

Substitution de l'héroïne
par des antitussifs
(Codéine, Codéthyline,
Dextrométhorphane et Zipeprol)
et intoxications mortelles

Heroin substitution
by antitussives (Codeine,
Ethylmorphine,
Dextromethorphan
and Zipeprol) and
fatal intoxications

Pascal Kintz, Patrice Mangin

Résumé

Plusieurs cas de substitution d'héroïne par des antitussifs de la Pharmacopée ont été mis en évidence chez des toxicomanes. Ces dérivés sont en effet beaucoup plus faciles à se procurer et ce d'autant plus qu'ils ne nécessitent pas d'ordonnance médicale. Il s'agit essentiellement de la codéine, de la codéthyline, du dextrométhorphan et du zipéprol. Les auteurs présentent 4 cas de surdosage ayant conduit au décès du toxicomane et les difficultés analytiques rencontrées pour établir la nature de l'intoxication.

Mots clés : Héroïne, toxicomanie, antitussifs morphiniques.

Summary

Four cases of lethal intoxication due to ingestion of antitussives are presented. All the cases concerned heroin abusers. The drugs involved were codeine, ethylmorphine, dextromethorphan and zipeprol and can be obtained without any medical prescription. Data about analytical procedure and biological samples are presented.

Keywords : Heroin, antitussive, poisoning.

INTRODUCTION

Les toxicomanes susceptibles d'utiliser massivement des antitussifs sont essentiellement des héroïnomanes, utilisateurs de produits illicites ou des polytoxicomanes. Les antitussifs viennent remplacer l'héroïne lorsqu'ils ne peuvent s'en procurer.

L'usage de la codéine, de la codéthyline et de la pholcodine s'est considérablement répandu chez les toxicomanes pour 4 raisons : ce sont des précurseurs métaboliques de la morphine, leur vente est libre, les formes pharmaceutiques nombreuses et leur consommation par voie orale éliminent les dangers infectieux de la voie intraveineuse. De plus, il ne faut pas oublier que leur prix de revient est bien moindre comparé au prix de l'héroïne.

A ces molécules, il convient d'ajouter le dextrométhorphan, dont le métabolite est l'isomère dextrogyre du lévorphanol, analogue de la codéine, et le zipéprol, de structure non-morphinique, mais qui, à forte concentration, présente des propriétés voisines de l'héroïne. (4,5).

Les antitussifs constituent pour les sujets en manque de bons substitutifs, utilisés alors à des posologies très élevées.

Au cours de cette étude, nous présentons les résultats analytiques et biologiques obtenus lors de 4 décès consécutifs à une intoxication par la codéine, la codéthyline, le dextrométhorphan et le zipéprol.

CIRCONSTANCES DES DECES

Cas 1

Le corps d'une jeune fille de 19 ans, au chômage, est retrouvé dans un squat. Aucune trace d'injection, ni de violence n'est mise en évidence. L'autopsie est sans particularité, à l'exception d'une intense congestion viscérale.

Cas 2

Le corps d'un jeune homme de 23 ans, connu comme héroïnomanie, est retrouvé dans sa chambre, au milieu de traces de vomissement. L'autopsie mettra en évidence une congestion viscérale importante.

Cas 3

Le corps d'une jeune fille de 22 ans, connue comme héroïnomanie, est retrouvé chez elle. Aucune trace d'injection n'est révélée par l'autopsie, seuls les poumons sont oedématisés.

Cas 4

Le corps d'un homme de 27 ans est retrouvé dans un squat par son ami. Il était connu comme polytoxicomane. A l'autopsie, les viscères sont congestifs.

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Les concentrations mesurées pour les quatre molécules sont reportées dans le Tableau I. Les concentrations sanguines sont compatibles avec les concentrations mortelles rapportées par la littérature. Comme c'est généralement le cas pour les opiacés, la concentration hépatique est largement supérieure à celle retrouvée dans le sang. La présence d'antitussifs dans le liquide gastrique est en faveur d'une prise orale.

Dans les deux premiers cas (codéine, codéthyline), il a été possible de mettre en évidence de la morphine dans les échantillons biologiques. A titre d'exemple, la concentration sanguine en morphine était respectivement de 0,18 mg/l et de 0,03 mg/l.

En toxicologie médico-légale, le screening par immunoanalyse, quoique rapide, économe en échantillons et en coût, montre ses limites et doit nécessairement être complété par des méthodes séparatives. En effet, si dans les deux premiers cas, une réponse positive a été obtenue

ANALYSES TOXICOLOGIQUES

Les toxiques sont extraits en milieu liquide-liquide (sang, urine, homogénat de tissus), à pH 9,2 (tampon phosphate) par un mélange chloroforme-isopropanol-n-heptane (50:17:33: v/v) en présence de lévallorphan, utilisé comme étalon interne. La phase organique est alors purifiée par transfert en milieu acide ; l'extraction est complétée par un retour alcalin dans le chloroforme.

Après évaporation, l'extrait est dérivé par 30 μ l de BSTFA + 1% TMCS (70°C, 20 minutes) et 2 μ l sont injectés dans une colonne capillaire 12 m, greffée BP5. Les composés sont identifiés par spectrométrie de masse, quantifiés en mode SIM selon des techniques conventionnelles (1,3). La préparation des échantillons de cheveux est conforme à celle décrite préalablement (2).

CONCENTRATIONS EN OPIACES

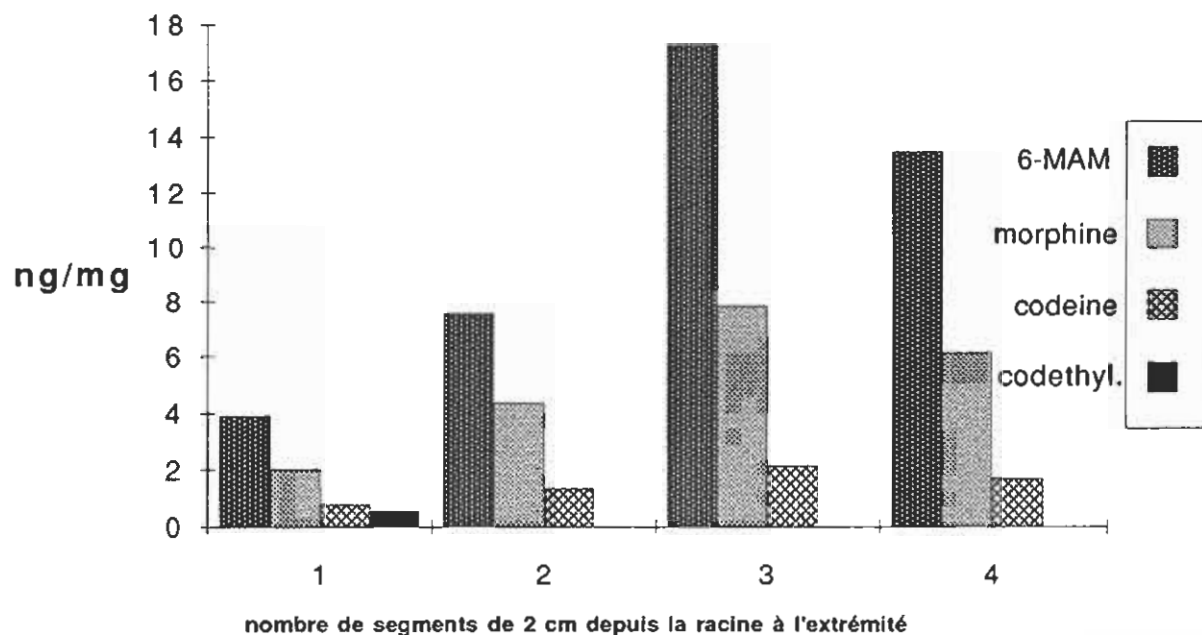


Figure 1 - Evolution de la consommation d'opiacés.

Tableau I
Concentrations (mg/l ou mg/kg) retrouvées dans les échantillons post-mortem

| Echantillon | Codéine | Codéthyline | Dextrométhorphane | Zipéprol |
|-------------------|---------|-------------|-------------------|----------|
| Sang | 22,1 | 0,49 | 5,09 | 8,87 |
| Urines | 6,2 | 0,49 | 3,29 | 0,21 |
| Bile | 9,2 | 0,68 | 3,48 | N.D. |
| Liquide Gastrique | 280,6 | 14,45 | N.D. | N.D. |
| Foie | 41,7 | 1,01 | 10,74 | N.D. |
| Cœur | 17,9 | 0,25 | 2,38 | N.D. |

N.D.: non dosé

pour les opiacés (EMIT ou FPIA), il n'en est pas de même dans les deux derniers, puisqu'aucun des anticorps n'a reconnu le dextrométhorphane ni le zipéprol.

C'est pourquoi, le screening toxicologique ne doit pas être uniquement basé sur les réactions immunologiques, mais sur un ensemble de techniques complémentaires. Ainsi, à l'Institut de Médecine Légale de Strasbourg, le screening est basé sur 4 méthodes, immunoanalyse (EMIT ou FPIA), chromatographie en couche mince (Toxilab), chromatographie liquide couplée à un détecteur à barrette de diodes et chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

Pour évaluer de façon retrospective le passé d'un toxicomane, il est possible d'obtenir des informations sur son profil de consommation par l'analyse des cheveux (2). En effet, les toxiques sont apportés au cheveu par le plasma et les liquides qui constituent le milieu métabolique. Ils

sont incorporés dans la matrice bulbaire en même temps que les autres composants de la tige pileuse.

Dans le cas de l'intoxication à la codéthyline, il a été possible d'obtenir un échantillon de cheveux de la victime. Ceux-ci ont été découpés en section de 2 cm, représentant la pousse d'environ 1 mois et demi, pour établir le profil de l'utilisation de stupéfiants au cours des derniers mois. La Figure 1 représente l'évolution de la consommation, indiquant clairement qu'au cours de la dernière période, la codéthyline a été utilisée pour remplacer l'héroïne.

CONCLUSION

La facilité d'obtention de substituts médicamenteux de l'héroïne impose au toxicologue analyste, en particulier dans un contexte douteux, d'effectuer systématiquement un screening toxicologique complet, par différentes méthodes, afin d'éviter tout risque de faux négatifs.

REFERENCES

1. Kintz P., Flesch F., Jaeger A., Mangin P., GC/MS procedure for the analysis of zipéprol, *Pharm. Biomed. Anal.*, 1993, 11, 335
2. Kintz P., Tracqui A., Mangin P., Detection of drugs in human hair for clinical and forensic applications. *Int. J. Leg. Med.*, 1992, 105, 1
3. Kintz P., Tracqui A., Mangin P., Analysis of nalbuphine using HPLC-PDA and GC-MS. *J. Chromatogr.*, 1992, 579
4. Mansky P., Jasinsky D.R., Effects of dextromethorphan in man. *Pharmacologie*, 1970, 12, 231
5. Rispart G., Burgi H., Cosnier D., Duchene Marullaz P., Streichenberger G., General pharmacological properties of a new non-opiate antitussive, zipéprol (3024 CERM) *Arzneimittel-Forschung*, 1976, 26, 523

De l'utilité de l'examen des viscères pour une conclusion certaine de prise d'héroïne lors des décès par surdose

About utility of viscera examination for an obvious conclusion of Heroin use - death by overdose.

J. Tourneau, C. Pillot, J. Plesse, A. Sigros,

L. Schang, E. Marquier, MC. Losier, M. Rudler

Résumé

Sur 42 cas de décès par surdose d'Héroïne, les auteurs ont pu mettre en évidence la présence, dans la majorité des cas, de 6-monoacétylmorphine dans les viscères et parfois la présence d'héroïne.

La mise en évidence de ces produits a permis à chaque fois une conclusion certaine de prise d'héroïne chez la victime alors que l'examen du sang et des urines ne conduisait qu'à une probabilité de prise voire à des résultats négatifs (absence de dérivés morphiniques ou présence de morphine avec ou sans codéine).

Cette étude montre l'importance de l'examen des viscères même si cette pratique entraîne pour la justice des délais plus importants que dans le cas d'examen unique du sang ou des urines.

Mots clés : héroïne, 6-monoacétylmorphine, viscères, sang, urines, toxicologie analytique, couplage GC - MS

Summary

Out of 42 death cases by heroin overdosage, the authors display the presence, in most cases, of 6-monoacetylmorphine into the internal organs (viscera) and sometimes the presence of heroin.

The presence of these drugs allowed everytime a sure conclusion of the heroin use by the victime whereas blood examination and urine examination only led to a probability of use, if not to negative results (no morphinic derivative substance, presence of morphine, either with or without codeine). This study shows the importance of viscera examination even if these analyses induce report delays to justice longer than in the case of examination of blood or urine only.

Keywords : heroin, 6-monoacetylmorphine, viscera, blood, urines, analytical toxicology, GC - MS

INTRODUCTION

L'analyse du sang et/ou des urines chez un héroïnomane vivant ou décédé, est souvent décevante.

En effet, l'examen sanguin, par voie immuno-enzymatique (tests EMIT) et par chromatographie en phase gazeuse, couplée à la spectrométrie de masse (G.C.-M.S.) montre, dans la majorité des cas, l'existence de dérivés morphiniques non identifiables (méthode EMIT), et la présence de morphine sous forme de traces (dans seulement 17% des cas) par G.C.-M.S.

Ces résultats ne permettent pas d'affirmer la prise d'héroïne scientifiquement parlant, même s'ils la laissent supposer.

L'examen urinaire, par les mêmes techniques physico-chimiques, ne permet de déceler que la présence de morphine, avec éventuellement la présence de traces de méthylmorphine (codéine).

Même si, dans la majorité des cas, la prépondérance de morphine, par rapport à la codéine, permet d'orienter vers une prise d'héroïne (ou de morphine), l'absence de cette drogue ou de son métaboli-

te majeur (la 6-monoacétylmorphine), ne permet pas d'affirmer son utilisation.

Ces phénomènes sont dus :

- 1) au métabolisme excessivement rapide de l'héroïne dans le sang (6, 7, 8) (période de demi-vie de 3 à 10 minutes selon les auteurs) et à la courte durée de vie de son métabolite majeur (la 6-monoacétylmorphine n'est retrouvée que pendant quelques heures),
- 2) aux difficultés d'extraction à partir du sang,
- 3) à la seule présence de morphine au niveau urinaire.

Ainsi, chez le vivant, une prise d'héroïne, même suspectée, est souvent délicate à prouver.

Sur le cadavre, le Laboratoire de Toxicologie a lancé un protocole d'analyse des viscères, permettant de lever l'ambiguïté, en mettant en évidence la présence de 6-monoacétylmorphine (et parfois d'héroïne) dans ce milieu biologique.

MATERIEL ET METHODES

PREPARATION DES EXTRAITS

1) Préparation de l'extrait viscéral

Par la méthode dite de "STASS OTTO" (2)

Réactifs :

- alcool absolu GUILLIER
- éther diéthylique
PROLABO réf 23811361
- éther de pétrole
PROLABO réf 23846361
- chloroforme
PROLABO réf 22711324
- acétate d'éthyle MERCK
RPA réf 9623
- acide chlorhydrique
MERCK 37% RPA réf 317

Méthodologie :

- Précipitation des protéines par l'éthanol absolu (99%) en milieu tartrique à 10%. (Conditions idéales : 600 grammes de pulpe de viscères ; 60 ml d'acide tartrique).
- Digestion pendant 12 heures à 45°C.
- Filtration (pour l'élimination des protéines).
- Distillation sous vide à 55°C, suivie de deux reprises à l'éthanol absolu et de nouvelles filtrations.
- Reprise par une solution aqueuse, permettant des extractions sélectives.
- Extraction à l'éther de pétrole, permettant l'élimination des graisses.
- Extraction alcaline par l'éther diéthylique, le chloroforme et l'acétate d'éthyle.
- Purification de l'extrait après reprise par l'acide chlorhydrique dilué à 5%, alcalinisation par l'ammoniaque, et extraction par les solvants précédemment cités.

2) Préparation de l'extrait sanguin

Réactifs :

- colonne MERCK EXTRELUT
Réf 11737

- Solvants identiques à ceux utilisés pour l'extrait viscéral.
- Extraction sur colonne EXTRELUT (10: ml de sang tamponné à pH 10) par 30 ml d'éther diéthylique, 30 ml de chloroforme, 30 ml d'acétate d'éthyle.
- Evaporation des solvants.

3) Préparations des échantillons urinaires (3)

Réactifs:

- colonne C18 type BONDELUT (Analytichem International) réf.670101
- suc d'Hélix pomatia (I.B.F. Gennevilliers).
- soude 1N MERCK réf 9137.
- eau distillée.
- méthanol (CARLO-ERBA) RPE réf 414814.
- chloroforme (CARLO ERBA) RPE réf 438601.
- alcool isopropylique (CARLO ERBA) RPE réf 415154.

• hydrolyse :

Une hydrolyse par le suc d'Hélix Pomatia est réalisée sur un échantillon urinaire de 5 ml. L'urine est tamponnée à pH 5,3. L'hydrolyse est conduite par chauffage à 37°C pendant 12 heures.

• Extraction des drogues et métabolites :

Réalisée en phase liquide-solide SPE sur les colonnes C 18.

- conditionnement de la colonne par passage de 2 ml de méthanol et de 2 ml d'eau distillée.

- passer 3 ml d'urine hydrolysée sur la colonne. Laver par 1 ml d'eau distillée et sécher sous vide léger (trompe à eau) pendant 2 min.

- élution des composés à identifier par 600 microlitres d'un mélange chloroforme alcool isopropylique (90-10,v/v). Evaporation de l'extrait sous un courant d'azote.

ANALYSES

1) Viscères :

Par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.(3) (5)

Réactifs :

- BSTFA (bis silyl trifluoro acétamide) SPIRAL 92002.
- TMCS (triméthylchlorosilane) MERCK 2333.

Appareillage :

L'ensemble est un système HEWLETT PACKARD sans interface, la colonne arrivant directement dans la source. Le mode d'ionisation est l'impact électronique à 70eV. L'unité informatique gérant l'ensemble du système est un ordinateur HP 9000/300 couplé à une unité de disques HP 9153.

• conditions chromatographiques :

- colonne: HEWLETT PACKARD réf 19091 - 60312. Longueur :12,5 m. diamètre interne: 0,22 mm. Phase: méthylsilicone greffée. Nombre de plateaux/m: 4700.

- gaz vecteur: hélium N60 (Air liquide). Pression en tête : 5 psi. - injecteur: type "SPLIT". Rapport de Split :1/20ème. - températures: injecteur 280°C.Four: programmation de 170 à 290° C, montée de 5° C par min. Ligne de transfert: 280°C.

• conditions spectrométrie de masse :

- détection: ionisation par impact d'électrons à 70eV.
- températures: source : 250°C analyseur 250°C.
- détecteur: dynode continue. Tension 2000volts.
- gamme de balayage: en mode SCAN, de 50 à 500 UMA.

• formation de dérivés silylés .

- reprise de l'extrait alcalin des viscères par 100 µl de chloroforme. - transfert dans un tube à silylation porter à sec sous un courant d'azote puis séchage à l'étuve à 80°C - ajouter 50 µl du réactif de silylation (BSTFA-TMCS 90/10) - sceller le tube et porter à l'étuve à 80°C pendant 15 min. - injection de 2 µl de l'extrait silylé dans le chromatographe.

2) Sang :

Par chromatographie en phase gazeuse, couplée à la spectrométrie de masse.

Appareillage :

Ensemble HEWLETT PACKARD iden-



tique à celui mis en oeuvre pour les extraits de viscères.

- Formation des dérivés silylés.

L'extrait est traité de la même façon que l'extrait viscéral.

3) Urines :

- Par voie immunoenzymatique (4)

Appareillage - Réactifs :

Appareil EMIT ST (SYVA FRANCE).
Détection par spectrophotométrie à 340 nm.

Tests opiacés réf 3 B 319.

- par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

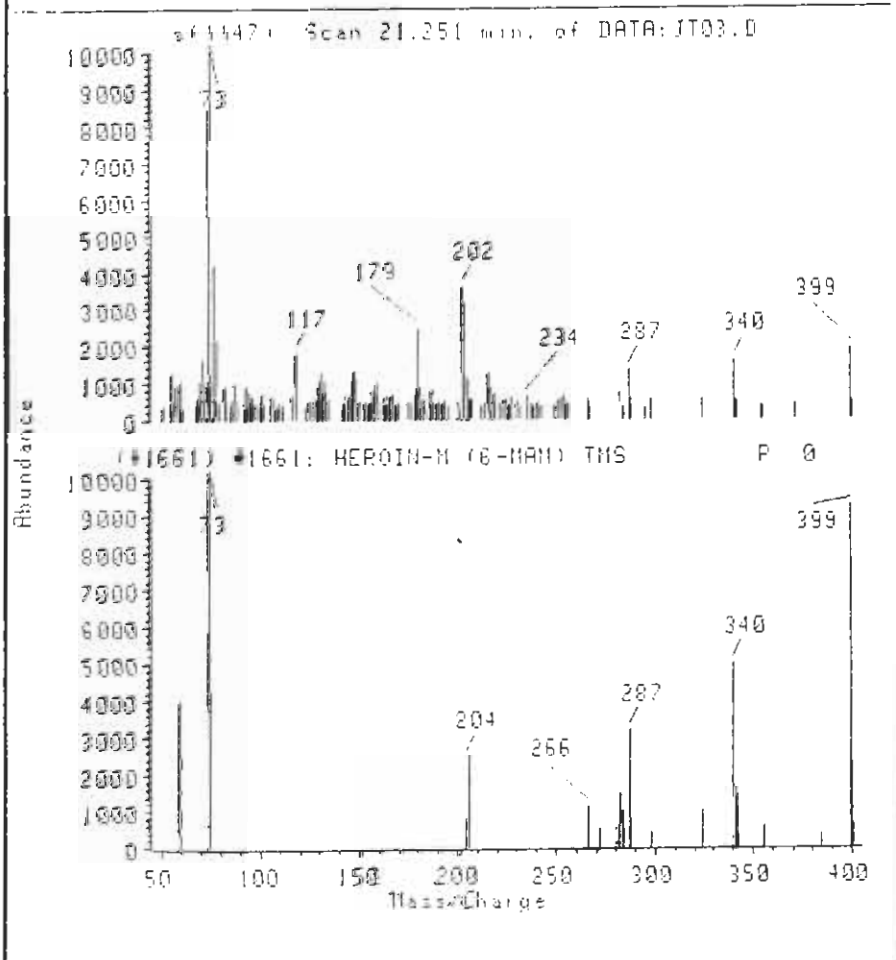
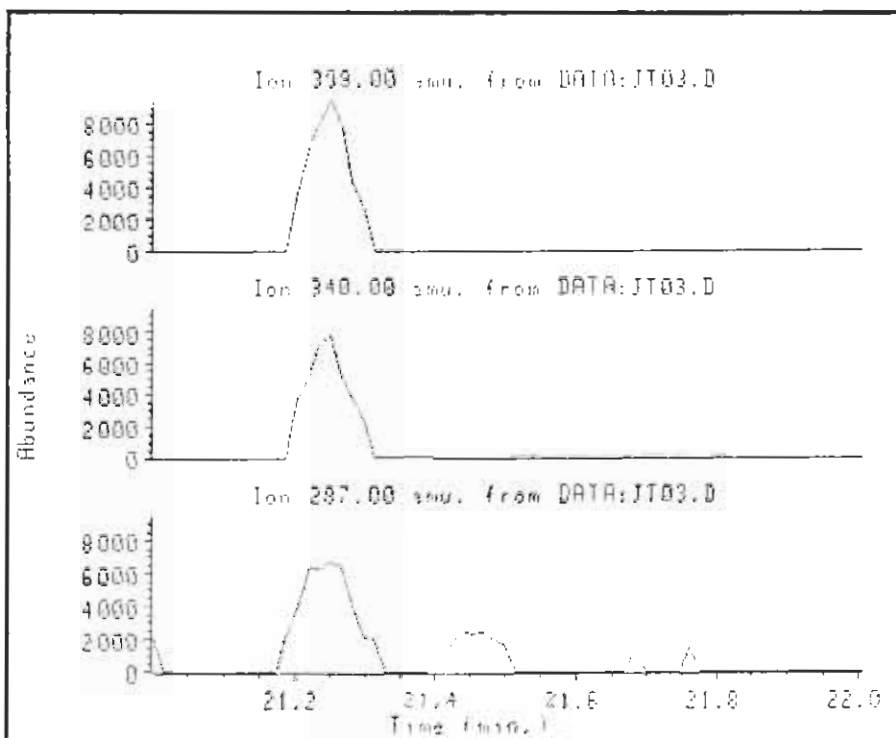
Sur l'extrait hydrolysé précédemment décrit, la silylation se pratique de la même façon que pour l'extrait viscéral ou l'extrait sanguin.

RÉSULTATS

1) Urines :

Sur les 42 cas étudiés, des urines n'étaient disponibles que dans 35 cas seulement. Sur ces 35 cas, il a été mis en évidence la présence de morphine 30 fois (86%), ainsi que la présence de codéine 22 fois (63%). Dans la majorité des cas (91% de ceux possédant Morphine + Codéine), le rapport Morphine/Codéine, supérieur à 2, a permis d'orienter vers une prise de substance morphinique stupéfiante, sans toutefois permettre une conclusion certaine puisqu'il n'a jamais été mis en évidence de 6-monoacétylmorphine ou d'héroïne.

Dans les 9% des cas restants, le rapport morphine/codéine était inférieur à 1, et orientait vers une prise de codéine plutôt que vers celle d'héroïne. Ce n'est que grâce aux analyses de viscères que la preuve de la prise formelle d'héroïne a été fournie (présence de 6-monoacétylmorphine).

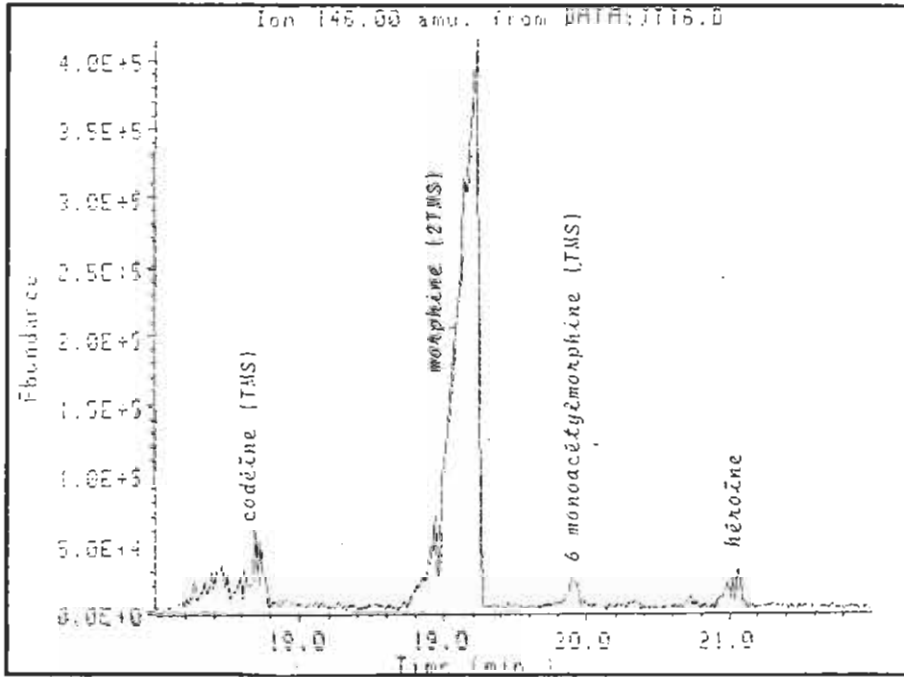


Extrait de viscères
fragmentométrie sur les ions 399-340 et 287
(ions spécifiques de la 6-monoacétylmorphine)

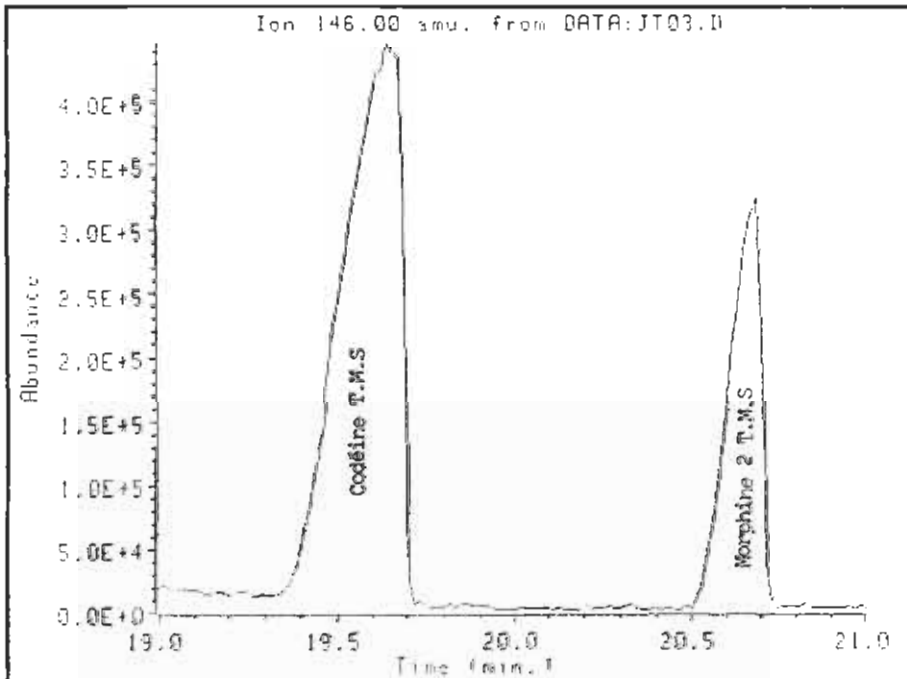


| | héroïne | 6 monoacétylmorphine | morphine | codéine |
|-------------------|---------|----------------------|----------|---------|
| viscères (42 cas) | 8 | 38 | 42 | 27 |
| sang (42 cas) | 1 | 3 | 7 | 6 |
| urines (35 cas) | 0 | 0 | 30 | 22 |

Recherches d'opiacés effectuées dans 42 cas de surdose supposée.



Extrait de viscères
fragmentométrie sur l'ion 146
permet d'affirmer la prise de substance stupéfiante (Héroïne)



Extrait urinal
Fragmentométrie sur l'ion 146
le rapport morphine / codéine inférieur à 1
ne permet pas d'affirmer la prise de substance stupéfiante

2) Sang :

Sur les 42 cas étudiés, 1 seul cas montrait la présence d'héroïne, associée à la 6-monoacétylmorphine (2%). La 6-monoacétylmorphine était mise en évidence dans 3 cas (7%) et la morphine dans seulement 7 cas (17%). Dans tous les autres cas (83%), aucun dérivé morphinique n'était mis en évidence dans l'extrait sanguin.

3) Viscères :

La présence de morphine a été mise en évidence dans tous les cas étudiés (100%).

La 6-monoacétylmorphine a été trouvée dans 38 cas (90%), avec traces d'héroïne dans 8 cas. Pour ces 90% de cas, les auteurs ont pu conclure sans restriction à une prise d'héroïne.

REMARQUES IMPORTANTES

1) Le seul cas pour lequel il a été décelé des traces d'héroïne et de 6-monoacétylmorphine dans le sang, présentait des analyses négatives pour les viscères et les urines.

L'enquête judiciaire montrait que le sujet avait suivi une cure de désintoxication récente et indiquait que la victime n'avait pas utilisé de substance stupéfiante depuis plusieurs semaines. Ainsi l'injection d'une dose d'héroïne a pu provoquer une mort quasi instantanée (moins de 3 minutes) pouvant expliquer les résultats obtenus.

2) Il existe dans l'organisme des enzymes permettant l'acétylation de certains composés organiques. Cependant aucune étude scientifique ne permet d'affirmer que la 6-monoacétylmorphine puisse provenir du métabolisme de la codéine (dégradation en morphine par déméthylation puis grâce aux enzymes, acétylation de la morphine obtenue en 6-monoacétylmorphine). (1, 6, 7)

3) Nous ne saurions nier que l'avantage de l'analyse des viscères réside dans la possibilité de l'utilisation de

plusieurs centaines de grammes de milieu biologique, alors que les analyses sur le sang et les urines ne peuvent se pratiquer que sur quelques millilitres.

Même si les techniques physico-chimiques utilisées sont actuellement très sensibles, le fait de pouvoir pratiquer une analyse sur une quantité importante de matière première est primordiale quant aux résultats obtenus.

CONCLUSION

L'étude entreprise dans le cadre de décès "par overdose" d'héroïne, montre l'importance de l'analyse des viscères.

En effet, seul l'examen de ce milieu biologique permet, dans 90% des cas, de conclure avec certitude, à la prise de cette substance stupéfiante, alors que l'analyse du sang et/ou des urines ne conduit qu'à une probabilité voire à une négativité.

C'est la raison pour laquelle les toxicologues insistent pour que les médecins légistes, lors des autopsies qu'ils pratiquent, ne se limitent pas à des prélèvements sanguins ou urinaires, comme c'est souvent le cas.

L'utilisation, pour analyse, de plusieurs centaines de grammes de matière première, explique en partie des résultats positifs obtenus lors de l'examen des extraits viscéraux, par rapport à ceux des urines ou du sang (réalisés sur quelques millilitres), bien souvent négatifs; l'étude montre surtout la difficulté de retrouver l'héroïne ou son métabolite majeur, la 6-monoacétylmorphine, dans un extrait sanguin (difficulté d'extraction - métabolisme rapide) ou urinaire (présence de morphine uniquement).

RÉFÉRENCES

- 1) Toxicomanie et milieu de travail - Syva - mai 1992
- 2) H.R. OLIVIER - Traité de Biologie appliquée - Librairie MALOINE SA Editeur, 1969
- 3) J. TOURNEAU, A. GOND, R. MASSEYEFF - Des riques mortels du transport des drogues par les voies digestives. Analyse toxicologique des urines., Toxicorama Vol. II, (2), 35.
- 4) SUTHEIMER C.A., HEPLER B.R. A combined Immunoassay - LCEC approach, to the identification, confirmation and quantitation of opiates in Biological Fluids. - METHODOLOGY FOR ANALYTICAL TOXICOLOGY 135 -146, vol 111, Irving SUNSHINE, 1985; CRC Press.
- 5) JAMES D. Mc CHESNEY, MARCEL DEKKER GLC and HPLC Determination of Therapeutic Agents, part 2, Chapter 14, Drugs of Abuse and overdose., INC, New York and Basel
- 6) ELLIOTT H.W, PARKER K.D, WRIGHT J.A, NOMOF N. Metabolic pathway of heroin. Clin. Pharmacol. Ther., 1971, 12, 806.
- 7) BOERNER U. ABBOTT S., ROER. L The metabolism of morphine and heroin in man. Drug Met. Rev., 1975, 4 (1), 39
- 8) VINCENT P. BUTLER J. Affinity Methods for Drug Assay methodological Developments in Biochemistry vol. 5 Assay of Drugs and other trace compounds in Biological Fluids. Eric REID Editor, NORTH HOLLAND, 1976.

La production d'éthanol post-mortem dans les tissus

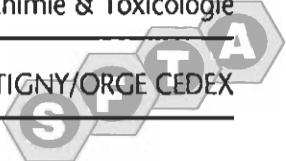
Postmortem ethanol production in tissues

P.J. DOUCE

Centre d'Etudes et de Recherche en Médecine Aéronautique

Département de Physiologie Analytique - Division de Biochimie & Toxicologie

Boite Postale 73 - 91223 BRETIGNY/ORGE CEDEX



Mots-clés: Ethanol; Post-mortem

Les prélèvements effectués dans le cadre des accidents d'aéronefs sont de plus en plus réalisés sous le contrôle d'une autorité judiciaire et confiés à un laboratoire médico-légal classique. L'analogie faite de façon abusive entre les accidents d'aéronefs et les accidents de véhicules terrestres à moteur conduit les experts à réaliser une recherche d'alcool dans les tissus à défaut de pouvoir la réaliser dans le sang. Pourtant, les conclusions médico-légales qui peuvent être tirées de la présence d'alcool éthylique dans le sang ne peuvent en aucun cas s'étendre aussi simplement à la mise en évidence d'éthanol dans les tissus.

Dans les armées françaises, il est reconnu par convention tacite que le taux d'alcoolémie admis pour piloter est nul. Quoiqu'une alcoolémie positive, même faible (<0,1 g/l), puisse être un facteur significatif dans la détermination des causes possibles d'un accident d'aéronef militaire, néanmoins, l'expérience montre qu'il s'agit là d'un fait d'une exceptionnelle rareté et d'une cause en réalité très théorique.

En revanche, la présence d'alcool dans les tissus d'un cadavre n'est pas rare mais il est hasardeux de conclure sur ce seul critère à l'ingestion de boisson alcoolisée. En effet la formation d'éthanol post-mortem (EPM) dans les tissus est un fait démontré. Elle peut varier dans des proportions notables.

Nous rapportons ci-après les conclusions d'une étude américaine (1) qui montre la difficulté qu'il existe à prouver l'origine de la présence d'alcool tissulaire dans un prélèvement post-mortem et met en garde contre les interprétations abusives.

La formation d'éthanol dans les tissus après la mort n'est pas une constatation récente, Nicloux (2) la décrivait en 1935. Néanmoins, l'origine de cet alcool reste encore obscure. Elle est favorisée par les pollutions bactériologiques mais la nature exacte du substrat original ne semble pas enco-

re identifiée. L'hypothèse d'une transformation d'autres composés organiques volatils en alcool n'est pas confirmée.

De façon à obtenir des critères objectifs pour établir l'origine de l'alcool (post-mortem ou ingestion), des auteurs ont étudié la répartition des différentes "catégories" d'éthanol. Il apparaît que l'humeur vitrée et l'urine ne sont pas le siège d'une production significative d'alcool (3, 4). En revanche, après la prise d'éthanol ces milieux renferment des concentrations alcooliques respectivement 12 et 25% plus élevées que celle du sang. Ainsi la comparaison des taux d'alcool dans les tissus et l'humeur vitrée permet de montrer ou d'infirmer l'ingestion de boisson alcoolisée.

En utilisant ce critère, Canfield et coll. (1) ont analysé les prélèvements de 975 victimes d'accidents aériens civils. 8% dépassaient le seuil réglementaire en vigueur aux Etats-Unis de 0,4 g/l.

La répartition en fonction de l'origine de l'éthanol était la suivante :

| | |
|------------------------|-----|
| Origine non déterminée | 45% |
| Origine post-mortem | 27% |
| Origine ingestion | 28% |

Sur les 21 cas d'éthanol EPM, 8 ne révélèrent aucune trace d'autres composés organiques volatils (COV). A contrario, 14 cas sans trace d'alcool renfermaient d'autres COV. Les concentrations en éthanol EPM s'étendaient entre 0.1 et 1.8 g/l. Le même laboratoire a par ailleurs analysé un cas d'éthanol post-mortem à 3 g/l.

Il s'avère donc que les critères habituels utilisés pour interpréter un taux d'éthanol tissulaire sont très souvent mis en défaut. En effet, de nombreux toxicologues s'appuient pour étayer leurs conclusions sur la présence d'autres composés organiques vola-

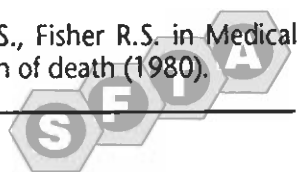
tils et/ou sur le taux trouvé. Les seuils d'interprétation varient alors de 0,2 à 2 g/l (5, 6).

Seule la comparaison entre la composition des tissus et celle de l'humeur vitrée ou des urines semble reposer sur des bases objectives. Dans le cas des accidents aériens il est intéressant de prélever l'humeur vitrée ce qui n'est généralement pas réalisé.

Ainsi, les conclusions liées à la seule présence d'éthanol dans les tissus d'un cadavre très abîmé sont souvent de valeur médico légale douteuse.

RÉFÉRENCES:

1. Canfield D.V., Kupiec T., Huffine E., Postmortem alcohol production in fatal aircraft accidents. Federal Aviation Administration Washington, Office of aviation medicine, DOT/FAA/AM 92/24.
2. Nicloux M. Dosage of alcohol in putrified blood and tissues. CR Soc Biol., 1935, 121, 1301.
3. Caplan Y.H., Levine B., Vitreous humor in the evaluation of postmortem blood ethanol concentrations. J. Anal Tox., 1990,14, 305.
4. Neil P., Mills A.J., Prabhakaran V.M. Evaluation of vitreous humor and urine alcohol levels as indices of blood alcohol levels in 57 autopsy cases. Can. Soc. Forensic Sci., 1985,18, 97.
5. Bogusz M., Guminsska M., Markiewicz J. Studies of the formation of endogenous ethanol in blood putrefying in vitro J. Forensic Med., 1970, 17, 156.
6. Spitz W.S., Fisher R.S. in Medical investigation of death (1980).



Réponse à l'article de V. Jaltel (Toxicorama, 1992, IV (3), 6)

L'article de V. JALTEL (1) apporte des précisions très intéressantes quant à l'évolution de la concentration en alcool éthylique dans les flacons d'alcoolémie pendant leur conservation.

Malheureusement il laisse croire que les dosages faits dans le cadre des articles L1 et L3 du code de la Route (2) sont effectués dans son laboratoire par une méthode enzymatique. Or ceci est en contradiction formelle avec les textes législatifs en vigueur actuellement, qui précisent que le dosage de l'alcool dans le sang doit être effectué exclusivement par l'une des deux méthodes officielles: méthode chimique de Cordebar (3) ou chromatographie en phase gazeuse (4).

Nous ne voulons pas remettre en cause la qualité des dosages effectués par une méthode enzymatique, mais la législation ne doit pas être interprétée abusive-

ment par l'analyste, trop souvent tributaire du matériel qui lui est attribué par son administration. Le Ministre chargé de la santé avait cependant dès 1986 incité les hôpitaux à s'équiper en chromatographes (5). Nous avons d'ailleurs plaidé récemment pour l'utilisation d'une technique enzymatique (6). Les conclusions de V. JALTEL sur le mode de conservation des échantillons à 4°C sont très justes mais une précision s'impose : ce n'est qu'aux yeux de la loi que le résultat de l'analyse de contrôle est valable si il est effectué dans un délai de 9 mois. Il est bien entendu toujours techniquement possible d'effectuer un dosage ultérieurement et la pratique courante montre que les demandes de contre-expertise arrivent souvent après le délai de 9 mois (12 % entre 9 et 12 mois, 6% après 12 mois dans la région lilloise). C'est pourquoi nous conservons toujours les échantillons 2 ans à 4°C.

M. Deveaux
Laboratoire de toxicologie - Institut de médecine légale
Place Théo Varlet - 59000 LILLE

RÉFÉRENCES:

- 1- JALTEL V., Evolution de l'alcoolémie en fonction du temps. Expertise et contre-expertise en matière d'alcoolémie. Toxicorama, 1992, IV (3), 6.
- 2- Loi 83-1045 du 8 décembre 1983, Journal Officiel, 1983, 9 décembre, 3550.
- 3 - Arrêté du 27 septembre 1972, Journal Officiel, 1972, 30 novembre, 12408.
- 4 - Arrêté du 6 mars 1986, Journal Officiel, 1986, 6 mars, 4365
- 5 - Réponses ministérielles 12079, 18163 et 25757, Journal Officiel de l'Assemblée Nationale, 1988, 4 Avril, 1465.
- 6 - DEVEAUX M., GOULLE J.C., BOUDENE C. L'évaluation de l'imprégnation alcoolique des conducteurs: pour la réhabilitation du dosage de l'alcool dans le sang. Revue Française des Laboratoires 1993, 253, 127.

Réponse au Dr. Deveaux

par V. Jaltel

Lettre à la rédaction

L'article publié dans un précédent numéro de TOXICORAMA était consacré à l'évolution de l'alcoolémie en fonction du temps et n'avait comme objectif que de rechercher les risques de dissociation des résultats entre expertise et contre-expertise (1). Quant aux remarques du Dr Deveaux au sujet des textes législatifs en vigueur concernant les méthodes officielles pour dosage de l'alcoolémie dans le sang, elles sont tout à fait justifiées. Il faut cependant rappeler que les biologistes hospitaliers - qui n'étaient pas antérieurement experts toxicologues ou alcoologues auprès des tribunaux - se sont trouvés sans concertation préalable, dans l'obligation d'effectuer, le plus souvent en urgence, de préférence les samedis, dimanches et jours fériés, à partir de février-mars 1986, des alcoolémies en provenance des services de police et de gendarmerie, tout en respectant les délais de 72 h de rétention du permis de conduire. Comme nous l'avons indiqué dans notre thèse de Dr en pharmacie (2), "les laboratoires du département du Loiret ne disposaient pas de matériel nécessaire pour effectuer la méthode officielle" (bien rare était les laboratoires hospitaliers à pouvoir appliquer la technique de Cordebar ou à posséder un appareil CPG susceptible de réaliser en urgence le week-end une alcoolémie !). Il a donc été décidé en accord avec le procureur de la république, les

services préfectoraux et les biologistes des hôpitaux de Giens, Pithiviers, Montargis et Orléans, d'utiliser une méthode enzymatique. Afin d'augmenter la sécurité des analyses, la détermination des alcoolémies s'effectue au laboratoire de biochimie de l'hôpital annexe d'Orléans la source en double à l'aide de deux techniques et par deux personnes différentes dont un biologiste. Les techniques utilisées sont le dosage à l'alcool déshydrogénase (A.D.H) et la technique par polarisation de fluorescence.

Devant les difficultés d'application des décrets 86.70 du 15 janvier 1986, 86-115 du 27 janvier 1986 et surtout de la circulaire du 30 janvier 1986, le Ministère de la santé, comme l'indique le Dr Deveaux, s'est efforcé "à inciter les hôpitaux à s'équiper en matériel chromatographique" sans toutefois proposer des crédits spéciaux d'investissement.

Quant à la deuxième remarque du Dr Deveaux concernant les délais de conservation des flacons de contre-expertise, le laboratoire de biochimie s'était renseigné, dès 1986 auprès du HCETA qui, par l'intermédiaire de son conseiller scientifique, procureur de la république à Chambéry, avait répondu qu'au-delà du neuvième mois, l'analyse du second échantillon n'était plus possible.

RÉFÉRENCES:

- 1- JALTEL V., Evolution de l'alcoolémie en fonction du temps. Expertise et contre-expertise en matière d'alcoolémie. Toxicorama, 1992, IV (3), 6.
- 2- JALTEL V., Alcoolémie et conduite automobile. A propos de 615 observations concernant l'arrondissement d'Orléans. Thèse Dr en pharmacie Touts 1990 n° 14.
- 3 - DEVEAUX M., GOULLE J.C., BOUDENE C. L'évaluation de l'imprégnation alcoolique des conducteurs : pour la réhabilitation du dosage de l'alcool dans le sang. Revue Française des Laboratoires 1993, 253,127, 128.