

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2011

THESE N°...

**INTERPRETATION DES CONCENTRATIONS
POST-MORTEM DANS LES TISSUS SOLIDES :
ETUDE RETROSPECTIVE AU CHU DE LIMOGES**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 28 Octobre 2011 à Limoges

par

Guillaume IMBERT

né le 14 Février 1985 à Saint-Jean d'Angély (Charente-Maritime)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Gérard LACHATRE

PRESIDENT

M. le Docteur Bertrand LIAGRE, Maître de Conférences

JUGE

M. le Docteur Jean-Michel GAULIER, Praticien Hospitalier

DIRECTEUR DE THESE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2011

THESE N°...

**INTERPRETATION DES CONCENTRATIONS
POST-MORTEM DANS LES TISSUS SOLIDES :
ETUDE RETROSPECTIVE AU CHU DE LIMOGES**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 28 Octobre 2011 à Limoges

par

Guillaume IMBERT

né le 14 Février 1985 à Saint-Jean d'Angély (Charente-Maritime)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Gérard LACHATRE

PRESIDENT

M. le Docteur Bertrand LIAGRE, Maître de Conférences

JUGE

M. le Docteur Jean-Michel GAULIER, Praticien Hospitalier

DIRECTEUR DE THESE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**
1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences
2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES

PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE :

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

REMERCIEMENTS

A Monsieur le **Professeur Gérard Lachâtre**, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider ce jury. Qu'il trouve ici le témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le **Docteur Bertrand Liagre**, pour avoir accepté de participer à ce jury. Qu'il sache combien j'ai apprécié sa sympathie et sa disponibilité pendant mes études.

A Monsieur le **Docteur Jean-Michel Gaulier**, Directeur de thèse, pour son accueil, le temps qu'il m'a accordé ainsi que son aide précieuse dans l'élaboration de ce travail.

Je souhaite dédier ce travail à mon père, mes grands-pères et Papi Molo : certes, je ne suis ni footballeur ni vétérinaire, mais je pense qu'ils auraient quand même été fiers de moi aujourd'hui !

Je tiens à remercier toute ma famille, et principalement ma maman, pour m'avoir toujours soutenu et ne jamais avoir osé me couper les vivres...Et pourtant, il y avait de quoi !!! Merci également à ma sœur, Stéphanie, et à ma grand-mère, Yvette, même si elle n'aurait pas dû m'expliquer si tôt que redoubler n'était pas un drame !!

A Hélène, pour son amour...

A mes amis Saintongeais : Antoine, Lapil, les Gans, Hugo, Audrey, Cécile, Vincent, Simon, Gaspard et Marie-Lys ! Sans oublier les familles Boutin et Mergans, qui se sont toujours bien occupées de moi !

Aux copains tourangeaux, et surtout Cédric et Steph, pour m'avoir bien accueilli dans leur communauté !

A Isabelle Pailler, pour m'avoir tout simplement appris mon métier : je reviens quand tu veux !

A Miguel : je ne sais pas si ce fut une grande idée cette coloc', mais quelle rigolade !

A Sophie, Etienne et Alex !

Pour finir, je tiens à remercier tout particulièrement Jean-Bernard, Romain, Hélène et Pierre, parce que grâce à eux, j'ai passé des années inoubliables à Limoges ! Je vous aime les potes !

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : RAPPELS

1. Phénomènes de redistribution *post-mortem*
 - 1.1. Relargage depuis les organes réservoirs
 - 1.2. Phénomènes cadavériques
 - 1.3. Propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des xénobiotiques
2. Instabilité des toxiques en *post-mortem*
3. Différence entre sérum et sang total
4. Dans les organes

DEUXIEME PARTIE : PARTIE EXPERIMENTALE

1. Méthodologie
2. Résultats bruts

TROISIEME PARTIE : EXPLOITATION PAR SUBSTANCE

1. Acide gamma-hydroxybutyrique
2. Alimémazine
3. Alprazolam
4. Amitriptyline et nortriptyline
5. Bromazepam
6. Caféine
7. Cétirizine et hydroxyzine
8. Cyamémazine
9. Δ^9 THC
10. Desméthyl diazepam (ou nordazepam)
11. Digoxine
12. Doxépine

13. Ethanol
14. Fluoxétine
15. Isopropanol
16. Laudanosine
17. Lorazepam
18. Méprobamate
19. Mercure
20. Mirtazapine
21. Monoxyde de carbone
22. Morphine et méthylmorphine
23. Paracétamol
24. Paroxétine
25. Phénobarbital
26. Plomb
27. Tiapride
28. Venlafaxine
29. Zolpidem
30. Zopiclone

QUATRIEME PARTIE : TABLEAU RECAPITULATIF ET DISCUSSION

CONCLUSION

LISTE DES ABREVIATIONS

ADH :	Alcool déshydrogénase
ALA :	Acide delta amino-lévulinique
ATP :	Adénosine triphosphate
CG-SM :	Chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre de masse
CHS :	Centre hospitalier spécialisé
CHU :	Centre hospitalier universitaire
CL-SM/SM :	Chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem
CL-UV/BD :	Chromatographie liquide couplée à un détecteur UV à barrette de diodes
CO :	Monoxyde de carbone
EDTA :	Acide éthylène diamine tetracétique
GHB :	Acide gamma-hydroxybutyrique
HS-CG-SM :	Chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre de masse avec injection de type head-space
ICP-AES :	Spectrométrie d'émission par plasma induit haute fréquence
IM :	Intramusculaire
IV :	Intraveineuse
OAP :	Œdème aigu du poumon
Vd :	Volume apparent de distribution

INTRODUCTION

Dans le contexte des recherches de causes de la mort, l'objectif de l'expertise toxicologique en médecine légale est de déterminer la nature du ou des xénobiotique(s) éventuellement présent(s) dans l'organisme au moment du décès et d'évaluer, dans la mesure du possible, leur part de responsabilité dans la survenue du décès.

Effectivement, cette évaluation, qui s'effectue sur la base des concentrations mesurées, se heurte à différentes difficultés largement imbriquées :

- Les concentrations observées sont régulièrement comparées aux valeurs des concentrations thérapeutiques, toxiques ou létales, établies chez le vivant. Or, ces dernières le sont généralement dans le sérum ou le plasma ; deux matrices très rarement accessibles en *post-mortem*. Ainsi, la concentration *post-mortem* d'un xénobiotique mesurée dans du sang total n'est pas forcément assimilable à une concentration plasmatique ou sérique : cette équivalence est fonction de l'équilibre des concentrations entre le secteur liquidien et les éléments figurés du sang.
- Certains xénobiotiques sont instables *in vitro*. Le phénomène de dégradation chimique est bien connu, par exemple, pour les benzodiazépines. Dans un cadavre et lorsque le délai *post-mortem* est long, il est évident que ces phénomènes de dégradation peuvent survenir [1]. De même, la poursuite du métabolisme de certaines molécules en période *post-mortem* a également été envisagée. Il semblerait en effet que l'activité de certaines enzymes puisse persister quelques heures après le décès. Enfin, la prolifération microbienne (*Escherichia coli*, *Pseudomonas*, etc...) peut, en présence de substrats glucidiques ou protidiques, dégrader et/ou synthétiser certaines molécules. Ce phénomène a été largement décrit pour l'éthanol [2] et les nitrobenzodiazépines [3].
- Les concentrations *post-mortem* varient en fonction des sites de prélèvement sanguin et/ou du délai écoulé entre la survenue du décès et le moment de la réalisation des prélèvements *post-mortem*. Ces différences de concentrations sont dues à divers processus se produisant dans le cadavre au cours de la période *post-mortem*, regroupés sous le terme de « phénomènes de redistribution *post-mortem* » et dont les mécanismes demeurent complexes et imparfaitement connus [4].
- Enfin, dans certaines circonstances (i.e. putréfaction avancée, incendie), il n'est pas possible de prélever du sang ou des urines et seuls certains tissus solides peuvent être analysés. Quel référentiel utiliser pour interpréter une concentration relevée dans une matrice alternative, tel un foie putréfié par exemple ?

Notre travail se situe dans le cadre de cette dernière problématique.

Le foie présente l'intérêt d'être un organe central richement irrigué par le sang. Il constitue un tissu qui peut être prélevé dans des situations médico-légales difficiles (combustion, délai *post-mortem* très important, noyade). Sur le plan de la redistribution *post-mortem*, le foie représente une source majeure de redistribution faisant intervenir des mécanismes multiples. Les xénobiotiques concentrés dans le parenchyme hépatique au moment du décès peuvent passer dans la veine cave inférieure. De là, ils peuvent diffuser de proche en proche vers les cavités cardiaques droites et les vaisseaux pulmonaires. Ce phénomène de diffusion serait cependant plus long et moins intense que la redistribution à partir des poumons [5]. D'autre part, la redistribution des xénobiotiques concentrés dans le parenchyme hépatique avant le décès peut s'effectuer par diffusion de contiguïté vers les organes de voisinage (estomac et vésicule biliaire).

Le foie peut lui-même faire l'objet d'une redistribution. C'est un mécanisme très largement évoqué dans la littérature. L'élévation des concentrations dans le parenchyme hépatique provient donc très probablement d'une redistribution depuis le contenu gastrique et/ou la bile [6]. Enfin, certains xénobiotiques présents dans la circulation générale lors du décès peuvent être redistribués secondairement vers certains tissus et organes tels que le foie, entraînant une diminution des concentrations sanguines.

Il existe dans la littérature des concentrations *post-mortem* de xénobiotiques ayant été observées dans cet organe à la suite de décès attribués à des surdosages par ces mêmes xénobiotiques. Pour les compléter, il nous semble intéressant d'effectuer un bilan rétrospectif des dossiers d'expertises traités dans le Service de Pharmacologie et de Toxicologie depuis 1993 : l'idée étant d'en extraire des données de concentrations *post-mortem* dans des organes, et en particulier dans le foie, associées à des « covariables » (anamnèse et données d'enquête, délai *post mortem*, incendie, immersion, ...), afin d'essayer pour chaque substance, et en fonction des concentrations hépatiques, d'envisager la responsabilité de la prise de la substance dans la survenue du décès.

RAPPELS

1. Phénomènes de redistribution *post-mortem*

C'est le terme qui permet de regrouper les phénomènes qui font que les concentrations *post-mortem* peuvent varier en fonction des sites de prélèvement et du délai écoulé entre le décès et les prélèvements. Ces phénomènes sont liés au relargage depuis les organes dits « réservoirs », aux phénomènes cadavériques (lyse cellulaire, putréfaction...) et aux propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des substances impliquées [4].

1.1. Relargage depuis les organes réservoirs

Alors que les xénobiotiques peuvent se concentrer dans des organes dits « réservoirs » (tractus gastro-intestinal, poumons, foie ou myocarde) avant la mort, ils vont diffuser, lors de la période *post-mortem* précoce, vers les structures anatomiques voisines. Cette diffusion peut être de deux sortes : la diffusion anatomique (par l'intermédiaire des vaisseaux de l'organe considéré) et la diffusion de contiguïté [4].

- Le tractus digestif (estomac surtout) peut relarguer des molécules vers le myocarde, les cavités cardiaques, les poumons et le foie. Cette redistribution, précoce et intense, peut s'effectuer par l'intermédiaire des vaisseaux abdominaux ou par contiguïté [7]. Ce phénomène est favorisé par la durée du contact entre la molécule et la muqueuse digestive, mais sera ralenti par la conservation des cadavres à + 4°C [8]. Une élévation des concentrations dans les vaisseaux thoraciques est observée s'il y a régurgitation du contenu gastrique dans les voies aériennes. Ce phénomène peut être causé par l'inhalation du contenu gastrique lors d'une éventuelle agonie, mais également par la régurgitation passive lors de la relaxation du sphincter oesophagien après la mort [9].
- Dans les poumons, ce seront surtout les bases faibles lipophiles qui auront tendance à s'accumuler. En période *post-mortem*, leur redistribution, rapide et intense, se fait vers la circulation pulmonaire et les organes voisins, entraînant ainsi une augmentation des concentrations dans le sang cardiaque et les vaisseaux thoraciques [10].
- Dans le foie, la redistribution *post-mortem* est assez complexe, et fait intervenir plusieurs mécanismes. Lors du décès, les molécules stockées dans le foie peuvent passer dans la veine cave inférieure via le système porte, et diffuser ainsi vers les cavités cardiaques droites et les vaisseaux pulmonaires. Notons que cette diffusion s'effectue moins rapidement et moins intensément que ce que l'on observe au niveau

pulmonaire [6]. Il peut aussi se produire une diffusion par contiguïté, vers la vésicule biliaire et l'estomac. A l'inverse, le foie lui-même peut faire l'objet d'une redistribution *post-mortem* : depuis l'estomac par exemple, mais également depuis la circulation générale.

- Quant au myocarde, il va essentiellement stocker les molécules à visée cardiaque (tels que les bêta-bloquants). Lors du décès, ces molécules seront relarguées dans le sang cardiaque où leur concentration va alors augmenter. Le sang cardiaque peut donc faire l'objet d'une redistribution de molécules provenant de l'estomac, des poumons, du myocarde lui-même, mais également du foie, dans une moindre mesure [11].

1.2. Phénomènes cadavériques

- Après la mort, l'hypoxie des phénomènes agoniques entraîne un arrêt de la production d'ATP, provoquant des modifications de pH extracellulaire et intracellulaire, et une induction de la lyse cellulaire. Ce phénomène, qui a pour conséquence la libération des molécules dans le milieu extra-cellulaire, concerne principalement les molécules basiques et lipophiles, qui se concentrent fortement à l'intérieur des cellules [12].
- La putréfaction, qui sera plus ou moins rapide selon la température de conservation du cadavre [13], se caractérise par une prolifération des bactéries normalement présentes dans le tube digestif. Cette prolifération va provoquer, en présence de différents substrats (glucidiques ou protidiques), la dégradation et/ou la néoformation de xénobiotiques. Ces phénomènes ont été largement décrits pour l'éthanol [2] et les nitrobenzodiazépines [3].
- D'une façon moins importante, la coagulation et l'hypostase sanguine de la période *post-mortem* peuvent faire varier les concentrations des xénobiotiques. Ces phénomènes, très variables d'un organe à l'autre (surtout en fonction de la position du cadavre), vont principalement concerner les molécules à forte fixation érythrocytaire [14].

1.3. Propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des xénobiotiques

Ces paramètres vont également intervenir dans les phénomènes de redistribution *post-mortem*. Il a été démontré que les molécules à forte distribution tissulaire présentaient une forte redistribution *post-mortem* [15]. La distribution tissulaire étant caractérisée par le volume

apparent de distribution, c'est particulièrement ce paramètre qui a été étudié dans son influence sur les phénomènes de redistribution *post-mortem* [16, 17].

Les xénobiotiques les plus fréquemment concernés seraient les bases faibles lipophiles dont le volume de distribution serait supérieur ou égal à 3 L.kg⁻¹ [15] et pour lesquels un mécanisme de piégeage d'ions interviendrait [18]. Ceci a été largement étudié pour les amphétamines [11] et les antidépresseurs tricycliques [19]. Toutefois, le paracétamol, à faible volume de distribution, subit une forte redistribution *post-mortem* [20], alors que la mirtazapine, à volume de distribution important, ne présente pas de variations de concentrations après le décès [21].

Ainsi, le volume de distribution ne suffit pas pour prévoir la redistribution *post-mortem* d'une substance. En effet, la liposolubilité et l'état d'ionisation paraissent également influencer sur ce phénomène [22].

2. Instabilité des toxiques en *post-mortem*

La stabilité des différentes molécules retrouvées dans ce travail a été étudiée et rapportée dans plusieurs publications. On retiendra surtout deux études, qui concernent les familles de molécules le plus souvent mises en cause dans les expertises du Service :

- La première [23] a étudié la dégradation *in vitro* d'antidépresseurs et de neuroleptiques dans le sang après plusieurs mois de stockage, et à différentes températures.
- La seconde [24] a effectué le même travail pour les benzodiazépines et des molécules apparentées.

3. Différence entre sérum et sang total

Le sang se compose de deux parties distinctes :

- Les éléments figurés, comprenant les érythrocytes, les leucocytes et les thrombocytes.
- Le plasma, composante liquide dans laquelle baignent les éléments figurés.

Le sérum représente quant à lui la composante liquide (plasma), débarrassée des éléments figurés et des protéines de coagulation.

En *post-mortem*, il n'y a plus de sérum car le sang coagule, et donc l'analyse concerne le sang total. On peut alors affirmer que la concentration sérique équivaut à la concentration dans le

sang total à la seule condition que la distribution liquidienne de la substance considérée suive une distribution érythrocytaire. Quand ce n'est pas le cas, le facteur correctif est le ratio sérum/sang total, qui permettra d'interpréter les concentrations mesurées dans le sang *post-mortem*.

4. Dans les organes

Usuellement, on ne connaît pas les concentrations des médicaments dans les organes. Une approximation semble établir que dans les organes largement irrigués, la concentration d'une molécule est proche de la concentration sanguine [25]. Une autre approche est de se baser sur le volume apparent de distribution : s'il demeure limité, cela signifie qu'il n'y a pas une accumulation dans un organe en particulier.

DEUXIEME PARTIE

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Méthodologie

Le travail qui a permis de comparer les valeurs de concentrations dans les organes, et plus particulièrement dans le foie, a été le suivant :

- Nous avons tout d'abord recherché, dans les archives du Service de Pharmacologie et de Toxicologie du CHU de Limoges, les expertises où il était mis en évidence la présence de xénobiotiques dans les tissus solides (depuis l'année 1993 jusqu'à la fin de l'année 2010) : quarante dossiers ont alors été trouvés.
- Ensuite, pour chaque expertise, nous avons extrait différents renseignements, à savoir :
 - La référence de l'expertise, interne au Service.
 - Les informations concernant la victime : sexe, âge et taille.
 - Le délai *post-mortem* (rarement retrouvé).
 - La molécule concernée, ainsi que sa concentration dans le foie.
 - Les causes et les circonstances de la mort, ainsi que d'éventuelles informations complémentaires, jugées intéressantes pour l'étude du cas.
- Nous avons alors dressé un premier tableau (classé par expertise), rassemblant tous ces résultats, dans lequel une ligne correspond à une molécule donnée, dans un organe donné (ce tableau n'a pas été rapporté dans ce document).
- Pour finir, nous avons réalisé un second tableau, retrouvé dans la partie « Résultats bruts », reprenant ces données, mais alors classées par substance, ce qui permet de comparer plus facilement les valeurs.

2. Résultats bruts

N°	Sexe	Age	Taille	Delai PM	Molécule	Résultat	Unité	Informations diverses
92/05	F	36	-	-	Acide 11 nor delta 9 THC	5	ng/g	Alcoolique, avait du XANAX dans son dernier traitement. Cadavre retrouvé immergé.
92/07	M	37	177	4 semaines	Acide 11 nor delta 9 THC	32	ng/g	Suicide d'origine toxique possible. Alprazolam dans ses poches. Corps retrouvé immergé.
96/06	M	81	184	-	Alimémazine	0,37	µg/g	Noyade accidentelle.
99/06	F	58	160	-	Alimémazine	7	µg/g	Mort toxique avec noyade concomitante ou secondaire. Présence de boîtes de THERALENE et d'EFFERALGAN CODEINE.
92/05	F	36	-	-	Alprazolam	7,5	ng/g	Alcoolique, avait du XANAX dans son dernier traitement. Cadavre retrouvé immergé.
92/07	M	37	177	4 semaines	Alprazolam	714	ng/g	Suicide d'origine toxique possible. Alprazolam dans ses poches. Corps retrouvé immergé.
163/95	F	60	-	-	Amitriptyline	13	µg/kg	Mort vraisemblablement naturelle, mais l'hypothèse d'une autolyse médicamenteuse peut être évoquée.
167/10	M	44	-	-	Bromazepam	29	ng/g	Cadavre en état de putréfaction avancé. Suspicion de noyade.
98/04	F	52	161	-	Bromazepam	1494	ng/g	Noyade (accidentelle ou suicidaire). Possible polyintoxication médicamenteuse.
55/00	M	-	-	-	Caféine	4,65	µg/g	Retrouvé mort dans sa voiture. Brûlé à très haute température.
129/07	M	44	-	24 heures	Cétirizine	252	ng/g	Retrouvé carbonisé.
185/09	F	-	-	-	Cétirizine	473	ng/g	Cadavre retrouvé immergé.
103/07	M	44	180	3 à 6 jours	CO	3,77	µL/g	Homicide involontaire (Violences ayant entraîné la mort sans intention de la donner).
129/07	M	44	-	24 heures	CO	26,8	µL/g	Retrouvé carbonisé.
134/10	F	59	-	> 24 heures	CO	41,8	µL/g	Carbonisée, calfeutrée dans une cabane avec un barbecue.
153/08	M	-	-	-	CO	114	µL/g	-
162/02	M	55	-	-	CO	0,9	µL/g	Maladie congénitale dont l'évolution et les conséquences peuvent expliquer la mort par infarctus. Cadavre putréfié.
184/01	M	66	-	-	CO	11	µL/g	Cadavre retrouvé carbonisé. Possible homicide déguisé.
212/09	F	55	-	7 jours	CO	6,5	µL/g	Cadavre retrouvé carbonisé dans sa voiture.
216/09	M	19	175	48 heures	CO	13,3	µL/g	Décédé d'une chute avec choc et hémorragie irréversible.
32/07	M	2	96	24 heures	CO	1077	µL/g	Vomissements et douleurs abdominales dans la nuit qui a précédé la mort. Cause de la mort évoquée : occlusion intestinale.
46/08	M	-	-	-	CO	10,7	µL/g	Retrouvé carbonisé.
74/03	M	19	-	24 heures	CO	25	µL/g	Cadavre retrouvé carbonisé. Décès par asphyxie au CO, avec déshydratation et hyperthermie.
192/01	M	51	-	-	Cyamémazine	129	µg/g	Retrouvé mort à son domicile avec des boîtes de TERCIAN, de LEXOMIL, et 2 bouteilles de whisky. Putréfaction avancée.
119/07	M	94	-	20 jours	Digoxine	9,7	ng/g	Décédé d'une chute.

96/06	M	81	184	-	Doxépine	2,9	µg/g	Noyade accidentelle.
103/07	M	44	180	3 à 6 jours	Ethanol	0,8	mg/g	Homicide involontaire (violences ayant entraîné la mort sans intention de la donner).
104/07	F	39	-	5 jours	Ethanol	0,27	mg/g	Décédée d'une chute.
109/05	M	30	170	8 jours	Ethanol	0,97	mg/g	Déprimé et alcoolique. Mort d'une noyade suicidaire.
119/07	M	94	-	20 jours	Ethanol	0,13	mg/g	Décédé d'une chute.
124/04	M	-	-	-	Ethanol	0,49	mg/g	Noyade après violences (étranglement) par des tiers.
127/06	M	32	-	2 mois	Ethanol	1,41	mg/g	Marginal et toxicomane. Meurtre avec préméditation. Recette du GHB retrouvée chez l'assassin.
127/95	M	61	-	plus. sem.	Ethanol	0,3	mg/g	Mort naturelle. Handicapé et alcoolique. Cadavre putréfié.
129/07	M	44	-	24 heures	Ethanol	0,14	mg/g	Retrouvé carbonisé.
159/02	M	-	-	-	Ethanol	1,96	mg/g	Retrouvé mort à son domicile avec des boîtes de MEPRONIZINE, d'ESPERAL, de VALIUM, ainsi que des bouteilles vides.
162/02	M	55	-	-	Ethanol	0,85	mg/g	Maladie congénitale dont l'évolution et les conséquences peuvent expliquer la mort par infarctus. Cadavre putréfié.
163/95	F	60	-	-	Ethanol	0,49	mg/g	Mort vraisemblablement naturelle, mais l'hypothèse d'une autolyse médicamenteuse peut être évoquée.
172/94	M	-	-	-	Ethanol	0,66	mg/g	Seringues retrouvées près du corps.
179/03	M	-	-	-	Ethanol	1,2	mg/g	Suicide par plaie balistique.
185/09	F	-	-	-	Ethanol	1,41	mg/g	Cadavre retrouvé immergé.
185/95	M	43	177	-	Ethanol	0,48	mg/g	Suicide éventuellement lié à une ingestion de toxiques. PROZAC dans son dernier traitement connu.
192/01	M	51	-	-	Ethanol	0,84	mg/g	Retrouvé mort à son domicile avec des boîtes de TERCIAN, de LEXOMIL, et 2 bouteilles de whisky. Putréfaction avancée.
192/10	M	58	-	-	Ethanol	0,325	mg/g	Cadavre putréfié.
20/93	F	47	169	-	Ethanol	0,13	mg/g	Décès par noyade.
39/09	F	48	177	2 mois	Ethanol	0,42	mg/g	Suicide plausible par noyade. Etait traitée par DEROXAT.
55/00	M	-	-	-	Ethanol	2,1	mg/g	Retrouvé mort dans sa voiture. Brûlé à très haute température.
56/94	M	33	-	41 jours	Ethanol	0,81	mg/g	Suicide par pendaison.
67/97	M	1,5	53	24 heures	Ethanol	0,31	mg/g	Mort subite du nourrisson.
80/06	M	21	-	2 mois	Ethanol	0,49	mg/g	L'hypothèse la plus probable est un coup (reçu par un tiers) qui aurait entraîné la mort.
83/06	M	36	-	-	Ethanol	absence		Décédé d'une hémorragie digestive.
92/05	F	36	-	-	Ethanol	0,88	mg/g	Alcoolique, avait du XANAX dans son dernier traitement. Cadavre retrouvé immergé.

92/07	M	37	177	4 semaines	Ethanol	0,81	mg/g	Suicide d'origine toxique possible. Alprazolam dans ses poches. Corps retrouvé immergé.
96/06	M	81	184	-	Ethanol	1,63	mg/g	Noyade accidentelle.
98/94	M	45	159	-	Ethanol	0,5	mg/g	Retrouvé mort, assis dans sa voiture (immergée dans un étang). Alcoolisé au moment de sa disparition.
99/06	F	58	160	-	Ethanol	1,5	mg/g	Mort toxique avec noyade concomitante ou secondaire. Présence de boîtes de THERALENE et d'EFFERALGAN CODEINE.
99/96	M	45	-	48 heures	Ethanol	0,1	mg/g	Cadavre carbonisé. Décédé dans l'écrasement d'un avion.
185/95	M	43	177	-	Fluoxétine	0,74	µg/g	Suicide éventuellement lié à une ingestion de toxiques. PROZAC dans son dernier traitement connu.
98/04	F	52	161	-	Fluoxétine	31	µg/g	Noyade (accidentelle ou suicidaire). Possible polyintoxication médicamenteuse.
103/07	M	44	180	3 à 6 jours	GHB	30	µg/g	Homicide involontaire (violences ayant entraîné la mort sans intention de la donner).
119/07	M	94	-	20 jours	GHB	6,8	µg/g	Décédé d'une chute.
127/06	M	32	-	2 mois	GHB	125	µg/g	Marginal et toxicomane. Meurtre avec préméditation. Recette du GHB retrouvée chez l'assassin.
129/07	M	44	-	24 heures	GHB	0,3	µg/g	Retrouvé carbonisé.
153/08	M	-	-	-	GHB	0,3	µg/g	-
167/10	M	44	-	-	GHB	32	µg/g	Cadavre en état de putréfaction avancé. Suspicion de noyade.
185/09	F	-	-	-	GHB	62	µg/g	Cadavre retrouvé immergé.
192/10	M	58	-	-	GHB	18	µg/g	Cadavre putréfié.
216/09	M	19	175	48 heures	GHB	16	µg/g	Décédé d'une chute avec choc et hémorragie irréversible.
32/07	M	2	96	24 heures	GHB	3,4	µg/g	Vomissements et douleurs abdominales dans la nuit qui a précédé la mort. Cause de la mort évoquée : occlusion intestinale.
39/09	F	48	177	2 mois	GHB	100	µg/g	Suicide plausible par noyade. Etait traitée par DEROXAT.
129/07	M	44	-	24 heures	Hydroxyzine	213	ng/g	Retrouvé carbonisé.
185/09	F	-	-	-	Hydroxyzine	788	ng/g	Cadavre retrouvé immergé.
39/09	F	48	177	2 mois	Hydroxyzine	< 50	ng/g	Suicide plausible par noyade. Etait traitée par DEROXAT.
119/07	M	94	-	20 jours	Isopropanol	0 (non dosé)		Décédé d'une chute.
104/07	F	39	-	5 jours	Laudanosine	260	ng/g	Décédée d'une chute.
98/04	F	52	161	-	Lorazepam	4,14	µg/g	Noyade (accidentelle ou suicidaire). Possible polyintoxication médicamenteuse.
159/02	M	-	-	-	Méprobamate	25	µg/g	Retrouvé mort à son domicile avec des boîtes de MEPRONIZINE, d'ESPERAL, de VALIUM, ainsi que des bouteilles vides.
98/94	M	45	159	-	Mercurie	0,02	µg/g	Retrouvé mort, assis dans sa voiture (immergée dans un étang). Alcoolisé au moment de sa disparition.

99/06	F	58	160	-		Méthylmorphine	0,58	µg/g	Mort toxique avec noyade concomitante ou secondaire. Présence de boîtes de THERALENE et d'EFFERALGAN CODEINE.
39/09	F	48	177	2 mois		Mirtazapine	0,93	µg/g	Suicide plausible par noyade. Était traitée par DEROXAT.
104/07	F	39	-	5 jours		Morphine	0,09	µg/g	Décédée d'une chute.
98/04	F	52	161			Nordazepam	9,7	µg/g	Noyade (accidentelle ou suicidaire). Possible polyintoxication médicamenteuse.
159/02	M	-	-	-		Nordazepam	1,5	µg/g	Retrouvé mort à son domicile avec des boîtes de MEPRONIZINE, d'ESPERAL, de VALIUM, ainsi que des bouteilles vides.
192/01	M	51	-	-		Nordazepam	1,45	µg/g	Retrouvé mort à son domicile avec des boîtes de TERCIAN, de LEXOMIL, et 2 bouteilles de whisky. Putréfaction avancée.
163/95	F	60	-	-		Nortriptyline	72,5	µg/kg	Mort vraisemblablement naturelle, mais l'hypothèse d'une autolyse médicamenteuse peut être évoquée.
99/06	F	58	160	-		Paracétamol	18	µg/g	Mort toxique avec noyade concomitante ou secondaire. Présence de boîtes de THERALENE et d'EFFERALGAN CODEINE.
98/04	F	52	161	-		Paracétamol	38,4	µg/g	Noyade (accidentelle ou suicidaire). Possible polyintoxication médicamenteuse.
129/07	M	44	-	24 heures		Paroxétine	0,38	µg/g	Retrouvé carbonisé.
39/09	F	48	177	2 mois		Paroxétine	14,9	µg/g	Suicide plausible par noyade. Était traitée par DEROXAT.
185/95	M	43	177	-		Phénobarbital	100	µg/g	Suicide éventuellement lié à une ingestion de toxiques. PROZAC dans son dernier traitement connu.
98/94	M	45	159	-		Plomb	1,94	µg/g	Retrouvé mort, assis dans sa voiture (immergée dans un étang). Alcoolisé au moment de sa disparition.
98/04	F	52	161	-		Tiaprïde	16,6	µg/g	Noyade (accidentelle ou suicidaire). Possible polyintoxication médicamenteuse.
92/07	M	37	177	4 semaines		Venlafaxine	14,3	µg/g	Suicide d'origine toxique possible. Alprazolam dans ses poches. Corps retrouvé immergé.
153/08	M	-	-	-		Zolpidem	0,16	µg/g	-
167/10	M	44	-	-		Zolpidem	0,23	µg/g	Cadavre en état de putréfaction avancée. Suspicion de noyade.
98/04	F	52	161	-		Zolpidem	13,14	µg/g	Noyade (accidentelle ou suicidaire). Possible polyintoxication médicamenteuse.
129/07	M	44	-	24 heures		Zopiclone	0,62	µg/g	Retrouvé carbonisé.

Il faut savoir que d'autres renseignements avaient été recherchés, mais non rapportés :

- Le poids des victimes : il a seulement été retrouvé dans l'expertise 67/97 (il s'agissait d'un enfant de 1,5 mois, qui pesait 3,96 kg).
- L'identité des médecins légistes qui ont effectué les autopsies et les prélèvements.
- Dans certaines expertises, des données avaient été trouvées dans d'autres tissus solides (cerveau, muscle, rein, poumons, estomac, cœur, rate et peau), mais nous n'avons conservé que celles observées dans le foie.
- L'éthanolémie.
- Les méthodes de dosage :
 - CG-SM pour les molécules suivantes : alimémazine, amitriptyline, cyamémazine, Δ^9 THC, doxépine, éthanol, fluoxétine, GHB, méprobamate, méthylmorphine, mirtazapine, morphine, nortriptyline, phénobarbital et venlafaxine.
 - CL-UV/BD pour les molécules suivantes : alprazolam, bromazepam, caféine, isopropanol, lorazepam, nordazepam, paracétamol, paroxétine, tiapride, zolpidem et zopiclone.
 - CL-SM/SM pour les molécules suivantes : cétirizine, digoxine, hydroxyzine et laudanosine.
 - HS-CG-SM pour le monoxyde carbone.
 - ICP-AES pour le mercure et le plomb.

TROISIEME PARTIE

EXPLOITATION PAR SUBSTANCE

1. Acide gamma-hydroxybutyrique

Généralités

L'acide gamma-hydroxybutyrique est le principe actif d'un anesthésique général : le GAMMA-OH, commercialisé par le laboratoire SERB, sous forme d'une solution injectable à 200 mg/mL. Ce médicament est indiqué comme adjuvant anesthésique en chirurgie et en obstétrique, ainsi que comme sédatif en neurotraumatologie. Il ne doit être administré qu'en présence d'un anesthésiste ou d'un réanimateur disposant de moyens d'assistance ventilatoire. De plus, il est conseillé d'administrer une prémédication analgésique et neuroleptique, afin de prévenir une possible hypertension artérielle centrale [26].

L'acide gamma-hydroxybutyrique possède des propriétés euphorisantes et désinhibitrices qui font qu'il peut être utilisé comme drogue dite récréative ou sociabilisante, mais également à titre de soumission chimique, à des fins délictueuses [27].

Si l'hydroxybutyrate est actuellement synthétisé en tant que médicament, il faut savoir qu'il est présent naturellement chez les mammifères dans le système nerveux central : il est donc logique de détecter de faibles concentrations d'hydroxybutyrate dans l'organisme (sang, urines, cheveux, ...) de personnes n'ayant jamais reçu ce composé, ni à titre de médicament, ni à titre de drogue.

Les surdosages se traduisent principalement par une atteinte neurologique et respiratoire : euphorie, agitation qui font souvent place à des troubles de la conscience et à un coma calme et hypotonique. Il existe aussi des vomissements fréquents et parfois des troubles cardiaques (hypertension artérielle, bradycardie).

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation/production) :

À la suite de décès, non imputables à une prise de GHB, la concentration d'hydroxybutyrate dans des échantillons de sang *post-mortem* non prélevés sur tube contenant un conservateur (EDTA ou fluorure de sodium) peut, au cours de la période *post mortem* précédant l'analyse, évoluer au point d'atteindre des concentrations qui sont de l'ordre d'une dizaine ou de

quelques dizaines de mg/L. Toutefois, si la concentration dans le sang périphérique reste inférieure à 50 mg/L et si la concentration urinaire demeure inférieure à 10 mg/L, l'hydroxybutyrate présent dans les échantillons biologiques est selon toute vraisemblance d'origine endogène [28, 29]. L'interprétation est plus délicate dans le sang cardiaque, milieu dans lequel la production *post-mortem* de GHB semble plus importante que dans le sang périphérique.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Dans la littérature, on retrouve une étude de Kintz et al. [30], qui rapporte une faible redistribution *post-mortem* pour l'hydroxybutyrate.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Les concentrations d'hydroxybutyrate observées dans le foie ne sont pas réellement établies. Toutefois, dans le cas du décès d'un héroïnomane qui avait consommé du GHB, il a été retrouvé une concentration de GHB de 43 µg/g de foie [31].

Par ailleurs, nous avons analysé dans le Service, rétrospectivement, six échantillons de foie prélevés chez six personnes décédées et n'ayant pas consommé de GHB, mais dont les organes étaient en voie de putréfaction. On obtient les résultats suivants : 45, 59, 61, 86, 116, et 271 µg/g de foie.

Discussion

Dans le cadre d'expertises précédentes, nous avons relevé :

- Des concentrations de 3,4, 0,3 et 6,8 µg/g de foie, respectivement chez un enfant et deux adultes, décédés en l'absence de prise préalable de GHB.
- Des concentrations de 0,3, 16, 18, 30, 32, 62, 100, et 125 µg/g de foie chez 8 personnes décédées, n'ayant vraisemblablement pas consommé de GHB.

Dans la littérature, dans un cas d'intoxication avéré, la concentration dans le foie était de 43 µg/g et dans notre expérience, nous avons des concentrations de GHB qui s'établissent entre quelques µg/g et plus de 100 µg/g de foie. Par conséquent, il est peu probable qu'il soit possible d'objectiver une intoxication par le GHB en mesurant sa concentration *post-mortem* dans le foie.

2. Alimémazine

Généralités

L'alimémazine est le principe actif d'un médicament neuroleptique, le THERALENE, commercialisé en France par le laboratoire EREMPHARMA sous différentes formes : comprimés sécables pelliculés dosés à 5 mg, sirop dosé à 0,05 % et solution buvable en gouttes dosée à 4 %.

L'alimémazine, qui appartient à la classe chimique des phénothiazines, possède des propriétés antihistaminiques, antitussives, hypnotiques et sédatives. Ce principe actif est utilisé dans le traitement symptomatique de manifestations allergiques (rhinites, conjonctivites, urticaires, ...), dans le traitement symptomatique des toux non productives gênantes, dans le traitement des insomnies occasionnelles et transitoires, ainsi que le traitement des états d'agitation et dans les prémédications anesthésiques.

La posologie habituelle de THERALENE chez l'adulte par voie orale est de 5 à 40 mg/jour, répartis en une à quatre prises au cours de la journée. Elle est de 5 à 20 mg en une seule prise au coucher lorsque le THERALENE est utilisé comme hypnotique.

Chez l'enfant, la solution buvable est plus adaptée. Cette solution est utilisée par exemple comme hypnotique, à la posologie de 0,25 à 0,5 mg/kg/jour (ce qui correspond à une à deux gouttes par tranche de 5 kg de poids).

Après administration par voie orale, l'activité se manifeste en 15 à 20 minutes et dure de 6 à 8 heures. Dans l'organisme humain, ce composé est dégradé en deux métabolites majeurs : un dérivé sulfoxyde et un dérivé N-déméthylé. Seul ce dernier conserve son activité pharmacologique. A notre connaissance, il n'existe pas à ce jour d'étude scientifique permettant d'apprécier la relation existant entre les concentrations d'alimémazine dans le plasma et d'alimémazine dans le sang total. La demi-vie d'élimination sanguine d'alimémazine inchangée est de l'ordre de 5 heures, ce qui signifie que ce composé reste présent dans le sang pendant environ 24 heures. L'ingestion d'une dose thérapeutique faible (5 mg) se traduit par des concentrations plasmatiques maximales de quelques $\mu\text{g/L}$ à quelques dizaines de $\mu\text{g/L}$.

Comme tout médicament, l'alimémazine peut être à l'origine d'effets indésirables à doses thérapeutiques : somnolence diurne (surtout en début de traitement), confusion mentale chez le sujet âgé, troubles extrapyramidaux, hypotension orthostatique...

Lors de surdosages, le tableau clinique est dominé par une dépression du système nerveux central, pouvant aboutir à un coma précédé d'une phase d'excitation et de convulsions. Ce surdosage sera traité en milieu spécialisé, par traitement symptomatique [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation/production) :

L'alimémazine présente une dégradation *in vitro* dans du sang *post-mortem* pouvant conduire à une diminution de plus de 50 % de la concentration initiale, même lorsque le sang est conservé congelé [23]. Un tel phénomène serait alors responsable d'une diminution de la concentration sanguine d'alimémazine entre le moment du décès et l'autopsie ou l'analyse, conduisant alors à une sous-estimation de la concentration réelle au moment du décès.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Non documenté.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Il existe très peu de données concernant les concentrations d'alimémazine pouvant être observées dans le rein et le foie. Il a cependant été rapporté des concentrations d'alimémazine dans différents organes à l'occasion d'un décès par ingestion massive d'alimémazine [32]. Les auteurs rapportent des concentrations observées dans le contenu gastrique, le foie et le rein de 80,2 mg/L, 18,7 et 19,1 µg/g.

Discussion

Lors de deux analyses du Service, ont été relevées :

- Une concentration en alimémazine de 0,37 µg/g de foie chez un homme décédé après une noyade accidentelle.
- Une concentration de 7 µg/g de foie, chez une femme décédée d'une mort toxique, avec immersion concomitante ou secondaire du corps. Des emballages de THERALENE ont été retrouvés sur les berges, ce qui peut laisser penser à une ou plusieurs prises de ce médicament avant le décès.

Ces valeurs sont inférieures à celle de la littérature, bien que l'alimémazine soit impliquée, probablement, dans la survenue du décès dans le deuxième cas. Par conséquent, il est difficile d'objectiver une intoxication par l'alimémazine en mesurant sa concentration *post-mortem* dans le foie.

3. Alprazolam

Généralités

L'alprazolam, appartenant à la classe des 1,4-benzodiazépines, est le principe actif d'un médicament anxiolytique : le XANAX, commercialisé par le laboratoire PFIZER sous forme de comprimés dosés à 0,25 ou 0,50 mg.

Ce médicament est indiqué dans le traitement de l'anxiété, ainsi que dans la prévention et dans le traitement du *delirium tremens*.

Le traitement doit être initié à la dose efficace la plus faible, et ce de manière progressive. La posologie habituelle est de 0,75 à 1 mg par jour, réparti en trois prises (0,25 le matin, 0,25 le midi et 0,50 le soir). Le traitement doit être aussi bref que possible, et ne devrait pas excéder huit à douze semaines.

Les effets indésirables mis en évidence lors d'un traitement à doses thérapeutiques sont principalement une sensation ébrieuse, une asthénie, une amnésie antérograde, une agitation, une ataxie et une somnolence.

En cas de surdosage, les signes se manifestent par une dépression du système nerveux central, pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma. Le pronostic vital peut alors être menacé, surtout en cas de polyintoxication impliquant d'autres substances psychotropes [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation/production) :

Il existe un phénomène de dégradation *post-mortem* (phénomène bien connu dans le sang) qui tendrait à sous-estimer les concentration sanguines réelles *péri-mortem* [33].

L'alprazolam est toutefois une benzodiazépine assez stable : l'étude de sa dégradation *post-mortem* montre que 70 % reste dans le sang total après six mois de stockage (à 25°C) [24].

Ce fait est confirmé par deux autres études, qui confirment une stabilité dans le sérum pendant sept jours à température ambiante et à +4°C, ou deux mois à -20°C [34, 35].

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Un phénomène de redistribution *post-mortem* (du tube digestif ou des organes de stockage vers le sang) est responsable d'une majoration de la concentration sanguine en alprazolam au cours de la période *post-mortem*, conduisant à une surestimation de la concentration.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Il a été rapporté des concentrations dans le foie, comprises entre 2400 et 9200 ng/g, avec une moyenne de 5800 ng/g, à l'occasion de sept suicides par ingestion d'alprazolam [36, 37, 38, 39, 40, 41, 42].

Discussion

Dans le cas d'expertises précédentes, nous avons relevé :

- Une concentration hépatique de 7,5 ng/g chez une femme traitée par XANAX, et dont le cadavre a effectué un long séjour dans l'eau.
- Une concentration hépatique de 714 ng/g chez un homme qui aurait déclaré vouloir se suicider, et chez qui on a retrouvé de l'alprazolam dans les poches.

L'insuffisance de données bibliographiques ne permet pas d'interpréter avec rigueur la concentration hépatique trouvée dans le cadre de ces expertises. Cependant, les concentrations observées sont inférieures à celles relevées dans ce même organe à l'occasion de décès liés à des surdosages. Il est toutefois légitime de penser que la dose prise par l'homme (second cas) est plus importante que chez la femme (premier cas).

4. Amitriptyline et nortriptyline

Généralités

L'amitriptyline est le principe actif d'un médicament antidépresseur commercialisé en France par les laboratoires ROCHE : le LAROXYL. Ce médicament se présente sous trois formes : en gouttes buvables, dosées à 40 mg/mL, en comprimés pelliculés, dosés à 25 mg et 50 mg, et en solution injectable, dosée à 50 mg par ampoule de 2 mL.

L'amitriptyline est indiquée dans le traitement des syndromes dépressifs majeurs, avec une posologie habituelle de 75 à 150 mg par jour. Il peut aussi être utilisé comme antalgique, pour traiter les douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte.

La biodisponibilité de l'amitriptyline est variable d'un sujet à l'autre (25 à 50 %) et elle est très réduite après administration par voie orale (d'environ 50 %) par rapport à l'administration parentérale, en raison d'un effet de premier passage hépatique. La demi-vie d'élimination plasmatique est comprise entre 22 et 40 heures, selon les sujets : il est possible de retrouver cette molécule dans le sang, approximativement, pendant les trois à quatre jours qui suivent la prise.

Le principal métabolite (40 %) de l'amitriptyline est la nortriptyline, composé actif dont la demi-vie d'élimination est plus longue. L'inactivation de ces deux molécules se fait par conjugaisons, donnant lieu à la formation de substances hydrosolubles qui seront éliminées dans les urines : moins de 1 % de la dose administrée sera excrétée sous forme inchangée.

Les effets indésirables de l'amitriptyline sont le plus souvent liés aux effets anticholinergiques centraux (sommolence, sédation) et périphériques (rétention d'urine, troubles du transit intestinal, tachycardie, sécheresse buccale). En outre, l'amitriptyline peut entraîner des incidents liés à la nature même de la maladie dépressive, et en particulier accroître le risque suicidaire par levée de l'inhibition psychomotrice, notamment en début de traitement.

En cas de surdosage, on observe des manifestations cardiovasculaires sévères (troubles de la conduction), ainsi qu'une potentialisation des effets anticholinergiques. On pourra même observé un état confusionnel, voire un coma [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation/production) :

La stabilité de l'amitriptyline a été démontrée dans quatre études :

- La première [43] nous indique que cette molécule est stable dans le sérum pendant 24 heures à 20-25°C.
- La deuxième [35] nous montre qu'il n'y a pas de dégradation quand le sérum reste à température ambiante pendant cinq jours, à +4°C pendant deux semaines, ou bien encore congelé pendant six mois.
- La troisième [34] étude nous indique que l'amitriptyline est stable quand le sérum reste à température ambiante pendant deux jours, ou à +4°C pendant une semaine, ou bien encore à -20°C pendant deux mois.
- La quatrième et dernière étude [23] classe l'amitriptyline parmi les molécules stables : après six mois, le pourcentage restant dans le sang est de 85 % à température ambiante, de 95 % à 4°C, et de 100 % à -20°C.

Quant à la nortriptyline [34, 35], elle est stable dans le sérum pendant :

- Deux à cinq jours à température ambiante (20-25°C).
- Une à deux semaines au réfrigérateur (+4°C).
- Deux à six mois au congélateur (-20°C).

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Il existe des phénomènes de redistribution *post-mortem* documentés :

- Une première étude [44] nous indique que la concentration retrouvée dans le poumon (deux jours et demi après la mort) est de 5 à 300 fois supérieure à celle observée dans le sang cardiaque avant la mort. La conclusion de l'étude est que lorsque le corps est en position couchée, les molécules basiques (comme l'amitriptyline) diffusent rapidement dans le cœur gauche via la veine pulmonaire.
- La deuxième étude [45] a analysé trente-deux échantillons (dix-huit de sang, quatorze de tissus) prélevés 16 heures après la mort d'une femme de 34 ans, suite à une overdose d'amitriptyline. Dans le sang, on retrouve des concentrations allant de 1,8 à 20,3 µg /mL (les taux étant plus faibles dans la veine fémorale, et plus élevés dans la veine pulmonaire).
- Une troisième étude [46] montre que la moelle osseuse peut être utilisée pour évaluer la concentration en nortriptyline, lorsqu'il n'y a pas d'échantillon sanguin disponible, dans le cas où la mort a eu lieu il y a plus de 24 heures.

- Il est également admis que l'amitriptyline peut être redistribuée au cours de la période *post-mortem*, des organes où elle s'est concentrée vers le sang. C'est ainsi qu'il a été noté des concentrations dans le sang cardiaque *post-mortem*, 4 à 9 fois plus élevées que dans le sang périphérique *post-mortem* [47].

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

La concentration hépatique en amitriptyline et en nortriptyline a été relevée chez quatre patients décédés d'un surdosage [48]. On obtient :

- Pour l'amitriptyline, une moyenne de 130 mg/kg, avec des valeurs comprises entre 13 et 317 mg/kg.
- Pour la nortriptyline, une moyenne de 25 mg/kg, avec des valeurs comprises entre 7,5 et 64 mg/kg.

Discussion

Lors d'une précédente analyse du Service, nous avons relevé une concentration dans le foie de 13 µg/kg d'amitriptyline et de 72,5 µg/kg de nortriptyline, chez une femme de 60 ans, qui serait décédée d'une mort naturelle (mais chez qui une tentative de suicide médicamenteuse a été évoquée).

Les concentrations relevées dans cette analyse sont très inférieures à celles observées dans la littérature. Par conséquent, il est peu probable qu'il soit possible d'affirmer si les concentrations d'amitriptyline et de nortriptyline dans le foie sont révélatrices d'une prise thérapeutique, ou si elles sont la conséquence d'une intoxication.

5. Bromazepam

Généralités

Le bromazepam est le principe actif du LEXOMIL, médicament anxiolytique commercialisé en France par les laboratoires ROCHE, sous la forme de comprimés-baguettes quadrisécables dosés à 6 mg. Faisant partie de la classe des 1,4-benzodiazépines, cette molécule présente les propriétés caractéristiques de cette classe : sédatives, hypnotiques, anticonvulsivantes, myorelaxantes, amnésiantes et anxiolytiques.

Le LEXOMIL est indiqué dans le traitement de l'anxiété, ainsi que dans la prévention et le traitement du *delirium tremens*.

Un traitement par ce médicament est toujours initié à la dose minimale efficace, et ne devrait pas « logiquement » excéder douze semaines. En général, la posologie quotidienne moyenne est de 6 mg par jour, répartis en trois prises : un quart de comprimé-baguettes le matin, un autre quart le midi, et un demi le soir. En psychiatrie, la posologie peut aller de 6 à 18 mg par jour pour les patients ambulatoires, et de 24 voire 36 mg par jour pour les patients hospitalisés en CHS, lorsque la sévérité du syndrome anxieux l'exige.

Les possibles effets indésirables observés lors d'un traitement par LEXOMIL sont principalement neuropsychiatriques : amnésie antérograde, troubles du comportement (irritabilité, agressivité, agitation), état de pharmacodépendance physique et psychique (avec comme principaux symptômes une insomnie, une anxiété importante, une irritabilité exacerbée, des céphalées et des myalgies), sensations ébrieuses, céphalées, ataxie, confusion...[26].

Par ailleurs, dans certains cas (rares mais réels), il peut survenir avec les benzodiazépines, un effet amnésiant isolé ou entrant dans un syndrome d'amnésie automatisée [49, 50].

En cas de surdosage, les signes cliniques se manifestent principalement par une dépression du système nerveux central, pouvant aller d'un sommeil profond au coma : les cas les plus bénins se caractérisent par des signes de confusion mentale et une léthargie, alors que les cas les plus sérieux (en cas de forte dose et/ou lors d'association à d'autres psychotropes), on pourra observer une ataxie et une hypotonie. L'intoxication peut même aboutir à une dépression respiratoire, qui, associée à une hypotension, entraînera le décès en l'absence de prise en charge médicale [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation/production) :

Le bromazepam est une benzodiazépine instable, au vu des résultats d'une étude [24] qui a montré le pourcentage de bromazepam restant dans le sang *post-mortem* après deux et six mois de stockage (à différentes températures) :

	2 mois	6 mois
25°C	30 %	20 %
4°C	60 %	35 %
-20°C	75 %	75 %

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Non documenté.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Il existe une seule donnée dans la littérature [51], qui concerne un homme de 71 ans, retrouvé mort dans sa voiture. Cet homme s'était suicidé en s'empoisonnant avec du monoxyde de carbone, après avoir relié l'évacuation du pot d'échappement de son véhicule à l'habitacle. Avant son décès, il avait pris une dose thérapeutique de bromazepam. La concentration de bromazepam retrouvée dans son foie était de 202 ng/g

Discussion

Deux précédentes expertises effectuées par le Service ont montré la présence de bromazepam dans du foie :

- Dans le premier cas, nous avons relevé une concentration en bromazepam de 29 ng/g dans le foie, pour le cas d'un homme de 44 ans dont le cadavre a été retrouvé en état de putréfaction avancé, et pour lequel une suspicion de noyade a été exprimée. La présence de bromazepam dans le foie de cette personne est en faveur de la prise d'un ou plusieurs médicaments contenant ce principe actif au cours, vraisemblablement, des quelques jours (trois à quatre jours) qui ont

précédé son décès. La concentration mesurée dans son foie (29 ng/g) apparaît relativement faible. Elle pourrait correspondre à la prise d'une dose thérapeutique de bromazepam.

- La seconde expertise concernait une femme de 52 ans, décédée d'une noyade (accidentelle ou suicidaire) et dont le corps avait effectué un long séjour dans l'eau, et était donc dans un état de putréfaction avancé. Cette personne était dépressive, et un comportement suicidaire avec polyintoxication médicamenteuse avant la noyade peut être mis en avant. La concentration retrouvée dans le foie était de 1494 ng/g.

En comparant à la valeur bibliographique et au premier cas du Service, on peut émettre l'hypothèse d'une prise suprathérapeutique, voire potentiellement létale, pour le deuxième cas. Le contexte, faisant état d'un comportement suicidaire avec une possible polyintoxication médicamenteuse, nous permet également d'étayer cette hypothèse. Cependant, le manque de données ne nous permet pas de déterminer une « valeur-seuil » de concentration hépatique en bromazepam à partir de laquelle on pourrait établir avec certitude s'il s'agit d'une prise thérapeutique ou d'une intoxication.

6. Caféine

Généralités

La caféine est un stimulant du système nerveux central à pouvoir diurétique, stimulant cardiaque et respiratoire. C'est un composant naturel du café, de la noix de cola, des feuilles de thé et de la poudre de cacao. Elle peut être utilisée comme médicament : soit seule, en tant que stimulant des centres médullaires de la respiration (dans le traitement des apnées du prématuré), soit associée à d'autres produits dans des médicaments antimigraineux, compensateurs d'effets sédatifs, etc... Ce principe actif est commercialisé en France dans une quarantaine de médicaments tels que ALEPSAL, GURONSAN, GYNERGENE CAFEINE, LAMALINE et VASOBRAL [26].

Une intoxication à la caféine se traduit par des vomissements, une tachycardie, des convulsions et éventuellement, un coma. Chez l'adulte, les effets toxiques peuvent se manifester pour des concentrations sanguines supérieures à 15-20 mg/L et il existe un risque de décès pour des concentrations sanguines supérieures à 80 mg/L. Les doses létales injectées ou ingérées sont respectivement supérieures à 3 g et à 5 g. Lorsque la caféine est utilisée comme médicament,

les concentrations sanguines considérées comme thérapeutiques sont généralement inférieures à 15 mg/L. Les concentrations sanguines de caféine trouvées chez l'Homme après l'ingestion d'une tasse de thé ou de café, c'est-à-dire environ 50 à 100 mg de caféine, ne dépassent généralement pas 4 mg/L.

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Proche de 1.

- Instabilité (dégradation/production) :

La caféine est dite stable.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Non documenté.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

On retrouve dans la littérature quatorze cas de décès par surdosage [52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61], à la suite d'administrations orales de 5,3 à 50 g de caféine. La moyenne des concentrations hépatiques relevées est de 241 µg/g, les valeurs allant de 58 à 670 µg/g.

Discussion

Lors d'une précédente analyse du Service, nous avons relevé une concentration en caféine dans le foie de 4,65 µg/g, chez un homme retrouvé mort dans sa voiture, et brûlé à très haute température. Cette valeur est très inférieure à celles retrouvées dans la littérature dans des cas de décès liés à des overdoses de caféine. Au vu des circonstances de la mort dans le cas de l'analyse effectuée dans le Service, on peut conclure que la caféine n'a pas eu de rôle dans le décès de cette personne. De plus, conclure (éventuellement) sur le rôle de cette molécule dans un décès ne serait possible qu'avec des valeurs de l'ordre de grandeur des valeurs de la littérature, c'est-à-dire de plusieurs dizaines de µg/g.

7. Cétirizine et hydroxyzine

Généralités

L'hydroxyzine est un médicament anxiolytique, commercialisé en France par les Laboratoires UCB PHARMA SA sous le nom d'ATARAX. Il se présente sous forme de comprimés (dosés à 25 ou à 100 mg), de sirop (dosé à 2 mg/mL), ou bien encore solution injectable en ampoules (dosées à 100 mg par ampoule de 2 mL). Ce médicament est indiqué dans le traitement des manifestations mineures de l'anxiété, comme prémédication en anesthésie générale et dans le traitement symptomatique de l'urticaire.

A dose thérapeutique, l'hydroxyzine peut être à l'origine des effets indésirables suivants : somnolence, sédation, fatigue, céphalées et sécheresse buccale. Elle peut aussi potentialiser l'action des autres déprimeurs du système nerveux central.

En cas de surdosage, on peut observer des vomissements, une tachycardie, une somnolence, un état confusionnel, des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, des convulsions, une dépression respiratoire, des troubles du rythme cardiaque...

L'hydroxyzine est largement métabolisée dans l'organisme, et l'un de ces principaux métabolites est la cétirizine, qui est également le principe actif de médicaments antiallergiques, commercialisés en France sous différents noms de spécialités : HUMEX ALLERGIE, VIRLIX, ZYRTEC, ZYRTECSET...

La cétirizine est indiquée dans le traitement des symptômes nasaux et oculaires des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles, ainsi que dans le traitement des symptômes de l'urticaire chronique idiopathique. Il s'agit d'un antihistaminique qui exerce un effet antagoniste puissant, durable et sélectif au niveau des récepteurs H1 périphériques.

Après une prise orale de 10 mg de cétirizine, le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 heure environ. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 10 heures. Cela signifie que la cétirizine demeure décelable dans le sang au cours des un à deux jours qui suivent la prise de cétirizine (ou un peu plus si la cétirizine est un métabolite de l'hydroxyzine).

Parmi les effets indésirables pouvant survenir après administration d'une dose thérapeutique, il faut citer une somnolence, une fatigue, des vertiges et des céphalées.

La survenue d'une sédation est le principal signe clinique observé en cas de surdosage. Elle pourra être accompagnée de confusions, de vertiges, d'une mydriase, d'un prurit, de tremblements et d'une rétention urinaire [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation/production) :

Non documenté.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Non documenté.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Il a été décelé une concentration en hydroxyzine de 414 µg/g dans le foie d'une femme décédée à la suite d'une intoxication volontaire à l'hydroxyzine [62].

Discussion

Lors d'analyses effectuées dans le Service, trois cas ont mis en évidence la présence de cétirizine et/ou d'hydroxyzine dans le foie :

- Dans le premier, il a été décelé une concentration en cétirizine de 252 ng/g, et de 213 ng/g pour l'hydroxyzine. Il s'agissait du corps d'un homme de 44 ans retrouvé carbonisé.
- Dans le deuxième, seul de l'hydroxyzine a été dosée. La concentration relevée était inférieure à 50 ng/g. Il s'agissait ici du corps d'une femme de 48 ans retrouvé en immersion dans l'eau, et chez laquelle une possibilité de suicide par noyade a été envisagée.
- Dans le troisième cas, les concentrations en cétirizine et en hydroxyzine étaient respectivement de 473 et 788 ng/g. Ce cas concernait une femme dont le corps a été retrouvé après un long séjour dans l'eau (disparition depuis trois semaines).

Au vu des valeurs très élevées observées dans le cas d'une intoxication volontaire à l'hydroxyzine, on peut penser que les valeurs obtenues dans les analyses du Service peuvent correspondre à des prises thérapeutiques.

Nous pourrions peut-être admettre que, dans un gramme de foie, des valeurs de l'ordre de plusieurs centaines de nanogrammes seraient le reflet de prises thérapeutiques, alors que des

valeurs de plusieurs centaines de microgrammes seraient quant à elles le reflet d'intoxications.

8. Cyamémazine

Généralités

La cyamémazine est le principe actif du TERCIAN, médicament antipsychotique commercialisé en France par SANOFI-AVENTIS. Il se présente sous forme de comprimés pelliculés (dosés à 25 et à 100 mg), de solution buvable (dosée à 40 mg/mL) et de solution injectable (dosée à 50 mg par ampoule de 5 mL).

Le TERCIAN est indiqué dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques, et dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, en association avec un antidépresseur.

De nombreux effets indésirables peuvent survenir lors d'un traitement par la cyamémazine : une hypotension orthostatique, un syndrome anticholinergique, des troubles neuropsychiques (sédation, somnolence) et un syndrome extrapyramidal. On pourra également observer un allongement de l'intervalle QT, qui est dose-dépendant.

Quant au surdosage massif en cyamémazine, il est à l'origine d'un syndrome parkinsonien gravissime, avec coma [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation/production) :

La cyamémazine est une molécule stable. Une étude [23] a montré le pourcentage restant de cyamémazine après six mois de stockage, et à différentes températures. A température ambiante et à -20°C, il en reste 95 %, alors que la totalité est conservée à + 4°C.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Non documenté.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Il a été rapporté [63] le cas d'un homme qui s'est suicidé par ingestion orale d'au moins 7,5 g de cyamémazine : la concentration retrouvée dans le foie était de 6,4 µg/g.

Discussion

Lors d'une analyse effectuée dans le Service, il a été relevé une concentration de cyamémazine dans le foie de 129 µg/g. Cette expertise concernait un homme de 51 ans, retrouvé mort chez lui. Près du corps (en état de putréfaction avancé), il a été trouvé des conditionnements de TERCIAN et de LEXOMIL, ainsi que deux bouteilles de whisky vides, ce qui permet d'évoquer l'hypothèse d'un décès par polyintoxication aux psychotropes.

Cette valeur est nettement supérieure à celle observée dans la littérature, pour un cas similaire. Par conséquent, il semble ici légitime d'envisager l'hypothèse de la prise d'une dose suprathérapeutique de cyamémazine, compatible avec la survenue du processus léthal.

9. Δ^9 THC

Généralités

Le Δ^9 tétrahydrocannabinol (Δ^9 THC), principe actif majeur du chanvre indien, se transforme dans l'organisme en plusieurs métabolites, en particulier en acide nor-11 Δ^9 tétrahydrocannabinol-9 carboxylique (Δ^9 THC-COOH, composé non psychoactif) et en moindre quantité en 11-hydroxy Δ^9 tétrahydrocannabinol (11-OH Δ^9 THC, composé psychoactif).

Dans le sang, la concentration en Δ^9 THC est maximale environ 7 minutes après avoir commencé à fumer du cannabis puis décroît alors que l'action de fumer continue. Cette concentration sanguine devient très faible voire indétectable, 6 à 12 heures plus tard. La concentration sanguine en Δ^9 THC-COOH, augmente lentement pour atteindre son maximum 30 minutes à 1 heure après avoir commencé à fumer et devient très faible, et souvent non détectable, 24 à 48 heures plus tard.

La concentration sanguine en 11-OH Δ^9 THC est généralement très inférieure à celle du Δ^9 THC et du Δ^9 THC-COOH, (mais peut être équivalente ou supérieure à la concentration en Δ^9 THC lorsque le chanvre indien est ingéré) et devient généralement indétectable dans le sang, 4 à 6 heures plus tard.

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation-production) :

Il est connu que le Δ^9 THC et ses métabolites présentent un risque de dégradation importante dans un échantillon de sang [64]. Il a effectivement été démontré :

- o Que le Δ^9 THC et ses métabolites sont susceptibles de s'adsorber sur certaines surfaces, en particulier sur les matières plastiques [65].
- o Que les concentrations sanguines de Δ^9 THC et de ses métabolites diminuent significativement en moins de deux mois lorsque le prélèvement est conservé à température ambiante et que cette dégradation existe également même lorsque l'échantillon est conservé réfrigéré (+ 4 °C) ou congelé [66, 67, 68].
- o Que d'une manière générale, la stabilité des métabolites (Δ^9 THC-COOH et 11-OH Δ^9 THC) ne peut être garantie dans les liquides biologiques au-delà de deux mois, même lorsque le prélèvement est congelé [69].

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Une première étude chez le rat [70] a montré une légère augmentation des concentrations en THC en *post-mortem* dans le sang cardiaque, et une forte diminution de ces concentrations dans le sang de la veine cave inférieure. Une seconde étude (non publiée) de Chu et Drummer, intitulée « the *post-mortem* redistribution of THC » concluait que le THC peut être libéré des tissus après la mort, mais ce phénomène semble assez lent.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Il n'existe pas de données concernant les concentrations de cette substance dans les organes à la suite d'une consommation de chanvre indien. Il existe cependant une étude expérimentale récente [71] effectuée chez le porc qui offre des bases de réflexion : chez cet animal, du Δ^9 THC est encore présent dans le foie 2 heures après une injection intraveineuse de cette substance.

Discussion

Dans le Service, deux analyses concernant l'acide nor-11 Δ^9 tétrahydrocannabinol-9 carboxylique dans le foie ont été effectuées : la première montre une concentration de 5 ng/g et une seconde montre une concentration de 32 ng/g.

Cependant, n'ayant pas de données disponibles dans la littérature pour les comparer à ces valeurs, il n'est pas possible de conclure quant aux doses *ante-mortem* prises de THC par le biais des concentrations hépatiques *post-mortem*.

10.Desméthyldiazepam (ou nordazepam)

Généralités

Le nordazepam est une molécule de la classe des benzodiazépines, et présente donc les propriétés caractéristiques de cette classe (myorelaxante, anticonvulsivante, amnésiante, hypnotique, sédatrice et anxiolytique).

C'est le principe actif d'un médicament anxiolytique commercialisé en France par les Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI : le NORDAZ.

Notons que cette substance est le métabolite commun à différentes benzodiazépines : clorazépate (TRANXENE, NOCTRAN), prazepam (LYSANXIA) et diazepam (VALIUM). Elle a aussi pour métabolite une molécule active : l'oxazepam (SERESTA).

Le NORDAZ se présente sous forme de comprimés sécables dosés à 7,5 et à 15 mg. Il est indiqué dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes, ainsi que dans la prévention et le traitement du *delirium tremens*.

La posologie habituelle est de 7,5 à 15 mg par 24 heures (en une prise unique le soir), et le traitement ne doit pas excéder douze semaines.

Les effets indésirables du NORDAZ sont pour la plupart d'ordre neuropsychiatrique : amnésie antérograde, troubles du comportement, dépendance psychique et physique (avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement), sensations ébrieuses, confusions, céphalées... On pourra également observer une hypotonie musculaire et une asthénie.

Lors d'un surdosage en nordazepam, le pronostic vital peut éventuellement être engagé. Dans les cas les plus bénins, les symptômes seront limités à des signes de confusion mentale et à une léthargie. En cas de prise plus importante, les signes seront : une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire et une dépression du système nerveux central (pouvant aller de la somnolence au coma, selon la quantité ingérée). C'est dans ces cas de

surdosages importants que le pronostic vital pourra être engagé, surtout si l'intoxication est associée à la prise d'autres dépresseurs du système nerveux central [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Le ratio sérum/sang total est proche de 1,6 : la zone thérapeutique généralement admise est de 500 à 2000 µg/L de sérum, soit environ 300 à 1200 µg/L de sang total.

- Instabilité (dégradation/production) :

Le nordazepam est stable dans le sérum pendant sept jours à +4°C, et pendant deux mois à -20°C [34]. Une autre étude [24] a montré le pourcentage de nordazepam restant dans le sang *post-mortem* :

- après deux mois de stockage :
 - 70 % à 25°C.
 - 90 % à 4°C.
 - 85 % à -20°C.
- après six mois de stockage :
 - 70 % à 25°C.
 - 85 % à 4°C.
 - 85 % à -20°C.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Un phénomène de redistribution *post-mortem* (du tube digestif ou des organes de stockage vers le sang) responsable d'une majoration de la concentration sanguine en nordazepam au cours de la période *post mortem*, pourrait conduire à une surestimation de la concentration réelle au moment du décès.

Toutefois, une étude [72] qui a comparé les concentrations en nordazepam dans le sang cardiaque et dans le sang périphérique de quarante cas d'intoxications mortelles semble indiquer l'absence de redistribution *post-mortem* pour cette benzodiazépine.

Au total, l'existence d'un phénomène de redistribution *post-mortem* n'est pas établi pour le nordazepam.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Dans la littérature [73], on retrouve le cas d'un jeune homme de 17 ans, dépendant à différents psychotropes, mort après avoir ingéré de l'alcool et une dose (évaluée entre 0,7 et 3,4 g) de diazepam (VALIUM). Il a été retrouvé dans son foie du diazepam (16 µg/g), et du nordazepam (4 µg/g).

Discussion

Dans le Service, trois expertises ont mis en évidence la présence de nordazepam dans du foie :

- La première était relative au décès d'un homme de 51 ans, dont le cadavre avait été retrouvé (au domicile) en état de putréfaction avancé. Près du corps, il avait été découvert du TERCIAN, du LEXOMIL, et deux bouteilles d'alcool, ce qui pourrait faire penser à un décès par polyintoxication aux psychotropes. La concentration en nordazepam dans le foie était de 1,45 µg/g.
- La deuxième analyse montrait une concentration en nordazepam dans le foie de 1,5 µg/g. Le contexte étant le même que dans la première expertise : homme (d'âge non renseigné) retrouvé au domicile, avec à ses côtés du VALIUM, de l'ESPERAL, de la MEPRONIZINE, et des bouteilles vides.
- La troisième concernait une femme de 52 ans, décédée d'une noyade (accidentelle ou suicidaire) et dont le corps avait effectué un long séjour dans l'eau, et était donc dans un état de putréfaction avancé. La concentration était de 9,7 µg/g. Cette personne était dépressive, et un comportement suicidaire avec polyintoxication médicamenteuse avant la noyade peut être mis en avant.

Dans ces trois cas, la présence du nordazepam pourrait être due à l'absorption d'autres benzodiazépines qui ont le nordazepam comme métabolite, plutôt qu'à une prise de NORDAZ.

La proximité des concentrations retrouvées dans la littérature et dans ces trois cas (entre 1 à 10 µg/g) laisse ouverte l'hypothèse de prise(s) supratherapeutique(s) de nordazepam, ou d'une ou plusieurs benzodiazépines ayant le nordazepam comme métabolite.

11. Digoxine

Généralités

La digoxine est le principe actif de deux glucosides cardiotoniques commercialisés en France par les Laboratoires TEOFARMA : DIGOXINE NATIVELLE et HEMIGOXINE NATIVELLE.

Le premier (DIGOXINE NATIVELLE) est commercialisé sous différentes formes : comprimés dosés à 0,25 mg, solution buvable en gouttes à 0,05 mg/mL (usage pédiatrique) et solution injectable dosée à 0,5 mg par ampoule de 2 mL (usage réservé à l'adulte).

Quant à l'HEMIGOXINE NATIVELLE, elle se présente sous la forme de comprimés dosés à 0,125 mg.

Ces médicaments sont utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ou dans le traitement des troubles du rythme supraventriculaire.

L'action pharmacologique de la digoxine peut se résumer de la façon suivante :

- Un effet inotrope positif, c'est-à-dire augmentation de la force de contraction du muscle cardiaque, ce qui entraîne une meilleure vidange du cœur.
- Un effet chronotrope négatif : ralentissement de la fréquence sinusale, donc allongement de la diastole, qui a pour conséquence de permettre au cœur de mieux se remplir de sang.
- Un effet dromotrope négatif : ralentissement et régularisation du passage de l'excitation sinusale aux oreillettes et ventricules, donc augmentation de la période de repos et ralentissement des tachycardies supraventriculaires.
- Un effet bathmotrope négatif dans le tissu de conduction et positif dans le tissu non conducteur, ce qui peut avoir pour conséquence, à fortes doses, de favoriser la survenue de troubles du rythme par suite d'une augmentation de l'excitabilité dans le tissu non conducteur.
- Un effet tonotrope positif, correspondant à une augmentation du tonus musculaire.

La digoxine est un composé particulièrement toxique (« fourchette thérapeutique étroite »). Les principaux effets toxiques indésirables sont des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des troubles de la vision, des troubles psychiatriques (convulsions, délires hallucinations) et une hyperexcitabilité ventriculaire. On observera aussi à

l'électrocardiogramme un aspect en cupule du segment ST, qui traduit une imprégnation digitalique.

En cas de surdosage, les symptômes sont surtout d'ordre cardiaques (troubles de la conduction et de l'excitabilité potentiellement graves, voire mortels), digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) et neurologiques (céphalées, vertiges, coloration en jaune de la vision).

Dans les cas d'intoxications massives, il est nécessaire d'hospitaliser la victime dans un service spécialisé, afin de pratiquer, le cas échéant, un traitement antidotique, avec surveillance cardiorespiratoire [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Le rapport des concentrations de digoxine dans le plasma par rapport au sang total est d'environ 0,93.

- Instabilité (dégradation/production) :

Deux études [74, 75] ont montré la stabilité de la digoxine : elles ont obtenu les mêmes résultats, à savoir que cette molécule est stable :

- Six mois à -20°C ;
- Trois mois entre + 4 et + 8°C ;
- Deux semaines entre + 20 et + 25°C.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

La digoxine est une molécule qui subit une redistribution *post-mortem* [76, 77]. En effet, il y a une augmentation des concentrations dans le sang *post-mortem* par rapport aux concentrations thérapeutiques observées avant le décès, du fait de cette redistribution *post-mortem* (dans le sang comme dans le foie) [78].

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Il a été observé une concentration moyenne de 72 ng/g (concentrations extrêmes : 29 et 186 ng/g) dans le foie de dix-sept patients, régulièrement traités par digoxine, et décédés d'une autre cause qu'une intoxication par digoxine [79].

Il a également été observé une concentration de digoxine dans le foie de 81 ng/g chez une personne qui s'est suicidée par prise massive de digoxine [80].

Discussion

Une expertise effectuée dans le Service (dans le cadre d'une autopsie d'un corps exhumé) a mis en évidence de la digoxine dans le foie d'un homme de 94 ans, à une concentration de 9,7 ng/g. Cette personne âgée était décédée d'une chute, avec hématome sous dural aigu.

La concentration trouvée est inférieure aux concentrations observées dans le foie de patients sous traitement régulier par digoxine. De plus, la concentration *post-mortem* dans le foie devrait être supérieure, du fait de la redistribution vers le foie subit par cette molécule dans la période *post-mortem*. La concentration observée ici apparaît plutôt faible, et pouvait correspondre à une prise thérapeutique.

Toutefois, il est difficile de conclure sur le rôle joué par la digoxine dans la survenue d'un décès en se basant sur sa concentration dans le foie. En effet, les données bibliographiques sur les intoxications sont insuffisantes, et les valeurs de concentrations chez les patients sous digoxine trop étendues.

12. Doxépine

Généralités

La doxépine est le principe actif d'un antidépresseur (inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine) commercialisé en France par le Laboratoire NEPALM : le QUITAXON. Ce médicament se présente sous forme de comprimés pelliculés sécables (dosés à 10 ou à 50 mg), de solution buvable en gouttes (dosée à 10 mg/mL) ou encore de solution injectable (dosée à 25 mg par ampoule de 2 mL). Il est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

De nombreux effets indésirables peuvent être observés lors d'un traitement par QUITAXON : ils sont liés aux effets périphériques de la molécule (effet anticholinergique, effet adrénolytique), à ses effets centraux (sommolence, sédation) ou bien encore à la nature même de la maladie dépressive (levée d'inhibition psychomotrice, inversion de l'humeur, réactivation d'un délire).

En cas de surdosage volontaire ou accidentel, on observera des manifestations cardiovasculaires sévères, un renforcement des symptômes anticholinergiques et un état

confusionnel, voire un coma. La prise en charge d'une telle intoxication doit comporter un traitement symptomatique et une surveillance des fonctions cardiaque et respiratoire, pendant au moins cinq jours [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

A la suite de la prise d'une dose thérapeutique, la concentration dans le plasma est 3 à 4 fois plus élevée que dans les cellules sanguines, mais ce rapport diminue avec le temps [81].

- Instabilité (dégradation/production) :

La doxépine est stable 48 heures à + 20-25°C, cinq jours entre + 4 et + 8°C, et deux mois à - 20°C [34]. Selon une autre étude [23], la doxépine est stable dans le sang. Après six mois de stockage, le pourcentage restant dans le sang est de 100% à température ambiante et à 4°C, et de 90% à -20°C.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Il a été mis en évidence une redistribution passive (depuis les organes) de la doxépine lors de la période *post-mortem*, entraînant une augmentation des concentrations sanguines [5].

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

A l'occasion de dix-huit décès liés à un surdosage en doxépine, les concentrations relevées dans le foie étaient comprises entre 64 et 320 µg/g, avec une moyenne de 131 µg/g [82, 83, 84, 85, 86, 87, 88]. Lors de quatre autres décès [89], les concentrations en doxépine observées dans ce même organe variaient entre 22 et 38 µg/g, avec une moyenne de 32 µg/g.

Discussion

Une expertise du Service a mis en évidence la présence de doxépine dans le foie d'un homme de 81 ans, à la concentration de 2,9 µg/g. La cause du décès étant clairement établie (noyade accidentelle), cette concentration plutôt faible pourrait donc révéler une prise thérapeutique avant le décès.

Il apparaît que des valeurs assez faibles (quelques µg/g) pourraient donc traduire une prise thérapeutique, au vu de la différence observée avec les cas de surdosages. Cependant, les données ne sont pas assez nombreuses pour affirmer avec certitude cette hypothèse.

13.Ethanol

Généralités

L'éthanol, retrouvé dans des boissons, des antiseptiques et différents solvants, est une molécule hydrophile qui est rapidement absorbée par le tube digestif et les alvéoles pulmonaires.

Le principal effet d'une intoxication par l'éthanol est une dépression du système nerveux central, dont la gravité sera fonction de la dose ingérée d'une part, et d'une possible association à un (ou plusieurs) autre(s) déprimeurs du système nerveux central (anxiolytiques, antipsychotiques, antidépresseurs) d'autre part.

En cas d'intoxication aiguë, les signes cliniques seront fonction de l'éthanolémie :

- Entre 0,5 à 1,5 mg/mL : levée des inhibitions, incoordination motrice, légers troubles visuels et augmentation des temps de réaction.
- Entre 1,5 et 3 mg/mL : baisse des sensibilités, accentuation des troubles visuels et de l'incoordination motrice.
- Entre 3 et 5 mg/mL : état stuporeux, hypoglycémie (avec hypothermie) et déviation oculaire.
- Supérieure à 5 mg/mL : bradypnée, hyporeflexie et possible coma. Pour une telle concentration, les décès sont fréquents.

Pour une intoxication chronique, on observera un amaigrissement, une atteinte gastrointestinale et hépatique, une atteinte neuropsychique, une polynévrite, une détérioration mentale et un syndrome de sevrage (pouvant aller jusqu'au *delirium tremens*, caractérisé par des tremblements, des hallucinations auditives et visuelles, un délire et une tachycardie) [90].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Une revue de A. Bouillerot, faisant référence à quatre études [91, 92, 93, 94] rappelle que le taux sérique de l'éthanol est environ 1,15 à 1,20 fois supérieur à celui du sang total.

- Instabilité (dégradation/production) :

D'après trois études [43, 74, 75] qui ont rapporté les mêmes résultats, l'éthanol est stable dans le plasma fluoré après six mois de conservation à -20°C et à 4°C, et après deux semaines à 20-25°C.

On sait aussi :

- Qu'une déshydratation des organes lors du processus de putréfaction peut conduire à une surestimation de la concentration d'éthanol.
- Qu'une production *post-mortem* d'éthanol par des bactéries est possible. Ce processus implique des microorganismes, se répartissant dans l'ensemble des organes, qui sont capables de produire de l'éthanol à partir de substrats tels que le glucose, le ribose, les acides aminés (issus de la protéolyse) et le glycérol (formé lors de l'hydrolyse des graisses). Cette production d'éthanol se fait d'autant plus facilement que le corps de la personne décédée n'est pas placé à basse température.
- Que le caractère oxydable et volatil de l'éthanol peut être à l'origine d'une diminution de la concentration de cet alcool dans les organes, au cours de la période *post-mortem*.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Une publication [95] rapportant le décès par noyade d'une plongeuse nous rappelle qu'il existe une redistribution *post-mortem* de l'éthanol depuis l'estomac et le parenchyme pulmonaire, en cas de régurgitation du contenu gastrique dans les voies aériennes.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Dans la littérature [96], il a été retrouvé dix cas d'intoxications mortelles dans lesquelles on a pu évaluer la concentration en éthanol dans le foie. Les valeurs allaient de 2,5 à 11,6 mg/g, pour une moyenne de 4,5 mg/g.

Discussion

Lors de vingt-neuf précédentes analyses effectuées dans le Service, des concentrations hépatiques d'éthanol ont pu être mis en évidence. La moyenne observée était de 0,77 mg/g, avec des valeurs allant de 0,1 à 2,1 mg/g.

Dans six de ces cas, il a été reconnu que l'éthanol avait un lien de causalité (plus ou moins étroit) avec la survenue du décès. Pourtant, les valeurs observées dans ces six cas (0,5 - 0,3 - 0,84 - 1,96 - 0,88 et 0,97 mg/g) ne sont pas plus ou moins élevées que celles des vingt-trois autres cas.

En revanche, toutes les concentrations relevées dans les expertises du Service sont nettement inférieures à celles de la littérature.

Par conséquent, il paraît peu probable de pouvoir envisager un éventuel rôle, déterminant ou non, de l'éthanol dans la survenue d'un décès en se basant sur sa concentration hépatique, sauf si elle est franchement élevée (plus de 2 mg/g).

14. Fluoxétine

Généralités

La fluoxétine est le principe actif d'un antidépresseur (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) : le PROZAC. Ce médicament est commercialisé en France par les laboratoires LILLY-France SAS, sous différentes formes : gélules (dosées à 20 mg), solution buvable (dosée à 20 mg/5 mL) et comprimé dispersible (dosée à 20 mg).

Ce médicament est prescrit dans le traitement des états dépressifs majeurs, des troubles obsessionnels compulsifs et de la boulimie.

Après administration orale, la fluoxétine est bien absorbée, et la concentration maximale est obtenue en 6 à 8 heures. Elle présente une forte liaison aux protéines plasmatiques (environ 95%). Sa demi-vie d'élimination sanguine est comprise entre quatre et six jours, ce qui signifie que ce composé peut persister dans l'organisme au moins deux semaines après l'arrêt de la prise du médicament.

De nombreux effets indésirables peuvent être observés lors d'un traitement par PROZAC. Parmi les plus fréquents, on peut citer des réactions allergiques (syndrome sérotoninergique, photosensibilité), des troubles gastrointestinaux, des troubles neuropsychiatriques (céphalées, troubles du sommeil, vertiges, hallucinations, attaques de panique, comportements suicidaires), une rétention urinaire, une pollakiurie, des troubles de la vision, une sédation excessive, une perte de poids et une hyponatrémie.

L'arrêt du traitement induit fréquemment des syndromes de sevrage : les symptômes peuvent alors réunir des sensations vertigineuses, des troubles sensoriels, des troubles du sommeil, une asthénie, des nausées, des vomissements, des tremblements et des céphalées.

En cas de surdosage, on observera les symptômes suivants : nausées, vomissements, convulsions, troubles cardiovasculaires, atteinte pulmonaire et troubles du système nerveux central, pouvant aller de l'agitation au coma potentiellement léthal [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation/production) :

La fluoxétine est stable une semaine à température ambiante, deux semaines entre + 4 et + 8°C, et deux mois à -20°C [34]. Une autre étude [23] indique que la fluoxétine est une molécule stable : elle présente le pourcentage restant dans le sang après six mois :

- A température ambiante, il en reste plus de 80%.
- A + 4°C, il en reste 100%.
- A -20°C, il en reste 95%.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Une étude chez le chien [97] a montré qu'une redistribution *post-mortem* de la fluoxétine entraînait une diminution des concentrations dans le foie, alors qu'elles augmentent dans le sérum.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Il a été relevé dans la littérature six cas de surdosages mortels, par ingestion de 1 à 2 g de fluoxétine. La concentration moyenne observée dans le foie était de 70 µg/g, les valeurs allant de 29 à 128 µg/g [98, 99, 100, 101, 102].

Discussion

Dans le Service, deux précédentes expertises ont révélé la présence de fluoxétine dans le foie :

- La première concernait un homme de 43 ans qui s'était suicidé. La concentration alors retrouvée était de 0,74 µg/g. La polyintoxication médicamenteuse paraît être une cause plausible de ce décès (sachant que le sujet, dépressif et suivi en CHS, était régulièrement traité par PROZAC, TERCIAN, RIVOTRIL et SOLIAN).

- La deuxième concernait une femme de 52 ans, décédée d'une noyade (accidentelle ou suicidaire) et dont le corps avait effectué un long séjour dans l'eau, et était donc dans un état de putréfaction avancé. La concentration était de 31 µg/g. Cette personne était dépressive, et un comportement suicidaire avec polyintoxication médicamenteuse avant la noyade peut être mis en avant.

La valeur observée dans la première analyse du Service est très inférieure aux valeurs de la littérature dans les cas de surdosages fatals. La mort aurait donc été causée par une autre molécule, et on pourrait donc conclure que des concentrations de fluoxétine dans le foie de l'ordre du µg/g ne serait que la traduction d'une prise thérapeutique avant le décès.

Pour des valeurs plus élevées, de l'ordre de plusieurs dizaines de µg/g (comme dans le second cas), on peut probablement avancer l'hypothèse de décès par surdosages.

15. Isopropanol

Généralités

L'alcool isopropylique, ou isopropanol, ou 2-propanol ($\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_3$) est un liquide incolore, d'odeur âcre, et volatil à température ambiante. Il est utilisé en France dans l'industrie, i.e. lors de la synthèse de l'acétone. Il est aussi présent dans différents produits ménagers, i.e. les liquides pour nettoyer les pare-brise et les vitres. L'alcool isopropylique est utilisé également en cosmétologie (dans des lotions après-rasage) et en pharmacie, où il rentre dans la composition du « rubbing alcohol » (solution aqueuse à 70 %) employé comme produit désinfectant.

Il convient de noter que ce type de solvant volatil appartient à un ensemble de drogues dites récréatives, qu'il est habituel de désigner sous le terme d'« inhalants ». Ces inhalants sont des produits chimiques qui ne sont pas habituellement considérés comme des drogues puisqu'ils ne sont pas fabriqués à cette fin, mais détournés d'un usage domestique, industriel, ou médicamenteux. Il s'agit de solvants composés d'hydrocarbures dérivés du pétrole et du gaz naturel et d'autres produits tels les nitrites d'alkyle (poppers) ou le protoxyde d'azote [103]. L'inhalation peut être réalisée à l'air libre (directement au goulot du contenant), après dépôt sur un support en tissu (inhalation à travers un mouchoir apposé sur la bouche et le nez, par exemple), ou à l'aide d'un sac. Dans le cas de l'isopropanol, l'usage détourné est surtout constitué par l'ingestion, plutôt que l'inhalation.

Les effets recherchés lors d'inhalations ou d'ingestions volontaires sont de l'ordre de l'ébriété : allégresse et euphorie semblables à celles dues à l'éthanol, sensation d'engourdissement, de « flotter » dans l'air, dissociation de l'environnement, levée des inhibitions avec sentiment de témérité et de toute puissance... Ces effets peuvent cependant varier en fonction du produit.

Les cas d'intoxications aiguës par l'isopropanol sont relativement rares en France, mais de nombreux cas ont été rapportés en Amérique du Nord : les circonstances les plus fréquentes d'intoxication sont les tentatives de suicide et les usages festifs [104].

A la suite d'une intoxication par voie orale, les premiers signes cliniques sont des troubles digestifs, suivis après 30 à 60 minutes de troubles de la conscience. Contrairement à beaucoup d'autres alcools, l'isopropanol est plus toxique que son métabolite. C'est un puissant déprimeur du système nerveux central. Les manifestations cliniques sont dominées par les signes neurologiques : ébriété, puis coma calme, hypotonique et aréflexique [105]. Enfin, il faut noter que les corps des victimes d'intoxications dégagent généralement une odeur caractéristique d'acétone.

Chez des travailleurs exposés de manière chronique à des vapeurs d'isopropanol (1 à 66 ppm), les concentrations urinaires observées d'isopropanol et d'acétone s'établissent respectivement entre 0 et 2,5 mg/L et 0 et 20 mg/L [106].

Dans l'organisme, l'isopropanol est rapidement absorbé par voie respiratoire et digestive, et il se distribue dans tous les organes. La demi-vie d'élimination sanguine de l'isopropanol varie de 2 à 6 heures. L'isopropanol est en partie éliminé (20 à 50 %) sous forme inchangée par voie respiratoire et urinaire. Mais, comme les autres alcools, il est également métabolisé (plus de 50% de la dose) par oxydation dans le foie par l'ADH. Le produit formé est l'acétone qui est éliminée dans l'air expiré et les urines [107].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation/production) :

Il est usuel de retrouver des traces de telles substances volatiles dans un sang *post-mortem*, en tant que produits de fermentation formés dans le corps au cours des phénomènes de putréfaction : le métabolisme bactérien, qui peut entrer en action au cours des premières heures qui suivent le décès, est régulièrement à l'origine de la production de certains produits

(éthanol, acétaldéhyde, acétone, isopropanol, propan-2-ol, isobutanol, butan-1-ol, alcool isoamylique, ...), dont il est ensuite possible de retrouver la trace dans le sang au cours des recherches de substances volatiles [108].

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Non documenté.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Il a été retrouvé le cas d'une jeune fille de 12 ans, décédée d'un abus d'un mélange volatil (incluant de l'isopropanol) lors d'une soirée festive. La concentration hépatique retrouvée était de 52,6 µg/g [109].

Discussion

Lors d'une expertise effectuée par le Service (dans le cadre d'une autopsie d'un corps exhumé), il a été mis en évidence de l'isopropanol dans le foie d'un homme de 94 ans, décédé d'une chute avec hématome sous dural aigu, mais il n'a pas été dosé.

En raison des difficultés (métabolite de l'acétone, produit de fermentation, ...), il est impossible d'affirmer si l'isopropanol est impliqué ou non dans un décès en se basant sur sa seule concentration hépatique *post-mortem*.

16.Laudanosine

Généralités

La laudanosine est le produit de transformation dans l'organisme humain de l'atracurium, qui est le principe actif (sous forme de bésilate) d'un médicament curarisant commercialisé en France par les Laboratoires GLAXOSMITHKLINE : le TRACRIUM 1 %, qui se présente en solution injectable et pour perfusion. Il s'utilise alors dilué dans les liquides de perfusion suivants : chlorure de sodium à 0,9 %, solution glucosée à 5 %, liquide de Ringer, solution glucosée et sodique à 4 % et 0,18 %, et solution de lactate de sodium.

Ce curarisant (non dépolarisant) est un adjuvant de l'anesthésie permettant l'induction et/ou l'entretien d'une myorelaxation, adaptée à la plupart des interventions chirurgicales.

Comme pour tous les curares, le TRACRIUM ne doit être administré que par des anesthésistes ou des praticiens familiarisés avec l'utilisation et l'action des curares, ou sous leur contrôle. Du matériel d'intubation trachéale, d'assistance respiratoire et d'oxygénation artérielle adéquat doit également être disponible.

Après injection intraveineuse, l'atracurium diffuse rapidement : le délai d'action est de 2 minutes en moyenne et sa durée d'action varie de 15 à 35 minutes, en fonction des doses utilisées. Il se dégrade spontanément et rapidement (essentiellement en laudanosine) selon deux phénomènes : une réaction chimique spontanée au pH sanguin (réaction de dégradation d'Hofmann) et une hydrolyse de la fonction ester. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 20 minutes.

Dans l'organisme, après l'administration d'atracurium à la posologie de 0,5 mg/kg, les concentrations plasmatiques maximales en laudanosine sont de l'ordre de 250 µg/L.

Sur le plan des effets indésirables, les données post-commercialisation nous indiquent de très rares réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, des convulsions et une faiblesse musculaire.

En cas de surdosage, le principal symptôme est une paralysie musculaire prolongée, avec ses conséquences. Devant une telle situation, il faut donc maintenir la ventilation pulmonaire artificielle, jusqu'à l'obtention d'une respiration spontanée adéquate [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation/production) :

Non documenté.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

La laudanosine pourrait faire l'objet d'une redistribution *post-mortem* depuis les organes où elle s'accumule, comme le cœur ou les poumons [110].

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

A l'occasion du décès d'une infirmière, qui s'était administré volontairement de l'atracurium, il a été observé une concentration de laudanosine dans le foie de 500 ng/g [110].

Discussion

Lors d'une précédente analyse du Service, il a été décelé de la laudanosine dans le foie d'une femme de 39 ans, à la concentration de 260 ng/g. La cause du décès étant connue (chute), la présence de laudanosine dans le foie de cette personne est vraisemblablement due à une administration lors de la prise en charge médicale à la suite de la chute.

En comparaison, la littérature nous indique un cas d'intoxication mortelle dans lequel on retrouve là aussi une concentration du même ordre, soit plusieurs centaines de ng/g.

Par conséquent, il semble difficile de déterminer le rôle joué par cette molécule dans la survenue du décès en se basant sur sa concentration dans le foie.

17.Lorazepam

Généralités

Le lorazepam est le principe actif du TEMESTA, médicament anxiolytique commercialisé en France par le Laboratoire BIODIM. Il se présente sous forme de comprimés, dosés à 1 et à 2,5 mg.

Faisant partie de la classe des 1,4-benzodiazépines, cette molécule présente les propriétés caractéristiques de cette classe : sédatives, hypnotiques, anticonvulsivantes, myorelaxantes, amnésiantes et anxiolytiques.

Le TEMESTA est indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes, ainsi que dans la prévention et le traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

Parmi les effets indésirables susceptibles d'apparaître à la suite d'administration de doses thérapeutiques, il faut citer une amnésie antérograde, des troubles « paradoxaux » du comportement (irritabilité, agressivité, agitation), une dépendance physique et psychique (avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement), des sensations ébrieuses, des céphalées et une baisse de la vigilance (voire une somnolence).

En cas de prise massive de lorazepam, les signes de surdosage se manifestent principalement par des troubles de la conscience et un sommeil profond, pouvant aller jusqu'au coma. Cette dépression du système nerveux central serait aggravée si l'intoxication était associée à la prise d'autres psychotropes [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation/production) :

Le lorazepam est une benzodiazépine instable : une étude [24] a montré le pourcentage qu'il en reste dans le sang *post-mortem* :

- Après deux mois de stockage :
 - 20 % à 25°C.
 - 90 % à 4°C et à – 20°C.

- Après six mois de stockage :
 - 2 % à 25°C.
 - 65 % à 4°C.
 - 85 % à - 20°C.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Non documenté.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Non documenté.

Discussion

Une analyse du Service, qui concernait une femme de 52 ans, a mis en évidence une concentration de lorazepam dans le foie de 4,14 µg/g. Cette personne était décédée d'une noyade (accidentelle ou suicidaire) et son corps avait été retrouvé dans un état de putréfaction avancé, à cause d'un long séjour dans l'eau.

La littérature ne nous donnant pas de données à comparer, il est impossible de déterminer le rôle du lorazepam dans la survenue d'un décès en se basant sur sa concentration observée dans le foie.

18.Méprobamate

Généralités

Le méprobamate est le principe actif de l'EQUANIL, médicament anxiolytique commercialisé en France par le Laboratoire SANOFI-AVENTIS.

Ce médicament se présente sous la forme de comprimés, dosés à 250 ou à 400 mg, et d'une solution injectable (IM), dosée à 400 mg par ampoules de 5 mL.

L'EQUANIL est indiqué pour aider le sevrage du patient alcoolodépendant, quand l'utilisation des benzodiazépines n'est pas favorable.

Cette molécule est aussi présente dans la MEPRONIZINE, utilisée dans le traitement des insomnies occasionnelles.

Le principal effet indésirable observé lors d'un traitement par le méprobamate est une somnolence diurne. Un phénomène de sevrage peut également survenir en cas d'arrêt brutal

du traitement, surtout en cas de posologie élevée : les symptômes peuvent alors être une insomnie, une anxiété, une anorexie, des troubles gastro-intestinaux, des tremblements, des convulsions ou encore une désorientation spatio-temporelle.

Plus rarement, on pourrait observer des céphalées, des vertiges, des réactions cutanées ou bien encore une agranulocytose.

En cas de surdosage, les signes cliniques rassemblent une ébriété, une somnolence, un coma, une hypothermie et une dépression respiratoire. La gravité de l'intoxication, fonction de la dose, est liée à la survenue d'une défaillance cardiocirculatoire aiguë [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Proche de 1.

- Instabilité (dégradation/production) :

Le méprobamate est une substance stable.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

La distribution *post-mortem* est documentée, mais pas la redistribution.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Dans la littérature, on retrouve plusieurs cas de surdosages mortels par méprobamate :

- Une première étude [111], réunissant douze cas d'intoxications mortelles (par ingestion de 16 à 40 g de méprobamate), a établi une concentration moyenne dans le foie de 238 µg/g, les valeurs allant de 147 à 412 µg/g.
- Une autre publication [86] mentionne une concentration moyenne de 148 µg/g de foie, avec des valeurs comprises entre 58 et 360 µg/g. Ces données avaient été déterminées par l'analyse de seize cas de surdosages fatals.
- Deux autres études ont montré la concentration en méprobamate dans le foie de deux personnes qui se sont volontairement intoxiquées au méprobamate, avec des doses de 36 et de 38 g. Chez le premier sujet [112], la concentration dans le foie était de 300 µg/g, et elle était de 255 µg/g chez le second [113].

Discussion

Une précédente expertise du Service a montré la présence de méprobamate dans le foie d'un homme, à la concentration de 25 µg/g. Cette personne avait été retrouvée morte à son domicile, et des médicaments (ESPERAL, MEPRONIZINE et VALIUM), ainsi que des bouteilles vides, avaient été trouvés près du corps.

En comparaison aux valeurs de la littérature (qui entraînent dans le cadre de surdosages fatals), cette concentration de 25 µg/g retrouvée chez ce patient est faible. On peut donc en conclure que cette concentration révélerait une prise thérapeutique dans les jours précédents le décès, et non une intoxication volontaire.

Au vu de l'uniformité des valeurs observées dans la littérature (plusieurs centaines de µg/g de foie) dans les cas d'intoxications massives (et fatales), on peut établir que des concentrations relativement faibles (inférieures à 50 µg/g) seraient plutôt le reflet de prises thérapeutiques.

19.Mercure

Généralités

Le mercure est un métal très répandu, présent dans l'écorce terrestre sous la forme d'un minéral : le sulfure de mercure (ou cinabre). Il existe dans l'environnement sous différentes formes : élément simple, sels inorganiques et composés organiques. C'est sous la forme organique qu'il est le plus toxique et le plus facilement absorbé par les organismes vivants.

Les sources d'exposition au mercure sont très variables. Elles peuvent être :

- *d'origine alimentaire* : Dans la nature, le mercure se transforme, grâce à l'action des microorganismes présents dans les sols et les sédiments des cours d'eau, en composés organiques (tel que le méthyl-mercure), plus facilement absorbés par l'organisme. C'est ainsi que le mercure peut s'accumuler dans les organismes vivants (bioaccumulation) à des teneurs de plus en plus élevées au fur et à mesure que l'on monte dans la chaîne alimentaire. La principale source d'exposition alimentaire pour l'homme provient de la consommation de produits marins tels que poissons, coquillages et crustacés. La contamination des produits marins dépend de certains facteurs comme l'espèce et l'âge. En effet, les poissons piscivores, dont le brochet, sont plus contaminés, car ils mangent d'autres poissons pour subsister. De même, les plus gros poissons d'une même espèce, c'est-à-dire

ceux plus âgés, ont accumulé plus de produits toxiques dans leurs tissus que les plus jeunes.

- *d'origine industrielle* :

- Mercure métal des baromètres, des piles électriques, des lampes à vapeur de mercure, des néons, des amalgames en dentisterie et des thermomètres. Il faut noter qu'un arrêté de décembre 1998 interdit la mise sur le marché de thermomètres médicaux à mercure destinés à mesurer la température interne de l'homme (J.O. du 31 décembre 1998).
- Chlorure mercurieux, employé pour la fabrication d'électrodes, de feux de Bengale vert foncé et dans la décoration de porcelaine amalgamée à l'or.
- Nitrate mercurieux, employé dans la dorure à chaud pour noircir les cuivres.
- Chlorure d'éthylmercure, en tant que catalyseur de polymérisation.
- Chlorure mercurique (ou sublimé) : corrosif utilisé dans la gravure sur acier et dans la galvanoplastie d'aluminium.
- Fulminate de mercure, utilisé dans la fabrication des poudres détonantes.

- *d'origine médicale* : Autrefois, le mercure (sous forme de chlorure mercurieux) était le principe actif d'un onguent (pommade grise) prescrit pour soigner la syphilis, et a été plus ou moins utilisé jusqu'à l'arrivée de la pénicilline. Aujourd'hui, dans le domaine médical, cet élément est surtout concerné par la question de sa présence dans les amalgames dentaires. Il demeure cependant présent dans certains médicaments [26] :

- En tant que principe actif :
 - Sous forme de mercure présent dans des pommades ophtalmiques ou des collyres (OPHTERGINE).
 - Sous forme de mercurésceïne (SOLUTION AQUEUSE DE MERCURESCEINE GIFRER 2 %, qui est une solution pour application locale).
- En tant qu'excipient dans de nombreuses spécialités (ANTIBIO-SYNALAR, INDOCOLLYRE, POLYDEXA).

- *d'origine agricole* : Des dérivés mercuriques (chlorophénylmercure, acétate de phénylmercure, chlorure de méthylmercure, phosphate d'éthylmercure, chlorure d'éthylmercure) ont été utilisés pour traiter les semences en raison de leurs

propriétés insecticide, fongicide et bactéricide. Toutefois, ce type de traitement est interdit depuis 1982 en Europe de l'Ouest.

Dans l'organisme, si le mercure élémentaire pénètre dans l'organisme essentiellement par voie pulmonaire, alors qu'il est très peu absorbé lorsqu'il est ingéré, les sels de mercure (mercureux ou mercuriques) comme les dérivés organiques sont parfaitement absorbés par voies pulmonaire, cutanée ou intestinale. Après sa pénétration dans l'organisme, la faible proportion de mercure métal absorbé est transportée par le sang dans les différents organes où il est oxydé en ions mercureux, puis mercuriques qui vont se fixer sur les différents groupements thiols intracellulaires et en particulier dans le rein. Les ions mercureux ou mercuriques vont se fixer sur une protéine sanguine et tissulaire, et sur le glutathion. Ce n'est que lorsque la capacité de fixation du mercure est dépassée que l'action toxique directe va s'exercer. Les dérivés organiques se fixent également sur les protéines sanguines et s'accumulent au niveau du système nerveux central, du foie et du rein. Au total, il semble que les ions mercureux et mercuriques ont un tropisme plus important pour le rein, alors que le mercure organique a un tropisme plus important pour le système nerveux central. Toutefois, dans l'organisme, ces différentes formes peuvent être transformées l'une en l'autre. L'élimination du mercure se fait essentiellement par les voies urinaire et biliaire, et à un degré moindre, par la voie pulmonaire (environ 10 % de la dose absorbée de mercure élémentaire), par les cheveux, par la sueur et par la salive.

En ce qui concerne le potentiel toxique, si toutes les formes de mercure sont dangereuses pour la santé, leur toxicité varie considérablement selon l'espèce en cause :

- Le mercure élémentaire a pour cible principale le cerveau et secondairement les glomérules rénaux.
- Les ions mercuriques attaquent surtout les reins mais aussi le système nerveux et la peau.
- Les composés organiques méthylmercuriques sont surtout à l'origine d'une neurotoxicité et très peu de néphrotoxicité (il faut également noter que les composés méthylmercuriques, compte tenu de leur lipophilie, traversent facilement la barrière placentaire et sont des tératogènes redoutables).

Lors du contact de l'organisme avec des quantités importantes de mercure, la toxicité s'exprimera également en fonction de la voie de pénétration :

- En cas d'inhalation de fortes concentrations de vapeurs de mercure, une irritation intense des voies respiratoires peut conduire à une pneumonie diffuse

et parfois un OAP. Cette atteinte respiratoire peut se compliquer d'une intoxication systémique, avec des troubles digestifs (hypersialorrhée, brûlures pharyngées œsogastriques, vomissements, diarrhées), des encéphalopathies (céphalées, tremblements, ataxie et parfois coma convulsif), et des atteintes hépatiques et rénales.

- En cas d'ingestion orale, il peut survenir des troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements, hémorragie digestive), une insuffisance rénale aiguë, un collapsus cardiovasculaire et une acidose métabolique.
- En cas d'injection, l'embolie pulmonaire est la plus grande cause de mortalité.

Les concentrations usuelles de mercure chez une personne vivante non intoxiquée sont les suivantes :

- Les concentrations sanguines sont généralement inférieures à 6 µg/L chez les personnes ne consommant pas de poissons, et peuvent atteindre 50 µg/L chez les personnes ayant des habitudes alimentaires incluant la consommation de poissons. Des concentrations sanguines pouvant atteindre 200 µg/L peuvent même être observées dans des populations chez lesquelles la consommation de poissons constitue la base de l'alimentation [114].
- Les concentrations urinaires sont généralement inférieures à 10 µg/L [114].
- Dans les cheveux, les concentrations usuelles dépendent de la forme de mercure à laquelle la personne est éventuellement exposée. Ainsi, dans le cas d'une suspicion d'exposition à du mercure organique, les concentrations capillaires de mercure peuvent parfois atteindre 10 µg/g de cheveux dans des populations consommant beaucoup de poissons [115]. Cette valeur correspond à la valeur de référence à ne pas dépasser d'un point de vue sanitaire : elle est proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé. Cette même organisation, sur la base de données de neurotoxicité, propose une valeur seuil de 50 µg/g en deçà de laquelle aucun effet toxique n'est observé en cas d'exposition à des formes organiques de mercure.

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation/production) :

Non documenté.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Non documenté.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Des concentrations de mercure dans le foie ont été mis en évidence dans cinq études :

- La première [116] concernait cinquante et une personnes décédées d'un empoisonnement au méthylmercure. Les concentrations en mercure observées dans le foie allaient de 1,4 à 76 µg/g.
- La deuxième [117] rassemblait huit expertises concernant les victimes d'une intoxication accidentelle au méthylmercure. La valeur moyenne observée était de 30 µg/g, avec des valeurs comprises entre 4,2 et 78 µg/g.
- Deux autres études [118, 119] rapportaient les cas de deux adultes morts après avoir ingéré une grande quantité de « mercuric chloride ». Les concentrations relevées dans le foie étaient de 33 et de 56 µg/g.
- La dernière étude [120] concernait une enfant de 2 ans, morte d'acrodynie et de neutropénie, et ce neuf semaines après avoir joué avec un objet contenant du mercure. La concentration relevée dans le foie était de 3,9 µg/g.

Discussion

Dans le Service, une expertise a permis de retrouver du mercure dans le foie d'un homme de 45 ans, à la concentration de 0,02 µg/g. Cette personne avait été retrouvée morte, assise dans sa voiture, elle-même immergée dans un étang. En comparaison aux valeurs de la littérature, cette concentration de 0,02 µg/g est très faible, et ne peut pas correspondre à l'apparition d'effets toxiques.

20. Mirtazapine

Généralités

La mirtazapine est le principe actif d'un médicament commercialisé en France par le laboratoire SCHERING-PLOUGH : le NORSET, qui est un antidépresseur antagoniste α_2 présynaptique d'action centrale, indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs. Ce médicament se présente sous forme de comprimés pelliculés, dosés à 15 mg, et de solution buvable, dosée à 15 mg/mL.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont une somnolence, une sédation, une sécheresse buccale, une prise de poids, un étourdissement et une fatigue.

Lors de surdosage en mirtazapine, les effets toxiques décrits sont une dépression du système nerveux central (avec désorientation et sédation prolongée), une tachycardie et une hypothermie [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation/production) :

La mirtazapine est une molécule stable. Cette stabilité a été prouvée par une étude [23] qui a comparé les pourcentages encore présents dans le sang après six mois de stockage, à différentes températures. A température ambiante et à -20°C , il reste environ 80 % de mirtazapine, alors qu'il n'en reste que 65 % à $+4^{\circ}\text{C}$.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Moore et al. [21] suggèrent l'existence d'une faible redistribution *post-mortem*. Deux autres études [121, 122] indiquent qu'il n'y a apparemment pas de redistribution *post-mortem* pour la mirtazapine.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

A la suite de deux décès (de femmes) par surdosage intentionnel en mirtazapine, il a été relevé des concentrations de 14 et 15 $\mu\text{g/g}$ de foie [121].

Discussion

Lors d'une expertise effectuée dans le Service, il a été retrouvé de la mirtazapine dans du foie, à la concentration de 0,93 µg/g. Cette analyse concernait une femme de 48 ans dont le cadavre avait été découvert immergé dans l'eau (un possible suicide avait alors été évoqué). En comparaison aux valeurs de la littérature, on peut penser qu'une telle concentration ne reflèterait qu'une prise thérapeutique dans les jours précédents le décès, l'imputabilité de la mirtazapine dans la survenue d'un décès ne pouvant probablement être affirmée qu'à partir de concentrations plus élevées (10 µg/g par exemple).

21. Monoxyde de carbone

Généralités

Le monoxyde de carbone (CO) est un gaz incolore et inodore, non irritant, de densité à peine inférieure à celle de l'air, qui se mélange donc très facilement à l'air. Il est produit essentiellement lors de la combustion incomplète de matières organiques riches en carbone : incendie ou combustion de matières carbonées, grandes éruptions volcaniques, pollution tabagique, émanations provenant des appareils de chauffage et de production d'eau chaude (lorsque les installations sont mal réglées et que les gaz de combustion n'ont pas une évacuation correcte vers l'extérieur) et gaz d'échappement des moteurs à explosion (dans ce dernier cas, le monoxyde de carbone est associé à d'autres gaz tels que des oxydes d'azote ou de l'anhydride carbonique). Il peut également exister une certaine quantité de CO endogène, produite en période *post-mortem* ou lors d'une intoxication par le dichlorométhane.

L'action toxique principale du CO est la conséquence de l'anoxie provoquée par la transformation de l'oxyhémoglobine (HbO_2 = hémoglobine transporteuse d'oxygène) en carboxyhémoglobine (HbCO = hémoglobine transporteuse de monoxyde de carbone) : l'affinité du CO pour l'hémoglobine étant nettement plus forte que celle de l'oxygène (plus de 200 fois supérieure), le monoxyde de carbone déplace l'oxygène de sa combinaison avec l'hémoglobine. Celle-ci devient alors incapable de remplir sa fonction respiratoire (c'est-à-dire transporter l'oxygène dans les tissus) aussi longtemps qu'elle sera liée au CO. Il en résulte donc un manque d'oxygénation des tissus ; ceci, d'autant que l'oxyhémoglobine restante est beaucoup plus difficilement dissociée en présence de CO et par conséquent que moins d'oxygène est libéré au niveau des tissus. Le CO peut aussi se fixer sur d'autres composés endogènes (myoglobine, cytochromes, catalases et peroxydases), gênant les phénomènes de

respiration cellulaire et perturbant le métabolisme d'autres produits. Enfin le monoxyde de carbone peut être à l'origine d'une relative incompetence cardiaque entraînant une perturbation des débits sanguins, en particulier au niveau cérébral.

Les concentrations sanguines de CO dépendent de la concentration en CO de l'air inspiré, du temps d'exposition et de la ventilation du sujet. Chez le sujet non-fumeur, ces concentrations sont généralement inférieures à 5 mL par litre de sang ; elles peuvent atteindre 15 mL par litre chez des gros fumeurs. Chez un adulte sain, les premiers signes toxiques (céphalées, nausées, vertiges, éblouissements) apparaissent pour des teneurs de l'ordre de 20 à 40 mL par litre de sang ; ces signes toxiques deviennent graves (faiblesse musculaire pouvant conduire à une impotence fonctionnelle ne permettant plus à l'intoxiqué de s'extraire de l'atmosphère polluée en CO, coma profond le plus souvent hypertonique avec parfois des manifestations convulsives...) pour des concentrations supérieures à 60 mL par litre de sang. L'évolution du coma peut se faire d'un seul tenant vers le décès par défaillance cardiorespiratoire ou à l'inverse, vers une reprise de conscience sans séquelle ou avec apparition retardée d'atteintes neuropsychiatriques. Cette reprise de conscience nécessite, bien entendu, sinon un traitement par oxygénothérapie, au moins l'arrêt de l'exposition au CO.

La teneur du sang en carboxyhémoglobine est fonction de sa teneur en CO et en hémoglobine. Normalement, chez l'Homme non-fumeur, la carboxyhémoglobine est inférieure à 3 % de l'hémoglobine totale. Ce taux peut atteindre 6 à 10 % de l'hémoglobine totale chez un fumeur. Au-delà de ce pourcentage et pour des valeurs croissantes de carboxyhémoglobine, il apparaît successivement les signes toxiques précédemment indiqués pour le CO, c'est-à-dire des céphalées, des troubles visuels, des nausées, des vomissements, une perte de conscience, enfin le coma et la mort (pour des valeurs de carboxyhémoglobine supérieures à 60 % de l'hémoglobine totale). En fait, lorsque l'exposition au monoxyde de carbone est massive, la victime tombe rapidement dans le coma, sans présenter la séquence des symptômes précités. Il est évident que la sensibilité au monoxyde de carbone est plus nette chez les sujets souffrant d'un déficit en oxygène (anémie, affections cardiaque et pulmonaire). Chez ces sujets, des troubles sérieux peuvent apparaître pour des teneurs de carboxyhémoglobine de l'ordre de 10 à 20 % de l'hémoglobine totale.

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Ne s'applique pas.

- Instabilité (dégradation/production) :

Il n'existe aucune donnée définitive concernant la stabilité des taux de monoxyde de carbone dans les organes entre le décès et les prélèvements ou entre les prélèvements et la réalisation des analyses :

- Dans les organes, le monoxyde de carbone se fixe à la myoglobine, aux catalases, aux peroxydases, aux cytochromes et à diverses autres hémoprotéines par des liaisons chimiques qui sont moins stables que celle qui le lie à l'hémoglobine dans le sang. Il est possible que les teneurs de ce gaz dans les organes diminuent entre le décès et le prélèvement au cours de la période *post-mortem*, et/ou entre la réalisation du prélèvement autopsique et de l'analyse.
- A l'inverse, au cours de ces mêmes périodes et dans certaines conditions, des phénomènes de putréfaction peuvent conduire à un enrichissement des organes en monoxyde de carbone [123].

Outre une exposition à une atmosphère enrichie en CO du vivant de la victime, ou une intoxication au dichlorométhane, il existe d'autres sources de monoxyde de carbone susceptibles d'enrichir des organes en ce gaz : le catabolisme de l'hémoglobine ou de la peroxydation des lipides, ou encore le métabolisme de l'hème d'origine bactérienne [124]. Actuellement, il n'existe pas de données permettant d'apprécier l'éventuelle influence de ces phénomènes sur les concentrations de monoxyde de carbone dans les organes, en particulier dans certaines conditions pathologiques et/ou en période *post-mortem*.

Il est possible que des organes puissent s'enrichir en CO en période *post-mortem*, dans un contexte d'incendie et dans le cas où le corps est soumis à une combustion très intense dans un espace confiné (dans un habitacle de véhicule, par exemple) : dans ces conditions, les différents organes peuvent se trouver enrichis après le décès en raison d'une très forte imprégnation par les gaz de combustion.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Non documenté.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

L'accumulation extravasculaire du monoxyde de carbone, en particulier dans la myoglobine du muscle squelettique ou d'autres tissus comme le tissu hépatique, n'est pas négligeable chez l'Homme. Cette concentration est en grande partie fonction de la concentration du CO dans le

sang et donc de l'exposition de l'organisme à ce toxique. Il existe très peu de données dans la littérature sur les concentrations usuelles ou toxiques de monoxyde de carbone dans les organes. Toutefois, une publication [123] rapporte des concentrations de CO observées dans différents organes (mais pas dans le foie) et dans différents contextes de décès :

<i>Décès hors incendie, sans intoxication par le CO (témoins) (n = 14)</i>			
Organe	Concentration en monoxyde de carbone ($\mu\text{L/g}$)		
	Moyenne	Valeur minimale	Valeur maximale
Coeur	0,69	0,18	1,83
Poumon	1,3	0,13	4,2
Rein	0,51	0,09	1,3
Sang	3,7	0,50	11,9
Muscle	0,34	0,13	0,82
Cerveau	0,07	0,02	0,25
<i>Décès dans un incendie, sans intoxication par le CO (n = 6)</i>			
Organe	Concentration en monoxyde de carbone ($\mu\text{L/g}$)		
	Moyenne	Valeur minimale	Valeur maximale
Coeur	1,2	0,49	2,21
Poumon	2,9	0,92	8,3
Rein	0,60	0,18	0,94
Sang	6,52	3,14	11,0
Muscle	0,54	0,05	1,14
Cerveau	0,16	0,07	0,40
<i>Décès à la suite d'une intoxication par le CO, dans un incendie (n = 7)</i>			
Organe	Concentration en monoxyde de carbone ($\mu\text{L/g}$)		
	Moyenne	Valeur minimale	Valeur maximale
Coeur	2,9	0,14	5,04
Poumon	24,6	3,3	41,2
Rein	16,1	6,8	35,1
Sang	83	41	150
Muscle	3,8	0,13	10,6
Cerveau	0,38	0,07	0,99
<i>Décès à la suite d'une intoxication par le CO, hors incendie (n = 7)</i>			
Organe	Concentration en monoxyde de carbone ($\mu\text{L/g}$)		
	Moyenne	Valeur minimale	Valeur maximale
Coeur	11,8	5,2	21,2
Poumon	60,3	2,2	133,5
Rein	21	9,7	30
Sang	118	35	192
Muscle	6,0	0,71	10,1
Cerveau	1,6	0,5	3,2

Discussion

Dans le Service, nous avons pu également observer des concentrations de CO dans différents tissus à l'occasion de précédentes expertises [125] dont le bilan est rapporté dans le tableau suivant :

<i>Décès hors incendie, sans intoxication par le CO (n = 7)</i>			
Organe	Concentration en monoxyde de carbone ($\mu\text{L/g}$)		
	Moyenne	Valeur minimale	Valeur maximale
Poumon	4,8	2,5	9,3
Muscle	2,0	b	b
Foie	7,1	0,9	13,3
<i>Décès dans un incendie, sans intoxication par le CO (n = 5)</i>			
Organe	Concentration en monoxyde de carbone ($\mu\text{L/g}$)		
	Moyenne	Valeur minimale	Valeur maximale
Poumon	5,3	< 0,1	13,6
Muscle	1,3	1,3	1,4
Foie	7,23	3,77	10,7
<i>Décès à la suite d'une intoxication par le CO, dans un incendie (n = 9)</i>			
Organe	Concentration en monoxyde de carbone ($\mu\text{L/g}$)		
	Moyenne	Valeur minimale	Valeur maximale
Poumon	39,2	24,4	61
Muscle	17,6	10,8	24
Foie	33	6,5	114
Sang	31	b	b
<i>Décès à la suite d'une intoxication par le CO, hors incendie (n = 4)</i>			
Organe	Concentration en monoxyde de carbone ($\mu\text{L/g}$)		
	Moyenne	Valeur minimale	Valeur maximale
Poumon	60,5	49	72
Muscle	3,7	2	6,5
Foie	42	b	b

a : pas de donnée de concentration tissulaire disponible ; b : une seule valeur de concentration tissulaire disponible

Dans le cadre de notre travail, nous avons collecté onze données de concentrations hépatiques de monoxyde de carbone :

- Parmi elles, certaines ne posent pas de problème :
 - Absence d'intoxication par le CO probable :
 - Cas n°5 : Concentration de 0,9 $\mu\text{L/g}$, pour une personne souffrant d'une maladie congénitale dont l'évolution et les conséquences peuvent expliquer le décès par infarctus. Notons que le cadavre avait été retrouvé en état de putréfaction avancé.
 - Cas n°1 : Concentration de 3,77 $\mu\text{L/g}$, pour un sujet décédé d'un homicide involontaire. Là aussi, la dépouille avait été retrouvée en état de décomposition avancé.

- Cas n°8 : Concentration de 13,3 µL/g, pour une personne décédée d'une chute avec choc et hémorragie irréversible.
- Intoxication par le CO probable :
 - Cas n°11 : Concentration de 25 µL/g, pour un cadavre retrouvé carbonisé pour lequel le médecin légiste avait conclu à un décès par asphyxie au CO avec déshydratation et hyperthermie.
 - Cas n°2 : Concentration de 26,8 µL/g, pour un cadavre retrouvé carbonisé.
 - Cas n°4 : Concentration de 114 µL/g.
 - Cas n°3 : Concentration de 41,8 µL/g, pour une femme retrouvée carbonisée, calfeutrée dans une cabane avec un barbecue.
- Toutefois, dans quatre cas, il est bien difficile de trancher :
 - Cas n°6 : Concentration de 11 µL/g, pour un cadavre retrouvé carbonisé et pour lequel le médecin légiste avait conclu à un « probable homicide déguisé ».
 - Cas n°9 : Concentration de 1077 µL/g, dans le cas d'un enfant de 2 ans. Dans la nuit (veille de la mort), il a été observé d'importants vomissements et des douleurs abdominales. Le matin de sa mort, cet enfant était peu conscient, voire inconscient. Le légiste évoque comme cause de la mort une occlusion intestinale. Notons également la présence de CO dans les poumons (1203 µL/g), les reins (385 µL/g) et le cerveau (170 µL/g).
 - Cas n°10 : Concentration de 10,7 µL/g, pour un cadavre retrouvé carbonisé.
 - Cas n°7 : Concentration de 6,5 µL/g, pour un cadavre retrouvé carbonisé dans sa voiture.

Au total, même si l'exploitation des résultats de dosage de monoxyde de carbone dans de tels milieux biologiques est particulièrement délicate, il semble légitime d'évoquer l'hypothèse d'une exposition de la victime, de son vivant et à proximité immédiate de son décès, à une atmosphère enrichie en CO (comme cela peut être le cas lors d'un incendie ou d'une combustion de matières carbonées), dès lors que la teneur en monoxyde de carbone dans le foie dépasse 10 µL/g.

Il est néanmoins impossible de se prononcer formellement en raison des nombreuses limitations précédemment évoquées.

22. Morphine et méthylmorphine

Généralités (communes aux deux molécules)

La méthylmorphine, ou codéine, est un dérivé opiacé utilisé comme principe actif de médicaments antitussifs et/ou antalgiques. En France, plus de quarante spécialités contiennent de la codéine, seule ou associée à d'autres principes actifs : ALGISEDAL, CODOLIPRANE, EUPHON, NEO-CODION, DAFALGAN CODEINE...

La morphine, dérivé opiacé également, se retrouve aussi dans la composition de médicaments antalgiques commercialisés en France : SKENAN, ACTISKENAN, SEVREDOL...

La présence de morphine et/ou de codéine dans les différents tissus peut avoir plusieurs explications : une prise d'héroïne et/ou une prise de morphine et/ou une prise de codéine.

En effet, l'héroïne, très souvent accompagnée de codéine (impureté de préparation), est très rapidement métabolisée dans le sang en monoacétyl-6-morphine, elle-même très rapidement hydrolysée en morphine. De plus, la codéine se transforme en partie dans l'organisme humain en morphine.

En ce qui concerne les effets cliniques, il faut savoir que ces molécules produisent leurs effets pharmacologiques principaux au niveau de trois systèmes de l'organisme : système nerveux central, système gastro-intestinal et système cardio-vasculaire.

Il faut également retenir que dans le cas d'une utilisation ponctuelle d'héroïne et/ou de morphine, on peut observer une action analgésique avec sédation et somnolence, une action dépressive des centres respiratoires, des troubles de l'état de conscience, une action psychodysléptique avec euphorie ou dysphorie, une hypotension, une bradycardie et même des bouffées délirantes et hallucinatoires. Dans le cas d'une utilisation chronique d'héroïne et/ou de morphine, on peut observer en plus des troubles précités, des troubles continus du psychisme.

- *Pour la méthylmorphine :*

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Proche de 1.

- Instabilité (dégradation/production) :

La codéine est stable dans l'urine si elle est conservée à -20°C, et ce pendant un an [74].

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

La codéine subit des phénomènes de redistribution *post-mortem*, documentés dans plusieurs études [122, 126, 127, 128].

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

A la suite de onze décès imputables à des surdosages en codéine [129], il a été décelé des concentrations de cet opiacé, comprises entre 0,6 et 45 µg/g dans le foie, pour une moyenne de 6,8 µg/g.

Discussion

Lors d'une expertise effectuée dans le Service, il a été décelé de la codéine dans du foie, à la concentration de 0,58 µg/g. Cette analyse concernait une femme de 58 ans pour laquelle un contexte de mort toxique a été évoqué (car des conditionnements d'EFFERALGAN CODEINE, de LEXOMIL et de THERALENE ont été retrouvés à proximité du corps). Il faut également préciser que cette personne avait été retrouvée noyée, et qu'on ne sait pas si cette noyade était secondaire ou concomitante à l'éventuelle intoxication médicamenteuse.

Les valeurs observées dans la littérature étant très variables, il paraît compliqué de pouvoir conclure formellement sur le rôle de la codéine dans la survenue du décès en se basant sur sa concentration dans le foie.

- *Pour la morphine :*

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Proche de 1.

- Instabilité (dégradation/production) :

La morphine est stable dans le sérum après trois mois de conservation à température ambiante, et après six mois de conservation à + 4 et à -20°C [75].

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

La morphine fait également l'objet d'une redistribution *post-mortem* [122, 126, 128, 130, 131, 132]

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

A la suite du décès, causé par de multiples traumatismes, d'une personne qui avait reçu plusieurs administrations de doses thérapeutiques de morphine au cours de sa prise en charge médicale, il a été relevé une concentration de morphine de 0,11 µg/g de foie [133].

Lors de dix cas de surdosages fatals en morphine, il a été relevé une concentration moyenne dans le foie de 3 µg/g, avec des valeurs comprises entre 0,4 et 18 µg/g [134].

Il a également été rapporté le cas de deux hommes [135], décédés d'un surdosage en morphine, chez lesquels on a retrouvé une concentration de morphine dans le foie de 2,9 et de 7 µg/g.

Discussion

Lors d'une expertise effectuée dans le Service, il a été relevé la présence de morphine dans le foie d'une femme, à une concentration de 0,09 µg/g. Cette personne était décédée d'une chute.

Au vu des différentes valeurs observées dans la littérature, on peut penser que des valeurs telles que celle-ci, inférieures au µg/g dans le foie, seraient plutôt le reflet de prises (ou d'administration) de doses thérapeutiques. Si la concentration est plus élevée, il pourra être évoqué l'hypothèse d'un surdosage potentiellement mortel.

23.Paracétamol

Généralités

Le paracétamol est un principe actif analgésique et antipyrétique, commercialisé en France dans de nombreuses spécialités, soit seul (DAFALGAN, DOLIPRANE, EFFERALGAN, GELUPRANE ...), soit associé à d'autres principes actifs (à la codéine dans le DAFALGAN CODEINE, à la poudre d'opium et à la caféine dans la LAMALINE, à la vitamine C et au maléate de phéniramine dans le FERVEX, à la codéine et à la caféine dans la PRONTALGINE ...).

La posologie maximale chez l'adulte est de 1 g par prise, à raison de quatre prises par jour, toutes les 4 heures.

Ce médicament est rapidement et complètement absorbé après administration orale : les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues 30 à 60 minutes après l'ingestion. Le paracétamol se distribue dans tous les tissus, et sa liaison aux protéines plasmatiques est faible. Le métabolisme de cette molécule est essentiellement hépatique, et son élimination se fait à 90% (sous forme conjuguée) par le rein. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 2 heures, ce qui signifie qu'il est possible de déceler ce médicament dans le sang au cours des 10 à 14 heures qui suivent son ingestion.

Lors de surdosage et en l'absence de traitement de l'intoxication, les effets toxiques se manifestent généralement dans les 24 premières heures par des nausées, des vomissements, une anorexie et des douleurs abdominales. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la LDH et de la bilirubine, accompagnés d'une diminution du taux de prothrombine. Le traitement de ce surdosage en paracétamol consiste en l'administration de N-acétylcystéine par voie IV ou orale, si possible avant la dixième heure qui suit l'intoxication [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Proche de 1.

- Instabilité (dégradation/production) :

Stable.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Le paracétamol, malgré son faible volume de distribution, subit une forte redistribution *post-mortem* [20].

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Trois études [136, 137, 138] ont rapporté des concentrations de paracétamol dans le foie de personnes décédées d'un surdosage. Pour les six sujets étudiés, on obtient une moyenne de 264 µg/g, avec des valeurs comprises entre 90 et 385 µg/g.

Discussion

Lors de deux précédentes expertises effectuées dans le Service, on a relevé :

- Une concentration de paracétamol dans le foie de 18 µg/g, chez une personne retrouvée noyée. Cette valeur est en faveur d'une ou plusieurs prise(s) de cette substance au cours des heures qui ont précédé son décès. De plus, des emballages vides d'EFFERALGAN CODEINE avaient été retrouvés sur la berge.
- La seconde expertise concernait une femme de 52 ans, décédée d'une noyade (accidentelle ou suicidaire) et dont le corps avait effectué un long séjour dans l'eau, et était donc dans un état de putréfaction avancé. Cette personne était dépressive, et un comportement suicidaire avec polyintoxication médicamenteuse avant la noyade peut être mis en avant. La concentration retrouvée dans le foie était de 38,4 µg/g.

Cependant, ces valeurs sont bien inférieures à la valeur moyenne observée dans la littérature pour des surdosages létaux en paracétamol. Par conséquent, il paraît difficile d'affirmer ici qu'il s'agit de cas d'intoxications mortelles.

24. Paroxétine

Généralités

La paroxétine est un antidépresseur qui est commercialisé en France par les Laboratoires GLAXOSMITHKLINE, sous le nom de DEROXAT. Il se présente sous la forme de comprimés pelliculés sécables, dosés à 20 mg, ou de suspension buvable, dosée à 2 mg/mL.

Cet inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, des troubles obsessionnels compulsifs et des états de stress post-traumatique.

A doses thérapeutiques, les effets indésirables les plus fréquents sont surtout notés durant les deux premières semaines de traitement. Il s'agit : de troubles digestifs (nausées, vomissements, constipation, diarrhée), de troubles neuropsychiques (sommolence, asthénie, insomnie, hallucinations), de confusion mentale et de convulsions. De nombreux autres effets indésirables ont été rapportés, pouvant être liés au médicament ou à la maladie psychiatrique.

Lors d'un surdosage, les effets toxiques se traduisent par une somnolence, des nausées, des vomissements, une diarrhée, une dilatation pupillaire, une agitation, une rigidité musculaire, une hypertension, une tachycardie voire un coma [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation/production) :

C'est une molécule plutôt stable. Une étude [23] a montré le pourcentage de paroxétine restant dans le sang après six mois de stockage, à différentes températures : à 25°C et à -20°C, il en reste 75%.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Deux études [139, 140] ont montré que la paroxétine subissait une redistribution *post-mortem*.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Deux études [139, 141] ont mis en évidence la présence de paroxétine dans le foie de quatre patients décédés d'un surdosage en paroxétine. La concentration moyenne observée était de 64 µg/g, avec des valeurs comprises entre 15 et 113 µg/g.

Une autre publication [140] a également révélé de la paroxétine dans le foie d'une femme de 45 ans, à la concentration de 56 µg/g. Cette femme s'était suicidée par polyintoxication médicamenteuse (paroxétine, métamphétamine, lorazepam, olanzapine).

Discussion

Deux expertises effectuées dans le Service ont révélé la présence de paroxétine dans le foie de deux patients :

- La première concernait un homme de 44 ans, retrouvé carbonisé, chez qui l'on a observé une concentration de 0,38 µg/g.
- La seconde concernait une femme de 48 ans, dont le corps avait été retrouvé immergé. La concentration alors obtenue était de 14,9 µg/g. Cette femme était traitée par DEROXAT et STILNOX.

Ces valeurs obtenues dans le Service sont inférieures à celles de la littérature pour des cas d'intoxications par surdosage, et on peut donc conclure qu'elles ne peuvent caractériser une intoxication, mais plutôt une prise thérapeutique avant le décès. Toutefois, l'hypothèse reste ouverte pour le second cas. Par conséquent, et au vu de la variabilité des valeurs, il paraît difficile de conclure quant au rôle de la paroxétine dans la survenue d'un décès en se basant sur sa concentration dans le foie.

25. Phénobarbital

Généralités

Le phénobarbital est un médicament appartenant à la famille chimique des barbituriques. C'est le principe actif du GARDENAL, qui est un antiépileptique commercialisé en France par le laboratoire SANOFI-AVENTIS.

Ce médicament se présente sous forme de comprimés, dosés à 10, 50 ou 100 mg, ou de solution injectable, dosée à 40 mg par ampoules de 2 mL ou à 200 mg par ampoule de 4 mL. Il est indiqué dans le traitement de l'épilepsie (généralisée, partielle ou dans l'état de mal).

Les principaux effets indésirables du GARDENAL sont une somnolence, des troubles de la coordination et de l'équilibre, des réactions d'hypersensibilité (avec fièvre, éruption cutanée et éosinophilie), des troubles de l'humeur et un possible syndrome de dépendance.

En cas de surdosage massif, les symptômes rassemblent nausées, vomissements et céphalées. On observera aussi une confusion mentale voire un coma, qui pourra être accompagné d'un syndrome neurovégétatif caractéristique, avec bradypnée irrégulière, encombrement trachéobronchique et hypotension artérielle [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation/production) :

Le phénobarbital est stable dans le sang après six mois de stockage, que ce soit à 25°C, à 4°C ou à -20°C [74, 75].

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Selon Hilberg et al. [15], le phénobarbital subit une redistribution *post-mortem*.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Dans un cas de surdosage létal en phénobarbital [142], il a été relevé une concentration hépatique de 138 µg/g.

Une autre étude [143] rapporte que dans plusieurs cas d'intoxications fatales en phénobarbital (au moins 6 g par voie orale), les concentrations observées dans le foie allaient de 89 à 266 µg/g.

Discussion

Une précédente expertise effectuée par le Service a relevé du phénobarbital dans du foie, à la concentration de 100 µg/g. Cette analyse concernait un homme de 43 ans, qui s'était suicidé par ingestion de toxiques. Cette valeur est de l'ordre de celles observées dans les cas de surdosages fatals retrouvés dans la littérature.

Cependant, nous n'avons pas de données de concentrations dans le foie concernant des cas où le phénobarbital ne serait pas responsable du décès.

Par conséquent, il n'est pas possible de conclure quant à un éventuel rôle de cette molécule dans la survenue du décès en se basant sur sa concentration dans le foie.

26.Plomb

Généralités

Le plomb est un constituant de l'environnement qu'il est logique de détecter dans l'organisme à faible concentration. Il peut provenir, entre autres :

- Des industries productrices ou utilisatrices du plomb.
- Des peintures anciennes (produites avant 1948) ou les cêruses.
- De l'eau (dissolution du plomb dans les veilles canalisations en particulier en zone où l'eau est peu ou non calcaire).
- De l'air (pollution par les vapeurs d'essence de véhicule à moteur, ...).
- Des sols.
- Des aliments contaminés par l'air, l'eau ou encore les sols contenant du plomb.

Le plomb, toxique cumulatif responsable d'une intoxication à long terme appelée « saturnisme », constitue l'élément non essentiel le plus abondant de l'organisme humain.

La voie respiratoire est la principale voie d'absorption en milieu professionnel, alors que l'absorption digestive par ingestion ou déglutition de particules inhalées est la principale voie de contamination environnementale. Chez l'adulte, 10% du plomb ingéré est absorbé.

Le plomb est véhiculé à 90% par le globule rouge, où il se trouve sous forme liée non diffusible. Dans une première phase de distribution, le toxique s'accumule dans le foie et le

rein puis dans une deuxième phase, la partie non excrétée se concentre dans les os. La fixation se fait dans les travées osseuses sous forme de triphosphate insoluble. Le plomb est alors mobilisable expliquant ainsi une libération importante du métal au cours d'une déminéralisation. 80% du plomb absorbé est éliminé par les urines, le reste s'éliminant par les fèces, voire les phanères (cheveux, poils, ongles).

L'action toxique du plomb s'explique par :

- Une inhibition de diverses enzymes, notamment au niveau de la biosynthèse de l'hème (ALA-synthétase, ALA-déshydrase et hème synthétase).
- Une fixation sur les groupements S-H.
- Un déplacement d'autres métaux.

Le plomb diminue également la durée de vie des hématies, modifie le métabolisme du fer (par diminution de la capacité de fixation) et provoque des troubles de maturation des réticulocytes responsables de la présence d'hématies à granulations basophiles.

Lors d'une intoxication chronique, les effets sont variés :

- Des manifestations digestives se traduisant par les "coliques de plomb", crises douloureuses paroxystiques, de type pseudo-chirurgical, sans contracture ni hypotension, associées parfois à une constipation.
- Des atteintes neurologiques : encéphalopathie saturnine et neuropathie périphérique.
- Des effets rénaux (syndrome du tube proximal, néphrite tubulo-interstitielle chronique, insuffisance rénale chronique) tardifs et rares.
- Une altération de l'état général, avec asthénie et anorexie fréquente.
- Des effets hématologiques se traduisant par une anémie normo ou microcytaire, hypochrome et régénérative.

Le diagnostic biologique repose sur la plombémie, qui est un bon indicateur du plomb biologiquement actif, reflétant l'exposition du mois précédent.

La toxicité aiguë est exceptionnelle : elle survient notamment lors d'ingestion accidentelle ou de suicide, et peut se traduire par les symptômes suivants : œsophagite, gastrite, vomissements puis encéphalopathie convulsive et coma, conduisant à la mort en deux à trois jours, avec anémie hémolytique, atteinte rénale et atteinte hépatique.

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation/production) :

Le plomb est stable dans le sang pendant une semaine à température ambiante, à condition que l'échantillon de sang soit collecté dans un tube qui ne contient aucune trace d'un quelconque métal [75].

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Une étude [144] semble mettre en évidence la possibilité d'une redistribution *post-mortem* du plomb.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Dans la littérature, deux études rapportent des concentrations de plomb dans le foie :

- La première [145] concerne un enfant, décédé d'une intoxication au plomb, chez qui on a retrouvé cet élément à raison de 40 µg/g de foie.
- La seconde [146] rapportait un cas d'intoxication au plomb via du jus de pomme. La concentration observée dans le foie était de 13 µg/g.

Discussion

Dans le Service, une expertise a permis de retrouver du plomb dans le foie d'un homme de 45 ans, à la concentration de 1,94 µg/g. Cette personne avait été retrouvée morte, assise dans sa voiture, elle-même immergée dans un étang. En comparaison aux valeurs de la littérature, cette concentration de 1,94 µg/g est très faible, et ne peut pas correspondre à l'apparition d'effets toxiques. On pourrait en outre envisager le fait d'une contamination *post-mortem*, liée à l'immersion du corps dans l'eau de l'étang (effectivement, il est fréquent que les eaux des étangs du Limousin soient enrichies en « plomb de chasse »).

On ne peut donc pas conclure quant à un possible rôle joué par le plomb dans la survenue du décès en se basant sur sa seule concentration hépatique.

27. Tiapride

Généralités

Le tiapride est le principe actif du TIAPRIDAL, médicament antipsychotique commercialisé en France par le laboratoire SANOFI-AVENTIS. Ce médicament se présente sous forme de comprimés (dosés à 100 mg), de solution buvable (dosée à 5 mg par goutte) et de solution injectable IM ou IV (dosée à 100 mg par ampoule de 2 mL).

Le TIAPRIDAL est indiqué dans le traitement de différentes pathologies : les états d'agitation et d'agressivité (notamment au cours de l'éthylisme chronique), les algies intenses et rebelles, les Chorées, les maladies des tics, le syndrome de Gilles de la Tourette et les troubles graves du comportement.

Ce médicament, y compris à doses thérapeutiques, peut entraîner de nombreux effets indésirables comme des symptômes extrapyramidaux (tremblements, hypertonie, dyskinésies), une somnolence, une insomnie, des céphalées, des vertiges, une hypotension orthostatique, ou bien encore, un allongement de l'intervalle QT.

Lors d'un surdosage, les symptômes observés résultent d'une augmentation des effets pharmacologiques, se traduisant sur le plan clinique par une somnolence, une agitation, une hypotension et des symptômes extrapyramidaux [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation/production) :

Une étude [23] indique que le tiapride est une molécule relativement stable. Dans le sang, après six mois de stockage, il en reste environ 85 % à température ambiante, alors qu'à +4°C et à -20°C, il en reste 75 %.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Non documenté.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Non documenté.

Discussion

Lors d'un dossier d'expertise, nous avons retrouvé du tiapride dans du foie, à la concentration de 16,6 µg/g. Cette expertise concernait une femme de 52 ans, décédée d'une noyade (accidentelle ou suicidaire) et dont le corps avait effectué un long séjour dans l'eau, et était donc dans un état de putréfaction avancé. Cette personne était dépressive, et un comportement suicidaire avec polyintoxication médicamenteuse avant la noyade est soupçonné.

N'ayant aucune valeur à comparer à cette expertise, il ne nous est pas possible de conclure sur le rôle joué par le tiapride dans la survenue d'un décès en se basant sur sa concentration dans le foie.

28. Venlafaxine

Généralités

La venlafaxine est le principe actif de l'EFFEXOR, médicament antidépresseur commercialisé en France par le laboratoire PFIZER. Ce médicament, qui se présente sous la forme de gélules à libération prolongée (dosées à 37,5 ou à 75 mg), est indiqué pour traiter les épisodes dépressifs majeurs, l'anxiété généralisée, ainsi que les crises de panique.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hypersudation. On peut aussi observer un état de nervosité, une insomnie, une asthénie ou encore des effets liés à la nature même de la maladie psychiatrique (risque suicidaire par levée de l'inhibition psychomotrice, angoisses).

En cas de surdosage, les symptômes rassemblent des vomissements, une tachycardie, une modification du niveau de conscience (pouvant aller de la somnolence au coma), une mydriase et des convulsions [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation/production) :

Le pourcentage de venlafaxine restant dans le sang après six mois de stockage est de 75 % à température ambiante, de 65 % à +4°C et de 70 % à -20°C [23]. Cette molécule est donc relativement stable.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Une étude [147] concernant deux cas d'overdoses par venlafaxine a permis de mettre en évidence l'existence d'un phénomène de redistribution *post-mortem* de cette substance. D'autres études [148, 149, 150] ont confirmé ce phénomène.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Il a été relevé dans la littérature dix cas de décès par intoxication massive [147, 148, 149, 151, 152]. Les concentrations observées dans le foie allaient de 21 à 430 µg/g, pour une moyenne de 118 µg/g.

Discussion

Une expertise effectuée dans le Service a montré la présence de venlafaxine dans le foie d'un homme de 37 ans, qui aurait déclaré vouloir se suicider, à la concentration de 14,3 µg/g.

Cette concentration est plutôt faible par rapport à celles relevées dans la littérature à la suite de décès liés à cet antidépresseur : il n'est pas possible d'affirmer la prise d'une dose toxique. Toutefois, les concentrations hépatiques en venlafaxine observées (dans la littérature) étant assez variables, il nous est impossible de dire à partir de quelle valeur une intoxication par la venlafaxine peut être évoquée comme cause du décès.

29. Zolpidem

Généralités

Le zolpidem est le principe actif d'un médicament commercialisé en France par le laboratoire SANOFI-AVENTIS sous le nom de STILNOX. C'est un hypnotique, indiqué dans le traitement des insomnies occasionnelles et transitoires, qui se présente sous forme de comprimés pelliculés sécables dosés à 10 mg.

Cette molécule est une imidazopyridine, apparentée aux benzodiazépines, et elle présente donc les propriétés caractéristiques de cette classe : sédative, hypnotique, anticonvulsivante, myorelaxante, amnésiante et anxiolytique.

Les principaux effets indésirables observés lors d'un traitement par zolpidem sont une amnésie antérograde, un somnambulisme, des hallucinations, une asthénie et des sensations ébrieuses.

En cas de surdosage bénin, des signes de confusion mentale sont observés, alors qu'une dépression du système nerveux central survient en cas d'intoxication massive : cette dépression centrale peut se manifester cliniquement de la somnolence au coma, en fonction de la quantité ingérée. Lors d'un surdosage par zolpidem, le pronostic vital n'est, généralement, engagé qu'en cas d'association à d'autres psychotropes [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Il est d'environ 1,39.

- Instabilité (dégradation/production) :

Le pourcentage de zolpidem restant dans le sang total après deux mois de stockage est de 95 % à + 4°C et à -20°C, et de 80 % à + 25°C. Après six mois, il en reste 80 % à + 25 et à -20°C, et 75 % à + 4°C [24]. Le zolpidem est donc une substance relativement stable.

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

Le zolpidem ne subit pas, *a priori*, de redistribution *post-mortem* [122, 153]. Gock et al. [154], qui rapportent deux cas de surdosages mortels par zolpidem, confirment qu'il n'est pas possible de conclure quant à une éventuelle redistribution *post-mortem* de cette molécule.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Dans cette même étude [154], les concentrations en zolpidem relevées dans le foie des deux victimes étaient de 22,6 et de 12 µg/g.

Discussion

Trois précédentes expertises effectuées par le Service ont montré la présence de zolpidem dans du foie :

- La première concernait un homme, dont les circonstances de la mort ne sont pas connues. La concentration dans le foie était de 0,16 µg/g.
- La deuxième analyse rapportait une concentration dans le foie de 0,23 µg/g, pour un homme de 44 ans, chez qui une suspicion de noyade a été évoquée.
- La dernière expertise concernait une femme de 52 ans, décédée d'une noyade (accidentelle ou suicidaire) et dont le corps avait effectué un long séjour dans l'eau, et était donc dans un état de putréfaction avancé. Cette personne était dépressive, et un comportement suicidaire avec polyintoxication médicamenteuse avant la noyade peut être mis en avant. La concentration retrouvée dans le foie était de 13,14 µg/g.

En comparaison aux données bibliographiques, on peut envisager l'imputabilité du zolpidem dans le troisième cas. Pour les deux autres, les valeurs relevées dans le foie sont très inférieures, et ne peuvent correspondre à une intoxication ayant pu entraîner la mort (une prise thérapeutique dans les jours précédents le décès serait l'explication de la présence de zolpidem).

30. Zopiclone

Généralités

La zopiclone est le principe actif d'un hypnotique : l'IMOVANE. Ce médicament, commercialisé en France par le laboratoire SANOFI-AVENTIS, se présente sous forme de comprimés pelliculés dosés à 3,75 et à 7,5 mg. Il est indiqué dans le traitement des insomnies occasionnelles et transitoires.

Cette molécule est une cyclopyrrolone, apparentée aux benzodiazépines, et elle présente donc les propriétés caractéristiques de cette classe : sédatrice, hypnotique, anticonvulsivante, myorelaxante, amnésiante et anxiolytique.

L'effet indésirable le plus souvent observé avec la zopiclone est une amertume buccale, mais il peut également survenir une amnésie antérograde, un somnambulisme, des hallucinations, une asthénie et des sensations ébrieuses.

En cas de surdosage bénin, des signes de confusion mentale seront observés. Une dépression du système nerveux central caractérisera une intoxication massive. Lors d'un surdosage par zopiclone, le pronostic vital ne sera engagé qu'en cas d'association à d'autres psychotropes [26].

Problèmes d'interprétation en *post-mortem*

- Ratio sérum/sang total :

Non documenté.

- Instabilité (dégradation/production) :

La zopiclone est plutôt instable : après deux mois de stockage, il n'en reste que 75 % à -20°C, et 55 % à + 4°C. Après six mois de stockage, le pourcentage reste stable à -20°C, mais il baisse à 10 % à 4°C. A température ambiante, la totalité est dégradée, que ce soit après deux ou six mois [24].

- Phénomènes de redistribution *post-mortem* :

D'après Pounder et Davies [155], la zopiclone ne subit pas de redistribution *post-mortem*.

- Données bibliographiques de concentrations dans le foie :

Neuf cas de surdosages mortels ont mis en évidence de la zopiclone dans du foie [155, 156, 157, 158, 159], avec des concentrations de 0,8 à 8,7 µg/g, pour une moyenne de 4,7 µg/g.

Discussion

Une expertise du Service a montré la présence de zopiclone dans le foie d'un homme de 44 ans, retrouvé carbonisé, à une concentration de 0,62 µg/g. Cette valeur est proche d'une concentration observée dans la littérature pour un cas de surdosage fatal, ce qui pourrait permettre d'évoquer une intoxication par zopiclone dans les causes du décès.

Cependant, les données bibliographiques étant très variables, il est impossible de conclure sur l'éventuelle imputabilité de la zopiclone dans un décès en se basant sur sa concentration hépatique.

TABLEAU RECAPITULATIF ET DISCUSSION

Molécule	Ratio Sérum/Sang total	Stabilité	Redistribution <i>post-mortem</i>	Valeurs bibliographiques pour dose non létale (en µg/g)	Valeurs bibliographiques pour dose létale (en µg/g)	Valeurs observées dans le Service (en µg/g)	Proposition de valeur seuil (en µg/g)
Δ ⁹ THC	ND	Dégradation <i>in vitro</i>	+	ND	ND	0,005 et 0,032	NON
Alimémazine	ND	Dégradation <i>in vitro</i>	ND	ND	18,7	0,37 et 7	NON
Alprazolam	ND	Stable	+	ND	5,8 (2,4-9,2)	0,0075 et 0,714	NON
Amitriptyline	ND	Stable	+	ND	130 (1,3-317)	0,013	NON
Bromazepam	ND	Instable	ND	0,202	ND	0,029 et 1,494	NON
Caféine	≈ 1	Stable	ND	ND	241 (58-670)	4,65	50
Cétirizine	ND	ND	ND	ND	ND	0,252 et 0,473	100
CO	X	Non établie	ND	ND	ND	0,9-1077 µL/g	10 µL/g
Cyamémazine	ND	Stable	ND	ND	6,4	129	NON
Digoxine	0,93	Stable	+	0,072 (0,029-0,186)	0,081	0,0097	NON
Doxépine	ND	Stable	+	ND	131 (64-320)	2,9	50
Ethanol	1,15-1,2	Production PM	+	ND	4500 (2500-11600)	770 (100-2100)	2000
Fluoxétine	ND	Stable	+	ND	70 (29-128)	0,74 et 31	20
GHB	ND	Production PM	Faible	43	ND	35,8 (0,3-125)	NON
Hydroxyzine	ND	ND	ND	ND	414	0,213 et 0,788	100
Isopropanol	ND	Production PM	ND	ND	52,6	aucune valeur	NON
Laudanosine	ND	ND	+	ND	500	260	NON
Lorazepam	ND	Instable	ND	ND	ND	4,14	NON
Méprobamate	≈ 1	Stable	ND	ND	58-412	25	50
Mercurie	ND	ND	ND	ND	1,4-78	0,02	1
Méthylmorphine	≈ 1	Stable	+	ND	6,8 (0,6-45)	0,58	NON
Mirtazapine	ND	Stable	-	ND	14-15	0,93	10
Morphine	≈ 1	Stable	+	0,11	0,4-18	0,09	1
Nordazepam	1,6	Stable	Non établie	4	ND	4,22 (1,45-9,7)	10
Nortriptyline	ND	Stable	+	ND	25 (7,5-64)	0,0725	NON
Paracétamol	≈ 1	Stable	+	ND	264 (90-385)	18 et 38,4	NON
Paroxétine	ND	Stable	+	ND	64 (15-113)	0,38 et 14,9	NON
Phénobarbital	ND	Stable	+	ND	89-266	100	NON
Plomb	ND	Stable	+	ND	13 et 40	1,94	NON
Tiaprïde	ND	Stable	ND	ND	ND	16,6	NON
Venlafaxine	ND	Stable	+	ND	118 (21-430)	14,3	NON
Zolpidem	1,39	Stable	-	ND	12 et 22,6	4,51 (0,16-13,14)	NON
Zopiclone	ND	Instable	-	ND	4,7 (0,8-8,7)	0,62	NON

ND : Non documenté
PM : *Post-mortem*
X : Ne s'applique pas

Lors de notre étude, qui concernait le foie, nous avons pu observer les différents paramètres qui rendent difficile l'interprétation des concentrations *post-mortem* dans les organes.

Tout d'abord, les phénomènes de redistribution *post-mortem* jouent un rôle très important : le relargage des xénobiotiques depuis les organes « réservoirs », les phénomènes cadavériques (lyse cellulaire, putréfaction, coagulation et hypostase sanguine) et les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques (Vd, liposolubilité) de ces substances font que ces processus demeurent complexes.

D'autres facteurs vont intervenir pour compliquer cette interprétation, comme la stabilité des molécules en *post-mortem*, ainsi que leur distribution, aussi bien au niveau des organes (Vd) qu'au niveau érythrocytaire (ratio sérum/sang total).

Aussi, dans certains cas particuliers, il est également nécessaire de tenir compte d'autres éléments :

- En cas de noyade par exemple, on pense qu'il est vraisemblable que des phénomènes de diffusion et/ou de mouvements de liquides dans les organes se soient produits entre le décès et la découverte du cadavre.
- S'il y a déshydratation des organes en période *post-mortem*, il peut y avoir une concentration augmentée par rapport à la concentration *péri-mortem*.

L'échantillonnage est également un paramètre qui a son importance. En effet, l'interprétation d'une analyse, quelle qu'en soit la nature, dans un tissu solide prélevé en période *post-mortem*, est toujours difficile car elle peut dépendre de la localisation dans l'organe du prélèvement réalisé par le légiste, et de l'homogénéité de l'échantillonnage destiné à l'analyse. Ainsi, même si des précautions sont prises à cet égard, plusieurs échantillons prélevés sur le même organe peuvent présenter des concentrations un peu différentes.

Un dernier élément, très important, rend aussi ce travail délicat : c'est le manque de données bibliographiques de concentrations *post-mortem* dans les organes, qui limite les comparaisons de cas, pouvant aider à l'interprétation. Cette insuffisance s'explique par le fait que, lors d'une expertise toxicologique, les analyses se font préférentiellement dans le sang et les urines. Les tissus solides comme le foie (souvent utilisé car c'est un organe central qui demeure présent en cas de combustion du corps ou de putréfaction avancée), ne sont en effet utilisés que lorsqu'il n'y a plus de sang ni d'urines.

CONCLUSION

Au cours de notre travail, quarante expertises du Service de Pharmacologie et de Toxicologie du CHU de Limoges ont été retenues. Elles ont permis d'étudier trente-trois molécules, parmi lesquelles beaucoup de médicaments psychotropes, dépresseurs du système nerveux central.

Le but de notre travail était, dans un premier temps, d'établir formellement la responsabilité de la prise d'une substance dans la survenue du décès en se basant sur la concentration hépatique *post-mortem*.

Secondairement, nous avons essayé de déterminer, pour chaque molécule, une « valeur-seuil » de concentration hépatique *post-mortem* à partir de laquelle nous pourrions affirmer que la prise est responsable du décès.

La première problématique étant assez complexe à résoudre, il nous a été d'autant plus difficile de proposer pour chaque molécule, une « valeur-seuil ». Pour cela, nous avons comparé les cas du Service aux données bibliographiques, en se basant principalement sur les concentrations relevées, les causes et les circonstances de la mort, et l'anamnèse.

Au total, pour douze des trente-trois molécules étudiées, nous avons proposé cette « valeur-seuil ». Cependant, ces propositions ne sont pas à considérer uniquement en tant que telles, car l'interprétation des phénomènes de la période *post-mortem* est complexe, chaque décès étant particulier.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Levine B., Blanke R.V., Valentour J.C. *Post-mortem* stability of benzodiazepines in blood and tissues. J For Sci. 1983 ; 28 : 102-115.
- [2] O'Neal C.L., Poklis A. *Post-mortem* production of ethanol and factors that influence interpretation : a critical review. Am J For Med Pathol. 1996 ; 17 : 8-20.
- [3] Robertson M.D., Drummer O.H. *Post-mortem* distribution and redistribution of nitrobenzodiazepines in man. J For Sci. 1998 ; 43 : 9-13.
- [4] Pélissier-Alicot A.L., Gaulier J.M., Champsaur P., Marquet P. Mechanisms underlying *post-mortem* redistribution of drugs : a review. J Anal Tox. 2003 ; 27 : 533-544.
- [5] Pounder D.J., Jones G.R. *Post-mortem* drug redistribution : a toxicological nightmare. For Sci Int. 1990 ; 45 (3) : 253-263.
- [6] Pounder D.J. The nightmare of *post-mortem* drug changes. C.H. Wecht Ed Leg medicine. New Hampshire : Butterworth Legal Publishers. 1994 ; 163-193.
- [7] Fuke C., Berry C.L., Pounder D.J. *Post-mortem* diffusion of ingested and aspirated paint thinner. For Sci Int. 1996 ; 78 : 199-207.
- [8] Pounder D.J., Smith D.R.W. *Post-mortem* diffusion of alcohol from the stomach. Am J For Med Pathol. 1996 ; 16 : 89-96.
- [9] Marraccini J.V., Carroll T., Grant S., Halleran S., Benz J.A. Differences between multisite *post-mortem* ethanol concentrations as related to agonal events. J For Sci. 1990 ; 35 (6) : 1360-1366.
- [10] Hilberg T., Morland J., Bjorneboe A. *Post-mortem* release of amitriptyline from the lungs, mechanism of *post-mortem* drug redistribution. For Sci Int. 1994 ; 64 : 47-55.
- [11] Miyazaki T., Kojima T., Yashiki M., Wakamoto H., Zwasaki Y., Taniguchi T. Site dependence of metamphetamine concentrations in blood samples collected from cadavers of people who had been metamphetamine abusers. Am J For Med Pathol. 1993 ; 14 : 121-124.
- [12] Cotran R.S., Kuma V., Robbins S.L. Cellular injury and adaptation. S.L. Robbins Ed. Robbins's pathologic basic of disease. Philadelphia : Saunders W.B. 1989 ; 1-38.
- [13] Corry J.E.L. Possible sources of ethanol *ante* and *post-mortem* : its relationship to the biochemistry and microbiology of decomposition. J Appl Bacteriol. 1978 ; 44 : 1-56.
- [14] Thomsen H., Kaatsch H.J., Krisch B. How and why does the platelet count in *post-mortem* blood change during the early *post-mortem* interval ? For Sci Int. 1999 ; 101 : 185-194.

- [15] Hilberg T., Ripel A., Slordal L., Bjerneboe A., Morland J. The extent of *post-mortem* redistribution in a rat model. J For Sci. 1999 ; 44 : 956-962.
- [16] Yonemitsu K., Pounder D.J. *Post-mortem* toxico-kinetics of co-proxamol. Int J Leg Med. 1992 ; 104 : 347-353.
- [17] Drummer O.H. *Post-mortem* toxicology of drugs of abuse. For Sci Int. 2004 ; 142 (2-3) : 101-113.
- [18] Daniel W.A., Bickel M.H., Honneger U.E. The contribution of lysosomal trapping in the uptake of desipramine and chloroquine by different tissues. Pharm Tox. 1995 ; 77 : 402-406.
- [19] Hilberg T., Bugge A., Beylich K.M., Ingum J., Bjerneboe A., Morland J. An animal model of *post-mortem* amitriptyline redistribution. J For Sci. 1993 ; 38 : 81-90.
- [20] Gomez H.F., McKinney P., Phillips S., Roberts D.V., Brent J., Watson W.A. *Post-mortem* acetaminophen pharmacokinetics : an experimental study of site and time-dependent concentration changes. J For Sci. 1995 ; 40 : 980-982.
- [21] Moore K.A., Levine B., Smith M.L., Saki S., Schames J., Smialek J.E. Tissue redistribution of mirtazapine in *post-mortem* cases. J Anal Tox. 1999 ; 23 : 541-543.
- [22] Péliissier-Alicot A.L., Gaulier J.M., Dupuis C., Feuerstein M., Léonetti G., Lachâtre G., Marquet P. *Post-mortem* redistribution of three beta-blockers in the rabbit. Int J Leg Med. 2006 ; 120 (4) : 226-232.
- [23] Pépin G., Duffort G., Dumestre V., Eysseric H., Gaulier J.M., Ghysel M.H., Goullé J.P., Gruson A., Kintz P., Lachâtre G., Lhermitte M., Mura P., Perrin M., Ricordel I., Turcant A. Study of *in vitro* degradation in blood of antidepressant and neuroleptics after several months storage at various temperatures. 41th International Meeting of The International Association of Forensic Toxicologists. Melbourne, Australie. 2003.
- [24] Pépin G., Dubourvieux N., Gaillard Y., Wacheux C., Cheze M. Etude de la dégradation *post-mortem* de vingt benzodiazépines, neuf métabolites, de la buspirone, du zolpidem et de la zopiclone dans le sang total à -20°C, 4°C, 25°C et 40°C pendant six mois. Toxicorama. 1998 ; 10 (3).
- [25] Cartiser N. Intérêts et limites de l'analyse de la moelle osseuse en toxicologie médico-légale. Thèse pour le diplôme de Doctorat, Université de Lyon I, 2011.
- [26] Dictionnaire Vidal, 2011.
- [27] Deveaux M. et al. Acta Clin Belg. 2002 ; 1 : 37-40.
- [28] Le Beau et al. Congrès Annuel de la « Society of Forensic Toxicology ». Milwaukee, USA. 2000.
- [29] Gaulier J.M., Kintz P. et al. Congrès Annuel de la Société Française de Toxicologie Analytique. Porticcio, France. 2004.

- [30] Kintz P., Villain M., Pélissier A.L., Cirimele V., Leonetti G. Unusually high concentrations in a fatal GHB case. *J Anal Tox.* 2005 ; 29 (6) : 582-585.
- [31] Ferrara S.D., Tedeschi L., Frison G., Rossi A. Fatality due to GHB and heroin intoxication. *J For Sci.* 1995 ; 40 (3) : 501-504.
- [32] Kintz P. et al. A fatal case of alimemazine poisoning. *J Anal Tox.* 1995 ; 19 : 591-594.
- [33] Schmith V.D., Cox S.R., Zemaitis M.A., Kroboth P.D. New high-performance liquid chromatographic method for the determination of alprazolam and its metabolites in serum : instability of 4-hydroxyalprazolam. *J Chrom.* 1991 ; 568 (1) : 253-260.
- [34] Speciality Laboratories, Directory of Services. 2003 ; 1-361.
- [35] ARUP Laboratories, User's Guide. 2003 ; 1-848.
- [36] Stafford D.T. XANAX (alprazolam) : an overdose death. Annual meeting of the American Academy of Forensic Sciences. Anaheim, California. 1984.
- [37] Edinboro L.E. and Backer R.C. Preliminary report on the application of the high performance liquid chromatographic method for alprazolam in *post-mortem* blood specimens. *J Anal Tox.* 1985 ; 9 : 207-208.
- [38] Howell S. Personal communication, Mississippi Crime Laboratory. Jackson, Mississippi, 1985.
- [39] Munoz M. Quarterly meeting of the California Association of Toxicologists. Costa Mesa, California. 1988.
- [40] Reynolds P. Quarterly meeting of the California Association of Toxicologists. Burlingame, California. 1988.
- [41] Hall M.A., Robinson C.A. and Brissie R.M. High-performance liquid chromatography of alprazolam in *post-mortem* blood using solid-phase extraction. *J Anal Tox.* 1995 ; 19 : 511-513.
- [42] Jenkins A.J., Levine B., Locke J.L. and Smialek J.E. A fatality due to alprazolam intoxication. *J Anal Tox.* 1997 ; 21 : 218-220.
- [43] Guder W.G., da Fonseca-Wollheim F., Heil W., Schmitt Y., Töpfer G., Wisser H., Zawta B. Die Qualität diagnostischer Proben. Empfehlung der arbeitsgruppe praanalytik der Deutschen Vereinten Gesellschaft. 2005 ; 3-72.
- [44] Moriya F., Hashimoto Y. Redistribution of basic drugs into cardiac blood from surrounding tissues during early-stages *post-mortem*. *J For Sci.* 1999 ; 44 (1) : 10-16.
- [45] Langford A.M., Pounder D.J. Possible markers for *post-mortem* drug redistribution. *J For Sci.* 1997 ; 42 (1) : 88-92.

- [46] Winek C.L., Morris E.M., Wahba W.W. The use of bone marrow in the study of *post-mortem* redistribution of nortriptyline. J Anal Tox. 1993 ; 17 (2) : 93-98.
- [47] Prouty R.W., Anderson W.H. The forensic science implications of site and temporal influences on *post-mortem* blood-drug concentrations. J For Sci. 1990 ; 35 : 243-270.
- [48] Baselt R.C. Unpublished results. 1977.
- [49] Goullé et al. Annales de toxicologie analytique. 2002 ; 14 : 381-388.
- [50] Dowd et al. J For Sci. 2002 ; 47 : 1101-1107.
- [51] Zhang X.X., Kudo K., Imamura T., Jitsufuchi N., Nagata T. Sensitive determination of bromazepam in human tissues using capillary gas chromatography-mass spectrometry. J Chrom Biomed Appl. 1996 ; 23, 677 (1) : 111-116.
- [52] Borkowski T. Lethal caffeine poisoning. Bull Int Asso For Tox. 1972 ; 9 (1) : 10.
- [53] Alstott A.L., Miller A.J. and Forney R.B. Report of a human fatality due to caffeine. J For Sci. 1973 ; 18 : 135-137.
- [54] Grusz-Harday E. Lethal caffeine poisoning. Bull Int Asso For Tox. 1973 ; 9 (3) : 6-7.
- [55] Di Maio V.J.M. and Garriott J.C. Lethal caffeine poisoning in a child. J For Sci. 1974 ; 3 : 275-278.
- [56] Turner J.E. and Cravey R.H. A fatal ingestion of caffeine. Clin Tox. 1977 ; 10 : 341-344.
- [57] McGee M.B. Caffeine poisoning in a 10 year old female. J For Sci. 1980 ; 25 : 29-32.
- [58] Bryant J. Suicide by ingestion of caffeine. Arch Path Lab Med. 1981 ; 105 : 685-686.
- [59] Garriott J.C., Simmons L.M., Poklis A. and MacKell M.A. Five cases of fatal overdose from caffeine-containing «look-alike» drugs. J Anal Tox. 1985 ; 9 : 141-143.
- [60] Winek C.L., Wahba W., Willimas K. et al. Caffeine fatality : a case report. For Sci Int. 1985 ; 29 : 207-211.
- [61] Hanzlick R., Gowitt G.T. and Wall W. Deaths due to caffeine in «look-alike» drugs. J Anal Tox. 1986 ; 10 : 126.
- [62] Johnson G.R. A fatal case involving hydroxyzine. J Anal Tox. 1982 ; 6 : 69-70.
- [63] Tracqui A., Kintz P., Jamey C. and Mangin P. Toxicological data in a fatality involving cyamemazine. J Anal Tox. 1993 ; 17 : 386-388.
- [64] Moody et al. J Anal Tox. 1999 ; 23 : 535-540.
- [65] Christophersen. J Anal Tox. 1986 ; 10 : 129-131.

[66] Johnson et al. J Anal Tox. 1984 ; 8 : 202-204.

[67] Lelièvre B., Le Bouil A., Mauras Y., Diquet B., Turcant A. Résultats complémentaires pour l'étude de stabilité des cannabinoïdes dans le sang : données d'un laboratoire sur le tétrahydrocannabinol (THC) et son métabolite carboxylique (THC-COOH), dosés par HPLC/MS/MS. Congrès Annuel de la Société Française de Toxicologie Analytique. La Rochelle, France. 2009.

[68] Brunet B., Villain M., Mura P. et les membres de la commission Conduites Addictives. Stabilité des cannabinoïdes dans le sang *in vitro* : étude sur 318 prélèvements. Congrès Annuel de la Société Français de Toxicologie Analytique. La Rochelle, France. 2009.

[69] Romberg et Past. J For Sci. 1994 ; 3 : 479-485.

[70] Hilberg T., Rodge S., et Morland J., *Post-mortem* drug redistribution : human cases related to results in experimental animals. J For Sci. 1999 ; 44 : 3-9.

[71] Brunet B. et al. Validation of large white pig as an animal model for the study of cannabinoids metabolism : application to the study of THC distribution in tissues. J For Sci. 2006 ; 161 (2-3) : 169-174.

[72] Pos Pok P.R., Haddouche D., Mauras M., Kuhlmann E., Burle J., Salmon T., Berland E., Coiffait P.E., Viala A. Cardiac and peripheral blood similarities in the comparison of nordiazepam and bromazepam blood concentrations. J Anal Tox. 2008 ; 32 (9) : 782-786.

[73] Cardauns H. and Iffland R. Ueber eine toedliche diazepam (VALIUM) : Vergiftung bei einem drogenabhaengigen Jugendlichen. Arch Tox. 1973 ; 31 : 147-151.

[74] Guder W.G., Narayanan S., Wisser H., Zawta B. List of analytes : preanalytical variables samples, from the patient to the laboratory. 1996.

[75] Banfi G., Bauer K., Brand W., Buchberger M., Deom A. et al. Use of anticoagulants in diagnostic laboratory investigations and stability of blood, plasma and serum samples. WHO/DIL/LAB/99. 2002 ; 1 Rev 2 : 1-62.

[76] Koren G., McLeod S.M. *Post-mortem* redistribution of digoxin in rats. J For Sci. 1985 ; 30 (1) : 92-96.

[77] Shepherd M.F., Lake K.D., Kamps M.A. *Post-mortem* changes and pharmacokinetics : review of the literature and case report. Ann Pharm. 1992 ; 26 (4) : 510-514.

[78] McKercher H.G., Mikhael N.Z., De Gouffe M., Lukaszewski T., Peel H.W. Digoxin concentrations in *post-mortem* human tissues. Res Comm Chem Pathol Pharmacol. 1986 ; 52 (1) : 141-144.

[79] Andersson K.E., Bertler A., Wettrell G. *Post-mortem* distribution and tissue concentrations of digoxine in infants and adults. Acta Ped Scand. 1975 ; 64 : 497-504.

- [80] Aderjan A., Buhr H. and Schmidt G. Investigation of cardiac glycoside levels in human *post-mortem* blood and tissues determined by a special radioimmunoassay procedure. Arch Tox. 1979 ; 42 : 107-114.
- [81] Virtanen R., Scheinin M., Iisalo E. Single dose pharmacokinetics of doxepin in healthy volunteers. Acta Pharm Tox. 1980 ; 47 (5) : 371-376.
- [82] Franck L. Another doxepin poisoning. Bull Int Asso For Tox. 1973 ; 9 (3) : 3.
- [83] Lachambre P. Two fatal doxepin poisonings. Bull Int Asso For Tox. 1973 ; 9 (3) : 8.
- [84] Norheim G. Determination of doxepin in autopsy material. Arch Tox. 1973 ; 31 : 7-12.
- [85] Oliver J.S. and Watson A.A. Doxepin poisoning. Med Sci Law. 1974 ; 14 : 280-283.
- [86] Baselt R.C. and Cravey R.H. A compendium of therapeutic and toxic concentrations of toxicologically significant drugs in human biofluids. J Anal Tox. 1977 ; 1 : 81-103.
- [87] Gottschalk L.A. and Cravey R.H. Toxicological and pathological studies on psychoactive drug-involved deaths. Biomedical Publications. Davis, California. 1980.
- [88] Cordonnier J., Heyndrickx A., Jordaens L. et al. A fatal intoxication due to doxepin. J Anal Tox. 1983 ; 7 : 161-164.
- [89] De Groot G., Maes R.A.A., Hodnett C.N. et al. Four cases of fatal doxepin poisoning. J Anal Tox. 1978 ; 2 : 18-20.
- [90] R.H. Dreisbach. Handbook of poisoning : prevention diagnosis and treatment. Eleventh edition. 1987 ; 213-217.
- [91] Winek C.L., Carfagna M. Comparison of plasma, serum and whole blood ethanol concentrations. J Anal Tox. 1987 ; 11 : 267-268.
- [92] Hak E.A., Gerlitz B.J., Demont P.M., Bowthorpe W.D. Determination of serum alcohol ratios. Can So For Sci. 1995 ; 28 : 123-126.
- [93] Charlebois R.C., Corbett M.R., Wigmore J.G. Comparison of ethanol concentrations in blood, serum, and blood cells for forensic application. J Anal Tox. 1996 ; 20 (3) : 171-178.
- [94] Kurt T.L. Serum alcohol is not the same as blood alcohol concentration. Ann Emerg Med. 1995 ; 25 : 430-431.
- [95] Pélissier-Alicot A.L., Fornaris M., Bartoli C., Piercecchi-Marti M.D., Sanvoisin A., Leonetti G. An unusual case of *post-mortem* redistribution of ethanol. For Sci Int. 2005 ; 150 (1) : 81-83.
- [96] G. Christopoulos, E.R. Kirch and J.E. Gearien. Determination of ethanol in fresh and putrefied *post-mortem* tissues. J Chrom. 1973 ; 87 : 455-472.

- [97] Pohland R.C., Bernhard N.R. *Post-mortem* serum and tissue redistribution of fluoxetine and norfluoxetine in dogs following oral administration of fluoxetine hydrochloride (PROZAC). *J For Sci.* 1997 ; 42 (5) : 812-816.
- [98] Cravey R.H. Unpublished data. 1989.
- [99] Kincaid R.L., McMullin M.M., Crookham S.B. and Rieders F. Report of a fluoxetine fatality. *J Anal Tox.* 1990 ; 14 : 327-329.
- [100] Roettger J.R. The importance of blood collection site for the determination of basic drugs : a case with fluoxetine and phenhydramine overdose. *J Anal Tox.* 1990 ; 14 : 191-192.
- [101] Fraser A.D., Isner A.F. and Susnik E. A fluoxetine related fatality. *Bull Int Asso For Tox.* 1991 ; 21 (3) : 23-25.
- [101] Osiewicz R. A clozapine/fluoxetine related fatality. *Tox Talk.* 1992 ; 16 (1) : 7.
- [102] Physician's Desk Reference. Medical Economics Company. Montvale, New Jersey. 1993.
- [103] Eddleston M. Patterns and problems of deliberate self-poisoning in the developing world. *QJM.* 2000 ; 93 : 715-731.
- [104] Arditti J. et al. Classification, usages et épidémiologie des intoxications par les mono et dialcools. Journée « Alcools et Glycols » de la Société Française de Toxicologie Analytique. Paris, France. 1999.
- [105] Wiernikowski A. et al. Acute oral poisoning with isopropyl alcohol in alcoholics. *Przegl Lek.* 1997 ; 54 (6) : 459-463.
- [106] Kawai T. et al. Biological monitoring of occupational exposure to isopropyl alcohol vapor by urinalysis for acetone. *Int Arch Occup Env Health.* 1990 ; 62 (5) : 409-413.
- [107] Lhermitte et al. Alcools et glycols : points communs et particularités des différents métabolismes. Journée « Alcools et Glycols » de la Société Française de Toxicologie Analytique. Paris, France. 1999.
- [108] Boumba A. et al. Biochemical pathways generating *post-mortem* volatile compounds co-detected during forensic ethanol analyses. *For Sci Int.* 2008 ; 174 : 133-151.
- [109] Gaulier J.M., Lamballais F., Yazdani F. and Lachâtre G. Isopropyl alcohol concentrations in *post-mortem* tissues to document fatal intoxication. *Journal of Analytical Toxicology.* 2011 ; 35.
- [110] Kintz P., Tracqui A., Ludes B. The distribution of laudanoline in tissues after death from atracurium injection. *Int J Leg Med.* 2000 ; 114 : 93-95.
- [111] Felbt S. Concentrations of meprobamate in blood and liver following fatal meprobamate poisoning. *Acta Pharm Tox.* 1970 ; 28 : 334-337.

- [112] Jenis E.H., Payne R.J. and Goldbaum L.R. Acute meprobamate poisoning. J Am Med Asso. 1969 ; 207 : 361-362.
- [113] Kintz P., Tracqui A., Mangin P. and Lugnier A.A.J. Fatal meprobamate self-poisoning. Am J For Med Pathol. 1988 ; 9 : 139-140.
- [114] Mercury in disposition of toxic drugs and chemicals in man. Baselt ed. Foster City. 2004.
- [115] Santos E.C. et al. Env Res. 2002 ; 90 : 6-11.
- [116] Magos L., Bakir F., Clarkson T.W. et al. Tissue levels of mercury in autopsy specimens of live and kidney. Bull WHO. 1976 ; 53 (suppl) : 93-97.
- [117] Al-Saleem T. Levels of mercury and pathological changes in patients with organomercury poisoning. Bull WHO. 1976 ; 53 (suppl) : 99-104.
- [118] Kleudshoj N.C. and Rejent T.A. Tissue levels of some poisoning agents less frequently encountered. J For Sci. 1966 ; 11 : 75-80.
- [119] Steentoft D.A. Fatal poisoning due to mercury. Bull Int Asso For Tox. 1968 ; 5 (1) : 3.
- [120] Johnson K.G., Evanger A. and Van Meter W. Elemental mercury poisoning manifest by acrodynia and neutropenia. Vet Hum Tox. 1978 ; 20 : 404-409.
- [121] Kirkton C. and McIntyre I.M. Therapeutic and toxic concentrations of mirtazapine. J Anal Tox. 2006 ; 30 : 687-691.
- [122] Hepler B.R., Isenschmid D.S. and Schmidt C.J. *Post-mortem* redistribution : practical considerations in death investigation. Annual meeting of the American Academy of Forensic Sciences. Dallas, Texas. 2004.
- [123] Vreman H.J. et al. Concentration of carbon monoxide (CO) in *post-mortem* human tissues : effect of environmental CO exposure. J For Sci. 2006 ; 51 (5) : 1182-1190.
- [124] Vreman H.J. et al. *In vitro* generation of carbon monoxide from organic molecules and synthetic metalloporphyrins mediated by light. Dev Pharm Ther. 1990 ; 15 (2) : 112-124.
- [125] Lecomte C., Pestourie N., Levoir L., Gaulier J.M., Lachâtre G. Carbon monoxide concentrations in *post-mortem* tissues. 46th International Meeting of The International Association of Forensic Toxicologists. Martinique, France. 2008.
- [126] Tolliver S.S., Hearn W.L. and Furton K.G. Evaluating the relationship between *post-mortem* and *ante-mortem* morphine and codeine concentrations in whole blood. J Anal Tox. 2010 ; 34 (8) : 491-497.
- [127] Anderson W.H. and Prouty R.W. *Post-mortem* redistribution of drugs. Advances in analytical toxicology, Baselt R.C. ed YearBook Medical. 1989 ; 2 : 70-102.

- [128] Dalpe-Scott M., Degouffe M., Garbutt D. and Drost M. A comparison of drug concentrations in *post-mortem* cardiac and peripheral blood in 320 cases. *Can So For Sci.* 1995 ; 28 : 113-121.
- [129] Nakamura G.R., Griesemer E.C. and Noguchi T.T. *Ante-mortem* conversion of codeine to morphine in man. *J For Sci.* 1976 ; 21 : 518-524.
- [130] Gerostamoulos J. and Drummer O.H. *Post-mortem* redistribution of morphine and its metabolites. *J For Sci.* 2000 ; 45 (4) : 843-845.
- [131] Logan B.K. and Smirnow D. *Post-mortem* distribution and redistribution of morphine in man. *J For Sci.* 1996 ; 41 (2) : 221-229.
- [132] Koren G. and Klein J. *Post-mortem* redistribution of morphine in rats. *Ther Drug Monit.* 1992 ; 14 (6) : 461-463.
- [133] Cravey R.H. et al. The distribution of morphine in man following chronic intravenous administration. *J Anal Tox.* 1977 ; 1 : 166-167.
- [134] Felby S., Christensen H. and Lund A. Morphine concentrations in blood and organs in cases of fatal poisoning. *J For Sci.* 1974 ; 3 : 77-81.
- [135] Chan S.C., Chan E.M. and Kaliciak H.A. Distribution of morphine in body fluids and tissues in fatal overdoses. *J For Sci.* 1986 ; 31 : 1487-1491.
- [136] Robinson A.E., Sattar H., McDowall R.D. et al. Forensic toxicology of some deaths associated with the combined use of propoxyphene and acetaminophen. *J For Sci.* 1977 ; 22 : 708-717.
- [137] Ashton P.G. Personal communication. 1979.
- [138] Holzbecher M., Perry R.A. and Ellenberger H.S. Acetaminophen fatality : a case report. *J Can Soc For Sci.* 1981 ; 14 : 32-33.
- [139] Vermeulen T. Distribution of paroxetine in three *post-mortem* cases. *J Anal Tox.* 1998 ; 22 : 541-544.
- [140] Fritz K.L., Kuwahara T.F., Kagan K.L. et al. Tissue distribution of paroxetine in sixty-five *post-mortem* cases. Annual meeting of the Society of Forensic Toxicologists. Milwaukee, Wisconsin. 2000.
- [141] Singer P.P. and Jones G.R. An uncommon fatality due to moclobemide and paroxetine. *J Anal Tox.* 1997 ; 21 : 518-520.
- [142] Bruce A.M. and Smith H. The investigation of phenobarbitone, phenytoin and primidone in the death of epileptics. *Med Sci Law.* 1977 ; 17 : 195-199.
- [143] Cravey R.H. Personal communication. Orange County Sheriff, Coroner's Office. Santa Ana, California. 1975.

- [144] Barry P.S. A comparison of concentrations of lead in human tissues. *Brit J Ind Med.* 1975 ; 32 : 119-139.
- [145] Kehoe R.A. Pharmacology and toxicology of heavy metals : lead. *Pharm Ther.* 1976 ; 1 : 161-188.
- [146] Klein M., Namer R., Harpur E. and Corbin R. Earthenware containers as a source of fatal lead poisoning. *New Eng J Med.* 1970 ; 283 : 669-672.
- [147] Jaffe P.D., Batziris H.P., Van Der Hoeven P., De Silva D. and McIntyre I.M. A study involving venlafaxine overdoses : comparison of fatal and therapeutic concentrations in *post-mortem* specimens. *J For Sci.* 1999 ; 44 (1) : 193-196.
- [148] Levine B., Jenkins A.J., Queen M. et al. Distribution of venlafaxine in three *post-mortem* cases. *J Anal Tox.* 1996 ; 20 : 502-505.
- [149] Parsons A.T., Anthony R.M. and Meeker J.E. Two fatal cases of venlafaxine poisoning. *J Anal Tox.* 1996 ; 20 : 266-268.
- [150] Rodda K.E. and Drummer O.H. The redistribution of psychiatric drugs in *post-mortem* cases. Annual meeting of the Society of Forensic Toxicologists. Portland, Oregon. 2003.
- [151] Dahl B., Crouch B.I. and Rollins D. Death from venlafaxine overdose (EFFEXOR). *Clin Tox.* 1996 ; 34 : 557.
- [152] Long C., Grifasi J., Mangin D. et al. Comparison of analytical methods in the determination of two venlafaxine fatalities. *J Anal Tox.* 1997 ; 21 : 166-169.
- [153] Levine B.S., Wu S.C. and Smialek J.E. Zolpidem distribution in *post-mortem* cases. *J For Sci.* 1999 ; 44 : 369-371.
- [154] Gock S.B., Wong S.H., Nuwayhid N., Venuti S.E., Kelley P.D., Tegatz J.R. and Jentzen J.M. Acute zolpidem overdose : report of two cases. *J Anal Tox.* 1999 ; 23 (6) : 559-562.
- [155] Pounder D.J. and Davies J.L. Zopiclone poisoning : tissue distribution and potential for *post-mortem* diffusion. *For Sci Int.* 1994 ; 65 : 177-183.
- [156] Boniface P.J., Martin I.C., Nolan S.L. and Tan S.T. Development of a method for the determination of zopiclone in whole blood. *J Chrom.* 1992 ; 584 : 199-206.
- [157] Boniface P.J. and Russell S.G. Two cases of fatal zopiclone overdose. *J Anal Tox.* 1996 ; 20 : 131-133.
- [158] Van Bocxlaer J., Meyer E., Clauwaert K. et al. Analysis of zopiclone in *post-mortem* specimens by GC-MS and HPLC with diode-array detection. *J Anal Tox.* 1996 ; 20 : 52-54.
- [159] Meatherall R.C. Zopiclone fatality in a hospitalized patient. *J For Sci.* 1997 ; 42 : 340-343.

TABLE DES MATIERES

LISTE DU CORPS ENSEIGNANT	2
REMERCIEMENTS	4
SOMMAIRE	6
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
PREMIERE PARTIE : RAPPELS	12
1. Phénomènes de redistribution <i>post-mortem</i>	13
1.1. Relargage depuis les organes réservoirs	13
1.2. Phénomènes cadavériques	14
1.3. Propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des xénobiotiques	14
2. Instabilité des toxiques en <i>post-mortem</i>	15
3. Différence entre sérum et sang total	15
4. Dans les organes	16
DEUXIEME PARTIE : PARTIE EXPERIMENTALE	17
1. Méthodologie	18
2. Résultats bruts	19
TROISIEME PARTIE : EXPLOITATION PAR SUBSTANCE	24
1. Acide gamma-hydroxybutyrique	25
2. Alimémazine	27
3. Alprazolam	29
4. Amitriptyline et nortriptyline	31
5. Bromazepam	34
6. Caféine	36
7. Cétirizine et hydroxyzine	38
8. Cyamémazine	40
9. Δ^9 THC	41
10. Desméthyl diazepam (ou nordazepam)	43

11. Digoxine	46
12. Doxépine	48
13. Ethanol	50
14. Fluoxétine	52
15. Isopropanol	54
16. Laudanosine	57
17. Lorazéapm	59
18. Méprobamate	60
19. Mercure	62
20. Mirtazapine	67
21. Monoxyde de carbone	68
22. Morphine et méthylmorphine	74
23. Paracétamol	77
24. Paroxétine	79
25. Phénobarbital	81
26. Plomb	82
27. Tiapride	85
28. Venlafaxine	86
29. Zolpidem	88
30. Zopiclone	90
QUATRIEME PARTIE : TABLEAU RECAPITULATIF ET DISCUSSION	92
CONCLUSION	95
BIBLIOGRAPHIE	97
TABLE DES MATIERES	107
SERMENT DE GALIEN	109

SERMENT DE GALIEN

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

- d'honorer ceux qui m'ont instruit 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 la responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, 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.

INTERPRETATION DES CONCENTRATIONS *POST-MORTEM*
DANS LES TISSUS SOLIDES : ETUDE RETROSPECTIVE AU CHU DE LIMOGES

Guillaume IMBERT

RESUME

Dans la littérature, nous disposons de concentrations *post-mortem* de xénobiotiques dans les organes, et plus particulièrement dans le foie, ayant été observées à la suite de surdosages. Pour les compléter, il nous a semblé intéressant d'effectuer un bilan rétrospectif des expertises traitées par le Service de Pharmacologie et de Toxicologie du CHU de Limoges depuis 1993. L'objectif de ce travail était d'extraire des données de concentrations *post-mortem* dans le foie et de les comparer aux données bibliographiques, en tenant compte de différents paramètres : anamnèse, délai *post-mortem*, circonstances et causes de la mort. Au final, il est rarement possible d'établir formellement la responsabilité de la prise dans la survenue du décès en se basant sur la concentration hépatique *post-mortem* de la substance incriminée.

MOTS CLES

Concentrations – Foie – Interprétation – Redistribution *post-mortem* – Délai *post-mortem* – Anamnèse

INTERPRETATION OF THE *POST-MORTEM* CONCENTRATIONS IN SOLID TISSUES:
A RETROSPECTIVE STUDY IN THE UNIVERSITY HOSPITAL OF LIMOGES

SUMMARY

In the literature, we found *post-mortem* concentrations of xenobiotics in organs, and more particularly in the liver, which had been observed following overdoses. To complete them, it seemed interesting to us to make a retrospective balance of the expertises carried out by the Department of Pharmacology and Toxicology in the University Hospital of Limoges, since 1993. The objective of this work was to extract *post-mortem* concentrations in the liver and to compare them with the bibliographical data, by taking into account various parameters: anamnesis, *post-mortem* interval, conditions and causes of death. In the end, it is rarely possible to formally establish the responsibility of the intake in the occurrence of death based on the *post-mortem* hepatic concentration of the incriminated substance.

KEY WORDS

Concentrations – Liver – Interpretation – *Post-mortem* redistribution – *Post-mortem* interval – Anamnesis

SERVICE DE PHARMACOLOGIE ET DE TOXICOLOGIE
CHU DUPUYTREN
87042 LIMOGES