

**THÈSE D'EXERCICE  
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 28 janvier 2022**

**Par Mme Carla SCIORTINO**

---

**Résultats des investigations toxicologiques réalisées dans un contexte de suspicion de soumission chimique : étude des divergences entre les résultats obtenus sur prescriptions médicales et ceux obtenus sur missions judiciaires**

---

**Membres du jury :**

**Président :** ALLORGE Delphine, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

**Assesseur :** MESLI Vadim, Maître de conférences des Universités, Praticien Hospitalier, Faculté de Médecine, Université de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** GAULIER Jean Michel, Praticien Hospitalier, CHU de Lille ; CAOUS Anne-Sylvie, Praticien attaché, Pharmacienne au CEIP ; SCHOUTTETEN Quentin, Pharmacien d'officine



## Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

## Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

## Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire
----	--------	------	---------------------

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie

M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie

M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

### ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



# REMERCIEMENTS

Je remercie l'ensemble des personnes ayant participé à l'élaboration de cette thèse d'exercice. Je remercie tout particulièrement mon directeur de thèse le docteur Vadim Mesli qui m'a fait confiance en me confiant ce sujet. Je le remercie également de m'avoir prodigué de nombreux conseils et de m'avoir accordé le temps nécessaire à la rédaction de cette thèse.

Je remercie également Madame la professeure Delphine Allorge d'avoir accepté de présider mon jury et de m'avoir accueilli au sein de son service de toxicologie durant mon stage de cinquième année.

Je remercie le docteur Jean Michel Gaulier ainsi que le docteur Anne Sylvie Caous qui ont activement participé à la rédaction de cette thèse notamment en me donnant accès à toutes les données nécessaires à ce travail.

Merci également au service de toxicologie du CHU de Lille (techniciens, ingénieurs, biologistes, internes) pour son accueil chaleureux, pour les bons petits déjeuners mais surtout pour tous les conseils qu'ils m'ont donnés.

Merci aux internes du service Alex, Florian, Quentin, Shanti pour leur bonne humeur et l'aide qu'ils m'ont apportés pour ce travail.

Merci à ma famille en particulier mes parents bien aimés pour m'avoir soutenu et aidé tout au long de mes études.

Merci à mes amis, mes camarades de faculté pour ces années passées à leurs côtés.

Merci à mes meilleures amies Marie et Margaux d'avoir été d'un soutien sans faille dans les moments de doutes et de difficultés. Merci pour votre joie de vivre et pour les bons moments passés ensemble.



<b>Liste des abréviations</b>	<b>17</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>19</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>21</b>
Tableau 5 : Données indicatives de stabilité dans la littérature page 49	21
<b>Introduction</b>	<b>23</b>
<b>Partie 1 : la soumission chimique</b>	<b>25</b>
<b>I) Définitions et généralités</b>	<b>25</b>
<b>II) Caractéristiques de la substance « idéale » pour l'agresseur</b>	<b>25</b>
1- Action rapide de courte durée	25
2- Symptomatologie peu caractéristique	25
3- Facilité d'obtention	26
4- Difficulté de détection par la victime	26
5- Administration discrète à la victime	26
6- Difficultés de détection analytique	27
<b>III) Types d'effets recherchés</b>	<b>29</b>
1- Effets sédatifs-hypnotiques	29
2- Effets amnésiants	35
4- Effets désinhibiteurs	40
<b>III) Substances utilisées</b>	<b>41</b>
1- Les benzodiazépines	42
2- Les anti histaminique H1	43
3- Les nouveaux produits de synthèse	43
<b>IV) Prélèvements utilisés et conservation</b>	<b>49</b>
1- Prélèvement sanguin	49
2- Prélèvement urinaire	49
3- Prélèvement capillaire	49
<b>V) Sélection de quelques méthodes analytiques utilisées</b>	<b>51</b>
1- Description des équipements	51
2- Dosage de l'éthylglucuronide	52
3- Dosage de l'alcool éthylique	53
4- Recherche et/ou dosage de médicaments et/ou autres toxiques par chromatographie liquide d'ultra haute performance couplée à une détection par temps de vol UPLC/QTOF.	54
5- Recherche de substances de la famille des opiacés/opioïdes, des cannabinoïdes, des dérivés amphétaminiques, de la cocaïne et ses métabolites	55
<b>VI) Données épidémiologiques disponibles : étude nationale de l'ANSM 2019</b>	<b>57</b>
<b>Partie 2 : Étude rétrospective</b>	<b>61</b>
<b>I) Résumé de l'étude</b>	<b>61</b>
<b>II) Déroulement et objectifs de l'étude</b>	<b>61</b>
<b>III) Critères d'inclusions et d'exclusions</b>	<b>63</b>
<b>IV) Matériels et méthodes</b>	<b>63</b>
<b>V) Résultats</b>	<b>65</b>
<b>VI) Discussion</b>	<b>77</b>
Tableau 5 : Données indicatives de stabilité dans la littérature	79
<b>VII) Conclusion</b>	<b>83</b>
<b>VIII) Bibliographies</b>	<b>85</b>



# Liste des abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMPA : acide 2-amino-3-(5-méthyl-3-hydroxy-1,2-oxazol-4-yl) propanoïque

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

5-APB : 5-(2-aminopropyl)benzofurane

6-APB : 6-(2-aminopropyl)benzofurane

Ca<sup>2+</sup> : Calcium

CB1 : Récepteurs aux cannabinoïdes de type I

CB2 : Récepteurs aux cannabinoïdes de type 2

CEIP : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance

CG-SM/SM: Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem

CG-SM : Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

CL-SM/SM: Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem

CPP : Code de procédure pénale

CYP2D6

DAG: Diacylglycerol

DMT : Diméthyltryptamine

EDTA : Acide éthylène diamine tétra-acétique

EDDP : 2-éthylidène-1,5- diméthyl-3,3 diphénylpyrrolidine)

EtG: Ethylglucuronide

GABA : Acide gamma aminobutyrique

GHB : acide Gamma Hydroxy Butyrique

GDP: Guanosine diphosphate

GDPase : Guanosine diphosphatase

GMPC: Guanosine monophosphate cyclique

GTP: Guanosine triphosphate

G6PDH : Glucose 6 phosphate déshydrogénase

5-HT: 5-hydroxytryptamine

IP3: Inositol triphosphate

K<sup>+</sup> : Potassium

LSD : Diéthyllysergamide

6-MAM : 6-monoacétylmorphine

MAP kinases: Mitogen-activated protein kinases

MDA : 3,4-méthylènedioxyamphétamine

MDEA : N-méthyl-diéthanolamine

MDMA : 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine

Na<sup>+</sup> : Sodium  
NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide  
NADH : Hydrure de nicotinamide adénine dinucléotide  
NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique  
NPS : Nouveaux produits de synthèse  
N<sub>2</sub>O : Protoxyde d'azote  
OPJ : Officier de police judiciaire  
PLC : Phospholipase C  
PKA: Protéine kinase A  
PMMA : Polyméthacrylate de méthyle  
PP2A: Protéine phosphatase 2A  
PPC : Chlorochromate de pyridinium  
SCP : Soumission chimique possible  
SCV : Soumission chimique vraisemblable  
SM : Substances médicamenteuses  
SNM : Substances non médicamenteuses  
SNC : système nerveux central  
SPA : Substances psychoactives  
THC : Tétrahydrocannabinol  
Δ<sup>9</sup>THC Δ<sup>9</sup>-tétrahydrocannabinol  
Δ<sup>9</sup>THC-OH : 11-hydroxy Δ<sup>9</sup>-tétrahydrocannabinol  
Δ<sup>9</sup>THC-COOH : acide Δ<sup>9</sup>-tétrahydrocannabinolique  
TOF: Time of fly  
UPLC : Chromatographie liquide ultra haute performance

# Liste des figures

Figure 1 : Structure du récepteur GABA page 21

Figure 2 : Le système histaminergique page 22

Figure 3 : : Fonctionnement d'une synapse dopaminergique page 25

Figure 4 : Fonctionnement du système sérotoninergique page 29

Figure 5 Waters UPLC-QTOF page 44

Figure 6 XEVO TQ-S (Waters) page 45

Figure 7 : Résultats selon l'imputabilité CEIP-A Étude soumission chimique 2019 page 47

Figure 8: Familles des substances psychoactives dans des soumissions chimiques vraisemblables 2019 page 48

Figure 9: Tarif applicable aux analyses toxicologiques page 65



# Liste des tableaux

Tableau 1 : Récepteurs de l'histamine : localisation, voies de signalisation et implications pathologiques page 24

Tableau 2 : Activités des dérivés morphiniques sur les récepteurs  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$  page 26

Tableau 3 : Liste non exhaustive des principales substances ou classes médicamenteuses susceptibles d'être utilisées à des fins de soumission. Page 32

Tableau 4 : Divergences rencontrées lors de l'étude réalisée au CHU de Lille page 52

Tableau 5 : Données indicatives de stabilité dans la littérature page 66



# Introduction

L'administration de substances afin de soumettre son prochain est un phénomène connu depuis de nombreuses années. Au fil du temps de plus en plus de substances apparaissent et possèdent des caractéristiques propices à la soumission chimique. Ces substances de plus en plus nombreuses et variées, s'accompagnent également parfois d'une difficulté de détection importante. En effet, certaines drogues peuvent être éliminées rapidement et même être présentes physiologiquement (par exemple le GHB).

La soumission chimique étant une infraction pénale, elle est punissable par la loi. Cependant les difficultés de détection précédemment citées, ainsi que les délais de réquisitions, les délais d'analyses ou les modes de conservations des prélèvements biologiques, constituent un problème majeur dans le traitement de ces dossiers, qui pour la majorité des cas concernent une agression sexuelle.

Dans ce travail seront développés, dans un premier temps, les aspects généraux de la soumission chimique (caractéristiques, action pharmacologique, analyses ...). Puis une étude rétrospective destinée à mettre en évidence d'éventuelles différences entre les résultats d'analyses menées dans un contexte médical et médico-judiciaire, sera présentée.

L'objectif principal sera de mettre en évidence les divergences qualitatives et quantitatives entre les résultats obtenus par prescriptions médicales et par missions judiciaires. Pour répondre à cet objectif, nous nous baserons sur les résultats toxicologiques obtenus chez les personnes victimes d'agressions avec soumission chimique suspectée ou avérée datant des six dernières années et de l'année en cours.

Le second objectif sera de mettre évidence les causes de ces différences en étudiant notamment :

- Les modalités de conservation des prélèvements,
- Les délais d'analyses,
- Les méthodes d'analyses.

Les résultats analytiques permettant de caractériser la soumission chimique peuvent fortement influencer sur la sanction pénale. C'est la raison pour laquelle la mise en évidence d'éventuels biais et leur correction, sont essentiels à la manifestation de la vérité.



# Partie 1 : la soumission chimique

## I) Définitions et généralités

La soumission chimique se définit comme l'administration à des fins criminelles ou délictuelles d'une substance psychoactive à l'insu de la victime (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé ou ANSM). Dans le droit français, la soumission chimique fait partie de l'infraction intitulée « *administration volontaire de substances nuisibles portant atteinte à l'intégrité physique ou psychique d'autrui* ». Cette infraction est réprimée par l'article 222-15 du Code de Procédure Pénal (CPP). Les sanctions encourues vont varier en fonction des conséquences de l'administration.

Il est possible de distinguer la soumission chimique de la vulnérabilité chimique qui se définit par une agression subie par la victime sous influence de substances psychoactives consommées volontairement par la victime (ANSM).

Les substances impliquées dans la soumission chimique sont variées et vont avoir des modes d'action différents (1) permettant ainsi à l'agresseur :

- De commettre des agressions sexuelles
- De voler mais également, par exemple, de détourner un héritage (plutôt vu chez des personnes âgées)
- De commettre des actes pédophiles,
- De battre chimiquement l'enfant.

Et en parallèle, deux tableaux cliniques peuvent être décrits :

- Les victimes endormies : sédation et troubles de conscience
- Les victimes actives : conscientes mais commettant des actes contre leur volonté. La victime est sous le contrôle de l'agresseur (2).

## II) Caractéristiques de la substance « idéale » pour l'agresseur

### 1- Action rapide de courte durée

L'agresseur est dans un contexte d'urgence. La substance doit agir rapidement après l'administration pour éviter une fuite de la victime tout en ayant une courte durée d'action. En effet, une absence de quelques heures en particulier dans un contexte festif passera plus facilement inaperçue qu'une sédation de plusieurs heures (1).

### 2- Symptomatologie peu caractéristique

La substance administrée ne doit pas provoquer de signes spécifiques chez la victime afin d'éviter sa détection. C'est pour cela que la plupart des substances vont plutôt entraîner une symptomatologie très proche de l'ivresse éthanolique : c'est ce qu'on observe avec l'acide gamma hydroxy butyrique (GHB). Les amphétamines sont détectables plus facilement notamment à fortes doses car elles provoquent un

effet toxique spécifique qui est l'hyperthermie.

Toutefois il existe des substances avec un effet toxique parfois marqué. Cet effet peut parfois être bénéfique (en termes d'impunité) et orienter le corps médical vers d'autres pathologies. Par exemple les effets provoqués par la MDMA (3,4-méthylènedioxyméthamphétamine) peuvent ressembler à une pathologie organique de type clonique.

L'erreur de diagnostic entrainera une perte de temps sur la réalisation des prélèvements biologiques et donc sur la détection de la substance qui elle aura le temps d'être éliminée (1).

### 3- Facilité d'obtention

Les substances sont réparties en trois catégories (1) :

- Les substances non réglementées : certaines sont en vente libre. C'est le cas de l'éthanol. D'autres vont être non réglementées en fonction de leur nature. C'est le cas de l'atropine ou de la scopolamine qui peuvent être utilisables à partir de décoctions.
- Les médicaments : il est assez facile de se les procurer à des coûts faibles. Les utilisateurs peuvent se munir d'une ordonnance médicale, acheter des produits en vente libre (DONORMYL®), ou utiliser des ordonnances falsifiées. Pour éviter toute traçabilité, la carte vitale n'est généralement pas utilisée.
- Les substances illicites : grâce à l'utilisation du numérique et de l'Internet, il est maintenant très simple de se procurer un grand nombre de substances et leurs techniques de préparations. Cette voie d'approvisionnement est plus onéreuse et peut être plus risquée notamment au regard de la loi.

### 4- Difficulté de détection par la victime

La voie d'administration principale est la voie orale, notamment en ajout dans les boissons alcoolisées, ou dans d'autres breuvages, permettant ainsi de masquer le goût et la couleur de la substance utilisée. L'éthanol étant une substance psychoactive, il permettra souvent de potentialiser l'effet des substances. La soumission chimique par voie injectable à l'insu peut également être observée en particulier dans un contexte de soins infirmiers (1).

Sur le plan des différentes formes galéniques orales, les formes liquides (solutions buvables) sont de loin celles qui permettent l'administration la plus discrète. Ainsi, les substances pour lesquelles de telles formes existent, telles que le clonazépam (Rivotril®), sont encore privilégiées (2), même si aujourd'hui leur obtention est difficile du fait d'une réglementation de prescription renforcée.

### 5- Administration discrète à la victime

Pour limiter au maximum cette détection, la plupart des substances utilisées ne vont présenter ni goût, ni odeur, ni couleur (1).

## 6- Difficultés de détection analytique

L'établissement de la preuve d'une soumission par l'analyse des prélèvements biologiques chez la victime peut être compliquée. En effet, beaucoup de substances utilisées dans le cadre de la soumission chimique possèdent des propriétés rendant leurs analyses complexes.

La plupart des substances vont être actives à faible dose. De ce fait, leurs concentrations dans l'organisme vont être faibles les rendant ainsi difficilement détectables par les méthodes analytiques classiques. C'est ce qui est constaté avec le LSD et le clonazépam qui passent souvent inaperçus lors d'une recherche immunochimique urinaire (1).

Elles ont également une demi-vie courte les rendant difficilement détectables du fait de leurs fenêtres de détection étroites. Si la durée de détection du produit est réduite, les analyses qui seront effectuées tardivement sur les prélèvements biologiques donneront des faux négatifs, ne permettant pas d'affirmer la soumission chimique. C'est une caractéristique que l'on retrouve chez les benzodiazépines et le GHB. Pour pallier ce problème : des méthodes plus sensibles peuvent être employées, la recherche de ces toxiques et de leurs métabolites peut être réalisée sur d'autres types de prélèvements biologiques comme les cheveux. Cependant l'utilisation des cheveux n'est pas fréquente à cause du choc émotionnel que peut provoquer la réalisation du prélèvement chez une victime déjà fragilisée par une agression ; mais également à cause du coût de l'analyse, de la décision judiciaire ou encore des contaminations potentielles (1).

L'instabilité *in vitro* est également une propriété recherchée, la substance aura tendance à se dégrader dans les prélèvements ce qui peut diminuer sa concentration et rendre sa détection analytique plus difficile. Cette dégradation peut être le résultat d'un délai trop important entre les prélèvements et les analyses. En ce sens, la qualité des mesures de conservation entreprises concernant les prélèvements biologiques est à considérer. Cette notion d'instabilité va également englober les phénomènes de *production in vitro* : ce phénomène peut être rencontré avec le GHB et l'éthanol pouvant être à l'origine de faux positifs. Cette production *in vitro* peut dépendre des éléments cités précédemment (1).

Enfin certaines substances se révèlent être des composants naturels du corps humain. C'est le cas du GHB entraînant une difficulté dans l'interprétation des résultats du fait de la détection systématique des concentrations d'origines endogènes.



### III) Types d'effets recherchés

#### 1- Effets sédatifs-hypnotiques

Beaucoup de substances utilisées dans la soumission chimique entraînent une sédation par dépression du système nerveux central. Cet effet s'exerce en modulant l'action de différents neurotransmetteurs cérébraux (2).

Leurs effets vont varier en fonction des doses. En effet à des posologies normalement utilisées, ces substances apportent une sensation de calme ainsi que de somnolence. C'est pour cela que la plupart des hypnotiques sont utilisés en tant que somnifères. En revanche à forte dose, ces substances peuvent provoquer une perte de conscience. Celle-ci est à distinguer du sommeil où la personne conserve ses réflexes, c'est à dire une capacité à ouvrir les yeux, à réagir à la parole et au toucher, et aux *stimuli* en général.

La sédation est une perte de vigilance provoquée par des substances médicamenteuses ou non. Cette action sédatrice peut être recherchée en fonction du contexte de l'agression. Elle permettra à l'agresseur de disposer pleinement de la victime, qui n'aura pas les réflexes nécessaires pour réagir à l'agression. Cependant cette sédation ne doit pas être trop longue ni trop intense. Selon l'objectif de l'agresseur, par exemple la recherche d'information bancaire, l'agresseur cherchera plutôt à séduire la victime qu'à l'endormir totalement.

Il existe cependant des *modus operandi* où l'agresseur cherchera une inconscience totale de la victime, dans le cadre de cambriolages par exemple.

### a) Le système GABAergique

L'acide gamma-amino-butérique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC (plus de 40% de synapses concernées). Le récepteur au GABA est un ionophore. On définit comme ionophore des récepteurs qui contrôlent l'ouverture brève de pores transmembranaires protéiques. Ils permettent ainsi l'intrusion dans le cytoplasme d'ions divers, selon un simple gradient de concentrations ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ) ou leur sortie de la cellule ( $\text{K}^+$ ). La fixation du ligand sur la partie externe du récepteur pendant quelques millisecondes induit une déformation de la protéine réceptrice rendant perméable le ionophore mettant en communication les milieux intra et extramembranaires. Les récepteurs sensibles au GABA sont des structures protéiques complexes comportant plusieurs sites et contrôlant un canal chlore. Le gradient transmembranaire de cet ion est tel que l'ouverture d'un ionophore se traduit par une entrée massive d'ion chlore dans la cellule. Il y aura donc une hyperpolarisation de sa membrane et une stabilisation du potentiel membranaire, d'où un effet inhibiteur et sédatif du SNC. L'un des sites de ce récepteur GABA est sensible aux benzodiazépines (BZD) ce qui explique les propriétés anxiolytiques, mais aussi anticonvulsivantes et décontracturantes de ces médicaments. Il en est de même pour un autre site de ce récepteur où interagissent les barbituriques dont l'action est très semblable. Ces BZD ne sont donc pas directement actives sur l'ouverture du canal chlore, mais facilitent l'effet naturel du GABA endogène qui lui déclenche l'ouverture du ionophore (3).

Les agonistes du récepteur GABA vont provoquer plusieurs effets dont l'apparition d'une sédation, d'une hypnose ou d'un effet anxiolytique. Le GHB semble être impliqué dans régulation de la transmission gabaergique par un mécanisme inconnu (action sur le récepteur  $\text{GABA}_A$ ) se traduisant par des propriétés sédatives à fortes doses(1).

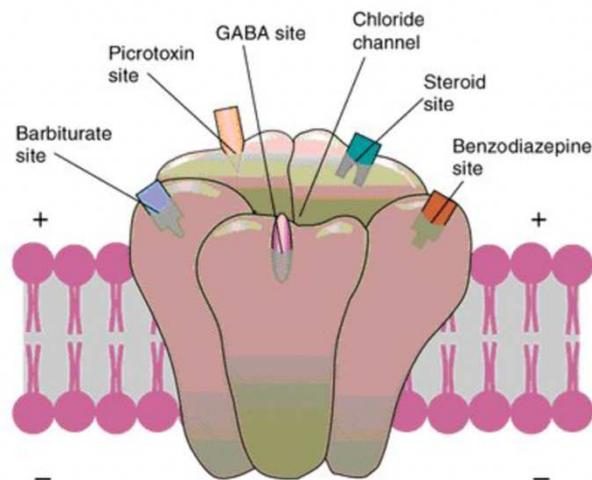


Figure 1: Structure du récepteur GABA

Source : échoscience grenoble

## b) Le système histaminique

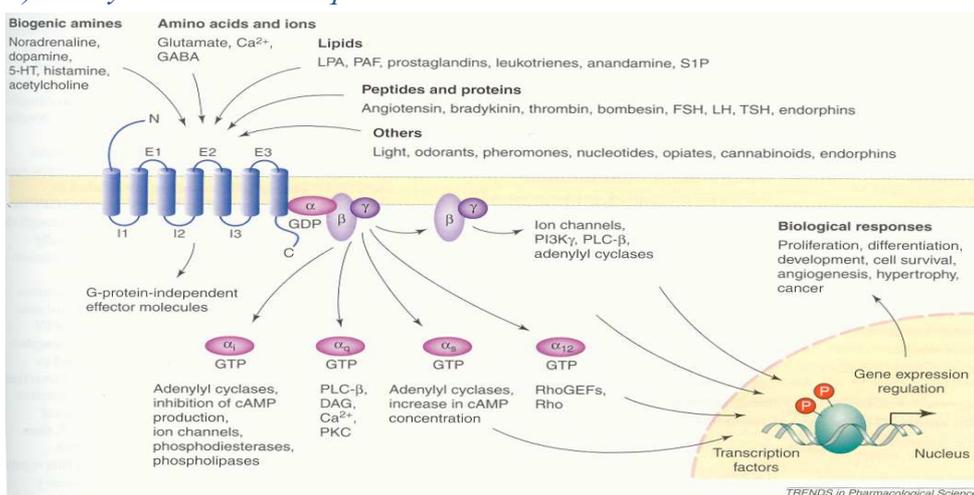


Figure 2 : le système histaminique

Source : uclouvain transmission histaminergique

Le système histaminique est considéré comme l'un des systèmes les plus importants de l'éveil. L'histamine est un médiateur chimique stocké dans les granules intracytoplasmiques des mastocytes et des basophiles, il est libéré en réponse à différents stimulus notamment lors de réactions d'hypersensibilité de type immédiat dépendantes de l'IgE. L'histamine est synthétisée par décarboxylation de l'histidine sous l'action de l'histidine décarboxylase. Elle exerce ses effets via l'activation de quatre récepteurs histaminiques H1, H2, H3 et H4 exprimés à la surface de différentes cellules (cellules musculaires lisses, monocytes, cellules immunocompétentes ou inflammatoires, cellules endothéliales ou épithéliales et les fibres nerveuses). (4)

Les récepteurs histaminiques sont des récepteurs couplés à des protéines Gs. Les récepteurs membranaires à protéine G ont une structure de nature polypeptidique qui comporte :

- Une partie extracellulaire NH<sub>2</sub> terminale, elle porte le site de liaison aux médiateurs physiologiques.
- Une partie transmembranaire à 7 hélices qui représente 7 domaines transmembranaires hydrophobes.
- Une partie intracellulaire COOH terminale qui va être en contact avec les protéines G, ces protéines G vont devoir assurer le transfert et l'amplification du signal reçu par le récepteur.

Le rôle des protéines G est d'assurer la transduction de l'activation d'un récepteur membranaire par un ligand agoniste. Ce qui aboutit à une réponse biologique due à cette liaison.

L'effet observé dépend de la nature de la sous unité alpha de la protéine G. Chaque protéine G est en fait hétérotrimérique constituée de 3 sous unités différentes :

- Alpha ( $\alpha$ )
- Béta ( $\beta$ )
- Gamma ( $\gamma$ )

C'est la stimulation du récepteur par le médicament agoniste qui conduit à une modification de la

conformation du récepteur et qui ensuite induit la dissociation de la structure trimérique  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  en deux composants :

- Unité  $\alpha$
- Unités  $\beta$ ,  $\gamma$

Dans un état non actif, la sous unité  $\alpha$  comporte une guanosyl triphosphate, cette sous unité est liée aux sous unités  $\beta$ ,  $\gamma$ . Le médicament agoniste se lie au récepteur membranaire à protéine G.

Il y a une activation du récepteur avec un échange entre le GDP de la sous unité  $\alpha$  et le GTP cytosolique. La sous unité  $\alpha$  ainsi phosphorylée se sépare des sous unités  $\beta$ ,  $\gamma$ . Cette sous unité  $\alpha$ GTP va migrer dans la cellule et va former un complexe moléculaire avec un système effecteur ce qui va moduler l'activité d'enzyme.

L'hétérodimère  $\beta$ ,  $\gamma$  peut moduler d'autres activités enzymatiques : les phospholipases, les canaux sodiques, calciques, MAP kinase. La fin de l'activation de l'effecteur est due à l'hydrolyse du GTP. Cette hydrolyse du GTP est due à la sous-unité  $\alpha$  qui possède une activité GTPase intrinsèque qui permet une déphosphorylation du GTP. Cette hydrolyse provoque la dissociation de la sous-unité  $\alpha$  GDP de l'effecteur ce qui favorise l'association de la sous unité  $\alpha$  aux sous unités  $\beta$ ,  $\gamma$  pour conduire à un ensemble inactif et donc le retour à l'état initial.

Il existe différents types de protéine G qui se distinguent par la sous unité  $\alpha$  :

- Gs : Elle permet l'activation d'une adénylate cyclase qui conduit à l'augmentation de la production d'AMPc.
- Gi : Elle induit une inhibition de l'adénylate cyclase ce qui induit une diminution de production de l'AMPc.
- Gq : Elle permet l'activation d'une phospholipase C à l'origine de la production :
  - D'IP3
  - De DAG (diacyl glycérol).
- Gk : Elle module l'ouverture des canaux potassiques
- GCa : Ouverture des canaux calciques
- Gt : Elle active une phosphodiesterase qui va détruire en particulier le GMPc.

	Recepteurs			
	H1	H2	H3	H4
Localisation	SNC Peau, Poumons Estomac	SNC Poumons, Estomac	SNC	cellules hématopoiétiques
Transduction du signal	Protéine G q/n ↑ IP3 et DAG	Protéine Gs ↑ AMPc	Protéine Gi ↓ AMPc	Protéine Gi ↓ AMPc
Intérêt	Allergie	Secrétion acide Réponse inflammatoire		

*Tableau 1 : Récepteurs de l'histamine : localisation, voies de signalisation et implications pathologiques*

*Source : uclouvain transmission histaminergique*

Une stimulation des récepteurs histaminiques centraux (surtout H1 et H3) entraîne une augmentation de la vigilance. L'utilisation de substances ayant une action antihistaminique H1 et traversant la barrière hémato-encéphalique permet d'inhiber cet effet stimulant. La sédation et la somnolence résultant de leur administration ainsi que l'étourdissement et le ralentissement des réflexes associés peuvent être mis à profit dans le cadre d'une soumission chimique (1).

### *c) Le système dopaminergique*

Les effets de la dopamine se traduisent par une augmentation de la vigilance avec une diminution du besoin de sommeil. La dopamine est libérée au niveau central mais également périphérique par diverses populations cellulaires appartenant à différents tissus. La dopamine est une monoamine et une catécholamine. Elle est reconnue par 5 sous types de récepteurs, tous couplés aux protéines G. Les 5 sous types de récepteurs dopaminergiques sont codés par 5 gènes différents et se répartissent en deux groupes :

- Les récepteurs D1-like couplés à Gs : ils incluent les récepteurs D1 et D5. L'activation de l'adénylate-cyclase par la protéine Gs va permettre la formation d'AMP cyclique
- Les récepteurs D2-like couplés à Gi : ils incluent les sous types D2, D3, D4 et leurs isoformes. L'activation du récepteur D2 peut recruter 3 voies de signalisations :
  - Couplage à la protéine Gi, dont la stimulation diminue le taux d'AMPc et donc l'activité de la PKA
  - Libération du dimère  $\beta\gamma$  de la protéine Gi, qui est capable d'activer la PLC et donc d'augmenter le taux de calcium intracellulaire, d'activer des canaux potassiques, d'inhiber des canaux calciques, ou d'activer la voie des MAP kinases

- Formation d'un complexe protéique avec protéine Akt,  $\beta$ -arrestine-2 et PP2A qui conduit à une déphosphorylation et inactivation d'Akt permettant ainsi l'activation d'une sérine/thréonine kinase, la glycogène synthase kinase-3 (5). Une activation des récepteurs dopaminergiques va entraîner une augmentation de la vigilance avec une diminution du besoin de sommeil et une insomnie.

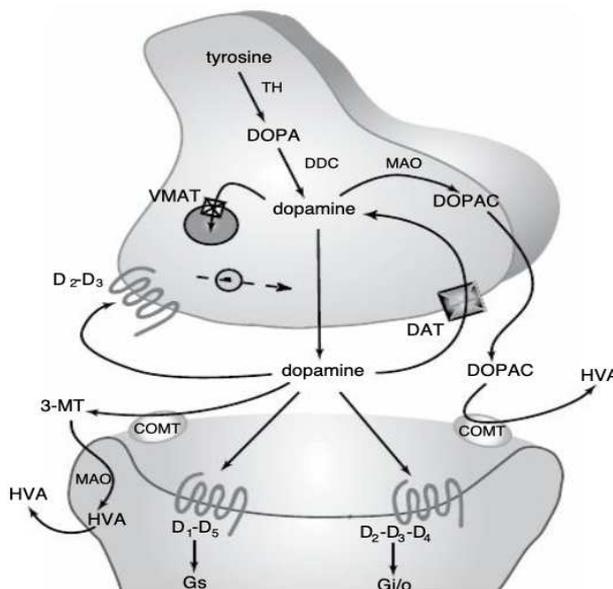


Figure 3 : fonctionnement d'une synapse dopaminergique

Les antagonistes des récepteurs centraux de la dopamine provoquent une sédation psychomotrice, une somnolence et une indifférence. Il faut noter qu'une action sur le système dopaminergique est parfois évoquée pour expliquer les propriétés sédatives du GHB. Toutefois, cette hypothèse est discutée car le GHB augmente les concentrations de dopamine : cette substance serait alors plutôt un agoniste dopaminergique, c'est à dire une substance ayant des propriétés éveillantes (2).

#### d) Les récepteurs aux opioïdes

Compte tenu de l'action sédative par dépression du système nerveux central, la grande famille des « morphiniques » (opiacés et opioïdes) est potentiellement concernée par la soumission chimique. D'autres substances, telles que la kétamine, possèdent des effets hypnotiques reposant en partie sur une action sur les récepteurs opioïdes. Les récepteurs opioïdes se répartissent en plusieurs groupes distincts en fonction des ligands présentant pour chacun une affinité élective, trois types sont retenus :

- Les récepteurs  $\mu$  (mu) pour la morphine (agoniste partiel), l'enképhaline et l'endorphine, le sufentanyl (agonistes complets), la naloxone et la naltrexone (antagonistes) ;
- Les récepteurs  $\kappa$  (kappa) pour la kétocyclazocine, la dynorphine A (agonistes), la norbinaltorphimine (antagoniste).
- Les récepteurs  $\delta$  (delta) pour les enképhalines : bêta endorphine, dynorphine A (agonistes), et le naltrindole (antagoniste).

Ces récepteurs vont être mis en évidence aussi bien en périphérie que dans le système nerveux central avec une distribution pouvant varier suivant les régions. Ils sont impliqués à des degrés divers et à des niveaux différents dans l'activité analgésique des structures nerveuses concernées (moelle et cerveau). Les ligands physiologiques de ces récepteurs sont les peptides opioïdes ou endomorphines, ils sont répartis en trois familles :

- Les enképhalines : Leu-enképhaline et Met-enképhaline
- Les endorphines : bêta endorphine, alpha- et bêta-néo-endorphine ;
- Les dynorphines A et B

Les substances agonistes des récepteurs opioïdes peuvent exécuter un effet analgésique en étant :

- Des agonistes complets, se fixant sur les trois types de récepteurs
- Des agonistes partiels se fixant sur 1 ou plusieurs des 3 types de récepteurs  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$
- Des agonistes-antagonistes : agonistes pour un type, antagonistes pour l'autre (3,5).

<i>DCI</i>	<i>Spécialités</i>	<i>Sous types de récepteurs</i>		
		$\mu$	$\delta$	$\kappa$
Morphine		++	+	+
fentanyl,sufentanyl		+++	+	+
pentazocine	FORTAL	-	?	++
nalbuphine	NUBAIN	-	?	++
buprénorphine	TEMGÉSIC	+ partiel	?	-
naloxone	NARCAN	-	-	-

Tableau 2 : Activités des dérivés morphiniques sur les récepteurs  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$

Soucre : Pharmacologie M.Moulin ; pharmacologie Y.Landry

### e) L'adénosine

L'adénosine est un nucléoside endogène. Il est présent dans toutes les cellules de l'organisme et possède, au niveau du système nerveux central, un effet sédatif et anticonvulsivant. L'adénosine réduit la libération de certains neuromédiateurs (noradrénaline) ou augmente la libération d'autres (acide glutamique). Mais les adénosinomimétiques directs (adénosine, adénosine monophosphate) ou indirects (dipyridamole, pentostatine) disponibles et/ou employés en thérapeutique ne permettent pas d'obtenir ces effets centraux. Enfin, il faut également noter que certains acides aminés (glycine, bêta-alanine, taurine) permettent l'obtention d'une dépression du SNC mais leur action n'est pratiquement pas exploitée en thérapeutique. Par conséquent, aucune substance agissant directement à ce niveau n'est disponible (1,2).

## 2- Effets amnésiants

Un certain nombre de médicaments, notamment les hypnotiques (benzodiazépines, kétamine, GHB), présentent la particularité d'exercer une action négative sur les capacités de mémorisation d'un individu. L'étude de l'action de ces médicaments sur la mémoire a permis d'expliquer l'amnésie antérograde

(incapacité de mémoriser les faits les plus récents) engendrée. Les substances amnésiantes laissent fonctionner la mémoire à court terme mais empêchent la mémorisation à long terme. Comme la mémoire à court terme fonctionne, le sujet s'adapte à la situation, répond, agit, mais il ne garde aucun souvenir de cette activité automatique (1).

#### *a) L'acétylcholine*

L'acétylcholine est l'un des plus importants neuromédiateurs du cortex cérébral. Elle contrôle l'étage supérieur de la pensée consciente. Elle est stockée dans les terminaisons nerveuses présynaptiques des neurones cholinergiques, au niveau des vésicules de sécrétion. Sous l'effet d'un potentiel d'action, des canaux voltage-dépendants provoquent l'entrée de  $Ca^{2+}$  extracellulaire. De ce fait les vésicules vont migrer et fusionner à la membrane plasmique présynaptique. L'acétylcholine va être libérée dans la fente synaptique. Ce neuromédiateur va être retrouvé en périphérie mais également dans le système nerveux central, jouant : un rôle excitateur en activant les récepteurs cholinergiques nicotiniques et un rôle modulateur en activant les récepteurs cholinergiques muscariniques. La liaison de l'acétylcholine aux récepteurs nicotiniques entraîne une réponse rapide sous forme de perméabilité sodique, dépolarisation et excitation. Les récepteurs muscariniques qui sont eux couplés aux protéines G, vont donner des réponses plus lentes qui peuvent être excitatrices ou inhibitrices sur les neurones. L'importance de certains systèmes neuronaux utilisant l'acétylcholine a été mise en évidence dans la maturation des souvenirs (les troubles de la mémoire accompagnant la maladie d'Alzheimer ont pu être rattachés à un déficit en acétylcholine). Il s'agit certainement là du mode d'action amnésiant du GHB, substance impliquée également dans la régulation de l'acétylcholine. Le GABA occupe également une place importante puisque les molécules qui augmentent son activité ont des propriétés amnésiantes : benzodiazépines, éthanol. L'acide glutamique est un acide aminé qui favorise la transmission synaptique au niveau du système nerveux central (3,5).

#### *b) Les récepteurs NMDA*

Les récepteurs NMDA sont appelés ainsi parce qu'ils sont activés par le N-méthyl-D-aspartate, agoniste de synthèse très puissant. Ce sont des récepteurs à perméabilité cationique ou récepteurs inotropes (5). Ces récepteurs sont des homodimères ou des hétérodimères constitués de protéines à trois hélices transmembranaires. Ils sont perméables aux ions  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  et  $K^+$  avec une sélectivité propre à chaque ion. Le récepteur NMDA est composé de 7 sous unités. Ils sont post-synaptiques et localisés principalement au niveau somato-dendritique leur stimulation induit une dépolarisation membranaire générant des potentiels post synaptiques excitateurs, correspondant au rôle excitateur du glutamate. C'est la dépolarisation induite par stimulation d'AMPA qui favorise la stimulation des NMDA induisant une dépolarisation plus lente. Cette stimulation des récepteurs entraîne une entrée de calcium. Cette augmentation intracellulaire de la concentration en calcium entraîne la stimulation de la protéine kinase

activée par le couple calcium-calmoduline, CAM-kinase 2, impliqué dans le phénomène de potentialisation à long terme. A savoir qu'une entrée excessive de calcium par hyperstimulation des récepteurs pourrait induire une apoptose (5). Il favorise la mémorisation et intervient dans la potentialisation à long terme. Cette potentialisation consiste en une augmentation des réponses postsynaptiques pendant une longue durée après une stimulation brève. Une expérience récente a montré que des souris transgéniques ayant davantage de récepteurs NMDA que les témoins avaient de meilleures performances d'apprentissage. Aussi, il est possible que les antagonistes de ces récepteurs, tels que la phencyclidine (par l'intermédiaire des récepteurs PCP), le GHB et la kétamine entraînent des troubles de la mémoire (5).

### 3- Effets hallucinogènes

L'hallucination est un symptôme psychiatrique défini comme une perception sensorielle qui ne correspond à aucune réalité objective (voir des objets absents ou entendre des voix qui n'existent pas ...). Plusieurs éléments vont souvent être retrouvés :

- Modification du temps vécu,
- Modification de l'espace (animation des objets, modification de l'image du corps, murs en mouvement),
- Modification affective.

Cet effet hallucinogène sera surtout retrouvé dans le cadre d'agression sexuelle dû à la perte de repères spatio-temporels chez la victime. (2)

Les structures chimiques des hallucinogènes ressemblent à celles des neurotransmetteurs naturellement présents dans le SNC dont elles vont perturber la production, la libération et la dégradation. Le mode d'action des substances hallucinogènes demeure cependant encore mal compris car l'expérimentation animale est pratiquement sans intérêt, les effets de ces produits étant par nature sensoriels et subjectifs.

#### *a) Les récepteurs de la sérotonine*

La connaissance des récepteurs de la sérotonine ou 5-hydroxy-tryptamine (5HT) est en pleine évolution. Les effets correspondant à la stimulation des divers types de récepteurs sérotoninergiques sont nombreux du fait du nombre de récepteurs existants : 5-HT1 (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D), 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6, 5-HT7. Les récepteurs 5-HT3 sont des récepteurs canaux à perméabilité cationique, leur stimulation entraîne une dépolarisation rapide et génère un potentiel d'action. Les récepteurs des autres familles sont tous des RCPG, ils peuvent être couplés à une protéine Gs (comme 5-HT4) entraînant une augmentation du potentiel d'action, ou à une protéine Gi (5-HT1A et B) qui elle induira une diminution de ce potentiel. La sérotonine intervient dans la régulation du sommeil, de l'humeur (action antidépressive), de la température, de l'appétit (effet anorexigène). Les hallucinations sont provoquées par une perturbation de l'activité électrique des neurones pyramidaux du cortex frontal. Les hallucinogènes comprennent deux familles principales, les indolamines (LSD, psilocybine) et les phénéthylamines (mescaline). (3,5)

Le LSD ou diéthylamide de l'acide lysergique est un agoniste non sélectif des récepteurs sérotoninergiques, c'est un analogue des alcaloïdes de l'ergot de seigle provoquant à dose très faible des perturbations psychiques accompagnées de distorsions visuelles et d'hallucinations. La psilocybine et la psilocine, sont des molécules actives des champignons hallucinogènes. La mescaline est le principe actif du peyotl, extrémité florale d'un cactus Sud-américain (6).

Le LSD et les indolamines stimulent les autorécepteurs somatodendritiques 5-HT<sub>1A</sub> des corps cellulaires des neurones sérotoninergiques du raphé entraînant une diminution de la transmission sérotoninergique.

L'ensemble des hallucinogènes stimule les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> en particulier 5-HT<sub>2A</sub>, cet effet agoniste va entraîner une stimulation d'axones glutamatergiques dans le *locus coeruleus* et le cortex préfrontal. Le *locus coeruleus* va donc envoyer au cortex des informations sensorielles amplifiées et altérées entraînant une libération de noradrénaline accrue sur les terminaisons glutamatergiques du cortex. C'est une hyperstimulation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> associée à une stimulation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> qui semblerait favoriser l'apparition des hallucinations, retrouvées dans certains symptômes de type productifs et négatifs des états psychotiques. Dans cette grande famille de substances, les ecstasy (MDMA, 3,4 méthylène-dioxy-amphétamine (MDA), 3,4 méthylène-dioxy-éthyl-amphétamine (MDEA)) présentent des effets hallucinogènes relativement modérés associés à un effet stimulant. Il faut également citer le GHB et l'éthanol qui pourraient être des agonistes 5HT<sub>3</sub> (ce fait n'étant pas strictement établi). (3,5). Certains NPS augmentent principalement la libération de sérotonine (phénylpipérazines, aminoindanes, amphétamines para-substituées et cathinones de type MDMA).

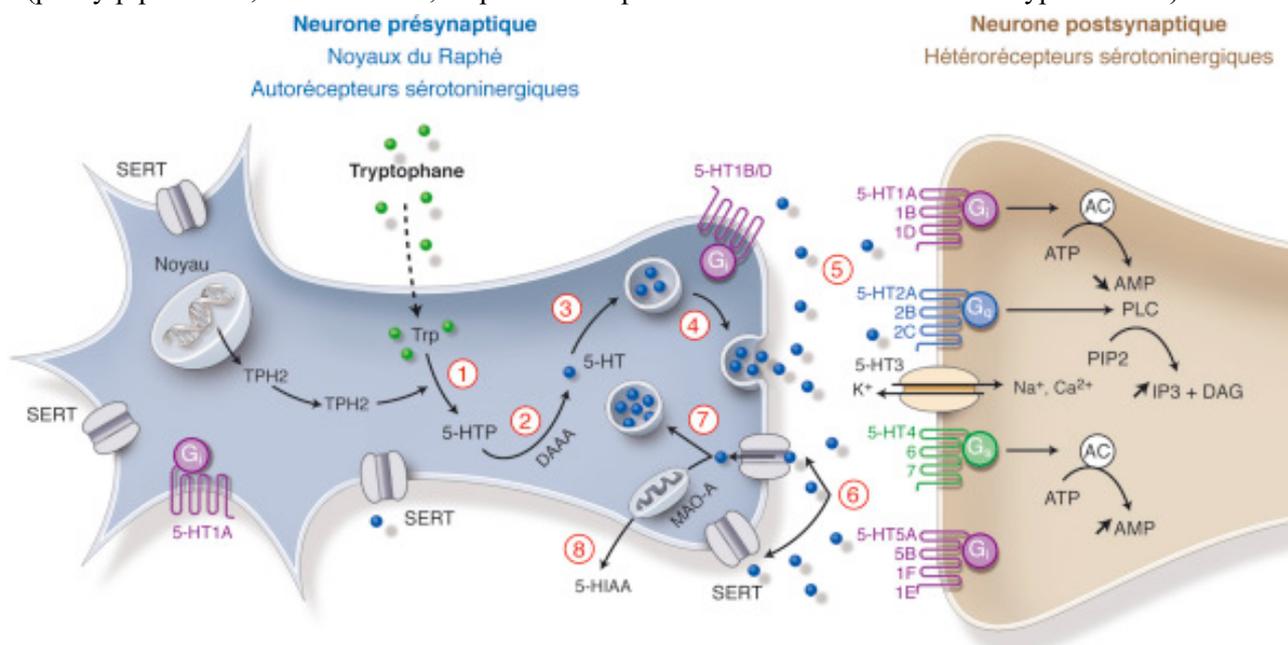


Figure 4: Fonctionnement du système sérotoninergique

Source : Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive

Les hallucinogènes (tryptamines, phénéthylamines hallucinogènes) sont des agonistes directs des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> sérotoninergiques.(7,8)

#### *b) Les systèmes catécholinergiques*

Les systèmes catécholinergiques centraux et leurs récepteurs sont très certainement impliqués dans la survenue des effets hallucinogènes. Ainsi, il est prouvé que l'activation des récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> entraîne l'apparition de délires et d'hallucinations. Les substances susceptibles d'avoir une potentialité hallucinogène pouvant reposer pour une part sur une action catécholinergique centrale sont principalement les ecstasy (MDA, MDMA, MDEA) et la mescaline, voire le GHB et l'étomidate.

#### *c) Les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>*

Le mode d'action de type « perturbateur » du cannabis semble lié à une action dopaminergique indirecte par le biais de récepteurs propres dénommés CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>. Les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> sont présents à divers endroits dans l'organisme, le récepteur CB<sub>1</sub> est présent dans les structures cérébrales (hippocampe, cortex associatif, cervelet et *striatum*) mais également en périphérie (testicules, intestin grêle, vessie, musculature lisse des vaisseaux, terminaisons nerveuses du système orthosympathique). Le récepteur CB<sub>2</sub> est surtout retrouvé en périphérie (monocytes, lymphocytes B et T, amygdales, rate) et dans les cellules de la microglie.

Les récepteurs CB<sub>1</sub> sont des récepteurs métabotropiques couplés à une protéine G<sub>i</sub>. Ils vont être retrouvés dans les synapses lentes c'est à dire que leurs liaisons avec le neuromédiateur vont activer une chaîne de transduction avec des messagers secondaires dans le neurone postsynaptique. Il y aura donc dans un premier temps une inhibition de l'adénylate cyclase entraînant une baisse de production d'AMP cyclique. S'ensuit une augmentation de la conductance des canaux potassiques provoquant une hyperpolarisation cellulaire à l'origine de la diminution de la probabilité de décharge du neurone. Puis vient ensuite une inhibition des canaux calciques de type N qui freinent l'exocytose du neurotransmetteur en se fermant. Il y a donc une réduction forte, voire une suppression de la transmission synaptique inter neuronale par blocage du message nerveux dans la terminaison pré synaptique. Le récepteur CB<sub>2</sub> va également inhiber l'adénylate cyclase mais la chaîne de transduction sera différente. Cet effet inhibiteur va être retrouvé sur presque tous les types de neuromédiateurs. Cependant dans certaines régions comme le striatum il y aura une augmentation de la synthèse et de la libération de la dopamine. Le cannabis en exerçant une action inhibitrice sur les neurones GABAergiques provoque une levée de l'inhibition que le GABA exerçait en temps normal sur les neurones à dopamine alors activés. (2)

#### *d) Les opiacés*

Les opiacés possèdent tous des effets potentiels sur le plan psychoaffectif : le plus souvent euphorie

(impression de bien-être), mais possible dysphorie (impression générale de malaise), angoisse et hallucinations. Ces potentialités semblent reposer sur une action agoniste vis-à-vis des récepteurs k (kappa). D'autres substances agissent également sur ces récepteurs : kétamine, phencyclidine.(1,2)

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

#### *e) Atropine et scopolamine*

Atropine et scopolamine sont des substances parasympatholytiques qui inhibent les effets muscariniques de l'acétylcholine. Elles présentent à dose élevée une action stimulante qui peut se traduire par des hallucinations et un véritable délire, associés à des troubles de la démarche et de la parole, des mouvements incessants, des vertiges ainsi que des troubles de la vue et de la mémoire. Ce tableau évoquant un delirium alcoolique conviendra à l'agresseur dans le cadre d'une soumission chimique.

Enfin, dans certaines conditions les benzodiazépines peuvent induire des réactions paradoxales avec notamment des hallucinations. (1,2)

#### 4- Effets désinhibiteurs

La désinhibition peut se définir par la diminution ou la disparition de l'inhibition notamment émotionnelle, fantasmatique, motrice et/ou de la censure, surtout sexuelle. La désinhibition constatée lors de la prise de neuroleptiques repose sur une action agoniste de la dopamine qui induit un effet activateur également appelé incisif, désinhibiteur ou anti-autistique. Cet effet est cependant long à se manifester et ne présente donc que peu d'intérêt pour un agresseur. Cette action agoniste dopaminergique concerne également les amphétamines dopaminergiques (famille de l'amphétamine).

La désinhibition semble pouvoir également reposer sur un mécanisme sérotoninergique qui est apparenté à celui des hallucinations. Une désinhibition peut également survenir lors de réactions paradoxales après la prise de benzodiazépines. En effet, les benzodiazépines à action rapide, en particulier les benzodiazépines hypnotiques et plus particulièrement le triazolam, peuvent induire à posologies élevées des effets particuliers incluant un comportement de type automatique avec souvent une désinhibition conduisant à des actes inattendus.(1,2)

Enfin, les amphétamines dopaminergiques (famille de l'amphétamine) ont une action noradrénergique indirecte susceptible de participer à l'effet désinhibiteur. Des NPS dérivés de l'amphétamine peuvent également être responsables d'un effet désinhibiteur (ouverture d'esprit, exaltation, ...). On peut notamment citer les phénéthylamines ainsi qu'une autre classe de NPS tels que les tryptamines

### III) Substances utilisées

	Effets recherchés				Aspects pratiques					Analyse
	Sédation	Hallucination	Amnésie	Désinhibition	Action rapide	Action brève	Symptomatologie peu caractéristique	Obtention facile	Possibilité d'administration discrète	Techniques analytiques dans le cadre de la soumission chimique
<b>Acide gamma hydroxybutyrique</b>	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	CG-SM CG-SM/SM <sup>(1)</sup>
<b>Amphétamines</b>	-	+	-	+++	++	++	-	+	+	CL-SM/SM
<b>Anticholinergiques</b>	+	+++	++	-	+	+	-	+++	++	CL-SM/SM CG-SM
<b>Benzodiazépines</b>	++	+	+++	+++	++	(2)	+++	++	++	CL/SM/SM <sup>(1)</sup>
<b>Cannabinoïdes</b>	++	++	+	++	++	+	+	++	+	CL-SM/SM <sup>1</sup>
<b>Ethanol</b>	+	+	++	++	(3)	(3)	++	+++	+	CG/IF
<b>Hypnotiques antihistaminiques</b>	++	+	+	-	+	-	++	++	++	CL-SM/SM
<b>Kétamine</b>	++	+++	++	+	+++	+++	++	+	+++	CL-SM/SM
<b>LSD</b>	+	+++	+	++	++	-	++	+	+++	CL/SM/SM
<b>Neuroleptiques</b>	++ <sup>(4)</sup>	+	-	++ <sup>(4)</sup>	-	-	+	++	++	CL-SM/SM
<b>Opiacés</b>	++	+	-	-	+++ <sup>(5)</sup>	++ <sup>(5)</sup>	-	+	++	CL-SM/SM
<b>NPS Hallucinogènes</b>	-	+++	-	++	+++	(6)	+++ <sup>(8)</sup>	++ <sup>(9)</sup>	+++	CL-SM/SM
<b>NPS Stimulants</b>	-	++	-	+++	++	(7)	+++ <sup>(8)</sup>	++ <sup>(9)</sup>	+++	CL-SM/SM

Tableau 3 : Liste non exhaustive des principales substances ou classes médicamenteuses susceptibles d'être utilisées à des fins de soumission.

CG/IF : chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme ; CG/SM : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse ; CG/SM/SM : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem ; CL/MS : chromatographie en phase liquide couplée à un spectrophotomètre de masse ; CL/MS/MS : chromatographie en phase liquide couplée à un spectrophotomètre de masse en tandem ; (1) technique indispensable pour la recherche dans les cheveux et/ou lorsque les prélèvements sont tardifs ; (2) compte tenu de leur demi-vie, la durée d'action est variable selon les benzodiazépines ; (3) ces deux paramètres dépendent fortement des variations de tolérance individuelle due au terrain (âge, sexe, poids, ...) ou aux habitudes (buveur occasionnel ou chronique) ; (4) l'effet sédatif ou désinhibiteur varie selon le type de neuroleptique ; (5) valable pour les morphines par voie orale d'action brève telles que l'Actiskenan<sup>®</sup> ou le Sevredol<sup>®</sup> ; (6) NPS hallucinogène durée d'action variable en fonction du produit utilisé ; (7) NPS stimulant durée d'action variable en fonction des produits utilisés ; (8) les NPS étant obtenus par modification de molécules déjà existantes, seule l'analyse toxicologique permet de mettre en évidence le produit utilisé. De plus les modifications apportées à la molécule peuvent être sources de signes cliniques différents. (9) Obtention sur internet les sites peuvent être difficile d'accès, produits peu onéreux par rapport à d'autre.

Source : Rape drugs : pharmacological and analytical aspects

Dans le tableau 3 est illustré l'ensemble des substances pouvant être utilisées dans le cadre de la soumission chimique avec les effets recherchés et leurs aspects pratiques. Ce tableau classe les substances par ordre alphabétique et pas en fonction des substances les plus utilisées.

D'après l'étude nationale de 2019 soumission chimique, les anti-histaminiques et autres sédatifs sont les plus utilisés notamment la doxylamine et la cetirizine. Sont retrouvés ensuite les benzodiazépines (alprazolam, bromazepam, diazepam), puis les nouveaux produits de synthèse. Cette répartition peut varier d'une région à l'autre. À Lille ce sont les NPS qui seront les plus utilisés dans le cadre de la soumission chimique suivi ensuite par les benzodiazépines, puis les anti-histaminiques.

### 1- Les benzodiazépines

La plupart des médicaments sont faciles d'accès. Les benzodiazépines font parties des médicaments les plus prescrits et certains antihistaminiques sont disponibles en accès libre en officine.

Certains produits notamment le zolpidem, au vu des nombreux mésusages, ont vu leurs conditions de prescriptions se durcir. En effet celui-ci est désormais classé comme assimilé stupéfiant et nécessite une ordonnance sécurisée.

Les benzodiazépines vont se fixer aux sous unités  $\alpha$  des récepteurs GABA/canal chlore du cortex cérébral. Cette fixation va entraîner un changement conformationnel facilitant la fixation du GABA et une augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlore. Cette entrée de chlore dans la cellule entrainera une hyperpolarisation cellulaire et donc générera un potentiel d'action post synaptique inhibiteur. Ce mécanisme d'action entrainera divers effets pharmacologiques :

- Sédatif
- Anxiolytique
- Myorelaxant
- Anticonvulsivant
- Amnésiant

La plupart des effets pharmacologiques décrits font de cette classe médicamenteuse une des substances se rapprochant le plus de la substance « idéale ». La pharmacocinétique de celle-ci se révèle également intéressante pour l'agresseur. En effet certaines benzodiazépines vont avoir un délai d'action très rapide grâce à leur lipophilie importante leur permettant de passer plus simplement la barrière hémato-encéphalique. Sont notamment retrouvés l'alprazolam, le bromazepam, le diazepam et le clorazépatate qui ont un délai d'action de 30 minutes. (9)

L'amnésie antérograde rencontrée ainsi que la désinhibition renforce encore cette notion de substance « idéale ».

Les doses toxiques vont varier d'une spécialité à l'autre, elle est de 100 mg/kg pour le zopiclone, 180 mg/kg pour le bromazepam et 15 mg/kg pour l'alprazolam.

En ce qui concerne la présentation de ces substances, celles-ci sont souvent sous forme de comprimés

qu'il est facile d'écraser pour rendre son administration discrète, certaines spécialités vont également être sous forme liquide. Leur association avec de l'alcool qui est également une substance psychoactive va potentialiser les effets.

## 2- Les anti histaminique H1

Ce sont des antagonistes des récepteurs H1 à l'histamine. On distingue deux générations d'anti H1, la première génération passe la barrière hémato-encéphalique ce qui va avoir des effets neurologiques notamment sédatifs. (9) On retrouve notamment :

- La prométhazine
- L'hydroxyzine
- doxylamine
- oxoméazine.

Des cas de mésusage sont remontés à l'ANSM aussi bien pour la soumission chimique que pour le purple drank (boissons à base de sirop codéiné et d'anti histaminique utilisées dans un but récréatif en soirée). Les conditions de prescription et de dispensation de certaines spécialités ont été renforcées (prescription médicale obligatoire pour limiter les abus cependant d'autres sont encore trouvables en pharmacie on peut citer notamment la doxylamine ou DONORMYL®, ou encore l'oxoméazine. Le DONORMYL® existe sous forme de comprimé sécable ou effervescent permettant son intégration facile à une boisson. L'oxoméazine ou TOPLEXIL® est sous forme de sirop.

A la base utilisés comme anti allergiques, ils peuvent également être utilisés à visée hypnotique comme c'est le cas pour la phénothiazine.

Leur effet sédatif s'additionne à leurs effets atropiniques entraînant une perte de mémoire et une confusion.

Leur délai et durée d'action étant plus longs que ceux des benzodiazépines, leur facilité d'obtention en fait une substance assez utilisée dans la soumission chimique.

## 3- Les nouveaux produits de synthèse

Les nouveaux produits de synthèse sont des drogues de synthèses nouvellement utilisées trouvables facilement sur internet. Les NPS présentent des risques sanitaires similaires à ceux des substances illicites classiques. Plusieurs substances psychoactives peuvent être retrouvées comme les phénéthylamines, amphétamines, cathinones synthétiques, pipérazines, pipradols/pipéridines, aminoindanes benzofuranes et tryptamines.

Ces substances interagissent avec diverses cibles monoaminergiques. En général, les stimulants inhibent le transport de la dopamine et de la noradrénaline (pipradols, cathinones, pyrovalérone) ou induisent la libération de ces monoamines (amphétamines et cathinones de type méthamphétamine). Les entactogènes augmentent principalement la libération de sérotonine (phénylpipérazines, aminoindanes,

amphétamines para-substituées et cathinones de type MDMA).

Les hallucinogènes (tryptamines, phénéthylamines hallucinogènes) sont des agonistes directs des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> sérotoninergiques. (7,8)

#### *a) Les NPS à effets psychostimulants préférentiels*

### Les phénéthylamines

Ce groupe englobe un grand nombre de substances dont la structure moléculaire ainsi que les effets vont être similaires à ceux des amphétamines. Elles peuvent être vendues sous des noms distincts ou en tant qu'ecstasy et amphétamines. Ce groupe va comprendre :

- L'amphétamine
- La méthamphétamine
- La paraméthoxyméthamphétamine (PMMA) retrouvé dans certains cas de soumission chimique avec le 2C-B (4-bromo-2,5-diméthoxyphénéthylamine) (10).
- La méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA).

L'activité hallucinogène des phénéthylamines est due à leur propriété agoniste pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2A</sub> et 5HT<sub>2C</sub>. Ces molécules, tout particulièrement la famille des 2C, possèdent une activité agoniste  $\alpha$  adrénergique sympathomimétique, et une activité inhibitrice de la recapture des monoamines cérébrales. (11)

Elles sont normalement prises sous forme de poudre, de pilules, de capsules ou encore sous forme de gouttes déposées sur des bouts de papier qui sont ensuite avalés. Ces substances peuvent également être prises par voie intraveineuse ou inhalées. Plusieurs effets vont être imputés aux phénéthylamines notamment une augmentation de l'énergie, de l'euphorie, une exaltation et de l'ouverture d'esprit. Il peut également avoir une altération des expériences sensorielles et des hallucinations. (6–8)

### Les cathinones synthétiques

Les cathinones synthétiques sont des substances qui sont chimiquement et pharmacologiquement liées aux cathinones. Les cathinones synthétiques vont agir comme stimulant du système nerveux central. Ils vont augmenter les concentrations synaptiques de catécholamines (dopamine, sérotonine, noradrénaline). Il y a inhibition de la recapture des catécholamines au niveau pré synaptique et stimulation de la libération des monoamines dans la fente synaptique. Les cathinones vont avoir des sélectivités vis-à-vis des transporteurs pouvant être différentes d'une structure chimique de cathinone à une autre. Une cathinone de synthèse ayant une sélectivité pour les transporteurs de la dopamine et de la noradrénaline a une action stimulante du système nerveux central avec un effet sympathomimétique. En revanche une sélectivité pour les transporteurs de la sérotonine conduira à des hallucinations. (11)

Les cathinones synthétiques se présentent normalement sous forme de poudre, mais on les trouve aussi sous forme de pilules. Ces substances sont principalement ingérées par voie orale, mais peuvent

également être prises par voie intranasale et rectale. Elles sont solubles dans l'eau et peuvent être diluées dans des boissons. L'utilisation de cathinones synthétiques par voie intraveineuse est en augmentation en Europe. Les effets signalés des cathinones synthétiques sont l'euphorie, l'humeur exacerbée, l'envie de bouger, l'augmentation de la libido, l'agitation, la clarté d'esprit et une plus grande loquacité. (8) Leur durée d'action sera de 3 à 8 heures selon la voie d'administration.

Dans certains cas de soumission chimique, des cathinones ont pu être détectées notamment la méphédronne et la méthylone (10).

## Piperazines

La pipérazine est utilisée depuis les années 1950 pour le traitement des vers intestinaux, la substance n'est pas psychoactive en soi. Cependant, les substances dérivées de la pipérazine peuvent être psychoactives. Ces molécules agissent à des degrés variables par une stimulation de la libération de sérotonine/dopamine/noradrénaline au niveau central, et par une inhibition de leur recapture. Elles sont métabolisées par la voie des cytochromes notamment CYP2D6 expliquant leurs variabilités d'action et leurs potentielles interactions médicamenteuses. Leur pic d'efficacité est atteint au bout de 1h30 environ, leur durée d'action est de l'ordre de 6 à 8 heures. Elles sont utilisées pour leur effet euphorisant et psychostimulant. Les effets secondaires décrits sont une anxiété, agitation, confusion, hallucination, céphalées, insomnie, mydriase, trémulations, crise convulsive, voire l'apparition d'un syndrome sérotoninergique (12). Elles sont fréquemment vendues sous forme de pilules sous le nom d'ecstasy, comme alternatives "légales" à l'amphétamine et à la MDMA ou sous des noms tels que "Legal E" et "Herbal ecstasy". Elles peuvent être stimulantes et hallucinogènes, et les consommateurs décrivent l'euphorie et une plus grande confiance en soi.

Les pipérazines sont principalement prises par voie orale, mais il y a également des cas de reniflement. Les effets sont imprévisibles et peuvent être graves, même après la prise de petites doses. (7,8)

## Arylcyclohexylamines

C'est une famille qui regroupe la phéncyclidine, la kétamine et leurs dérivés. Ils agissent par inhibition des récepteurs NMDA et agonisme des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2</sub>. Certains peuvent également stimuler la libération de dopamine et inhiber leurs mécanismes de recapture mais également avoir un effet agoniste faible sur les récepteurs opioïdes  $\mu$ . Leur métabolisation se fait en partie par la voie des cytochromes.

Les dérivés de la phéncyclidine sont consommés majoritairement par voie orale, à l'inverse de la kétamine utilisée par voie injectable. Leur délai d'action est d'une heure environ pour une durée totale de 2 à 6 heures.

Elles vont avoir des effets psychostimulants et hallucinogènes voir même dissociatifs. Les principaux effets retrouvés sont : une anesthésie dissociative, un effet stimulant, euphorisant et antalgique. (12)

## Les phénylpipéridines

Ces molécules sont dérivées du méthylphénidate et possèdent une structure mixte entre une phényléthylamine et une pipéridine substituée.

Elles agissent par une inhibition de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. On la retrouve sous forme intranasale ou inhalée mais également sous forme intra-rectale voire injectable. Le délai d'action est rapide (5 à 30 minutes) et leur durée d'action est de 2 à 4 heures. Ces molécules vont avoir des effets stimulants préférentiels « cocaïne-like » et améliorent la concentration. Beaucoup d'effets secondaires peuvent être décrit : anxiété, agitation, confusion, agressivité, mydriase, crise convulsive, ... (12)

## Les benzofuranes/benzodifuranes

Les benzofuranes et les benzodifuranes sont également des groupes d'amphétamines substituées au cycle. Les benzofuranes contenant un cycle furanique sont le 6-(2-aminopropyl)benzofurane et le 5-(2-aminopropyl)benzofurane et plusieurs autres. Ces médicaments sont structurellement apparentés à la MDMA et inhibent de la même façon les transporteurs de monoamines et libèrent de la sérotonine et de la noradrénaline. Les utilisateurs rapportent que les effets du 5-APB et du 6-APB sont comparables à ceux de la MDMA mais plus intenses. Les effets indésirables comprennent des nausées, une stimulation sympathomimétique et de l'agitation. Les benzodifuranes sont un groupe également connu sous le nom de drogues "mouches" et sont hallucinogènes. Ces drogues peuvent provoquer de la paranoïa, de l'agitation, de la tachycardie et de l'hyperthermie et ont été impliquées dans plusieurs décès. (6–8)

### *b) NPS à effets hallucinogène*

## Tryptamines

Les tryptamines sont dérivées de l'acide aminé tryptophane et constituent un groupe hétérogène de substances. Toutes ont des propriétés hallucinogènes, et certaines ont des effets stimulants supplémentaires. Le LSD appartient au groupe des tryptamines et est le plus puissant hallucinogène connu. Les tryptamines provoquent de puissantes hallucinations avec une intensification des perceptions sensorielles, une euphorie, une créativité et une libido accrues, ainsi qu'un sentiment de paix intérieure.

Les tryptamines naturelles comprennent la psilocine/psilocybine, que l'on trouve dans les champignons à psilocybine en Norvège, et la diméthyltryptamine (DMT), qui est utilisée en Amérique du Sud dans le cadre de cérémonies religieuses. (12)

Les tryptamines naturelles peuvent être mangées ou bues, par exemple sous forme de thé. Les tryptamines synthétiques peuvent être prises par voie orale, fumées, reniflées ou injectées. À dose normale, leur toxicité est faible, mais des décès ont néanmoins été signalés dans d'autres pays. Ceux-ci

sont attribués non seulement aux effets toxiques de ces substances, mais aussi à leurs propriétés hallucinogènes, qui peuvent provoquer des accidents mortels.(7,8)

Leur action est rapide (inférieure à 30 minutes) et peut durer 4 à 6 heures.(12)

### Les cannabinoïdes synthétiques

Les mélanges d'herbes ("épices") sont devenus des alternatives légales au cannabis. On a d'abord supposé que les effets psychotropes provenaient des plantes elles-mêmes. Cependant, des composés synthétiques ajoutés aux mélanges de plantes et agissant sur le récepteur CB1 se sont avérés être responsables de l'activité psychopharmacologique. La stimulation des récepteurs aux cannabinoïdes provoque des réponses complexes, liées à l'activation de voies de signalisations intracellulaire : la voie de l'adénylate cyclase, la voie des protéines kinases et certains canaux ioniques (11). Les drogues "épiciées" sont devenues des alternatives populaires à la marijuana chez les adolescents et constituent une classe importante de nouvelles substances psychoactives. La structure chimique des cannabinoïdes synthétiques varie considérablement, tandis qu'ils agissent uniformément comme agonistes au niveau du récepteur CB1. Les effets recherchés vont être les mêmes que ceux du cannabis c'est-à-dire relaxation, euphorie et modification des perceptions (12). La plupart des cannabinoïdes synthétiques produisent des effets et une toxicité globalement similaires à ceux du tétrahydrocannabinol (THC). Cependant, on pense que les cannabinoïdes synthétiques sont associés à une psychose et une agitation plus grave et à des effets sympathomimétiques plus importants. Ils sont des agonistes des récepteurs plus puissants et ils sont également dépourvus de cannabidiol, qui est contenu dans les produits naturels contenant du THC. Ils possèdent des propriétés anxiolytiques et antipsychotiques. En fait, l'agitation, l'agressivité, la paranoïa et l'anxiété sont des symptômes courants après la consommation de cannabinoïdes synthétiques. L'effet des cannabinoïdes synthétiques est généralement de courte durée par rapport aux substances de type amphétamine. Une surveillance de courte durée et des soins de soutien sont suffisants pour traiter la plupart des cas d'intoxication. Les cannabinoïdes synthétiques ne sont pas détectés par les tests de dépistage du THC (7,8). Leur délai d'action est rapide (5 à 15 minutes) pour une durée de 2 à 4 heures mais pouvant aller jusqu'à 24 heures (12).

#### *c) NPS à effets sédatifs*

### Les opioïdes de synthèse

Habituellement les opioïdes vont être utilisés comme antalgiques à des fins médicales. Certains abus peuvent être observés avec notamment une prescription abusive de certaines spécialités pouvant mener à des dépendances. Ce sont également des substances très largement utilisées dans le cadre de la soumission chimique. On retrouve comme opioïde de synthèse le carfentanil, 10 000 fois plus puissant que la morphine. Ils agissent comme agonistes des récepteurs opiacés (principalement le récepteur  $\mu$ ). Ils sont consommés par voie inhalée ou injectable.

Ces substances sont assez méconnues des utilisateurs. En effet certains opioïdes de synthèse peuvent être contenus dans des doses de cocaïne ou d'héroïne.

L'effet va être obtenu très rapidement (5 à 30 minutes) et leur durée d'action s'étend de 30 minutes à quelques heures. Les effets recherchés sont la relaxation, l'anxiolyse, la somnolence, l'euphorie et l'analgésie. Des effets secondaires caractéristiques des morphiniques peuvent être retrouvés : triade caractéristique d'une intoxication, myosis, dépression respiratoire ... (12)

### Designer benzodiazépines

Ce sont des benzodiazépines synthétisées en laboratoire mais n'ayant pas obtenues d'AMM. Elles agissent par liaison sur le site dédié des récepteurs GABA-A entraînant un effet inhibiteur global de la neurotransmission. Leur consommation se fait par voie orale. Le délai d'action est de l'ordre de 30 minutes à 1 heure. Leur durée d'action est très variable en fonction de la molécule. Les benzodiazépines vont être utilisées pour leurs propriétés sédatives, relaxantes et hypnotiques.

Les effets secondaires les plus fréquents sont la somnolence, l'asthénie et la léthargie. (12)

Exemples de substances : clonazolam, diclazepam, flubromazepam, flubromazolam et pyrazolam. Certaines substances notamment le diclazepam ont pu être retrouvé dans des cas de soumissions chimiques plus particulièrement dans le cadre d'agressions sexuelles (13).

## IV) Prélèvements utilisés et conservation

La qualité et la précocité de la réalisation des prélèvements biologiques sont des points fondamentaux des recherches toxicologiques. L'idéal est de disposer de prélèvements à la fois sanguins, urinaires et capillaires de la victime, réalisés et analysés le plus rapidement possible après l'acte délictueux. Chaque fois que cela est possible, il est important de procéder au recueil des échantillons susceptibles d'avoir contenu le produit psychoactif (boisson, récipients même vides, nourriture).

Une feuille de liaison entre le clinicien réalisant la prise en charge et le toxicologue est très souhaitable. Cette fiche doit au minimum comporter l'heure supposée des faits, le moment des prélèvements, le(s) traitement(s) habituel(s) de la victime et son éventuel traitement (sédatif, anxiolytique) à la suite des faits. Les prélèvements sont à réaliser en double afin de permettre une éventuelle contre-expertise.

### 1- Prélèvement sanguin

Pour le sang, 5 mL sont prélevés sur tube fluoré et 5 mL sur EDTA. Les 5 mL sur tube fluoré sont utilisés pour la détermination de l'éthanolémie. Le sang est à conserver au froid (+4° ou -20°C) à l'abri de la lumière. (1)

### 2- Prélèvement urinaire

On prélève 30 mL dans un flacon de polypropylène. Cela permet d'élargir la fenêtre de détection temporelle en raison d'une persistance généralement plus longue des substances (et de leur métabolites éventuels) présentes à plus fortes concentrations dans ce milieu que dans le sang.

Les urines sont à conserver au froid (+4°C ou -20°C) à l'abri de la lumière. (1)

### 3- Prélèvement capillaire

Une mèche (environ 100 cheveux) dont l'orientation sera définie par une cordelette nouée à 1 cm de la racine pourra être prélevée 3 à 5 semaines après les faits si le délai est > à 72 heures.

Le prélèvement de cheveux réalisé immédiatement après les faits permet de différencier des prises répétées, susceptibles de correspondre à un traitement médicamenteux prescrit à la personne concernée, d'une administration unique à l'insu de la victime.

Ce prélèvement capillaire réalisé 3 à 5 semaines plus tard permet éventuellement, mais de manière ciblée, de mettre en évidence un xénobiotique lorsque les prélèvements sanguins ou urinaires sont trop tardifs (GHB, benzodiazépines). Dans la plupart des cas, lors de prélèvements tardifs, les méthodes analytiques comme la CL-SM/SM, ne vont pas détecter ces substances. En augmentant la fenêtre de détection à plusieurs semaines voire mois, les cheveux analysés par des méthodes de chromatographie couplés à la spectrométrie de masse en tandem peuvent mettre en évidence une exposition unique.

Les cheveux sont à maintenir au sec à température ambiante à l'abri de la lumière. (1)



## V) Sélection de quelques méthodes analytiques utilisées

### 1- Description des équipements

#### a) *Chromatographie (Liquide/gaz)*

La chromatographie est un procédé de séparation des constituants d'un mélange basé sur la distribution des constituants entre deux phases miscibles :

- Phase stationnaire : celle-ci est fixée sur un support, elle permettra la rétention des composés
- Phase mobile : elle se déplace au travers de la phase stationnaire, elle permet la migration des composés.

Le phénomène de rétention se définit par le fait qu'un composé aura une progression d'autant plus lente qu'il interagira avec la phase stationnaire. Chaque composé est caractérisé par le temps de rétention (temps écoulé entre l'injection et l'apparition du sommet du pic chromatographique).

Dans notre propos, deux méthodes chromatographiques sont utilisées, on retrouvera :

- La chromatographie en phase gazeuse
- La chromatographie en phase liquide

La chromatographie en phase gazeuse permettra la séparation de composés volatils, thermostables, non ionisés. On retrouvera par exemple les huiles essentielles, les alcools ou encore les composés polluants.

La chromatographie en phase liquide quant à elle permet la séparation de composés lourds et/ou thermosensibles et/ou ionisés. Elle permet la séparation de protéines, d'acides aminés ou de principes actifs pharmaceutiques.

#### b) *Spectrométrie de masse*

##### Principe de l'electrospray

Après réalisation de la chromatographie en phase liquide, les molécules présentes dans la phase mobile traversent un tube capillaire à haut potentiel électrique. Ce champ électrique provoque la formation de gouttelettes chargées de gros diamètre. Grâce à un gaz de désolvation, la phase mobile s'évapore induisant la diminution du diamètre des gouttelettes chargées. Leur diamètre diminue jusqu'à l'obtention d'ions libres chargés selon le mode d'ionisation. Ces ions se dirigent ensuite vers le cône de l'échantillonneur grâce à des différences de potentiels électriques. Durant leur trajet, les ions vont subir l'effet de collision avec les molécules de gaz et vont se désolvater entièrement grâce à la pression élevée. La tension appliquée au niveau du cône échantillonneur va permettre une variation de collision entre les ions et de ce fait une fragmentation plus ou moins importante des ions. (14)

##### Détection par spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse est une technique permettant la détermination des masses moléculaires des composés. Elle va permettre de les identifier et de les quantifier. Le fonctionnement d'un spectromètre

de masse va reposer sur l'action d'un champ électromagnétique sur une particule chargée. La première étape sera donc la formation d'ions à l'état gazeux à partir de l'échantillon. Ces ions vont ensuite être fragmentés, dissociés puis détectés entraînant la formation d'un pic.(15)

Différentes techniques de spectrométrie existent et se différencient par leurs résolutions. On différenciera les techniques basses résolutions comme le quadripôle et haute résolution (Time of flight (TOF)).(14)

- Quadripôle

Un quadripôle est composé de quatre électrodes cylindriques parallèles. Il utilise la stabilité des trajectoires pour séparer les ions selon leur  $m/z$ . Cette séparation permet une élimination des ions qui ne présentent pas d'intérêt en dehors du quadripôle. En conséquence, il y aura une augmentation de la sensibilité et une diminution des ions interférents.(14)

- TOF

Après accélération et libération dans un tube (où ne règne aucun champ électrique ou magnétique) des ions de masses différentes vont être collectés à des temps différents sur le détecteur. Les ions légers vont être détectés en premiers contrairement aux ions lourds. (16)

- MS/MS TANDEM

La spectrométrie de masse en tandem repose sur la sélection d'un ion en fonction de son rapport  $m/z$ . cet ion sera par la suite fragmenté. Cette fragmentation a lieu dans une cellule de collision grâce à un premier filtre quadripolaire. Dans cette cellule se trouve un autre quadripôle permettant de se focaliser sur les ions choisis. Dans ce dernier quadripôle, un gaz de collision est injecté permettant l'accélération et la fragmentation des ions par collision. Ces fragments sont admis dans un deuxième filtre où ils sont analysés en mode balayage.

## Immunochimie

L'immunochimie se caractérise par la réaction antigène-anticorps. Ces techniques sont généralement des techniques par compétition ou de type sandwich (plus rare). Concernant les techniques par compétition, une quantité connue et faible d'antigène marqué va entrer en compétition avec la molécule à doser entraînant la formation d'un complexe antigène-anticorps donnant un signal mesurable. La concentration de la molécule va être inversement proportionnelle à l'intensité du signal.

Les antigènes marqués peuvent être de plusieurs types :

- La molécule elle-même → test spécifique
  - Une molécule consensus (structure chimique voisine de la molécule à doser) → test par famille.
- (17)

## 2- Dosage de l'éthylglucuronide

L'éthylglucuronide ou EtG est une molécule issue de la dégradation de l'éthanol par l'organisme. Il est très spécifique et quantifiable dans diverses matrices biologiques. Il est formé par conjugaison enzymatique de l'éthanol avec l'acide glucuronique. L'alcool dans l'urine n'est normalement détecté que pendant quelques heures, alors que l'EtG peut être détecté jusqu'à plusieurs jours même après l'élimination complète de l'alcool du corps.

Le test DRI Ethyl Glucuronide Assay est fourni sous forme de liquide prêt à l'emploi, un test immunoenzymatique homogène. Le test utilise des anticorps spécifiques qui peuvent détecter l'EtG sans aucune réactivité croisée significative avec d'autres composés de glucuronide. Le test est basé sur la compétition entre un médicament marqué à la glucose-6-phosphate déshydrogénase, et le médicament libre de l'échantillon d'urine pour une quantité fixe de sites de liaison d'anticorps spécifiques. En l'absence de médicament libre dans l'échantillon, l'anticorps spécifique se lie au médicament marqué à la G6PDH et provoque une diminution de l'activité enzymatique. Ce phénomène crée une relation directe entre la concentration de drogue dans l'urine et l'activité enzymatique. L'enzyme active convertit le NAD en NADH, ce qui entraîne une modification de l'absorbance qui peut être mesurée par spectrophotométrie à 340 nm. Cette technique est destinée à la détermination qualitative et semi quantitative de l'EtG dans l'urine humaine à des seuils de 500 µg/L et 1000 µg/L.

Détermination qualitative : les calibrateurs de 500 µg/L ou de 1000 µg/L peuvent être utilisés comme référence pour distinguer les échantillons "positifs" des échantillons "négatifs". Un échantillon qui présente une variation de la valeur d'absorbance égale ou supérieure à celle obtenue avec le calibrateur est considéré comme positif. Tandis qu'une variation de la valeur d'absorbance inférieure à celle obtenue avec le calibrateur de seuil est considérée comme négatif.

Détermination semi-quantitative : une estimation approximative de la concentration de glucuronide d'éthyle dans l'échantillon peut être obtenue en traçant une courbe standard avec tous les calibrateurs et en quantifiant les échantillons en dehors de la courbe standard. Lorsque la concentration d'EtG dans l'échantillon est supérieure au calibrateur le plus élevé, elle peut être diluée avec le calibrateur négatif et faire l'objet d'un nouveau test.

### 3- Dosage de l'alcool éthylique

La recherche de l'éthanol (alcool éthylique) est effectuée par chromatographie en phase gazeuse en utilisant un étalon interne. Cette méthode constitue la méthode de choix pour le dosage de l'éthanol. Cette méthode physique permet non seulement de quantifier l'éthanol mais également de mettre en évidence d'autres molécules volatiles pouvant être présentes. L'analyse sera réalisée sur du sang prélevé sur fluorure pour éviter toute dégradation ou production d'éthanol par des bactéries et/ou levures (18).

#### 4- Recherche et/ou dosage de médicaments et/ou autres toxiques par chromatographie liquide d'ultra haute performance couplée à une détection par temps de vol UPLC/QTOF.

Le criblage toxicologique est en général la première étape de toute investigation toxicologique. Cette étape est une étape clé permettant l'identification des substances d'intérêt toxicologique. La chromatographie et la spectrométrie de masse s'imposent comme les méthodes analytiques de référence pour le criblage toxicologique. Des couplages de systèmes chromatographiques avec des analyseurs haute résolution permettent de mesurer les masses exactes (temps de vol ou TOF) et d'ouvrir de nouveaux champs d'applications aux analystes, plus particulièrement les détecteurs hybrides (Q-TOF) qui permettent d'acquérir des spectres de fragmentation en sélectionnant des précurseurs dans un quadripôle. L'UPLC-Q-TOF est un outil permettant la mesure de la masse exacte des xénobiotiques mais également la réalisation d'un screening large avec une grande sensibilité et précision. (19)

##### *a) Pré-traitement*

100 µL d'échantillon biologique sont mélangés à 400 µL d'acide sulfosalicylique et 100 µL de l'étalon interne, le méthylclonazépam (en cas de dosage, une gamme d'étalonnage des substances identifiées est réalisée).

Après agitation au Vortex pendant 3 min, les mélanges sont centrifugés pendant 10 min à 15 000 tours/min.

##### *b) Analyse*

75 µL du surnageant sont injectés dans un UPLC/QTOF (VION - IMS QTOF (Waters) muni d'une colonne Acquity HSS C18 (Waters) éluée par un gradient de la phase mobile composée d'acétonitrile (+ 0.1% d'acide formique) et de tampon formate d'ammonium à 5 mM pH 3,0. Le chromatographe UPLC (*Ultra High Performance Liquid Chromatography*) permet de séparer les différents constituants organiques selon leur polarité.

Le détecteur de masse QTOF (Quadrupole Time Of Flight) permet d'identifier les xénobiotiques présents grâce à leurs masses exactes et leurs fragments spécifiques.



Figure 5: Waters UPLC/QTOF

Source : Waters

5- Recherche de substances de la famille des opiacés/opioides, des cannabinoïdes, des dérivés amphétaminiques, de la cocaïne et ses métabolites

a) *Extraction*

100  $\mu$ L de sang total sont mélangés à 300  $\mu$ L de méthanol contenant 19 homologues deutérés\* (étalons internes).

Après agitation au Vortex pendant 3 min, les mélanges sont centrifugés pendant 10 min à 15 000 tours/min. 100  $\mu$ L de surnageant sont mélangés à 100  $\mu$ L de tampon formate d'ammonium 0,5 mM à pH 3,0.

b) *Analyse de l'extrait*

L'analyse est réalisée à l'aide d'une plateforme XEVO TQ-S (Waters®) : 10  $\mu$ L de ce mélange sont ensuite injectés dans une colonne Acquity UPLC® BEH C18 (2,1 x 100 mm ; 1,7  $\mu$ m). La séparation chromatographique est réalisée à l'aide d'un gradient de phase mobile composé d'acétonitrile + 0,1 % d'acide formique et de tampon formate d'ammonium 0,5 mM + 0,1 % d'acide formique (pH 3,0). Le débit utilisé est de 0,5 mL/min et la durée d'un cycle est de 10 min. La détection est réalisée en mode d'ionisation positive et deux transitions MRM sont utilisées par analyte : Morphine\*, Codéine\*, 6-MAM (6-monoacétylmorphine)\*, Pholcodine, Dihydrocodéine\*, Méthadone\*, EDDP (2-éthylidine-1,5-diméthyl-3,3 diphénylpyrrolidine)\*,  $\Delta$ 9THC ( $\Delta$ 9-tétrahydrocannabinol)\*,  $\Delta$ 9THC-OH (11-hydroxy  $\Delta$ 9-tétrahydrocannabinol)\*,  $\Delta$ 9THC-COOH (acide  $\Delta$ 9-tétrahydrocannabinolique)\*, Cocaïne\*, Benzoylecgonine\*, Ecgonine méthyl ester\*, Cocaéthylène\*, Amphétamine\*, Ephédrine,

Méthamphétamine\*, MDA (méthylènedioxyamphétamine)\*, MDMA (méthylènedioxy-méthamphétamine)\*, MDEA (méthylènedioxy-éthamphétamine)\*, Méphédronne\*.



*Figure 6: XEVO TQ-S (Waters)*

*Source : Waters*

## VI) Données épidémiologiques disponibles : étude nationale de l'ANSM 2019

Depuis 2003, une enquête nationale a été mise en place par l'ANSM et le réseau des centres d'Addictovigilance, coordonnée par le centre d'Addictovigilance de Paris, afin d'obtenir des données les plus exhaustives possibles sur les cas de soumissions chimiques en France.

Cette enquête a pour objectif d'identifier ou éventuellement de doser les substances impliquées, définir les contextes d'agression ainsi que le *modus operandi* des agresseurs et d'évaluer les conséquences cliniques chez les victimes. Plusieurs critères d'inclusions sont pris en compte :

- Une agression ou tentative suspectée ou signalée
- Une substance psychoactive identifiée ou suspectée
- Une clinique et une chronologie compatibles avec la pharmacologie de la substance.

En 2019, 661 cas ont été signalés. Ces déclarations proviennent de différentes origines, on peut citer notamment les laboratoires de toxicologie qui constituent 65,7% des déclarations. D'autres structures vont entrer en jeu comme les urgences médico-judiciaires et les services de médecine légale (31,1 %), les consultations CEIP-A, les services cliniques hospitaliers (3,2 %), ...

Une augmentation des déclarations peut être relevé par rapport aux années 2018 (590 cas) et 2017 (544 cas).

Dans les 661 signalements, 574 ont été retenus après analyse des dossiers. Dans la grande majorité des cas, les faits se sont déroulés au cours de l'année (94%) et un dépôt de plainte a été enregistré (90,9%).

En ce qui concerne la répartition régionale selon les territoires des CEIP, il est constaté que la plupart des signalements ont été recueillis à Paris (325), la ville de Lille arrive en deuxième position avec 80 cas signalés (à noter que les modes de recueil des cas varient d'un CEIP à l'autre ; ces résultats ne signifient pas qu'il y a beaucoup de cas de SC dans le Nord et peu dans d'autres régions).

Les victimes sont en grande majorité de sexe féminin (85%) et ont un âge médian de 27,14 ans, il est également retrouvé 11% de mineurs.

Dans 80% des cas les victimes ont subi une agression sexuelle, on retrouve également d'autres infractions comme agression sexuelle + vol, vol, sédation ou violences. Les lieux de ces délits sont assez variés, dans 39% des cas ils ont lieu dans un lieu festif et dans 28% des cas dans un lieu privé. Les cas d'infraction dans un lieu public sont beaucoup plus rares, cependant 28% des lieux n'ont pas été renseignés ce qui peut constituer un biais dans les pourcentages évoqués.

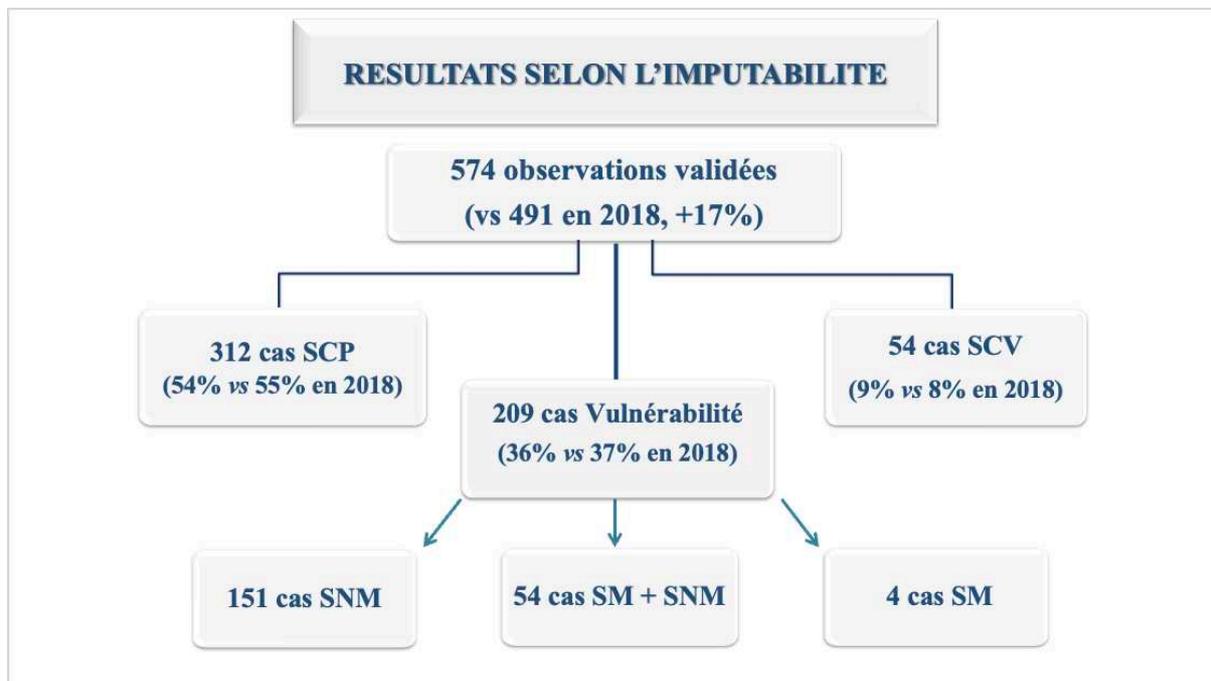


Figure 7 : Résultats selon l'imputabilité

Source : CEIP-A Étude soumission chimique 2019

Concernant les différentes catégories évoquées précédemment c'est à dire :

- La soumission chimique possible
- La soumission chimique vraisemblable
- La vulnérabilité chimique

D'après la figure 9 sur les 574 observations validées, 312 cas de soumission chimique possibles sont rapportés ainsi que 209 cas de vulnérabilités qui dans la grande majorité des cas sont imputés à la prise de substances non médicamenteuses (151 cas) et 54 cas de soumissions chimiques vraisemblables.

Il peut être constaté que dans le cadre des soumissions chimiques possibles, les cas étaient répartis de plusieurs façons : clinique et toxicologie insuffisantes, analyses toxicologiques négatives, sans analyses toxicologiques, analyses toxicologiques insuffisantes ou encore clinique insuffisante.

Pour les cas de soumissions chimiques vraisemblables, les victimes sont majoritairement féminines, en revanche chez les enfants la différence entre les genres est moins marquée. Des différences sont également à relever en ce qui concerne les vecteurs utilisés. Chez les adultes, le vecteur préférentiel sera les boissons majoritairement alcoolisées, chez les enfants il y aura la nourriture mais dans la plupart des cas cette information n'est pas renseignée. Les délits se sont principalement produits dans des lieux festifs (discothèque, soirée entre amis) ou dans un lieu privé (domicile de la victime ou de l'agresseur, hôtel, voiture). La nature du délit est différente en fonction de l'âge de la victime : pour les adultes il s'agira majoritairement d'agression sexuelle, chez les enfants il y aura sédation pour but d'homicide.

Concernant la soumission chimique chez l'enfant, l'administration à l'insu ne peut être évoquée en raison de l'âge des victimes. En effet, ils n'ont pas les mêmes capacités de jugement et de décision que les adultes. Dans la majorité des cas, les faits sont perpétrés par une personne de confiance.

## FAMILLES DES SPA SCV 2019

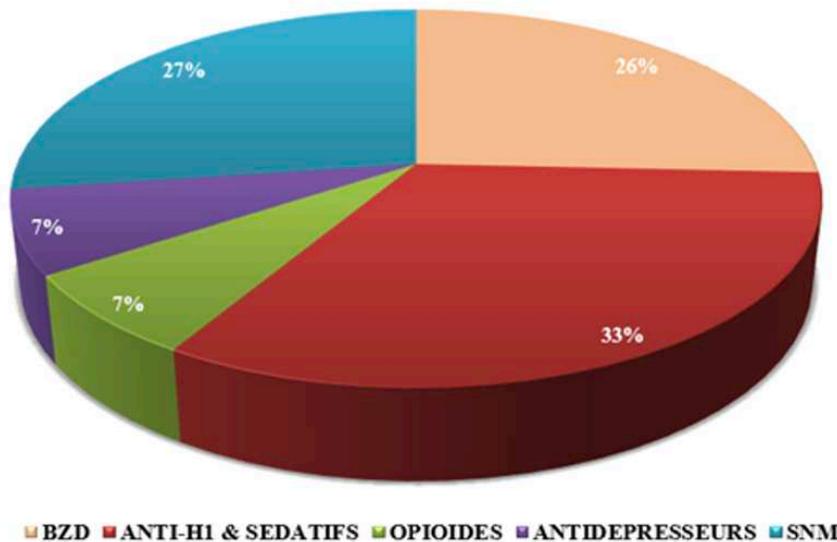


Figure 8 : Familles des substances psychoactives dans des soumissions chimiques vraisemblables 2019  
Source : Étude soumission chimique CEIP-A 2019

En s'intéressant aux différentes substances utilisées dans les SCV, il a été mis en évidence que les anti-histaminiques et sédatifs étaient les substances les plus retrouvées (33% des cas).

Une baisse de l'utilisation des benzodiazépines peut être constatée (26% des cas) par rapport à 2018 (58% des cas). En effet, l'utilisation du zolpidem et du zopiclone a diminué alors qu'ils étaient en tête d'utilisation dans les années 2018. Cette baisse peut être expliquée par la nouvelle réglementation concernant le zolpidem qui nécessite une ordonnance sécurisée. L'alprazolam est dorénavant la benzodiazépine la plus utilisée.

Pour les vulnérabilités chimiques, la majorité des substances incriminées sont des substances non médicamenteuses. Sont ensuite retrouvées des substances médicamenteuses associées à des substances non médicamenteuses, puis dans très peu de cas seulement des substances médicamenteuses. Les victimes sont majoritairement des femmes ayant consommé de l'alcool associé ou non avec du cannabis, ou encore mais plus rarement de la cocaïne, MDMA, LSD ou N2O. Les substances médicamenteuses les plus souvent associées ou non avec ces substances non médicamenteuses sont les benzodiazépines, les antidépresseurs, les antihistaminique



# Partie 2 : Étude rétrospective

## I) Résumé de l'étude

Dans le cadre d'une agression, la victime va bénéficier d'une prise en charge à la fois médicale et médico-légale.

- La prise en charge médicale de la victime va avoir le plus souvent lieu à l'hôpital. Au cours de cette prise en charge, des prélèvements biologiques à visée toxicologique vont être réalisés. Les résultats de ces analyses vont être transmis aux médecins et peuvent également être répertoriés par le CEIP-A (cas de soumissions chimiques avérées ou suspectées) dans l'enquête nationale « Soumission Chimique » diligentée par l'ANSM.
- Parallèlement à cette prise en charge médicale, une prise en charge judiciaire (médico-légale) est régulièrement associée : les prélèvements biologiques réalisés alors sur réquisition, sont des scellés judiciaires et sont transmis pour analyse sur réquisition à un expert toxicologue.

Cependant des divergences ont pu être observées entre les résultats obtenus par prescriptions médicales et par missions judiciaires. L'objectif de ce travail est de collecter rétrospectivement ces données afin d'identifier les origines de ces divergences (conditions de conservation des prélèvements, délais d'analyses ou méthodes d'analyses).

## II) Déroulement et objectifs de l'étude

Cette étude est une étude rétrospective qui se basera uniquement sur les données présentes dans les dossiers médicaux et médico-légaux des victimes. L'ensemble de ces données sera étudié et analysé de façon à mettre en évidence les divergences ainsi que leurs causes comme évoqué précédemment.

Les données qui ont été utilisées pour cette étude ont pour source :

- Les résultats des analyses toxicologiques du laboratoire de toxicologie du CHU de Lille
- Les résultats des analyses toxicologiques médico-légales du CHU de Lille
- Étude « soumission chimique » du CEIP-A.

Cette étude devait normalement comprendre les données du laboratoire de police scientifique de Lille. Leur délai de réponse et d'accès à leurs données ne permettait pas de les intégrer dans le présent travail.

Cette collaboration n'a pas pu aboutir réduisant ainsi considérablement le nombre de cas à analyser

Il a donc été décidé d'utiliser uniquement les données du service de toxicologie du CHU de Lille. Le nombre de cas étant réduit dans la période initialement choisie de 3 ans, celle-ci a été étendue aux six dernières années ainsi qu'à l'année en cours.

L'objectif principal a été de mettre en évidence les divergences qualitatives et quantitatives entre les résultats obtenus par prescriptions médicales et par missions judiciaires. Pour répondre à cet objectif, nous nous baserons sur les résultats toxicologiques obtenus chez les personnes victimes d'agressions

avec soumissions chimiques suspectées ou avérées datant des six dernières années et de l'année en cours.

Le second objectif a été de mettre évidence les causes de ces différences en étudiant notamment :

- Les modalités de conservation des prélèvements,
- Les délais d'analyses,
- Les méthodes d'analyses.

### III) Critères d'inclusions et d'exclusions

Différents critères ont été choisis pour cette étude :

- Victime identifiée (sans limite d'âge, homme et femme).
- Agression ou tentative d'agression documentée par une procédure judiciaire
- Soumission chimique avérée (mise en évidence d'une substance psychoactive dans les analyses) et soumission chimique suspectée (non-mise en évidence par les analyses, mais tableau clinique cohérent avec l'hypothèse d'une soumission chimique).
- Cette étude prendra en compte les données des sept dernières années (2015 à Mai 2021).

Les victimes dont les analyses ont été réalisées en dehors de Lille et de sa métropole sont non incluses dans cette étude en raison de l'inaccessibilité des données.

### IV) Matériels et méthodes

Le recueil de données a été réalisé avec l'aide du CEIP-A de Lille. En effet, les données extraites des diverses études soumission chimique a pu nous renseigner sur :

- L'identité des victimes (celle-ci sera anonymisée)
- L'âge
- Le sexe
- Le lieu de prise en charge
- La date des faits
- La réalisation ou non d'analyses toxicologiques.

Afin de répondre à l'objectif de l'étude, plusieurs paramètres ont été confrontés :

- Les dates de prélèvements dans le cas où celles-ci diffèrent
- Les prélèvements disponibles
- Les délais entre les prélèvements et les analyses médicales
- La date de réquisition
- Les analyses demandées (médicales et judiciaires)
- La date des analyses (médicales et judiciaires)
- Les délais entre les prélèvements et analyses médico-légales.
- Les substances détectées
- Les concentrations
- Les méthodes d'analyses
- La conservation des prélèvements (température, substances ajoutées aux prélèvements).

L'ensemble des informations a pu être recueilli grâce aux logiciels utilisés par le CHU de Lille notamment le logiciel MOLIS ainsi que sur les réquisitions des années 2015 à 2021.



## V) Résultats

		Délai entre les faits et les prélèvements	Analyses demandées	Substances détectées <sup>1</sup>	Concentrations	Délai entre prélèvements et analyse	Prélèvements disponibles	
	2021	Cas n°1	2 jours	×	×	Concentrations non renseignées dans les analyses médicales	×	✓
	2020	Cas n°2	1 jour	×	×	Concentrations non renseignées dans les analyses médico-légales	×	✓
		Cas n°3	1 jour	×	✓	Concentrations non renseignées dans les analyses médico-légales	×	✓
	2019	Cas n°4	Réalisés le jour même	×	×	×	×	✓
		Cas n°5	1 jour	×	×	Concentrations non renseignées dans les deux analyses	×	✓
	2018	Cas n°6	2 jours	×	×	Concentrations non renseignées dans les analyses médico-légales	×	✓
	2017	Cas n°7	1 jours	✓	×	×	×	✓

		Cas n°8	Réalisés le jour même	✓	✓	×	×	✓
		Cas n°9	Réalisés le jour même	×	✓	Concentrations non renseignées dans les analyses médicales	×	×
	2016	Cas n°10	2 jours	×	✓	×	×	✓
	2015	Cas n°11	3 jours	×	✓	Concentrations non renseignées dans les analyses médicales	×	×
		Cas n°12	3 jours	×	×	Concentrations non renseignées dans les analyses médicales	×	×
		Cas n°13	1 jour	×	×	×	×	✓

Tableau 4 : Divergences rencontrées lors de l'étude réalisée au CHU de Lille

✗ Divergences

✓ Convergences

<sup>1</sup> : Les divergences concernent majoritairement l'absence ou la présence de certaines substances dans les comptes rendus.

Identifiant	Sexe	Date des prélèvements	Date des réquisitions	Prélèvements disponibles	Substances	Concentration	Lieu des analyses	Types de dossier	Analyses réalisées	Délai entre prélèvements et réquisitions	Méthode	Analyses demandées
Cas n°1	Femme	J2	J5	Sang	Temesta	Non renseignée			Stupéfiants médicaments OH ethylglucuronide	3 jours	Éthanol : CPG-FID Analyses toxicologiques sang et urines CL-SM haute résolution Cocaïne et opiacés (sang et urine) LC-MS-MS Cannabinoïdes sanguins et urinaires GC-MS-MS ou LC-MS-MS Amphétamines LC-MS-MS GHB LC-MS-MS	Médicaments et stupéfiants (cannabinoïde, opiacés et opioïdes, cocaïne, amphétamines) urine et sang, ethanol, ethylglucuronide et GHB
				Urine	Ethylglucuronide							
				Sang	Temesta	Non renseignée			Stupéfiants et médicaments		UPLC/QTOF, XEVO TQ-S, éthanol par chromatographie en phase gazeuse	Analyse toxicologique en particulier stupéfiants et médicaments dont GHB, alcool
Cas n°2	Femme	J1	J6	Sang	Lidocaïne	Non renseignée			Stupéfiants et médicaments	5 jours	Analyses toxicologique surines CL-SM, cocaïne LC-MS-MS, ethanol immunochimie (urines) cocaïne LC-MS-MS Opiacés LC-MS-MS (urines) Amphétamines LC-MS-MS (urines) Cannabinoïdes GC-MS-MS ou LC-MS-MS (urines) Ethanol sang CPG-FID	Médicaments, stupéfiants, éthanol, GHB, ethylglucuronide
				Sang	Prilocaine							
				Urine	Prégabaline							
				Urine	Paracétamol							
				Sang	Lidocaïne	Non renseignée					Analyse toxicologique en particulier stupéfiants et médicaments	
Sang	Prilocaine											
Urine	Paracétamol											
				Urine	Prégabaline							
Cas n°3	Femme	J1	J6	Sang	Paracétamol	Non renseignée			Stupéfiants et médicaments	5 jours	Analyses toxicologique surines CL-SM, cocaïne LC-MS-MS, ethanol immunochimie (urines) cocaïne LC-MS-MS Opiacés LC-MS-MS (urines) Amphétamines LC-MS-MS (urines) Cannabinoïdes GC-MS-MS ou LC-MS-MS (urines) Ethanol sang CPG-FID Analyses toxicologique dans le sang identification et/ou dosage par	Médicaments, stupéfiants, éthanol, GHB, ethylglucuronide
				Sang	Lidocaïne							
				Sang	Prilocaine							
				Urine	Paracétamol							
				Urine	Lidocaïne							
				Urine	Prilocaine							
				Urine	Prégabaline							
				Sang	Lidocaïne							
Sang	Prilocaine											
				Sang	Paracétamol	Non renseignée					Analyse toxicologique en particulier stupéfiants et médicaments	
Urine	Paracétamol											
Urine	Prégabaline											
Urine	Lidocaïne											
				Urine	Prilocaine							

Identificati on	Sexe	Date des prélève ments	Date des réquisitions	Prélèvements disponibles	Substances	Concentration	Lieu des analyses	Types de dossier	Analyses réalisées	Déla i entre prélèvements et réquisitions	Méthode	Analyses demandées
Cas n°4	Femme	J0	(sang) J0 (urine) J171	Sang	Cocaïne	1,1 µg/L		Médical	Stupéfiants médicaments OH ethylglucuronide	Le jours même et 171 jours plus tard	Ethanol par CPG-FID Analyses toxicologiques sang : par CL-SM haute résolution Analyses toxicologiques urines CL-SM haute résolution cocaïne sanguin et urinaire : LC-MS-MS opiacés sanguin et urinaire LC-MS-MS cannabinoïdes sanguins et urinaires GC-MS-MS ou LC-MS-MS amphétamines LC-MS-MS GHB urinaire et sang LC-MS-MS	Médicaments, stupéfiants, éthanol, GHB, ethylglucuronide
				Sang	Benzoyecgonine	30,7 µg/L						
				Sang	Methyl ester d'ecgonine	2,9 µg/L						
				Sang	MDA	6,2 µg/L						
				Sang	MDMA	53,4 µg/L						
				Sang	Tramadol							
				Sang	Métabolites tramadol	Non renseignée						
				Urine	Ethanol	0,25 g/L						
				Urine	Ethylglucuronide	>10 000 µg/L						
				Urine	Benzoyecgonine	1755 µg/L						
				Urine	Methyl ester d'ecgonine	746 µg/L						
				Urine	MDA	357 µg/L						
				Urine	MDMA	3910 µg/L						
				Urine	Cocaïne	95 µg/L						
				Urine	Tramadol							
				Urine	Δ9THC-COOH							
Urine	Benzoyecgonine	Non renseignée	Médico-judiciaire	Stupéfiants médicaments OH	UPLC/QTOF (sang et urine), XEVO TQ-S urine, éthanol par chromatographie en phase gazeuse	Analyse toxicologique complète (alcool, stupéfiants, médicaments) → urinaire Alcool, Amphétamine, Cannabis, cocaïne, opiacés (sang)						
Urine	MDMA											
Urine	MDA											
Urine	Ethanol	0,17 g/L										
Cas n°5	Femme	J1	J72	Sang	Quinine	Non renseignée		Médical	Stupéfiants médicaments OH ethylglucuronide	72 jours	Ethanol CPG-FID cocaïne sanguins et urinaires LC-MS-MS opiacés sanguins et urinaires LC-MS-MS Cannabinoïdes GC-MS-MS ou LC-MS-MS Amphétamines LC-MS-MS	Médicaments, stupéfiants, éthanol, GHB, ethylglucuronide
				Sang	Quinidine	Non renseignée						
				Urine	Ethylglucuronide	>10 000 µg/L						
				Urine	Quinine	Non renseignée						
				Urine	Quinidine	Non renseignée						
				Sang	Quinine	Non renseignée						
Urine	Quinine	Non renseignée										

Identificatio n	Sexe	Date des prélèvements	Date des réquisitions	Prélèvements disponibles	Substances	Concentration	Lieu des analyses	Types de dossier	Analyses réalisées	Délai entre prélèvements et réquisitions	Méthode	Analyses demandées
Cas n°6	Femme	J3	J114	Sang	Fluoxetine	Non renseignée		Médical	Stupéfiants médicaments OH ethylglucuronide	114 jours	UPLC/QTOF, XEVO TQ-S, éthanol par chromatographie en phase gazeuse Analyses toxicologiques dans le sang et les urines par méthode CL-SM haute résolution; , dosage sanguin et urinaire cocaïne LC-MS-MS, dosage des opiacés urinaires et sanguins par LC-MS-MS; dosage des cannabinoïdes par GC-MS- MS ou LC-MS-MS; dosage urinaire et sanguin des amphétamines par LC-MS- MS;	Médicaments, stupéfiants, éthanol, GHB, ethylglucuronide
				Sang	Norfluoxetine	Non renseignée						
				Sang	Benzoylécgoni ne	0,4 µg/L						
				Urine	Ethylglucuroni de	736 µg/L						
				Urine	Cocaïne	1,1 µg/L						
				Urine	Benzoylécgoni ne	32 µg/L						
				Urine	Methyl ester d'ecgonine	6,5 µg/L						
				Urine	Fluoxetine	Non renseignée						
				Urine	Norfluoxetine	Non renseignée						
				Sang	RAS	Non renseignée						
Urine	RAS	Non renseignée										

Identificatio n	Sexe	Date des prélèvements	Date des réquisitions	Prélèvements disponibles	Substances	Concentration	Lieu des analyses	Types de dossier	Analyses réalisées	Délai entre prélèvements et réquisitions	Méthode	Analyses demandées
Cas n°7	Femme	J1	J2	Sang	OH	0,85 g/L	CHU	Médical	Stupéfiants médicaments OH	1 jour	éthanol par chromatographie en phase gazeuse Immunochimie	médicaments, stupéfiants, alcool
				Urine	Benzodiazépi nes	Non renseignée						
				Urine	cannabis	Non renseignée						
				Sang	OH	0,88 g/L						
				Sang	Tramadol	581 µg/L						
				Sang	N- Desmethyltra madol	339 µg/L						
				Sang	O- Desmethyltra madol	60 µg/L						
				Sang	Alprazolam	68 µg/L						
				Sang	Hydroxyzine	7 µg/L						
				Sang	Cetirizine	24 µg/L						
				Sang	Δ9THC-COOH	5,3 µg/L						
				Urine	Tramadol	Non renseignée						
				Urine	N- Desmethyltra madol	Non renseignée						
				Urine	O- Desmethyltra madol	Non renseignée						
Urine	Alprazolam	Non renseignée										
Urine	Hydroxyzine	Non renseignée										
Urine	Cetirizine	Non renseignée										
								México-judiciaire	Stupéfiants médicaments OH	1 jour	UPLC/QTOF médicaments et autres toxiques (sang et urine) , XEVO TQ-S, opiacés, opioïde, cannabinoïdes, dérivés amphétaminiques, cocaïne, et métabolites (total); dosage du GHB par chromatographie en phase gazeuse couplé à un spectromètre de masse, éthanol par chromatographie en phase gazeuse (sang et urine)	Recherche d'alcool, de produits médicamenteux et stupéfiants et GHB

Identificatio n	Sexe	Date des prélèvements	Date des réquisitions	Prélèvements disponibles	Substances	Concentration	Lieu des analyses	Types de dossier	Analyses réalisées	Délai entre prélèvements et réquisitions	Méthode	Analyses demandées
Cas n°8	Femme	J0	J75	Urine	OH	0,78 g/L		Médical	Stupéfiants médicaments OH	75 jours	UPLC/QTOF, XEVO TQ-S, éthanol par chromatographie en phase gazeuse FID cannabinoïdes GC-MS-MS ou LC-MS-MS; benzodiazépines et autres molécules LC-MS-MS; LSD LC-MS-MS, MDMA LC-MS-MS; opiacé LC-MS-MS; cocaine et amphétamines LC-MS-MS	Médicaments, stupéfiants, éthanol, GHB
				Sang	RAS	Non renseignée		Médico-judiciaire			UPLC/QTOF, XEVO TQ-S, dosage du GHB par chromatographie en phase gazeuse couplé à un spectromètre de masse	recherche d'alcool, de produits médicamenteux et stupéfiants GHB
				Urine	OH	0,2 g/L						
Cas n°9	Femme	J0	J33	Sang	RAS	Non renseignée		Médical	Stupéfiants médicaments OH	33 jours	UPLC/QTOF, XEVO TQ-S, éthanol par chromatographie en phase gazeuse Cannabinoïdes GC-MS-MS ou LC-MS-MS; benzodiazépine et autres molécules LC-MS-MS; LSD en LC-MS-MS; MDMA LC-MS-MS; Opiacée LC-MS-MS; cocaine LC-MS-MS, amphétamine LC-MS-MS	médicaments, stupéfiants, alcool, GHB
				Sang	GHB	1 mg/L		Médico-judiciaire			dosage du GHB par chromatographie en phase gazeuse couplé à un spectromètre de masse	GHB

Identificatio n	Sexe	Date des prélèvements	Date des réquisitions	Prélèvements disponibles	Substances	Concentration	Lieu des analyses	Types de dossier	Analyses réalisées	Délai entre prélèvements et réquisitions	Méthode	Analyses demandées
Cas n°10	Femme	J2	J10	Sang	Δ9THC-COOH	4,7 µg/L		Médical	Stupéfiants médicaments OH	10 jours	UPLC/QTOF, XEVO TQ-S, éthanol par chromatographie en phase gazeuse Cannabinoïdes GC-MS-MS; benzodiazépine et autres molécules LC-MS-MS; opiacés en LC-MS-MS, cocaïne LC-MS-MS, amphétamines LC-MS-MS	Médicaments, stupéfiants, éthanol, GHB
				Sang	Δ9THC-COOH	6,7 ng/mL		Médico-judiciaire	Stupéfiants et médicaments		UPLC/QTOF (sang et urine) médicaments et substances illicites , XEVO TQ-S (opiacées opioïdes, cannabinoïde, dérivés amphétaminiques) dosage du GHB par chromatographie en phase gazeuse couplé à un spectromètre de masse	Recherche de produits médicamenteux et stupéfiants, GHB
Cas n°11	Homme	J3	J4	Sang	Amitriptylline	Non renseignée		Médical	Stupéfiants médicaments OH	1 jour	UPLC/QTOF, XEVO TQ-S, éthanol par chromatographie en phase gazeuse Cannabinoïdes GC-MS-MS; benzodiazépine et autres molécules LC-MS-MS; opiacés en LC-MS-MS, cocaïne LC-MS-MS, amphétamines LC-MS-MS	Médicaments, stupéfiants, éthanol, GHB
				Sang	Métabolites amitriptylline	Non renseignée						
				Sang	GHB	< 0,1 mg/L						
				Urine	Amitriptylline	Non renseignée						
				Urine	Métabolites amitriptylline	Non renseignée		Médico-judiciaire	Stupéfiants et médicaments			
				Cheveux	Amitriptylline	3820 pg/mg						
				Cheveux	Nortriptylline	1690 pg/mg						
				Urine	Amitriptylline	Non renseignée						
Urine	Nortriptylline	Non renseignée										
Sang	Amitriptylline	0,1 µg/L										
Sang	Nortriptylline	0,8 µg/L										

Identificatio n	Sexe	Date des prélèvements	Date des réquisitions	Prélèvements disponibles	Substances	Concentration	Lieu des analyses	Types de dossier	Analyses réalisées	Délai entre prélèvements et réquisitions	Méthode	Analyses demandées	
Cas n°12	Homme	J3	J4	Sang	Amitriptyline	Non renseignée		Médical	Stupéfiants médicaments OH	1 jour	UPLC/QTOF, XEVO TQ-S, éthanol par chromatographie en phase gazeuse Cannabinoïdes GC-MS-MS; benzodiazépine et autres molécules LC-MS-MS; opiacés en LC-MS-MS, cocaïne LC-MS-MS, amphétamines LC-MS-MS	Médicaments, stupéfiants, éthanol, GHB	
				Sang	Métabolites amitriptyline	Non renseignée							
				Sang	GHB	< 0,1 mg/L							
				Urine	Amitriptyline	Non renseignée							
				Urine	Nortriptyline	Non renseignée							
				Cheveux	Amitriptyline	3620 pg/mg							
				Cheveux	Nortriptyline	1540 pg/mg							
				Urine	Amitriptyline	Non renseignée		Médico-judiciaire	Stupéfiants et médicaments			chromat liquide ultra haute performance UPLC/QTOF (recherche médicaments et/ou autres toxiques) et XEVO TQ-S opiacés et opioïde, cannabinoïdes, amphétaminique, cocaïne (sang) chromat liquide ultra haute performance UPLC/QTOF (recherche médicaments et/ou autres toxiques) et XEVO TQ-S opiacés et	Recherche de produits médicamenteux et stupéfiants (quantité exacte et période d'administration)
				Urine	Nortriptyline	Non renseignée							
				Urine	Lidocaine	Non renseignée							
				Sang	Amitriptyline	0,14 ng/mL							
				Sang	Nortriptyline	2 ng/mL							
				Sang	Lidocaine	2535 ng/mL							

Identification	Sexe	Date des prélèvements	Date des réquisitions	Prélèvements disponibles	Substances	Concentration	Lieu des analyses	Types de dossier	Analyses réalisées	Délai entre prélèvements et réquisitions	Méthode	Analyses demandées
Cas n°13	Femme	J1	J3	Sang	OH	2,26 g/L		Médical	Stupéfiants médicaments OH	2 jours	UPLC/QTOF, XEVO TQ-S, éthanol par chromatographie en phase gazeuse Cannabinoïdes GC-MS-MS; benzodiazépine et autres molécules LC-MS-MS; opiacés en LC-MS-MS, cocaïne LC-MS-MS, amphétamines LC-MS-MS	Médicaments, stupéfiants, éthanol, GHB
				Sang	Δ9THC-COOH	6 µg/L						
				Sang	Alcool	2,1 g/L						
				Sang	Citalopram	Non renseignée						
				Urine	zopiclone	Non renseignée						
				Urine	oxazepam	Non renseignée						
				Urine	cannabinoïdes	Non renseignée						
				Sang	OH	2,2 g/L		Médico-judiciaire	Stupéfiants médicaments OH			
				Sang	Citalopram	15 µg/L						
				Sang	DM citalopram	Non renseignée						
				Sang	Zopiclone	41 µg/L						
				Sang	Δ9THC-COOH	7,2 ng/mL						
				Urine	OH	3,13 g/L						
				Urine	Citalopram	Non renseignée						
Urine	DM citalopram	Non renseignée										
Urine	Zopiclone	Non renseignée										

La date des faits est considérée comme J0. Les délais seront exprimés en « J0,J1, etc » dans les précédents tableaux.

**Cas n°1:**

- Dans le cadre médico-légal les analyses demandées étaient différentes :
  - l'éthylglucuronide n'a pas été dosé dans les analyses médico judiciaires expliquant ainsi son absence dans le compte rendu.
  - La concentration en GHB dans le sang étaient légèrement supérieure mais tout à fait comparable en médico-légal (1,3 mg/L contre 1,1 mg/L en médical), de plus celui-ci a été également détecté dans les urines (concentration physiologique : 4,1 mg/L) alors qu'il ne l'était pas dans les analyses médicales.

**Cas n°2 :**

- Une analyse complète a été demandée par prescription médicale (médicaments, stupéfiants, éthylglucuronide, éthanol et GHB).
- L'éthanol, l'éthylglucuronide et le GHB n'ont pas été demandée en médico-légal.
- Certaines substances n'ont pas été détectées dans les urines notamment la lidocaïne et la prilocaïne alors que ces deux substances sont évoquées dans le compte rendu médical.

**Cas n°3 :**

- Une analyse complète a été demandée par prescription médicale (médicaments, stupéfiants, éthylglucuronide, éthanol et GHB).
- L'éthanol, l'éthylglucuronide et le GHB n'ont pas été demandés en médico-légal.

**Cas n°4 :**

- Deux missions sur réquisitions ont été demandées :
  - La première a été réalisée le 06/06/2019, celle-ci concernait les échantillons sanguins.
  - La deuxième le 05/11/2019, soit 5 mois après la réalisation de prélèvements. Celle-ci concernait l'analyse du prélèvement urinaire.
- Certaines concentrations avaient diminué tout en restant tout à fait comparables dans les analyses sanguines et urinaires (éthanol :0,17 g/L contre 0,25 g/L en médical, MDA : 5,8 µg/L contre 6,2 µg/L en médical, MDMA : 48,3 µg/L contre 53,4 µg/L en médical)
- D'autres avaient augmenté : c'était le cas de la cocaïne et de ses dérivés (méthyle ester d'ecgonine : 3,0 µg/L contre 2,9 µg/L en médical, benzoylecgonine : 31 µg/L contre 30,7 µg/L en médical).
- Certaines substances n'avaient pas pu être détectées dans les analyses urinaires médico-légales, c'est le cas de la cocaïne (95 µg/L dans les urines et 1,1 µg/L dans le sang dans les analyses médicales) mais également de l'éthylglucuronide qui lui n'avait pas été demandé par réquisition. Toutes ces différences ont été relevées dans le compte rendu des analyses médico-légales.

**Cas n°5 :**

- Les demandes d'analyses étaient également différentes avec une analyse complète (médicaments, stupéfiants, éthanol, éthylglucuronide et GHB) pour la prescription médicale et

le dosage des médicaments, stupéfiants et GHB pour la réquisition.

- La quinidine n'a pas été détectée dans les urines en médico-légal.

**Cas n°6 :**

- Les analyses médico-légales n'ont détecté aucune substance dans le sang et les urines.
- Les analyses médicales en revanche montraient la présence de fluoxétine, norfluoxétine et de benzoylecgonine (0,4 µg/L) dans le sang mais également d'éthylglucuronide (736 µg/L), de cocaïne (1,1 µg/L), de benzoylecgonine (32 µg/L), méthyl-ester d'ecgonine (6,5 µg/L), de fluoxétine et de norfluoxétine dans les urines.
- Pour les analyses judiciaires, le dosage de l'éthanol, de l'éthylglucuronide ainsi que du GHB n'avait pas été demandé.

**Cas n°7 :**

- Il a été détecté plusieurs substances en médico-légal qui ne sont pas retrouvées dans les analyses médicales notamment :
  - Tramadol (581 µg/L), *N*-desmethyltramadol (339 µg/L), *O*-desmethyltramadol (60 µg/L), alprazolam (68 µg/L), hydroxyzine (7 µg/L), cetirizine, (24 µg/L)  $\Delta^9$ THC-COOH (5,3 µg/L) dans le sang
    - Tramadol, *N*-desmethyltramadol, *O*-desmethyltramadol, alprazolam, hydroxyzine, cetirizine dans les urines.
- La concentration en éthanol est également supérieure dans les analyses judiciaires (0,88 g/L contre 0,85 g/L dans le compte rendu médical).

**Cas n°8 :**

- Il est observé une diminution de la concentration en OH dans l'urine dans le compte rendu médico-légal (0,2 g/L contre 0,78 g/L).

**Cas n°9 :**

- Une analyse complète en médical
- Le dosage des médicaments, stupéfiants et du GHB en médico légale.

**Cas n°10 :**

- Les concentrations en  $\Delta^9$ THC-COOH (4,7 µg/L) sont inférieures à celles retrouvées en médico-légal (6,7 µg/L) dans le sang.
- Les analyses demandées étaient également différentes (analyse complète pour les analyses médicales ; médicaments, stupéfiants et GHB pour les analyses judiciaires).

**Cas n°11 et 12 :**

- Les analyses demandées étaient différentes.

**Cas n°13 :**

- Du zopiclone a été détecté en médico-légal ainsi que de l'éthanol, du citalopram et de l'escitalopram dans les urines. Ces substances ne sont pas retrouvées dans les analyses médicales.
- Les analyses demandées étaient différentes

## VI) Discussion

L'analyse comparative des résultats a pu mettre en évidence des divergences entre les rapports médico-légaux et médicaux. Ces différences peuvent avoir plusieurs explications qui seront exposées ci-après. Tout d'abord il est important de souligner que les analyses réalisées ne sont pas forcément les mêmes. En effet, les analyses demandées sur prescription médicale sont généralement plus complètes et permettent la détection d'un panel plus large de substances (**cas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12 et 13**) :

- Médicaments
- Stupéfiants
- Ethylglucuronide
- Éthanol
- GHB.

Les réquisitions judiciaires, en revanche, ne demandent que très rarement le dosage du GHB. L'éthylglucuronide n'a quant à lui jamais été dosé en médico-légal dans les dossiers inclus dans cette étude.

Ces différences de demandes peuvent s'expliquer par les coûts des analyses toxicologiques. En effet d'après l'arrêté du 29 septembre 2017, des tarifs bien spécifiques sont applicables aux analyses toxicologiques. Dans le cadre de la soumission chimique, la recherche et le dosage des substances utilisées dans le sang et les urines ont pour tarif 1100 € HT. La prestation va comprendre :

- Recherche et dosage de l'alcool éthylique et de toute substance volatile par chromatographie couplée à la spectrométrie de masse ou autres techniques spécifiques ;
- Identification et dosage de stupéfiants (cannabinoïdes, amphétaminiques, cocaïne, opiacés et métabolites), des produits de substitution et de nouveaux produits de synthèse psychoactifs (NPS) par chromatographie avec détection par spectrométrie de masse ;
- Dosage de GHB par chromatographie avec détection par spectrométrie de masse ;
- Recherche large (criblage) par chromatographie avec détection par spectrométrie de masse, chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem et/ou à la spectrométrie de masse haute résolution ;
- Identification et dosage des médicaments psychoactifs tels que les benzodiazépines et autres sédatifs (hypnotiques, anxiolytiques, neuroleptiques sédatifs, antihistaminiques) ainsi que leurs métabolites par chromatographie avec détection par spectrométrie de masse et selon les données épidémiologiques. (20)

Bien que le coût des analyses ait été renseigné dans le tableau ci-après, il faut garder à l'esprit que le laboratoire peut fixer ses propres tarifs. Ces tarifs pouvant être supérieurs à ceux fixés par le ministère de la justice, certaines analyses peuvent ne pas être demandées.

De plus ces demandes d'analyse peuvent être différentes en fonction des besoins de l'enquête ainsi que de l'avis du médecin légiste et des enquêteurs.

Nature de l'acte et technique utilisée	Référence à la lettre clé sécurité sociale (valeur à la date du 1 juillet 2017) (1)	Coefficient	Tarif métropole arrondi HT
1° Recherche et dosage de l'éthanol dans le sang par chromatographie en phase gazeuse	B	150	40,50€
2° Recherche et dosage si nécessaire des stupéfiants (cannabinoïdes, amphétaminiques, cocaïne, opiacés et métabolites) à partir de prélèvements biologiques, par chromatographie avec détection par spectrométrie de masse	B	800	216€
3° Recherche et dosage des médicaments psychoactifs (hypnotiques, anxiolytiques, neuroleptiques et antidépresseurs) à partir de prélèvements biologiques, par chromatographie avec détection par spectrométrie de masse	B	900	243€
4° Expertise toxicologique de référence réalisée à partir de prélèvements biologiques dans un cadre thanatologique ou dans un autre contexte (médecine légale du vivant) en ayant recours à titre principal à des techniques chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse	B	4074	1100€
5° Recherche et dosage du strontium (marqueur de noyade vitale) dans toutes les matrices nécessaires par technique d'émission atomique	B	1037	280€
6° Recherche et dosage de substances pouvant être utilisées dans les cas de soumission chimique, éthanol, stupéfiants (cannabinoïdes, amphétaminiques, cocaïne, opiacés et métabolites), médicaments psychoactifs sédatifs (GHB, hypnotiques, anxiolytiques, neuroleptiques sédatifs et antihistaminiques) dans le sang et les urines en ayant recours à titre principal à des techniques chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse	B	4074	1100€
7° Recherche et dosage de substances pouvant être utilisées dans les cas de soumission chimique, stupéfiants (cannabinoïdes, amphétaminiques, cocaïne, opiacés et métabolites), médicaments psychoactifs sédatifs (hypnotiques, anxiolytiques, neuroleptiques sédatifs et antihistaminiques) dans les phanères avec segmentation si possible et selon le contexte, par chromatographie couplée à la spectrométrie de masse	B	4444	1200€
8° Recherche et dosage de médicaments psychoactifs et sédatifs dans les phanères avec segmentation si possible et selon le contexte et les données épidémiologiques publiées, par chromatographie couplée à la spectrométrie de masse	B	2963	800€
9° Recherche et dosage de stupéfiants (cannabinoïdes, amphétaminiques, cocaïne, opiacés et métabolites) dans les phanères avec segmentation si possible et selon le contexte, par chromatographie couplée à la spectrométrie de masse	B	2963	800€

(1) Valeurs lettre B au 1<sup>er</sup> juillet 2017 :

Métropole : 0,27 €.

Martinique, Guadeloupe : 0,31 €.

Guyane, Réunion : 0,33 €.

Figure 9 : Tarif applicable aux analyses toxicologiques (20)

Certaines analyses peuvent ne pas présenter le même intérêt chez les experts toxicologues et chez les membres du parquet. Ainsi et par exemple, c'est le cas de l'éthylglucuronide dont le coût d'analyse est peu élevé et qui peut s'avérer utile pour certains aspects de l'interprétation. Comme dit dans la partie précédente, l'éthylglucuronide peut être détecté durant un laps de temps plus long dans les urines que l'éthanol. Sa concentration permet ainsi de dire si la victime a consommé de l'alcool dans les jours précédant l'agression et donc de donner plus d'informations sur le contexte. Cette substance, toutefois, ne renseigne pas sur le fait qu'il y ait eu soumission chimique (contrairement à l'éthanol dont la concentration dans le sang ou les urines reflète la consommation de boissons alcoolisées peu de temps avant l'agression).

Les délais de réquisition sont variables d'un cas à l'autre. Ces délais pouvant passer d'à peine quelques jours à plusieurs mois. Une première explication serait les demandes de devis évoquées dans la première partie retardant ainsi les analyses pour les réquisitions. Un retard de réception des réquisitions peut également allonger les délais d'analyses. Les données de l'enquête peuvent évoluer et secondairement aboutir à la demande d'analyse alors qu'elle n'était pas considérée comme nécessaire initialement.

Concernant les différences entre les substances détectées, plusieurs éléments peuvent entrer en compte :

- Tout d'abord l'absence d'une substance dans un des deux rapports peut s'expliquer par le fait que l'analyse n'a pas été demandée.
- Ensuite certaines substances ont été retrouvées à des concentrations relativement basses dans les comptes rendus médicaux (**cas n°6**). Ces substances peuvent se dégrader lors de la conservation entraînant ainsi une diminution des concentrations. Ces concentrations peuvent donc descendre en dessous des seuils de détection expliquant leur absence dans les comptes rendus médico-judiciaires.

Concernant le **cas n°4**, comme évoqué dans la partie résultat, du  $\Delta^9$ THC-COOH a été détecté dans l'urine lors des analyses médico légales. Cependant, celui-ci n'avait pas été détecté pendant les analyses médicales, ce résultat pourrait s'expliquer par un manque de sensibilité dû à un encrassement de la machine. Les données remontant à 2019, il était difficile de contrôler les paramètres pouvant démontrer cet encrassement.

Pour le **cas n°5**, la présence de quinidine n'est pas évoquée dans le compte rendu médico judiciaire alors qu'elle l'est dans le compte rendu médical. La quinine et la quinidine étant des isomères optiques, elles ne sont pas différenciables sur HPLC. L'évocation unique de la quinine est peut-être un choix de la personne ayant validé le compte rendu.

Certaines substances comme la prilocaïne ou la lidocaïne n'apparaissent pas en médico-légal car elles ne font pas partie des substances psychoactives recherchées. Elles sont souvent utilisées en hospitalier sous forme de patch de type EMLA, ANESDERM, en particulier chez les enfants. En effet ce sont des patchs anesthésiants pouvant être appliqués avant un acte de type prise de sang expliquant ainsi leur présence

Tableau 5 : Données indicatives de stabilité dans la littérature

	Durée de conservation	T° de conservation	Références
<b>Cocaïne (sang)</b>	12 mois	-20°	(21)
<b>Benzoylécgonine (sang)</b>	12 mois	-20°C (pas stable à 4°C)	Données internes du laboratoire
<b>Methyl ester d'écgonine</b>	12 mois	-20°C (pas stable à 4°C)	Donnée internes du laboratoire

<b>Cocaéthylène</b>	12 mois		-20°C (pas stable à 4°C)	Données internes du laboratoire
<b>Neuroleptiques</b>	30 jours		-20°C	Données internes du laboratoire
<b>Amphétamines</b>	200 jours		-20°C	Données internes du laboratoire
<b>Opiacé</b>	Plus de 1 mois		- 20°C	Données internes du laboratoire
	1 mois		4°C	
<b>Morphine</b>	9 mois		-20°C	Données internes du laboratoire
	3 mois		4°C	
<b>Benzodiazépines</b>	5 mois		4°C et -20°C	Données internes du laboratoire
<b>Alprazolam</b>	2 semaines (diminution de 20%)		4°C et -20°C	Données internes du laboratoire
<b>Oxazepam</b>	5 mois		4°C et -20°C	Données internes du laboratoire
<b>Lorazepam</b>	2 mois		4°C et -20°C	Données internes du laboratoire
<b>Bromazepam</b>	Urine	8 mois	4°C et -20°C	(22)
	Sang	5 mois		(22)
<b>Clonazepam</b>	Urine	8 mois	4°C et -20°C	(22)
	Sang	2 semaines		(22)
<b>Midazolam</b>	Urine	8 mois	4°C et -20°C	(22)
	Sang	4 mois		(22)
<b>Nitrazepam</b>	Urine	8 mois	4°C et -20°C	(22)
	Sang	6 mois		(22)
<b>Nordiazepam</b>	Urine	8 mois	4°C et -20°C	(22)
	Sang	3 mois		(22)
<b>Triazolam</b>	Urine	8 mois	4°C et -20°C	(22)
	Sang	6 mois		(22)
<b>Hydroxyzine</b>	Au moins 2 semaines		4°C et -20°C	
<b>Zolpidem</b>	Urine	8 mois	4°C et -20°C	(22)

	Sang	5 mois		(22)
<b>Zopiclone</b>	Urine	3 à 8 mois	4°C et -20°C	(22)
	Sang	1 semaine		(22)
<b>Cannabinoïde (sang)</b>	6 mois		-10°C et 4°C	(23)
<b>THCCOOH</b>	Urine	6 mois	-20°C	
		1 mois	4°C	
	Sang	12 semaines	4°C et -20°C	
<b>Ethanol</b>	3-4 mois		-20°C	(24)
<b>GHB</b>	Sang	1 mois (diminution de 20%)	-20°C	(25)
	Urine	1 mois (diminution de 25%)		(25)

Ces modifications des concentrations peuvent donc être expliquées par l'instabilité des substances présentes dans les liquides biologiques. En effet, en fonction de la température de conservation par exemple, certains composés vont perdre en stabilité. Dans le laboratoire de toxicologie du CHU de Lille, les échantillons sont conservés à +4°C puis quand toutes les analyses sont réalisées, ils sont ensuite conservés à -20°C. Plusieurs études de stabilité ont été réalisées pour différentes substances (voir tableau 5). Dans ce tableau peut être retrouvée la durée de conservation des prélèvements sur une matrice donnée et à une température donnée. Pour le GHB par exemple, au bout de 1 mois dans le sang à -20°C il y a une diminution de 20% de la concentration et de 25% dans les urines.

Concernant la cocaïne et ses métabolites, la durée de conservation est de 12 mois à -20°C. Cependant la stabilité est mauvaise à 4°C. Les échantillons comme dit précédemment sont conservés à 4°C en attendant la fin des analyses, ce qui pourrait expliquer pour le **cas n°6** l'absence de benzoylecgonine, de cocaïne et de méthyl ester d'ecgonine.

Concernant les méthodes utilisées, celles-ci vont être différentes, en effet en routine hospitalière l'éthanol va être dosé par chromatographie en phase gazeuse sur détecteur à ionisation de flamme, les autres molécules vont être détectées par immuno-chimie. Un screening large peut être réalisé par la suite par spectrométrie de masse quadripolaire après séparation par chromatographie. Un screening plus ciblé peut ensuite être réalisé par UPLC-QTOF.

Concernant les analyses médico légales, l'éthanol va être détecté de la même façon. Cependant le screening des autres molécules (médicaments, stupéfiants, ...) va être réalisé par LC-MS-MS mais également par UPLC-QTOF. L'immunochimie n'est que très rarement réalisée en médico-légal.

Ces différentes méthodes peuvent entraîner des différences entre les deux comptes rendus, avec le cas

n°7 par exemple, il a été constaté que la recherche de benzodiazépines a été faite par immunochimie, ce qui permet de nous renseigner sur la présence de cette famille de molécules mais pas sur la molécule exacte concernée. En médico-légal, le tramadol ainsi que ses métabolites ont été détectés ; ils n'apparaissent pas dans le compte rendu hospitalier car ceux-ci ne sont pas détectés par immunochimie. D'autres raisons indépendantes de la volonté du laboratoire de toxicologie du CHU de Lille peuvent être à l'origine de ces différences. En effet, avant d'arriver au laboratoire les prélèvements sont pris en charge par les officiers de police judiciaire. Il est donc intéressant de se poser la question sur les méthodes de conservation des prélèvements pendant l'acheminement. En effet, le transport des échantillons à température ambiante et pendant une durée indéterminée pourrait entraîner une dégradation de certaines substances initialement présentes dans les échantillons biologiques. Ainsi il pourrait être judicieux de trouver des solutions concernant le transport de ces échantillons afin de limiter ce biais.

Pour conclure cette étude, dans 4 cas sur 13 (cas n°1, 4, 5 et 6), il y a une perte d'informations si seuls les résultats médico-légaux sont considérés. Dans 1 cas sur 13 (cas n°6), l'interprétation du médecin légiste sera modifiée avec pour conclusion une absence de soumission chimique bien que celle-ci ait été mise en évidence dans le compte rendu médical.

Dans 10 cas sur 13 les prélèvements ne sont pas réalisés le jour même or la précocité des prélèvements est primordiale à l'obtention de résultats les plus précis possibles.

Lorsque les expertises toxicologiques ne sont pas demandées immédiatement, l'interprétation par les toxicologues se fera avec d'autant plus de précautions. Cela s'applique également dans les demandes de contre-expertises toxicologiques qui ne sont pas demandées dans le même temps que l'expertise initiale et sont parfois demandées longtemps après.

## VII) Conclusion

Bien que cette étude ait été menée sur un faible nombre de dossiers, plusieurs biais ont été mis en évidence. En effet il a été constaté que la qualité des analyses était dans la majorité des cas meilleure en médical par rapport au médico-légal. Ceci s'explique majoritairement par le fait que :

- Les analyses demandées sont plus complètes de façon quasi systématique à l'hôpital
- Les délais sont plus courts entre le moment des prélèvements et la réalisation des analyses.

Plusieurs conséquences vont en découler :

- Certaines substances ne peuvent plus être détectées
- Les concentrations peuvent diminuer à cause de problème de stabilité.
- Des substances pouvant être intéressantes à exploiter ne sont pas demandées.

Des solutions à ces problèmes peuvent être envisagées, cependant il existe des contraintes aussi bien budgétaires que logistiques et organisationnelles.

La possibilité de saisir le dossier médical et plus particulièrement les analyses toxicologiques du patient serait une alternative. En effet cela permettrait de ne plus avoir le problème du délai et d'avoir accès à un plus grand nombre d'analyses. L'article R1111-1 du code de la santé publique prévoit un droit de délivrance d'une copie du dossier médical permettant de l'utiliser dans le cadre d'une procédure judiciaire. Cette réquisition, est toutefois plus complexe en raison du secret médical qui lie le patient et le professionnel de santé.

Il sera toutefois difficile d'apprécier la méthode utilisée par le laboratoire concerné et il y a aussi la problématique de l'absence d'expert voire d'agrément pour les analyses. Cette procédure pourrait donc être envisagée dans les CHU comme celui de Lille qui réalisent à la fois des analyses à visée médicale et médico-légale, cependant cela pourrait être problématique dans un CH en périphérie. La procédure actuelle ne nécessitant que la réquisition d'un expert toxicologue, la réalisation des analyses toxicologiques est plus simple. Cependant, une perte d'information est possible ce qui peut modifier l'interprétation du médecin légiste. De plus cette procédure entraîne des coûts pour le laboratoire concerné (stockage et conservation des prélèvements par exemple).

Ces résultats médico-légaux ont toutefois une plus grande valeur juridique par rapport aux résultats hospitaliers (mise sous scellés et traçabilité). Les résultats médicaux seront recevables cependant ils seront plus facilement contestés par les avocats, en l'absence de contre-expertise, cette situation pourrait être problématique. La contre-expertise allongeant encore une fois le délai d'analyse comme dit précédemment. Il pourrait de ce fait être intéressant d'établir pour toutes suspicions de soumission chimique une fiche d'enregistrement de diagnostic qualité assurant ainsi la traçabilité des prélèvements mais également leur valeur devant un tribunal. Aux États-Unis, la loi « Dat-Rape Prohibition Act » demande au coroner de mettre en place des protocoles afin d'améliorer les enquêtes et faciliter les poursuites(26). Une collaboration entre les auxiliaires de justice et le personnel médical pourrait être une solution pour mettre en place une telle procédure en France (bien qu'il n'y ai pas d'équivalent du coroner en France).

Une formation supplémentaire pourrait être envisagée pour les professionnels de santé mais également

pour les OPJ afin de prendre en charge le mieux possible les victimes de soumission chimique, qui le plus souvent sont également victime d'agressions sexuelles. C'est ce qui a été fait aux États-Unis avec les SANE ou Sexual Assault Nurse Examiner, qui sont des personnels de soins spécialement formés pour réaliser les examens d'agressions sexuelles et de rechercher des preuves médico-légales. Grâce à leur formation supplémentaire, ce personnel de soin peut dépister et mettre en place les démarches nécessaires à la mise en évidence d'une soumission chimique avec agression sexuelle. Ils peuvent également être entendus comme expert et renforcer un témoignage.

Il est important que les experts toxicologues et les médecins légistes aient conscience de ces différences afin de sensibiliser les autorités judiciaires.

## VIII) Bibliographies

1. Gaulier J-M, Fonteau F, Jouanel E, Lachâtre G. [Rape drugs: pharmacological and analytical aspects]. *Ann Biol Clin (Paris)*. oct 2004;62(5):529-38.
2. Joanel E. Les substances de soumission chimique [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Limoges. Faculté de médecine et de pharmacie; 2003.
3. Moulin Maurice. *Pharmacologie / M. Moulin,... A. Coquerel,... 2e édition entièrement refondue*. Paris: Masson; 2002. xii+845. (Abrégés Connaissances et pratique).
4. Beghdadi W, Porcherie A, Schneider BS, Dubayle D, Peronet R, Huerre M, et al. Rôle de l'histamine et des récepteurs histaminiques dans la pathogenèse du paludisme. *médecine/sciences*. avr 2009;25(4):377-81.
5. Landry Yves Professeur de pharmacologie. *Pharmacologie: des cibles à la thérapeutique : cours et fiches thérapeutiques / Yves Landry, Jean-Pierre Gies*. Paris: Dunod; 2014.
6. Schifano F, Papanti GD, Orsolini L, Corkery JM. Novel psychoactive substances: the pharmacology of stimulants and hallucinogens. *Expert Rev Clin Pharmacol*. juill 2016;9(7):943-54.
7. Hassan Z, Bosch OG, Singh D, Narayanan S, Kasinather BV, Seifritz E, et al. Novel Psychoactive Substances-Recent Progress on Neuropharmacological Mechanisms of Action for Selected Drugs. *Front Psychiatry*. 2017;8:152.
8. Liechti M. Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14043.
9. Bianchi V, El Anbassi S. *Médicaments*. Bruxelles: De Boeck; 2012.
10. Lee HH, Chen SC, Lee JF, Lin HY, Chen BH. Simultaneous drug identification in urine of sexual assault victims by using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Forensic Sci Int*. janv 2018;282:35-40.
11. Aslan U, Arnould J-P. *Les nouvelles drogues de synthèse: rôle du pharmacien dans la prévention*. France; 2017.
12. Bouniol P-J, Lesterlin J. Émergence des nouveaux produits de synthèse et protocole de l'étude SkiTox: consommation des nouveaux produits de synthèse et apparentés chez les patients intoxiqués pendant la saison de sports d'hiver [Thèse d'exercice]. [2016-2019, France]: Université Grenoble Alpes; 2019.
13. Xiang P, Shen BH, Yan H, Liu W, Shen M, Wu HJ, et al. [Identification of New Designer Benzodiazepine Diclazepam in Drug Facilitated Sexual Assault]. *Fa Yi Xue Za Zhi*. juin 2018;34(3):248-52.
14. Développement, validation et mise en oeuvre d'une méthode de dosage par CL-SM/SM des endocannabinoïdes plasmatiques [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: [https://zimbra.univ-lille.fr/service/home/~/?auth=co&loc=fr\\_FR&id=9217&part=2](https://zimbra.univ-lille.fr/service/home/~/?auth=co&loc=fr_FR&id=9217&part=2)
15. Masson E. Principes de la spectrométrie de masse [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/678574/principes-de-la-spectrometrie-de-masse>
16. Spectrométrie de masse - Principe et appareillage : Caractéristiques générales | Techniques de l'Ingénieur [Internet]. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www-techniques-ingenieur-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-techniques-d-analyse-tiata/archive-1/spectrometrie-de-masse-p2645/caracteristiques-generales-p2645niv10001.html>
17. Lelièvre B, Beaune G, Bretaudeau M, Boels D, Lagarce L, Abbara C, et al. Analyses toxicologiques réalisées en urgence: Focus sur les indications et les méthodes analytiques utilisées dans un laboratoire hospitalier. *Rev Francoph Lab*. sept 2015;2015(475):39-44.
18. Petković S, Savić S, Zgonjanin D, Samojlik I. Ethanol Concentrations in Antemortem Blood Samples Under Controlled Conditions. *Alcohol Alcohol*. 2008;43(6):658-60.
19. Sausseureau E, Imbert L. Intérêt et applications en toxicologie analytique du couplage UPLC-Spectrométrie de masse haute résolution avec extraction en ligne des échantillons. *Rev Francoph Lab*. 1 févr 2016;2016:59-67.
20. *CirculaireDSJ2017toxicologie.pdf* [Internet]. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.cnbae.org/CirculaireDSJ2017toxicologie.pdf>
21. Huertas T, Jurado C, Salguero M, Soriano T, Gamero J. Stability of Cocaine Compounds in Biological Fluids During Post-Analytical Sample Storage. *J Anal Toxicol*. 12 déc 2020;44(8):864-70.
22. Mata DC. Stability of 26 Sedative Hypnotics in Six Toxicological Matrices at Different Storage Conditions. *J Anal Toxicol*. oct 2016;40(8):663-8.

23. Meneses V, Mata D. Cannabinoid Stability in Antemortem and Postmortem Blood. *J Anal Toxicol.* 7 mars 2020;44(2):126-32.
24. Kocak FE, Isiklar OO, Kocak H, Meral A. Comparison of blood ethanol stabilities in different storage periods. *Biochem Medica.* 2015;25(1):57-63.
25. Busardò FP, Zaami S, Baglio G, Indorato F, Montana A, Giarratana N, et al. Assessment of the stability of exogenous gamma hydroxybutyric acid (GHB) in stored blood and urine specimens. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* nov 2015;19(21):4187-94.
26. Dorandeu AH, Pagès CA, Sordino M-C, Pépin G, Baccino E, Kintz P. A case in south-eastern France: A review of drug facilitated sexual assault in European and English-speaking countries. *J Clin Forensic Med.* 1 juill 2006;13(5):253-61.

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE

**MEMOIRE de THÈSE D'EXERCICE**  
**POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Année Universitaire 2020/2021

**Nom : Sciortino**

**Prénom : Carla**

**Titre du mémoire / thèse :** Analyses toxicologiques dans un contexte de suspicion de soumission chimique : étude des divergences de résultats obtenu sur prescriptions médicales et sur missions judiciaires

---

**Mots-clés :** Soumission chimique, toxicologie médico-légale, étude rétrospective, comparaison de résultats médicaux judiciaires

---

**Résumé :** La soumission chimique se définit comme l'administration à des fins criminelles ou délictuelles d'une substance psychoactive à l'insu de la victime. Face à une suspicion de soumission chimique des analyses et des prélèvements vont être réalisées à des fins médico-légales et médicales. Bien que les prélèvements soient effectués au même moment, des différences ont pu être observées. Afin de déterminer l'origine de ces divergences (conditions de conservation des prélèvements, délais d'analyses ou méthodes d'analyses). Une étude rétrospective a été réalisée au sein du service de toxicologie du CHU de Lille s'étendant des années 2015 à 2021. Dans 4 cas sur 13 (cas n°1, 4, 5 et 6), il y a une perte d'informations si seuls les résultats médico-légaux sont considérés. Dans 1 cas sur 13 (cas n°6), l'interprétation du médecin légiste sera modifiée avec pour conclusion une absence de soumission chimique bien que celle-ci ait été mise en évidence dans le compte rendu médical. Dans 10 cas sur 13 les prélèvements ne sont pas réalisés le jour même or la précocité des prélèvements est primordiale à l'obtention de résultats les plus précis possibles.

---

**Keywords:** Rapt drug, forensic toxicology, retrospective study, comparison of forensic medical results

---

**Abstract:** Chemical subjection is defined as the administration of a psychoactive substance for criminal or criminal purposes without the victim's knowledge. In the case of suspected chemical subjection, tests and samples are taken for forensic and medical purposes. Although the samples were taken at the same time, differences were observed. In order to determine the origin of these divergences (storage conditions of the samples, analysis times or analysis methods). A retrospective study was carried out in the toxicology department of the Lille University Hospital from 2015 to 2021. In 4 cases out of 13 (cases n°1, 4, 5 and 6), there is a loss of information if only the forensic results are considered. In 1 case out of 13 (case n°6), the interpretation of the forensic doctor will be modified with the conclusion that there is no chemical submission although it was highlighted in the medical report.

In 10 cases out of 13, the samples were not taken on the same day, but the early taking of samples is essential to obtain the most accurate results possible.

**Membres du jury :**

**Président :** **Mme le Professeur Delphine ALLORGE**

PU-PH, PharmD, PhD, HDR

(CHU de Lille, Université de Lille - Faculté de pharmacie)

**Membres extérieurs :** **Dr GAULIER** Jean Michel, Praticien Hospitalier, CHU de Lille ; **CAOUS Anne-Sylvie**, Praticien attaché, Pharmacienne au CEIP ; **SCHOUTTETEN** Quentin, Pharmacien d'officine

**Directeur de Thèse :** **Dr Vadim Mesli** MCU-PH (CHU de Lille, Université de Lille).