internet]. VIDAL. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/13068-rohypnol-1-mg-comprime-pellicule-secable-flunitrazepam-arret-de-commercialisation-programme.html>
101. Shbair MKS, Eljabour S, Lhermitte M. Drugs involved in drug-facilitated crimes: part I: alcohol, sedative-hypnotic drugs, gamma-hydroxybutyrate and ketamine. A review. *Ann Pharm Fr.* sept 2010;68(5):275-85.
102. Sofalvi S, Lavins ES, Kaspar CK, Michel HM, Mitchell-Mata CL, Huestis MA, et al. Development and Validation of an LC–MS–MS Method for the Detection of 40 Benzodiazepines and Three Z-Drugs in Blood and Urine by Solid-Phase Extraction. *J Anal Toxicol.* 12 oct 2020;44(7):708-17.
103. Vincenti M, Cavanna D, Gerace E, Pirro V, Petrarulo M, Di Corcia D, et al. Fast screening of 88 pharmaceutical drugs and metabolites in whole blood by ultrahigh-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* janv 2013;405(2-3):863-79.

104. Montenarh D, Hopf M, Maurer HH, Schmidt P, Ewald AH. Detection and quantification of benzodiazepines and Z-drugs in human whole blood, plasma, and serum samples as part of a comprehensive multi-analyte LC-MS/MS approach. *Anal Bioanal Chem.* janv 2014;406(3):803-18.
105. Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoltdt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care Lond Engl.* 26 juill 2012;16(4):R136.
106. Sauve EN, Langødegård M, Ekeberg D, Øiestad AML. Determination of benzodiazepines in ante-mortem and post-mortem whole blood by solid-supported liquid-liquid extraction and UPLC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 1 févr 2012;883-884:177-88.
107. Greenblatt DJ, Wright CE. Clinical Pharmacokinetics of Alprazolam: Therapeutic Implications. *Clin Pharmacokinet.* juin 1993;24(6):453-71.
108. Ciraulo DA, Barnhill JG, Boxenbaum HG, Greenblatt DJ, Smith RB. Pharmacokinetics and Clinical Effects of Alprazolam Following Single and Multiple Oral Doses in Patients With Panic Disorder. *J Clin Pharmacol.* avr 1986;26(4):292-8.
109. Kintz P. *Toxicological Aspects of Drug-Facilitated Crimes.* Elsevier; 2014. 307 p.
110. Schmith VD, Cox SR, Zemaitis MA, Kroboth PD. New high-performance liquid chromatographic method for the determination of alprazolam and its metabolites in serum: instability of 4-hydroxyalprazolam. *J Chromatogr.* 17 juill 1991;568(1):253-60.
111. Temte V, Kjeldstadli K, Bruun LD, Birdal M, Bachs L, Karinen R, et al. An Experimental Study of Diazepam and Alprazolam Kinetics in Urine and Oral Fluid Following Single Oral Doses. *J Anal Toxicol.* 1 mars 2019;43(2):104-11.
112. Ellinwood EH, Heatherly DG, Nikaido AM, Bjornsson TD, Kilts C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of lorazepam, alprazolam and diazepam. *Psychopharmacology (Berl).* 1985;86(4):392-9.
113. Hagemann CT, Helland A, Spigset O, Espnes KA, Ormstad K, Schei B. Ethanol and drug findings in women consulting a Sexual Assault Center--associations with clinical characteristics and suspicions of drug-facilitated sexual assault. *J Forensic Leg Med.* août 2013;20(6):777-84.
114. Kintz P, Villain M, Chèze M, Pépin G. Identification of alprazolam in hair in two cases of drug-facilitated incidents. *Forensic Sci Int.* 29 oct 2005;153(2-3):222-6.
115. Kim J, In S, Choi H, Lee S. Illegal use of benzodiazepines and/or zolpidem proved by hair analysis. *J Forensic Sci.* mars 2013;58(2):548-51.
116. Song A. Determination of 13 Organic Toxicants in Human Blood by Liquid-Liquid Extraction Coupling High-Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *Anal Sci Int J Jpn Soc Anal Chem.* 2016;32(6):645-52.
117. Sasaki K, Shima N, Kamata T, Ishikawa A, Nitta A, Wada M, et al. Incorporation of five common hypnotics into hair after a single dose and application to a forensic case of drug facilitated crimes. *Forensic Sci Int.* août 2021;325:110881.
118. Lerner FE, Schere D, Batafarano N, Casas F, Glancspigel R. Comparative bioavailability of two oral formulations of bromazepam in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung.* 2001;51(12):955-8.
119. Laurito TL, Mendes GD, Santagada V, Caliendo G, de Moraes MEA, De Nucci G. Bromazepam determination in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry: a highly sensitive and specific tool for bioequivalence studies. *J Mass Spectrom JMS.* févr 2004;39(2):168-76.

120. Cheze M, Deveaux M, Lenoan A, Pépin G. Clonazepam, bromazepam et Zolpidem dans les cheveux de victimes de soumission chimique : analyse quantitative par LC-MS/MS et relation dose-concentration. *Ann Toxicol Anal.* 2005;17(4):269-73.
121. Kaplan SA, Jack ML, Weinfeld RE, Glover W, Weissman L, Cotler S. Biopharmaceutical and clinical pharmacokinetic profile of bromazepam. *J Pharmacokinet Biopharm.* févr 1976;4(1):1-16.
122. Laloup M, Ramirez Fernandez M del M, De Boeck G, Wood M, Maes V, Samyn N. Validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of 26 benzodiazepines and metabolites, zolpidem and zopiclone, in blood, urine, and hair. *J Anal Toxicol.* oct 2005;29(7):616-26.
123. Rey-Salmon C, Pépin G. Soumission chimique et agression sexuelle chez l'enfant: à propos d'une observation. *Arch Pédiatrie.* 1 nov 2007;14(11):1318-20.
124. Gaillard Y, Breuil R, Doche C, Romeuf L, Lemeur C, Prevosto JM, et al. Detection of amitriptyline, nortriptyline and bromazepam in liver, CSF and hair in the homicidal poisoning of a one-month-old girl autopsied 8 months after death. *Forensic Sci Int.* 15 avr 2011;207(1-3):e16-18.
125. Costa YR de S, Lavorato SN, Baldin JJCM de C. Violence against women and drug-facilitated sexual assault (DFSA): A review of the main drugs. *J Forensic Leg Med.* 1 août 2020;74:102020.
126. Negrusz A, Gaensslen RE. Analytical developments in toxicological investigation of drug-facilitated sexual assault. *Anal Bioanal Chem.* 1 août 2003;376(8):1192-7.
127. Salomone A, Gerace E, Di Corcia D, Martra G, Petrarulo M, Vincenti M. Hair analysis of drugs involved in drug-facilitated sexual assault and detection of zolpidem in a suspected case. *Int J Legal Med.* mai 2012;126(3):451-9.
128. Salomone A, Gerace E, Brizio P, Gennaro MC, Vincenti M. A fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for determining benzodiazepines and analogues in urine. Validation and application to real cases of forensic interest. *J Pharm Biomed Anal.* 1 nov 2011;56(3):582-91.
129. Wretling M, Pilbrant A, Sundwall A, Vessman J. Disposition of three benzodiazepines after single oral administration in man. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* janv 1977;40 Suppl 1(1):28-39.
130. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Friedman H, Locniskar A, Shader RI. A large-sample study of diazepam pharmacokinetics. *Ther Drug Monit.* nov 1989;11(6):652-7.
131. Kaplan SA, Jack ML, Alexander K, Weinfeld RE. Pharmacokinetic profile of diazepam in man following single intravenous and oral and chronic oral administrations. *J Pharm Sci.* nov 1973;62(11):1789-96.
132. Laloup M, Ramirez Fernandez M del M, Wood M, Maes V, De Boeck G, Vanbeckevoort Y, et al. Detection of diazepam in urine, hair and preserved oral fluid samples with LC-MS-MS after single and repeated administration of Myolastan® and Valium®. *Anal Bioanal Chem.* août 2007;388(7):1545-56.
133. Wang X, Johansen SS, Zhang Y, Jia J, Rao Y, Jiang F, et al. Deposition of diazepam and its metabolites in hair following a single dose of diazepam. *Int J Legal Med.* janv 2017;131(1):131-41.
134. Yeates RA, Laufen H, Räder K, Leitold M. Preliminary study of the pharmacokinetics of desmethyl-diazepam administered as drops or tablets. *Arzneimittelforschung.* 1986;36(1):138-40.
135. Kintz P, Villain M, Tracqui A, Cirimele V, Ludes B. Buprenorphine in Drug-Facilitated Sexual Abuse: A Fatal Case Involving a 14-Year-Old Boy. *J Anal Toxicol.* 1 oct 2003;27(7):527-9.
136. Alván G, Odar-Cederlöf I. The pharmacokinetic profile of oxazepam. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1978;(274):47-55.

137. Alván G, Siwers B, Vessman J. Pharmacokinetics of oxazepam in healthy volunteers. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. janv 1977;40 Suppl 1(1):40-51.
138. Greenblatt DJ. Clinical pharmacokinetics of oxazepam and lorazepam. *Clin Pharmacokinet*. avr 1981;6(2):89-105.
139. Bruun LD, Kjeldstadli K, Temte V, Birdal M, Bachs L, Langødegård M, et al. Detection Time of Oxazepam and Zopiclone in Urine and Oral Fluid after Experimental Oral Dosing. *J Anal Toxicol*. 1 juin 2019;43(5):369-77.
140. Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, Shader RI. Oxazepam kinetics: effects of age and sex. *J Pharmacol Exp Ther*. oct 1980;215(1):86-91.
141. Strano Rossi S, Anzillotti L, Castrignanò E, Frison G, Zancanaro F, Chiarotti M. UHPLC-MS/MS and UHPLC-HRMS identification of zolpidem and zopiclone main urinary metabolites and method development for their toxicological determination. *Drug Test Anal*. mars 2014;6(3):226-33.
142. Lewis JH, Vine JH. A Simple and Rapid Method for the Identification of Zolpidem Carboxylic Acid in Urine. *J Anal Toxicol*. 1 mai 2007;31(4):195-9.
143. Maravelias C, Stefanidou M, Dona A, Athanaselis S, Spiliopoulou C. Drug-facilitated sexual assault provoked by the victim's religious beliefs: a case report. *Am J Forensic Med Pathol*. déc 2009;30(4):384-5.
144. Kintz P, Cirimele V, Villain M, Tracqui A, Ludes B. Soumission chimique : approches pratiques en toxicologie médico-légale. *Ann Toxicol Anal*. 2002;14(4):361-4.
145. JORF n°0008 du 10 janvier 2017 - Légifrance [Internet]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/jo/2017/01/10/0008>
146. Heide G, Hjelmeland K, Brochmann GW, Karinen R, Høiseth G. The Appearance, Taste, and Concentrations of Zolpidem Dissolved in Still Water and Carbonated Beverages. *J Forensic Sci*. mai 2018;63(3):911-4.
147. Shi Y, Xiang P, Shen B, Shen M. A rapid and accurate UPLC/MS/MS method for the simultaneous determination of zolpidem and its main metabolites in biological fluids and its application in a forensic context. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 12 déc 2012;911:140-6.
148. Yamaguchi K, Ohno Y, Kanawaku Y. Simultaneous Analysis of Zolpidem, Four Hydroxyzolpidems, and Two Zolpidem Carboxylic Acids in Postmortem Urine Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *J Anal Toxicol*. 9 févr 2022;bkac009.
149. Weinling E, McDougall S, Andre F, Bianchetti G, Dubruc C. Pharmacokinetic profile of a new modified release formulation of zolpidem designed to improve sleep maintenance. *Fundam Clin Pharmacol*. août 2006;20(4):397-403.
150. Ascalone V, Flaminio L, Guinebault P, Thénot JP, Morselli PL. Determination of zolpidem, a new sleep-inducing agent, and its metabolites in biological fluids: pharmacokinetics, drug metabolism and overdosing investigations in humans. *J Chromatogr*. 23 oct 1992;581(2):237-50.
151. Villain M, Chèze M, Tracqui A, Ludes B, Kintz P. Windows of detection of zolpidem in urine and hair: application to two drug facilitated sexual assaults. *Forensic Sci Int*. 16 juill 2004;143(2):157-61.
152. Cui X, Xiang P, Zhang J, Shi Y, Shen B, Shen M. Segmental hair analysis after a single dose of zolpidem: comparison with a previous study. *J Anal Toxicol*. août 2013;37(6):369-75.
153. Fernandez C, Martin C, Gimenez F, Farinotti R. Clinical pharmacokinetics of zopiclone. *Clin Pharmacokinet*. déc 1995;29(6):431-41.

154. Hansen SL, Johansen SS, Nielsen MKK, Nilsson G, Kronstrand R. Distribution of zopiclone and main metabolites in hair following a single dose. *Forensic Sci Int.* janv 2020;306:110074.
155. Marc-Aurele J, Caille G, Bourgoin J. Comparison of zopiclone pharmacokinetics in patients with impaired renal function and normal subjects. Effect of hemodialysis. *Sleep.* 1987;10 Suppl 1:22-6.
156. Gaillot J, Heusse D, Houghton GW, Marc Aurele J, Dreyfus JF. Pharmacokinetics and metabolism of zopiclone. *Pharmacology.* 1983;27 Suppl 2:76-91.
157. Fernandez C, Maradeix V, Gimenez F, Thuillier A, Farinotti R. Pharmacokinetics of zopiclone and its enantiomers in Caucasian young healthy volunteers. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* déc 1993;21(6):1125-8.
158. Köppel C, Tenczer J, Ibe K. Poisoning with over-the-counter doxylamine preparations: an evaluation of 109 cases. *Hum Toxicol.* sept 1987;6(5):355-9.
159. Shbair MKS, Eljabour S, Bassyoni I, Lhermitte M. Drugs involved in drug-facilitated crimes: part II: Drugs of abuse, prescription and over-the-counter medications. A review. *Ann Pharm Fr.* nov 2010;68(6):319-31.
160. Kintz P. Hair analysis for doxylamine. *Forensic Toxicol.* 1 juill 2012;30(2):173-8.
161. Videla S, Cebrecos J, Lahjou M, Wagner F, Guibord P, Xu Z, et al. Pharmacokinetic dose proportionality between two strengths (12.5 mg and 25 mg) of doxylamine hydrogen succinate film-coated tablets in fasting state: a single-dose, randomized, two-period crossover study in healthy volunteers. *Drugs RD.* juin 2013;13(2):129-35.
162. Friedman H, Greenblatt DJ. The pharmacokinetics of doxylamine: use of automated gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. *J Clin Pharmacol.* sept 1985;25(6):448-51.
163. Kohlhof KJ, Stump D, Zizzamia JA. Analysis of doxylamine in plasma by high-performance liquid chromatography. *J Pharm Sci.* août 1983;72(8):961-2.
164. Remane D, Wetzel D, Peters FT. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) procedure for screening of urine specimens for 100 analytes relevant in drug-facilitated crime (DFC). *Anal Bioanal Chem.* juill 2014;406(18):4411-24.
165. Larabi IA, Martin M, Etting I, Penot P, Fabresse N, Alvarez JC. Drug-facilitated sexual assault (DFSA) involving 4-methylethcathinone (4-MEC), 3,4-Methylenedioxypyrovalerone (MDPV), and doxylamine highlighted by hair analysis. *Drug Test Anal.* 2018;10(8):1280-4.
166. XIV Congrès Annuel de la Société Française de Toxicologie Analytique Le Touquet, 7-9 juin 2006. *Ann Toxicol Anal.* 2006;18(3):153-95.
167. Thieme D, Baumer C, Sachs H, Teske J. Screening and long-term retrospection for psychoactive drugs in presumptive drug-facilitated crimes using segmented single hairs. *Drug Test Anal.* oct 2013;5(9-10):736-40.
168. Kintz P, Evans J, Villain M, Salquebre G, Cirimele V. Hair analysis for diphenhydramine after surreptitious administration to a child. *Forensic Sci Int.* 20 déc 2007;173(2):171-4.
169. Pragst F, Herre S, Bakdash A. Poisonings with diphenhydramine - a survey of 68 clinical and 55 death cases. *Forensic Sci Int.* 12 sept 2006;161(2-3):189-97.
170. Abdelaziz MM, Khair OA, Devalia JL. The potential of active metabolites of antihistamines in the management of allergic disease. *Allergy.* 2000;55(5):425-34.
171. Baldacci A, Prost F, Thormann W. Identification of diphenhydramine metabolites in human urine by capillary electrophoresis-ion trap-mass spectrometry. *Electrophoresis.* juin 2004;25(10-11):1607-14.

172. Rosting C, Pedersen-Bjergaard S, Hansen SH, Janfelt C. High-throughput analysis of drugs in biological fluids by desorption electrospray ionization mass spectrometry coupled with thin liquid membrane extraction. *The Analyst*. 21 oct 2013;138(20):5965-72.
173. Glazko AJ, Dill WA, Young RM, Smith TC, Ogilvie RI. Metabolic disposition of diphenhydramine. *Clin Pharmacol Ther*. déc 1974;16(6):1066-76.
174. Fouda HG, Hobbs DC, Stambaugh JE. Sensitive assay for determination of hydroxyzine in plasma and its human pharmacokinetics. *J Pharm Sci*. nov 1979;68(11):1456-8.
175. Beltagi AM, Abdallah OM, Ghoneim MM. Development of a voltammetric procedure for assay of the antihistamine drug hydroxyzine at a glassy carbon electrode: Quantification and pharmacokinetic studies. *Talanta*. 15 janv 2008;74(4):851-9.
176. Simons FE, Simons KJ, Frith EM. The pharmacokinetics and antihistaminic of the H1 receptor antagonist hydroxyzine. *J Allergy Clin Immunol*. janv 1984;73(1 Pt 1):69-75.
177. Lefebvre RA, Rosseel MT, Bernheim J. Single dose pharmacokinetics of cetirizine in young and elderly volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1988;8(6):463-70.
178. Molimard M, Diquet B, Benedetti MS. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. *Fundam Clin Pharmacol*. août 2004;18(4):399-411.
179. Devillier P, Roche N, Faisy C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine : a comparative review. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(4):217-30.
180. Gupta S, Banfield C, Affrime M, Marco A, Cayen M, Herron J, et al. Desloratadine demonstrates dose proportionality in healthy adults after single doses. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41 Suppl 1:1-6.
181. Kintz P, Villain M, Cirimele V. Determination of trimeprazine-facilitated sedation in children by hair analysis. *J Anal Toxicol*. août 2006;30(6):400-2.
182. Sponheim S, Aune H, Gulliksen M, Mørland J. Pharmacokinetics of trimeprazine in children. *Pharmacol Toxicol*. sept 1990;67(3):243-5.
183. Hu OY, Gfeller E, Perrin JH, Curry SH. Relative bioavailability of trimeprazine tablets investigated in man using HPLC with electrochemical detection. *J Pharm Pharmacol*. mars 1986;38(3):172-6.
184. Deeb S, McKeown DA, Torrance HJ, Wylie FM, Logan BK, Scott KS. Simultaneous analysis of 22 antiepileptic drugs in postmortem blood, serum and plasma using LC-MS-MS with a focus on their role in forensic cases. *J Anal Toxicol*. oct 2014;38(8):485-94.
185. Eastwood JA, Davison E. Pregabalin concentrations in post-mortem blood-A two year study. *Forensic Sci Int*. sept 2016;266:197-201.
186. De La Vega H, Fox K, Pardi J, Santiago-Tirado W, Cooper G. Validation of a High-throughput Screening and Quantification Method for the Determination of Gabapentinoids in Blood Using a Combination of LC-TOF-MS and LC-MS-MS. *J Anal Toxicol*. 17 oct 2019;43(9):696-702.
187. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia*. janv 2004;45(1):20-7.
188. Shin KH, Jeon JY, Jang K, Kim TE, Kim MG. Dose-proportional pharmacokinetic properties of GLA5PR GLARS-NF1 controlled-release pregabalin in healthy Korean volunteers: a randomized, open, single-dose, parallel study. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:3449-57.

189. Pauly C, Yegles M, Schneider S. Pregabalin determination in hair by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* déc 2013;37(9):676-9.
190. Kintz P, Ameline A, Raul JS. Assessment of Pregabalin Use by Hair Testing. *Subst Use Misuse.* 15 oct 2018;53(12):2093-8.
191. Schulze-Bonhage A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of pregabalin and its role in the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* janv 2013;9(1):105-15.
192. Sun X, Wang L, Yang F, Ren J, Jiang P, Liu H, et al. Correlation of hair risperidone concentration and serum level among patients with schizophrenia. *Gen Psychiatry.* 2019;32(1):e100042.
193. Alarcán H, Schnell D, Rouleau S, Chachia A, Saint-Marcoux F, Mathieu O, et al. [Therapeutic drug monitoring of cyamemazine: How to interpret a concentration? A review of literature]. *Thérapie.* 4 févr 2022;S0040-5957(22)00029-4.
194. Verstraete AG. Detection Times of Drugs of Abuse in Blood, Urine, and Oral Fluid: *Ther Drug Monit.* avr 2004;26(2):200-5.
195. Bertol E, Di Milia MG, Fioravanti A, Mari F, Palumbo D, Pascali JP, et al. Proactive drugs in DFSA cases: Toxicological findings in an eight-years study. *Forensic Sci Int.* oct 2018;291:207-15.
196. Dawes JM, Cooke EM, Hannam JA, Brand KA, Winton P, Jimenez-Mendez R, et al. Oral morphine dosing predictions based on single dose in healthy children undergoing surgery. *Paediatr Anaesth.* janv 2017;27(1):28-36.
197. Rossi R, Lancia M, Gambelunghe C, Oliva A, Fucci N. Identification of GHB and morphine in hair in a case of drug-facilitated sexual assault. *Forensic Sci Int.* 15 avr 2009;186(1-3):e9-11.
198. Madry MM, Poetzsch SN, Steuer AE, Kraemer T, Baumgartner MR. Significance of Metabolite Ratios in the Interpretation of Segmental Hair Testing Results-Differentiation of Single from Chronic Morphine Use in a Case Series. *Metabolites.* 22 août 2021;11(8):557.
199. Havig SM, Wiik E, Karinen R, Brochmann GW, Vevelstad M. Codeine-spiked beer in a date rape case? *Int J Legal Med.* nov 2016;130(6):1513-8.
200. Wilkins D, Rollins DE, Seaman J, Haughey H, Krueger G, Foltz R. Quantitative determination of codeine and its major metabolites in human hair by gas chromatography-positive ion chemical ionization mass spectrometry: a clinical application. *J Anal Toxicol.* sept 1995;19(5):269-74.
201. Lafolie P, Beck O, Lin Z, Albertioni F, Boréus L. Urine and plasma pharmacokinetics of codeine in healthy volunteers: implications for drugs-of-abuse testing. *J Anal Toxicol.* déc 1996;20(7):541-6.
202. Shah JC, Mason WD. Plasma codeine and morphine concentrations after a single oral dose of codeine phosphate. *J Clin Pharmacol.* août 1990;30(8):764-6.
203. Quiding H, Anderson P, Bondesson U, Boréus LO, Hynning PA. Plasma concentrations of codeine and its metabolite, morphine, after single and repeated oral administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;30(6):673-7.
204. Rollins DE, Wilkins DG, Krueger GG. Codeine disposition in human hair after single and multiple doses. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;50(5):391-7.
205. Kronstrand R, Förstberg-Peterson S, Kågedal B, Ahlner J, Larson G. Codeine concentration in hair after oral administration is dependent on melanin content. *Clin Chem.* sept 1999;45(9):1485-94.
206. Kuhlman JJ, Lalani S, Magluilo J, Levine B, Darwin WD. Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and buccal buprenorphine. *J Anal Toxicol.* oct 1996;20(6):369-78.

207. Bullingham RE, McQuay HJ, Porter EJ, Allen MC, Moore RA. Sublingual buprenorphine used post-operatively: ten hour plasma drug concentration analysis. *Br J Clin Pharmacol.* mai 1982;13(5):665-73.
208. Donroe JH, Holt SR, O'Connor PG, Sukumar N, Tetrault JM. Interpreting quantitative urine buprenorphine and norbuprenorphine levels in office-based clinical practice. *Drug Alcohol Depend.* 1 nov 2017;180:46-51.
209. Kronstrand R, Nyström I, Andersson M, Gunnarsson L, Hägg S, Josefsson M, et al. Urinary detection times and metabolite/parent compound ratios after a single dose of buprenorphine. *J Anal Toxicol.* oct 2008;32(8):586-93.
210. Ardakani YH, Rouini MR. Improved liquid chromatographic method for the simultaneous determination of tramadol and its three main metabolites in human plasma, urine and saliva. *J Pharm Biomed Anal.* 3 sept 2007;44(5):1168-73.
211. Bastami S, Haage P, Kronstrand R, Kugelberg FC, Zackrisson AL, Uppugunduri S. Pharmacogenetic aspects of tramadol pharmacokinetics and pharmacodynamics after a single oral dose. *Forensic Sci Int.* 1 mai 2014;238:125-32.
212. Kintz P, Ameline A, Raul JS. Interpretation of Tramadol Findings in Hair. Concentrations After a Single Exposure and Application to a Munchausen's Syndrome by Proxy Case. *J Anal Toxicol.* 1 avr 2018;42(3):e35-7.
213. Johansen SS, Dang LTVL, Nielsen MKK, Haage P, Kugelberg FC, Kronstrand R. Temporal patterns of tramadol in hair after a single dose. *Forensic Sci Int.* nov 2020;316:110546.
214. Rouini MR, Ardakani YH, Soltani F, Aboul-Enein HY, Foroumadi A. Development and validation of a rapid HPLC method for simultaneous determination of tramadol, and its two main metabolites in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 18 janv 2006;830(2):207-11.
215. Kelly AT, Mozayani A. An overview of alcohol testing and interpretation in the 21st century. *J Pharm Pract.* févr 2012;25(1):30-6.
216. Kerr E, Cottee C, Chowdhury R, Jawad R, Welch J. The Haven: a pilot referral centre in London for cases of serious sexual assault. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1 mars 2003;110(3):267-71.
217. Xifró-Collsamata A, Pujol-Robinat A, Barbería-Marcailain E, Arroyo-Fernández A, Bertomeu-Ruiz A, Montero-Núñez F, et al. [A prospective study of drug-facilitated sexual assault in Barcelona]. *Med Clin (Barc).* 8 mai 2015;144(9):403-9.
218. McBrierty D, Wilkinson A, Tormey W. A review of drug-facilitated sexual assault evidence: An Irish perspective. *J Forensic Leg Med.* 1 mai 2013;20(4):189-97.
219. Hindmarch I, ElSohly M, Gambles J, Salamone S. Forensic urinalysis of drug use in cases of alleged sexual assault. *J Clin Forensic Med.* déc 2001;8(4):197-205.
220. Birkler RID, Telving R, Ingemann-Hansen O, Charles AV, Johannsen M, Andreassen MF. Screening analysis for medicinal drugs and drugs of abuse in whole blood using ultra-performance liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry (UPLC-TOF-MS)—Toxicological findings in cases of alleged sexual assault. *Forensic Sci Int.* 10 oct 2012;222(1):154-61.
221. Anderson LJ, Flynn A, Pilgrim JL. A global epidemiological perspective on the toxicology of drug-facilitated sexual assault: A systematic review. *J Forensic Leg Med.* 1 avr 2017;47:46-54.
222. Lawyer S, Resnick H, Bakanic V, Burkett T, Kilpatrick D. Forcible, drug-facilitated, and incapacitated rape and sexual assault among undergraduate women. *J Am Coll Health J ACH.* avr 2010;58(5):453-60.

223. Papadodima SA, Athanaselis SA, Spiliopoulou C. Toxicological investigation of drug-facilitated sexual assaults. *Int J Clin Pract.* févr 2007;61(2):259-64.
224. Kintz P. Toxicologie et pharmacologie médico-légales. Elsevier Masson; 1998. 722 p.
225. Cocaine in blood plasma [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://image2.slide-serve.com/4571154/slide5-l.jpg>
226. Connors NJ, Hoffman RS. Experimental treatments for cocaine toxicity: a difficult transition to the bedside. *J Pharmacol Exp Ther.* nov 2013;347(2):251-7.
227. Lewis D, Moore C, Morrissey P, Leikin J. Determination of drug exposure using hair: application to child protective cases. *Forensic Sci Int.* 17 janv 1997;84(1-3):123-8.
228. Henderson GL, Harkey MR, Zhou C, Jones RT, Jacob P. Incorporation of isotopically labeled cocaine and metabolites into human hair: 1. dose-response relationships. *J Anal Toxicol.* févr 1996;20(1):1-12.
229. Baselt RC, Chang R. Urinary excretion of cocaine and benzoylecgonine following oral ingestion in a single subject. *J Anal Toxicol.* avr 1987;11(2):81-2.
230. Javadi JI, Musa MN, Fischman M, Schuster CR, Davis JM. Kinetics of cocaine in humans after intravenous and intranasal administration. *Biopharm Drug Dispos.* mars 1983;4(1):9-18.
231. Henderson GL, Harkey MR, Zhou C, Jones RT, Jacob P. Incorporation of isotopically labeled cocaine into human hair: race as a factor. *J Anal Toxicol.* avr 1998;22(2):156-65.
232. Wilkinson P, Van Dyke C, Jatlow P, Barash P, Byck R. Intranasal and oral cocaine kinetics. *Clin Pharmacol Ther.* mars 1980;27(3):386-94.
233. McCauley JL, Ruggiero KJ, Resnick HS, Kilpatrick DG. Incapacitated, forcible, and drug/alcohol-facilitated rape in relation to binge drinking, marijuana use, and illicit drug use: a national survey. *J Trauma Stress.* févr 2010;23(1):132-40.
234. ElSohly MA, Salamone SJ. Prevalence of Drugs Used in Cases of Alleged Sexual Assault. *J Anal Toxicol.* 1 mai 1999;23(3):141-6.
235. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol.* oct 1992;16(5):276-82.
236. Masson E. Les différents usages du cannabis : approche adaptée du biologiste toxicologue [Internet]. EM-Consulte. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1481506/article/les-differents-usages-du-cannabis-approche-adaptee>
237. Huestis MA, Gustafson RA, Moolchan ET, Barnes A, Bourland JA, Sweeney SA, et al. Cannabinoid concentrations in hair from documented cannabis users. *Forensic Sci Int.* 4 juill 2007;169(2):129-36.
238. Niedbala RS, Kardos KW, Fritch DF, Kardos S, Fries T, Waga J, et al. Detection of marijuana use by oral fluid and urine analysis following single-dose administration of smoked and oral marijuana. *J Anal Toxicol.* août 2001;25(5):289-303.
239. Németh Z, Kun B, Demetrovics Z. The involvement of gamma-hydroxybutyrate in reported sexual assaults: a systematic review. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* sept 2010;24(9):1281-7.
240. Van Elsué N, Crunelle CL, Verbrugge CA, van Baarle K, Rodrigues A, Neels H, et al. Gammahydroxybutyrate in hair of non-GHB and repeated GHB users: A new and optimized method. *Forensic Sci Int.* 1 oct 2018;291:193-8.

241. Kim S, Lee MS, Kim M, Ko BJ, Lee HS, Lee S. Derivatization-assisted LC-MS/MS method for simultaneous quantification of endogenous gamma-hydroxybutyric acid and its metabolic precursors and products in human urine. *Anal Chim Acta*. 15 févr 2022;1194:339401.
242. Elian AA. A novel method for GHB detection in urine and its application in drug-facilitated sexual assaults. *Forensic Sci Int*. 10 avr 2000;109(3):183-7.
243. Nebel A, Mayer G, Hess C, Heidbreder A, Martz W, Veit F. Levels of GHB in hair after regular application. *Forensic Sci Int*. août 2021;325:110885.
244. Smith KM, Larive LL, Romanelli F. Club drugs: methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and gamma-hydroxybutyrate. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 juin 2002;59(11):1067-76.
245. LeBeau MA, Montgomery MA, Miller ML, Burmeister SG. Analysis of biofluids for gamma-hydroxybutyrate (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL) by headspace GC-FID and GC-MS. *J Anal Toxicol*. sept 2000;24(6):421-8.
246. Sumnall HR, Woolfall K, Edwards S, Cole JC, Beynon CM. Use, function, and subjective experiences of gamma-hydroxybutyrate (GHB). *Drug Alcohol Depend*. 1 janv 2008;92(1-3):286-90.
247. Mehling LM, Johansen SS, Wang X, Doberentz E, Madea B, Hess C. Drug facilitated sexual assault with lethal outcome: GHB intoxication in a six-year-old girl. *Forensic Sci Int*. 1 févr 2016;259:e25-31.
248. Andresen-Streichert H, Jungen H, Gehl A, Muller A, Iwersen-Bergmann S. Uptake of Gamma-Valerolactone--Detection of Gamma-Hydroxyvaleric Acid in Human Urine Samples. *J Anal Toxicol*. 1 mai 2013;37(4):250-4.
249. Wang T, Nielsen KL, Frisch K, Lassen JK, Nielsen CB, Andersen CU, et al. A Retrospective Metabolomics Analysis of Gamma-Hydroxybutyrate in Humans: New Potential Markers and Changes in Metabolism Related to GHB Consumption. *Front Pharmacol*. 2022;13:816376.
250. Hanisch S, Stachel N, Skopp G. A potential new metabolite of gamma-hydroxybutyrate: sulfonated gamma-hydroxybutyric acid. *Int J Legal Med*. mars 2016;130(2):411-4.
251. Busardò FP, Pichini S, Zaami S, Pacifici R, Kintz P. Hair testing of GHB: an everlasting issue in forensic toxicology. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 1 févr 2018;56(2):198-208.
252. Steuer AE, Raeber J, Steuer C, Boxler MI, Dornbierer DA, Bosch OG, et al. Identification of new urinary gamma-hydroxybutyric acid markers applying untargeted metabolomics analysis following placebo-controlled administration to humans. *Drug Test Anal*. juin 2019;11(6):813-23.
253. LeBeau MA, Montgomery MA, Morris-Kukoski C, Schaff JE, Deakin A, Levine B. A comprehensive study on the variations in urinary concentrations of endogenous gamma-hydroxybutyrate (GHB). *J Anal Toxicol*. mars 2006;30(2):98-105.
254. Morris-Kukoski CL. Gamma-hydroxybutyrate: bridging the clinical-analytical gap. *Toxicol Rev*. 2004;23(1):33-43.
255. Brailsford AD, Cowan DA, Kicman AT. Urinary γ -Hydroxybutyrate Concentrations in 1126 Female Subjects. *J Anal Toxicol*. 1 nov 2010;34(9):555-61.
256. Andresen H, Sprys N, Schmoldt A, Mueller A, Iwersen-Bergmann S. Gamma-hydroxybutyrate in urine and serum: additional data supporting current cut-off recommendations. *Forensic Sci Int*. 15 juill 2010;200(1-3):93-9.
257. Elian AA. Determination of endogenous gamma-hydroxybutyric acid (GHB) levels in antemortem urine and blood. *Forensic Sci Int*. 28 août 2002;128(3):120-2.

258. Erdmann F, Zandt D, Auch J, Schütz H, Weiler G, Verhoff MA. [Investigations concerning the threshold value between endogenous and exogenous GHB (liquid ecstasy)]. *Arch Kriminol.* juin 2006;217(5-6):129-36.
259. Jarsiah P, Roehrich J, Wyczynski M, Hess C. Phase I metabolites (organic acids) of gamma-hydroxybutyric acid-validated quantification using GC-MS and description of endogenous concentration ranges. *Drug Test Anal.* août 2020;12(8):1135-43.
260. LeBeau MA, Christenson RH, Levine B, Darwin WD, Huestis MA. Intra- and interindividual variations in urinary concentrations of endogenous gamma-hydroxybutyrate. *J Anal Toxicol.* sept 2002;26(6):340-6.
261. Yeatman DT, Reid K. A study of urinary endogenous gamma-hydroxybutyrate (GHB) levels. *J Anal Toxicol.* févr 2003;27(1):40-2.
262. McCusker RR, Paget-Wilkes H, Chronister CW, Goldberger BA. Analysis of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* sept 1999;23(5):301-5.
263. Crookes CE, Faulds MC, Forrest ARW, Galloway JH. A Reference Range for Endogenous Gamma-Hydroxybutyrate in Urine by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *J Anal Toxicol.* 1 nov 2004;28(8):644-9.
264. Kavanagh PV, Kenny P, Feely J. The urinary excretion of γ -hydroxybutyric acid in man. *J Pharm Pharmacol.* 18 févr 2010;53(3):399-402.
265. Vaiano F, Serpelloni G, Furlanetto S, Palumbo D, Mari F, Fioravanti A, et al. Determination of endogenous concentration of γ -hydroxybutyric acid (GHB) in hair through an ad hoc GC-MS analysis: A study on a wide population and influence of gender and age. *J Pharm Biomed Anal.* 25 janv 2016;118:161-6.
266. Strickland EC, Thomas JL, Lloyd EW, Smith MA, LeBeau MA, Montgomery MA, et al. Endogenous GHB in Segmented Hair Part II: Intra-individual Variation for Exogenous Discrimination. *J Anal Toxicol.* 12 oct 2020;44(7):637-50.
267. Bertol E, Mari F, Vaiano F, Romano G, Zaami S, Baglio G, et al. Determination of GHB in human hair by HPLC-MS/MS: Development and validation of a method and application to a study group and three possible single exposure cases. *Drug Test Anal.* mai 2015;7(5):376-84.
268. Goullé JP, Chèze M, Pépin G. Determination of Endogenous Levels of GHB in Human Hair. Are there Possibilities for the Identification of GHB Administration through Hair Analysis in Cases of Drug-Facilitated Sexual Assault? *J Anal Toxicol.* 1 nov 2003;27(8):574-80.
269. Martz W, Nebel A, Veit F. Variation of intraindividual levels of endogenous GHB in segmented hair samples. *Forensic Sci Int.* sept 2019;302:109913.
270. Jagerdeo E, Montgomery MA, LeBeau MA. An Improved Method for the Analysis of GHB in Human Hair by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry†. *J Anal Toxicol.* mars 2015;39(2):83-8.
271. Pascali JP, Fais P, Vaiano F, Ciolini A, Bertol E. Zwitterionic HILIC stationary phase as a valuable alternative in separative techniques: Application to the analysis of gamma-hydroxybutyric acid and its metabolite in hair. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 15 déc 2019;1134-1135:121876.
272. Mehling LM, Wang X, Johansen SS, Spottke A, Heidbreder A, Young P, et al. Determination of GHB and GHB- β -O-glucuronide in hair of three narcoleptic patients-Comparison between single and chronic GHB exposure. *Forensic Sci Int.* sept 2017;278:e8-13.
273. Kintz P. A Novel Approach to Document Single Exposure to GHB: Hair Analysis After Sweat Contamination. *J Anal Toxicol.* 1 sept 2016;40(7):563-4.

274. Busardò FP, Vaiano F, Mannocchi G, Bertol E, Zaami S, Marinelli E. Twelve months monitoring of hair GHB decay following a single dose administration in a case of facilitated sexual assault. *Drug Test Anal.* juin 2017;9(6):953-6.
275. Brenneisen R, Elsohly MA, Murphy TP, Passarelli J, Russmann S, Salamone SJ, et al. Pharmacokinetics and excretion of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in healthy subjects. *J Anal Toxicol.* déc 2004;28(8):625-30.
276. Brailsford AD, Cowan DA, Kicman AT. Pharmacokinetic Properties of γ -Hydroxybutyrate (GHB) in Whole Blood, Serum, and Urine. *J Anal Toxicol.* 1 mars 2012;36(2):88-95.
277. Haller C, Thai D, Jacob P, Dyer JE. GHB urine concentrations after single-dose administration in humans. *J Anal Toxicol.* août 2006;30(6):360-4.
278. Kintz P, Goullé JP, Cirimele V, Ludes B. Window of detection of gamma-hydroxybutyrate in blood and saliva. *Clin Chem.* nov 2001;47(11):2033-4.
279. Kapitány-Fövény M, Zacher G, Posta J, Demetrovics Z. GHB-involved crimes among intoxicated patients. *Forensic Sci Int.* 1 juin 2017;275:23-9.
280. Hagan KS, Reidy L. Detection of synthetic cathinones in victims of sexual assault. *Forensic Sci Int.* 1 déc 2015;257:71-5.
281. Eiden C, Cathala P, Fabresse N, Galea Y, Mathieu-Daudé J, Baccino E, et al. A case of drug-facilitated sexual assault involving 3,4-methylenedioxy-methylamphetamine. *J Psychoactive Drugs.* mars 2013;45(1):94-7.
282. OFDT - Drogues et Addictions Chiffres Clés 2022 [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DACC-2022.pdf>
283. Nieddu M, Burrai L, Demontis MP, Varoni MV, Baralla E, Trignano C, et al. Simultaneous Determination of 11 Illicit Phenethylamines in Hair by LC-MS-MS: In Vivo Application. *J Anal Toxicol.* sept 2015;39(7):532-7.
284. Binz TM, Williner E, Strajhar P, Dolder PC, Liechti ME, Baumgartner MR, et al. Chiral analysis of amphetamines in hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: compliance-monitoring of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) patients under Elvanse® therapy and identification after controlled low-dose application. *Drug Test Anal.* févr 2018;10(2):254-61.
285. Poklis A, Still J, Slattum PW, Edinboro LF, Saady JJ, Costantino A. Urinary excretion of d-amphetamine following oral doses in humans: implications for urine drug testing. *J Anal Toxicol.* oct 1998;22(6):481-6.
286. Pardo A, Bouhajib M, King TR, Rafla E, Kando JC. A single-dose, comparative bioavailability study comparing amphetamine extended-release oral suspension with extended-release mixed amphetamine salts capsules. *CNS Spectr.* 3 déc 2020;1-6.
287. Stark JG, Engelking D, McMahan R, Sikes C. Pharmacokinetics of a Novel Amphetamine Extended-Release Orally Disintegrating Tablet in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* avr 2017;27(3):216-22.
288. Oyler JM, Cone EJ, Joseph RE, Moolchan ET, Huestis MA. Duration of detectable methamphetamine and amphetamine excretion in urine after controlled oral administration of methamphetamine to humans. *Clin Chem.* oct 2002;48(10):1703-14.
289. Poletti A, Cone EJ, Gorelick DA, Huestis MA. Incorporation of methamphetamine and amphetamine in human hair following controlled oral methamphetamine administration. *Anal Chim Acta.* 13 mai 2012;726:35-43.

290. Abraham TT, Barnes AJ, Lowe RH, Spargo EAK, Milman G, Pirnay SO, et al. Urinary MDMA, MDA, HMMA, and HMA Excretion Following Controlled MDMA Administration to Humans. *J Anal Toxicol.* oct 2009;33(8):439-46.
291. Baumann MH, Zolkowska D, Kim I, Scheidweiler KB, Rothman RB, Huestis MA. Effects of dose and route of administration on pharmacokinetics of (+ or -)-3,4-methylenedioxymethamphetamine in the rat. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* nov 2009;37(11):2163-70.
292. Pacifici R, Farré M, Pichini S, Ortuño J, Roset PN, Zuccaro P, et al. Sweat testing of MDMA with the Drugwipe analytical device: a controlled study with two volunteers. *J Anal Toxicol.* mars 2001;25(2):144-6.
293. Ensslin HK, Kovar KA, Maurer HH. Toxicological detection of the designer drug 3,4-methylenediox-yethylamphetamine (MDE, « Eve ») and its metabolites in urine by gas chromatography-mass spectrometry and fluorescence polarization immunoassay. *J Chromatogr B Biomed Appl.* 30 août 1996;683(2):189-97.
294. Madry MM, Steuer AE, Hysek CM, Liechti ME, Baumgartner MR, Kraemer T. Evaluation of drug incorporation into hair segments and nails by enantiomeric analysis following controlled single MDMA intakes. *Anal Bioanal Chem.* janv 2016;408(2):545-56.
295. Arrêté du 13 décembre 2016 fixant les modalités du dépistage des substances témoignant de l'usage de stupéfiants, et des analyses et examens prévus par le code de la route - Légifrance [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033607271>
296. Commission « Soumission chimique » Compte-rendu réunion du 21/09/2006 [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: https://www.sfta.org/img/uploads/2015/07/souchi_21_09_06.pdf
297. Peters FT. Stability of analytes in biosamples—an important issue in clinical and forensic toxicology? *Anal Bioanal Chem.* 5 juill 2007;388(7):1505-19.
298. LeBeau MA, Miller ML, Levine B. Effect of storage temperature on endogenous GHB levels in urine. *Forensic Sci Int.* 15 juin 2001;119(2):161-7.
299. Williams CM. Evidentiary discrepancies in sexual assault casework within the US. *Forensic Sci Res.* 6(3):189-94.
300. Skopp G, Pötsch L, König I, Mattern R. A preliminary study on the stability of benzodiazepines in blood and plasma stored at 4° C. *Int J Legal Med.* 19 déc 1997;111(1):1-5.
301. Busardò FP, Bertol E, Vaiano F, Baglio G, Montana A, Barbera N, et al. Post mortem concentrations of endogenous gamma hydroxybutyric acid (GHB) and in vitro formation in stored blood and urine samples. *Forensic Sci Int.* 1 oct 2014;243:144-8.
302. El Mahjoub A, Staub C. Stability of benzodiazepines in whole blood samples stored at varying temperatures. *J Pharm Biomed Anal.* nov 2000;23(6):1057-63.
303. Rust KY, Baumgartner MR, Meggiolaro N, Kraemer T. Detection and validated quantification of 21 benzodiazepines and 3 « z-drugs » in human hair by LC-MS/MS. *Forensic Sci Int.* 10 févr 2012;215(1-3):64-72.
304. Chettraru E, Ameline A, Gheddar L, Raul JS, Kintz P. Les « designer benzodiazepines » : qu'en sait-on aujourd'hui ? *Toxicol Anal Clin.* 1 févr 2018;30(1):5-18.
305. Recommandations de la SFTA pour la réalisation des analyses toxicologiques impliquant des NPS – version 2021 [Internet]. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: https://www.sfta.org/img/uploads/2021/11/2021_Recommandations_SFTA_NPS.pdf

306. Juhascik M, Lan Le N, Tomlinson K, Moore C, Gaensslen RE, Negrusz A. Development of an Analytical Approach to the Specimens Collected from Victims of Sexual Assault. *J Anal Toxicol.* 1 sept 2004;28(6):400-6.
307. Adamowicz P, Kała M. Simultaneous screening for and determination of 128 date-rape drugs in urine by gas chromatography–electron ionization-mass spectrometry. *Forensic Sci Int.* 20 mai 2010;198(1):39-45.
308. Nakamura M, Ohmori T, Itoh Y, Terashita M, Hirano K. Simultaneous determination of benzodiazepines and their metabolites in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry using a high-resolution octadecyl silica column compatible with aqueous compounds. *Biomed Chromatogr BMC.* avr 2009;23(4):357-64.
309. Verplaetse R, Cuyppers E, Tytgat J. The evaluation of the applicability of a high pH mobile phase in ultrahigh performance liquid chromatography tandem mass spectrometry analysis of benzodiazepines and benzodiazepine-like hypnotics in urine and blood. *J Chromatogr A.* 3 août 2012;1249:147-54.
310. Marin SJ, McMillin GA. LC-MS/MS Analysis of 13 Benzodiazepines and Metabolites in Urine, Serum, Plasma, and Meconium. In: Garg U, Hammett-Stabler CA, éditeurs. *Clinical Applications of Mass Spectrometry* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2010 [cité 31 janv 2022]. p. 89-105. (Methods in Molecular Biology; vol. 603). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-60761-459-3_9
311. Jeong YD, Kim MK, Suh SI, In MK, Kim JY, Paeng KJ. Rapid determination of benzodiazepines, zolpidem and their metabolites in urine using direct injection liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Forensic Sci Int.* 1 déc 2015;257:84-92.
312. Kang MG, Lin HR. Systematic Evaluation and Validation of Benzodiazepines Confirmation Assay Using LC–MS-MS. *J Anal Toxicol.* 1 mars 2019;43(2):96-103.
313. Kahl KW, Seither JZ, Reidy LJ. LC-MS-MS vs ELISA: Validation of a Comprehensive Urine Toxicology Screen by LC-MS-MS and a Comparison of 100 Forensic Specimens. *J Anal Toxicol.* 17 oct 2019;43(9):734-45.
314. Chèze M, Duffort G, Deveaux M, Pépin G. Hair analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in toxicological investigation of drug-facilitated crimes: report of 128 cases over the period June 2003-May 2004 in metropolitan Paris. *Forensic Sci Int.* 4 oct 2005;153(1):3-10.
315. Xiang P, Sun Q, Shen B, Chen P, Liu W, Shen M. Segmental hair analysis using liquid chromatography-tandem mass spectrometry after a single dose of benzodiazepines. *Forensic Sci Int.* 30 janv 2011;204(1-3):19-26.
316. Morini L, Vignali C, Polla M, Sponta A, Groppi A. Comparison of extraction procedures for benzodiazepines determination in hair by LC-MS/MS. *Forensic Sci Int.* 10 mai 2012;218(1-3):53-6.
317. Montesano C, Johansen SS, Nielsen MKK. Validation of a method for the targeted analysis of 96 drugs in hair by UPLC-MS/MS. *J Pharm Biomed Anal.* janv 2014;88:295-306.
318. Wang X, Johansen SS, Nielsen MKK, Linnet K. Targeted analysis of 116 drugs in hair by UHPLC-MS/MS and its application to forensic cases. *Drug Test Anal.* août 2017;9(8):1137-51.
319. Cudjoe E, Pawliszyn J. A new approach to the application of solid phase extraction disks with LC-MS/MS for the analysis of drugs on a 96-well plate format. *J Pharm Biomed Anal.* 1 nov 2009;50(4):556-62.
320. Kintz P, Mangin P. Simultaneous determination of opiates, cocaine and major metabolites of cocaine in human hair by gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS). *Forensic Sci Int.* 22 mai 1995;73(2):93-100.

321. Anılanmert B, Narin I, Aydın I, Acıkkol M. Report: Fast chromatographic screening method for 7 drugs of potential threat in drug facilitated crimes. Pak J Pharm Sci. janv 2018;31(1):231-5.

322. Wong GF, Lee WM, Li CK. Qualitative Screening of Amphetamine- and Ketamine-Type Abuse Drugs in Urine Employing Dual Mode Extraction Column by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS). J Anal Toxicol. 12 janv 2022;bkac004.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée, Mathilde DESAILLY,

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n° 92-657 du 13 juillet 1992).

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21911163**

N° Thèse : **76**

Nom et Prénom : **DESAILLY Mathilde**

Sujet : **LA SOUMISSION CHIMIQUE : LE VADE-MECUM DU BIOLOGISTE**

Tours, le : **17/10/22**


Le(s) Directeur(s) de Thèse :



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant DESAILLY MATHILDE

N° 76

TITRE DE LA THÈSE

La soumission chimique : le vade-mecum du biologiste

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La soumission chimique (SC), définie comme étant l'administration à des fins criminelles ou délictueuses de substances psychoactives à l'insu de la victime ou sous la menace, reste un réel problème de santé publique dans le monde entier. Une revue de la littérature a été effectuée afin de répondre aux principales questions qu'il est nécessaire d'aborder en tant que biologiste et toxicologue médico-légal.

En fonction du délai entre les faits et l'examen médical, certains prélèvements biologiques sont à privilégier. Il est considéré que le sang permet la détection des substances et de leurs métabolites jusqu'à 3 jours, l'urine augmente la fenêtre de détection jusqu'à 5 jours tandis que le cheveu permet de retracer l'historique d'exposition aux substances détectées (en moyenne un centimètre de cheveu correspond à un mois).

Les effets recherchés par l'agresseur sont classiquement une altération du jugement, la désinhibition, l'amnésie et la somnolence voire l'inconscience ; effets considérablement augmentés lorsque l'alcool est consommé en parallèle. Dans le large éventail de substances utilisées dans les SC sont évoqués les benzodiazépines et apparentés, les antihistaminiques, les antiépileptiques, les neuroleptiques, les opioïdes, les antidépresseurs puis l'alcool et les stupéfiants. Les concentrations après administration d'une dose unique et les concentrations plasmatiques thérapeutiques ont été répertoriées pour chaque molécule mère et ses métabolites afin de faciliter l'interprétation biologique.

Concernant les techniques analytiques, il est nécessaire d'utiliser les techniques les plus sensibles et spécifiques telles que la chromatographie couplée à la spectrométrie de masse et la chromatographie gazeuse couplée à la détection par ionisation de flamme pour l'éthanol. Elles permettent d'atteindre des limites de détection rendant possible la détection des substances psychoactives même à l'état de trace.

L'interprétation des résultats se fait par la prise en compte des informations disponibles (délai, traitement habituel ou non...) et un dialogue avec le clinicien. Une veille bibliographique quant aux molécules à rechercher doit être également effectuée.

A partir de ce travail, un protocole de prise en charge des cas de SC est proposé afin de standardiser les pratiques entre les différents acteurs.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Chemical Submission, Soumission Chimique, Toxicology, Drug Facilitated Sexual Assault, DFSA drugs, Detection, Drug-Facilitated Crimes, Chromatography, Mass Spectrometry, Blood, Urine, Hair

JURY

PRÉSIDENT : Claire Pouplard, PU-PH hématologie-hémostase Tours, pharmacien

MEMBRES :

Alexis Descatha, PU-PH centre antipoison Angers, médecin

Philippe Chaveau, PH centre antipoison Angers, Urgences Château-Gontier, médecin

Olivier Le Tilly, AHU pharmacologie-toxicologie Tours, pharmacien

Bénédicte Lelièvre, PH pharmacologie-toxicologie Angers, pharmacien

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE Vendredi 14 octobre 2022, faculté de pharmacie, TOURS