

BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

JEUDI 23 &
VENDREDI 24
MAI 2024

Soumission chimique

Professeur Jean-Claude ALVAREZ

Expert près de la Cour d'Appel de Versailles
Agrégé Cour de Cassation

Service de Pharmacologie - Toxicologie, Inserm U-1018, équipe MOODS
Faculté de Médecine Simone Veil
Université Paris-Saclay/Versailles
CHU Garches, AP-HP, France

Membre titulaire de l'Académie Nationale de Médecine
Membre titulaire de l'Académie Nationale de Pharmacie

Soumission chimique : définition

- La soumission chimique se définit comme l'administration à des fins criminelles (viols, actes de pédophilie) ou délictuelles (violences volontaires, vol) de substances psychoactives à l'insu de la victime;
- Méconnaissance par la victime de cette consommation = élément important;
- A distinguer des agressions après consommation volontaire de psychotropes = notion de vulnérabilité avec alcool et cannabis notamment.

Soumission chimique

- **Effets recherchés :**

- ✓ Rendre la victime semi consciente ou inconsciente;
- ✓ Avoir un effet amnésique antérograde.

- **But :**

- ✓ Agression sexuelles, viol;
- ✓ Vol;
- ✓ Sédation des enfants, personnes âgées;
- ✓ Perte de jugement (signature de chèques).

Soumission chimique

- **Produit idéal :**

- ✓ Actif à faible dose;
- ✓ Soluble milieu aqueux (boisson);
- ✓ Sans goût;
- ✓ Effets rapides, amnésie des faits.

- **Administration :**

- ✓ Boissons (café, jus de fruits, bière, alcools divers);
- ✓ Parfois non liquide (yaourt).

Soumission chimique

Produits utilisés :

- Alcool, THC = vulnérabilité
- Benzodiazépines +++ : bromazépam, lorazépam, alprazolam, clorazépate, avant : flunitrazépam, triazolam, clonazépam (stup. 1/12),
- Hypnotiques : zopiclone, avant : zolpidem (stup. 4/17),
- Anti-H1 (alimémazine, doxylamine, niaprazine, hydroxyzine)

- Autres : GHB
- MDMA
- Hallucinogènes : LSD, scopolamine, atropine
- Neuroleptiques (chlorpromazine, lévomépromazine)

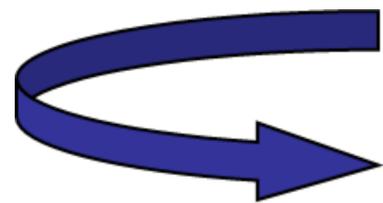
Soumission chimique

- Problèmes posés :
 - ✓ Drogue donnée à faible dose, une seule fois;
 - ✓ Prescrite également en thérapeutique;
 - ✓ Demi-vie souvent très courte;
 - ✓ Délai pour porter plainte ou visite aux urgences souvent important :
 - Plusieurs heures à plusieurs jours
 - ↪ Prélèvements souvent tardifs
 - Difficile de mettre en évidence les substances

Protocole d'étude sur ce problème de prélèvement tardif

- Etude expérimentale sur 6 volontaires sains ;
- Ingestion d'une dose de lorazépam, bromazépam, flunitrazépam, clonazépam, zolpidem et zopiclone ;
- Urines collectées de 15 min à 4 jours ;
- Recherche et dosage par Immunoanalyse, LC/DAD, GC/MS et LC/MS/MS.

- Immunoanalyse : aucune détection sauf certains Elisa (env. 48h). TOUJOURS négatif pour zopiclone et zolpidem.



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

Techniques séparatives

- LC/BD : + entre 12-24h. Lorazépam ND ;
- GC/MS : + entre 12-96h. Zopliclone ND;
- LC/MS/MS : tous + pendant 4 jours

Nécessité de LC/MS/MS

Sensibilité du dosage +++

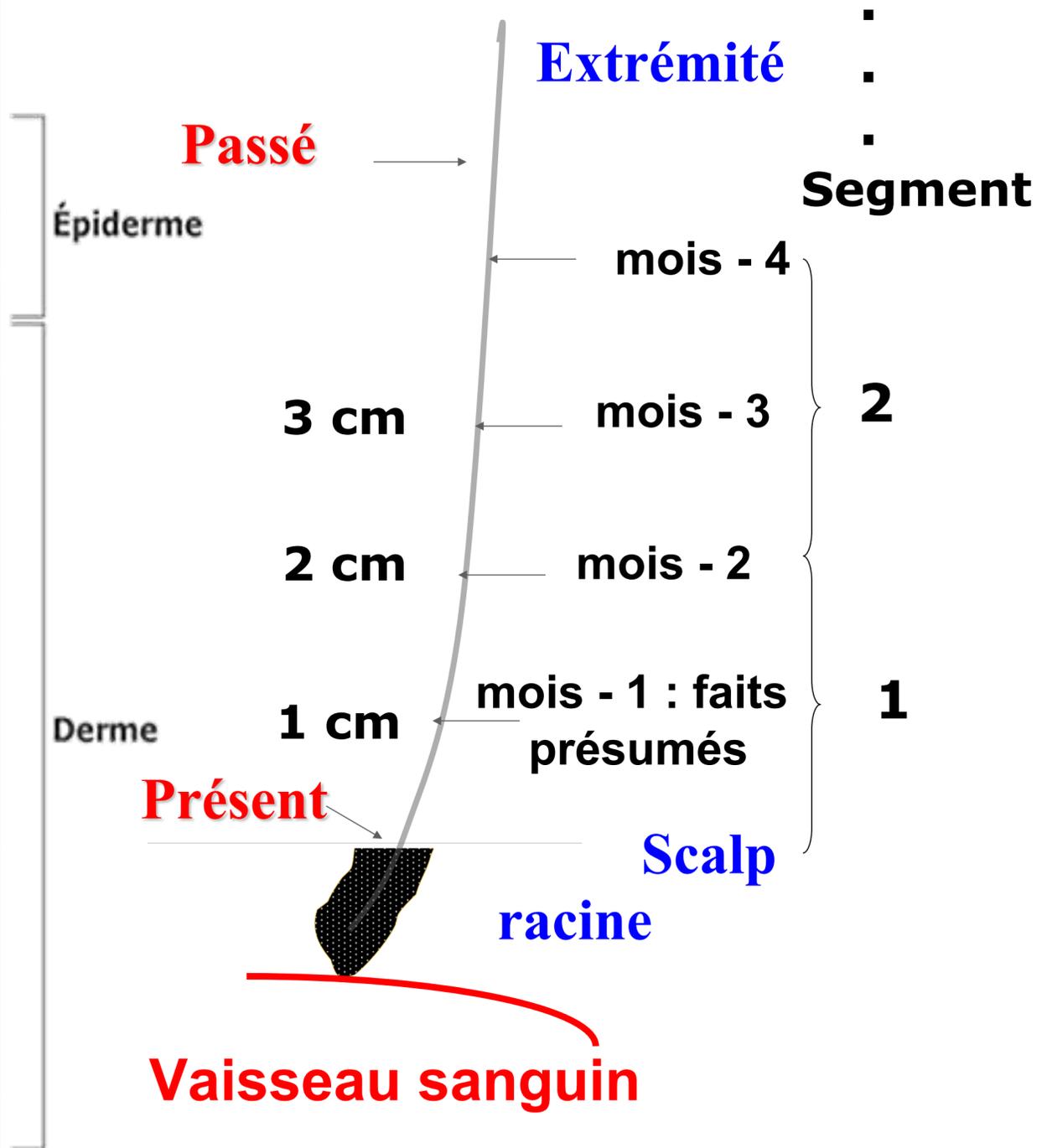
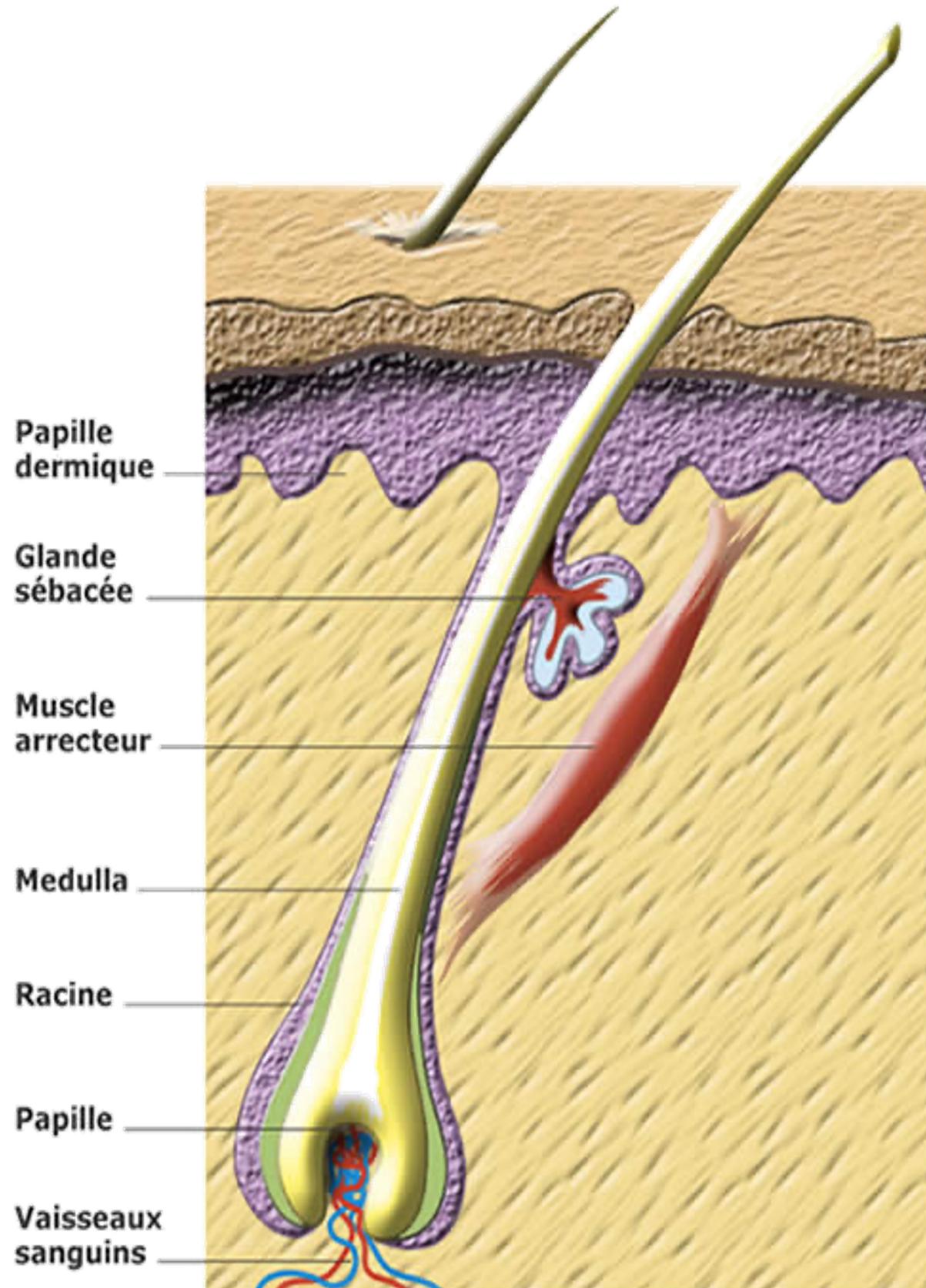


Comment augmenter la fenêtre de détection ?

Après l'administration, une drogue est détectable dans :

- Sang et salive : quelques heures;
- Urine : quelques jours;
- Sueur : 1 semaine;
- Cheveux : semaines, voire mois, voire années.

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



Intérêts de la matrice cheveux

- Prélèvement non invasif
- Possibilité de prélever à n'importe quel moment
- Permet de mettre en évidence une exposition chronique à une drogue:
 - présence sur plusieurs segments à forte concentration
- ... mais également une exposition unique :
 - présence sur 1 segment à faible concentration (parfois segment adjacent) si technique utilisée suffisamment sensible (LC/MS/MS)

Prélèvement

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

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

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

Si possible, pince à clamper pour éviter le glissement des cheveux.
Ne pas mettre de papier collant ou autre adhésif.



→ Transport, conservation

- tube sec ou enveloppe température ambiante
(pas frigo ou congélateur)



Au labo :

- Lavage
- Décontamination
- Segmentation
- Extraction
- Analyse LC/MS/MS



→ 2 types de prélèvements possibles :

Prélèvement immédiat : (avec sang et/ou urines)

✓ Permet de déterminer l'usage chronique d'une molécule retrouvée dans le sang et/ou l'urine.

Si molécule présente dans sang et/ou urine et absente du cheveux : en faveur d'une prise unique.

Prélèvement différé : (3-5 semaines après les faits)

✓ Si délai important entre faits et plainte : permet d'identifier une prise au moment des faits (correspond au 1er cm le plus proche du cuir chevelu).

Prélèvements :

A. délai < 3 jours : 3 prélèvements obligatoires

- Sang sur fluorure et EDTA (évite formation GHB) : 3 tubes de 10 ml;
- Urines (type ECBU) : 2 flacons de 30 ml (abri lumière pour LSD);
- Cheveux orientés : 1 mèche = prélèvement immédiat.

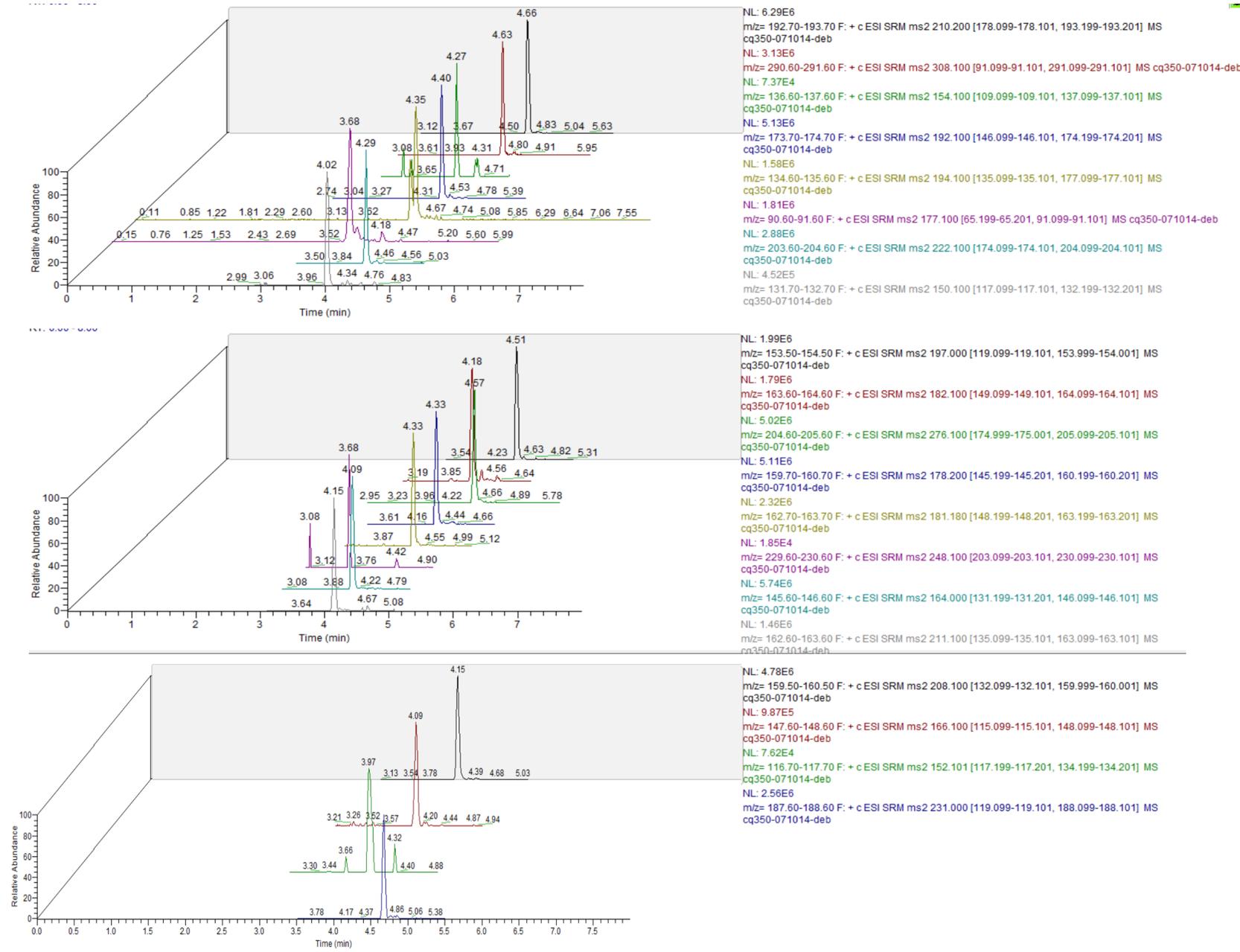
B. délai > 3 jours

- Cheveux orientés : 3-4 mèches = prélèvement différé.

Analyse rapide, sinon congeler sang et urines, cheveux à température ambiante
Prélèvement systématique, analysés ou pas....

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

- ✓ Anamnèse
- ✓ Heure supposée des faits
- ✓ Heure du prélèvement (délai +++)
- ✓ Traitement habituel avec heure dernière prise
- ✓ Consommation : stupéfiants et éventuel traitement après les faits (et avant le prélèvement)
- ✓ Penser aux récipients (verres, bouteilles) repas...



Bracket in use: Bracket 1 Calibration File: Embedded Calibration

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

7-amino_clonazepam
 scopolamine
 OHbromazepam
 meprobamate
 7-amino_flunitrazepam
 atropine
ketamine
 ketamine_D4
 bromazepam
 zopiclone
 OHalprazolam
 OHalprazolam
 oxazepam
 doxylamine
 chlordiazepoxide
 lorazepam
 desmethyl_clobazam
 nitrazepam
 nordiazepam
 estazolam
 nordia_D5
 niaprazine
 temazepam
 clonazepam
 lormetazepam
 zolpidem
 alprazolam_d5
 alprazolam
 triazolam
 clobazam
 flunitrazepam
 diazepam
 tetrazepam
 loflazepate_dethyle
 dexchlorpheniramine
 loprazolam
 clotiazepam
 midazolam
 droperidol
 prazepam
 flurazepam
 propiciazine
 aceprometazine
 diphenidramine
 prometazine
 hydroxyzine
 haloperidol_D4
 haloperidol
 cyamemazine
 alimemazine
 levomepromazine
 chlorpromazine
 chlorpromazine_d3
 thioridazine

RT: 0.00-10.80 SM: 5G
 RT: 3.30
 NL: 3.77E3
 m/z= 124.50-125.50 F: + c ESI SRM ms2 238.100 [124.999-125.001, 219.999-220.001] MS Genesis G2,5

ketamine
 Y = 0.0148212 * X R^2 = 0.9993 W: 1/X

Relative Abundance vs Time (min) plot showing a peak at RT: 3.30. Other peaks at 3.50, 3.67, 4.05.

Area Ratio vs pg/mg plot showing a linear relationship for ketamine. Data points: (0,0), (50,0.5), (100,1), (250,2.5), (500,5).

Ready NUM SCRL 10/14/2009 4:35 PM

Plus de 300 molécules recherchées et quantifiées simultanément (méd + stup)

Exemple

- Chanteuse intérimaire du spectacle

- ✓ Animatrice de soirées durant une croisière ;
- ✓ Contre-partie : profite croisière avec invitée ;
- ✓ 3ème jour, soirée avec amis et personnel navigant ;
- ✓ Copine : 3 Ti' punch + 1 « Long Island » offert.



- 1.5 cl de [vodka](#)
- 1.5 cl de [gin](#)
- 1.5 cl de [rhum blanc](#)
- 1.5 cl de [liqueur d'oranges \(triplesec, cointreau, grand marnier\)](#)
- 1.5 cl de [tequila](#)
- 1 cl de [jus de citrons](#)
- 3 cl de [cola \(coca cola, pepsi\)](#)

Description du cas (2)

- Comportement « bizarre » ;
- Souvenir jusqu'à 2h puis trou noir ;
- Réveil à 11h30 dans cabine du barman, traces de vomissures sur ses vêtements ;
- Voit le médecin du bateau, qui ne peut rien faire et lui conseille de faire un prélèvement à leur arrivée, puis se rétracte.

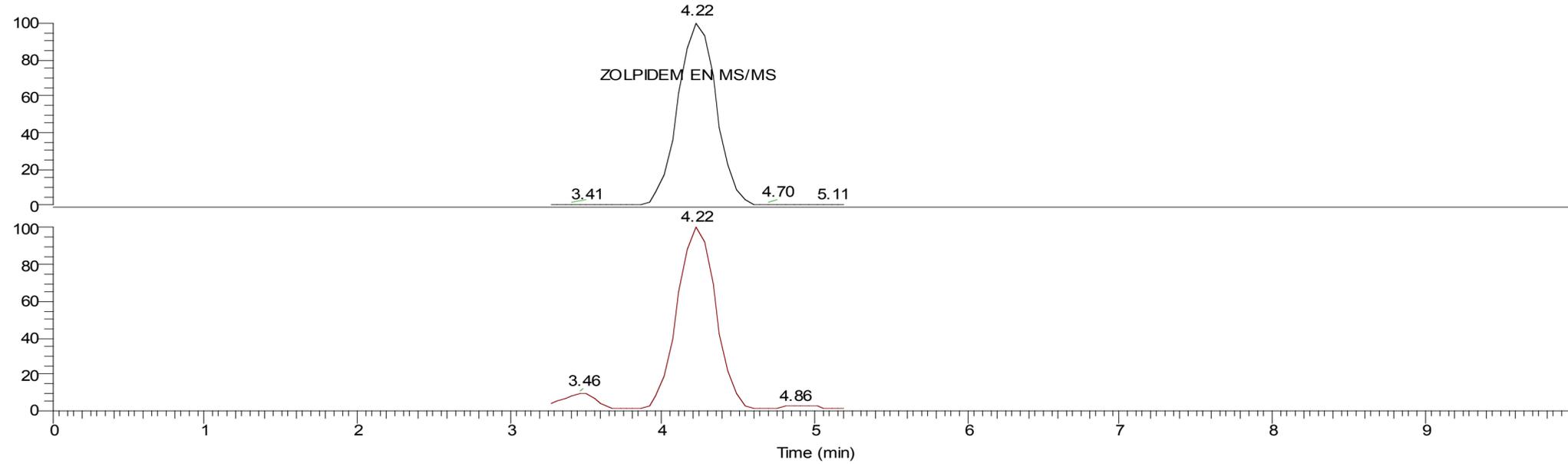
Description du cas (3)

- Retour à terre : découvre sur internet la possibilité d'analyser les cheveux
 - ✓ Porte plainte ;
 - ✓ Se présente au laboratoire 4 semaines et 3 j après les faits présumés ;
 - ✓ 3 mèches sont prélevées de 15 cm chacune ;
 - ✓ Analyse de 4 segments de 2 cm chacun à partir de la racine.

Méthodes

- Recherche et dosage des stupéfiants non demandée par le juge ;
- GHB non plus car non pertinent (trou noir de 9 h) ;
- Technique soumission chimique.

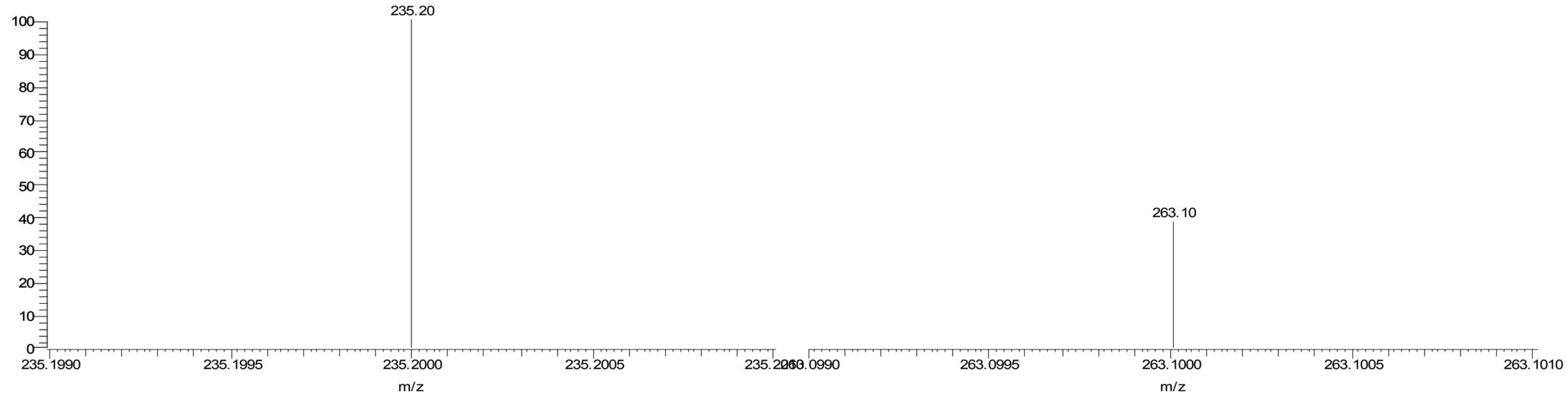
RT: 0.00 - 9.98 SM: 11G



NL: 6.25E3
 m/z= 234.70-235.70 F: +
 c ESI SRM ms2 308.180
 [235.199-235.201,
 263.099-263.101] MS
 rouxC=21,6mg

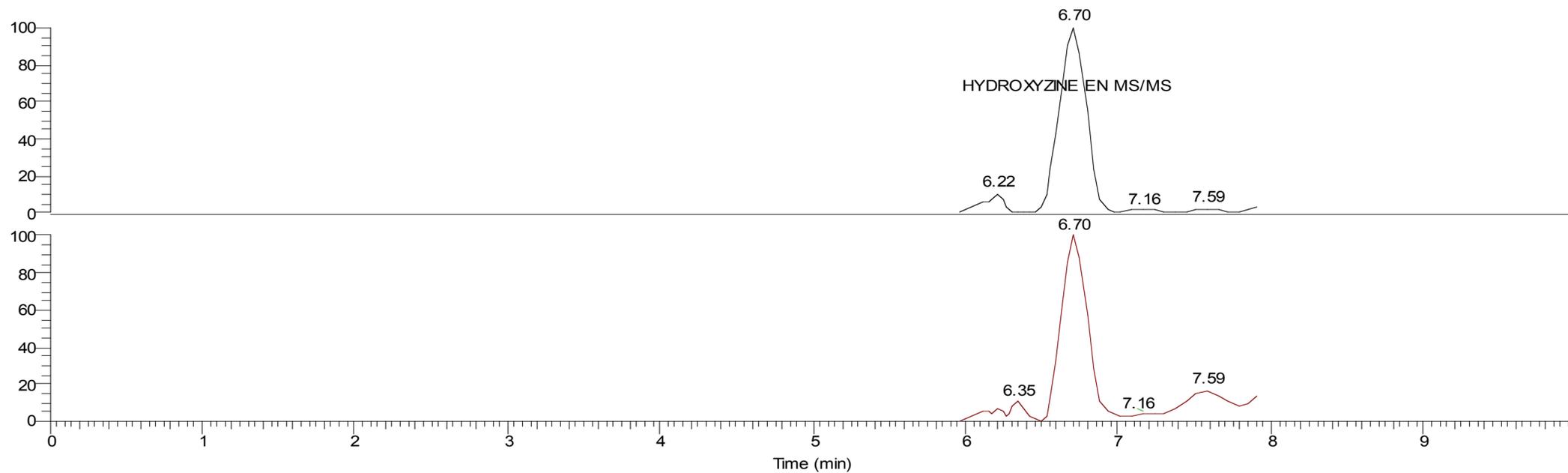
NL: 2.76E3
 m/z= 262.60-263.60 F: +
 c ESI SRM ms2 308.180
 [235.199-235.201,
 263.099-263.101] MS
 rouxC=21,6mg

rouxC=21,6mg #3936 RT: 4.22 AV: 1 NL: 1.81E4
 F: + c ESI SRM ms2 308.180 [235.199-235.201, 263.099-263.101]



Segment	1 (date des faits présumés)	2	3	4
pg/mg	1,0	0	0	0

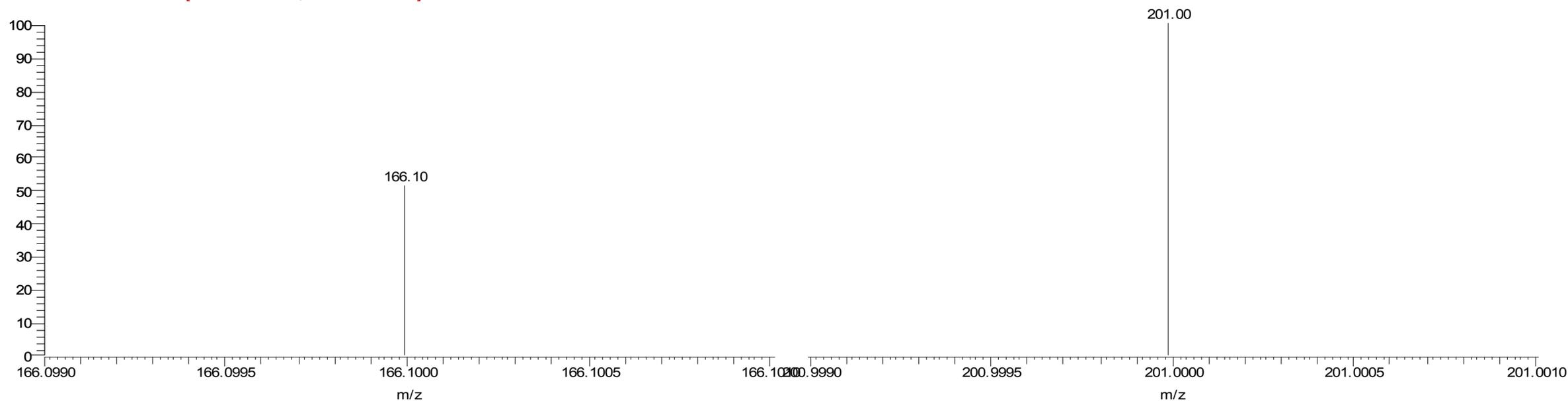
RT: 0.00 - 9.99 SM: 7G



NL: 3.79E2
 m/z= 165.60-166.60 F: + c
 ESI SRM ms2 375.200
 [166.099-166.101,
 200.999-201.001] MS
 lecuyerA=20,8mg

NL: 4.45E2
 m/z= 200.50-201.50 F: + c
 ESI SRM ms2 375.200
 [166.099-166.101,
 200.999-201.001] MS
 lecuyerA=20,8mg

lecuyerA=20,8mg #5883 RT: 6.70 AV: 1 NL: 7.37E2
 F: + c ESI SRM ms2 375.200 [166.099-166.101, 200.999-201.001]



Segment	1 (date des faits présumés)	2	3	4
pg/mg	5,1	2,9	0	0

Résultats

- Administration unique dans les 2 mois précédant le prélèvement :
 - ✓ de zolpidem ;
 - ✓ d'hydroxyzine.
- Téléphone au magistrat
 - ✓ Accord pour analyse des vomissures ;
 - ✓ Refusé initialement.



Analyse des traces :
résultat positif
- zolpidem +++
- hydroxyzine +++



→ Administration unique dans les 2 mois précédant le prélèvement de zolpidem et d'hydroxyzine, et précisément le jour des faits

... Existe aussi à l'hôpital

Petite fille 8 ans somnolente aux urgences, hallucinations, Toxicologie immunologique négative, screening BD = ac valproïque ? (pas d'AEP prescrit)

Envoi sang & urines en LC/MS/MS :

- Nordiazépam (5 ng/mL)
- Oxazépam (22 ng/mL)
- Alprazolam (3,5 ng/mL)
- OH-alprazolam (100 ng/mL)

Ann Toxicol Anal. 2008; 20(4): 211-215
© Société Française de Toxicologie Analytique 2009
DOI: [10.1051/ata/2009029](https://doi.org/10.1051/ata/2009029)

Disponible en ligne
www.ata-journal.org

Étude de cas

Soumission chimique chez l'enfant : à propos d'un cas chez une fillette de 8 ans diagnostiqué en milieu hospitalier

Drug-facilitated crime, an hospital case report involving a 8-year-old girl

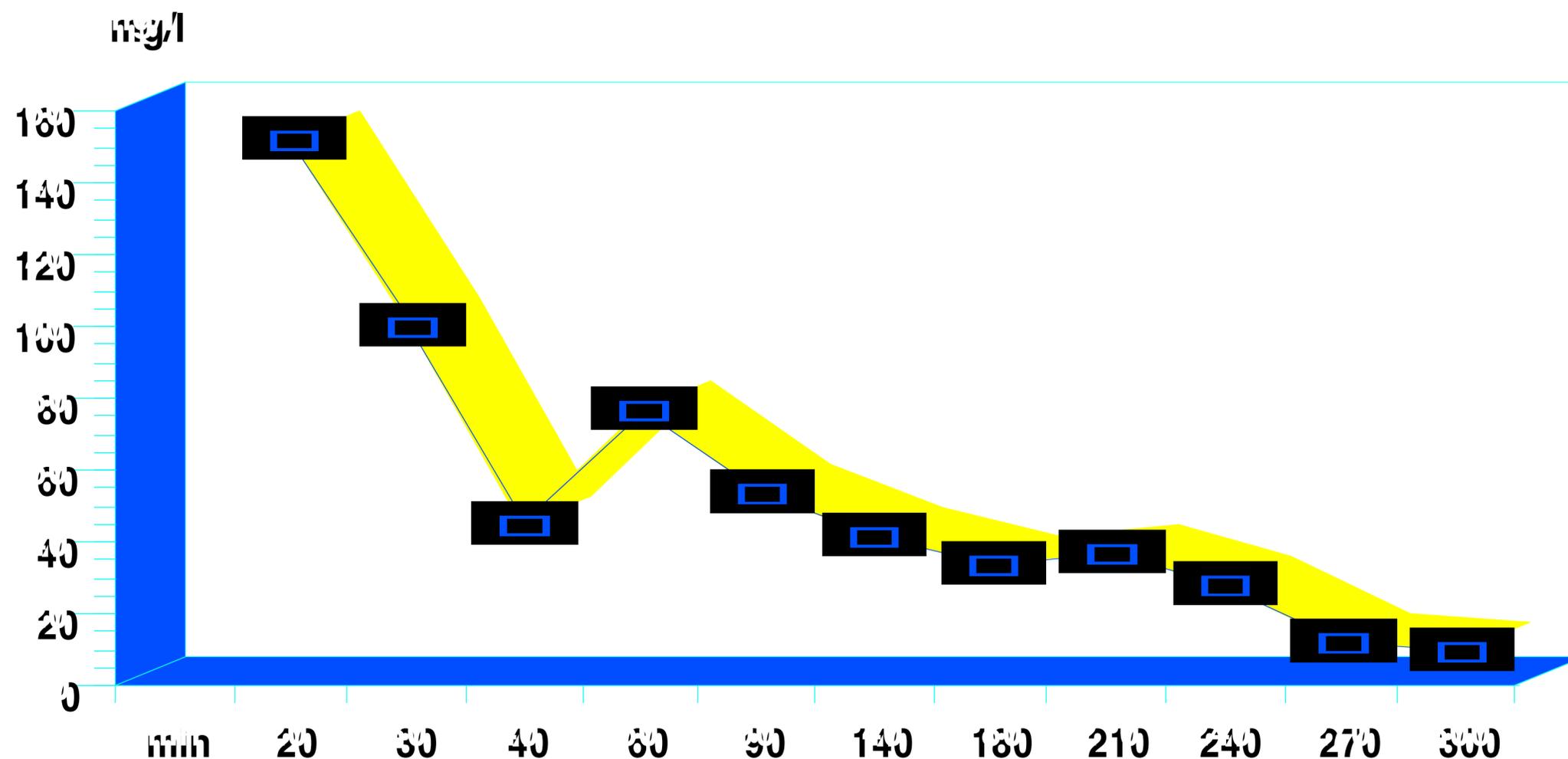
Anne-Sophie Lemaire-Hurtel^{1*}, Charlotte Durand-Maugard¹, Christine Devolder², Stanislas Grassin Delyle³, Lionel Hary¹, Henri Masson¹, Michel Andrejak¹, Jean-Claude Alvarez³

Cas particulier : Les soumissions chimiques au GHB

- Acide gamma-hydroxybutyrique = médicament sédatif, adjuvant anesthésie chirurgie et obstétrique (Gamma-OH[®])
- Effets cliniques : 5 à 15 minutes, T1/2 = 20-60 min, disparaît du sang en 2-5 heures, 12 heures dans urines

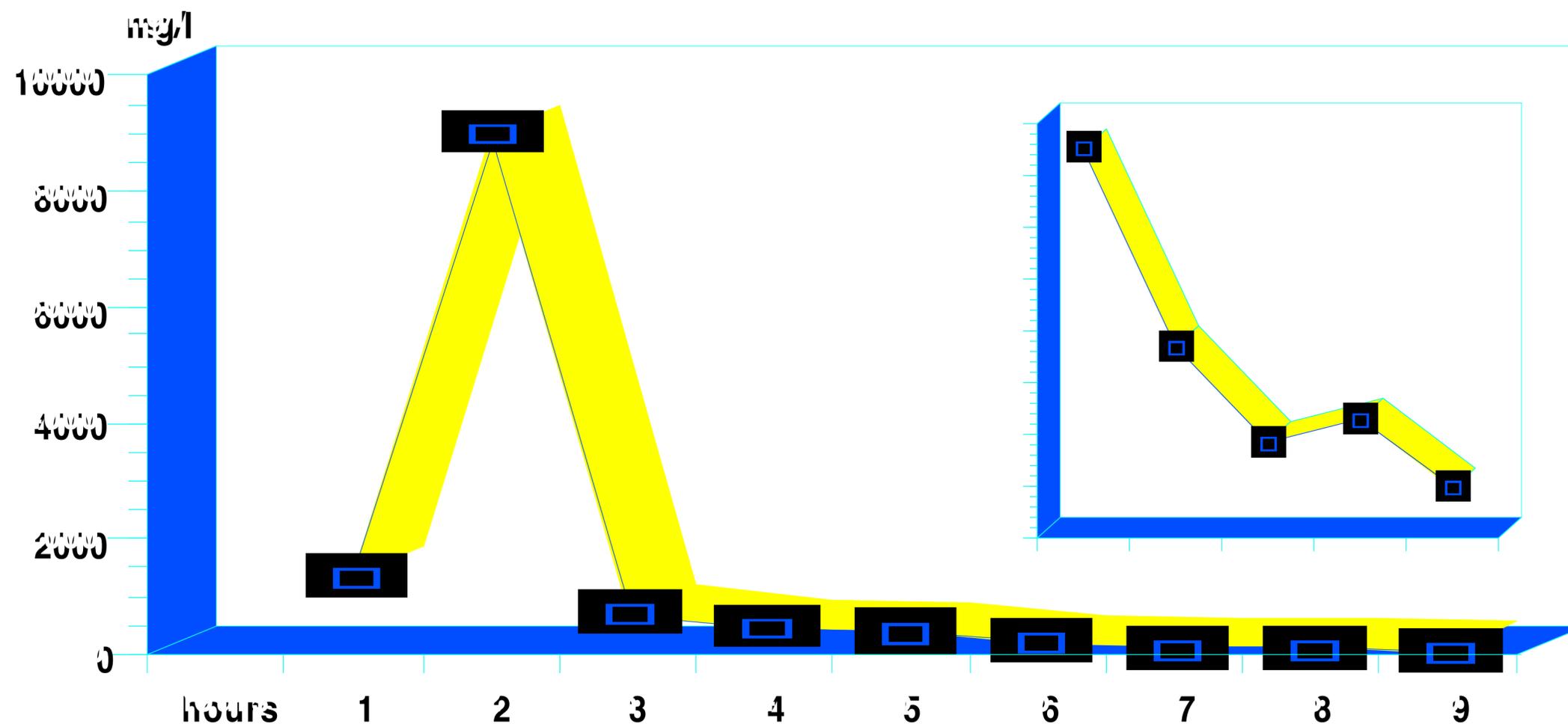
Elimination du GHB dans le sang

Administration (orale) de 60 mg/kg de GHB à un volontaire (dose anesthésique) - Analyse par GC/MS



Elimination du GHB dans l'urine

Administration (orale) de 60 mg/kg de GHB à un volontaire -
Analyse par GC/MS



- Propriétés euphorisantes et désinhibitrices : détourné de son usage par toxicomanes milieu de la « Techno » ;
- + Propriétés amnésiantes → candidat idéal pour soumission chimique ;
- Inscrit sur liste stupéfiants depuis 1999.

Posologie/concentrations sanguines/effets

- 0,5-1,5 g : concentrations < 50 mg/l ;
 - ✓ relaxation, désinhibition, ébriété, amnésie
 - ✓ effet dure 1 à 4 heures
- 2-3 g : concentrations entre 50 et 150 mg/l ;
 - ✓ sommeil léger
- 4-5 g : (60 mg/kg) : concentrations entre 150 et 250 mg/l ;
 - ✓ anesthésie durant 3 à 4 heures
- Forte dose : risque de décès.

Problèmes du GHB

GHB présent naturellement chez mammifères dans SNC (à partir GABA, composé endogène naturel).

➔ faible concentration physiologique de GHB dans le sang et les urines

- Chez vivant : concentrations sanguines et urinaires < 1 mg/l
- Au-delà : administration exogène, mais difficile à retrouver car demi-vie très courte

GHB dans les cheveux

- GHB retrouvé dans tous les échantillons
- Concentrations moyenne :
 $m = 0,8 - 1,2 \text{ ng/mg}$ $[0,3 - 12,0 \text{ ng/mg}]$ ($n > 500$)
- Pas de différence en fonction du sexe
- Pas d'influence de la coloration des cheveux

Comment interpréter une concentration de GHB dans les cheveux ?

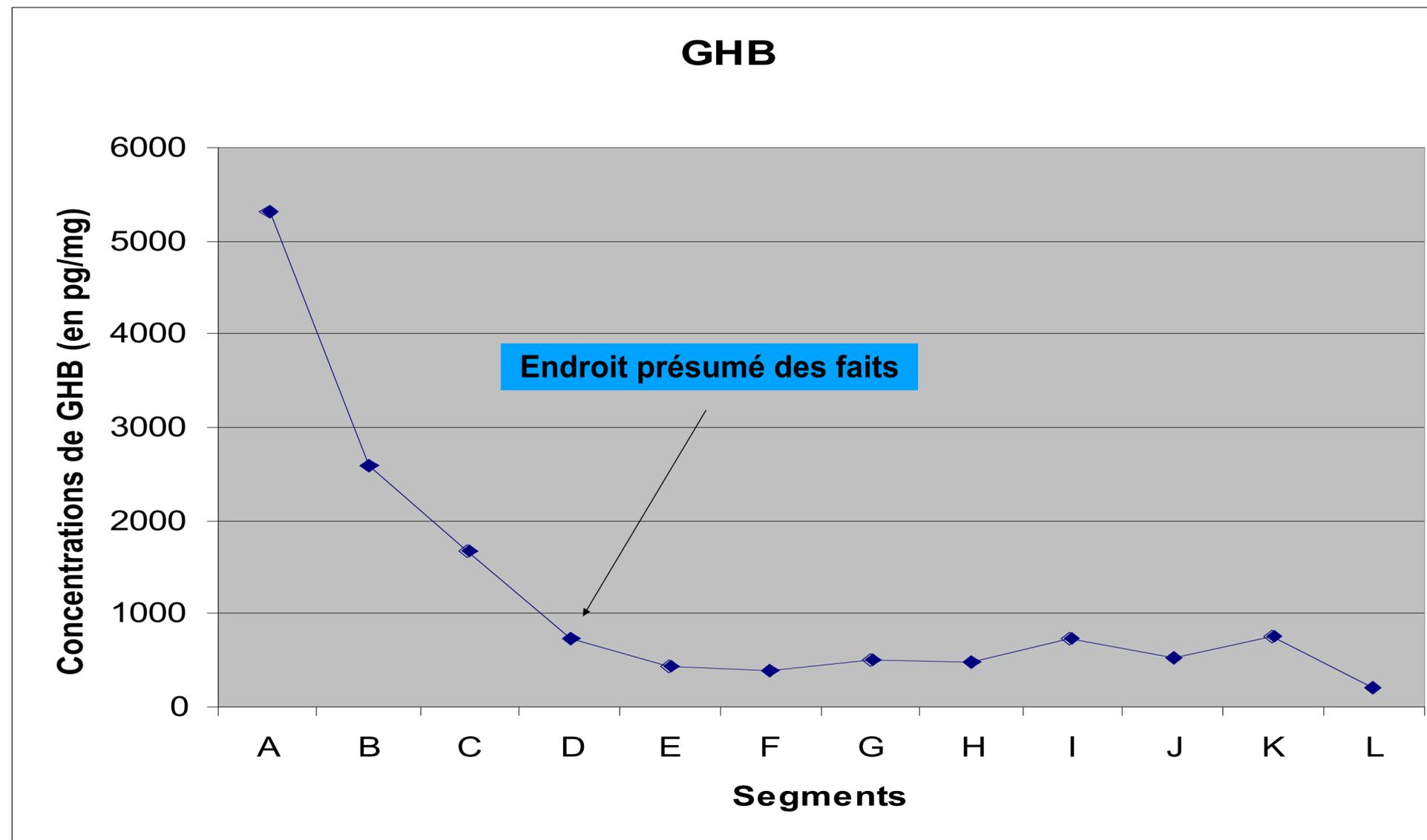
→ Visualisation d'une augmentation de concentration - Etude par segment de 0,5 cm



- Cas 1 : Prélèvements 2 mois (2 cm) après les faits présumés - Mèche de 17 cm
- Analyse 11 premiers segments de 0,5 cm (=5,5 cm), englobant période des faits

Résultats

(prélèvement 2 mois après les faits présumés)



Concentration plus élevée coté racine classique : contamination sueur

Second cas

- Jeune fille 16 ans va chez copine avec présence du petit copain ;
- Lui ont déjà proposé une partie à 3 qu'elle a toujours refusée ;
- Boit un cocktail, puis trou noir ;
- Se réveille dans la nuit dans le lit de la copine, avec culotte qui n'est pas la sienne. Aucun souvenir ;
- Va vomir toute la journée qui suit ;
- Ne dépose pas plainte car obligation d'en parler à ses parents
- Ne veut plus que cela se reproduise, porte plainte 6 mois après ;
- 3 mèches prélevées.

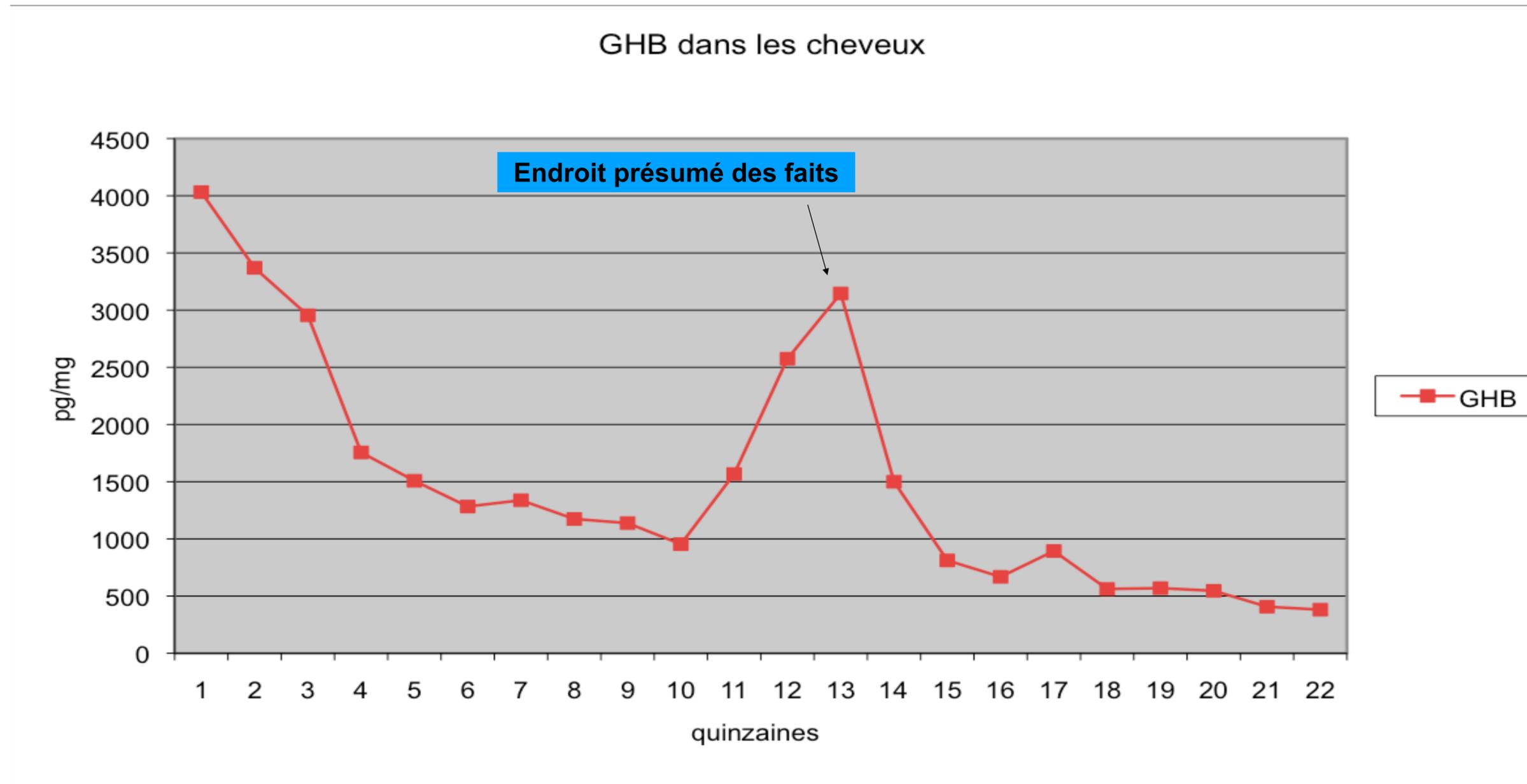


Endroit présumé des faits

- Prélèvement 6 mois après - Mèche de 17 cm ;
- Analyse 22 premiers segments de 0,5 cm (= 11 cm), englobant période des faits.

Dosage GHB : cas positif de soumission au GHB

Prélèvements de cheveux 6 mois après les faits présumés.



Cas de soumission chimique aux nouveaux produits de synthèse

HSH 44 ans abusé durant une gay party ;
Plus de souvenir ;
Plainte à J15 : cheveux ;
3 segments A : 0-1, B : 1-3, C : 3-5 cm.

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

DOI: 10.1002/dta.2377

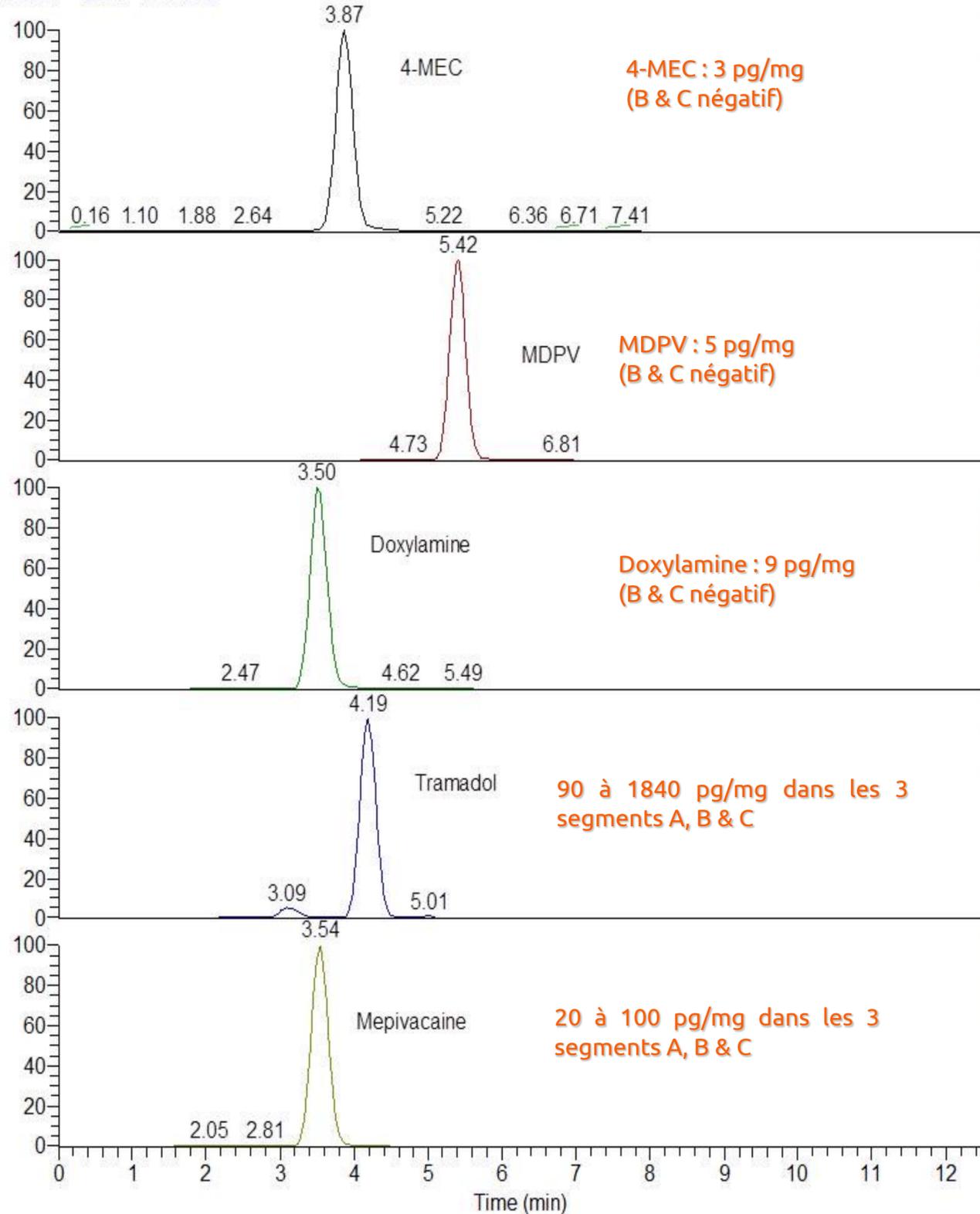
RESEARCH ARTICLE

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

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

Segment A:

RT: 0.00 - 12.50 SM: 11G



NL: 9.55E4
m/z= 145.60-146.60 F: + c
ESI SRM ms2 192.100
[146.099-146.101,
174.199-174.201] MS
cq250

NL: 1.67E5
m/z= 174.50-175.50 F: + c
ESI SRM ms2 276.100
[174.999-175.001,
205.099-205.101] MS
cq250

NL: 2.11E5
m/z= 166.60-167.60 F: + c
ESI SRM ms2 271.178
[167.099-167.101,
182.099-182.101] MS
cq250

NL: 3.20E3
m/z= 41.70-42.70 F: + c ESI
SRM ms2 264.301
[42.199-42.201,
58.199-58.201] MS cq250

NL: 4.66E4
m/z= 69.60-70.60 F: + c ESI
SRM ms2 247.201
[70.099-70.101,
98.199-98.201] MS cq250

Segment A (absence B et C) :

- Doxylamine (anti-H1) : 9 pg/mg
 - 4-MEC : 3 pg/mg
 - MDPC : 5 pg/mg
- Prise unique dans les 2 mois précédant

Compatible soumission chimique
avec doxylamine : effet sédatif et
amnésiant et cathinones :
désinhibiteur et stimulant sexuel

Conclusion

- Y penser
 - ✓ Cela existe réellement...
- Prélever
 - ✓ Faire prélever en urgence +++ . Si cas autour de vous : prélèvement urinaire mis au frigo
- Documenter
 - ✓ Récupérer éléments du diagnostic clinique (amnésie, durée trou noir, traitements chroniques et administrés...)
- Favoriser une judiciarisation précoce
 - ✓ Informer et orienter la victime ;
 - ✓ Signalement éventuel à l'autorité judiciaire
- Contacter un laboratoire spécialisé
- Ne pas faire d'immunoanalyse : résultat faussement négatif, arrête les investigations futures
- Mission parlementaire en cours : modification CPP ??