

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Pharmacie



Thèse n° 338/1

ANNEE 2003

**LES SUBSTANCES DE
SOUSSION CHIMIQUE**



THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2003

par

Eliette JOANEL
née le 11 août 1977 à Ussel (Corrèze)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur LACHATRE.....PRESIDENT
Monsieur le Docteur LAGORCE, *Maître de conférences*.....JUGE
Monsieur le Docteur GAULIER, *Praticien hospitalier*.....DIRECTEUR DE THESE

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard
ASSESEURS Madame le Professeur **CHULIA** Dominique
Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE-BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - PARASITOLOGIE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE - CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACIE GALENIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
GUESTEM Axel	BOTANIQUE - CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESH Christian	HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIF

Madame **ROCHE** Doriane

MAITRE DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE

COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSE Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
EA KIM Leng (CLM)	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bernard	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

ASSISTANT

FAURE Monique	PHARMACIE GALENIQUE
----------------------	---------------------

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

ATER

BELLET Virginie	
DUCHIRON Cécile	

Je remercie,

Monsieur G. LACHATRE, Professeur de toxicologie, Docteur en pharmacie, Docteur es Sciences, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury,

Monsieur J.M. GAULIER, Praticien hospitalier, Docteur en pharmacie, Docteur es Sciences, pour son accueil bienveillant et son aide précieuse dans l'élaboration de ce travail,

Monsieur J.F. LAGORCE, Maître de conférences en chimie organique, Docteur en pharmacie, Docteur es Sciences, pour avoir accepté de prendre de son temps pour participer à ce jury.

A mes parents,
A Benoît,
A ma famille,
A mes amis.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

PARTIE I : LA SOUMISSION CHIMIQUE

<u>I. Définition et généralités</u>	11
<u>II. Historique</u>	12
<u>III. Profil type d'une substance de soumission :</u>	
<u>point de vue pratique</u>	13
III.1. Sédatif-Hypnotique	13
III.2. Hallucinogène	14
III.3. Amnésiante	14
III.4. Desinhibitrice	15
III.5. Action rapide, de courte durée	15
III.6. Symptomatologie peu caractéristique	15
III.7. Facilité d'obtention	16
III.8. Administration discrète à la victime	17
III.9. Difficulté de détection analytique	18
III.10. En pratique : conclusion	19
<u>IV. Profil type d'une substance de soumission chimique :</u>	
<u>point de vue pharmacologique</u>	21
IV.1. Abord neuropharmacologique	21
IV.1.1. Effet sédatif- Effet hypnotique	21
1. Acide gamma amino butyrique (GABA).....	21
2. Histamine.....	22
3. Dopamine	24
4. Récepteurs morphiniques	26
5. Adénosine	27
6. Glycine, Bêta alanine, Taurine.....	27

IV.1.2. Effet hallucinogène	28
1. Sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5HT)	28
2. Noradrénaline, Adrénaline et Dopamine	30
3. CB1-CB2.....	30
4. Récepteurs morphiniques	31
5. Récepteurs spécifiques à la PCP	32
6. Acétylcholine	32
7. GABA	32
IV.1.3. Effet amnésiant	32
1. Acétylcholine.....	32
2. GABA	33
3. Glutamate- Récepteurs NMDA	33
IV.1.4. Effet desinhibiteur	34
1. Dopamine.....	34
2. Sérotonine	35
3. GABA	35
4. Noradrénaline	35
IV.1.5. En conclusion : abord pharmacodynamique	35
IV.2. Abord pharmacocinétique : action rapide, de courte durée	37
IV.3. Abord toxicologique : symptomatologie peu caractéristique.....	37
IV.4. Abord galénique : administration discrète à la victime.....	37
IV.5. Abord analytique.....	38
V. <u>Substances pouvant être utilisées</u>	42
VI. <u>Substances devant être recherchées</u>	45
VI.1. Choix des substances à rechercher	45
VI.2. Ordre chronologique des recherches.....	47

PARTIE II : ETUDE DE DEUX SUBSTANCES CHIMIQUES UTILISABLES EN SOUMISSION

I. <u>Le Rohypnol® ou flunitrazepam</u>	48
I.1. Historique	48
I.2. Présentation	49
I.3. Pharmacologie	50
I.3.1. Pharmacocinétique	50
I.3.2. Pharmacodynamie	51
I.4. Effets	52
I.4.1. Effets recherchés en thérapeutique	52
I.4.2. Effets recherchés en soumission	53
I.4.3. Effets toxiques	53
I.5. Techniques d'analyses	54
I.5.1. Dépistage immunologique des BZD dans l'urine	54
I.5.2. Méthodes chromatographiques	55
I.5.3. Electrophorèse capillaire	57
I.5.4. Détection des BZD dans les cheveux	57
I.6. Exemples de cas réels	58
I.7. L'essentiel	59
II. <u>Le GHB ou gamma hydroxy butyrate</u>	60
I.1. Historique	60
I.2. Présentation	60
I.3. Pharmacologie	62
I.3.1. Pharmacocinétique	62
I.3.2. Pharmacodynamie	63
I.4. Effets	64
I.4.1. Effets recherchés en thérapeutique	64
I.4.2. Autres effets non utilisés en thérapeutique	65
I.4.3. Effets recherchés en soumission	65
I.4.4. Effets toxiques	66

I.5. Techniques d'analyses	66
I.6. Exemples de cas réels	68
I.7. L'essentiel.....	69
CONCLUSION	70
BIBLIOGRAPHIE	72
ABREVIATIONS	78

INTRODUCTION

L'utilisation de substances chimiques afin de pouvoir soumettre son prochain est un phénomène qui prend de l'ampleur. Les médias parlent de « drogues du viol » pour définir les produits les plus fréquemment utilisés dans cet objectif.

Bien souvent, les données présentées à propos de la soumission chimique à titre scientifique, et encore plus à titre médiatique, ne font l'objet ni de pondération, ni de base pharmacologique.

Effectivement, les propos reposent généralement uniquement sur des cas d'agressions qui ont pu être documentés. De fait, il n'est pas facile d'appréhender l'ampleur du phénomène (nombre de cas réels en France) et de la même manière, les substances dont on parle sont les substances qui, finalement, ont pu être identifiées à travers ces cas.

C'est pourquoi, pour éviter ces biais, nous n'avons pas voulu partir sur des bases épidémiologiques (cas réel de soumission chimique). Nous avons préféré aborder la question de la soumission chimique successivement selon deux points de vue :

- un point de vue pratique, autrement dit celui de l'agresseur
- un point de vue pharmacologique, autrement dit celui du pharmacien.

Dans cette seconde approche pourront alors être déclinées, sous un angle successivement pharmacodynamique, pharmacocinétique, galénique, toxicologique et analytique, les propriétés idéales d'une substance de soumission.

Les deux principales substances répondant à ce profil seront présentées de manière approfondie dans une seconde partie.

PARTIE I : LA SOUMISSION CHIMIQUE

I. Définition et Généralités

La soumission chimique peut se définir comme l'administration de substances psychoactives à l'insu d'une personne à des fins délictueuses ou criminelles. L'emploi de molécules médicamenteuses ou toxiques, armes réelles pour l'agresseur, rend la victime soumise c'est-à-dire disposée à l'obéissance docile, « rangée » sous l'autorité d'autrui [1].

Les substances impliquées dans la soumission sont de nature et de mode d'action pharmacologique variés.

La soumission chimique implique deux acteurs :

. L'agresseur

Le profil de l'agresseur est variable. Il peut être totalement inconnu de sa victime ou, et c'est fréquent, appartenir à son entourage, l'invitation à la consommation à l'insu étant alors facilitée par une relation de confiance.

. Les victimes

A travers les observations de cas, il semble exister :

1°) trois catégories particulièrement vulnérables de victimes :

- les femmes jeunes et seules lors de viol prémédité,
- les personnes âgées pour les vols de carte bancaire ou les détournements d'héritage,
- les enfants dans le but d'obtenir une sédation à visée pédophile, ou simplement « avoir la paix » lorsque l'agresseur porte le nom de nourrice, voire de parent.

2°) deux tableaux cliniques :

- d'une part, les victimes « endormies » présentant une sédation ou des troubles de conscience autorisant vols et abus sexuels
- d'autre part, les victimes « actives », conscientes, mais commettant des actes contre leur volonté propre sous le contrôle de leur agresseur (signature de chèques, utilisation de cartes bancaires, abus sexuel également...). Ce dernier aspect, lié aux propriétés de certains produits utilisés actuellement, est le plus déroutant.

Auparavant méconnue, la soumission chimique est un phénomène récent et semblant être en augmentation continue. Effectivement, il s'agit aujourd'hui d'un « sujet de société » faisant l'objet d'articles (« drogues du viol » - « *rape drugs* ») dans les journaux grand public tels que Le Nouvel Observateur ou Sciences et Vie et de campagnes de prévention, notamment aux Etats Unis.

II. Historique

Même si la soumission chimique est un concept récent, l'usage criminel de substances psychoactives, notamment l'éthanol, est connu depuis longtemps.

Effectivement, l'action de « faire boire » pour limiter les défenses physiques et/ou psychiques d'une personne n'est pas une nouveauté historique...

Dans la mythologie grecque, Ulysse enivra le cyclope Polyphème avant de l'aveugler en lui crevant son œil.

L'utilisation de haschich, de substances opiacées, de champignons hallucinogènes ou d'autres produits végétaux dans un but de soumission se retrouve dans certaines pratiques religieuses.

Ainsi les écrits de Marco Polo rapportent que vers 1090 la secte des Haschischins du perse ismaélien Hassan ibn-el-Sabbah utilisait la terreur comme arme politique : ce dernier faisait exécuter ses victimes par des tueurs fanatisés préalablement drogués au haschich.

Plus récemment, les déclarations d'un jeune adepte d'une secte à Paris, ont conduit à la découverte d'une quantité importante d'un liquide laiteux opaque de couleur orangée marron. La diméthyltryptamine (DMT, classée comme stupéfiant) et des dérivés Bêta-carboline : l'harmaline et l'harmine (substances psychoactives) ont été mis en évidence par différentes méthodes analytiques. Ce sont des composés actifs hallucinogènes extrait d'une liane géante amazonienne, *la banisteriopsis caapi*, et d'une plante herbacée, *la psychotria viridis*. La décoction obtenue dénommée « Ayahuasca » qui signifie « vin des esprits » était utilisée par les indiens d'Amazonie pour communiquer avec les esprits lors d'occasions bien spécifiques.

Dans le cas de la secte, cette boisson orange était absorbée lors de séances rituelles « d'initiation » accompagnées de visions colorées (création d'images et modifications des perceptions sensorielles de l'environnement). Or, dans notre société occidentale, la prise d'un hallucinogène aussi puissant peut être un facteur de déstructuration psychologique et permettre ainsi la soumission chimique des adeptes par les responsables de la secte [2].

Enfin, il convient de préciser que la notion de substances de soumission chimiques recouvre celle d'incapacitants, c'est-à-dire les armes développées essentiellement par les militaires. « Un agent incapacitant est une substance produisant des effets physiologiques ou mentaux qui peuvent persister des heures ou des jours après l'exposition » [3].

C'est particulièrement pendant la guerre froide qu'il exista de nombreux programmes de recherche sur des substances chimiques qui ne tueraient pas nécessairement. Ainsi de 1950 à 1960, un grand nombre de substances pharmacologiques ont été étudiés : dépresseurs centraux, hallucinogènes (surtout le LSD et la scopolamine) et dérivés d'opiacés [4].

III. Profil type d'une substance de soumission : point de vue pratique

Du point de vue de l'utilisateur (agresseur), la substance utilisée se doit de posséder un certain nombre de propriétés nécessaires à l'obtention d'un « état favorable » chez la victime. De plus, certaines propriétés de la substance utilisée vont être propices à la réalisation pratique du délit et favorable à son impunité. Il va de soit que certaines d'entre elles (notamment, les modifications de l'état de conscience) peuvent varier en fonction du contexte : vol, viol... etc.

III.1. Sédative-Hypnotique

Le terme latin *sedativus* signifie « calme, tranquille », et le terme grec *hypnos* signifie « sommeil ». Les sédatifs et hypnotiques sont des substances qui causent un ralentissement, ou dépression, du système nerveux central. Prises à petite dose, ces substances produisent une sensation de calme, de somnolence et de bien-être. Nombre de ces sédatifs et hypnotiques ont d'abord été produits en tant que somnifères. Pris à plus forte dose, ils peuvent donner lieu à une grave intoxication et provoquer l'inconscience.

La sédation (action psycho-dépressive légère) induite chez la victime a pour objectif, sous l'effet de la substance, la perturbation des capacités d'éveil, d'attention et de réponse à une agression. Il va de soi que, du point de vue de l'agresseur, la nécessité d'une action sédative est modulée par le contexte de l'agression :

. Ainsi et généralement, une substance de soumission sera efficace si elle entraîne une **sédation**, mais dans une certaine limite... La victime « doit » être suffisamment sédaturée pour permettre l'abus sexuel ou l'agression sans résister, mais ne « doit » pas dormir (effet hypnotique). De la même manière lors de vol de carte bancaire, le code secret « doit » pouvoir être obtenu par l'agresseur. L'objectif d'une sédation, d'une manière générale, est que la victime demeure sous le contrôle de son agresseur sans manifester la moindre résistance tout en conservant un minimum d'activité.

. Mais, il arrive également que l'objectif recherché consiste directement en une baisse nette et brutale de la vigilance avec obtention, chez la victime d'un état proche du sommeil physiologique, c'est-à-dire une perte de conscience pouvant être interrompue à tout moment par un stimulus sensitif d'intensité suffisante : il s'agit alors de la recherche d'un effet **hypnotique** [5]. C'est le cas notamment lors d'une intention de vol ou pour obtenir le sommeil des enfants.

III.2. Hallucinogène

Une hallucination résulte d'une désorganisation psychique comportant la production d'une perception sans objet chez un sujet éveillé [5].

Sur un plan médical, une substance hallucinogène engendre des troubles pouvant être qualifiés de perturbations du rapport de l'individu avec la réalité et le concept du MOI : en ces termes, un épisode hallucinogène correspond à un trouble schizophrénique aigu. Généralement, le « voyage » décrit par les consommateurs, reprend, quelque soit la substance, des éléments récurrents :

- . modification du temps vécu : le sujet revit des tranches de vie passée (sensation de déjà vu), le « temps » est souvent une notion qualifiée de « détruite » par les consommateurs... ce qui ne va pas favoriser une estimation de l'heure des faits basée sur le témoignage de la victime par les enquêteurs.

- . modification de l'espace : les murs bougent, modification de l'image du corps (il grossit ou rapetisse), les objets s'animent, les perceptions auditives, visuelles, tactiles se mélangent..., ce qui peut empêcher la victime de détailler son agression (description de l'agresseur, du lieu, etc.).

- . modification affective : hallucinations de nature érotique ou mystique, notion de communication et d'harmonie avec la nature pouvant favoriser une desinhibition (voir III.4.) [6].



Dans le cadre de la soumission chimique, l'effet hallucinogène va générer une perte de repères spatio-temporels propice à l'abus de la victime, en particulier en cas de viol.

III.3. Amnésiante

L'effet amnésiant de certaines substances est une propriété intéressante non pas pour l'agression en soit, mais pour ses suites en terme d'impunité de l'agresseur. En effet :

- . lorsque la victime ne se souvient pas de son agression, celle-ci peut plus facilement demeurer sans suite judiciaire,
- . si il y a un dépôt de plainte, l'identification de l'agresseur est bien souvent impossible à obtenir directement de la personne agressée,
- . par ailleurs, l'amnésie peut également entraîner un sentiment de culpabilité (sentiment renforcé dans un milieu festif si il y a eu consommation d'éthanol) qui peut dissuader la victime de porter plainte.

III.4. Desinhibitrice

L'action desinhibitrice d'un psychotrope est un effet indésirable qui devient, bien entendu, un avantage pour l'agresseur au cours d'un abus sexuel. Parfois la victime devient même « consentante » car elle a perdu la notion de jugement. La personne abusée peut alors admettre des situations qu'elle aurait jugées inacceptables dans un état de conscience normal.

III.5. Action rapide, de courte durée

La rapidité d'action d'une substance est évidemment importante puisqu'il est systématique que l'agresseur prévoie d'agir peu de temps après l'administration à l'insu. Si le délai d'action est long, le contexte de l'agression peut évoluer et la victime échapper à son agresseur : changement de lieu (la victime rentre chez elle entre temps, par exemple), modification de l'environnement (la victime se retrouve entourée d'amis et devient donc moins accessible), etc.

Un effet de courte durée est généralement recherché pour ne pas éveiller les doutes de soumission chimique. Ainsi, si le réveil a lieu 24 heures plus tard, un sommeil brutal et prolongé peut éveiller inquiétudes et soupçons, alors qu'une « absence » de quelques heures associée à des arguments tels qu'une consommation d'éthanol sur un lieu festif, peut plus facilement être « admise » par la victime.

III.6. Symptomatologie peu caractéristique

Il est évident qu'une substance donnée à l'insu ne doit pas provoquer chez la victime de signes cliniques spécifiques permettant d'identifier sa prise.

- . Une intoxication à l'acide gamma hydroxy butyrique (GHB), par exemple, entraîne des symptômes similaires à ceux de l'ivresse éthanolique. La victime ne pensera donc pas forcément qu'elle a été droguée et les personnes qui la croisent penseront simplement qu'elle est ivre.

- . Au contraire, le LSD ou les amphétamines présentent le risque, à fortes doses, de provoquer un effet toxique spécifique (hyperthermie) pouvant orienter le corps médical et les enquêteurs.

Toutefois, l'existence d'un effet toxique marqué peut s'avérer bénéfique en induisant un diagnostic erroné. Ainsi,

- . les anomalies brutales de comportement sous MDMA peuvent mimer une pathologie organique de type clonique [7],
- . un ictus amnésique organique (amnésie rétrograde) peut être diagnostiqué à la suite de la prise de GHB, de kétamine ou de certaines BZD [8].

De fait, l'élimination de la drogue par l'organisme (et donc la difficulté de détection) peut alors être favorisée par la perte de temps due à l'erreur de premier diagnostic.

III.7. Facilité d'obtention

De ce point de vue pratique, les substances se répartissent en 3 principales catégories : substances non réglementées, médicaments, substances illicites.

. Substances non réglementées

Certaines substances utilisées dans un but de soumission sont en vente libre (éthanol) ou non réglementée en raison de leur nature. C'est ainsi le cas de substances « naturelles », (essentiellement des composés hallucinogènes), telles l'atropine ou la scopolamine « utilisables » directement à partir de décoctions de *Datura stramonium* ou d'*Atropa belladonna*.

. Médicaments

La plupart des substances ayant le statut de médicament sont plus accessibles et moins chères que les substances illicites. Du point de vue de l'approvisionnement, l'obtention d'ordonnance par un médecin est bien entendu possible. Le coût sera alors réduit, d'autant plus si l'agresseur peut accéder au remboursement par la Sécurité Sociale. Toutefois, en raison de la possibilité de retrouver cette trace, il est plus courant, que l'agresseur utilise des ordonnances falsifiées...

Certains médicaments pouvant être utilisés possèdent néanmoins un classement (liste des stupéfiants) qui rend leur obtention plus délicate. Toutefois, certains psychotropes comme la kétamine ou le GHB, utilisées comme anesthésiant vétérinaire, sont stockées dans les locaux des cliniques vétérinaires sans précaution de sécurité importante... et cible de vols réguliers, notamment pour l'approvisionnement du milieu festif (« rave party »). A l'identique des vols en pharmacie, ce mode d'obtention présente l'avantage de rendre difficile le retour à la source d'approvisionnement.

. Substances illicites

Il est plus risqué pour l'agresseur, au regard de la loi et sur le plan de sa sécurité personnelle, de se procurer les substances illicites (« Stupéfiants » aux yeux de la Loi

Française) faisant l'objet d'un trafic. Cette voie d'approvisionnement est également et généralement plus onéreuse. Cependant, l'avancée technologique qu'est l'Internet associé aux mailles larges des douanes vis-à-vis du contrôle des envois postaux permet à qui sait chercher de se procurer à l'étranger de nombreuses substances, et parfois même les techniques de préparations et les produits associés.

III.8. Administration discrète à la victime

Cette notion d'administration discrète peut se décliner de trois manières :

. Administration par voie orale

La voie d'administration des substances de soumission chimique est essentiellement orale. La substance doit se dissoudre facilement dans une boisson (alcool, café) ou un aliment qui sera ingéré volontairement par la victime. L'éthanol est, à ce titre, un « véhicule » privilégié compte tenu qu'il favorise la dissimulation du produit lors de l'ingestion tout en en potentialisant, bien souvent, les effets. La voie respiratoire (projection d'un gaz) demeure une voie très exceptionnelle. Une soumission chimique par voie injectable à l'insu ne peut être envisagée que dans un contexte de soins infirmiers.

. Difficulté de détection par la victime

Pour une prise inconsciente, la drogue ne doit présenter ni goût, ni odeur, ni couleur qui permettrait de la déceler et donc certainement de ne pas l'ingérer. Il s'agit là du « sans saveur, sans odeur, sans couleur... »

C'est ainsi qu'afin d'alerter les victimes potentielles et sur recommandations des autorités, les laboratoires fabriquant le Rohypnol® ont modifié la galénique de la molécule : elle engendre une coloration foncée et une texture qui modifie l'aspect de la boisson.

. Activité à faible dose

Pour les mêmes raisons, la substance se doit d'agir à dose minimale : l'ajout d'une faible quantité de produit dans un verre ou un aliment passera inaperçu. Cet avantage engendrera également des difficultés de détection biologique, compte tenu du corollaire : concentrations circulantes dans l'organisme extrêmement faibles.

III.9. Difficultés de détection analytique

L'établissement de la preuve de la soumission chimique par l'analyse dans les prélèvements biologiques réalisés chez la victime est un parcours d'obstacles que nous aurons l'occasion de détailler.

Cependant, et nous l'avons vu précédemment pour certaines, plusieurs propriétés propres à la substance vont participer à ces difficultés d'analyse :

. substance active à faible dose

Ces substances, après administration, sont présentes à de faibles concentrations dans l'organisme. De fait, les possibilités de détection sont limitées pour les méthodes analytiques classiques. C'est par exemple le cas du LSD et du clonazépam qui vont souvent passer inaperçus lors d'une simple recherche immunochimique urinaire (faux négatifs).

. substance à demi-vie courte et métabolisée

La demi-vie plasmatique d'un médicament est le temps nécessaire pour que sa concentration plasmatique diminue de moitié [9].

Par conséquent plus celle-ci sera courte et plus la molécule sera éliminée rapidement de l'organisme et indétectable lors des analyses.

Une des qualités requises pour une substance de soumission chimique est une fenêtre de détection faible qui diminue les chances de détection. En effet si la durée de détection du produit employé est réduite, les analyses effectuées lors de la présentation de la victime donneront des faux négatifs qui ne permettront pas d'affirmer la soumission.

C'est le cas par exemple du GHB et de certaines benzodiazépines.

Ces problèmes analytiques peuvent être minimisés par l'utilisation de méthodes plus sensibles ou par la recherche du toxique dans des milieux à fenêtre de détection plus important tels que les cheveux ou les urines [10].

. instabilité *in vitro*

Une instabilité de la substance dans les prélèvements biologiques est une propriété devenant une « qualité » du point de vue de l'agresseur.

- En cas de dégradation, les concentrations présentes initialement dans le prélèvement (sang, urine, ...) peuvent alors diminuer en fonction du délai séparant le prélèvement de l'analyse, et en fonction de la qualité des précautions de conservation entreprises (agent conservateur, flaconnage, congélation, etc.). Il y a alors un risque de faux négatifs. C'est le cas de la plupart des benzodiazépines.

- Mais, cette notion d'instabilité englobe également les phénomènes de production *in vitro*, c'est-à-dire les augmentations de concentration dans le prélèvement avant l'analyse. Ici encore, ces phénomènes dépendent du délai séparant le prélèvement de l'analyse et des conditions de conservation au cours de cette étape pré-analytique. Ces phénomènes, bien connus pour certaines substances (éthanol) peuvent alors être à l'origine de faux positifs.

. substance endogène

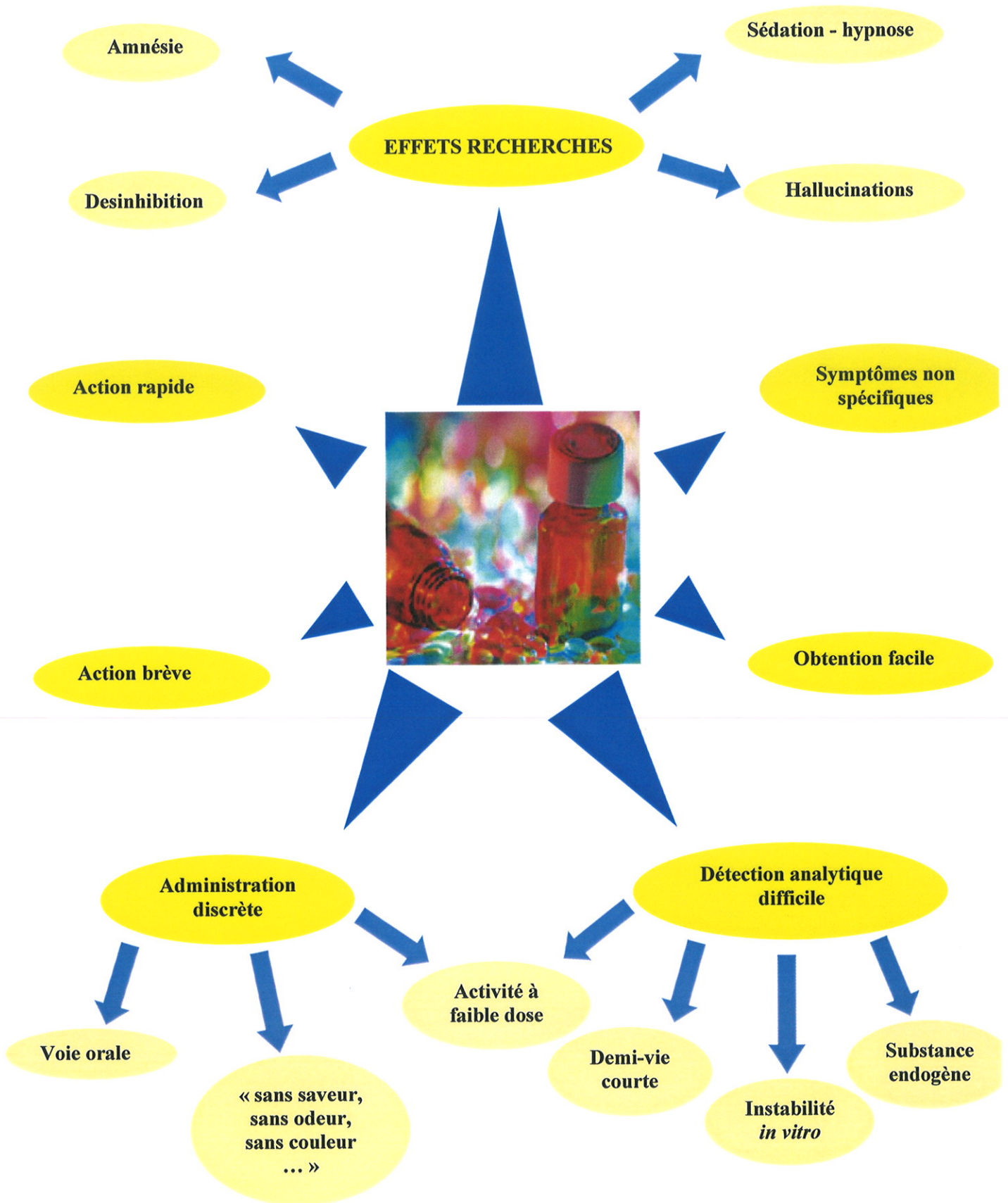
Enfin, c'est en particulier le cas du GHB, une substance de soumission peut s'avérer être un composant naturel du corps humain. La détection systématique des concentrations d'origine endogène au cours des recherches toxicologiques :

- pourra parfois être interprété à tort comme un résultat positif (faux positif),
- viendra toujours compliquer l'interprétation du résultat.

III.10. En pratique : conclusion

Au bilan et du point de vue de l'agresseur, la substance de soumission chimique idéale devrait posséder :

- . des effets de nature et de combinaison variable selon le profil de l'abus envisagé (victime endormie / victime active) :
 - sédation - hypnose,
 - hallucination,
 - amnésie,
 - désinhibition,
- . diverses propriétés facilitant l'utilisation de la substance et, surtout, l'impunité de l'utilisateur :
 - action rapide,
 - action de courte durée,
 - symptomatologie peu caractéristique,
 - facilité d'obtention,
 - administration discrète :
 - voie orale,
 - « sans saveur, sans odeur, sans couleur... »,
 - faible dose,
 - difficulté de détection analytique :
 - activité à faible dose,
 - demi-vie courte,
 - instabilité *in vitro*,
 - substance endogène.



Point de vue pratique : profil type d'une drogue de soumission

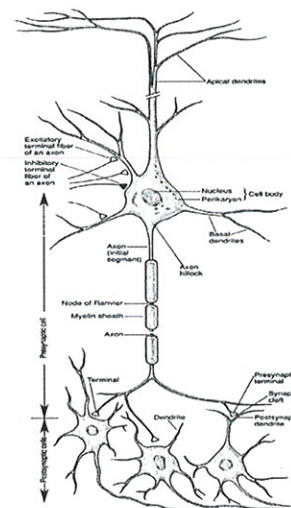
IV. Profil type d'une substance de soumission : point de vue pharmacologique

Les différentes « qualités » d'une substance de soumission chimique définies du point de vue pratique peuvent être déclinées sur le plan pharmacologique au sens large du terme, et plus précisément :

- . pharmacodynamique (neuropharmacologique),
- . pharmacocinétique,
- . toxicologique,
- . galénique,
- . et analytique.

IV.1. Abord neuropharmacologique

Sur le plan pharmacodynamique, il est évident que les différentes propriétés psychotropes des substances utilisées en soumission chimique peuvent être abordées par les effets sur les **systèmes de neurotransmetteurs** ; l'action sur tel ou tel **récepteur** permettant alors de lister, à travers les familles thérapeutiques et/ou chimiques concernées, les **substances** susceptibles d'être utilisées.

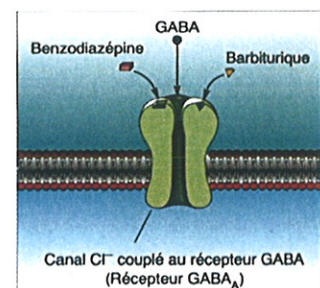


IV.1.1. Effet Sédatif - Effet Hypnotique

De nombreuses substances utilisées dans le cadre de la soumission, par une action dépressive au niveau du SNC, engendrent une sédation, voire une hypnose ; la dépression étant plus prononcée pour l'obtention d'un état hypnotique. Leurs effets s'exercent par modulation de l'action de différents neurotransmetteurs présents au niveau du SNC :

1 - Acide gamma amino butyrique (GABA)

L'acide gamma-amino butyrique (GABA) est le neurotransmetteur inhibiteur principal du SNC. Plus de 40 % des synapses du SNC sont GABAergiques. En fait, des neurones GABAergiques viennent se connecter sur des synapses assurant la liaison entre d'autres types de neurones et donc porteurs d'autres récepteurs. La libération de GABA agit comme un inhibiteur de la transmission du potentiel transporté par le neurone de l'autre type.



La fixation du GABA sur le complexe macromoléculaire gabaergique **GABA_A** (récepteur ionotrope par couplage à un ionophore chlore) entraîne une augmentation de la fréquence d'ouverture du canal perméable aux ions chlorure et donc une entrée accrue de Cl⁻ dans la cellule associée à une hyperpolarisation. L'excitabilité de la cellule nerveuse se retrouve donc diminuée et l'action des stimuli dépolarisants devient moindre. En pratique, le neurone portant ce récepteur devient hyperpolarisé et hyposensible aux afférences excitatrices.

En plus du récepteur pour le GABA, le complexe GABA_A possède des sites de fixation pour d'autres substances, notamment les **benzodiazépines** et les **barbituriques**, ainsi que des dérivés voisins des benzodiazépines (**zolpidem** et **zopiclone**), mais également l'**éthanol**, l'**hydrate de chloral**, l'**étomidate** le **glutéthimide** [9]...

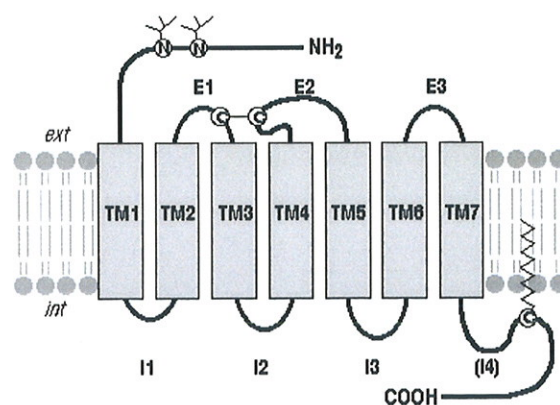
L'activation par ces substances des récepteurs GABA_A renforce l'effet inhibiteur du GABA par augmentation de sa fixation par un effet allostérique : le récepteur GABA se trouve alors dans un état d'affinité plus élevé pour le GABA [11].

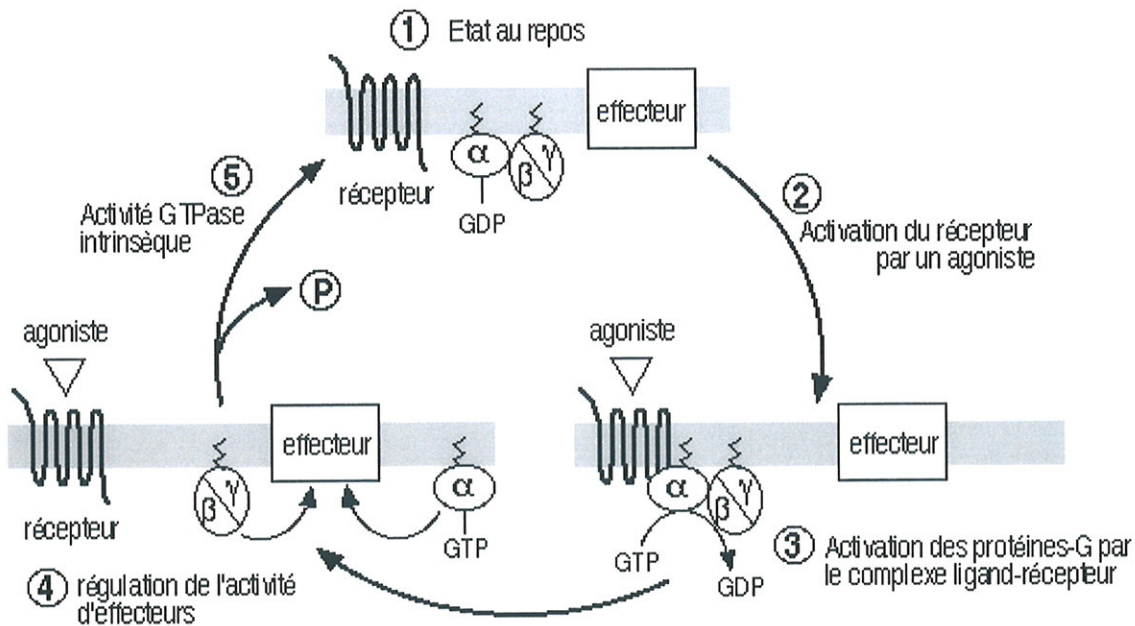
De fait, les substances qui se fixent sur le complexe macromoléculaire GABA_A vont permettre l'apparition d'une sédation, d'une hypnose ou d'un effet anxiolytique. Il faut noter que le **GHB** semble être également impliqué dans la régulation de la transmission gabaergique par un mécanisme inconnu (action sur le récepteur GABA_A ?) ; cette implication se traduisant par les propriétés sédatives observées avec ce psychotrope pour de fortes doses (> 3 g).

2 - Histamine

Ce neuromédiateur, qui joue un rôle dans les manifestations allergiques et dans les sécrétions gastriques, intervient également dans la régulation de la vigilance. Récemment découvert, le système à histamine est considéré comme l'un des systèmes les plus importants de l'éveil. Les corps cellulaires à histamine sont tous situés dans l'hypothalamus postérieur et ils se projettent dans tout le cerveau (en particulier au niveau des autres systèmes d'éveil). En effet, une stimulation des récepteurs histaminiques centraux (surtout **H1** et **H3**) entraîne une augmentation de la vigilance.

Ces récepteurs sont des récepteurs couplés aux protéines-G (RCPGs) qui présentent une structure commune à sept hélices alpha transmembranaires : l'extrémité amino-terminale de la protéine est extracellulaire. L'extrémité carboxy-terminale est intracellulaire. On peut observer 3 boucles extracellulaires (nommées E1, E2 et E3) et 3 boucles intracellulaires (I1, I2 et I3).



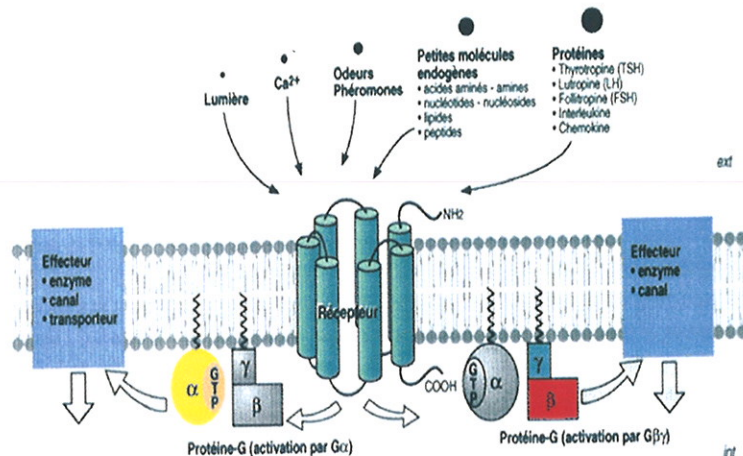


Ces protéines peuvent être sujettes à des modifications post-traductionnelles, de type N-glycosylation, acylation par des composés lipidiques (formant parfois une pseudo-quatrième boucle intracellulaire I4) ou formation de ponts disulfures entre les chaînes latérales de 2 résidus de Cystéine. Ces sept domaines transmembranaires sont organisés dans la membrane plasmique.

Le signal apporté par le stimulus extracellulaire est transduit à l'intérieur de la cellule, par

l'intermédiaire du récepteur. Le récepteur transmet l'information aux protéines-G intracellulaires, qui à leur tour activent ou inhibent des effecteurs intracellulaires. L'activation, par son ligand, d'un récepteur couplé aux protéines-G entraîne un remaniement de la structure du récepteur, qui devient capable d'activer des protéines-G intracellulaires. Ces protéines-G activent à leur tour toute une série d'effecteurs intracellulaires (enzymes, canaux ioniques, transporteurs...), membranaires (comme représenté) ou bien cytosoliques. Ces effecteurs permettent la plupart du temps, la modulation de la concentration intracellulaires de messagers secondaires (second messagers) tels l'AMPc, l'IP3 (inositol triphosphate), le calcium, les diacyl-glycérols ou DAG...

Un RCPG au repos (1) est activé par la liaison d'un agoniste spécifique (2). Le changement de conformation du complexe agoniste-récepteur, induit par cette liaison, permet l'activation de l'échange du GDP par du GTP et donc l'activation de la protéine-G hétérotrimérique (sous-unités $G\alpha$ et $G\beta/\gamma$) intracellulaires (3) qui vont aller réguler l'activité de divers effecteurs (4) membranaires

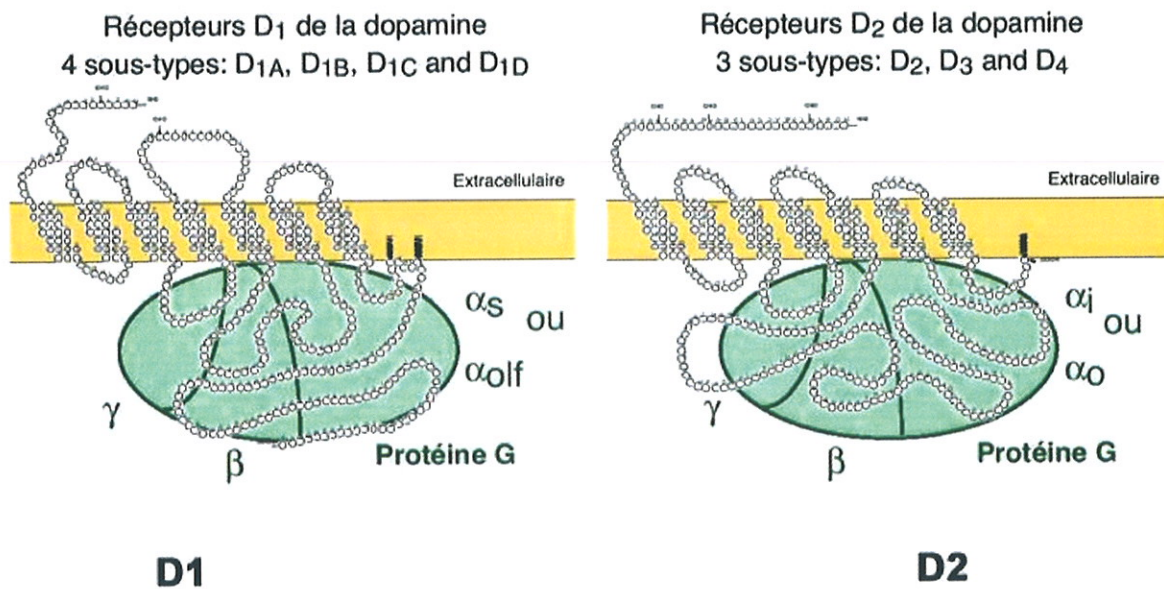


ou cytosoliques. Le déclenchement de l'activité phosphatase, intrinsèque à la sous-unité Ga, entraîne la réassociation des sous-unités Ga et Gb/g (5) et le retour à l'état initial (1) [12].

Consécutivement à l'action éveillante faisant suite à cette stimulation des récepteurs histaminiques, l'utilisation de substances antagonistes, c'est-à-dire ayant une action **anti-histaminique H₁** et traversant la BHE, permet d'inhiber cet effet stimulant. La sédation et la somnolence résultant de leur administration ainsi que l'étourdissement et le ralentissement des réflexes associés conduisent à l'usage de tels produits dans le cadre d'une soumission chimique [9 et 11].

3 - Dopamine

Les effets de cette catécholamine endogène sur le SNC sont complexes. Ses récepteurs sont, comme les récepteurs histaminiques vus précédemment, des récepteurs couplés aux protéines-G. Les premiers travaux entrepris sur les récepteurs de la dopamine portaient sur leurs propriétés pharmacologiques. Sur la base de profils de liaison d'agonistes et d'antagonistes, deux classes de récepteurs D₁ et D₂ ont été initialement identifiées (Kebabian et Calne, 1979).



Les principales voies des de signalisation cellulaires

- Activation de l'adénylate cyclase
- Activation de la Phospholipase C
- Augmentation de l'entrée de calcium
- Inhibition de l'échangeur Na⁺/H⁺

- Inhibition de l'adénylate cyclase
- Stimulation de la sortie de potassium
- Inhibition de l'entrée de calcium
- Activation de l'ATPase Na⁺/K⁺ dépendante

L'organisation génique

- Pas d'introns dans la région codante

- Plusieurs introns dans la région codante
- Phénomènes d'épissage alternatif

A l'heure actuelle, il est dénombré 5 sous-types de récepteurs dopaminergiques, regroupés en deux formes structurelles du récepteur D₁ (D_{1A} et D₅ : collectif D₁) et trois formes du récepteur D₂ (D₂, D₃, D₄ : collectif D₂). Ces récepteurs appartiennent à la superfamille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires. Ce sont des récepteurs métabotropiques couplés à une protéine G (excitatrice

ou inhibitrice). Les récepteurs appartenant au collectif D₁ sont couplés positivement à l'adénylate cyclase, les récepteurs du collectif D₂ le sont négativement ou sont indépendants de l'activité adényl-cyclasique. Enfin, il semble exister des interactions entre les sous-types de récepteurs au niveau synaptique. Par exemple, la stimulation des récepteurs D₁ réduirait l'affinité des récepteurs D₂ pour la dopamine, permettant un effet neuromodulateur.

Récepteurs	Agonistes (puissance relative)	Antagonistes (affinité = Ki en nM)
D1	pergolide (2.1) dopamine = apomorphine (1) bromocriptine (0.04)	fluphénazine (2) halopéridol (15) clozapine (25) chlorpromazine (23)
D2	pergolide (122) lisuride (11) bromocriptine (3.8 - 11) apomorphine (3.6 - 11) dopamine (1)	dompéridone (0.05) fluphénazine (0.6) halopéridol (0.7) sulpiride (1.8) chlorpromazine (28) clozapine (78)
D3	pramipexole (6) apomorphine (1.3) dopamine (1) bromocriptine (0.1)	
D4	apomorphine (26) lisuride (15) pergolide (1.7) dopamine (1) ropinirole (0.03) piribédil, bromocriptine (< 0.01)	halopéridol (2) rispéridone (3) sertindole (17) chlorpromazine (10) clozapine (22-83) raclopride (2300)
D5	dopamine (1) apomorphine (0.75)	fluphénazine (2.1) halopéridol (30) clozapine (35) chlorpromazine (46)

Spécificité de diverses molécules agonistes et antagonistes dopaminergiques vis à vis des sous-types de récepteurs (source : IUPHAR compendium of receptor characterization and classification, 1998).

En pratique, la stimulation simultanée des D₁ et D₂ semble synergique, comme le suggère la plus grande efficacité chez l'homme des agonistes dopaminergiques associant une activité D₁ et D₂ (pergolide > apomorphine > bromocriptine). Ainsi, l'agoniste dopaminergique le plus puissant parmi les dérivés de l'ergot de seigle est le pergolide, et c'est aussi celui possédant la plus forte affinité pour les récepteurs D₁.

Face à cette complexité, il faut globalement retenir qu'une activation des récepteurs dopaminergiques entraîne une augmentation de la vigilance avec une diminution du besoin de sommeil et une insomnie. Les antagonistes des récepteurs centraux de la dopamine (qui traversent donc la BHE) notamment les **neuroleptiques**, inhibent l'action dopaminergique et provoquent, chez le sujet sain, une sédation psychomotrice, une somnolence et une indifférence. Il existe une substance, la **réserpine**, qui agit comme un antagoniste dopaminergique en provoquant la dégranulation des vésicules de stockage et un effondrement de la concentration en dopamine (action également sur les neurones adrénérgiques, noradrénérgiques et sérotoninergiques) ; cette action se traduit au niveau central par une sédation. Enfin, une action sur le système dopaminergique est également parfois évoquée pour expliquer les propriétés sédatives du **GHB**.

Toutefois, cette hypothèse est extrêmement peu probable compte tenu que le GHB augmente les concentrations de dopamine : cette substance serait donc plutôt un agoniste dopaminergique, c'est-à-dire une substance ayant des propriétés éveillantes [9] !

4 - Récepteurs morphiniques

Les morphiniques agissent en se fixant de manière réversible et spécifique à des récepteurs présents à la surface des membranes cellulaires du système nerveux dont l'existence a été démontrée en 1973 par la fixation d'opioïdes radiomarqués. Ces récepteurs se subdivisent en trois classes de récepteurs μ , δ et κ . L'étude moléculaire de ces trois récepteurs opioïdes montrent qu'ils appartiennent à la grande famille des récepteurs couplés aux protéines G. Le premier récepteur cloné (δ) s'appelle OP1 ; le deuxième (κ), OP2, et le récepteur μ , OP3. Les morphiniques agissent au niveau des récepteurs situés au niveau spinal et/ou supraspinal. Il faut noter que les récepteurs Sigma (σ), dont la stimulation se traduit par une analgésie, une mydriase et éventuellement un délire, ont été rattachés aux opioïdes. Mais ce rattachement est actuellement très discuté...

Récepteurs	types	actions
μ donnant $\mu 1$ μ donnant $\mu 2$	Morphine agoniste Morphine mais moins affine	analgésie, sédation , bradycardie dépression respiratoire, dépendance physique, dysphorie
δ (delta)	Enképhaline	analgésie, dépression respiratoire
κ (Kappa)	Nalbuphine (NUBAIN®)	analgésie, sédation et dépression respiratoire
σ (Sigma)	Kétamine (KETALAR®)	dysphorie, delirium, HTA, hallucinations , tachycardie, nausées

Sur le plan anatomique, l'action des morphiniques s'établit sur 3 niveaux :

- . récepteurs périphériques : au niveau des terminaisons libres (nocicepteurs). Lors de processus d'inflammation, ces récepteurs qui n'existent pas à l'état basal vont apparaître. L'intérêt est pour nous une utilisation locale de morphine dans les processus inflammatoires localisés (par exemple en intra-articulaire)
- . récepteurs médullaires (Moelle épinière) : au niveau des couches superficielles dites 1 et 2 de la corne dorsale
- . récepteurs cérébraux : le cerveau au niveau notamment du plancher du IV^{ème} ventricule et des noyaux gris centraux

Compte tenu de l'action sédatrice par dépression du système nerveux central, la grande famille des « **morphiniques** » (**opiacés** et **opioïdes**) est potentiellement concernée par la soumission chimique : **morphine**,

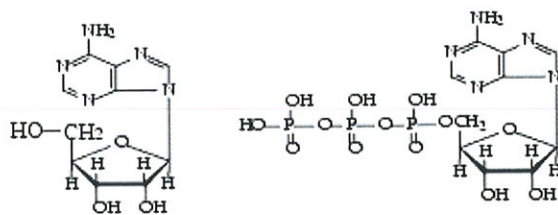
hydromorphone,
codéïne,
dihydrocodéïne,
codéthylène (éthylmorphine),
dextrométhorphan,
pholcodine,
méperidine ou péthidine et autres dérivés de la phénylpipéridine (fentanyl, sufentanyl, alfentanyl, rémifentanyl),
dérivés de la diphenylpropylamine (dextromoramide, méthadone, propoxyphène, tramadol),
pentazocine, nalbuphine,
buprénorphine...

D'autres substances, telle la **kétamine**, possèdent des effets hypnotiques reposant pour part sur une action sur les récepteurs opioïdes.

5 - Adénosine

L'adénosine est un nucléoside endogène, présent dans toutes les cellules de l'organisme.

Elle peut provenir de l'hydrolyse de l'adénosine-monophosphate (AMP) sous l'influence d'une 5-nucléotidase, enzyme à la fois intra et extracellulaire, ou de celle de



Adénosine et Adénosine triphosphate (ATP)

l'adénylhomocystéine. Le nucléoside libéré dans le plasma a une demi-vie extrêmement courte, environ une seconde, car, outre les biotransformations métaboliques, il est capté par les érythrocytes. Des effets à distance des sites de sa libération sont donc peu probables. L'adénosine exerce ses effets par l'intermédiaire de récepteurs purinergiques P1 qui sont de type A₁, A₂ (A_{2A}, A_{2B}) et A₃. Les effets résultant de la stimulation des récepteurs A₁, A₂ et A₃, aux conséquences souvent opposées, sont extrêmement complexes. Toutefois, au niveau du système nerveux central, elle a un effet sédatif et anticonvulsivant (A₁) ; elle réduit (A₁) ou augmente (A₂) la libération de neuromédiateurs comme la noradrénaline et l'acide glutamique.

Les adénosinomimétiques directs (adénosine, adénosine monophosphate) ou indirects (dipyridamole, pentostatine) disponibles et/ou employés en thérapeutique ne permettent pas d'obtenir ces effets centraux [9].

6 - Glycine, Béta alanine, Taurine

Ces acides aminés favorisent l'ouverture de récepteurs canaux spécifiques de structure pentamérique, perméables aux ions chlorure et présentent donc un effet hyperpolarisant.

Ils permettent donc l'obtention d'une dépression du SNC mais leur action n'est pratiquement pas exploitée en thérapeutique. Par conséquent, aucune substance agissant directement à ce niveau n'est disponible [9].

IV.1.2. Effet hallucinogène

« L'hallucination est une perception sans objet à percevoir » (Henri Ey).

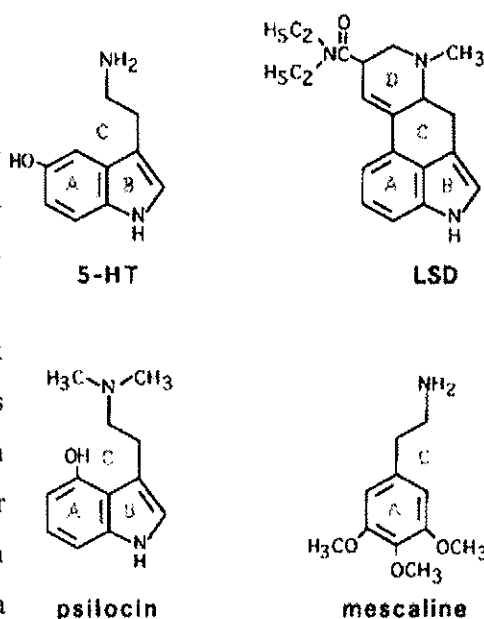
Les psychotropes hallucinogènes modifient l'activité mentale, altèrent les perceptions sensorielles, déforment la perception de l'espace et du temps par une altération du fonctionnement du cerveau. En effet les structures chimiques des hallucinogènes ressemblent à celle des neurotransmetteurs naturellement présents dans le SNC dont elles vont perturber la production, la libération et la dégradation ; par son action, la drogue perturbe donc la transmission de l'information au niveau du SNC [13 et 14].

Le mode d'action des substances hallucinogènes demeure cependant encore mal compris car l'expérimentation animale est pratiquement sans intérêt, les effets de ces produits étant par nature subjectifs [14 et 15].

1 - Sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5HT)

La connaissance des récepteurs de la sérotonine est en pleine évolution et il n'est guère possible de systématiser les effets correspondant à la stimulation des divers types de récepteurs sérotoninergiques qui sont nombreux : 5-HT₁ (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}), 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇. Ces récepteurs sont localisés au niveau présynaptique et au niveau postsynaptique. Les récepteurs sérotoninergiques sont liés aux protéines G, sauf le récepteur 5-HT₃ qui est un récepteur canal, perméable aux cations. Comme les autres médiateurs, la sérotonine libérée dans la fente synaptique est en grande partie recaptée par les terminaisons présynaptiques grâce à un transporteur spécifique qui présente un assez grand polymorphisme génétique.

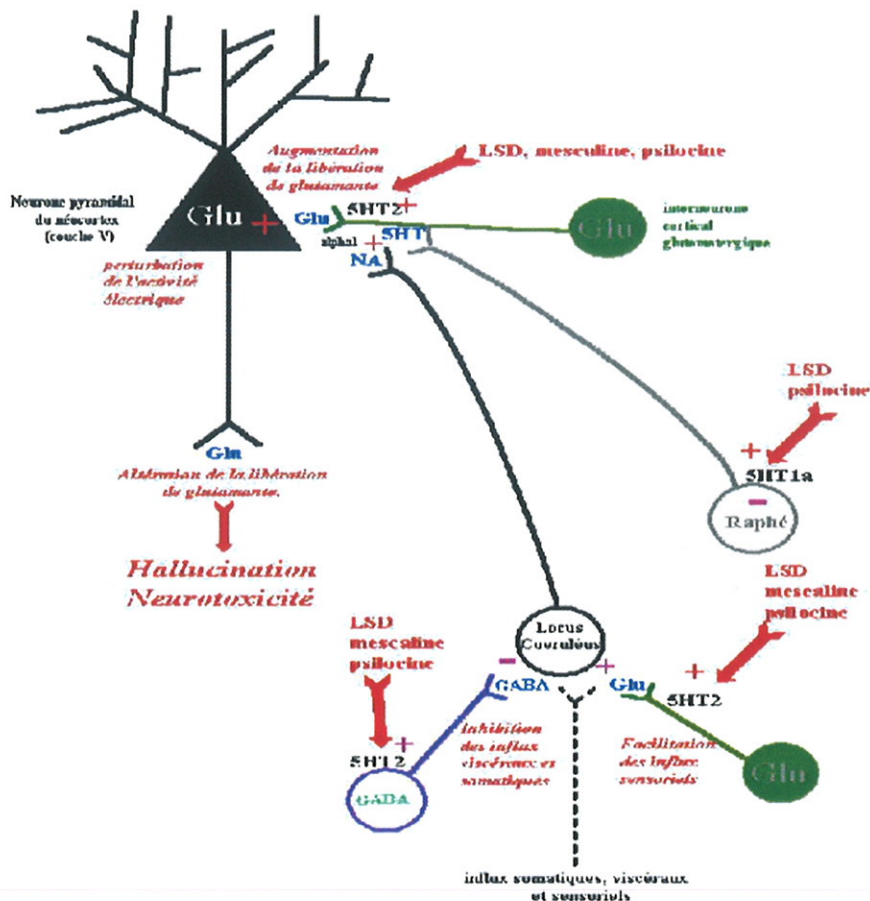
Les effets de la sérotonine au niveau du système nerveux central sont nombreux et complexes, encore mal connus mais d'une importance considérable sur le plan pharmacologique car de nombreux médicaments agissent par son intermédiaire. La sérotonine intervient dans la régulation du sommeil, de l'humeur (action antidépressive), de la température, de l'appétit (effet anorexigène). C'est une hyperstimulation des récepteurs 5-HT₂



associée à une stimulation des récepteurs **5-HT_{1A}** qui semblerait favoriser l'apparition des hallucinations, retrouvées dans certains symptômes de type productif et négatif des états psychotiques. Le mécanisme d'action hallucinogène des **agonistes sérotoninergiques** se situe au niveau de l'hippocampe, du striatum et du cortex cérébral [9 et 16].

La présence du noyau indole dans la structure de la substance hallucinogène rend généralement compte de cette action. La famille des hallucinogènes à noyau indolique est représentée entre autres par les **tryptamines** substituées dont la **psilocine** (indolamine, principe actif de la psilocibine générée par la dégradation de celle-ci), l'**harmine** et **harmaline**, les substances apparentées au **LSD** ainsi que la **yohimbine** et l'**ibogaïne** et d'autres substances d'origine végétale. Ce mécanisme d'action sérotoninergique concerne également la **mescaline** (excitant de type phényléthanolamine) et les amphétamines « sérotoninergiques » fortement hallucinogènes (**DOB** et **DOM**) ; les **Ecstasy** (**MDMA, MDA, MDEA**) devant être considérées comme des substances moins favorables à la soumission chimique compte tenu d'effets hallucinogènes relativement modérés associés à un effet stimulant. Enfin, il faut également citer le **GHB** et l'**éthanol** qui pourrait être un agoniste 5HT₃ (ce fait n'étant pas strictement établi) [14].

Sur un plan systémique, les hallucinations sont dues à une perturbation de l'activité électrique des neurones pyramidaux du cortex frontal (néocortex). Cette perturbation résulte des effets des hallucinogènes sur le fonctionnement de plusieurs structures : le raphé, le *locus coeruleus* et le néocortex. Au niveau du raphé, les drogues inhibent l'activité neuronale en agissant sur les récepteurs 5HT_{1A} ; ce qui modifie la libération de 5HT sur les interneurons glutamatergiques du cortex. Dans le *locus coeruleus*, les hallucinogènes agissent sur les récepteurs 5HT₂ et stimulent des interneurons gabaergiques, inhibant ainsi les influx viscéraux et somatiques. Par contre, les interneurons glutamatergiques du locus sont également activés car ils possèdent aussi des récepteurs 5HT₂ ; ces interneurons facilitent alors les influx sensoriels. Au total, le *locus coeruleus* envoie au cortex des informations sensorielles amplifiées et altérées ce qui se traduit par une élévation de la libération de noradrénaline (NA) sur les terminaisons des interneurons glutamatergiques du cortex. Dans le cortex, les hallucinogènes accroissent la libération de glutamate (neurotransmetteur excitateur) par les interneurons sur les neurones pyramidaux par une action directe sur les terminaisons dotées de récepteurs 5HT₂. A cette action directe, s'ajoute un effet indirect produit par la stimulation du locus coeruleus par les hallucinogènes. Cette stimulation accroît la libération de NA sur les terminaisons glutamatergiques, dotées de récepteurs adrénergiques alpha 1, et renforce la neurotransmission glutamatergique sur les neurones pyramidaux. Au bout du compte, la stimulation anormale des neurones pyramidaux altère leur fonctionnement ce qui produit les hallucinations et une neurotoxicité liée à une libération excessive de glutamate (excitotoxicité).



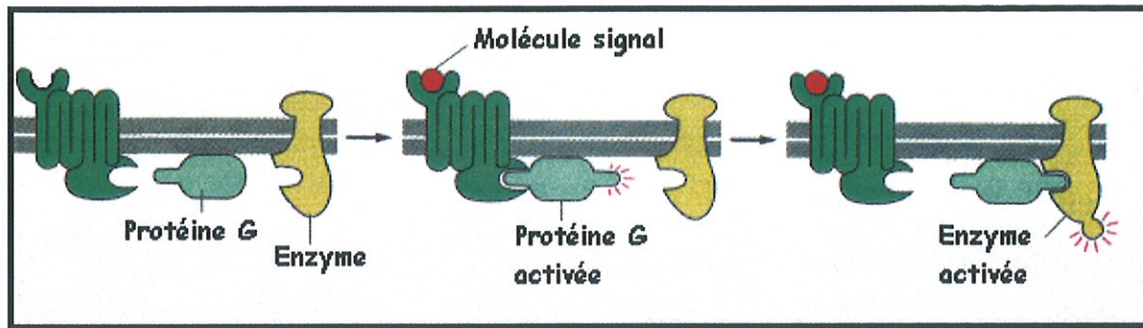
2 - Noradrénaline, adrénaline et dopamine

Les systèmes catécholinergiques centraux et leurs récepteurs (les récepteurs des catécholamines appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G) sont très certainement impliqués dans la survenue des effets hallucinogènes. Ainsi, il est prouvé que l'activation des récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂ entraîne l'apparition de délires et d'hallucinations...

Les substances susceptibles d'avoir une potentialité hallucinogène pouvant reposer pour part sur une action catécholinergique centrale sont principalement les **phényléthylamines** (**MDA**, **MDMA**, **MDEA**) et la **mescaline**, voire le **GHB** et l'**étomidate** [9 et 14].

3 - CB1 - CB2

Le mode d'action de type « perturbateur » du cannabis semble lié à une **action dopaminergique indirecte** par le biais de récepteurs propres baptisés CB₁ et CB₂. Effectivement, le récepteur CB₁ est présent dans les structures cérébrales impliquées dans les principaux effets du cannabis (hippocampe, cortex associatif, cervelet, striatum). Ce récepteur est aussi présent en périphérie (testicules, intestin grêle, vessie, musculature lisse des vaisseaux, terminaisons nerveuses du système orthosympathique). Le récepteur CB₂ est présent essentiellement en périphérie (monocytes, lymphocytes B et T, amygdales, rate) et dans les cellules de la microglie.



Les CB₁ sont des récepteurs métabotropiques couplés à une protéine Gi : on les retrouve donc au niveau des synapses dites lentes où la liaison neuromédiateur-récepteur active une chaîne de transduction avec des messagers secondaires dans le neurone postsynaptique (contrairement aux synapses dites rapides où la liaison neurotransmetteur-récepteur ionotropique agit directement sur les canaux ioniques). Il s'ensuit :

1. Une inhibition de l'adényl cyclase d'où une baisse de la production d'AMP cyclique (Adénosine monophosphate cyclique) laquelle initie la chaîne de transduction propre à l'activité interne de la cellule.
2. Une augmentation de la conductance des canaux potassiques ce qui provoque une hyperpolarisation cellulaire à l'origine de la diminution de la probabilité de décharge du neurone.
3. Une inhibition des canaux calciques de type N (voltage-dépendant) qui en se fermant freinent alors l'exocytose du neurotransmetteur.

Tout concourt donc à réduire fortement, voire supprimer, la transmission synaptique inter-neuronale par blocage du message nerveux dans la terminaison présynaptique. Le récepteur CB₂ inhibe lui aussi l'adénylate cyclase mais la chaîne de transduction est différente.

Cet effet inhibiteur touche pratiquement tous les types de neuromédiateurs. Toutefois, dans certaines régions du cerveau comme le striatum (en rapport avec la motricité), le noyau accumbens (contrôle de la volonté, des émotions) et le cortex préfrontal (activités supérieures les plus intégrées), on observe au contraire une augmentation de la synthèse et de la libération de **dopamine**. Cet accroissement paradoxal peut s'expliquer par le fait que les neurones dopaminergiques de ces structures cérébrales ne possèdent pas de récepteurs CB₁ mais sont modulés par des neurones GABAergiques qui eux en possèdent. Ainsi, le cannabis, en exerçant son action inhibitrice sur les neurones GABAergiques, va provoquer une levée de l'inhibition que le GABA exerçait en temps normal sur les neurones à dopamine alors activés.

4 - Récepteurs morphiniques

Les **opiacés** possèdent tous des effets potentiels sur le plan psychoaffectif : plus souvent euphorie (impression de bien-être), mais possible dysphorie (impression générale de malaise), angoisse,

hallucinations. Ces potentialités semblent reposer sur une action agoniste vis-à-vis des récepteurs κ (kappa). D'autres substances agissent également sur ces récepteurs : **kétamine, phencyclidine...**

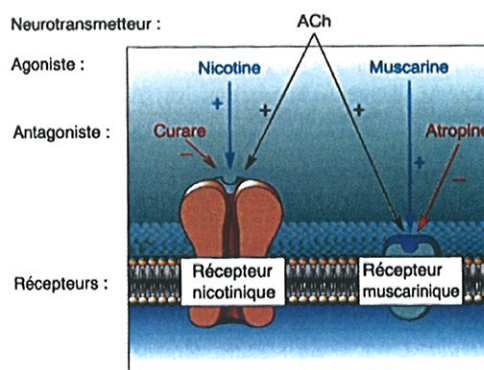
5 - Récepteurs spécifiques à la PCP

La liaison de la **phencyclidine** à ses récepteurs spécifiques (encore mal connus) inhibe les perceptions sensorielles : il s'agit là d'un effet venant se surajouter à l'action sur les récepteurs morphiniques que nous venons de voir.

6 - Acétylcholine

Atropine, scopolamine et **hyosciamine** sont des substances parasympatholytiques qui inhibent les effets muscariniques de l'acétylcholine.

A dose élevée, elles présentent une action stimulante qui peut se traduire par des hallucinations et un véritable délire associés à des troubles de la démarche et de la parole, des mouvements incessants, des vertiges ainsi que des troubles de la vue et de la mémoire. Ce tableau évoquant un *delirium* alcoolique conviendra à l'agresseur dans le cadre d'une soumission chimique [9].



7 - GABA

Dans certaines conditions les **benzodiazépines** peuvent induire des réactions paradoxales avec notamment des hallucinations [9].

IV.1.3. Effet amnésiant

Un certain nombre de médicaments, notamment ceux appartenant à la classe des hypnotiques (**BZD et apparentés, Kétamine, GHB...**), présentent la particularité d'exercer une action négative sur les capacités de mémorisation d'un individu. L'étude de l'action de ces médicaments sur la mémoire a permis d'expliquer l'amnésie antérograde (incapacité de mémoriser des faits nouveaux) engendrée. La mémoire est sous la dépendance de neuromédiateurs qui permettent la communication entre les différentes cellules de notre système nerveux :

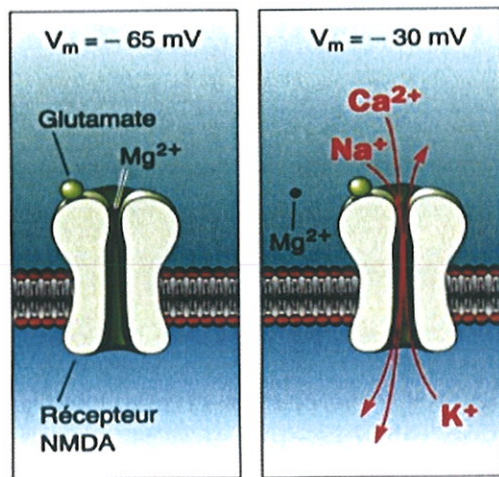
1 - L'**acétylcholine**, l'un des plus importants neuromédiateurs du cortex cérébral, contrôle l'étage supérieur de la pensée consciente. L'importance de certains systèmes neuronaux utilisant

l'acétylcholine a été mise en évidence dans la maturation des souvenirs (les troubles de la mémoire accompagnant la maladie d'Alzheimer ont pu être rattachés à un déficit en acétylcholine). Il s'agit certainement là du mode d'action du **GHB**, substance impliquée également dans la régulation de l'acétylcholine.

2 - Le **GABA** occupe également une place importante puisque le fonctionnement de près d'un tiers des synapses est sous sa dépendance. Les molécules qui augmentent son activité, et de ce fait entraînent une inhibition, ont des propriétés amnésiantes : **benzodiazépines, éthanol...**

3 - Glutamate - récepteurs NMDA

L'acide glutamique est un acide aminé, non essentiel car pouvant être synthétisé par l'organisme, qui a un effet dépolarisant ou activateur en favorisant la pénétration de sodium et de calcium dans la



(a) Glutamate

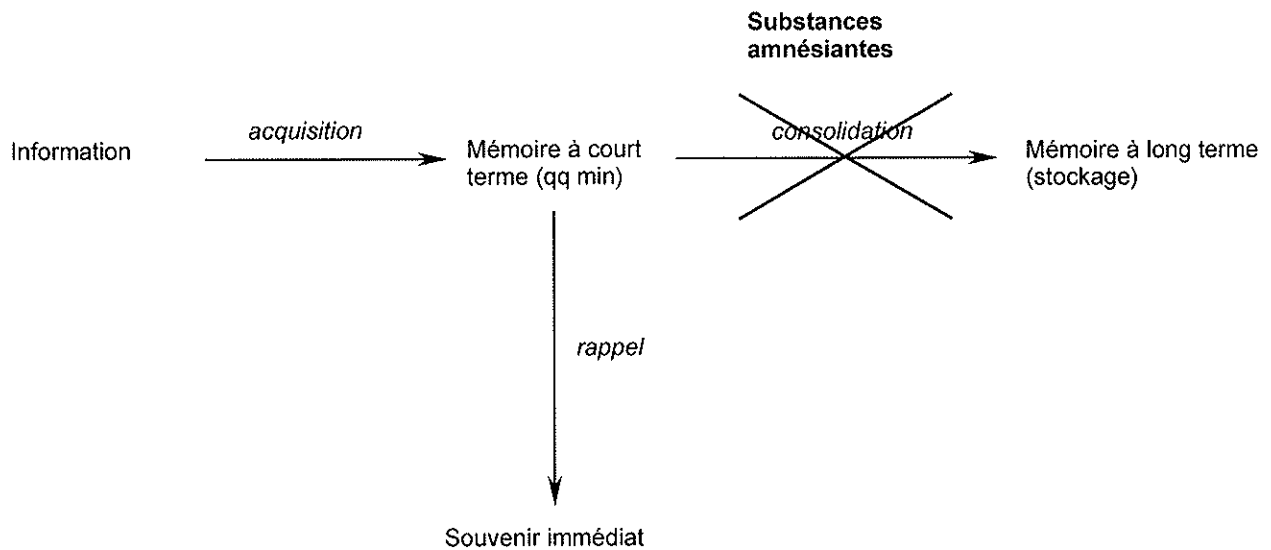
(b) Glutamate et dépolarisation

cellule. Les récepteurs NMDA sont appelés ainsi parce qu'ils sont activés par le N-méthyl-D-aspartate, agoniste de synthèse très puissant. Il s'agit d'un récepteur-canal qui s'ouvre lors de la fixation du glutamate et laisse entrer les ions Na^+ et Ca^{2+} . Les récepteurs NMDA sont des récepteurs ionotropiques, ou canaux activés par des ligands, qui ont la particularité de former à la fois le site de liaison pour les agonistes et le canal ionique. Leur activation par un neurotransmetteur provoque l'ouverture très rapide des canaux membranaires ce qui induit une modification du potentiel de la

cellule. Les récepteurs NMDA, présentent des propriétés complexes. Etant donné l'effet bloquant des ions magnésium, ils ne peuvent être activés que lorsque la membrane cellulaire est dépolarisée à une valeur plus positive que -40 mV. De plus, les récepteurs NMDA sont fortement perméables aux ions calcium.

Le glutamate intervient en favorisant l'entrée de sodium et de calcium dans la cellule et favorise la transmission synaptique au niveau du système nerveux central. Il favorise la mémorisation et intervient dans la potentialisation à long terme qui consiste en une augmentation des réponses postsynaptiques pendant une longue durée après une stimulation brève. Une expérience récente a montré que des souris transgéniques ayant davantage de récepteurs NMDA que les témoins avaient de meilleures performances d'apprentissage. Aussi, compte tenu de ces éléments, il est logique de penser que des troubles de la mémoire vont apparaître à l'aide d'antagoniste de ces récepteurs. La **phencyclidine** (par l'intermédiaire des récepteurs PCP), le **GHB** et la **kétamine** inhibent le récepteur NMDA [17].

Modèle du processus de mémorisation [9 et 17] :



Les substances amnésiantes laissent fonctionner la mémoire à court terme mais empêchent la mémorisation à long terme. Comme sa mémoire à court terme fonctionne, le sujet s'adapte à la situation, répond, agit etc., mais il ne garde aucun souvenir de cette activité automatique [9].

L'hypothèse la plus couramment avancée pour expliquer ces troubles aigus de la mémoire liés à l'emploi de substances amnésiantes est un déficit de la fixation à long terme qui serait en rapport avec un trouble de la vigilance induit par ces substances [17].

IV.1.4. Effet desinhibiteur

La desinhibition peut se définir par la diminution ou la disparition de l'inhibition notamment émotionnelle, fantasmatique, motrice et/ou de la censure surtout sexuelle [18].

La desinhibition a pour origine l'action de substances au niveau des récepteurs du SNC :

1 - Dopamine : une desinhibition a été constatée lors de la prise de neuroleptiques par une **action agoniste de la dopamine** qui induit un effet activateur également appelé incisif, desinhibiteur ou

anti-autistique. Cet effet est cependant long à se manifester et ne présente donc que peu d'intérêt pour un agresseur. Cette action agoniste dopaminergique concerne également les **amphétamines dopaminergiques (famille de l'amphétamine)** [9].

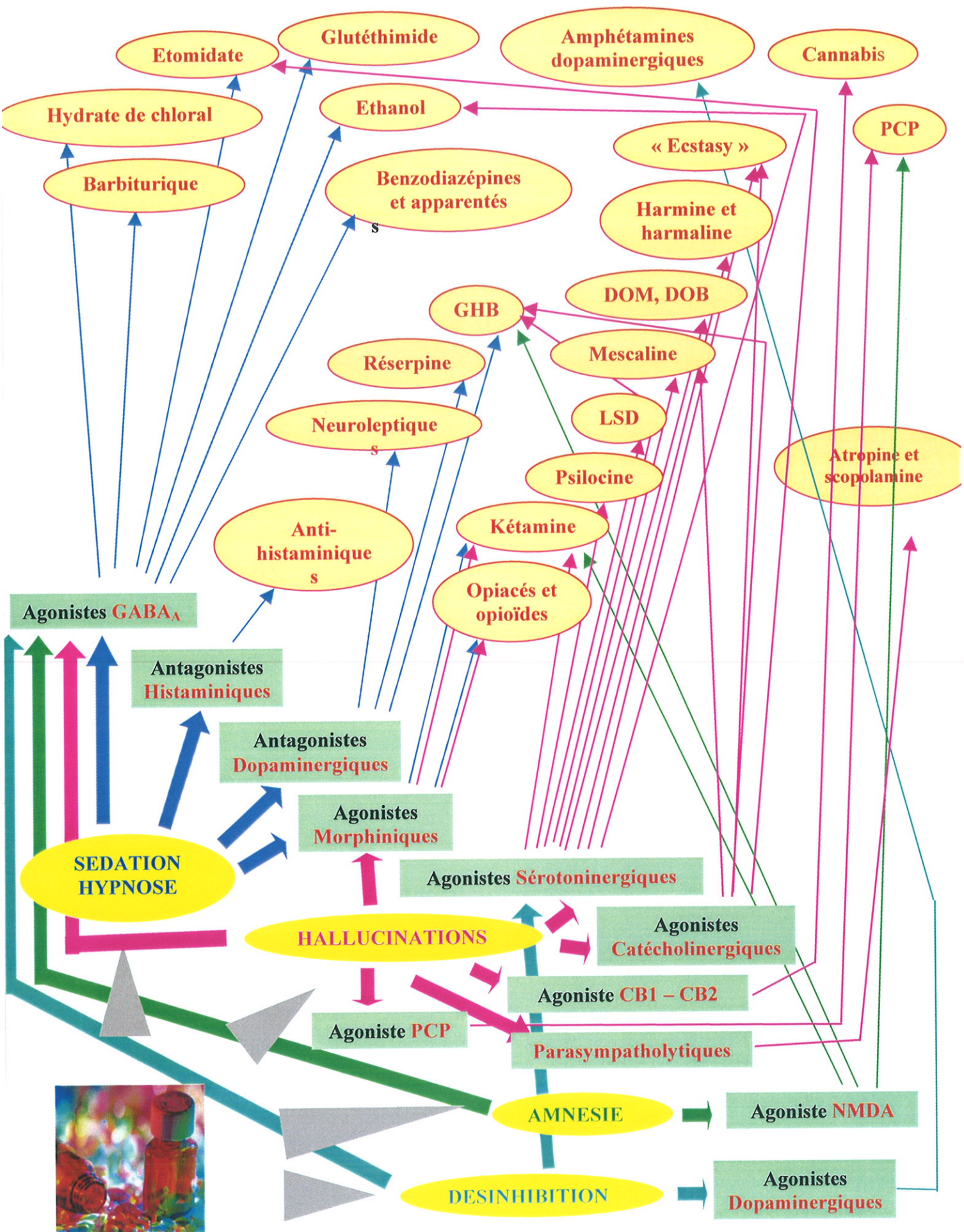
2 - **Sérotonine** : la desinhibition semble pouvoir également reposer sur un **mécanisme sérotoninergique** qui est apparenté à celui des hallucinations (voir IV.1.2.1.)

3 - **GABA** : une desinhibition peut également survenir lors de réactions paradoxales après la prise de **benzodiazépines**. En effet les benzodiazépines à effet rapide, comme les hypnotiques et plus particulièrement le triazolam, à posologie élevée peuvent induire des effets particuliers incluant un comportement de type automatique avec souvent une desinhibition conduisant à des actes inattendus.

4 - **Noradrénaline** :

Les **amphétamines dopaminergiques (famille de l'amphétamine)** ont une action noradrénergique indirecte susceptible de participer à l'effet desinhibiteur [9].

IV.1.5. En conclusion : abord pharmacodynamique



Point de vue Pharmacodynamique : substances potentiellement utilisables

IV.2. Abord pharmacocinétique : action rapide, de courte durée

Les substances utilisées dans un but de soumission chimique doivent présenter un profil pharmacocinétique adéquat.

Pour obtenir un effet sous un délai le plus bref possible, la drogue doit être rapidement absorbée au niveau digestif et posséder un T_{max} (temps au bout duquel la concentration de la substance dans l'organisme est maximale) faible.

La diffusion dans l'ensemble du corps sera facilitée si la molécule est lipophile surtout au niveau du tissu cérébral (lieu d'action des substances utilisées en soumission) riche en lipides qui a une grande affinité pour les molécules liposolubles.

Une courte durée d'action est également requise pour ne pas éveiller les soupçons de la victime. Il convient donc à l'agresseur d'utiliser des substances à demi-vie d'élimination courte. Le produit utilisé pourra également être rapidement métabolisé mais en métabolites non détectables ou à élimination rapide.

De fait, parmi les substances potentiellement utilisables qui ont été listées sur des bases neuropharmacologiques (paragraphe précédent), il est nécessaire de classer sur un second plan certaines d'entre elles du fait de propriétés pharmacocinétiques (T_{max} et T_{1/2}) peu favorables à une utilisation pour la soumission chimique. C'est le cas de certains opioïdes, de certains neuroleptiques, de l'hydrate de chloral et de la plupart des barbituriques.

IV.3. Abord toxicologique : symptomatologie peu caractéristique

Le but de l'agresseur étant que son crime passe inaperçu, il va préférer employer des substances de toxicité faible et d'index thérapeutique large.

Cette nécessité pratique rend donc malaisée l'utilisation des barbituriques, de l'atropine, voire des amphétamines et du LSD.

IV.4. Abord galénique : administration discrète à la victime

La seule voie utilisable pour l'administration discrète d'une substance à une victime est la voie orale, les autres pouvant difficilement être utilisées à l'insu d'une personne (sauf peut-être, à titre exceptionnel, la voie pulmonaire, cf. Poutine). L'utilisation de formes injectables n'est, théoriquement, pas envisageable (la seule exception est une soumission dans un cadre de soins infirmiers). De fait, la nécessité pratiquement absolue d'une administration orale exclue l'utilisation

de certaines substances, notamment de la plupart des anesthésiques (propofol, étomidate, ...) n'existant que sous une forme injectable.

L'emploi par l'agresseur de différentes formes galéniques destinées à la voie orale est envisageable. Tout d'abord, les formes liquides peuvent facilement se rajouter dans la boisson de la victime et la dilution obtenue permet d'en atténuer le goût.

Les potions et les sirops ne peuvent pas être utilisés car leur teneur importante en sucres éveillerait les soupçons de la victime. Les émulsions et les suspensions risquent également d'être repérables dans le verre.

Par contre, les médicaments présentés sous forme de solution correspondent à une administration discrète. Ils peuvent être trouvés conditionnés dans un flacon, en ampoule buvable ou injectable ou bien en flacon « compte goutte » qui permet l'adaptation de la dose administrée en fonction de l'effet désiré (sédation ou hypnose).

L'emploi de forme solide est également fréquent (le Rohypnol® en comprimé, par exemple).

Les comprimés peuvent être utilisés à condition de se dissoudre correctement dans un liquide. Les comprimés effervescents sont à éviter car obligatoirement détectables par leur côté « pétillant ». Les comprimés dispersibles, qui se désagrègent dans l'eau en moins de trois minutes, peuvent être employés mais les particules qui restent en suspension risquent de ne pas passer inaperçues. Par contre, les comprimés solubles destinés à être dissous dans de l'eau avant administration semblent être une bonne solution ; leur dissolution a lieu en moins de trois minutes mais parfois la solution obtenue est opalescente. L'agresseur doit aussi veiller à ne pas utiliser de comprimés gastro-résistants car la substance active risque d'être détruite par le contenu acide du verre (coca-cola, jus d'orange).

Une autre forme galénique solide pouvant être utilisée est la capsule :

La capsule dure ou gélule peut être ouverte et son contenu (poudre) est alors facilement intégré à la boisson de la victime après mélange.

La capsule molle peut contenir un principe actif sous forme liquide ou pâteux qui pourra être dispersé dans un verre ou de la nourriture [19].

IV.5. Abord analytique

La question de la prise en charge analytique des cas de soumission chimique est un problème complexe pour les raisons suivantes :

- Comme nous l'avons vu, les substances chimiques pouvant être impliquées sont de nature et de mode d'action pharmacologique très variés.
- Ces substances sont actives parfois à faibles concentrations et nécessitent des méthodes d'analyses spécifiques présentant une haute sensibilité. C'est le cas de plusieurs

benzodiazépines telles que le clonazépam, le triazolam, le flunitrazépam, ..., de neuroleptiques tels que l'halopéridol, du LSD, ...

- Il existe des problèmes d'interprétation, dus :

- . soit à des vitesses d'élimination rapides dans l'organisme (acide gamma hydroxybutyrique, certaines benzodiazépines),
- . soit à une instabilité dans les prélèvements biologiques imputable à une dégradation *in vitro* (flunitrazépam et autres benzodiazépines) ou une production *in vitro* (acide gamma hydroxybutyrique, éthanol).

La prise en charge analytique sur le plan toxicologique des victimes d'actes de soumission chimique fait l'objet d'un consensus de la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA) dont sont en partie extraites les notions suivantes.

Du point de vue des prélèvements, l'idéal serait, dans un contexte de suspicion de soumission chimique, de disposer de prélèvements à la fois sanguins, urinaires et capillaires de la victime réalisés et analysés le plus rapidement possible après l'acte délictueux [20 et 21].

Effectivement, ces trois prélèvements doivent être réalisés de façon systématique et en double :

- du sang,
 - . 5 mL prélevés sur tube fluoré (pour la détermination de l'éthanolémie),
 - . 20 mL prélevés sur EDTA (pour éviter la formation *in vitro* de GHB), en double (2 fois 10 ml ou 3 fois 7 mL)
- des urines, 30 mL dans un flacon de type ECBU,
- des cheveux, orientés (dans le sens pointe-racine) et coupés au raz du cuir chevelu en occipital (mèche du diamètre d'un crayon à papier).

Le sang et les urines sont à conserver au froid (+ 4 °C ou - 20 °C) et à l'abri de la lumière (pour éviter la dégradation du LSD), les cheveux sont à maintenir au sec, à température ambiante.

Une feuille de liaison entre le clinicien réalisant la prise en charge médico-légale et le toxicologue est très souhaitable. Cette fiche doit comporter l'heure supposée des faits, le moment des prélèvements, le(s) traitement(s) habituel(s) de la victime (en particulier si elle utilise des hypnotiques le soir) et son éventuel traitement (sédatif, anxiolytique ...) depuis les faits [22 et 23].

En outre, il est nécessaire d'informer la victime qu'un second prélèvement de cheveux pourra être effectué dans un délai d'un mois (si les premières recherches toxicologiques s'avèrent négatives) et qu'elle ne devra pas, durant ce délai, procéder à une coupe de cheveux, ni à des soins capillaires tels que des décolorations. Effectivement, dans un contexte de suspicion de soumission chimique, il faut disposer de prélèvements à la fois sanguins, urinaires et capillaires, réalisés et analysés le plus rapidement possible après l'acte délictueux :

- le prélèvement urinaire permet « d'élargir » la fenêtre de détection temporelle en raison d'une persistance généralement plus longue des substances (et de leurs métabolites éventuels) présentes à plus fortes concentrations dans ce milieu que dans le sang.
- le prélèvement capillaire réalisé immédiatement après les faits permet, en cas de découverte d'un xénobiotique dans le sang ou les urines, de différencier une exposition unique d'un usage chronique ; autrement dit de vérifier s'il y a prises répétées susceptibles de correspondre à un traitement médicamenteux prescrit à la personne concernée plutôt qu'une administration unique à l'insu de la victime. Effectivement, l'avocat du mis en examen peut arguer que la victime était utilisatrice du produit retrouvé au moment des faits, voire même antérieurement aux faits. Seule la discrimination par l'analyse des cheveux permet d'établir la vérité.
- le prélèvement capillaire réalisé un mois plus tard (si les résultats des premières analyses toxicologiques s'avèrent négatives) permet :
 - de mettre en évidence un xénobiotique lorsque les prélèvements sanguins ou urinaires sont trop tardifs. La soumission chimique implique souvent l'administration d'une seule dose de substances à $T_{1/2}$ courte. Dans la plupart des cas, lorsque les prélèvements sont tardifs (> 24 heures pour le sang ou > 48 heures pour les urines), les méthodes conventionnelles comme la CPG/SM ou la CLHP/BD, voire la CLHP/SM, ne permettent pas de détecter ces produits, ce qui peut conduire à un classement de l'affaire. En augmentant la fenêtre de détection à plusieurs semaines, voire plusieurs mois, les cheveux analysés par des méthodes de chromatographie couplées à la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) peuvent permettre de mettre en évidence une exposition unique.
 - d'établir une exposition au GHB. Par voie orale, le GHB est facilement absorbé et rapidement éliminé. La caractérisation dans le sang est impossible après 6 à 8 heures et dans les urines après 8 à 12 heures. En outre, la nature également endogène de ce composé ainsi qu'une formation *in vitro* dans le sang non conservé sur EDTA ou en *post mortem* peuvent compliquer l'interprétation. Pour cette recherche d'exposition au GHB, les cheveux sont coupés en segments de 0,3 mm sur une longueur de 3 cm. Lorsqu'on segmente les cheveux d'un même sujet, il est possible d'évaluer un profil d'exposition, en utilisant les concentrations de chaque segment comme référence. En effet, s'il n'y a pas exposition exogène, les concentrations de chaque segment doivent rester très proches. Au contraire, une exposition unique conduit à une augmentation ponctuelle de la concentration du segment correspondant au moment de l'exposition, par rapport aux autres segments qui servent alors de contrôle.

L'analyse toxicologique doit être réalisée le plus rapidement possible [24].

Les benzodiazépines sont des substances chimiquement instables, dont la dégradation peut être totale en quelques jours, en particulier pour le flunitrazépam ou le clonazépam. Il en est de même du LSD. De plus, la formation *in vitro* du GHB, maintenant bien connue mais mal maîtrisée, est une source potentielle d'erreur.

Les dépistages par immunochimie doivent être proscrits. De nombreuses substances ne sont pas reconnues par ces méthodes, comme le zolpidem, la zopiclone, le GHB, la scopolamine, la kétamine, les neuroleptiques. Dans ces conditions, la règle absolue en matière d'analyse toxicologique pour la caractérisation d'une soumission chimique est la mise en place de techniques séparatives de chromatographie [25].

Compte tenu des molécules à rechercher, l'expert judiciaire se doit de disposer du parc analytique indispensable. En effet, les techniques suivantes doivent être mise en oeuvre :

- Analyse du sang et des urines
 - chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse avec introduction par espace de tête (HS/CG/MS), pour les substances volatiles
 - chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG/MS) pour les stupéfiants comme le cannabis, la kétamine, les dérivés de l'ecstasy, le GHB ou les médicaments de type neuroleptiques ou anti-histaminiques
 - chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie UV (CLHP /UV-BD), ou mieux à la spectrométrie de masse (CL/MS), pour les hypnotiques comme le zolpidem, la zopiclone et les benzodiazépines (la CG/MS/NCI peut ici constituer une alternative) ou le LSD
 - chromatographie en phase gazeuse ou en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) pour les cas où les prélèvements ont été réalisés tardivement...
- Analyse des cheveux
 - chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG/MS) pour les stupéfiants
 - chromatographie en phase gazeuse ou en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) pour les benzodiazépines ou le GHB.

V. Substances pouvant être utilisées

Au bilan et sur un plan théorique, il semble possible de dresser la liste suivante, non exhaustive et par ordre alphabétique, de substances ou classes médicamenteuses, susceptibles d'être utilisées à des fins de soumission chimique :

- . acide gamma hydroxybutyrique (GHB)
- . amphétamines hallucinogènes et entactogènes (ecstasy et apparentés)
- . anticholinergiques : atropine, scopolamine, trihexylphénidyle, hyoscyamine...
- . barbituriques
- . benzodiazépines et apparentés (zolpidem, zopiclone)
- . cannabinoïdes
- . éthanol
- . etomidate
- . hypnotiques antihistaminiques
- . kétamine
- . LSD
- . méprobamate
- . mescaline
- . neuroleptiques
- . opioïdes et opiacées (morphiniques)
- . phencyclidine (PCP)
- . psilocine
- . substances volatiles (hydrate de chloral, etc...).

Ces substances répondent, du moins en partie, au « profil type » que nous avons défini selon le tableau suivant :

	Profil										
	Sédatif	Amnésiant	Desinhibiteur	Hallucinogène	Action rapide	Action brève	Symptomatologie peu caractéristique	Obtention facile	Possibilité d'administration discrète	Difficulté de détection par les laboratoires	
Substances	Acide gamma hydroxybutyrique ⁽¹⁾	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	Amphétamines entactogène (ecstasy et apparentés)	- ⁽²⁾	-	+++	+	++	++	- ⁽³⁾	+	+ ⁽⁴⁾	++
	Hypnotiques antihistaminiques	++	+	-	+	+	-	++	++	++ ⁽⁵⁾	++
	Anticholinergiques	+	++	-	+++	+	- ⁽⁶⁾	- ⁽⁷⁾	+++	++	-
	Barbituriques	+++	++	+	-	-	-	++	++	++	+
	Benzodiazépines et apparentés ⁽⁸⁾	++	+++	+++	+ ⁽⁹⁾	++	(10)	+++	++	++	+++
	Cannabinoïdes	++	+	++	++	++	+	+	++	+	+
	Ethanol	+	++	++	+	(11)	(11)	++	+++	+	-
	Kétamine	++	++	+	+++	+++	+++	++	+	+++	++
	LSD	+	+	++	+++	++	-	++	+	+++	++
	Méprobamate	+++	-	-	-	++ ⁽¹²⁾	+	+++	++	++	+
	Neuroleptiques	++ ⁽¹³⁾	-	++ ⁽¹³⁾	+	-	-	+	++	++	++
Phencyclidine (PCP)	-	++	++	++	+++	+	+	+	++	+	

		Profil									
		Sédatif	Amnésiant	Desinhibiteur	Hallucinogène	Action rapide	Action brève	Symptomatologie peu caractéristique	Obtention facile	Possibilité d'administration discrète	Difficulté de détection par les laboratoires
Substances	Morphiniques	++	-	-	+	+++ (14)	++ (14)	++	+	++	+
	Etomidate	+++	+	-	-	+++	+++	-	+	-(15)	++
	Hydrate de chloral	+++	-	-	-	++	+	++	+(16)	++	++
	Mescaline	+	+	+	+++	++	-	-	+	++	++
	Psilocine ⁽¹⁷⁾	++	-	+	+++	++	++	+	+++	++ (18)	++

1 : Cf le chapitre consacré à cette substance

2 : Ce sont, au contraire, des stimulants du SNC

3 : Une hyperthermie caractéristique est observée lors de la prise de tels produits

4 : La forme comprimé peut être broyée

5 : Certaines spécialités existent sous la forme de goutte buvable

6 : Le retour à la normale se fait en 2 ou 3 jours

7 : Une mydriase, une arythmie, un flush, une sécheresse de la bouche ou une faiblesse musculaire peuvent être observés lors d'une intoxication par de telles substances

8 : Confère le chapitre consacré au Rohypnol®

9 : Hallucination lors de réactions paradoxales sous BZD

10 : La durée d'action est variable selon les benzodiazépines. Celles-ci présentent en effet des demi-vies différentes selon la molécule.

11 : Ces deux paramètres dépendent fortement de la tolérance de l'organisme de la personne pour l'éthanol.

12 : L'ingestion simultanée d'alcool diminue la résorption du méprobamate [26]

13 : L'effet sédatif ou desinhibiteur varie selon le type de neuroleptique

14 : Ceci est valable pour les morphines orales d'action brève telles que l'Actiskenan® ou le Sevredol®

15 : L'administration est possible uniquement par voie I.V.

16 : Les spécialités contenant de l'hydrate de chloral ont été retirées du marché à cause de leur effet mutagène et cancérigène

17 : Métabolite actif de la psilocybine

18 : La présentation de cette substance sous forme de champignons séchés permet une administration à l'insu lors d'un repas

[9, 27, 28, 29,30, 31, 32 et 33]

VI. Substances devant être recherchées

Dans un cadre exhaustif, la liste des substances qu'il est nécessaire de rechercher correspond à la liste présentée dans le chapitre précédent.

Toutefois, il est souvent nécessaire de réaliser un classement et/ou un choix parmi cette liste, essentiellement en réponse à 2 questions :

1. lorsque les volumes des prélèvements sont insuffisants, quelles sont les analyses à privilégier ?
2. dans quel ordre chronologique les analyses doivent-elles être réalisées ?

VI.1. Choix des substances à rechercher

Ce choix est à faire essentiellement lorsque les volumes prélevés s'avèrent insuffisants. D'autres arguments, beaucoup plus discutables, peuvent intervenir pour justifier un choix : coût de réalisation des analyses, délai nécessaire à la réalisation des analyses, difficultés techniques, difficultés d'interprétation...

Ainsi, dans le Service de Pharmacologie et Toxicologie du CHU de Limoges, les volumes sanguins ou urinaires nécessaires pour la réalisation des analyses sont indiqués dans le tableau suivant :

Substance ou classe de substances	Technique	Volume nécessaire (mL)
acide gamma hydroxybutyrique (GHB)	CG/SM	1
amphétamines hallucinogènes et entactogènes	CG/SM	1
hypnotiques antihistaminiques	CL/UV-BD	0,45
anticholinergiques : atropine, scopolamine...	CG/SM	1
barbituriques	CG/SM	0,1
benzodiazépines	CL/UV-BD + CL/SM/SM	2,5
cannabinoïdes	CG/SM	1
éthanol	CG/IF	0,2
kétamine	CG/SM	1
LSD	CL/SM/SM	2
méprobamate	CL/SM	0,1
neuroleptiques	CG/SM + CL/UV-BD + CL /SM/SM	3
phencyclidine (PCP)	CG/SM	1
opioïdes	CG/SM	1
substances volatiles (hydrate de chloral, etc...).	HS/CG /SM	1
	Total	16,35 mL

Il semble logique de considérer que, lorsque le volume d'échantillon est insuffisant, le choix doit reposer sur 2 critères :

1°) un critère clinique, orienté par la symptomatologie rapportée par la victime. Les principaux symptômes sont notés dans le tableau suivant :

Substance ou classe de substances	Sédation -hypnose	Hallucinations	Desinhibition	Amnésie
acide gamma hydroxybutyrique (GHB)	+	+	+	+
amphétamines hallucinogènes et entactogènes		+	+	
hypnotiques antihistaminiques	+	±		±
anticholinergiques : atropine, scopolamine...	±	+		+
barbituriques	+		±	+
benzodiazépines	+	±	+	+
cannabinoïdes	+	±	±	±
éthanol	+	±	+	±
kétamine	+	+	±	+
LSD	±	+	±	±
méprobamate	+			
neuroleptiques	±		±	
phencyclidine (PCP)		+	+	+
opioïdes	+	±	±	±
substances volatiles (hydrate de chloral, etc).	+	±		

2°) un critère épidémiologique, respectant les substances les plus couramment utilisées. A ce jour, il semble que les substances concernées par les cas documentés sont, par ordre décroissant :

- . les benzodiazépines,
- . l'éthanol,
- . le GHB et les hypnotiques antihistaminiques,
- . les cannabinoïdes et les neuroleptiques.

VI.2. Ordre chronologique des recherches

En raison des problèmes d'instabilité *in vitro* présentés par certaines substances, il est recommandé de réaliser les recherches et/ou dosages dans l'ordre suivant :

- . benzodiazépines,
- . acide gamma hydroxybutyrique,
- . LSD,
- . éthanol.

PARTIE II : ETUDE DE DEUX SUBSTANCES UTILISABLES EN SOUMISSION

I. Le ROHYPNOL®

I.1. Historique

La spécialité pharmaceutique ROHYPNOL®, fabriqué par le laboratoire Hoffman-Roche a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France (AMM) en 1973 pour la forme comprimé de 1 mg et 2 mg.

Dès 1991, le délai de prescription est limité à 4 semaines.

En 1996, devant le risque d'abus et d'usage détourné, l'AMM pour la forme 2 mg est supprimée et la forme 1 mg subit une restriction d'indication thérapeutique limitée aux « troubles sévères du sommeil ».

La forme galénique est modifiée en 1998 pour éviter l'utilisation criminelle et l'injection par les toxicomanes : comprimé pelliculé bleu qui permet la libération du colorant lors du mélange avec un liquide modifiant ainsi la couleur de ce dernier (valable pour le jus d'orange et la bière, mais pas pour les breuvages concentrés tel le café ou le chocolat) [29]. Le comprimé est également plus difficile à dissoudre et modifie la texture du liquide permettant ainsi d'alerter la victime.

Cependant, des provisions du produit initial circulent encore sur le marché parallèle en 2003.

La taille du conditionnement diminue en février 1999 : les boîtes de 20 comprimés sont remplacées par des conditionnements de 14 et 7 unités.

Aujourd'hui, le ROHYPNOL® demeure le médicament le plus détourné par les toxicomanes et les surdosages sont fréquents. Le risque d'émergence de trafic et de marché noir empêche le retrait du marché [34].

L'arrêté du 1^{er} février 2001 classe les médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale sur liste I avec une durée de prescription réduite du fait des risques de pharmacodépendance, d'abus et de détournement d'usage.

Les conditions de prescription et de délivrance des stupéfiants doivent donc désormais être appliquées à ces spécialités :

- prescription en toutes lettres, non renouvelable, sur une ordonnance sécurisée
- durée maximale de prescription de 14 jours avec délivrance fractionnée de 7 jours sauf si le prescripteur mentionne sur l'ordonnance : « délivrance en une seule fois »

Par conséquent les boîtes de 14 unités ont été supprimées et seuls subsistent les conditionnements de 7 comprimés.

- la délivrance de la deuxième fraction peut s'effectuer dans une officine différente de celle qui a réalisé la première
- si l'ordonnance est présentée dans un délai supérieur à 24 heures, le pharmacien ne peut délivrer que la fraction restante
- conservation des ordonnances pendant 3 ans dans les officines [35]

Ce produit est vendu légalement en Europe et en Amérique Latine, mais est illicite aux Etats Unis du fait des risques qu'il présente (pas d'AMM). Cependant il est possible d'y avoir accès grâce au marché noir qui s'est développée dans ce pays et à l'Internet.

I.2. Présentation

Nom de spécialité : ROHYPNOL®

DCI : flunitrazépan

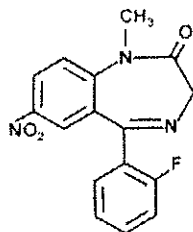
Fabriqué par le laboratoire Roche

Nom chimique : (fluoro-2-phényl)-5méthyl-1nitro-7oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzodiazépine-1,4

Formule brute : C₁₆H₁₂O₃N₃F

Poids moléculaire : 313,3 g/mole

Formule développée :



La poudre est cristalline, de couleur jaune pâle, inodore, insoluble dans l'eau et les bases diluées mais soluble dans l'alcool, l'acide sulfurique à 80% et certains solvants organiques.

Aspect des comprimés : comprimés pelliculés sécables oblongs, de couleur verte (le colorant bleu, l'indigotine, se trouve dans le noyau), l'une des faces porte une rainure diamétrale de coupure, l'autre le chiffre 542.

Conditionnés en boîtes de 7 comprimés sécables de 1 mg et en boîtes de 100 (10 plaquettes thermoformées de 10 comprimés) à l'hôpital.

ROHYPNOL® est une spécialité appartenant à la famille des benzodiazépines prescrite comme somnifère dans les pays en dehors des Etats Unis. Il est employé dans le traitement à court terme de

l'insomnie, comme hypnotique-sédatif et pré anesthésique. Son effet physiologique est semblable à celui du Valium® (diazépam) mais en dix fois plus efficace.

Son usage ne se limite pas au secteur médical, son utilisation en tant que drogue illicite est assez fréquente. Certains l'utilisent en combinaison avec d'autres drogues telles que l'héroïne, la marijuana ou l'alcool pour en augmenter les effets. Les ravers l'utilisent en raison de l'effet euphorique et détendant qu'il procure et pour soulager la descente après une prise de cocaïne.

Le ROHYPNOL® est également utilisé à des fins criminelles pour frapper une personne d'incapacité et pouvoir ainsi abuser d'elle d'où son surnom : « drogue du viol ». La prise de comprimé par les victimes à leur insu est facilitée par le caractère inodore et insipide de cette drogue.

Les modalités de prise sont multiples : le comprimé peut être avalé, mâché, dissous sous la langue ou dans un liquide, écrasé ou renflé.

Le prix de ce produit est réduit et il est facilement accessible puisque vendu dans la rue sous différents noms : Roche, Roofies, R2, La corde, Valium mexicain, Roachies etc...

Ces comprimés sont vendus dans un emballage pelliculé pré-scélé qui donne aux consommateurs un faux sentiment de sécurité ou de légalité et n'attire pas leur attention sur les dangers qu'ils encourent [36 et 37].

I.3. Pharmacologie

I.3.1. Pharmacocinétique

Le flunitrazépam possède les propriétés caractéristiques des benzodiazépines mais son action s'exerce à des doses particulièrement faibles, ce qui explique sa puissance.

Voie	Posologie	Absorption	Biodisponibilité	Liaison plasmatique	Volume de distribution
Orale (veineuse, nasale ou pulmonaire possible)	0,5 à 1 mg au coucher soit ½ à 1 cp ⁽¹⁾	Rapide ⁽²⁾ et digestive	89,5+/-12,5% explique la rapidité d'induction du sommeil	80% en moyenne	2,2 à 4,1L/kg ⁽³⁾
Conc théra	Métabolisme	½ vie	Elimination		
Hypnotique : 6 à 8ng/ml ⁽⁴⁾ Amnésie : tx>17ng/ml ⁽⁵⁾	Hépatique ⁽⁶⁾	19 heures +/- 3 h ⁽⁷⁾	Urinaire ⁽⁸⁾		

l : Dose toxique : Adulte : 20mg Enfant : 0,02mg [38].

2 : Le pic plasmatique est atteint en 30 minutes environ et la demi-vie d'absorption va de 10 à 30 minutes.

L'absorption augmente avec l'alcool qui accélère la vidange gastrique, et diminue avec les opiacés qui la ralentissent [39].

3 : Le volume de distribution est faible pour une drogue du système nerveux central. L'explication vient de l'importance de la liaison aux protéines plasmatiques : une grande part de la substance reste dans le compartiment sanguin. Le risque de toxicité dû au déplacement des liaisons (en cas d'hypoalbuminémie par exemple) ne doit pas être négligé.

4 : Cf. référence [40].

5 : Cf. référence [41].

6 : Dégradation hépatique en plusieurs composés principalement par le cytochrome P450 :

- un métabolite actif : le N desméthylflunitrazépam d'activité moindre que le flunitrazépam mais de plus longue demi-vie (23 à 33 heures).
- plusieurs métabolites inactifs : le 7-amino et le 3-hydroxyflunitrazépam qui peuvent être métabolisés à leur tour par glycuronoconjugaison en substances insolubles éliminées dans l'urine.

Le 7-aminoflunitrazépam est la première cible lors d'analyses médico-légales car sa concentration dans l'urine est importante et il répond bien à la recherche par la chromatographie gazeuse [39].

7 : Durant les huit premières heures qui suivent la prise de ROHYPNOL®, c'est le composé inchangé qui domine dans le sérum, puis ce sont les métabolites.

8 : 81 % de la dose ingérée est retrouvée dans les urines (dont seulement moins de 1% sous forme native) et 11% dans les selles dans les 168 heures suivant la prise sous forme de métabolites libres ou conjugués.

La demi-vie d'élimination est de 20 à 35 heures pour le flunitrazépam, 23 à 33 heures pour le métabolite actif et 10 à 12 heures pour le 7-aminoflunitrazépam.

I.3.2. Pharmacodynamie

Le ROHYPNOL® appartient à la famille des benzodiazépines (BZD) et agit donc selon le même mécanisme d'action.

Les BZD agissent au niveau du système nerveux central (SNC) en se fixant sur le complexe macromoléculaire du récepteur GABA_A.

Le GABA où acide gamma-amino-butérique est un neurotransmetteur inhibiteur majeur du SNC.

Le récepteur GABA_A est couplé à un canal ionique chlore. C'est une structure pentamérique : il est constitué de 5 sous-unités qui présentent chacune 4 zones de passage transmembranaire.

Le GABA, lorsqu'il se fixe sur son récepteur, provoque l'ouverture du canal chlore et engendre une hyper polarisation de la membrane (les ions chlorure passent de l'extérieur à l'intérieur de la cellule nerveuse). La décharge du neurone devient donc plus difficile et moins fréquente.

La fixation des BZD sur leur récepteur spécifique (différent mais proche de celui du GABA) potentialise la neuromédiation GABAergique : la fréquence d'ouverture des canaux ioniques est augmentée et la dépression de la fonction du SNC se retrouve de ce fait renforcée.

Remarque sur le récepteur GABA_B : les BZD ne s'y fixent pas. C'est la cible moléculaire du Baclofène, myorelaxant. Le rôle physiologique de ces récepteurs est moins bien connu [42 et 43].

I.4. Effets

I.4.1. Effets recherchés en thérapeutique

- **Anxiolytique** : l'anxiété nécessite un traitement lorsqu'elle commence à avoir des répercussions sur le bon fonctionnement de l'organisme et à être à l'origine de souffrance. Le ROHYPNOL®, par son effet dépresseur des fonctions neurologiques, améliore cet état d'anxiété pathologique. Il entraîne une suppression des réponses émotionnelles psychiques et somatiques.

- **Sédatif** : pour des doses légèrement supérieures, le niveau de vigilance est réduit et on observe une diminution de la capacité de réponse pour un niveau constant de stimulation ainsi qu'une baisse de l'activité spontanée et une somnolence [42 et 43].

La sédation est souvent considérée comme un effet secondaire des anxiolytiques mais l'index thérapeutique élevé de ces substances permet leur utilisation comme médicament sédatif en psychiatrie [40].

- **Hypnotique** : le ROHYPNOL® possède des propriétés hypnotiques puissantes. Il permet une amélioration du sommeil perturbé en augmentant la durée totale du sommeil et en réduisant le délai d'endormissement. De plus l'état au réveil est meilleur qu'avec d'autres hypnotiques.

Souvent, il est employé comme agent d'induction de l'anesthésie et dans le maintien de l'anesthésie lors de longue intervention.

- **Anticonvulsivant** : le ROHYPNOL® inhibe le développement et la diffusion d'une activité épileptiforme dans le SNC en empêchant ou en augmentant les seuils d'apparition des convulsions toniques et cloniques. Il peut donc être utilisé dans le traitement de l'épilepsie, mais d'autres molécules de la même classe comme le clonazépam RIVOTRIL® sont administrées prioritairement.

- **Myorelaxant** : à forte dose, on observe une dépression de la transmission à la jonction neuromusculaire du muscle squelettique. Le ROHYPNOL® diminue le tonus pathologiquement

élevé de la musculature squelettique et donc peut être employé lors d'atteintes articulaire ou de spasmes musculaires.

- **Amnésiant** : une amnésie antérograde peut apparaître sous l'effet de cette drogue et permettre l'utilisation en prémédication lors d'exploration fonctionnelle douloureuse. En effet le patient reste capable de coopérer pendant l'examen inconfortable et il ne gardera aucun souvenir de ce moment désagréable.

- Des **réactions « paradoxales »** sont possibles : irritabilité, agressivité, sub-excitation voir syndrome confuso-onirique pouvant entraîner un passage à l'acte d'où l'intérêt sur le plan médico-légal de la recherche systématique de benzodiazépine lors d'un acte délictueux.

I.4.2. Effets recherchés en soumission

Le ROHYPNOL® est employé en tant que drogue de soumission car il présente de nombreux avantages pour cet usage. La victime se retrouve dans un état de desinhibition comportementale, euphorique, son jugement est altéré, il y a une perte de la maîtrise de soi et une sédation. Il devient alors difficile pour elle de résister à une attaque. L'amnésie antérograde sous l'influence de cette drogue est un atout majeur puisque la victime n'aura pas le souvenir de l'acte délictueux et ceci rendra difficile l'enquête judiciaire médico-légale.

De plus tous ces effets augmentent avec l'alcool d'où l'intérêt du mélange dans un verre consommé par la victime [44].

I.4.3. Effets toxiques

Le ROHYPNOL® est un dépresseur du SNC et n'est donc pas dénué d'effets indésirables.

Pour de faibles posologies, on assiste à une somnolence diurne, des troubles du jugement, une diminution des aptitudes manuelles et parfois un effet « gueule de bois ». Une amnésie antérograde, c'est à dire l'absence de mémorisation des heures suivant la prise de la drogue, peut apparaître et générer de l'anxiété. Des effets confusionnels sont observés chez les personnes âgées. A de plus fortes doses, la toxicité se traduit par une léthargie, un état d'épuisement, une hypotension ou des symptômes marqués semblables à l'intoxication par l'alcool éthylique.

Il y a un risque de dépression respiratoire et cardiaque chez les personnes prédisposées.

Le surdosage par les benzodiazépines seules peut entraîner un sommeil profond, un coma vigile et une hypotonie musculaire. La mortalité est rare sauf s'il y a association à d'autres dépresseurs du SNC : la gravité de l'association du Rohypnol® et autres BZD avec d'autres substances

psychoactives telles que les opiacés, l'éthanol et la buprénorphine est susceptible d'entraîner des décès.

L'abus de benzodiazépine peut amener à une dépendance psychologique (comportement névrotique simple comme les buveurs de café) ou physique qui nécessite une prise continue pour empêcher le syndrome de sevrage (état d'excitation croissant qui peut aller jusqu'à des convulsions, douleurs musculaires, hallucinations et mal de tête) [42 et 43].

I.5. Techniques d'analyses

Comme nous l'avons précisé dans le premier chapitre, l'analyse toxicologique de différents prélèvements, particulièrement lors d'une implication médico-légale, nécessite la collecte d'échantillons appropriés et une procédure de conservation appropriée.

Lors d'une présomption de soumission chimique, la prise de sang et la récupération des urines doivent être effectués le plus rapidement possible, et la recherche des BZD doit être réalisée dans les plus brefs délais. Effectivement, les BZD sont peu stables *in vitro*. De fait, il est recommandé de prélever le sang dans un tube incluant un conservateur (tube opaque contenant du fluorure de sodium et de l'oxalate de potassium) et de congeler les prélèvements sanguins et urinaires jusqu'aux analyses [39] de manière à prévenir toutes dégradations (surtout pour les prélèvements *post-mortem*) [45].

Dans un cadre de soumission, la démarche analytique de recherche et de dosage des BZD repose :

- Sur un dépistage urinaire par des méthodes immunochimiques
mais surtout
- Sur une identification et une quantification par des méthodes chromatographiques (différentes selon le milieu biologique et la nature chimique du composé) [50].

I.5.1. Dépistage immunologique des BZD l'urine

Le dépistage immunologique ou technique immunochimique est probablement la technique la plus employée pour la détection des BZD car elle permet de mieux répondre aux impératifs de l'urgence toxicologique [46].

Bien que rapides et peu onéreuses, ces techniques sont cependant inappropriées dans le cas de soumission chimique pour les raisons suivantes :

1. la technique immunochimique utilise en général un procédé de liaison compétitive entre la substance à rechercher et la même substance marquée, vis à vis d'un anticorps. L'anticorps est

généralement plus spécifique et sensible à la substance utilisée pour générer l'anticorps. Dans le cas des BZD cette substance est typiquement le desméthyl diazépam. La technique est donc préférentiellement désignée pour détecter ce composé, mais peut tout de même détecter nombreuses autres BZD avec des succès variables.

Parmi le large éventail de BZD disponibles, la détection ne sera effective que pour celles qui sont présentes en quantité importante et qui se métabolisent en desméthyl diazépam. Ainsi certaines BZD présentes, à la suite d'administrations thérapeutiques, à de faibles concentrations dans l'urine (ce qui est souvent le cas en soumission chimique) ne peuvent pas être détectés dans l'urine par les méthodes immunochimiques (ex. clonazépam, flunitrazépam).

Interprétation des analyses :

Un résultat négatif ne doit pas exclure la présence de BZD dans l'urine (celle-ci peut ne pas être détectable car non reconnue par l'anticorps, ou présente en quantité trop faible).

Un résultat positif laisse présumer la présence d'une BZD, mais nécessite une confirmation chromatographique par une ou plusieurs des techniques de confirmation ou leurs équivalents décrits ultérieurement [39].

En conclusion, ces techniques manquent de spécificité et de sensibilité pour être employées pour la recherche du flunitrazépam dans l'urine lors d'une suspicion de soumission chimique.

I.5.2. Méthodes chromatographiques

Des méthodes particulièrement sensibles doivent être employées pour quantifier les BZD et leurs principaux métabolites car les valeurs à détecter sont de l'ordre de la dizaine de ng/mL ou du ng/mL de sang.

La CLHP/ UV-BD : Chromatographie Liquide Haute Performance

- Préparation des échantillons : extraction des BZD des liquides biologiques

. Extraction liquide-liquide

Effectuée le plus souvent à un pH entre 9 et 9,5 ayant pour but d'amener la molécule sous une forme neutre afin de faciliter son extraction du milieu biologique par le solvant organique.

La nature du solvant d'extraction est variable et peut être un mélange binaire.

Un pH trop alcalin risque d'entraîner la formation de benzophénones donc il faut faire attention.

. Extraction en phase solide

Réalisée sur des colonnes à base de silices greffées. Différentes étapes :

→ activation de la colonne par le méthanol puis lavage à l'eau

→ colonne tamponnée à un pH alcalin

→ passage de l'échantillon puis rinçage à l'eau pour entraîner les composés endogènes les plus polaires

→ BZD éluées par un mélange éthanol-eau en proportion variable

- Choix de la colonne analytique

Les BZD sont le plus souvent chromatographiées sur une colonne à polarité de phase inversée (C₁₈ plus fréquemment).

La phase mobile usuelle consiste en un mélange éthanol et /ou acétonitrile et d'eau ou d'un tampon acétate ou phosphate.

- Détection des BZD

La spectrométrie UV est le moyen le plus utilisé car les BZD présentent une forte absorbance entre 200 et 254 nm.

Les détecteurs à barrette de diode permettent l'identification et la quantification des différents composés.

La fluorimétrie n'est pas utilisée.

La CLHP est certainement la technique de première intention pour le dosage des BZD. Cependant, elle présente des limites pour les molécules dont les concentrations circulantes sont de quelque µg /L notamment le flunitrazépam et le triazolam. Ces molécules étant celles qui nous intéressent dans le cas de soumission chimique, il est souvent nécessaire d'envisager des techniques plus spécifiques et plus sensibles [47].

La CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

Principe de base : extraction liquide-liquide directe du sang, plasma ou sérum avec un solvant organique (gamme étendue). Un aliquote de l'extrait préalablement concentré ou non est ensuite injecté dans un chromatographe à phase gazeuse équipé d'une colonne de type 5% méthylphénylsilicone couplé à un détecteur à capture d'électron (ECD), à un détecteur azote-phosphore (NPD) ou à un spectrophotomètre de masse (SM) [48]. Ce dernier est le plus couramment utilisé [39]. Les BZD rarement détectées au cours des analyses qualitatives (prazépam, tetrazépam) seront privilégiées [48].

La CPG / SM est un instrument de choix pour l'identification et la quantification de toxiques dans les liquides biologiques. La limite de détection est de 0,2 à 2 µg /L [50]. Toutefois, cette technique présente quelques inconvénients pour l'analyse du flunitrazépam ou Rohypnol®.

En effet, plusieurs BZD sont thermiquement instables et se décomposent lorsqu'elles sont analysées sans dérivation préalable (formation de dérivés méthylés, silylés ou t-BDMS).

La dérivation permet également de diminuer le seuil de détection [48].

De plus, la CPG présente comme inconvénient une médiocre élution des BZD les plus polaires [39].

La résolution de ces problèmes se fera par l'utilisation de la CLHP couplée à la SM.

La CLHP / SM : Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à la Spectrophotométrie de Masse

Technique utilisée dans l'analyse des BZD pour éviter les inconvénients de la CPG (médiocre élution des BZD les plus polaires et instabilité thermique de certains composés) [39].

- Les extractions sont identiques à celles utilisées pour la CLHP couplée à un autre système de détection.
- Les colonnes analytiques utilisées sont des C₁₈ et la phase mobile est composée d'eau ou tamponnée à l'aide d'un sel volatil (acétate d'ammonium) et de méthanol et / ou d'acétonitrile [48].

La sensibilité et la spécificité sont excellentes et la limite de quantification avoisine les 1 µg /L.

La création de bibliothèque en CLHP / SM pourrait augmenter la recherche dans ce domaine.

Cependant le caractère encore onéreux de cette technique représente le principal frein à son utilisation et à son développement [48].

1.5.3. Electrophorèse capillaire

Technique peu utilisée car elle présente des problèmes de sensibilité et une limite de détection trop élevée.

1.5.4. Détection des BZD dans les cheveux

Cette méthode peut être utilisée lorsqu'il est trop tard (plus de 48 heures après l'agression) pour rechercher le Rohypnol® dans le sang ou l'urine (déjà totalement éliminé).

Méthodologie :

Les cheveux sont en général prélevés au niveau du vertex postérieur du crâne et coupés le plus près possible du cuir chevelu. La quantité moyenne prélevée pour la recherche du flunitrazépam et du 7-amino-flunitrazépam est de 50 mg [49] qui seront ensuite pulvérisés ou coupés en petits segments de 1 mm.

Une étape préliminaire, la décontamination, permet de dégraisser et nettoyer les échantillons de cheveux et d'éliminer tout contaminant qui pourrait interférer avec les substances recherchées.

Dans le cas du Rohypnol®, la décontamination se fait par le dichlorométhane.

Différentes techniques permettent l'extraction des BZD à partir des cheveux, l'extraction en phase liquide-liquide est la plus répandue.

La détection du flunitrazépam et de son métabolite se fera, par CPG / SM après dérivation, mais surtout par CL/MS/MS.

L'analyse des cheveux présente une alternative à celle des liquides biologiques mais la fixation des BZD y semble réduite, même lors d'usages répétés. Souvent, il n'est donc pas possible de détecter et de quantifier la molécule recherchée surtout dans le cas de soumission chimique où la prise est unique.

Conclusion : Aucune de ces méthodes, même correctement utilisée, n'est adéquate pour l'identification et la quantification de l'ensemble des BZD [39].

Il est souvent nécessaire d'associer plusieurs techniques analytiques pour réaliser une détection exhaustive du toxique recherché [50].

I.6. Exemples de cas réels

1. Un collégien de 13 ans est admis aux urgences pédiatriques du CHU de Rouen en coma stade II. Un camarade lui aurait donné des bonbons de couleur bleue. L'analyse d'un extrait des urines par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG / SM) révèle la présence de 7-amino-FNZ. L'interrogatoire du camarade qui lui avait donné les bonbons révélera que ce dernier voulait lui voler sa calculatrice [51].

2. Un homme d'une cinquantaine d'années d'origine asiatique est retrouvé mort un matin sous une porte cochère ; la nuit est très froide, il est légèrement vêtu (ne porte pas de veste) et est allongé, comme endormi, dans une impasse soumise à un courant d'air froid au sol. Il est transporté à l'hôpital dans un coma hypothermique (29°C) et décède peu après.

L'autopsie met en évidence un décès par hypothermie suite à une exposition prolongée au froid mais ne révèle ni pathologie visible, ni lésion traumatique viscérale ; ce qui n'explique pas l'absence de réaction de la victime au froid.

L'analyse du sang révèle une alcoolémie de 0,81 g/l, la CPG/ECD (détecteur à capture d'électron) met en évidence du midazolam : 15 ng/ml (anesthésique dont l'enquête montrera qu'il a été

administré par le SAMU en réanimation). L'analyse en CPG masse tandem permet de détecter quelques picogrammes par millilitre (13 pg/ml) de 7-aminoflunitrazépam, métabolite du FNZ.

Ce résultat d'analyse a permis aux enquêteurs d'élucider l'affaire : le FNZ n'était pas prescrit à la victime. Le soir précédent, il buvait une bière en compagnie d'un autre homme dans un bar voisin du lieu de sa découverte. Le bar du délit a été identifié grâce au ticket retrouvé dans la poche de la victime.

Après son décès, sa carte bleue été utilisée, ce qui a permis d'identifier et d'interpeller l'auteur des faits grâce à la caméra vidéo d'un distributeur de billets de banque.

Finalement, les enquêteurs ont recueilli les aveux de l'auteur : il avait administré à la victime un comprimé de Rohypnol® pour lui voler sa carte bancaire ; c'était la quarantième personne qu'il dépouillait ainsi et la soumission chimique était son moyen d'existence depuis 10 ans [52].

I.7. L'essentiel

Le ROHYPNOL® :

Profil		Commentaires
Sédatif	++	
Amnésiant	+++	
Desinhibiteur	+++	
Action rapide, courte durée	++	Action qui peut se prolonger
Symptomatologie peu caractéristique	+++	
Accessible	++	
Possibilité d'administration discrète	+	Difficile depuis colorant
Active à faible dose	+++	
Difficulté de détection par la victime	++	
Difficulté de détection par les laboratoires	+++	

II. Le GHB

II.1. Historique

Le GHB, ou gamma hydroxybutyrate, a été synthétisé et étudié par le professeur Henri Laborit et ses collaborateurs dans les années 60, mais la préparation de ses sels décrite par A. Saytzeff date de 1874 [53].

Sa synthèse entraine dans le cadre d'étude sur le sommeil, l'anesthésie et la recherche d'agents GABA-mimétiques capables de traverser la barrière hémato-méningée (ce que ne fait pas le GABA). Celle-ci a été réalisée avant la mise en évidence de GHB endogène dans l'organisme [53].

Depuis, cette substance a fait l'objet de nombreuses études et recherches.

Rapidement, elle est utilisée comme anesthésique général et appréciée par les médecins pour la stabilité de ses effets hémodynamiques et son absence de toxicité. Puis ses indications se sont multipliées.

En 1980, l'usage du GBH se répand dans les milieux culturistes car il stimulerait la libération des hormones de croissance. On le trouve alors en vente libre dans les magasins de produits naturels.

En 1990, devant des cas d'intoxications mortelles au GHB, les USA et le Canada (la FDA) interdisent sa fabrication et son utilisation, mais son intérêt augmente chez les adeptes de produits psychoactifs pour son effet « sociabilisant ». Un marché parallèle se met donc rapidement en place.

Finalement, ce produit sera utilisé à des fins criminelles dans le cadre de la soumission chimique.

Cependant, ce produit possède encore une place en thérapeutique aujourd'hui, notamment en neurochirurgie.

II.2. Présentation

Le GHB est une substance psychoactive utilisée en thérapeutique principalement en tant qu'anesthésique ou dans le traitement de l'alcoolisme. Ses différentes propriétés en ont fait rapidement un produit à usage détourné par les body-builders, les drogués et les violeurs.

Cette substance est présente naturellement chez les mammifères : elle se retrouve dans tous les tissus de l'organisme à des concentrations nanomolaires notamment dans le cerveau [53].

Le GHB dérive d'un neuromédiateur inhibiteur présent dans le SNC : le GABA.

Cette présence endogène dans le corps humain complexifie l'interprétation des analyses lors de suspicions de cas de soumission chimique.

Aujourd'hui de nombreux sites sur l'Internet lui sont consacrés (certains font son apologie, d'autres le condamnent) ainsi que des articles dans les revues générales d'information.

Nom chimique : acide gamma hydroxy butyrique ou acide 4 hydroxy butanoïque

Formule brute : $C_4H_8O_3$

Poids moléculaire : 104,11 g/mol

Formule développée : $OH-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$

Souvent présenté sous la forme de son sel de sodium :

Nom chimique : gamma hydroxy butyrate de sodium

Formule brute : $C_4H_7NaO_3$

Poids moléculaire : 126,1 g/mol

La poudre est blanche, micro cristalline, fortement hygroscopique, soluble dans l'eau et de saveur salée (solution qui aurait le goût d'algue).

Température de fusion : 145°C

La solution aqueuse est stable, de pH alcalin (9,5).

Cette molécule appartient à la liste I des substances vénéneuses [53].

Le GHB est commercialisé sous forme de spécialités thérapeutiques : Gamma-OH® et Somsanit®.

Les détournements de flacon de Gamma-OH® ont fait classer cette spécialité en ATU (autorisation temporaire d'utilisation).

Mais le plus souvent son marché est illicite :

- Une simple carte de crédit suffit pour se procurer du GHB sur l'Internet. De nombreux sites présentent des laboratoires par correspondance qui livrent le produit à domicile.
- Il est également vendu dans la rue par des dealers ou lors de manifestations telles que les « rave party » et porte des noms divers : Liquid E, Liquid X, Gamma-OH, Somatomax, Easy Lay, Liquid Ecstasy, Love Potion number 8 ½...

Le GHB, lors de son commerce illicite, peut être présenté sous différentes formes :

- Souvent vendu sous forme de poudre blanche à diluer dans l'eau ; les doses sont très approximatives car les conditionnements sont variés (bouteille de 40 ml, bouchon de bouteille de Coca-Cola...) : le risque d'overdose ne doit donc pas être négligé.

Une dose de 1 à 5 g coûte de 5 à 10 \$ aux USA.

- Il est disponible également sous forme de liquides incolores ou oranges dans lesquels la concentration en GHB varie beaucoup (40 ml de liquide peuvent contenir de 3 à 20 g de GHB) [53].

Ces solutions sont parfois déguisées en eau de source, boisson pour sportifs ou élixir. La consommation se fait usuellement dans des cuillères à thé [54].

- Parfois on le trouve sous forme de poudre blanc cassé ou ocre contenue dans des capsules de gélatine [54].

La synthèse chimique du GHB est accessible par tous. L'un des avantages de l'utilisation de cette substance est, en effet, sa facilité de préparation. La « recette » est disponible sur de nombreux sites de l'Internet qui permettent également de se procurer les produits chimiques nécessaires. Une cuisine et deux « ingrédients » suffisent : la soude et le butyrolactone. Un simple mélange de ces deux produits aboutit à la formation de GHB.

Cependant, l'utilisation de soude caustique présente un danger car si celle-ci n'est pas totalement neutralisée, l'ingestion du produit final peut causer des brûlures de l'œsophage.

Dans l'organisme, la synthèse de GHB se fait à partir du GABA.

En conclusion, le GHB est très facilement disponible, à tel point qu'on peut le fabriquer nous même, et il est très peu onéreux.

II.3. Pharmacologie

II.3.1. Pharmacocinétique

Voie	Posologie	Absorption	Biodisponibilité	Liaison plasmatique	Volume de distribution
Orale (intra-veineuse ou intra-péritonéale possibles)	Variable selon l'indication ou l'utilisation ⁽¹⁾	Rapide (d'autant plus si l'estomac est vide) ⁽²⁾	Distribution rapide ⁽³⁾	Pas de LPP considérable	Faible (traverse la BHE contrairement au GABA)
Conc. Théra.	Métabolisme	½ vie	Elimination		
Variable selon les indications ⁽⁴⁾	⁽⁵⁾	0,5 à 5 heures ⁽⁶⁾	Urinaire (< 5% de la dose administrée) Très rapide ⁽⁷⁾		

I : Anesthésie : 60 mg / kg de poids corporel (parfois plusieurs petites doses lors d'intervention longue) [53].

Narcolepsie : 20 à 30 mg / kg en IV ou *peros* [53].

Dépendance à l'alcool et aux opiacés : 25 mg / kg [53].

Utilisation à titre festif : dose type = 1 g (0,75 à 1,25 g).

Utilisation dans le cadre de soumission chimique : 3 à 4 g.

2 : Le pic plasmatique est atteint en 20 à 45 min [53].

3 : Les premiers effets sont ressentis au bout de 10 à 20 minutes et le maximum est atteint en 60 min. Persistance pendant 1 ou 2 heures.

4 : Pour l'anesthésie elle est de l'ordre de 200 mg / L, 24 à 88 mg / L pour le traitement des dépendances [53].

5 : Le GHB est oxydé en semi aldéhyde succinique (SSA) par une GHB transhydrogénase ketoacide puis peut être converti en acide succinique par une SSA deshydrogénase et entrer dans le cycle de Krebs pour finir transformé en eau et acide carbonique.

Une petite quantité de GHB subit une bêta-oxydation et se transforme en acide 3,4 dihydroxybutyrique et en acide 3-keto-4-hydroxybutyrique [54].

6 : La demi-vie semble proportionnelle à la dose administrée [53].

7 : L'élimination est dose-dépendante et non linéaire [54]. Le taux résiduel dans l'organisme est très faible : peu différent du taux endogène donc présente des problèmes d'interprétation lors d'analyse.

Remarque :

- L'absorption orale et l'élimination du GHB sont des processus à capacités limitées. La pharmacocinétique du GHB a des capacités limitées chez certains patients [54].

- Le GBL (gamma butyrolactone) et le 1-4BD (1,4-butanediol ou gamma hydroxybutanol) sont deux précurseurs rapidement métabolisés en GHB après leur ingestion (conversion en 10 min) donc ils ont la même existence que le GHB dans l'organisme. Ces 2 composés peuvent aussi être employés en soumission mais ils ne seront pas retrouvés dans les échantillons biologiques.

II.3.2. Pharmacodynamie

Le principal effet du GHB est celui de dépresseur du SNC, résultat d'une perturbation de plusieurs systèmes de neurotransmetteurs.

Son administration affecte profondément le système cérébral dopaminergique par des mécanismes qui restent encore à clarifier.

Les interprétations varient selon les études :

- Selon une première étude, le GHB entraîne une inhibition de la libération de dopamine (DOPA) donc augmente sa concentration dans les terminaisons nerveuses et une stimulation de la tyrosine hydroxylase, enzyme qui catalyse la première étape de la synthèse de DOPA [54].

Il résulte de cette libération diminuée et de cette synthèse accrue, une augmentation globale du taux de DOPA dans cette partie du cerveau.

- Une autre étude indique qu'après l'inhibition initiale vient une stimulation de la libération de DOPA dépendante du temps [54].
- Un effet dose-dépendant du GHB est également proposé, dans lequel de faibles doses inhiberaient la libération de DOPA et de fortes doses la stimuleraient [54].
- Pour finir, le GHB aurait une affinité pour deux sites récepteurs dans le SNC : un récepteur spécifique du GHB et le récepteur GABA B. Certaines des altérations induites par le GHB sur l'activité dopaminergique seraient médiées par le récepteur au GHB [54].

Le GHB est également impliqué dans la régulation du GABA et semble affecter les systèmes cholinergiques et sérotoninergiques.

Dans le SNC, cette substance présente aussi une action sur les cycles de sommeil, la régulation de la température, le métabolisme cérébral du glucose, le flux sanguin, la mémoire et le contrôle émotif [54].

En fait on observe une diminution profonde et réversible du métabolisme cérébral : le cerveau est au repos et il y a une augmentation de la concentration de dopamine.

II.4. Effets

II.4.1. Effets recherchés en thérapeutique

- **Anesthésique** : le GHB est utilisé en IV dans les investigations radiologiques ou les endoscopies, seul ou en association avec des analgésiques ou neuroleptiques car il ne possède pas de propriété analgésique.

Son utilisation est possible chez le nouveau-né, l'enfant, le vieillard, en obstétrique, ophtalmologie et lors de nombreuses opérations chirurgicales [53].

Il est surtout employé lors de la présence concomitante d'une hyperkaliémie car il peut engendrer une hypokaliémie.

- **Action protectrice du tissu cérébral et périphérique** : le GHB présente des applications en neuro-traumatologie chez les traumatisés crâniens car il permet une protection contre les effets délétères d'une demande métabolique excessive et d'une hypoxie [53]. Il est notamment employé dans la sédation des traumatisés crâniens.

- **Dépresseur métabolique** : le GHB présente une utilité dans le traitement des désordres cérébro-vasculaires de par sa capacité à diminuer la consommation de glucose de 30%, celle d'oxygène de 25% et à réduire le débit sanguin cérébral d'environ 10%.
- Lors de son administration au coucher, le GHB provoque la séquence normale de sommeil lent et paradoxal donc il est employé pour cet effet dans le **traitement de la narcolepsie**.
- Cette substance trouve également des applications dans le **traitement des alcool-dépendances et des dépendances aux opiacés** (permet une atténuation de la dépendance)

II.4.2. Autres effets non utilisés en thérapeutiques

- **Augmentation probable de la libération de l'hormone de croissance** : les body-builders, avant son interdiction, se sont approprié le GHB et l'ont consommé en tant que complément alimentaire comme substitut aux stéroïdes anabolisants.
 - **Relaxation**, sensation de bien-être, empathie, tranquillité, sensualité, facilité de communication, légère euphorie : ces effets du GHB à de faibles doses en ont fait une drogue appréciée des adeptes de substances psychoactives.
- Les effets obtenus sont comparables à ceux de l'intoxication éthanolique mais sans les effets désagréables (« gueule de bois ») et de manière moins onéreuse.
- Le GHB est également proposé en remplacement du tryptophane lors du désir de **perdre du poids**.

II.4.3. Effets recherchés en soumission

Le GHB, par son fort effet dépresseur, est une drogue de choix pour les criminels.

Il présente des propriétés desinhibitrices, aphrodisiaques et entraîne une amnésie lacunaire, une somnolence et une hypotonie.

Une complète inconscience, due à son fort pouvoir sédatif, est possible en 10 à 15 min.

Un de ses noms de rue : « Easy Lay » est très explicite puisqu'il signifie « fille facile ».

Le sommeil engendré ne dure que 3 ou 4 heures donc génère moins d'inquiétude. De plus, on se réveille revigoré.

La victime sous l'effet de la soumission peut être confondue avec une personne ivre par un témoin qui ne s'occupera donc pas de son cas.

La popularité des effets de cette drogue récréative présente un avantage de plus puisque parfois le criminel n'aura même pas besoin de dissimuler la substance dans le verre de sa victime pour

l'incapaciter, il lui suffira de la proposer : la victime prendra volontairement la drogue en vue d'obtenir l'effet euphorique qu'elle procure.

II.4.4. Effets toxiques

Le GHB présente une toxicité et un pouvoir d'addiction faible.

Les complications les plus fréquemment recensées sont : des apnées, convulsions, dépressions respiratoires, vertiges, bradycardies, mouvements musculaires anormaux, des nausées et vomissements.

Parfois on observe un delirium, une hypotension, une hypokaliémie ou une somnolence pouvant aller jusqu'au coma.

Le risque d'inconscience, qui augmente avec la consommation d'alcool, peut être très dangereux car il y a un risque de fausse route si le sujet vomit.

Ces effets toxiques sont dus à des doses trop élevées ou à des associations avec d'autres produits. En effet on note une interaction forte avec l'alcool et les narcotiques et une augmentation des effets des stimulants du SNC comme les amphétamines ou l'ecstasy [53].

Lors d'une intoxication, l'évolution des symptômes est favorable en 2 à 96 heures et parfois on assiste à un réveil spontané de la victime après un coma non traité. Des traitements sont tout de même recommandés : intubation, ventilation, atropine si la bradycardie est persistante et néostigmine [53].

Aucun phénomène de tolérance n'a été observé mais quelques cas de dépendance physique ont été décrits (insomnie, anxiété, tremblement pendant 3 à 12 jours) ainsi que des cas mortels surtout lors d'association.

II.5. Techniques d'analyses

Lors de suspicion de soumission chimique, l'enquête médico-légale s'oriente vers deux types de preuves. Le premier concerne les échantillons biologiques collectés sur la victime et le second inclus les verres, bouteilles ou autres récipients suspectés d'avoir contenu la drogue [54].

Ces deux types de preuves nécessitent une approche analytique différente, nous étudierons seulement l'analyse d'échantillon biologique.

Les prodrogues du GHB : GBL et 1,4BD peuvent également être utilisées dans un but de soumission. En milieu basique, elles se métabolisent en GHB.

Il est important de pouvoir différencier ces 3 composés avec le matériel d'analyse.

Conservation de l'échantillon :

Des études ont montré que du sang collecté et stocké sur un tampon citrate peut produire artificiellement du GHB. L'EDTA semble moins concernée par cette augmentation *in vitro* donc sera préférée.

Le stockage à long terme (plus de 6 mois) peut également accroître le taux de GHB même à basse température. Cependant cette augmentation est peu sévère et ne peut être confondue avec un taux exogène.

Analyse dans les échantillons biologiques :

La CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

- Méthode utilisant la conversion du GHB en GBL [53]

La transformation du GHB en sa forme lactonique s'effectue à température élevée (80-100°C) et dans des conditions acides (acide sulfurique 12 N) [53 et 54].

Les échantillons de plasma sont déprotéinisés par ajout d'acide perchlorique et ceux d'urine sont acidifiés par de l'acide chlorhydrique. Un chauffage pendant 20 minutes à 80°C permet la conversion en GBL. Après ajout de NaCl, pour ajuster le pH à 6,5, et d'une solution de delta-valérolactone, l'échantillon est extrait par le benzène [53].

La détection se fait à l'aide d'un spectrophotomètre de masse [53].

-Méthode d'analyse du GHB après dérivation

Le sérum est mélangé à de l'acide valproïque ou du GHB-D₆, utilisés comme étalon interne, puis subit une déprotéinisation par de l'acétonitrile.

Le surnageant résultant de la centrifugation est évaporé à une température douce sous azote puis dérivé par du N-méthyl-N-triméthylsilyltrifluoroacétamide (MSTFA) 10 minutes à 90°C. L'analyse se fait par injection dans un chromatographe en phase gazeuse couplé à un spectrophotomètre de masse.

La limite de détection est de 1 à 2 µg/mL et celle de quantification de 2,5 à 5 µg/mL.

Cette méthode est plus rapide que la précédente et elle permet de doser spécifiquement la consommation de GHB et non celle de GBL.

De plus, la prise d'essai est faible : 20 à 50 µl de sérum, plasma ou urine suffisent pour l'analyse [55].

La CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

Cette technique ne présente pas d'intérêt et n'est pas utilisée pour la recherche de GHB dans les échantillons biologiques [53].

Interprétation :

L'analyse du GHB et son interprétation présentent de nombreux problèmes.

Tout d'abord le GHB est rapidement éliminé de l'organisme et ne peut plus être détecté 8 heures après son ingestion dans le sang et 12 heures après pour l'urine [54].

Or, dans le cas de soumission chimique, la victime se présente rarement dans un délai aussi court donc la drogue ne peut déjà plus être détectée lors du début de l'enquête médico-judiciaire.

Ensuite, la présence naturelle de GHB dans l'organisme des mammifères implique, pour une bonne interprétation, la distinction du taux endogène de cette substance de celui dû à son ingestion. Des études ont essayé de déterminer le taux endogène de GHB mais ils ont constaté une variation intra-individuelle sur une période d'une semaine pouvant aller jusqu'à un facteur 10.

Cependant, aucun taux supérieur à 7 µg /mL n'a été détecté [54].

Dans le cas d'analyse *post-mortem*, l'éventualité d'une production de GHB dans le sang et les tissus doit être envisagée. En effet le taux de GHB peut augmenter après la mort de la victime par un mécanisme de réduction catabolique résultant de la diminution du cycle de Krebs dans les tissus anoxiques [54].

Parfois, mais très rarement, un taux élevé de GHB peut s'expliquer par une maladie génétique : « 4 *hydroxybutyric aciduria* » au cours de laquelle un taux important de semialdéhyde succinique est converti en GHB au détriment du succinate [54].

Pour finir, l'analyse du GHB est confrontée à un problème plus matériel : de nombreux laboratoires d'expertise médico-légale et clinique n'ont pas encore de méthode d'analyse désignée pour détecter la présence de GHB dans le sang ou l'urine. Ainsi cette drogue se retrouve parfois indétectable quel que soit le moment du prélèvement des échantillons.

II.6. Exemples de cas réels

1. Une jeune femme fonctionnaire de Police de race noire se fait offrir un verre de champagne chez elle vers 22 heures par un de ses collègues de travail pour fêter un heureux évènement. Tandis qu'elle s'occupe de son tout jeune enfant, celui-ci sert deux coupes de champagne et insiste pour qu'elle boive la sienne « d'un trait ». Elle sombre dans l'inconscience quelques minutes environ après avoir bu sa coupe et se réveille 2 heures plus tard seule dans son lit mais sans vêtement et sans aucun souvenir des faits si ce n'est avoir bu la coupe de champagne.

L'analyse de ses urines prélevées 24 heures après les faits montre un taux de GHB physiologique dans l'urine égal à 0,24 µg/ml et l'absence de toute autre substance médicamenteuse ou stupéfiante. L'analyse du reste de la bouteille de champagne utilisé montre l'absence de GHB dans celle-ci et sa présence dans les résidus restants dans la coupe retrouvée cassée dans le vide ordure.

L'analyse de ses phanères met en évidence une augmentation significative de la concentration en GHB sur le segment correspondants aux faits comparativement aux précédents et qui reste

supérieur au segment proximal (racine). La présence de GHB dans le verre et les phanères malgré l'absence de GHB dans un prélèvement d'urine effectué trop tardivement (le délai maximum de détection du GHB dans l'urine est de 4 à 10 heures selon la dose) est en accord avec une prise exogène de GHB et corrobore les faits.

L'agresseur a reconnu avoir acheté la veille des faits de l'« Ecstasy liquide » vendu en flacon de 10 ml dans un Sex-shop du 18^{ème} arrondissement de Paris et en avoir versé dans la coupe de la victime [52].

2. Une jeune fille, à l'occasion d'une soirée chez une connaissance, rencontre 4 jeunes gens, absorbe une boisson alcoolisée en leur compagnie puis tombe dans l'inconscience peu de temps après.

Elle se fait violer par l'un des quatre militaires et se réveille le lendemain des faits, dévêtue dans un lieu inconnu, sans aucun souvenir si ce n'est l'absorption d'une boisson alcoolisée de type punch.

En l'absence de sang et d'urine disponible aux UMJ de l'hôtel Dieu de Paris, un prélèvement de cheveux a été réalisé plusieurs semaines après les faits et l'analyse des phanères pour la recherche de GHB a été effectuée. La concentration dans les segments correspondants aux faits est de 5,5 ng/mg tandis que la concentration moyenne déterminée avant les faits dans les cheveux de cette personne est de 1,8 ng/mg.

L'enquête a montré que les individus s'étaient rendus dans un Sex-shop de Paris et y avaient acheté du GHB [52].

II.7. L'essentiel

Profil		Commentaires
Sédatif	++	
Amnésiant	+++	
Desinhibiteur	+++	
Action rapide, courte durée	+++	
Symptomatologie peu caractéristique	+++	
Accessible	+++	
Possibilité d'administration discrète	+++	
Active à faible dose	+++	
Difficulté de détection par la victime	+++	
Difficulté de détection par les laboratoires	+++	

CONCLUSION

La liste des substances chimiques pouvant être utilisées en vue d'obtenir une soumission est très vaste et leurs effets sont variés. Tous ces produits sont des psychotropes ; leur action s'exerce essentiellement au niveau des récepteurs du SNC. Cependant, les différents effets recherchés en soumission peuvent s'obtenir par des modes d'action neuropharmacologiques variés ; l'ensemble des neurotransmetteurs du SNC pouvant être concernés.

Après avoir établi un profil idéal, il semble que le GHB soit la drogue qui répond le mieux à une utilisation à des fins de soumission chimique. Toutefois, les benzodiazépines et leurs analogues (zopiclone et zolpidem) sont les plus fréquemment utilisés [57]. Ceci peut être dû à leur notoriété plus importante.

Le recensement et l'analyse des cas doivent se poursuivre afin d'évaluer l'ampleur du phénomène et suivre au plus près l'évolutivité des produits utilisés. En effet, comme en matière de toxicomanie et de pharmacodépendance, ceux-ci sont susceptibles de changer et l'émergence de nouvelles molécules est également à craindre dans ce domaine [57].

Devant la diversité des substances utilisables dans un but de soumission, il semble difficile d'arriver à cerner et identifier le phénomène.

En effet, de nombreux problèmes se posent :

- Une information grand public et professionnelle plus importante serait souhaitable. Cependant, la médiatisation ayant pour but d'informer la population sur ce risque pourrait, au contraire, amplifier le phénomène en donnant des idées à des criminels potentiels.
- La facilité d'obtention de ces produits notamment sur l'Internet ou simplement par cueillette dans la nature empêche le moindre contrôle de leur circulation.
- Les effets variés et non caractéristiques de ces substances ne permettent pas souvent à l'entourage de la victime de détecter un problème d'autant plus lors d'ambiances festives.
- La personne abusée, par culpabilité, n'osera pas toujours porter plainte, ou alors trop tardivement. Or la détection de produits psycho actifs n'est possible que si la victime est rapidement prise en charge.
- Lorsque la victime se présente pour porter plainte la prise en charge doit être optimale. La mise en évidence de la soumission chimique par la preuve scientifique irréfutable obtenue grâce à l'expertise toxicologique nécessite une collaboration étroite entre les officiers de Police Judiciaire, médecins cliniciens des Urgences Médico-Judiciaires, experts toxicologues et la personne soumise [52].

- Lors d'une plainte, le problème de la prise volontaire de psychotropes se pose. En effet, s'agit-il dans ce cas d'une soumission chimique ?
- Les prélèvements (sanguins et urinaires), en plus de leur précocité, doivent être réalisés correctement et bien conservés. Des protocoles très stricts de prélèvement doivent donc être établis ainsi que la formation des techniciens concernés. Dans certains cas, la preuve formelle est apportée, par le toxicologue analyste, grâce à l'analyse de trace dans le récipient qui a servi à administrer la substance [52].
- Le choix du matériel utilisé est important. En effet, les chances de détecter une substance augmentent lorsqu'on utilise les méthodes les plus sensibles. D'autant plus qu'il s'agit dans ce cas d'une prise unique. Cependant, les laboratoires sont souvent sous équipés ; il conviendrait peut-être pour ce domaine scientifique de n'accréditer que quelques laboratoires sur le territoire national [56].
- La conduite à tenir par les différents intervenants, postérieurement à la plainte, est donc très importante. En effet, la mise en évidence de la soumission d'un individu par un médicament donne une ampleur plus importante aux faits incriminés car il indique une prémédication. De plus, elle apporte à la victime une explication au comportement qu'elle a pu avoir [56].
- Le seul moyen de diminuer ce phénomène est la prévention. Celle-ci nécessite une sensibilisation des victimes mais aussi de l'entourage et des professionnels concernés (gérants d'établissement à vocation festive, policier, médecins). Des sites de l'Internet proposent des listes de recommandations préventives. Dans certaines boîtes de nuit, les verres sont servis avec un couvercle pour éviter l'ajout de produits.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dictionnaire Le Petit Larousse en couleur
Librairie Larousse, 1990.

2. G.PEPIN, F.BILLAULT
Soumission chimique en bande organisée : secte et liane hallucinogène d'Amazonie,
Présentation orale du VIII^{ème} Congrès Annuel de la Société Française de Toxicologie Analytique,
Limoges, les 7, 8 et 9 juin 2000.

3. J. A.F. COMPTON,
Military Chemical and Biological Agents. Caldwell, NJ: The Telford Press, 1987, p 254.

4. J. S. KETCHUM and F. R. SIDELL,
"Incapacitating Agents,"
in : F. R. Sidell, E. T. Takafuji, and D. R. Franz, eds., Medical Aspects of Chemical
and Biological Warfare,
Washington, DC: Borden Institute, 1997, p 293.

5. Dictionnaire des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,
2nd édition, Académie Nationale de Pharmacie,
Paris : éditions L. Pariente, 2001.

6. R.E. SCHULTES., A.HOFMANN,
Les plantes des dieux,
Paris : édition Berger-Levrault, 1981.

7. www.urgence pratique.com (consulté le 12.06.03).

8. Infotox
Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique, n°4, Juin 1998, p 1.

9. P. ALLAIN
Pharmacologie Les Médicaments,
CdM Editions, deuxième édition, 1999.

- 10. A. G. VERSTRAETE,**
Fenêtres de détection des xénobiotiques dans le sang, les urines, la salive et les cheveux,
Annales de Toxicologie Analytique, vol.XIV, n°4, 2002, p 390-393.
- 11. J.L. ELGHOZI et D.DUVAL,**
Aide mémoire de pharmacologie,
édition Médecine-Sciences Flammarion, 2^{ème} édition.
- 12. M. JOUVET,**
Le Rêve,
La Recherche, vol V, n° 46, 1974.
- 13. G. LAZORTHES,**
Les hallucinations,
Paris : éditions Masson, 1996, p 105.
- 14. J.P. VALLA,**
L'expérience hallucinogène,
édition Masson, 1983.
- 15. L. LINN,**
Clinical manifestations of psychiatric disorders,
in : H.I. KAPLAN & B.J. SADOCK Eds. Comprehensive textbook of Psychiatry.
4th edition, Baltimore, USA, 1985: Williams and Wilkins.
- 16. H. EY,**
Traité des hallucinations, Tome 1,
éditions Masson et Cie, 1978, p 514.
- 17. J.P. GOULLE, J.P. ANGER,**
Effet amnésiant des hypnotiques médicamenteux. Revue de la littérature. Cas personnels,
Annales de Toxicologie Analytique, vol.XIV, n°4, 2002, p 381-388.
- 18. Dictionnaire de psychiatrie, P. JUILLET,**
Conseil International de la langue française,
édition CILF, p 111.

19. A. LE HIR,

Abrégés de Pharmacie galénique, Bonne pratique de fabrication des médicaments,
8^{ème} édition, Paris : édition Masson, 2001.

20. P. KINTZ, M. VILLAIN, V. CIRIMELE, J-P. GOULLE, B. LUDES,

Usage criminel de substances psycho-actives : le problème de la durée de détection.
Acta Clin Belgica. 2002 ; 57, suppl 1 : 24-30.

**21. F. QUESTEL, B. BECOUR, J.P. DUPEYRON, M. GALLIOT-GUILLET, O. DIAMANT-
BERGER,**

Soumission médicamenteuse : 4 ans d'expérience aux UMJ de Paris.
J Med Leg Droit Med. 2000 ; 43 : 459-465.

22. P. BURNAT, C. GARCIA, B. MARC, I. ALLIO, M. PERRIN, F. ÇEPPA,

Agressions sexuelles et soumissions chimiques, un problème d'actualité,
Presse Med. 2002; 31: 705-712.

23. S. DJEZZAR, F. QUESTEL, S. DALLY,

La soumission médicamenteuse,
Courrier des Addictions. 2001; 3: 164.

24. C. BISMUTH, C. DALLY, S. BORRON,

Chemical submission: GHB, benzodiazepines and other knock out drops.
J. Toxicol Clin Toxicol. 1997; 35: 595-598.

25. M-H. GHYSEL, G. PEPIN, P. KINTZ,

La soumission médicamenteuse.
Toxicorama. 1998 ; 10 : 126-128.

26. www.biam2.org/Sub2341.html (consulté le 11.07.03).

27. J. BRUNETON,

Plantes toxiques, Végétaux dangereux pour l'homme et les animaux,
2^{ème} édition, Paris : 2001, Editions Tech & Doc et Editions médicales internationales.

28. Dictionnaire VIDAL,

79^{ème} édition, Paris : 2003.

- 29.** P. DOROZ,
Guide pratique des MEDICAMENTS,
22^{ème} édition, Paris : édition Maloine, 2002.
- 30.** www.erowid.org (consulté le 28.06.03).
- 31.** D. RICHARD, J.L. SERON,
Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances,
édition Larousse-Bordas, Paris : 1999.
- 32.** www.etape.qc.ca/drogues/mescaline.htm (consulté le 11.07.03).
- 33.** www.etape.qc.ca/drogues/champignons.htm (consulté le 11.07.03).
- 34.** www.ag.prod.santé.fr (consulté le 02.07.2002).
- 35.** Communiqué de presse de l'AFSSAPS 12 janvier 2001,
<http://www.psy-site.com/rohypnol.html> (02.07.2002) et www.upml.fr/champagne-ardenne/ftp/Divers/FLUNITRAZEPAM.rtf (02.07.2002).
- 36.** <http://www.etape.qc.ca/drogues/rohypnol.htm>. (consulté le 02.07.2002).
- 37.** <http://www.4woman.gov/faq/rohypnol.html> (consulté le 02.07.2002).
- 38.** C. BISMUTH ,
Toxicologie clinique,
5^{ème} édition, Paris : édition Médecine-Sciences Flammarion, 2000, p 168.
- 39.** M. ROBERTSON et L. RAYMON,
Rohypnol and other benzodiazepines,
in : Drug-facilitated sexual assault, chapter 4, edition Academic press, 2001.
- 40.** M.BOURIN ,
Les Benzodiazépines, De la pharmacocinétique à la dépendance,
2^{ème} édition, édition ellipse, collection « Les grands médicaments ».

41. J. DU CAILLAR et J. KIENLEN,
Pharmacologie du flunitrazépan,
Annales de l'Anesthésiologie Française 19.
42. KATZUNG,
Pharmacologie fondamentale et clinique, traduit de l'anglais sous la direction de G.LAGIER,
7^{ème} édition, Italie : édition Piccin, 1998.
43. M. SHORDERET et collaborateurs,
Pharmacologie, Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques,
3^{ème} édition, Paris : édition Frison-Roche, 1998 .
44. <http://www.4woman.gov/faq/rohypnol.html> (consulté le 02.07.2002).
45. N. RICHARD, M-H. GHYSEL, M. SAVART,
Intoxications mortelles par les benzodiazépines : applications médico-légales,
Toxicorama,1996, vol.VIII, n°3, p 17-22
46. M. MOULSMA, G. LARDET, P. PASCAL, M.C. GAGNIEU, J.M. GAULIER, J. J. VALLON,
Dépistage immunologique des benzodiazépines dans le sang et les urines,
Toxicorama,1996, vol.VIII, n°3, p 23-28
47. C. LACROIX,
Détermination des benzodiazépines par chromatographie liquide haute performance,
Toxicorama,1996, vol.VIII, n°3, p 35-44
48. C. GIROUD, M. AUGSBURGER,
Dosage des benzodiazépines par chromatographie gazeuse dans les échantillons biologiques,
Toxicorama,1996, vol.VIII, n°3, p 29-34.
49. V. CIRIMELE, P. KINTZ,
Identification des benzodiazépines dans les cheveux : revue de la littérature,
Toxicorama,1996, vol.VIII, n°3, p 75-79.
50. N. JOURDIL,
Benzodiazépines : choix et stratégie analytique,
9^{ème} Congrès Annuel de la Société Française de Toxicologie Analytique,

La Clusaz, Haute-Savoie, du 12 au 16 mars 2001.

51. J.P. GOULLE, J.P. ANGER

Effets amnésiant des hypnotiques médicamenteux. Revue de la littérature. Cas personnels, Annales de Toxicologie Analytique, vol. XIV, n°4, 2002, p 387.

52. G. PEPIN, M. CHEZE, G. DUFFORT, F. VAYSSETTE,

De l'intérêt des cheveux et de la spectrométrie de masse tandem pour la soumission : à propos de neuf cas.

Annales de Toxicologie Analytique, vol. XIV, n°4, 2002, p 395-406.

53. M-H. GUYSEL,

Le GHB : L'acide Gamma Hydroxy Butyrique. Revue de la littérature, Toxicorama, 1999, Vol. XI, n°1, p 1-11.

54. S. D. FERRARA, G. FRISON, L. TEDESHI, M. LEBEAU,

Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) and related products, in : Drug facilitated sexual assault, chapter5, edition Academic press, 2001.

55. M. DEVEAUX, F. DESCAMPS, H. EYSSERIC, J.M. GAULIER, P. KINTZ et A. VERSTRAETE,

L'utilisation de l'acide gamma hydroxybutyrique (GHB) dans les raves parties ou dans les cas de soumission chimique : mythe ou réalité ?

Résumé de la 2^{ème} journée internationale de toxicologie hospitalière, Liège, Château de Colonster.

56. P. KINTZ, V. CIRIMELE, M. VILLAIN, A. TRACQUI, B. LUDÉS,

Soumission chimique : approches pratiques en toxicologie médico-légale, Annales de Toxicologie Analytique, vol. XIV, n°4, 2002, p 361-364.

57. F. QUESTEL, G. LAGIER, D. FOMPEYDIE, S. DJEZZAR, S. DALLY, D. ELKHARRAT, O. DIAMANT-BERGER,

Usage criminels de produits psychoactifs : analyse d'une série parisienne, Annales de Toxicologie Analytique, vol. XIV, n°4, 2002, p 371-380.

ABREVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché
AMP : adénosine monophosphate
AMPc : adénosine monophosphate cyclique
BHE : barrière hématoencéphalique
BZD : benzodiazépine
CG/IF : chromatographie gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme
CG/SM : chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
CG/MS/NCI : chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse par l'intermédiaire d'une source d'ionisation chimique
CL : chromatographie liquide
CLHP : chromatographie liquide haute performance (ou HPLC)
CL/MS : chromatographie liquide couplée à un spectrophotomètre de masse
CL/MS/MS : chromatographie liquide couplée à un spectrophotomètre de masse en tandem
CPG ou CG : chromatographie en phase gazeuse
CL/UV-BD : chromatographie liquide couplée à un détecteur UV à barrette de diode
DCI : dénomination commune internationale
DOB : 2, 5 diméthoxy-4-bromoamphétamine
DOM : 2, 5 diméthoxy-4-méthylamphétamine
ECBU : examen cytobactériologique urinaire
EDTA : éthylènediamine tetracétate
FDA : Food and Drug Administration
FNZ : flunitrazépan
GABA : acide gamma aminobutyrique
GBL : gamma butyrolactone
GDP : guanosine diphosphate
GHB : acide gamma hydroxybutyrique
GTP : guanosine triphosphate
HS/CG/SM : head space chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
5HT : 5-hydroxytryptamine (ou sérotonine)
LPP : liaison aux protéines plasmatiques
LSD : diéthylamide de l'acide lysergique (Lyserg-säure-diäthylamid)
MDA : 3,4 méthylènedioxyamphétamine
MDEA : 3,4 méthylènedioxyéthylamphétamine
MDMA : 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine

NA : noradrénaline
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
NMT : neuromédiateur
PCP : phencyclidine
RCPG : récepteur couplé aux protéine G
SM : spectrométrie de masse
SNC : système nerveux central
 $T_{1/2}$: temps de demi-vie
UMJ : Urgences Médico-judiciaires

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la faculté et de mes condisciples :

- *d'honorer ceux qui m'ont instruits dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- *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 l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité, de respecter le secret professionnel.*

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 338

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

JOANEL (Eliette). – Les substances de soumission chimique –
80 f. ; ill. ; tabl.
(Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2003)

RESUME :

Les « drogues du viol », ou substances de soumission chimique, sont des sujets d'actualités présentés dans différents médias et régulièrement développés sur un plan épidémiologique reposant sur des « cas » identifiés.

L'objectif de ce travail est d'établir le profil type d'une substance de soumission chimique selon deux approches : le point de vue pratique de l'agresseur (soumission et impunité) et le point de vue pharmacologique du pharmacien (pharmacodynamique, pharmacocinétique, galénique, toxicologique et analytique).

Les deux substances répondant le mieux au profil idéal, le flunitrazépam et le gamma hydroxybutyrate, sont présentées de manière approfondie dans une seconde partie.

MOTS CLES :

- Soumission chimique
 - Substances
 - Aspect pharmacologique
 - Flunitrazépam
 - Acide gamma hydroxybutyrique
-

TITLE :

Substances used for chemical submission

SUMMARY :

Date rape drugs or substances used for chemical submission are topics of numerous media's News presented on an epidemiological point of view based on identified cases.

The aim of this work is to define a typical profile of a substance used for chemical submission according to two approaches: the aggressor's practical viewpoint (submission and impunity) and the pharmacological aspects of submission (using pharmacodynamic, pharmacokinetic, galenic, toxicological and analytical data).

The two substances which are closer to the ideal profile, flunitrazépam and gamma hydroxybutyrate, are in-depth presented in a second part.

KEY WORDS :

- Chemical submission
 - Substances
 - Pharmacologica aspects
 - Flunitrazépam
 - Gamma hydroxybutyrate
-

JURY :

Président : Monsieur le Professeur LACHATRE
Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur GAULIER
Juge : Monsieur le Docteur LAGORCE
