

## Compte-rendu de réunion de la commission toxicologie judiciaire du 27 janvier 2011 à Paris

**Responsable** : G. Pépin

**Présents** : J.C. Alvarez, F. Bévalot, V. Dumestre, H. Eysseric, C. Ganière, J.M. Gaulier, L. Humbert, N. Milan, A. Turcant, I. Ricordel, N. Courtiser

**Excusée** : I. Morel

### Groupe I

Responsable : I Ricordel Membres : JM Gaulier, JC Alvarez, H Eysseric

Thème : Système d'unités et présentation des résultats

Le groupe a recherché la forme la plus consensuelle d'expression des résultats d'expertise pour faciliter la compréhension des parties qui les exploitent.

**1) Pour les données chiffrées**, 3 chiffres significatifs au maximum, et une virgule quand nécessaire, suffisent dans tous les cas (1,23 mg/L).

Une homogénéité maximum est préconisée pour le choix des unités utilisées :

- **pour les liquides biologiques**, le litre (L) ou le mL qui conditionne le choix de l'unité de masse employée pour respecter la première préconisation (ex : 1,23 mg/L, 0.026 µg/L ou 25,9 ng/L). *Le choix du mL plutôt que du L résout le problème des résultats sur fiches E pour stupéfiants.*

- **Pour les matrices solides, viscères, cheveux...** le Kg ou le gramme avec la même règle de 3 chiffres significatifs.

Dans le cadre exclusivement médicolégal, les résultats en mmole ou mEq/L ne s'imposent pas (notamment pour le Li). Les mêmes règles que précédemment peuvent s'appliquer aux minéraux.

**2) Tests de dépistages ciblés**, les réponses préconisées sont :

- **Quand la recherche est négative (c'est à dire < LD) :**

« **Négatif : Aucun xénobiotique** (médicament et/ou toxique) n'a été détecté avec indication de la LD) »

- **Dans le cas d'un résultat compris entre LD et LQ, La réponse doit être :**

« **Présence < valeur de la LQ indiquée** »

Exemple A : nordiazépam en BD dont la LD serait 0.01 mg/L et la LQ 0.03 mg/L :

Résultat : **présence de nordiazépam < 0.03 mg/L**

Exemple B : THC en CPG/SM si la LD est de 0,3 et la LQ 0,5 µg/L

Résultat : **présence de THC < 0,5 µg/L**

**3) Dépistage par Screening fullscan**, les réponses préconisées sont :

«**Négatif : Aucun xénobiotique** (médicament et/ou toxique) n'a été détecté ; ou

« **présence de X ou Y** »

**Dans le cas 2, la liste exhaustive des substances détectables par la ou les méthodes utilisées est souhaitable au moins en annexe des rapports. Dans le cas 3 ceci reste à discuter.**

**4) Une discussion sur la notation des domaines d'incertitude a été ouverte ;**

**5) Le groupe de travail propose la rédaction d'un article dans les ATA : « recommandations pour la rédaction des rapports d'expertise en toxicologie médico-légale » explicitant ces préconisations de type.**

## **Groupe II**

Responsable A. TURCANT

Thème Amisulpride

Un recensement de cas d'exposition à l'amisulpride (intoxications dans un cadre hospitalier, médico-légal ou suivi thérapeutique) a été effectué auprès de 15 laboratoires participant à la commission. La période couvrait 2009 et 2010. Trois laboratoires n'ont pu répondre faute de temps, 4 n'avaient aucun cas et 8 ont pu fournir 90 dossiers (56 provenant de 2 labos). 35 dossiers relevaient du STP (0,02 - 1,4 mg/L), 27 de suspicion d'intoxication (0,03 – 40 mg/L) et 28 de recherche de causes de la mort (<0,01 – 88 mg/L). Ces données restent encore fragmentaires avec une imputabilité très difficile. Il est nécessaire de compléter ce recensement avec de nouvelles données (antérieures à 2009 et actuelles) en y joignant, si possible, celles d'autres laboratoires membres de la SFTA. Un contrôle qualité (SFTA PSY2 éch. A) a été proposé en 2010 avec une valeur cible à 0,4 mg/L : 16 laboratoires (dont 7 de la Com MDJ) ont trouvé cette molécule à 0,46 +/- 0,14 mg/L (CV 30% ; min-max 0,23 – 0,68 mg/L).

## **Groupe III**

Responsable : M. CHEZE intérim assuré par L. HUMBERT

Thème : L'insuline

Dans le cadre des recherches des causes de la mort, les dossiers où l'insuline est évoquée posent de gros problèmes. Dans un sang hémolysé, et *a fortiori* laqué, l'insuline est rapidement dégradée par des enzymes libérées lors de la lyse des globules rouges. Lors de cette réunion a été présenté un arbre décisionnel insuline issu de la thèse de F. Jarzuel (Insulinémie, peptide C dans le sang, glucose/lactates corrigés dans l'humeur vitrée, HbGly, acétonémie) utilisé par un laboratoire dans tous les cas de suspicion d'intoxication à l'insuline, celui-ci enregistre également l'ensemble de ses cas pour une évaluation de ce protocole d'ici six mois environ. La spécificité de la méthode de dosage de l'insuline par RIA va aussi être testée sur une dizaine de cas de décès pour lesquels un surdosage d'insuline ne peut être envisagé. Un point bibliographie est refait sur l'utilisation d'agents inhibiteurs d'IDE (Insulin Degrading Enzyme) enzyme largement répandue dans l'organisme et particulièrement dans les globules rouges. Parmi ces molécules figure l'EDTA composé utilisé dans des tubes de prélèvements, il sera vérifié auprès des fournisseurs si la concentration employée serait suffisante pour cette inhibition (environ 10 mmol/L).

Au plan analytique des travaux sont en cours sur un LCMS (masse exacte) sur différentes formes d'insuline (humaine et modifiées). Si l'identification ne pose pas de souci, la sensibilité reste à améliorer, l'extraction de l'insuline du sang total pose encore des problèmes (colmatage, spécificité, ..). Il est envisagé d'essayer de caractériser des fragments des différentes formes d'insuline issus de l'action enzymatique. Des contacts pour un partage d'expérience sont prévus avec le laboratoire antidopage qui travaille sur ce sujet mais sur d'autres matrices.

## **Groupe IV**

Responsable J.M. Gaulier

Thème : Groupe redistribution post mortem et dégradation post mortem.

Les travaux de notre groupe ont consisté à tenter de définir clairement les problèmes rencontrés dans le domaine de l'interprétation des concentrations *post-mortem*, à identifier les démarches possibles, à en faire l'état des lieux, et à projeter des actions communes.

### **Rationnel**

L'évaluation de la part de responsabilité d'un xénobiotique dans la survenue d'un décès, et qui repose sur l'interprétation des concentrations *post-mortem*, se heurte à différentes difficultés largement imbriquées :

- la concentration mesurée dans du sang total n'est pas forcément assimilable à une concentration plasmatique ou sérique,
- certains xénobiotiques subissent des dégradations en période *post-mortem*,
- les concentrations *post-mortem* varient en fonction des sites de prélèvement sanguin et/ou du délai écoulé entre la survenue du décès et le moment de la réalisation des prélèvements *post-mortem* (« phénomènes de redistribution *post-mortem* »)
- dans certaines circonstances, seules des valeurs de concentrations obtenues dans des tissus solides sont accessibles.

### **Démarches et état des lieux**

Deux approches semblent possibles et complémentaires :

- une approche mécanistique basée sur la recherche de lois générales gouvernant ces phénomènes de redistribution *post-mortem* (cf travaux AL Pelissier et JM Gaulier). Cette approche n'est pas envisageable dans le cadre des travaux de la commission.
- une approche descriptive par la constitution de banques de données à l'aide d'analyses répétées dans le temps
- à partir de cas réels d'analyses toxicologiques *post-mortem* chez l'homme (étude de la distribution *post-mortem*) par substance (cf travaux de F Bévalot), et/ou par matrice (cf travaux F Bévalot et JM Gaulier).
- par de l'expérimentation animale (cf travaux JC Alvarez),
- ou les 2 à la fois (cf travaux F Bévalot et N Cartiser).

### **Projets du Groupe**

- se tenir informé des travaux en cours dans les différentes équipes,
- établir, à fins de réflexion, la liste des 10 xénobiotiques les plus fréquemment retrouvés en "recherche des causes de la mort" dans nos expertises,
- mettre en place une étude prospective des cas de décès « opiacés » pour vérifier l'intérêt de l'humeur vitrée et des corrélations de concentrations entre matrices, évoquées par certains auteurs.

## **Groupe V**

Responsable I. Morel absente représentée par C Ganière

Thème : Ethylglucuronide : Interprétation des concentrations sanguines et urinaires chez le vivant et en *post-mortem*

L'éthylglucuronide (EtG), marqueur de la consommation d'alcool, possède des fenêtres de détection plus longues que l'éthanol dans le sang et l'urine. Son dosage a montré tout son intérêt aussi bien dans le vivant (sevrage alcoolique, soumission chimique) qu'en *post-mortem*. Mais il est nécessaire de bien connaître les critères d'interprétation pour éviter des conclusions erronées.

**Cinétique :** L'EtG résulte du métabolisme non oxydatif de l'éthanol : moins de 0,1 % de l'éthanol est conjugué à l'acide glucuronique sous l'influence de l'Uridine diphosphate Glucuronosyltransférase (UGT), UGT1A1 et 2B7 les plus impliqués. Après prise unique d'une quantité modérée d'alcool (0,5 g/kg), les paramètres cinétiques sanguins sont : délai d'apparition (à la concentration de 0,1 mg/L) 1,0 à 1,5 h, Tmax 4h (*versus* 1 h pour l'éthanol), durée de détection 10 h (*versus* 6 h pour l'éthanol), T1/2 3,7 à 3,1 h ; dans l'urine : Tmax 4,75 h (*versus* 2,1 h pour l'éthanol), durée de détection 30 h (*versus* 6,9 h pour l'éthanol).

**Stabilité :** Fonction de la matrice, température de conservation recommandée : 4 °C ou – 20 °C, prélèvement sur fluorure assure une bonne conservation. En *post-mortem*, si le corps a subi des phénomènes de putréfaction avant le prélèvement sanguin, il peut y avoir dégradation complète. Dans l'urine, risque de dégradation par glucuronidase bactérienne si infection urinaire ou contamination bactérienne, et à l'inverse risque d'augmentation si production d'éthanol par fermentation bactérienne et en présence de *Candida albicans*.

**Interprétation des concentrations :** Variabilité individuelle importante dû au polymorphisme génétique. Risque de positivité si usage répété de solutions hydro-alcooliques pour lavage des mains, bains de bouches : attention au seuil choisi.

## Groupe VI

Responsable G. Pépin

Thème : strontium, marqueur de noyade

Région	Concentration de strontium (µg/L)					
	Eau	n	Non noyés	n	Noyés	n
IdF <i>Toxlab G. Pepin M Deveaux M Cheze G Hoizey</i>	Seine : 200 à 500 Canal de l'Ourcq : 900 à 1500 Loing : 100	44	Moy. = 36 Ecart-type = 13 Médiane = 33,9	52	Moy. = 160 Ecart-type = 15,6 Médiane = 79	44
Haute Normandie <i>JP. Gouille C Lacroix E Saussereau</i>	Manche : 6000 à 8000 Seine (embouchure) : 2000	43	Moy. = 10,4 Ecart-type = 19,6 Médiane = 22,2	38	Moy. = 211 Ecart-type = 174 Médiane = 76	46
Isère <i>H. Esseyric</i>	Isère : 148 à 2810	6	-		-	
Lille-Nord <i>L. Humbert</i>	Deule : 446 Mer du Nord : 6993 à 7496	28 2	-		Moy CD : 102 Moy. CG : 69 Sg cardiaque : 93	12 2
Centre Limoges <i>JM. Gaulier</i>	Vienne : 17 à 32 Mer Méditerranée : 8000 Océan Atlantique : 7500 Loire : 91 à 188 Garonne : 197	Total : 48	-		-	
Belgique <i>C. Charlier</i>	-		Moy. = 19 Ecart-type = 7 Médiane = 18	13	-	
Maine et Loire <i>A. Turcant</i>	Rivières : 149 Océan Atlantique : 7129 Piscine : 210	19 1 1	Moyenne = 21,8 Médiane = 18,9 Min = 8,7 Max = 59	17	Moyenne = 64 Médiane = 29 Min = 20 Max = 112	11

### Conclusions :

Ces données confirment que les concentrations de strontium dans l'eau de mer (Manche, Mer du Nord, Mer Méditerranée et Océan Atlantique) s'établissent dans une fourchette allant de 6000 à 8000 µg/L. Les concentrations mesurées dans l'eau douce sont très variables d'une eau à l'autre mais demeurent toujours très inférieures à celles mesurées dans l'eau de mer. De plus, certaines rivières ne contiennent qu'un taux très faible de strontium (ex. dans notre étude : La Vienne), rendant impossible l'aide au diagnostic de noyade vitale par cette approche. Ceci confirme la nécessité absolue d'interpréter les concentrations de strontium mesurées dans le sang en fonction de la concentration mesurée dans l'eau dans laquelle a été découvert le corps.

Concernant les différences de concentrations en strontium entre victime noyées et victimes non noyées, l'analyse globale de ces données révèle une concentration moyenne de strontium chez les non noyés de 21,8 µg/L (n=120), nettement inférieure, en dépit d'une importante dispersion des valeurs, à celle mesurées dans les noyades vitales, à savoir 134 µg/L (n=113).