

Compte rendu de la réunion toxicologie judiciaire du 5 octobre 2007 à l'école du Val de Grâce

Les membres :

Membres présents : J.P. Goullé, L. Humbert (représente M. Lhermitte), J.C. Alvarez, J.M. Gaulier, M. Perrin, N. Milan (représente I. Ricordel), C. Coquel, F. Bévalot, A. Turcant, C. Charlier, H. Eysseric, V. Dumestre

Membres excusés : A. Gruson, P. Kintz, C. Lacroix, P. Mura, N. Sadeg.

1°) Pholcodine :

H. Eysseric présente les tableaux de synthèse qu'elle a déjà présentés au congrès de la SFTA à Paris en juin 2007. Celle-ci n'a pas présenté de nouvelles données.

Les résultats du contrôle qualité urinaire de la SFTA montrent une énorme disparité dans les valeurs (concentrations comprises entre 132 et 5567 ng/mL).

Huit laboratoires (sur les 10 ayant donné des cas pholcodine) y ont participé.

Problèmes posés :

1 - il n'existe pas de standard deutéré commercialisé. Une demande va être faite en ce sens auprès de la société Lipomed dont voici la réponse :

« La synthèse de l'analogue deutéré (N-CD3) est possible mais coûteuse. Nous estimons le coût de synthèse compris entre EUR 7000.00 et EUR 10000.00 pour 100 mg! Pour pouvoir lancer une telle synthèse, 2 options:

1. obtenir une commande de synthèse à façon d'un ou de plusieurs laboratoires afin de partager les coûts de production,

2. connaître les besoins estimatifs en France par an pour ce produit afin de pouvoir déterminer la rentabilité d'une telle synthèse. »

2 - il n'existe pas non plus de contrôle qualité commercialement disponible aux fins de contrôle qualité interne

3 – les standards utilisés peuvent être très anciens et sans certificat d'analyse or la substance active de référence est disponible en solution titrée chez Lipomed – réf : C-720-FB-1ML- (1mg/mL)

H. Eysseric prend en charge la réalisation de sang total fluoré dopé à 2 niveaux de concentrations (entre 100 et 1000 µg/L) et fournira simultanément le même sang témoin ainsi qu'une solution standard méthanolique titrée à 100 mg/L.

Les échantillons seront fabriqués sous 3 mois, et les membres de la commission présents à la réunion s'engagent à réaliser les dosages et à fournir leurs résultats sous 1 mois après réception des échantillons.

2°) Carboxyhémoglobine.

Coloration rouge carminé du sang :

Le point par J.M. Gaulier.

La coloration rouge carminé du sang n'a rien de constant ni de spécifique ; après intoxication au CO elle est observée qu'après une intoxication aiguë et massive dans seulement 1/5 des cas, d'après les médecins légistes de Limoges.

La présence d'oxyhémoglobine qui donne la rutilance au sang pourrait être due à une intoxication au cyanure qui entraîne par hyperpnée une élévation de la concentration en oxygène du sang. Il en est de même du sang de personnes sous oxygénothérapie.

Différents auteurs ont constaté que la putréfaction est ralentie par la présence d'un fort taux de carboxyhémoglobine qui serait antiseptique par l'action du CO qui arrêterait les phénomènes de putréfaction. Ainsi dans les abattoirs à une époque ancienne, les animaux étaient intoxiqués à l'oxyde de carbone avant d'être abattus afin que la viande se conserve mieux.

Origine de l'HbCO :

Différents participants à la réunion ont fait remarquer que, plusieurs fois, les analyses ont montré la présence d'HbCO dans le sang de noyés ainsi que dans le sang ou liquide d'hémothorax après accident de la circulation, ainsi que dans les accidents d'avion sans qu'aucune source de CO soit identifiée.

L'HbCO ainsi apparu proviendrait du catabolisme de l'hémoglobine, et lorsqu'il y a fracture des os et que le sang entre en contact avec la moelle osseuse, pourrait provenir d'un enrichissement du sang par la moelle ce qui augmenterait l'HbCO qui atteindrait des valeurs de 10 à 20% dans le liquide hématique - théorie présentée par le Pr. Forrest de l'Université de Sheffield.

La fixation et la stabilité du CO dans les différents organes est variable. Elle est fonction de l'irrigation sanguine de l'organe concerné et des différents sites de fixation possible (myoglobine, catalases, peroxydases, cytochromes...)

Suite à ces observations il est décidé que tous les membres de la commission s'engagent, dans la mesure du possible :

- 1- à faire le dosage de l'HbCO dans tous les cas de noyade, putréfiés ou non.**
- 2- dans les AVP, dans la mesure où il y a fracture ouverte et où cela est connu.**
- 2- dans tous les accidents suivis d'une autopsie – préciser s'il s'agit de sang cardiaque, fémoral ou de liquide hématique.**

Des infections bactériennes pourraient, dans certains cas, éventuellement être la cause de la présence d'HbCO en taux élevés.

Stabilité de l'HbCO

Les médecins légistes et les magistrats, pour une raison ignorée, pensent que l'HbCO est instable alors que celle-ci est extrêmement stable dans le cadavre.

Des comparaisons de taux d'HbCO obtenus par des automates type Ciba-Corning et de détermination de CO par infrarouge seront réalisées par C. Lacroix lorsqu'il disposera d'un matériel spécifique qui est en attente.

3°) Interprétation des concentrations de strontium dans le sang de cadavre (noyé et non noyés)

Le point par G. Pépin

Il est rappelé qu'il existe un médicament contre l'ostéoporose chez la femme ménopausée, le Protelos® (ranélate de strontium), qui contient 500 mg de strontium par comprimé, ce qui abouti à trouver des concentrations extrêmement élevées dans le sang, de l'ordre de plusieurs milliers de µg/L.

Après dosage du strontium dans 230 sangs d'autopsie du tout venant, les résultats ont montré que dans 7,9 % des cas les concentrations étaient supérieures aux valeurs normales (≤ 50 µg/L) sans qu'il y ait eu de noyade vraie.

Les participants demandent que la cartographie des teneurs en eau par l'analyse des eaux de noyade en France soit faite car elle est jugée indispensable pour interpréter les concentrations en strontium mesurées quand l'eau de noyade n'est pas fournie par les OPJ.

G. Pépin rappelle que M. Deveaux vient de publier un article dans les ATA (*M. Deveaux, G. Pépin, Les métaux marqueurs de la noyade. Annales de Toxicologie Analytique, 2007 ; 1(19) : 59-64*) qui comporte des données de concentrations de Sr dans les rivières, canaux, lacs et les différentes mers bordant la France ou dans les départements et territoires d'Outre Mer.

J.M. Gaulier nous annonce une publication qui comportera une cartographie complémentaire des concentrations en strontium sur les rivières basé sur des expertises.

Tous les membres de la commission qui effectuent des dosages de Sr, se sont engagés à remettre leurs valeurs de strontium dans les eaux à la commission (destinataire G. Pépin) en précisant le lieu et la date de prélèvement de l'eau.

4°) Amisulpride

Plusieurs membres de la commission insistent sur la très grande difficulté pour interpréter des concentrations supérieures de plusieurs fois voire même des dizaines de fois, aux concentrations thérapeutiques telles qu'elles figurent dans la monographie du dictionnaire VIDAL. Or ce produit utilisé en traitement chronique dans le domaine de la psychiatrie, présente une cardiotoxicité par allongement du QT.

A. Turcant précise que des posologies plus de 10 fois supérieures aux doses thérapeutiques sont fréquemment utilisées en hôpital psychiatrique conduisant à des concentrations sériques plusieurs fois supérieures aux concentrations thérapeutiques. Cette thérapie peut durer des années.

Cependant, plusieurs membres de la commission font état dans ce contexte de décès brutal sans cause apparente, et sans modification de traitement pour ces patients ; et ceci d'autant

plus souvent que cette thérapie s'accompagne de la prescription simultanée de 3 à 6 autres médicaments.

Tous les participants à cette réunion exerçant dans un cadre hospitalier et ayant la possibilité d'obtenir du sérum de patients suivis en psychiatrie sous SOLIAN® s'engagent à réaliser les dosages plasmatiques et sur sang total d'amisulpride, quelles que soient les posologies administrées en SOLIAN® quelles soient normales, élevées, voire très élevées. Adresser une aliquote à TOXLAB.

4°) Coloration des urines.

Un document en anglais est fourni par J.P Goullé à G. Pépin sur les différentes causes connues de coloration des urines (cf. document annexé).

La prochaine réunion de la commission de Toxicologie médico-légale aura lieu au Val de Grâce (Paris), le vendredi 1^{er} février 2008 de 13h30 à 16h30.

Annexe

blood cells.

Discolored urine is often caused by medications, certain foods or food dyes. For instance, the dyes used in some sugary cereals can show up in kids' urine. In some cases, though, changes in urine color may be caused by certain health problems.

Here's a look at possible causes for abnormal urine color:

Red or pink urine

Despite its alarming appearance, red urine isn't necessarily serious. Causes include:

- ④ **Blood.** The presence of red blood cells is the main reason urine turns red. Usually, bleeding isn't severe and occurs without other signs or symptoms. Factors that can cause urinary blood, known medically as hematuria, range from strenuous exercise, urinary tract infections and an enlarged prostate to kidney or bladder stones, kidney disease, and, occasionally, kidney cancer or bladder cancer.
- ④ **Foods.** Beets, blackberries and mom's rhubarb pie can turn urine red or pink.
- ④ **Medications.** Certain laxatives — Ex-lax is an example — can cause red urine. Prescription drugs that have the same effect include antipsychotics such as chlorpromazine (Thorazine) and thioridazine and the anesthetic propofol (Diprivan).
- ④ **Toxins.** Chronic lead or mercury poisoning can cause urine to turn red. This may be the result of high levels of excreted porphyrins, the same pigments that discolor the urine of people who have porphyria.

Orange urine

Orange urine is hard to miss. Blame it on:

- ④ **Foods and supplements.** Leading food culprits include vitamin C and carrots and carrot juice. Large amounts of carotene, the orange pigment in carrots, winter squash and other vegetables, can also discolor the palms of your hands and soles of your feet.
- ④ **Medications.** Medications that can turn urine orange include the antibiotic rifampin; the blood thinner warfarin (Coumadin); phenazopyridine (Pyridium), which treats urinary tract discomfort; some laxatives and certain chemotherapy drugs.
- ④ **Dehydration.** Drinking too few fluids can concentrate urochrome, making urine much deeper in color.

Blue or green urine

A dye used in several medications that treat urinary pain (Trac Tabs, Urised) can turn urine blue. Other offenders include:

- ④ **Foods.** Asparagus gives urine a greenish tinge as well as a characteristic odor.
- ④ **Medications.** A number of medications produce blue urine, including amitriptyline, indomethacin (Indocin), cimetidine (Tagamet), the anti-nausea drug phenergan and several multivitamins.
- ④ **Medical conditions.** Familial hypercalcemia, a rare inherited disorder that causes high levels of calcium, is sometimes called "blue diaper syndrome" because children with the disorder have blue urine.

Dark brown or tea-colored urine

<http://www.mayoclinic.com/health/urine-color/DS01026/DSECTIC>

Urine color: Causes - MayoClinic.com

- ④ **Food.** Eating large amounts of fava beans, rhubarb or aloe can cause dark brown urine.
- ④ **Medications.** A number of drugs can darken urine, including the antimalaria drugs chloroquine and primaquine; the antibiotic metronidazole; nitrofurantoin, which treats urinary tract infections; laxatives containing cascara or senna; and methocarbamol, a muscle relaxant.
- ④ **Medical conditions.** Some liver disorders, especially hepatitis and cirrhosis, and the rare hereditary disease tyrosinemia can turn urine dark brown. So can acute glomerulonephritis, a kidney disease that interferes with the kidney's ability to remove excess fluid and waste.

Cloudy or murky urine

Urinary tract infections and kidney stones can cause urine to appear cloudy or murky