

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE : 2010

THESE N° : 76

La soumission chimique

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Samiha LECHHEB

Née le 06 Aout 1982 à Berkane

POUR L' OBTENTION DU DOCTORAT EN
pharmacie

MOTS CLES: La soumission chimique, Benzodiazépines, l'acide gamma hydroxybutyrique (GHB)

JURY

Mr. R.ABOUQAL

Professeur de Réanimation médicale

Mr. Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

Mr. A.BOUKLOUZE

Professeur des applications pharmaceutiques

Mr. My.A.FAOUZI

Professeur de Pharmacologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Ali BEN OMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur El Hassan AHELLAT

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie

14. Pr. MESBAHI Redouane

Cardiologie

Mai et Octobre 1981

15. Pr. BENOMAR Said*

Anatomie Pathologique

16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid

Cardiologie

17. Pr. EL MANOUAR Mohamed

Traumatologie-Orthopédie

18. Pr. HAMMANI Ahmed*

Cardiologie

19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih

Chirurgie Cardio-Vasculaire

20. Pr. SBIHI Ahmed

Anesthésie Réanimation

21. Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali*

Oto-Rhino-Laryngologie

23. Pr. BENOMAR M'hammed

Chirurgie-Cardio-Vasculaire

24. Pr. BENSOUDA Mohamed

Anatomie

25. Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim

Biophysique

27. Pr. JIDAL Bouchaib*

Chirurgie Maxillo-faciale

28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Physiologie

Novembre 1983

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*

Pneumo-physiologie

30. Pr. BALAFREJ Amina

Pédiatrie

31. Pr. BELLAKHDAR Fouad

Neurochirurgie

32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia

Rhumatologie

33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Cardiologie

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed*

Neurochirurgie

35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil

Radiothérapie

36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne

37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

38. Pr. NAJI M'Barek *

Immuno-Hématologie

39. Pr. SETTAF Abdellatif

Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima

Cardiologie

41. Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Neurologie

43. Pr. IHRAI Hssain *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

44. Pr. IRAQI Ghali

Pneumo-physiologie

45. Pr. KZADRI Mohamed

Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA Ali

Radiologie

47. Pr. AMMAR Fanid

Pathologie Chirurgicale

48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria

Gastro-Entérologie

49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq

Pneumo-physiologie

50. Pr. EL HAITEM Naïma

Cardiologie

51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*

Chimie-Toxicologie Expertise

52. Pr. EL YAACOUBI Moradh

Traumatologie Orthopédie

53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Gastro-Entérologie

54. Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNANOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHE Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*
100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie

101. Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

- 102. Pr. AHALLAT Mohamed
- 103. Pr. BENOUDA Amina
- 104. Pr. BENSOUA Adil
- 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
- 107. Pr. CHAKIR Nouredine
- 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 109. Pr. DAOUDI Rajae
- 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 113. Pr. FELLAT Rokaya
- 114. Pr. GHAFIR Driss*
- 115. Pr. JIDDANE Mohamed
- 116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 117. Pr. TAGHY Ahmed
- 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

- 119. Pr. AGNAOU Lahcen
- 120. Pr. AL BAROUDI Saad
- 121. Pr. ARJI Moha*
- 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 124. Pr. BENJELLOUN Samir
- 125. Pr. BENRAIS Nozha
- 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
- 127. Pr. CAOUI Malika
- 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
- 130. Pr. EL AOUD Rajae
- 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 136. Pr. ESSAKALI Malika
- 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 138. Pr. HADRI Larbi*
- 139. Pr. HDA Ali*
- 140. Pr. HASSAM Badredine
- 141. Pr. IFRINE Lahssan
- 142. Pr. JELTHI Ahmed
- 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 145. Pr. MOSSERDAQ Rachid*
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim
- 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
- 149. Pr. SLAOUI Anas

Chimie thérapeutique

- Chirurgie Générale
- Microbiologie
- Anesthésie Réanimation
- Radiologie
- Gastro-Entérologie
- Radiologie
- Gynécologie Obstétrique
- Ophtalmologie
- Gynécologie Obstétrique
- Anesthésie Réanimation
- Neurochirurgie
- Cardiologie
- Médecine Interne
- Anatomie
- Gynécologie Obstétrique
- Chirurgie Générale
- Microbiologie

- Ophtalmologie
- Chirurgie Générale
- Anesthésie Réanimation
- Ophtalmologie
- Radiothérapie
- Chirurgie Générale
- Biophysique
- Pédiatrie
- Biophysique
- Endocrinologie et Maladies Métabolique
- Gynécologie Obstétrique
- Immunologie
- Traumatologie Orthopédie
- Radiologie
- Médecine Interne
- Chirurgie Cardio- Vasculaire
- Chirurgie Générale
- Immunologie
- Chirurgie Pédiatrique
- Médecine Interne
- Médecine Interne
- Dermatologie
- Chirurgie Générale
- Anatomie Pathologique
- Traumatologie Orthopédie
- Traumatologie Orthopédie
- Neurologie
- Chirurgie Générale
- Gynécologie Obstétrique
- Dermatologie
- Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed*
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 157. Pr. CHAMI Ilham
- 158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 159. Pr. EL ABBADI Najia
- 160. Pr. HANINE Ahmed*
- 161. Pr. JALIL Abdelouahed
- 162. Pr. LAKHDAR Amina
- 163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

- 164. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 165. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 167. Pr. BARGACH Samir
- 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
- 169. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
- 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 171. Pr. CHAARI Jilali*
- 172. Pr. DIMOU M'barek*
- 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
- 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 176. Pr. FERHATI Driss
- 177. Pr. HASSOUNI Fadil
- 178. Pr. HDA Abdelhamid*
- 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 182. Pr. BENOMAR ALI
- 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 184. Pr. ER RIHANI Hassan
- 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 186. Pr. KABBAJ Najat
- 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
- 188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

- 189. Pr. AMIL Touriya*
- 190. Pr. BELKACEM Rachid
- 191. Pr. BELMAHI Amin
- 192. Pr. BOULANOUEL Abdelkrim
- 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
- 195. Pr. GAMRA Lamiae
- 196. Pr. GAOUZI Ahmed
- 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
- 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale

199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Nouredine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie

244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUAD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouda
286. Pr. BENELBARHDADI Imane
287. Pr. BENNANI Rajae
288. Pr. BENOUACHANE Thami
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
290. Pr. BERRADA Rachid
291. Pr. BEZZA Ahmed*
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie

293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Entérologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale

345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZA OUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Ibtiham
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
444. Pr. JROUNDI Laila
445. Pr. KARMOUNI Tariq

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie

- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

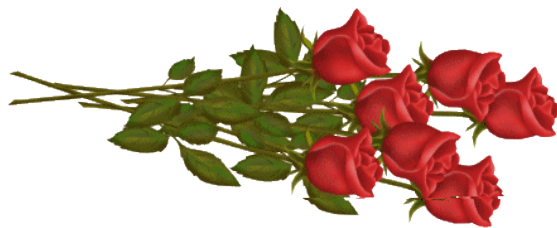
* *Enseignants Militaires*

Dédicaces

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il
faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,
le respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que
Je dédie cette thèse ...*



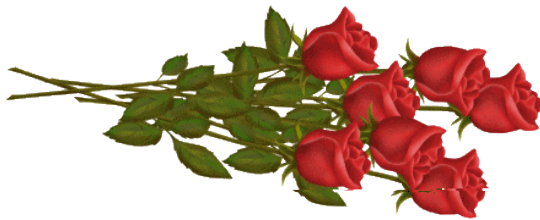
A mon père

*En témoignage de tant d'années de sacrifices,
d'encouragement et de prières.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste
valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que
j'éprouve pour vous.*

*Veillez trouvez dans ce travail, le fruit de vos
peines et vos efforts, ainsi que le témoignage de ma
grande reconnaissance.*

*Puisse Dieu vous garde et vous accorde longue
vie et bonne santé.*



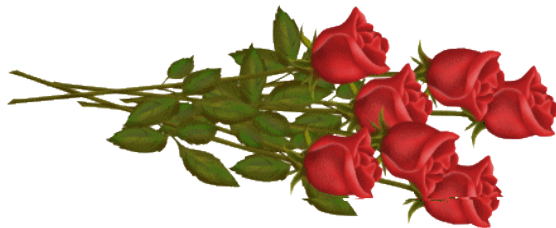
A ma mère

*Ce travail représente le si peu avec lequel je pourrai
vous remercier pour tous vos sacrifices et prières durant
ce long cheminement.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste
valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que
j'éprouve pour vous.*

Mon diplôme vous appartient.

*Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie et
bonne santé.*



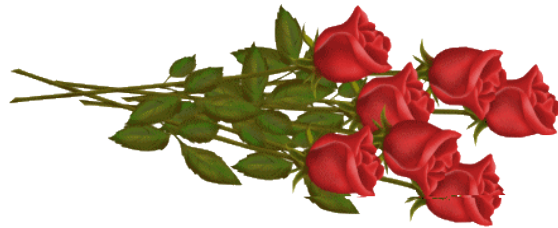
A Mes chers frères

Laila et Mounir

Qui ont toujours été près de moi, et toujours offert beaucoup de tendresse et d'affection et toujours épaulée pendant mon parcours étudiantin.

Merci, adorables frères, d'avoir montré tant de complaisance et de serviabilité à mon égard.

Puisse Allah, le Très-Haut, vous accorder une vie heureuse et un avenir prospère



A mes chères amies

Hassania Kaouni, Karima Hbiyaj, Souad Miri,

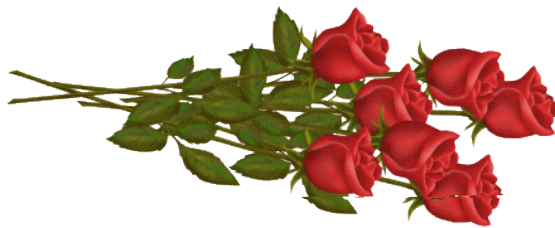
Amina Naciri, et Nawale benchekroun

*Je vous remercie pour votre soutien tout le long de ces
années de travail, et pour les moments passés de joie
ou de tristesse toujours on a été épaulées l'une à
l'autre*

Vous m'avez offert ce qu'il y a de plus cher : l'amitié.

Je vous souhaite beaucoup de succès, de réussite & de bonheur.

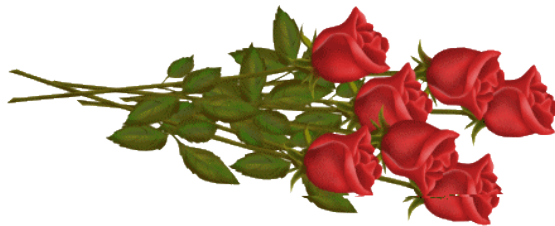
Et tous mes collègues de promotion.



A toute ma famille.

*A tous ceux qui me sont Trop chers et dont j'ai omis
de citer le nom. A tous ceux qui ont collaboré
de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

A tous mes maîtres.



Remerciements

A Notre maître et président de JURY
MONSIEUR LE PROFESSEUR REDOUANE
ABOUQUAL

Professeur de réanimation médicale

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.

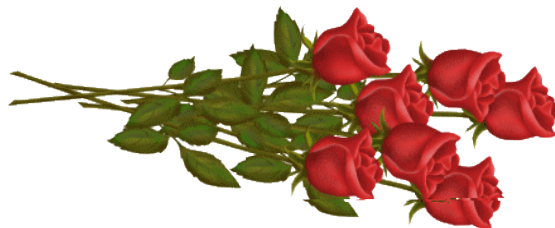


A Notre maître et rapporteur de thèse
MONSIEUR LE PROFESSEUR YAHIA
CHERRAH
Professeur de pharmacologie

Vous nous avez confié ce travail et vous nous avez aidé minutieusement avec compétence, amabilité et patience.

Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont d'égal que votre compétence..

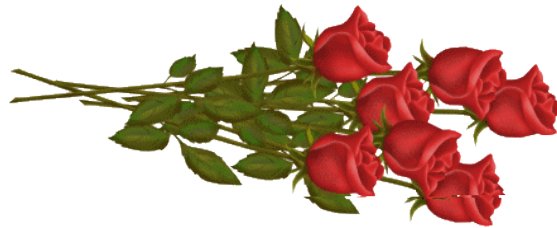
Veillez, Monsieur, accepter l'expression de notre dévouement, notre profond respect et notre reconnaissance.



A Notre maître et juge de thèse
**MONSIEUR LE PROFESSEUR ABDELAZIZ
BOUKLOUZE**
Professeur des applications pharmaceutiques

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous
faites en acceptant de juger notre travail.*

*Veillez accepter nos remerciements ainsi que le
témoignage de notre respect et notre gratitude.*



A Notre maître et juge de thèse
MONSIEUR LE PROFESSEUR MOULAYEL
ABBES FAOUZI

Professeur de pharmacologie

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que
vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre
accueil très aimable.*

Veillez croire en nos sentiments les plus respectueux.



AU PROFESSEUR MINA AITCADI

Nous vous remercions vivement pour votre aide ,et votre gentillesse



Liste des abréviations

2C-B : 4-bromo-2,5-diméthoxyphénéthylamine

AH1 : Antihistaminiques H1

BB: Barbituriques

BZD: Benzodiazepines

CPG : Chromatographie en phase gazeuse

DIF : Détecteur à ionisation de flamme

DOB : 4-bromo-2,5-diméthoxyamphétamine

GBL: Le gammabutyrolactone

GHB: Le gamma hydroxybutyrate de sodium

GC/FID: Chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme

GC/MS: Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

GC-MS/MS: Chromatographie en phase gazeuse couplée à deux spectrométries de masse.

HPLC: Chromatographie liquide à haute performance

LC/DAD: Chromatographie liquide avec détection par barrettes de diodes

LC-MS/MS: Chromatographie liquide couplée à deux spectrométries de masse.

LSD : lysergique acide diéthylamide

MBDB: Méthylbenzodioxazolylbutanamine

MDA: Méthylènedioxyamphétamine

MDEA: Méthylènedioxyéthamphétamine

MDMA : Méthylènedioxyméthamphétamine

PDA : Détecteur à barrettes de diodes

SM : Spectromètres de masse

THC :Tétrahydrocannabinol

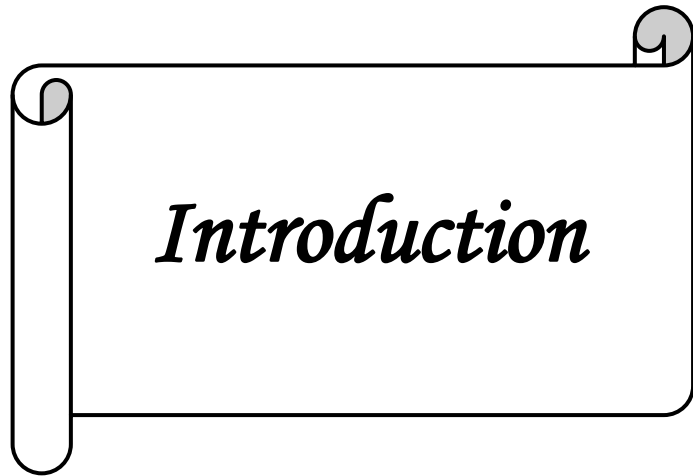
THC-COOH: 11-nor-9-carboxydelta9-tétrahydrocannabinol

SOMMAIRE

Introduction.....	1
Définition et généralités sur la soumission chimique.....	3
Les principales substances utilisées et différents symptômes	5
I .Les profils types	5
I.1. Profil type : point de vue de l'agresseur	5
I-2. Profil type : point de vue pharmacologique	9
II .Les principales substances de la soumission chimique	15
II.1. Les médicaments	15
II.1.1. Les benzodiazépines et analogues.....	15
A) Benzodiazépines	15
1. Pharmacocinétique	15
2. Effets indésirables	17
3. Toxicité	19
B) Dérivés imidazopyridine et cyclopyrrolone.....	21
1. Pharmacocinétique du zolpidem	21
2. Pharmacocinétique de la zopiclone.....	21
3. Toxicité aiguë par le zolpidem et la zopiclone	22
C) Implication des BZD et analogues dans la soumission chimique.....	22
II.1.2. Les antihistaminiques sédatifs.....	23
A) Historique des antihistaminiques H1	23
B) Propriétés pharmacologiques	23
1. Propriétés pharmacocinétiques	24
2. Effets secondaires	24
C) Toxicité	25
D) implication des AH1 dans la soumission chimique.....	26
II.1.3.Les barbituriques	27
1. Pharmacocinétique	27
2. Effets secondaires	28
3. Toxicité	29
4. Implication des BB dans la soumission chimique	29
II.1.4. Les neuroleptiques.....	30
1. Pharmacocinétique	30
2. Effets indésirables	31
3. Toxicité	33
4. Implication dans la soumission chimique	34
II.2. Les substances toxiques	34
II.2.1. Le gamma hydroxybutyrate de sodium (GHB).....	34
A) Généralités et structure chimique du GHB	34

B) Pharmacologie du GHB	35
1. Pharmacocinétique	36
2. Effets cliniques du GHB	37
C) Toxicité	38
D) Implication dans la soumission chimique.....	40
II.2.2. Le gammabutyrolactone (GBL)	40
A) Généralité.....	40
B) toxicité	41
II.2.3. Les stupéfiants :.....	42
A) Le cannabis	42
1. Généralités sur le cannabis	42
2. Pharmacologie.....	42
3. Toxicité	44
B) La cocaïne	45
1. Généralités sur la cocaïne	45
2. Pharmacologie.....	45
3. Toxicité	46
C) Les opiacés.....	46
1. Composition chimique et mode d'action	46
2. Effets	49
3. Propriétés pharmacocinétiques des opiacés et opioïdes	49
4. Toxicité	51
D) Les amphétamines	53
1. Introduction	53
2. Propriétés des différentes amphétamines.....	54
3. Pharmacologie des amphétamines	55
4. Toxicité	56
E) LSD	57
1. Généralités et structure chimique du lysergique acide diéthylamide (LSD 25)	57
2. Pharmacologie du LSD	57
3. Toxicité	58
F) Implication des stupéfiants dans la soumission chimique.....	59
II. 3. Les produits particuliers	60
II.3.1. Alcool éthylique	60
A) Pharmacocinétique.....	60
B) Toxicité	61
C) Implication dans la soumission chimique.....	63
II.3.2. La scopolamine	64
1. Actions pharmacologiques et intoxication aigue	64
2. Pharmacocinétique	65

3. Symptômes dans la soumission chimique	65
Partie toxico-analytique	66
I. Les prélèvements	66
I-1. Le sang	66
I-2. Les urines	66
I-3. Les cheveux.....	66
II. Liste des substances à rechercher.....	67
III. Les fenêtres de détection de différentes substances	68
IV. les techniques à mise en œuvre :	70
IV .1. Analyse du sang et des urines.....	70
IV.2. Analyse des cheveux.....	71
V. Les analyses	72
VI. comparaison entre méthodes immunochimiques et méthodes chromatographiques pour l'utilisation en soumission chimique	73
VII. Couplages chromatographie-spectrométrie de masse	74
VIII. Modèles d'analyses	74
1) Mise en évidence d'une soumission chimique à la niaprazine chez des enfants par analyse des cheveux en CL-SM/SM.....	74
2) Soumission chimique au clonazépam : caractérisation formelle par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse tandem (CPG-SM/SM)	78
Conclusion	81



Introduction

Introduction

Ce travail est consacré à l'étude de la soumission chimique, ce concept bien que relativement ancien, a été bien décrit depuis la fin des années 90 comme étant l'administration d'une substance psychoactive à une personne à son insu, sans qu'elle ait véritablement conscience des effets induits, dans le but de la maîtriser à des fins criminelles (vol, viol, voire meurtre) pour altérer sa vigilance et réduire son libre arbitre et sa volonté. On parle de soumission, parce qu'il y a une intention délibérée de pouvoir agir sur le comportement de quelqu'un. Les femmes, les enfants et les personnes âgées apparaissent comme les victimes les plus usuelles. ^{1,2}

Les produits les plus souvent utilisés sont les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques et molécules apparentées (zolpidem, zopiclone), les anesthésiques (dont le GHB), les stupéfiants, les neuroleptiques et les antihistaminiques aux propriétés sédatives. Ces produits sont majoritairement incorporés dans des boissons, essentiellement le café ou les préparations alcoolisées. ^{2,3}

Dans la plupart des cas cliniques décrits dans la littérature, les victimes présentent des troubles de la conscience, de l'amnésie, de la sédation, des troubles du comportement et des hallucinations. ⁴

Les analyses toxicologiques doivent être constamment effectuées sur le sang et les urines et nécessitent des techniques chromatographiques en complément des techniques immunochimiques, de sensibilité et de spécificité insuffisantes. ⁵

Le sang et les urines sont les matrices conventionnelles pour documenter les cas de soumission chimique. Cependant, l'analyse des cheveux est complémentaire et nécessaire puisqu'elle permet de tracer l'historique de consommation et de différencier exposition unique et répétée à un xénobiotique, par simple segmentation de la mèche de cheveux. ⁶

Dans ce travail nous allons aborder successivement les principales substances utilisées dans la soumission chimique, les différents symptômes, et les techniques

analytiques pour déterminer la substance responsable de la soumission chez la victime.

Définition et généralités sur la soumission chimique

La soumission chimique ou médicamenteuse se définit comme l'administration à des fins criminelles (viol, actes de pédophilie) ou délictuelles (violences volontaires, vol) de substances psycho-actives à l'insu de la victime. Pour altérer sa vigilance et réduire son libre arbitre et sa volonté. On parle de soumission, parce qu'il y a une intention délibérée de pouvoir agir sur le comportement de quelqu'un. ^{1,7}

La notion de la méconnaissance par la victime de cette consommation est un élément important dans la soumission telle qu'elle est définie précédemment. Ainsi, une soumission chimique a été suspectée dans certains cas mais n'a pu être confirmée au vu du contexte et/ou des résultats des analyses toxicologiques. Il ne s'agit pas de cas de soumission chimique conformes à la définition retenue ; ces cas sont répartis en trois catégories :⁷

- groupe des victimes dont l'ingestion de substances est réalisée sous la menace,
- groupe des victimes chez lesquelles la consommation de substances médicamenteuses psycho-actives est volontaire qu'elles soient prescrites médicalement ou non,
- groupe des victimes chez lesquelles seules des substances non médicamenteuses consommées volontairement sont détectées. ⁷

La soumission chimique fait intervenir l'agresseur, la victime et la substance psychoactive. ⁸

Même si la majorité des observations concernent des filles jeunes à qui leur agresseur administre une substance afin de diminuer leur résistance à l'acte sexuel, les enfants et les personnes âgées apparaissent comme des victimes potentielles. Dans ces cas, l'empoisonnement par un membre de la famille est fréquent : enfants chimiquement battus pour obtenir une sédation à visée pédophile et personnes âgées

sédatées pour détourner leur vigilance (escroquerie au chéquier ou à la carte bleue). Le but peut aussi être tout simplement d'« avoir la paix ». ^{6,9, 10, 11,12}

Les substances sont administrées par voie orale. Elles sont incorporées à des boissons ou des aliments. Dans le cas des boissons, le choix se porte généralement sur des boissons amères (bière, café), très sucrées, foncées (sodas, colas), ou aromatisées (champagne, pêche, tisane, jus de fruit), ou à fort degré alcoolique (whisky, vodka). Les aliments sont des gâteaux sucrés, parfois des plats préparés (couscous, pâtes, pizzas). ^{1,2}

Selon les agresseurs, le produit idéal est celui qui est actif à faible dose, rapidement soluble en milieu aqueux, sans goût, et dont les effets sont rapides à s'installer, tout en provoquant une amnésie des faits. Les produits les plus utilisés sont les suivants : alcool éthylique, benzodiazépines, hypnotiques, anesthésiques, hallucinogènes et médicaments détournés de leur AMM comme la niaprazine. La forme sirop de cette dernière est favorable à une introduction discrète dans les liquides. ⁶

Les principales substances utilisées et différents symptômes

Les substances ou classes médicamenteuses susceptibles d'être utilisées sont nombreuses et variées, les différents effets recherchés et leur combinaison pouvant s'obtenir par divers modes d'action neuropharmacologiques. ¹³

I. Les profils types

I.1. Profil type : point de vue de l'agresseur

Idéalement, la substance utilisée dans un but de soumission chimique se doit d'entraîner les effets nécessaires à l'obtention d'un « état favorable » chez la victime, mais également de présenter des propriétés propices à la réalisation pratique du délit et à l'impunité de l'agresseur (figure 1).¹³

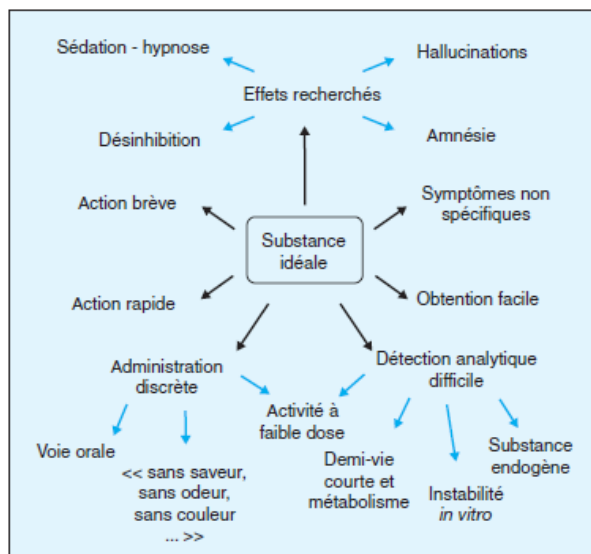


Figure 1. Représentation schématique du profil idéal d'une substance de soumission chimique (point de vue de l'agresseur). ¹³

I.1.1. Les effets recherchés

La sédation (ou action psycho-dépressive légère) induite chez la victime a pour objectif de perturber les capacités d'éveil, d'attention et de réponse à une agression. Il s'agit d'une action d'intensité modulée par le contexte de l'agression : sédation légère dans les cas d'abus sexuel ou d'obtention de codes bancaires, effet hypnotique avec l'obtention chez la victime d'un état proche du sommeil physiologique dans les cas de vols .^{14, 15}

L'amnésie est un effet favorable à l'agresseur, entravant la possibilité d'un témoignage informatif, et conduisant la victime à déposer plainte avec retard (ce qui empêche la réalisation de prélèvements biologiques précoces), voire à ne pas déposer plainte. De surcroît, l'amnésie peut également entraîner un sentiment de culpabilité qui peut clairement dissuader la victime de porter plainte.¹³

L'effet hallucinogène va générer une perte de repères spatio-temporels propice à l'agression de la victime : modifications du temps vécu et disparition de repères perturbant le témoignage de la victime (estimation de l'heure des faits ,description de l'agresseur, du lieu, etc.) ainsi que modifications affectives de nature érotique ou mystique favorisant une désinhibition .¹⁵

L'action désinhibitrice constitue un avantage pour l'agresseur au cours d'un abus sexuel car la victime peut alors admettre des situations qu'elle aurait jugées inacceptables dans un état de conscience normal .^{15, 16}

I.1.2. Action rapide, de courte durée

La rapidité d'action d'une substance est importante puisque l'agresseur prévoit toujours d'agir peu de temps après l'administration à l'insu. Un effet de courte durée est généralement recherché pour ne pas éveiller les doutes de soumission chimique : un réveil après 24 heures de sommeil va éveiller inquiétude et soupçons chez la victime, alors qu'une « absence » de quelques heures associée à des arguments tels

qu'une consommation d'éthanol sur un lieu festif, peut plus facilement être « admise »
15,17

I.1.3.Symptomatologie peu caractéristique

Une substance donnée à l'insu ne doit pas provoquer chez la victime de signes cliniques spécifiques permettant d'identifier sa prise. L'administration d'acide gamma hydroxy- butyrique (GHB) à faible dose, par exemple, entraîne des symptômes similaires à ceux de l'ivresse éthanolique. Au contraire, l'existence d'un effet toxique marqué peut parfois s'avérer favorable à l'agresseur en induisant un diagnostic erroné de la part du corps médical. Ainsi, les anomalies brutales de comportement sous 3,4-méthylène-dioxyméthamphétamine (MDMA) peuvent mimer une pathologie organique de type clonique. Dans ce cas, l'élimination de la drogue par l'organisme (et donc la difficulté de détection ultérieure) est favorisée par la perte de temps due à l'erreur de premier diagnostic.^{13,16,18}

I.1.4. Facilité d'obtention

Les substances se répartissent en trois catégories principales : substances non réglementées, médicaments et substances illicites. Certaines substances utilisées dans un but de soumission sont effectivement en vente libre (éthanol) ou non réglementée en raison de leur nature (cas de certaines substances « naturelles », essentiellement des composés hallucinogènes, telles l'atropine ou la scopolamine). Sur le plan général des voies d'obtention, internet constitue un moyen attrayant car permettant de se procurer à l'étranger de nombreuses substances et parfois même les techniques de préparations
13,19

I.1.5. Administration discrète à la victime

La voie d'administration des substances de soumission chimique est généralement orale. Les boissons alcoolisées sont à ce titre des « véhicules » privilégiés permettant de masquer le goût et la couleur du produit tout en potentialisant

bien souvent les effets. La soumission chimique par voie injectable à l'insu ne peut être envisagée que dans un contexte de soins infirmiers.¹³

I.1.6. Difficulté de détection par la victime

La substance ne doit présenter ni goût, ni odeur, ni couleur qui permettraient de la déceler. C'est ainsi qu'afin d'alerter les victimes potentielles et sur recommandations des autorités, les laboratoires fabriquant le Rohypnol® ont modifié la galénique de la molécule : elle engendre aujourd'hui une coloration foncée et une texture qui modifie l'aspect de la boisson.¹⁵

I.1.7. Activité à faible dose

Pour les mêmes raisons, la substance doit agir à dose minime, l'ajout d'une faible quantité de produit dans un verre ou un aliment devant passer inaperçu.¹³

I.1.8. Difficultés de détection analytique

L'établissement de la preuve de la soumission chimique par l'analyse dans les prélèvements biologiques réalisés chez la victime peut être un véritable parcours d'obstacles compte tenu de plusieurs propriétés :

- **substance active à faible dose** : ces substances, présentes à de faibles concentrations dans l'organisme après administration unique, sont difficilement détectables par les méthodes analytiques classiques. C'est le cas de certaines benzodiazépines qui vont passer inaperçues lors d'une recherche urinaire à l'aide de tests immunochimiques;²⁰
- **substance à demi-vie courte** : une des qualités requises pour une substance de soumission chimique est une fenêtre de détection étroite qui diminue les chances de détection. En effet, si la durée de détection du produit employé est réduite, les analyses effectuées sur des prélèvements biologiques tardifs donneront des faux négatifs qui ne permettront pas d'affirmer la soumission (cas du GHB et de la plupart des benzodiazépines). Ces problèmes analytiques peuvent être minimisés par l'utilisation de méthodes plus sensibles ou par la recherche du toxique ou de ses métabolites dans

des milieux biologiques moins classiques que le sang et les urines, tels que les cheveux; ²¹

– **instabilité *in vitro*** : une instabilité de la substance dans les prélèvements biologiques est une propriété devenant une « qualité » pour l’agresseur. En cas de dégradation, les concentrations présentes initialement dans le prélèvement (sang, urine) peuvent diminuer en fonction du délai séparant le prélèvement de l’analyse, et en fonction de la qualité des mesures de conservation entreprises (agent conservateur, flaconnage, congélation, etc.); ^{13, 18}

– **substance endogène** : c’est en particulier le cas du GHB qui se révèle être un composant naturel du corps humain. La détection systématique des concentrations d’origine endogène viendra toujours compliquer l’interprétation du résultat . ^{18, 22}

I.2. Profil type : point de vue pharmacologique

I.2.1. Abord neuropharmacologique

L’action sur tel ou tel récepteur de neurotransmetteur permet de lister, au sein des familles thérapeutiques et/ou chimiques concernées, les substances susceptibles, théoriquement, d’être utilisées (tableau I) . ¹³

I.2.2.Effet sédatif - effet hypnotique

De nombreuses substances utilisées dans le cadre de la soumission chimique engendrent, par une action dépressive au niveau du système nerveux central (SNC), une sédation, voire une hypnose. Leurs effets s’exercent par modulation de l’action de différents neurotransmetteurs cérébraux . ¹³

Les agonistes du récepteur de l’acide gamma-aminobutyrique (GABA) occupent une place de choix, car il s’agit là du principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC : plus de 40 % des synapses sont concernées. Ses agonistes vont provoquer l’apparition d’une sédation, d’une hypnose ou d’un effet anxiolytique . ^{17, 23}

Tableau I. Substances potentiellement et théoriquement utilisables dans le cadre de la soumission chimique sur un plan neuropharmacologique. ¹³

Effet recherché	Classe pharmacologique	Substances potentiellement utilisables	
Sédation - hypnose	Agonistes GABA _A	Benzodiazépines, zolpidem et zopiclone, barbituriques, méprobamate, éthanol, hydrate de chloral, étomidate, glutéthimide, GHB...	
	Antagonistes histaminiques	Anti-histaminiques H ₁	
	Antagonistes dopaminergiques	Neuroleptiques, réserpine, (GHB ?)	
	Agonistes morphiniques (récepteurs μ et κ)	Opiacés et opioïdes, kétamine...	
	Adénosinomimétiques directs ou indirects	Aucune	
Amnésie	Agonistes cholinergiques	GHB	
	Agonistes GABA _A	Benzodiazépines...	
	Antagonistes NMDA	Phencyclidine, GHB, kétamine	
Hallucinations	Agonistes sérotoninergiques	LSD, amphétamines sérotoninergiques fortement hallucinogènes (2, 5 diméthoxy-4-bromoamphétamine et 2, 5 diméthoxy-4-méthylamphétamine), ecstasy (3,4-méthylènedioxyamphétamine et apparentées), mescaline, psilocine, GHB, éthanol...	
	Agonistes dopaminergiques	Ecstasy, mescaline, GHB, étomidate	
	Agonistes morphiniques (récepteurs κ)	Opiacés, kétamine...	
	Agoniste CB1 et CB2	Delta-9 tétrahydrocannabinol	
	Agoniste récepteurs PCP	Phencyclidine	
	Parasympatholytiques	Atropine, scopolamine	
	Agonistes GABA _A	Benzodiazépines...	
	Désinhibition	Agonistes dopaminergiques	Amphétamines dopaminergiques (famille de l'amphétamine), ecstasy
		Agonistes sérotoninergiques	LSD, amphétamines sérotoninergiques, ecstasy, GHB, éthanol
		Agonistes GABA _A	Benzodiazépines...
Agonistes noradrénergiques		Amphétamines dopaminergiques, ecstasy	

Le système histaminique est considéré comme l'un des systèmes les plus importants de l'éveil. 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 .¹³

Les effets de la dopamine se traduisent par une augmentation de la vigilance avec une diminution du besoin de sommeil. Les antagonistes des récepteurs centraux de la dopamine provoquent une sédation psychomotrice, une somnolence et une indifférence .¹³

Compte tenu de l'action sédatrice par dépression du système nerveux central, la grande famille des « morphiniques » (opiacés et opioïdes) est potentiellement concernée par la soumission chimique. ^{13, 24}

I.2.3. Effet amnésiant

Un certain nombre de médicaments, notamment ceux appartenant à la classe des 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 sa mémoire à court terme fonctionne, le sujet s'adapte à la situation, répond, agit, mais il ne garde aucun souvenir de cette activité automatique.²⁵

L'acétylcholine, l'un des plus importants neuromédiateurs du cortex cérébral, contrôle l'étage supérieur de la pensée consciente. 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.^{13, 23, 26, 27}

I.2.4. Effet hallucinogène

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.¹³

La sérotonine intervient dans la régulation du sommeil, de l'humeur (action antidépressive), de la température, de l'appétit (effet anorexigène). C'est une hyperstimulation des récepteurs 5-HT2 associée à une stimulation des récepteurs 5-HT1A qui semblerait favoriser l'apparition des hallucinations, retrouvées dans certains symptômes de type productif et négatif 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 5HT3 (ce fait n'étant pas strictement établi).¹³

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 D1 et D2 entraîne l'apparition de délires et d'hallucinations. Les substances susceptibles d'avoir une potentialité hallucinogène pouvant reposer pour part sur une action catécholinergique centrale sont principalement les ecstasy (MDA, MDMA, MDEA) et la mescaline, voire le GHB. Le mode d'action de type « perturbateur » du cannabis semble lié à une action dopaminergique indirecte par le biais de récepteurs propres dénommés CB1 et CB2. 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 j (kappa).^{13, 28,29}

Atropine et scopolamine sont des substances parasympatholytiques qui 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.¹³

Enfin, dans certaines conditions les benzodiazépines peuvent induire des réactions paradoxales avec notamment des hallucinations .²³

I.2.5. Effet désinhibiteur

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). Elle semble pouvoir également reposer sur un mécanisme sérotoninergique qui est apparenté à celui des hallucinations .¹³

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 .²³

Enfin, les amphétamines dopaminergiques (famille de l'amphétamine) ont une action noradrénergique indirecte susceptible de participer à l'effet désinhibiteur .¹³

I.2.6. Abord pharmacocinétique : action rapide, de courte durée

Pour obtenir un effet dans un délai le plus bref possible, la drogue doit être rapidement absorbée au niveau digestif et posséder un Tmax (temps au bout duquel la concentration de la substance dans l'organisme est maximale) faible. Une courte durée d'action étant également requise pour ne pas éveiller les soupçons de la victime, les substances à demi-vie d'élimination courte sont plus souvent impliquées. Le produit utilisé pourra en particulier être rapidement métabolisé pour donner des métabolites

non détectables ou à élimination rapide. Parmi les substances potentiellement utilisables qui ont été listées sur des bases neuropharmacologiques (tableau I) .¹³

I.2.7. Abord toxicologique : symptomatologie peu caractéristique

La nécessité d'utiliser des substances de faible toxicité et/ou ne présentant pas de signes cliniques caractéristiques est défavorable à l'utilisation des barbituriques, de l'atropine (mydriase), des opiacés (myosis), voire des amphétamines et du LSD (hyperthermie).¹³

I.2.8. Abord galénique : administration discrète à la victime

L'administration orale exclue logiquement l'utilisation de certaines substances n'existant que sous forme injectable, notamment la plupart des anesthésiques (propofol, étomidate). 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 privilégiées .¹³

II. Les principales substances de la soumission chimique

II.1. Les médicaments

II.1.1. Les benzodiazépines et analogues

A) Benzodiazépines

En raison d'une efficacité dans plusieurs domaines thérapeutiques, d'une réputation de grande sécurité, d'un faible coût et d'une grande diversité de produits, les BZD occupent dans le groupe des médicaments psychotropes une place prépondérante. ³⁰

1. Pharmacocinétique

La biodisponibilité : après administration orale, les différences de vitesse de résorption gastro-intestinale constatées entre les molécules de BZD sont dues en partie à leur forme galénique, mais surtout à leurs propriétés physicochimiques propres : on peut ainsi distinguer les BZD à résorption rapide et les BZD à résorption intermédiaire ou lente. Le temps du pic de concentration plasmatique se situe le plus souvent entre 30 minutes et 3 heures selon les BZD ;³⁰

La distribution tissulaire est importante pour ces composés lipophiles, avec des volumes de distribution généralement >1L/Kg. La liaison aux protéines plasmatiques est toujours élevée (>85 % pour presque tous les composés) et indépendante de la concentration. ^{30 ; 31;32}

Le métabolisme : les biotransformations des BZD ont lieu essentiellement dans le foie, par déméthylation, hydroxylation et conjugaison. Certains BZD (notamment celles possédant une demi-vie longue) se transforment dans l'organisme en métabolites actifs, le plus fréquemment retrouvé étant le desméthyldiazépam. La demi-vie de la molécule mère ne rend qu'imparfaitement compte de la durée d'action d'une BZD ; oxazépam, lorazépam et témazépam sont peu modifiés car déjà hydroxylés, prazépam et clorazépate sont presque instantanément métabolisés en desméthyldiazépam puis en oxazépam ;³⁰

La formation des métabolites primaires a lieu de façon quasi exclusive dans le foie et conduit généralement à une conservation d'activité, voire à une prolongation de cette dernière : transformation du prazépam ou du clorazépate dipotassique (en règle jamais détectés dans le plasma) en nordiazépam à la demi vie très longue. En revanche les métabolites conjugués sont inactifs. L'élimination urinaire sous forme inchangée ne dépasse pas 1 % .^{30 ; 31}

Il existe un éventail très large des demi-vies d'élimination, ce qui permet de répartir les BZD en trois groupes :

- Demi-vie courte (<10h) : midazolam, témazépam, triazolam, clotiazépam.

- Demi-vie intermédiaire (10-24 h) : alprazolam, bromazépam, clobazam, estazolam, flunitrazépam, loprazolam, lorazépam, lormétazépam, nitrazépam, oxazépam, tétrazépam.

- Demi-vie longue (>24 h) : chlordiazépoxyde, clonazépam, diazépam, éthylloflazépate, nordiazépam.³¹

Les caractéristiques pharmacocinétiques orientent les BZD à demi-vie courte vers une prescription à visée hypnotique, les BZD à demi-vie intermédiaire ou longue vers une utilisation comme anxiolytiques.³⁰

Tableau II/ Caractéristiques pharmacocinétiques des benzodiazépines³³

Nom générique	Début d'action	Liposolubilité [*]	Demi-vie (heure)	Métabolites actifs
Alprazolam	1–2 heures	0,54	9–20	Oui
Bromazépam	0,5–4 heures	0,24	8–30	Non
Chlordiazépoxyde	1–4 heures	–	4–29	Oui
Clonazépam	1–4 heures	0,28	19–60	Non
Clorazépate	0,5–2 heures	0,79	1,3–120	Oui
Diazépam	1–2 heures	1,00	30–200	Oui
Flurazépam	0,5–1 heures	–	40–250	Oui
Lorazépam	1–6 per os 45–75minutes intramusculaire	0,48	8–24	Non
Midazolam	0,5–1minutes intraveineuse	–	1–4	Oui
Nitrazépam	0,5–7 heures	0,29	15–48	Oui
Oxazépam	1–4 heures	0,45	3–25	Non
Témazépam	2,5 heures	0,50	3–25	Non
Triazolam	1–2 heures	0,64	1,5–5	Non

* Un chiffre élevé indique une plus grande liposolubilité.

2. Effets indésirables des BZD et analogues

Altérations de l'architecture du sommeil

Effets sur la vigilance

Ceux-ci vont de la petite obnubilation, la fatigue, la bouche sèche avec amertume, l'augmentation du temps de réaction jusqu'à l'incoordination motrice, l'ataxie, la confusion, la dysarthrie et l'amnésie antérograde.³⁴

Effets paradoxaux

Assez souvent le nitrazépam, mais aussi le flurazépam peuvent augmenter l'incidence des cauchemars, surtout au cours de la première semaine de traitement. Le flurazépam peut provoquer une anxiété, une irritabilité, une tachycardie et une sudation. Une euphorie, avec instabilité psychomotrice, voire état hypomaniaque, a été décrite avec de nombreuses BZD. Des hallucinations, notamment hypnagogiques, peuvent se produire, même avec les produits non BZD les plus récents.³⁴

Insomnie rebond

Celle-ci apparaît lors de la cessation du traitement au bout d'un délai variable en fonction surtout de la cinétique d'élimination : à partir de la deuxième partie de la nuit pour les molécules les plus courtes et jusqu'à quatre nuits plus tard pour les plus longues. Ce phénomène s'accompagne souvent d'une augmentation de l'activité onirique, avec production de cauchemars terrifiants. Elle s'accompagne d'un temps d'éveil intrasommeil souvent supérieur aux valeurs observées avant traitement. Il a été également décrit une anxiété rebond analogue à l'insomnie rebond.³⁴

Dépendance physique. Syndrome de sevrage

Les signes mineurs peuvent être variés : nausées, douleurs musculaires, paresthésies (fourmillements), tremblements, transpiration, anorexie, insomnie, cauchemars, anxiété, agitation, vertiges, tristesse, impressions de « déjà vu » et, dans les formes les plus sévères, hallucinations, crises comitiales, état de mal clonique,

confusion. Un phénomène particulier est représenté par une abondance de sensations sensorielles : hyperesthésies cutanées, sensations de perceptions gustatives et olfactives augmentées. Les sujets décrivent parfois même des phénomènes hypermnésiques avec retour sous forme de *flashes* très vives de souvenirs antérieurement oubliés. Ces phénomènes semblent dépendre de la molécule elle-même, de sa pharmacocinétique, de son efficacité, mais, contrairement à une idée reçue, pas forcément de la durée de la prescription.³⁴

Dépendance. Toxicomanie

Il s'agit de bien distinguer les deux phénomènes : d'une part la dépendance avec incapacité à arrêter le traitement, généralement liée au refus par le patient de l'insomnie rebond et des symptômes de sevrage, à l'origine de consommation interminable mais pas d'une utilisation induite, et d'autre part l'ingestion à des fins toxicomaniaques récréatives.³⁴

Aggravation des apnées de sommeil

C'est la zopiclone, en ce qui concerne les apnées légères et modérées (moins de 20 à 30 apnées de plus de 10 secondes par heure de sommeil), qui a le mieux apporté la preuve de sa relative innocuité. Le zolpidem semble également ne pas avoir trop d'effets délétères dans ce cadre.

Altérations de la mémoire

Il s'agit d'un des effets les plus controversés des BZD. Il faut cependant distinguer les effets à court terme des effets à long terme. À court terme, les épisodes amnésiques aigus avec levée d'inhibition sont bien connus et même parfois utilisés en anesthésie. Les effets amnésiants d'une administration brève de lormétazépan, de triazolam, de flunitrazépan ou de placebo ont été bien documentés chez des sujets sains : le temps de réaction, la latence de la réponse, sont augmentés et les différents tests de mémorisation (« encodage », exploration) sont perturbés avec les BZD.³⁴

L'amnésie antérograde peut s'accompagner parfois d'une levée d'inhibition et entraîner des conduites médico-légales (agressions, suicides) qui semblent beaucoup plus fréquentes avec les BZD courtes et ultracourtes.³⁴

Les effets à long terme sont moins évidents mais l'observation de phénomènes d'hypermnésie rebond, de souvenirs *flashes* peut laisser penser que, à l'image du rebond de SP, certaines stratégies de compensation mnésique permettent de masquer les déficits.³⁴

3. Toxicité

3.1. Intoxication aiguë par les benzodiazépines

En l'absence d'association avec d'autres toxiques, la phase initiale de l'intoxication aiguë par les BZD se traduit par des troubles du comportement avec agitation, désinhibition, agressivité et ébriété. Dans presque tous les cas, on constate une amnésie antérograde. La survenue de ces troubles est d'autant plus précoce que la molécule est douée d'effet hypnotique (triazolam, flunitrazépam.. .). Dans les heures qui suivent l'intoxication, une dépression du système nerveux central peut apparaître avec hypotonie musculaire, obnubilation et somnolence pouvant aboutir à un état de coma calme. La dépression respiratoire est le plus souvent modérée et s'observe principalement chez l'enfant et le sujet âgé ; Chez les sujets âgés, l'intoxication aiguë par les benzodiazépines est parfois responsable d'un coma peu profond mais prolongé, accompagné d'une intense myorelaxation. La pérennisation de cet état s'accompagne de complications respiratoires, tel un encombrement bronchique, une bronchopneumopathie d'inhalation, et nécessite une ventilation assistée prolongée, avec difficultés de sevrage. Une agitation, des hallucinations sont fréquentes avec le lorazépam au réveil du coma ou à la phase initiale, surtout chez l'enfant. Une bradycardie sinusale a parfois été observée au cours d'intoxications par le flunitrazépam et le loflazépate d'éthyle.^{32, 35}

Les perturbations hémodynamiques (tachycardie, hypotension) sont beaucoup plus rares et doivent faire suspecter l'association avec d'autres substances toxiques. Le pronostic d'une intoxication aiguë exclusive par ces médicaments est généralement favorable et le décès exceptionnel. Cependant, la symptomatologie peut être beaucoup plus sévère lorsque la quantité ingérée est massive ou en cas d'antécédents médicaux (insuffisance rénale chronique, insuffisance hépatique et surtout insuffisance respiratoire).³²

Toutes les benzodiazépines potentialisent les effets dépressifs du système nerveux central des psychotropes, y compris de l'alcool. Cette dépression centrale est particulièrement importante avec les benzodiazépines d'action rapide (triazolam, témazépam et flunitrazépam), à l'origine d'un coma plus profond. Le mécanisme de la dépression respiratoire n'est pas encore clairement élucidé. Une participation périphérique, de type obstruction des voies aériennes, est probable et pourrait expliquer la fréquence des pneumopathies d'inhalation.³⁵

3.2. Symptômes dans la soumission chimique

Amnésie antérograde, des réactions paradoxales avec notamment des hallucinations, désinhibition, Sédation – hypnose, syndrome d'amnésie-automatisme, confusion, des troubles du comportement et du discernement et une baisse de la vigilance.^{13,36,37}

B) Dérivés imidazopyridine et cyclopyrrolone

Le zolpidem et la zopiclone sont des molécules proches de la famille des benzodiazépines et possèdent une activité hypnotique. Les effets myorelaxants et anticonvulsifs n'existent qu'à doses très élevées.³⁵

1. Pharmacocinétique du zolpidem

Il est rapidement actif, en effet son pic plasmatique est atteint environ une heure après une prise de 10 mg. Mais surtout il a une demi-vie courte, de 2 à 3 heures.

Sa fixation protéique importante (92 %), La demi-vie d'élimination peut donc être prolongée en cas d'insuffisance hépatique.^{35,38}

Le zolpidem est métabolisé par oxydation et hydroxylation en métabolites inactifs, appelés métabolite I et II. (métabolite I : acide 4-[(3-diméthylcarboylméthyl-6-méthyl)-imidazo-[1,2a]-pyridine-2-yl]-benzoïque), métabolite II : acide 3 diméthylcarbamoyleméthyl-2-(4-méthylphényl)-imidazo- [1,2a]-pyridine-6-carboxylique).³⁸

Il est éliminé sous forme de métabolites : 29 à 42 % de la dose dans les fèces et 48 à 67 % dans les urines et sous forme inchangée pour moins de 1 %.³⁸

2. Pharmacocinétique de la zopiclone

La zopiclone (ZPC) est un hypnotique d'action courte, elle est rapidement absorbée, avec un taux de fixation protéique plus réduit (45 %) et une demi-vie d'élimination plus longue (5 heures), en l'absence d'anomalies hépatiques.^{25, 35}

3. Toxicité aiguë par le zolpidem et la zopiclone

Les manifestations de surdosage sont comparables à celles observées lors de l'intoxication aiguë par les benzodiazépines. Les troubles de la conscience peuvent aller jusqu'au coma qui est calme, hypotonique et hyporéflexique. En l'absence d'un dosage en routine de ces substances, il convient avant tout d'exclure l'association à d'autres psychotropes. Des cas de troubles du rythme (bradycardie sinusale, troubles de conduction auriculoventriculaire) et d'hémolyse aiguë ont été décrits avec la zopiclone.³⁵

C) Implication des BZD et analogues dans la soumission chimique

Tableau III /Prévalence des BZD et analogues dans quelques études sur la soumission chimique

Etude ou enquête	Prévalence des BZD et analogues	Substances les plus incriminées
Étude prospective de 52 cas au sein des urgences médico-judiciaires de l'Hôtel-Dieu à Paris.,entre le 1er Janvier 2005 et le 31 Décembre 2006 . ³⁶	77 % des cas	Clonazépam 20 fois ;Flunitrazépam 6 fois ; bromazépam 5 fois ; zolpidem 4 fois ; diazépam 3 fois ; zopiclone 2 fois
Etude impliquant des services cliniques et d'information toxicologique Parisiens de 137 observations , entre 1993 et 2001 ⁵	102 dossiers parmi 120 dossiers	Oxazépam ;Aminochlorobenzophénone ; Desméthyldiazépam ;Bromazépam ;Diazépam ; Lorazépam ;Flunitrazépam ;Flurazépam ;Tétrazépam ;Nitrazépam ;Clobazam ;Alprazolam ;Clonazépam ; Lormétazépam ;Zolpidem ;Zopiclone
Enquête réalisée par Afssaps CEIP de Paris, entre octobre 2003 et mars 2005 ; 258 observations ont été colligées et analysées. ⁷	100 dossiers parmi 163 dossiers	Clonazépam : 16fois ;Bromazépam : 15fois Oxazépam : 15 fois ; Nordazépam : 9fois Diazépam : 7fois ; Lorazépam : 6fois Flunitrazépam : 5fois ;Zolpidem : 5fois Autres : 22fois
Etude de 128 cas, entre juin 2003et mai 2004 à Paris. ³	18% des cas	Alprazolam : 1 fois ;Bromazepam : 4fois Clonazepam : 5fois ;Diazepam:1fois Flunitrazepam:1fois ;Lorazepam:1fois Midazolam : 2fois ;Nordazepam : 2fois Zolpidem : 6fois
Etude rétrospective sur la prévalence des substances utilisées en soumission chimique pour viol, portant sur 26 mois concernait 1179 échantillons analysés dans 49 états desEtats-Unis, Puerto Rico et le district de Columbia, Publiée en 1999 par ElSohly et Salamone . ¹	13,6 % (Sur 711 cas positifs)	

<p>Etude rétrospective sur les cas recensés sur quatre ans aux urgences médicojudiciaires (UMJ) de l'Hôtel-Dieu (Paris), portant sur 128 cas¹.</p>	<p>47 %</p>	<p>Oxazépam ; flunitrazépam ; clobazam ; lorazépam ; bromazépam ; chlordiazépoxyde ; nordazépam</p>
---	-------------	---

II.1.2. Les antihistaminiques sédatifs

A) Historique des antihistaminiques H1

Les antagonistes des récepteurs H1 de l'histamine, ou antihistaminiques H1 (AH1), sont utilisés chez l'adulte et l'enfant pour le traitement symptomatique de diverses manifestations allergiques cutanées (urticaire) ou muqueuses (rhinite...). On les classe souvent en deux générations en fonction de leur ancienneté et de leur propension à induire sédation ou cardiotoxicité.³⁹

Les premiers antihistaminiques H1 (AH1) ont été synthétisés en 1937 par Staub et Bovet et testés chez l'homme par Halpern dès 1942. Il faut cependant savoir que ces chercheurs à l'Institut Pasteur essayaient de trouver des médicaments ayant un effet anticholinergique, et que l'effet antihistaminique a été découvert par hasard.^{39,40}

B) Propriétés pharmacologiques

1. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique des antihistaminiques H1 varie selon les molécules. Après administration orale, l'absorption est en général rapide, en une à trois heures pour les molécules de dernière génération. La demi-vie, également variable, entre quelques minutes et 20 heures. L'action est rapide pour tous les antihistaminiques de dernière génération, sauf pour l'astémizole où plusieurs jours sont nécessaires pour obtenir un effet clinique optimal. Dans l'ensemble, les antihistaminiques de dernière génération ont une liposolubilité beaucoup plus faible que les molécules plus

anciennes, ce qui contribue à diminuer leurs effets indésirables (sommolence). Certaines molécules ont des métabolites actifs.⁴¹

Le métabolisme des antihistaminiques de dernière génération dépend du cytochrome 3A4, un isoenzyme appartenant à la superfamille du cytochrome P-450 présent dans le foie (30 %) et les intestins (70 %). En général, l'insuffisance hépatique majore la demi-vie des antihistaminiques et, par conséquent, celui d'effets indésirables, mais tous ces médicaments ne sont pas concernés de la même façon.⁴¹

2. Effets secondaires

Sédation

Les AH1 de 1^{re} génération présentent de nombreux effets secondaires (avec la sédation en tout premier plan) limitant sérieusement leur utilisation alors que les AH1 plus modernes, sont souvent non sédatifs et bien tolérés.⁴²

Effets anticholinergiques

La plupart des AH1 de 1^{re} génération possèdent des propriétés pharmacologiques non liées à leur action sur le récepteur H1 et bloquent par exemple de façon dose dépendante, les récepteurs muscariniques. Cet effet anti-cholinergique peut se traduire cliniquement par la sensation de bouche sèche et une rétention d'urine.⁴²

Effets cardiaques

Certains antihistaminiques (cétirizine, loratidine...) peuvent bloquer des canaux potassiques cardiaques (HERG) et provoquer des troubles de repolarisation. Ces troubles du rythme se traduisent, sur le plan électrocardiographique, par un allongement de l'espace QT et par la possibilité de survenue de torsades de pointes. Ces effets sont favorisés par la prise simultanée de médicaments modifiant la kaliémie (diurétiques) et par l'association à des inhibiteurs des cytochromes P450 (macrolides,

en particulier l'érythromycine et la clarithromycine, cimétidine, miconazole, anti fongiques azolés...).^{42,43}

Réactions allergiques

Des réactions allergiques paradoxales peuvent survenir, en particulier pour les formes topiques.⁴³

C) Toxicité

1. Intoxication aigue par les antihistaminiques (AH1)

Les principaux effets des intoxications aux AH1 sont groupés dans le tableau suivant

Tableau IV/Principaux effets des intoxications par anti-H₁.⁴⁴

Classes	Antihistaminiques H ₁ de 1 ^{re} génération	Antihistaminiques H ₁ de 2 ^e génération
	Sédatif : ++à+++ Anticholinergique : ++à+++	Sédatif : ± Anticholinergique:±
Ethanolamines ¹	carboxinamine dimenhydrinate diphenhydramine doxylamine	-
Alkylamines	chlorphéniramine	-
Phénothiazines ^{2, 3,4}	alimémazine oxoméazine prométhazine méquitazine	-
Pipérazinés	hydroxyzine niaprazine	cétirizine lévocétirizine
Piéridinés	cyproheptadine	fexofénadine loratadine desloratadine élastine mizolastine kétotifène

¹Anticholinergique++++, effet stabilisant de membrane (convulsions, troubles cardiaques).

²Possible effet alpha-lytique.

³Signes extrapyramidaux (dystonie, dyskinésie, mouvements anormaux).

⁴Myosis possible.

⁵Libère diphenhydramine+théophylline.

⁶Sédatif+. ⁴⁴

2. Symptômes dans la soumission chimique

La sédation et la somnolence, ainsi que l'étourdissement et le ralentissement des réflexes associés, mydriase, sécheresse bouche, tachycardie. ^{13,45}

D) implication des AH1 dans la soumission chimique

Tableau V/ Prévalence des AH1 dans quelques études sur la soumission chimique

Etude ou enquête	Prévalence des AH1	Substances les plus incriminées
Étude prospective de 52 cas au sein des urgences médico-judiciaires de l'Hôtel-Dieu à Paris.,entre le 1er Janvier 2005 et le 31 Décembre 2006 ³⁶	11 % des cas	Doxylamine 5 fois hydroxyzine 1 fois.
Etude impliquant des services cliniques et d'information toxicologique Parisiens de 137 observations , entre 1993 et 2001 . ⁵	12 dossiers parmi 120 dossiers	Doxylamine Hydroxyzine Buclizine
Enquête réalisée par Afssaps CEIP de Paris, entre octobre 2003 et mars 2005 ; 258 observations ont été colligées et analysées . ⁷	12dossiers parmi 163 dossiers	Doxylamine : 7fois Hydroxyzine : 5fois

II.1.3. Les barbituriques

Les barbituriques ont des propriétés anticonvulsivantes, myorelaxantes et hypnotiques. Ce sont des inducteurs enzymatiques puissants. Ils se répartissent en barbituriques d'action rapide (sécobarbital), intermédiaire (amobarbital, butobarbital) et longue (phénobarbital). ³⁵

1. Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de quelques barbituriques, sont résumés dans le tableau suivant

Tableau VI /paramètres pharmacocinétiques de quelques barbituriques courants .³¹

Composé	Type	Indice de liposolubilité	Distribution % liaison/ V_D (L /kg)	Elimination $T_{1/2\beta}$ (h)/PEI (%)
Thiopental	Ultra-rapide	580	72-86 /1,4-6,7	6-46/0,3
Sécobarbital	rapide	52	44-70/1,6-1,9	22-29 /5
Pentobarbital	rapide	?	35-65 /0,5-1,0	20-30 /1
Amobarbital	intermédiaire	39	59/0,9-1,4	15-40/1-3
Phénobarbital	lent	3	20-50/0,5-0,6	48-144/25-33
Barbital	lent	1	5-25/0,4-0,6	48/95

%liaison=pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques

V_D =volume de distribution

$T_{1/2\beta}$ =demi-vie terminale d'élimination plasmatique

PEI=pourcentage d'élimination urinaire sous forme inchangée

Les BB sont globalement bien résorbés au niveau digestif (principalement dans le grêle) ; cependant cette résorption est plus rapide pour les composés à délai d'action court. Les différences de liposolubilité entre les molécules conditionnent leur vitesse d'absorption digestive et leur diffusion dans l'organisme, surtout au niveau du cerveau, du placenta et du lait maternel. Leur métabolisme est hépatique, par oxydation ou hydroxylation conduisant à des dérivés inactifs qui sont ensuite glucuro-conjugués et éliminés dans les urines.^{30,31}

2. Effets secondaires

Les barbituriques sont de puissants inducteurs enzymatiques. Cependant, cette induction est permanente chez l'épileptique, ce qui la rend plus facilement contrôlable.

- Une sédation (sommolence matinale) et une diminution des capacités d'attention, particulièrement chez l'enfant, surtout lorsque les concentrations plasmatiques sont trop élevées, peuvent survenir. L'attention doit être appelée, notamment chez les

conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence et de vertiges attachés à l'emploi des barbituriques.

- Toutes sortes d'atteintes cutanées, probablement de mécanisme immuno-allergique, ont été décrites (jusqu'aux syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson). Des arthralgies peuvent apparaître, nécessitant l'arrêt progressif du traitement.
- Un syndrome de sevrage peut apparaître entre le 3^e et le 15^e jour : spasmes musculaires, tremblements, irritabilité, épilepsie.
- L'injection de thiopenthal peut engendrer :
 - excitation et tremblement à l'induction, réaction allergique (rush cutané au choc anaphylactique), bronchospasme, nausées, vomissements postopératoires, toux, hoquet, ischémie et nécrose en injection intra-artérielle, nécrose cutanée en injection extravasculaire, phlébothrombose.
- Une dépendance psychique forte peut être générée par la prise de barbituriques. Elle ne se développe que lorsque le sujet atteint une dose seuil (120 à 200 mg/jour pendant 90 à 300 jours pour le phénobarbital). Un syndrome de sevrage sévère et brutal peut apparaître, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, en l'absence de traitement, avec nausées, vomissements, agitation, anxiété, insomnie, tremblements, hyperthermie, hypotension orthostatique, tachycardie, faiblesse musculaire généralisée, réflexes vifs, crises tonico-cloniques, état de mal épileptique, delirium avec agitation extrême, désorientation, hallucinations visuelles et auditives, distorsions visuelles.⁴⁶

3. Toxicité

3.1. Intoxication aiguë

Il existe plusieurs types d'intoxication barbiturique en fonction de la rapidité d'action de chaque produit : les plus liposolubles sont les plus dangereux en surdosage en raison de leur rapide diffusion tissulaire.³⁵

Le tableau de l'intoxication aiguë associe principalement des troubles de la vigilance (depuis l'«ivresse barbiturique» comparable à l'ivresse éthylique, jusqu'au

coma plus ou moins profond) à une dépression respiratoire centrale qui en fait la gravité. Des signes cardiovasculaires (hypotension avec tachycardie réactionnelle, état de choc) peuvent être associés en cas d'intoxication massive, mais ils ne sont pas ordinairement au premier plan. ³¹

3.2. Symptômes dans la soumission chimique

Sédation - hypnose

4. Implication des BB dans la soumission chimique

Tableau VII/ Prévalence des BB dans quelques études sur la soumission chimique

Etude ou enquête	prévalence des BB	Substances les plus incriminées
Etude impliquant des services cliniques et d'information toxicologique Parisiens de 137 observations , entre 1993 et 2001 ⁵	5 dossiers parmi 120 dossiers	phénobarbital
Etude rétrospective sur la prévalence des substances utilisées en soumission chimique pour viol, portant sur 26 mois concernait 1179 échantillons analysés dans 49 états des Etats-Unis, Puerto Rico et le district de Columbia, Publiée en 1999 par ElSohly et Salamone ¹	1,7 % (Sur 711 cas positifs)	

II.1.4. Les neuroleptiques

Les neuroleptiques sont des sédatifs majeurs, à action antipsychotique symptomatique ; ils provoquent une neuroplégie, c'est-à-dire une mise au repos du système nerveux central (SNC) dans le domaine psychique, mais aussi dans le domaine neurovégétatif. ⁴⁷

1. Pharmacocinétique

La résorption digestive des neuroleptiques –formes orales-est rapide ainsi que leur diffusion dans tout l'organisme, y compris le cerveau ; mais leur biodisponibilité est faible et variable ; il existe un effet de «premier passage » important et très variable, expliquant la grande variabilité des taux sanguins et justifiant l'intérêt des

formes injectables retard. Leur volume de distribution est élevé du fait de leur importante lipophile. ^{47,48}

Le délai d'apparition du pic plasmatique dépend avant tout de la voie d'administration ; les formes injectables (intramusculaires) sont adaptées aux interventions urgentes car elles se caractérisent par un pic précoce et une vitesse de résorption rapide, alors que les formes orales entraînent une résorption intestinale dont l'importance est proportionnelle à la liposolubilité de la substance considérée et ont un pic généralement plus tardif et moins élevé. Leur passage transplacentaire est reconnu ainsi que leur passage dans le lait. ^{47,48}

Leur détoxification est hépatique, de façon qualitativement et quantitativement très variable selon les sujets et les molécules, avec production de métabolites encore actifs et de métabolites inactifs selon des proportions et des types très variables d'un sujet à l'autre. ⁴⁷

La plupart des neuroleptiques sont métabolisés par le cytochrome P450. ⁴⁸

2. Effets indésirables

Les neuroleptiques ont de nombreux effets indésirables. Ceci ne doit pas empêcher leur prescription lorsqu'ils sont nécessaires pour contrôler un état psychotique, mais conduire à une adaptation de leur posologie. ⁴⁹

Neurologiques

- Sédation, somnolence.
- Dyskinésies aiguës : manifestations très précoces en début de traitement, caractérisées par des spasmes musculaires intermittents, touchant surtout la face et le cou : torticolis, trismus, protrusion de la langue... Ces manifestations, liées au blocage des récepteurs dopaminergiques D₂ du striatum, sont angoissantes mais bénignes car elles cèdent très rapidement aux antiparkinsoniens de type anticholinergique comme le trihexyphénidyle (Artane®). La fréquence des dyskinésies aiguës est beaucoup plus

faible avec les neuroleptiques atypiques comme la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone qu'avec les neuroleptiques classiques.

- Dyskinésies tardives ou dyskinésies facio-bucco-linguomasticatrices apparaissant après un traitement prolongé par des doses élevées de neuroleptiques. Ces mouvements anormaux persistent longtemps après l'arrêt des neuroleptiques, arrêt qui peut d'ailleurs les aggraver. Ils ne sont pas améliorés par les antiparkinsoniens de type trihexyphénidyle.
- Pseudo-parkinsonisme avec akinésie (rareté, lenteur des mouvements), tremblements de repos et d'attitude, rigidité, hypertonie. L'incidence de ces effets est nettement moindre avec les neuroleptiques atypiques.
- Akathisie ou impossibilité de rester immobile.
- Hyperthermies rares mais graves, accompagnées d'une rigidité musculaire qu'on appelle syndrome malin des neuroleptiques et dont le mécanisme est complexe et mal élucidé.
- Abaissement du seuil épileptogène et convulsions, par exemple avec la clozapine.
- Syndrome confusionnel : l'effet atropinique de certains neuroleptiques favorise l'apparition d'états confusionnels.
- Passivité et peut-être un certain état dépressif.

Digestifs

- Sécheresse de la bouche que l'on tente de réduire par la prise d'anétholtrithione (Sulfarlem®).
- Hypersalivation avec la clozapine.
- Constipation, liée souvent aux effets atropiniques accessoires des neuroleptiques.

Cardiovasculaires

- Hypotension orthostatique due essentiellement à l'effet adrénolytique.
- Troubles électrocardiographiques. Un allongement de l'espace QT a été observé lors de l'utilisation de neuroleptiques. Le risque majeur est la survenue de torsades de

pointe. Un ECG de référence devrait être réalisé avant l'instauration de tout traitement neuroleptique.

Endocriniens

- Hyperprolactinémie à l'origine de galactorrhée, gynécomastie, aménorrhée, baisse de la libido, troubles de l'érection et de l'éjaculation.
- Prise de poids, notamment avec les neuroleptiques atypiques.

Réactions allergiques

- Photosensibilisation.
- Troubles sanguins : thrombopénie, agranulocytoses, en particulier lors des traitements par la clozapine. Un neuroleptique atypique comme la clozapine ne provoque guère d'effets extrapyramidaux de type dyskinésies aiguës ou tardives, ni d'hyperprolactinémie, malheureusement, il entraîne fréquemment des agranulocytoses (incidence de 1 à 2 %), justifiant un contrôle hématologique régulier.

Les neuroleptiques n'entraînent pas de dépendance psychique, ce qui se conçoit assez bien dans la mesure où la stimulation dopaminergique intervient dans les phénomènes De récompense et qu'ils ont un effet antidopaminergique.⁴⁹

3. Toxicité

3.1. Intoxication aiguë

Intoxication aiguë par les phénothiazines

Les neuroleptiques provoquent des comas ; le coma des phénothiazines à chaîne aliphatique (chlorpromazine, lévopromazine) peut être très profond, calme, hypotonique, souvent prolongé et à l'origine d'une hypothermie ; les pupilles sont en myosis serré ; une hypotension artérielle avec vasoplégie est fréquente en raison de l'effet α -bloquant des phénothiazines ; en revanche, les phénothiazines pipérazinées entraînent des comas hypertoniques ; des troubles de conduction auriculoventriculaire et intraventriculaire sont à redouter avec la thioridazine, qui possède une toxicité analogue aux antidépresseurs tricycliques.³⁵

Le tableau clinique du syndrome malin des neuroleptiques associe à une fièvre élevée, une hypertonie, une insuffisance rénale aiguë et, plus tardivement, des troubles de la conscience et un collapsus. L'hypertonie s'accompagne d'une rhabdomyolyse dont témoignent l'élévation des CPK et l'augmentation, rapide, de la kaliémie qui peut mettre rapidement en jeu le pronostic vital. ³⁵

Intoxication aiguë par les butyrophénones

L'intoxication aiguë par les butyrophénones s'accompagne de troubles de la conscience et de syndromes pyramidaux diffus ou localisés (crises oculogyres). Une diminution de la pression artérielle et une dépression respiratoire peuvent être observées. Les butyrophénones sont responsables de syndromes malins des neuroleptiques. ³⁵

Intoxication aiguë par les benzamides substituées

Les symptômes de surdosage comportent, pour les substances à action sédatrice prédominante, des troubles de la conscience avec agitation et confusion. Des signes extrapyramidaux peuvent apparaître à dose thérapeutique et toxique. L'intoxication aiguë par le métoclopramide s'accompagne de dystonies réalisant des tableaux cliniques variés : opisthotonos, torticolis, hypertonie des membres, crises oculogyres, dyskinésies faciales, déviation conjuguée des yeux, diplopie, nystagmus, trismus. Une hypotension artérielle par vasodilatation peut se rencontrer avec le sulpiride. ³⁵

3.2. Symptômes dans la soumission chimique

Désinhibition, Sédatation – hypnose, mydriase, sécheresse de la bouche, tachycardie ^{13,45}

4. Implication dans la soumission chimique

Tableau VIII/ Prévalence des NLP dans quelques études sur la soumission chimique

Etude ou enquête	Prévalence des NLP	Substances les plus incriminées
Étude prospective de 52 cas au sein des urgences médico-judiciaires de l'Hôtel-Dieu à Paris.,entre le 1er Janvier 2005 et le 31 Décembre 2006 ³⁶	10 % des cas	cyamémazine
Etude impliquant des services cliniques et d'information toxicologique Parisiens de 137 observations , entre 1993 et 2001 ⁵	7 dossiers parmi 120 dossiers	Cyamémazine Loxapine
Enquête réalisée par Afssaps CEIP de Paris, entre octobre 2003 et mars 2005 ; 258 observations ont été colligées et analysées ⁷	3 dossiers parmi 163 dossiers	Cyamémazine : 3fois

II.2.Les substances toxiques

II.2.1. Le gamma hydroxybutyrate de sodium (GHB)

A) Généralités sur GHB

L'acide gamma-hydroxy-butyrique (GHB) est un acide gras à chaîne courte. neurotransmetteur découvert dans le cerveau des mammifères au cours des années 1950. Il a été synthétisé pour la première fois par l'équipe d'Henri Laborit au début des années 1960 dans le cadre de recherches portant sur l'acide gamma-amino-butyrique (GABA), et a été utilisé comme un adjuvant anesthésique pour les petites interventions chirurgicales . ^{50, 51, 52,53}

En 1963, Bessman et Fishbein avaient découvert que le GHB était un composé endogène présent en faible concentration dans le cerveau et dont les valeurs physiologiques ne dépassent pas 2,5 mg/l de plasma (concentrations pratiquement indécélables) et varient de 3 à 10 mg/l dans les urines . ^{52, 54}

Sa synthèse extra-corporelle et artisanale est d'une banalité telle que la disponibilité du produit sur le marché parallèle échappe à tout contrôle. On lui prête plusieurs appellations de rue, dont certaines plus significatives comme « date-rape drug », « easy lay » ou « liquide ecstasy ». Le GHB est un agent d'anesthésie générale, sans saveur, incolore, inodore. Son usage détourné existe depuis plus de 20 ans et s'est fait remarquer initialement dans le milieu des culturistes surtout depuis l'arrêt de commercialisation du L-tryptophane (fin 1989) qu'il a relayé pour ses hypothétiques effets dopants ou comme complément nutritionnel. Actuellement, le produit fait aussi partie des produits à usage récréatif. Son sel de sodium, classé comme stupéfiant depuis le 5 mai 1999 est une poudre blanche, micro-cristalline, fortement hygroscopique, soluble dans l'eau et de saveur salée. ^{54,55}

Dans le milieu festif, le GHB est un produit de consommation au titre d'enivrant puisqu'il s'agit d'un désinhibiteur dont certains prétendent même qu'il présente des propriétés aphrodisiaques. En ce sens, le GHB est «pris pour se détendre...» au même titre, finalement, que l'éthanol. Le GHB est également régulièrement consommé dans le milieu festif en association avec les «Ecstasy». Effectivement, cette coconsommation n'est pas rare à la fois pour potentialiser et prolonger les effets de l'ecstasy, mais également pour «adoucir» la «descente» de ces substances, notamment en raison de ses effets myorelaxants. ⁵⁶

B) Pharmacologie du GHB

Sur le plan pharmacologique, le GHB fait partie de la classe des hypnotiques et anesthésiques, avec des indications comme inducteur de sommeil ou comme adjuvant des analgésiques et autres anesthésiques en chirurgie. La posologie usuelle est de 60 mg/kg chez l'adulte et 100 mg/kg chez l'enfant. ⁵⁵

De structure proche du GABA, ce composé hydrophile peut traverser la barrière hémato-encéphalique, Il peut activer par mimétisme les récepteurs **GABAB** pour lesquels il semble se comporter comme un agoniste partiel. L'administration de GHB exogène en thérapeutique ou lors d'un comportement de mésusage (usage détourné)

n'impliquerait pas la stimulation de ses propres récepteurs puisqu'ils sont rapidement saturés, mais celle des récepteurs **GABAB**, responsables de la plupart des effets cliniques constatés (voir la synapse GABA/GHB figure 2).⁵²

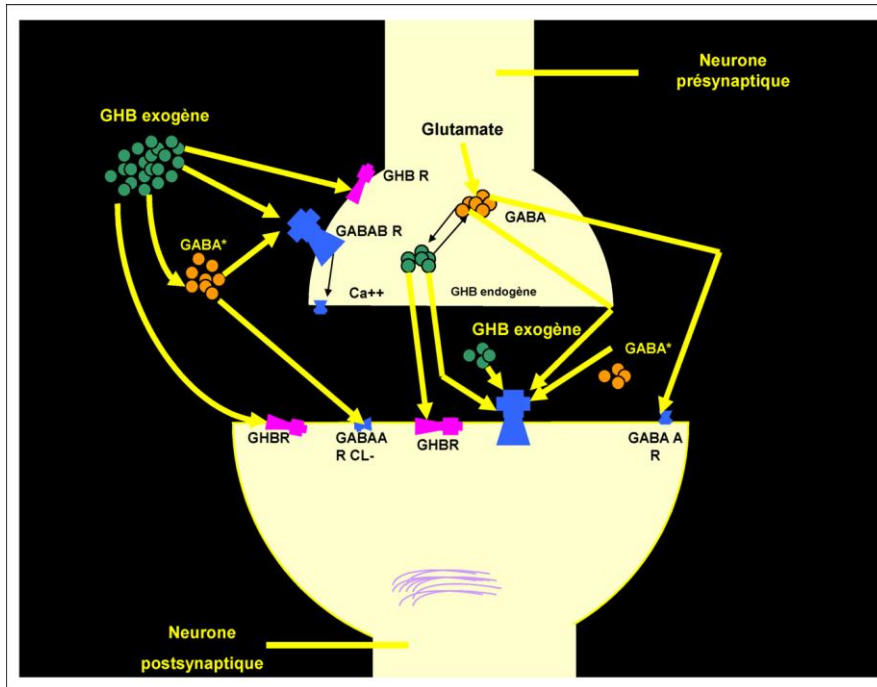


Figure 2. Synapse GABA/GHB (GABA : acide gamma-amino-butyrique ; GABA* : GABA dérivé du GHB ; GABAA Cl- : canaux chlorure GABAA ; GABABR : récepteurs GABAB ; GHB : acide gammahydroxy-butyrique ; GHBR : récepteur spécifique du GHB).

1. Pharmacocinétique

Après ingestion, le GHB est rapidement absorbé et les premiers effets se font sentir après 15 à 30 min. La demi-vie est très courte, dose dépendante, probablement due à une limitation de sa dégradation enzymatique. Par voie IV, elle est de 40 min pour une dose à 60 mg/kg , *per os* elle est de 20 à 25 min pour des doses de 12,5 à 50 mg/kg, avec un pic plasmatique atteint en 20 à 45 min. Ces résultats sont conformes à ceux observés par Kintz *et al* , après administration orale d'une charge de GHB à 60 mg/kg, avec un pic plasmatique à 125 mg/l obtenu à 20 min . L'élimination urinaire est faible (moins de 1 % de la dose ingérée) et rapide, puisque le pic urinaire est atteint en moins de 4 h. On n'en détecte plus dans les urines au bout de 12 h pour des doses supérieures à 5 g. Des doses de 1 à 2 g sont indétectables après 10 h .^{50, 52, 53, 55,57}

2. Effets cliniques du GHB

Les effets psychotropes du GHB apparaissent 15 minutes après l'ingestion et peuvent durer 3 à 4 heures. ⁵²

L'intensité des effets sur le SNC est fonction de la dose ingérée et elle est amplifiée par l'alcool et autres déprimeurs du SNC consommés simultanément (agonistes des opiacés, benzodiazépines, neuroleptiques). Ses effets sont dose-dépendants et corrélés à sa concentration plasmatique. Les relations entre les doses, les effets et les concentrations sanguines sont données dans le tableau I. Le GHB procure un effet fortement euphorisant mêlant sentiment de bien-être puissant et relaxation musculaire. La marge séparant les effets euphorisants des effets indésirables est étroite mais la dose mortelle a été estimée entre 5 à 15 fois la dose procurant une perte de conscience. Des crises tonico-cloniques sont inconstamment observées en cas de surdosage et on a décrit des utilisateurs extrêmement agités et comme cherchant l'air désespérément. Les effets cardiovasculaires sont une hypotension et une bradycardie. Une hypersialorhée et des vomissements incoercibles ont été également décrits. L'hypothermie (<35° C) n'est pas rare. Il n'existe pas d'antidote connu actuellement. Le GHB est également un hypokaliémiant et un ocytocique. ^{50, 52, 55}

Les autres effets recherchés lors d'un mésusage ou d'un abus sont surtout l'accroissement de la masse musculaire, mais cet effet est très controversé. De même, les effets positifs sur la libido semblent être plutôt subjectifs et liés à la désinhibition. Enfin le sentiment de bien-être et l'euphorie sont souvent décrits. ⁵⁰

Tableau IX. Relations entre la dose de GHB ingérée, les effets observés et la concentration sérique.⁵⁰

Dose ingérée(g)	Effet	Concentration sérique(µg/ml)
0,7à1	amnésie antérograde, hypotonie	
1,5à2, 2	difficultés d'idéation, vertiges, endormissement	24-90
2,0à3, 0	euphorie, ivresse, perte de conscience	50
>3,5	anesthésie	100-125
>4,2	respiration de Cheyne-Stoke convulsions, coma, décès	250->500

Le GHB est à l'origine d'un sommeil indistinct du sommeil physiologique. La séquence des différents stades du sommeil induit est respectée. La durée des stades III et IV du sommeil profond est prolongée. Le réveil survient 3 à 4 heures après l'endormissement sans effets collatéraux notables. Le sommeil induit n'entraîne pas de chute de la saturation en oxygène.⁵²

C) Toxicité

1. Intoxication aiguë par le GHB

Elle se manifeste par une altération progressive voire brutale du tonus musculaire et du niveau de conscience. L'état de somnolence progresse souvent vers un coma profond non réactif. Ce coma est en général associé à une bradycardie, une hypothermie, des vomissements, et une détresse respiratoire. Des manifestations neurologiques sont souvent observées (nystagmus, diminution des réflexes ostéotendineux, myosis ou mydriase, myoclonies, secousses pseudoconvulsives). Des troubles du comportement auto ou hétéro-agressif, et des automutilations survenant juste avant la phase comateuse ou au réveil ont été également décrits. L'altération du niveau de conscience ne semble pas être corrélée à la concentration plasmatique en GHB. Contrastant avec la profondeur du coma, ces signes persistent pendant une durée assez courte. Sur le plan biologique, on retrouve une hypokaliémie, une

hyperleucocytose, une augmentation des créatine-phosphokinases (CPK) et une acidose. Le patient se réveille généralement de façon brutale, sans séquelle moins de 4 heures après le début du coma et a souvent une agitation importante .⁵²

L'association GHB - alcool a un effet synergique chez l'animal et chez l'homme. L'intoxication alcoolique aiguë et celle au GHB partagent de nombreuses caractéristiques communes et le diagnostic différentiel est souvent difficile quand les deux produits sont coconsommés (tableau IX).⁵²

Tableau X. Intoxication aiguë à l'acide gamma-hydroxy-butyrique (GHB) et intoxication alcoolique aiguë .⁵²

	Intoxication aiguë au GHB	Intoxication alcoolique aiguë
Trouble de la conscience	+++	+
Diminution des reflexes	++	+
Troubles du langage	++	+
Perte de coordination	++	+
Nystagmus vertical	++	0
Trouble de l'attention	+++	+
Coma	++	0 (rare)
Vomissement	++	+
Mouvements anormaux	++	0

2. Symptômes dans la soumission chimique

Sédation, amnésie antérograde, troubles de la mémoire, hallucinations, désinhibition, excitation psychomotrice, confusion .^{13,36}

D) Implication dans la soumission chimique

Tableau XI/ Prévalence du GHB dans quelques études sur la soumission chimique

Etude ou enquête	Proportion du GHB
Étude prospective de 52 cas au sein des urgences médico-judiciaires de l'Hôtel-Dieu à Paris.,entre le 1er Janvier 2005 et le 31 Décembre 2006 ³⁶	2 % des cas
Etude impliquant des services cliniques et d'information toxicologique Parisiens de 137 observations , entre 1993 et 2001 ⁵	2 dossiers parmi 120 dossiers
Enquête réalisée par Afssaps CEIP de Paris, entre octobre 2003 et mars 2005 ; 258 observations ont été colligées et analysées ⁷	6 dossiers parmi 163 dossiers
Etude rétrospective sur la prévalence des substances utilisées en soumission chimique pour viol, portant sur 26 mois concernait 1179 échantillons analysés dans 49 états des Etats-Unis, Puerto Rico et le district de Columbia, Publiée en 1999 par ElSohly et Salamone ¹	6,7% (Sur 711 cas positifs)

II.2.2) Le gammabutyrolactone (GBL)

A) Généralité

La γ -butyrolactone (GBL) est un précurseur chimique du GHB. Après le classement sur la liste I des substances contrôlées (schedule I) en 2000, aux États-Unis, la GBL est devenue très recherchée. Son utilisation a augmenté dans les dernières dix années, principalement comme intermédiaire chimique pour la fabrication des polymères, mais aussi comme dégraissant biodégradable, elle est utilisée dans l'industrie comme solvant. Elle est également commercialisée auprès du grand public comme nettoyeur de jantes et disponible dans les centres auto et sur de nombreux sites web (produits vendus comme "purs" à 99 %).^{50, 58,59}

Après la disparition du GHB légal, La GBL a été vendue comme complément alimentaire, avec des propriétés alléguées de stimulation de l'hormone de croissance, d'anabolisant, de sédatif léger. Malgré les avertissements de la FDA sur les dangers potentiels de l'ingestion de GBL, seuls trois fabricants sur sept ont cessé sa production

et sa vente. Certains l'ont tout simplement remplacé par le 1,4-butanediol (BD). On trouve facilement à acheter sur l'Internet les kits et le mode d'emploi pour la fabrication de GHB à partir de GBL ou de BD. ^{50, 58,59}

La GBL est un précurseur de l'acide Gamma hydroxybutyrique (GHB ou gamma-OH), in vitro par l'adjonction d'une base forte et in vivo par métabolisme direct par des lactonases. La GBL n'est pas stable dans les flacons et s'y transforme aussi en GHB. ^{50,59}

Après ingestion, la GBL est rapidement absorbée par la muqueuse gastro-intestinale, en proportion supérieure à celle d'une dose orale équimolaire de GHB, puis métabolisée par des lactonases dans le sang et le foie en GHB, dont les concentrations dans le cerveau sont ainsi "optimisées". ⁵⁹

Sa biodisponibilité est plus importante que celle du GHB, donnant des concentrations sanguines plus élevées et avec une durée d'action plus longue. C'est le caractère fortement lipophile de la GBL qui lui donne ces propriétés. ⁵⁰

B) toxicité

La toxicité aiguë est celle du GHB, qui agit sur les récepteurs GABAergiques de façon dose-dépendante :

- à partir de 10 mg/kg : amnésie et hypotonie ;
- 20 à 30 mg/kg : somnolence, vertiges, euphorie ;
- 50 à 70 mg/kg : coma, bradycardie, bradypnée ; engageant le pronostic vital en l'absence d'une prise en charge médicale urgente.

Les effets surviennent dans l'heure suivant la prise et durent quelques heures étant donnée la demi-vie courte du produit. ⁵⁹

II.2.3) Les stupéfiants :

A) Le cannabis

1. Généralités sur le cannabis

Le terme « cannabis » est un terme générique qui désigne plusieurs préparations psychoactives obtenues à partir de la plante cannabis sativa L. Cette plante est cultivée par l'homme depuis des millénaires, ses usages sont très variés : production de fibres pour la fabrication de cordages, de tissus ou de papier, mais aussi source d'aliments pour le bétail ou l'homme, et enfin le cannabis est utilisé pour ses vertus médicinales notamment antalgiques depuis l'antiquité et ses propriétés psychotropes ont longtemps représenté son principal attrait. L'utilisation du cannabis dans des pathologies douloureuses graves comme le sida et le cancer d'une part, et la découverte récente de récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 d'autre part ont relancé l'intérêt de cette substance et de ses dérivés à visée thérapeutique. ^{60,61}

Les principes actifs du cannabis sont le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et le 11-hydroxy-delta-9-tétrahydrocannabinol (11-OH-THC). Le THC n'est pas un alcaloïde mais un terpénophénol. Si les mécanismes d'action concernant le 11-OH-THC sont mal connus, ceux du THC sont en revanche aujourd'hui bien établis. Les cibles cellulaires du THC sont les récepteurs CB1. ^{28,60}

2. Pharmacologie

Le cannabis contient une soixantaine de cannabinoïdes, dont le THC qui en est la principale substance psychoactive. L'inhalation du cannabis produit une myriade d'effets pharmacologiques à la fois dans le système nerveux central et périphérique. Ce n'est qu'au début des années 90 que les mécanismes d'action des cannabinoïdes ont commencé à être élucidés. ⁶⁰

Pharmacocinétique

Après inhalation, 15 % à 50 % du THC présent dans la fumée est absorbé et passe dans le flux sanguin. Cette absorption est rapide et les concentrations sanguines maximales sont obtenues 7 à 10 minutes après le début de l'inhalation. Très lipophile, le THC se distribue dans tous les tissus riches en lipides. On en retrouve ainsi en

grande quantité dans le cerveau . Sa concentration plasmatique décroît rapidement. Dans le sang, le THC se concentre dans la fraction plasmatique où il est fortement lié aux protéines (97–99 %).^{28, 60, 62}

La biodisponibilité (la fraction de la dose qui atteint la circulation sanguine) varie énormément, elle est estimée de 2 à 56 %. Le pic de concentration est atteint vers la fin de la phase d'inhalation pour s'établir entre 76 et 267 ng/mL de plasma après avoir fumé une cigarette de 850 mg contenant 3,55 % de THC, soit une dose de 30 mg de THC . Deux heures plus tard, les taux de THC se sont effondrés avec des valeurs au voisinage de 5 ng/mL. Après 6 h, ils se situent en général au-dessous de 2 ng/mL de plasma.⁶⁰

Le THC est oxydé, principalement par le foie ; il donne naissance à une trentaine de métabolites.⁶⁰

L'élimination des cannabinoïdes s'effectue par différentes voies, digestive, rénale et sudorale. Environ 15 % à 30 % du THC est éliminé dans les urines sous forme de D9-THC-COOH tandis que 30 % à 65 % est éliminé dans les selles sous forme de 11-OH-D9-THC et de D9-THC-COOH. En raison de sa forte fixation tissulaire, le D9THC est éliminé lentement dans les urines. On en retrouve de 7 à 14 jours après la dernière prise chez les consommateurs occasionnels et de 7 à 21 jours chez les consommateurs réguliers.⁶²

3. Toxicité

a. Intoxication aiguë

Cette intoxication est caractérisée par des comportements inadaptés .Sensation de bien-être ébrieux, euphorie ou, au contraire, sédation, changements dans la perception sensorielle (distance, forme, sons, couleurs...) et temporelle, altération de la mémoire à court terme, ce qui perturbe la communication orale (phrases courtes,

parole lente, mots et idées hors du propos en cours).Le THC perturbe la coordination de la motricité. Les hallucinations sont rares. ⁶³

Les syndromes délirants avec anxiété, sentiment de panique et dépersonnalisation seraient plus fréquents, du moins chez certains individus et avec des doses fortes ou des préparations à haute teneur en THC. ⁶³

b. Les symptômes dans la soumission chimique

Les effets pouvant être impliqués dans le cadre de la soumission chimique. ²⁸

- > des troubles de la pensée avec désorientation temporelle,
- >des troubles mnésiques concernant la mémoire à court terme, pouvant persister pendant plusieurs jours,
- > des perturbations sensorielles avec une exacerbation sensitive associée à des troubles de la vue,
- > des troubles thymiques et dissociatifs avec euphorie, anxiété, agressivité, dépersonnalisation, hallucinations et délire dans le cas de doses élevées,
- >des performances intellectuelles et motrices altérées, avec une diminution de la vigilance voire un endormissement profond.
- > une désinhibition importante.

Ces effets sont cependant variables selon la dose, la tolérance du sujet et l'association éventuelle à l'alcool ou à des médicaments psychoactifs. Diminution de la vigilance, désinhibition, troubles visuels, amnésie antérograde, sont autant d'effets pouvant «intéresser» les auteurs de tels crimes. ²⁸

B) La cocaïne

1. Généralités sur la cocaïne

La cocaïne est un alcaloïde extrait des feuilles d'Erythroxylon coca, arbrisseau poussant à l'état sauvage sur les hauts plateaux andins. Elle a été isolée en 1859 par Albert Niemann ; elle a rapidement connu une popularité sans égal sous forme de comprimés, onguents, sirops, cigarettes, boissons toniques, comme stimulant,

aphrodisiaque, anesthésique local en chirurgie ophtalmique, traitement des céphalées, des troubles digestifs, de l'asthme, indiquée en cas de maladie chronique cachectisante, et comme traitement de l'alcoolisme et de la morphinomanie. Cependant, son image de panacée est rapidement controversée, et elle perd son statut de médicament au profit de celui de drogue. Ses propriétés anesthésiques locales (mises à profit pour la première fois par Sigmund Freud, en chirurgie oculaire) ne sont plus utilisées aujourd'hui .^{47, 64,65}

2. Pharmacologie

La cocaïne est un très puissant psychostimulant, elle agit sur des systèmes qui sont normalement activés par des signaux sensoriels (signaux naturels).⁶⁶

C'est la potentialisation de la transmission dopaminergique dans le système mésocorticolimbique qui serait en partie responsable de la très forte dépendance psychique observée avec la cocaïne. L'effet anesthésiant est obtenu par blocage des canaux sodium, et la vasoconstriction locale par augmentation de la libération d'adrénaline et blocage de sa recapture .⁶⁴

La cocaïne est métabolisée par des cholinestérases plasmatiques et hépatiques en deux métabolites hydrosolubles, la benzoylecgonine et l'ecgonine methylester qui sont éliminés dans les urines sous forme inactive. La demivie plasmatique de la cocaïne est de 45 à 90 minutes et ses métabolites sont encore détectables dans le sang ou les urines pendant 24 à 36 heures .⁶⁴

La cocaïne est surtout utilisée comme stimulant physique et psychique et comme euphorisant, soit par voie nasale, soit par voie orale, soit par voie pulmonaire, soit par IV .⁴⁷

3. Toxicité

a. Intoxication aigue

Lors d'une intoxication aigue par la cocaïne, les manifestations cliniques les plus souvent rencontrées sont : excitation psychomotrice intense, agitation,

hallucinations, tremblements, mydriase, hyperpnée, hyperthermie, sudation profuse, tachycardie (pouvant aller jusqu'aux troubles du rythme ventriculaire) et hypertension artérielle (parfois maligne).⁶⁴

b. Symptômes dans la soumission chimique

Désinhibition, sédation, amnésie et les troubles de la perception .²⁵

C) Les opiacés

1. Composition chimique et mode d'action

Les opiacés regroupent l'ensemble des dérivés de l'opium extraits du pavot, soit environ une quarantaine d'alcaloïdes répartis en deux groupes principaux dans l'opium brut:

- les phénanthrènes : morphine (10 à 20 O/o), codéine (0,5 O/o), thébaine (0,2 O/o) ;
- les iso-quinoléines : papavérine (0,4 & 1 o/o), noscapine (0,2 à 0,5 O/o), narcéine (< 0,2 O/o), landanodine (< 0,2 o/o).

Il existe également des opiacés d'hémisynthèse : héroïne, codéthyline, pholcodine, ayant pour base le noyau morphinique.^{31, 67}

De nombreuses recherches étant faites dans le domaine de la douleur et de l'anesthésie, d'autres dérivés de synthèse dénommés opioïdes ayant une action agoniste ou agoniste-antagoniste morphinique ont vu le jour (tableau XI) ; ils sont aussi utilisés comme produits de substitution (buprénorphine et méthadone).^{31,67}

L'activité agoniste se définit comme une compétition entre la molécule active et le ligand endogène sur les sites récepteurs.

Les antagonistes purs sont caractérisés par :

- leur compétition totale à l'égard des agonistes (et partielle a l'égard des agonistes-antagonistes) ;
- l'absence d'activité agoniste cliniquement décelable.

Les agonistes-antagonistes se caractérisent par leur action agoniste sur certains récepteurs et antagoniste sur d'autres ; leur action est aussi fonction de la dose administrée.³¹

Tableau XII/Les opiacés et les opioïdes.³¹

Opiacés naturels	opium morphine codéine	agonistes
Opiacés semi-synthétiques	héroïne codéthyline pholcodine	agonistes
Opiïdes semi-synthétiques	buprénorphine naloxone	agoniste-antagoniste antagoniste
Opiïdes synthétiques	méthadone dextropropoxyphène dextromoramide péthidine phénopéridine fentanyl alfentanil sufentanil pentazocine	agoniste agoniste (antagoniste faible) agoniste agoniste agoniste agoniste agoniste agoniste-antagoniste

A partir de 1973, l'existence de récepteurs spécifiques a été mise en évidence, ainsi que, en 1975, la production d'opiacés endogènes par le cerveau (enképhalines et endorphines). Quatre types de récepteurs morphiniques : mu, kappa, sigma et delta, ont ainsi pu être caractérisés suivant leurs affinités relatives aux agonistes ou antagonistes opiacés analgésiques et/ou antitussifs (tableau XIII).⁶⁷

Tableau XIII/Les récepteurs morphiniques. ⁶⁷

Récepteur	Référence	Effets	Ligands endogènes
mu(μ)	morphine, agoniste	Analgésie supraspinale dépression respiratoire myosis euphorie hypothermie dépendance physique bradycardie	enképhalines β -endorphines
kappa(κ)	kétocyclazocine, agoniste-antagoniste	analgésie spinale sédation myosis dysphorie dépression respiratoire faible	dynorphines
sigma(σ)	N-allylnormétazocine, agoniste	dysphorie hallucinations stimulation respiratoire stimulation vasomotrice	
delta(δ)	mal connus	analgésie dépression respiratoire ?	enképhalines

2. Effets

Les différents effets sont résumés dans le *tableau XIV*. ⁶⁷

Tableau XIV /Effets des principaux opiacés et produits de substitution ⁶⁷

Dénomination	Principaux effets	Effets du surdosage	Syndrome de sevrage
Opium	Analgésie, dépression, euphorie, demi-sommeil sensation de bien-être	Ralentissement respiratoire, coma, peut entraîner la mort	Convulsions, panique vomissement, nausées, sueurs froides, frissons
Morphine	Analgésie, dépression, euphorie, demi-sommeil, sensation de bien-être	Ralentissement respiratoire, coma, peut entraîner la mort	Convulsions, panique vomissements, nausées, sueurs froides, frissons
Héroïne	Analgésie, dépression,	Ralentissement	Convulsions, panique

	grande euphorie, très forte toxicité	respiratoire, coma, Peut entraîner la mort	vomissements, nausées, sueurs froides, frissons
Codéine	Analgésie, dépression, effets variables selon la dose	Variable peut entraîner la mort	Variable, sévère
Méthadone	Analgésie, dépression, effet plus lent que la morphine	Ralentissement respiratoire, convulsions, coma, peut entraîner la mort	Convulsions, vomissements, nausées
Buprénorphine	Analgésie, dépression	Ralentissement respiratoire, coma, Peut entraîner la mort	Syndrome de sevrage beaucoup moins important qu'avec la morphine

3. Propriétés pharmacocinétiques des opiacés et opioïdes

a. Cinétique et métabolisme de la morphine et dérivés naturels

Les opiacés sont bien absorbés par voie orale, mais l'effet de premier passage hépatique limite la biodisponibilité des produits ingérés. Injectée par voie veineuse, 68 % de l'héroïne parvient au cerveau, contre seulement 5 % pour la morphine qui est moins liposoluble. ³⁵

La demi-vie plasmatique de la morphine est de 2 à 4 heures. Elle subit un métabolisme hépatique puis une glucuroconjugaison qui produit un dérivé actif. ³⁵

b. Principales données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la méthadone et de la buprénorphine

Tableau XV/ Principales données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la méthadone et de la buprénorphine. Caractéristiques communes : morphinomimétiques de synthèse administrables par voie orale, de longue demi-vie et faiblement euphorisants (pas de flash). ^{35,68}

	Propriétés pharmacologiques	pharmacocinétique
La méthadone	*dérivé synthétique de l'opium. *agoniste des récepteurs μ . * propriétés analgésiques similaires	* bien absorbée après administration par voie orale avec une biodisponibilité de l'ordre de 75 %

	<p>à celle de la morphine.</p> <ul style="list-style-type: none"> * propriétés euphorisantes relativement faibles par rapport à celles de l'héroïne, mais avec une forte dépendance * pouvoir dépresseur des voies respiratoires supérieur à celui de la morphine. * C'est une molécule chirale, avec deux énantiomères, la forme (R) et la forme (S) 	<ul style="list-style-type: none"> *pic plasmatique entre 2 et 4heures * Sa pharmacocinétique présente une forte variabilité interindividuelle, * métabolisme par le cytochrome 3A4 * C'est essentiellement la forme (S) qui subit le métabolisme, la forme (R) étant principalement éliminée sous forme inchangée *élimination est urinaire *la demi-vie d'élimination longue
La buprénorphine	<ul style="list-style-type: none"> *dérivé d'hémisynthèse de la thébaïne, alcaloïde naturel de l'opium * agoniste partiel des récepteurs μ, ce qui limite les effets dépresseurs notamment cardiorespiratoires. * très forte affinité pour ces récepteurs * propriétés euphorisantes faibles * action analgésique 30 à 40 fois plus puissante que la morphine. 	<ul style="list-style-type: none"> * bonne biodisponibilité après administration sublinguale *pic plasmatique à 3heures *longue durée d'action *le métabolisme est hépatique par les cytochromes 3A4, entraînant une N-déalkylation à l'origine de la norbuprénorphine. * L'élimination s'effectue essentiellement par les fécès (80 %) et les urines (20 %) majoritairement sous forme conjuguée * Il existe en principe un « effet plafond » avec la buprénorphine du fait de son effet agoniste partiel *la demi-vie est de 3heures

4. Toxicité

a. Intoxication aigue

*Morphine et dérivés naturels

La dépression respiratoire est le risque majeur de l'intoxication opiacée. Elle se manifeste par une bradypnée (fréquence respiratoire inférieure à 12/min) qui peut aller jusqu'à une apnée centrale. La cyanose traduit l'intensité de l'hypoxémie. Le myosis est fréquent, punctiforme, mais peut manquer en cas d'intoxication par la péthidine, de prise associée d'anticholinergique ou d'anoxie cérébrale prolongée. Le trouble de la conscience est constant mais d'intensité variable, allant de la somnolence au coma profond. Le coma résulte soit d'une anoxie intense, soit de la prise associée de

psychotropes. Les pneumopathies d'inhalation sont très fréquentes au cours des *overdoses*. L'oedème aigu du poumon y est également fréquent. L'intoxication par les opiacés est même la cause la plus fréquente d'oedème aigu du poumon chez le sujet de moins de 40 ans. Son mécanisme est encore mal élucidé. Le liquide d'expectoration est riche en protides. Si elle est faite, l'étude hémodynamique révèle une hypertension artérielle pulmonaire de type précapillaire. Le profil biologique et hémodynamique de ces oedèmes pulmonaires est donc de type lésionnel. L'existence d'une complication respiratoire (oedème aigu du poumon, pneumopathie d'inhalation) doit être suspectée chaque fois qu'il existe une polypnée ou qu'une cyanose persiste alors que la fréquence respiratoire se normalise et que l'examen retrouve des râles crépitants ou une expectoration mousseuse rosée.³⁵

***Méthadone**

Le tableau clinique est celui d'une intoxication par les opiacés. Il peut cependant exister un intervalle libre de plusieurs heures entre l'ingestion et l'apparition des premiers symptômes. La dépression respiratoire peut survenir pour des doses orales de 60 à 100 mg. Un oedème pulmonaire, pouvant évoluer jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë, est une complication potentielle. Par ailleurs, il existe un risque d'accumulation lors de l'administration de la substance à intervalles rapprochés (longue demi-vie d'élimination) .³⁵

*** Dextropropoxyphène**

Les symptômes sont ceux d'une intoxication aiguë par les dérivés opiacés. Ils s'en distinguent cependant par plusieurs éléments :

- la dépression neurologique peut être compliquée d'un coma convulsif qui est attribué aux modifications membranaires liées à ses propriétés anesthésiques locales ;
- il peut exister un choc cardiogénique, avec troubles de l'excitabilité cardiaque (bigéminisme, fibrillation ventriculaire) ou de la conduction (bloc de branche, bloc auriculoventriculaire) ; l'allongement de l'espace QT et l'élargissement du complexe QRS suggèrent un effet stabilisant de membrane ;

– des manifestations hypoglycémiques graves ont été rapportées .³⁵

***Buprénorphine**

Les manifestations du surdosage en buprénorphine sont comparables à celles observées avec les autres dérivés morphinomimétiques. Une trentaine de cas de décès d'origine asphyxique ont été rapportés dans des séries autopsiques. Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer le mécanisme de toxicité de la buprénorphine : un surdosage, un mésusage et une synergie possible de l'association aux benzodiazépines, et notamment au flunitrazépam .³⁵

b. Symptômes dans la soumission chimique

Sédation par dépression du système nerveux central, euphorie (impression de bien-être), mais possible dysphorie (impression générale de malaise), angoisse et hallucinations , myosis , desinhibition, l'amnésie troubles de la perception .^{13,45,37}

D) Les amphétamines

1. Introduction

Les amphétamines sont des produits stimulants du système nerveux central, utilisées en thérapeutique pour leurs propriété anorexigènes, vasoconstrictrices et dans le traitement de l'hyperkinésie... ou de manière illicite par des toxicomanes, des sportifs, des étudiants .Cet usage illicite connait de nos jours un développement important. Le nombre d'interpellations et la quantité de drogue saisie augmentent tous les ans et de nouvelles molécules apparaissent sur le marché. ⁶⁹

Les possibilités de transformations chimiques de l'amphétamine, ou alphaméthylphénéthylamine, sont très nombreuses .⁶⁹

Les dérivés les plus courants sont envisagés et les différentes appellations regroupées dans le Tableau XVI. ⁷⁰

Tableau XVI/ Principales appellations des amphétamines

Nom courant	Nom chimique	Appellations
Amphétamine	α -méthylphénéthylamine	Amphétamine, benzédrine, dexédrine, speed...
Méthamphétamine	N- α -diméthylphénéthylamine ; N-méthylamphétamine	désoxyéphédrine, ice, speed, crank, crystal, meth.
MDMA	N, α --diméthyl-1,3-benzodioxole-5-éthanamine ; 3,4-méthylènedioxyamphétamine	Ecstasy, Adam, XTC, « E »
MDEA	(\pm) -N-éthyl- α -méthyl-1,3-benzodioxole-5-éthanamine, N-éthyl-3,4-méthylènedioxyamphétamine 3,4-méthylènedioxyéthamphétamine	MDE ; Eve
MDA	α -méthyl-1,3-benzodioxole-5-éthanamine ; 4-méthylènedioxy- α -méthyl- β -phenyléthylamine	Tenamphétamine love drug, love pill
MBDB	N-méthyl-1- (3,4 - méthylènedioxyphényl) -2-butanamine ; N-méthyl-1- (1,3 - benzodioxazol-5-yl) -2-butanamine	Eden, méthyl J, MDP ² B.
2C-B	4-bromo-2,5-diméthoxyphénéthylamine	BDMPEA ; α -desméthyl DOB ; nexus ; MFT ; bromo ; DOBP
DOB	4-bromo-2,5-diméthoxyamphétamine	Brolamphétamine ; bromo DMA ; bromo-DOM



Figure 3. Comprimés d'ecstasy d'après Regards sur l'ecstasy et autres produits de synthèse en France. ⁷¹

2. Propriétés des différentes amphétamines

Tableau XVII/ les propriétés des amphétamines. ^{69,70}

amphétamine	propriétés
Amphétamine	*Substance inscrite au tableau des produits stupéfiants. Elle a été synthétisée en 1887, ses effets pharmacologiques étudiés à partir des années 1920 et sa première utilisation thérapeutique date des années 1930 où elle a été utilisée comme décongestionnant nasal, puis dans le traitement de la narcolepsie. Dès 1937, sa consommation abusive a entraîné sa délivrance uniquement sur prescription médicale.
Méthamphétamine	*Substance inscrite au tableau des produits stupéfiants. La d-méthamphétamine a été synthétisée en 1919 et utilisée dans le traitement de l'obésité à la dose de 2,5 à 15 mg. *La l-méthamphétamine a une action stimulante centrale cinq fois plus faible et une action périphérique plus importante que la d-méthamphétamine. *Sur le marché illicite, la méthamphétamine est beaucoup plus fréquente au Japon, aux Etats-Unis et dans le Sud-Est Asiatique qu'en Europe. En France, elle ne représenterait qu'environ 2 % des saisies effectuées.
Méthylènedioxyéthamphétamine : MDMA	*Elle est inscrite au tableau des produits stupéfiants. Elle a été synthétisée en 1912 mais n'a pas été commercialisée. Vers 1977, elle devient populaire aux Etats-Unis comme « drogue à usage récréatif ». Elle apparaît en France en 1985 et est surtout utilisée, actuellement, au cours des soirées « raves » (danse de musique techno) à la dose de 50 à 150 mg. En 1997, elle était présente dans environ 45 % des comprimés vendus comme étant de l'ecstasy.
Méthylènedioxyéthamphétamine : MDEA	*Substance inscrite au tableau des produits stupéfiants. Elle a été décrite en 1980. Aux Etats-Unis, elle est devenue populaire comme drogue récréative dès que la MDMA a été considérée comme stupéfiant. En France, en 1997, cette substance est présente dans environ 20 % des comprimés vendus sous l'appellation ecstasy et à la dose de 50 à 150 mg de principe actif. Elle est parfois mélangée avec de la MDMA.
Méthylènedioxyamphétamine : MDA	*Elle est inscrite au tableau des produits stupéfiants. La MDA, synthétisée en 1910, est devenue populaire vers la fin des années 1960 comme « drogue de l'amour ». Cependant, on la trouve peu fréquemment dans les comprimés vendus illicitement (environ dans 2 % des comprimés d'ecstasy vendus en France en 1997. C'est surtout en tant que métabolite de la MDMA et de la MDEA qu'on la retrouve dans les liquides biologiques.
Méthylbenzodioxazolylbutanamine : MBDB	*En France, elle est inscrite au tableau des produits stupéfiants. Il s'agit de l'homologue supérieur de la MDMA. On la trouve depuis 1996 sur le marché illicite sous forme de comprimé avec un logo représentant soit un dollar, soit « Fido dido ». *D'après Shulgin, à la dose de 210 mg, la MBDB procure une relaxation plus importante que celle entraînée par la MDMA. Elle est moins stimulante et si l'empathie est présente, la relaxation prédomine. *En 1997, elle était présente dans environ 4 % des comprimés vendus comme étant de l'ecstasy
4-bromo-2,5-diméthoxyphénéthylamine : 2C-B	*En France, elle est classée au tableau des produits stupéfiants depuis 1998. Les premières saisies de 2C-B datent de 1979 aux Etats-Unis où il a été trouvé sous forme de gélules. *En 1996, il a été mis en évidence aux Pays-Bas et en Suisse où il se présentait, soit sous forme de comprimé rond à 50 mg, soit en association avec du MBDB. Les premières saisies en Belgique et en France datent de 1997 où il se présentait sous forme de petit comprimé de 5 mm de diamètre.
Amphétamine hallucinogène 4-bromo-2,5-diméthoxyamphétamine : DOB	*Elle est inscrite au tableau des produits stupéfiants. La DOB, à des doses de 0,8 à 2 mg, est 200 fois plus puissante que la mescaline. Elle est tellement active qu'elle est parfois vendue imprégnée sur du papier buvard comme le LSD. Le papier n'étant pas toujours imprégné de manière homogène, de nombreuses mauvaises expériences ont été rapportées.

3. Pharmacologie des amphétamines

Tableau XVIII/ Pharmacocinétique et effets des amphétamines. ⁷⁰

	Pharmacocinétique	Effets
Amphétamine	<p>*Rapidement absorbée après administration orale ou rectale.</p> <p>*Après administration orale, le pic plasmatique se situe environ à 2,5 heures.</p> <p>*La demi-vie d'élimination plasmatique est généralement comprise entre 8 et 13 heures</p> <p>*Elle commence à apparaître dans l'urine 20 minutes après administration.</p> <p>*L'élimination dépend du pH urinaire. Dans des conditions normales, 20 à 30 % sont excrétés inchangés en 24 heures.</p> <p>*Elle passe dans le lait maternel</p>	<p>*L'utilisation entraîne à court terme une euphorie, une augmentation des capacités mentales et physiques et, à long terme, anxiété, agitation, insomnies, perte de poids, hallucinations, paranoïa...</p>
MDMA	<p>*Après administration orale, la MDMA est absorbée en 20 à 60 minutes par la muqueuse intestinale.</p> <p>*Le pic plasmatique est atteint en 2 heures et le pic de la MDA, un métabolite, 4 heures après. La MDMA est encore détectée dans le sang 8 heures après absorption.</p> <p>*La MDMA est détectable dans les urines jusqu'à 72 heures après absorption. On retrouve la MDMA et son métabolite, la MDA, dans les cheveux, les poils, la sueur, la salive des consommateurs ainsi que dans le méconium.</p>	<p>*La MDMA génère des effets ressentis comme positifs par les consommateurs : facilité du contact, empathie, modification des émotions et des sentiments, élévation de l'humeur ; mais également des effets désagréables : hypertonie musculaire, hypersudation, ataxie, tremblements, bruxisme, paresthésie et tachycardie.</p>
MDEA	<p>*La MDEA aurait le même schéma métabolique que la MDMA. L'hydrolyse de l'urine permet de mettre en évidence des métabolites conjugués : la 4-hydroxy-3-méthoxyéthylamphétamine (HME) qui est le principal métabolite, la 3,4-dihydroxyéthylamphétamine (DHE) et la MDA. Ces trois métabolites sont présents dans les urines pendant respectivement 7, 2,5 et 1,5 jours.</p>	<p>*Les propriétés psychoactives sont similaires à celles décrites pour la MDMA, bien que les effets soient généralement plus faibles pour une dose équivalente.</p> <p>*Elle ne produit pas d'hallucinations, mais plutôt une altération des émotions avec de l'empathie.</p> <p>*Les effets indésirables sont à nouveau : tachycardie, bouche sèche, trismus, bruxisme...</p>
2C-B		<p>*La prise de 10 à 20 mg de 2C-B produirait des symptômes voisins de ceux décrits pour la MDMA avec des effets durant 6 à 8 heures. Une dose supérieure donne des effets proches de ceux ressentis après absorption de LSD.</p> <p>*L'inhalation provoquerait des effets plus longs et plus rapides que l'ingestion.</p>
DOB		<p>* Les effets sont similaires à ceux du LSD, bien que légèrement plus faibles et plus longs. Ils s'intensifient jusqu'à la 4^e heure, restent stables pendant 6 heures et diminuent pour disparaître en 24 à 36 heures.</p>

4. Toxicité

a. Intoxication aiguë aux amphétamines

Tableau XIX/ Les symptômes de l'intoxication aux amphétamines. ⁷⁰

Symptômes d'intoxication	
Amphétamine	* Une surdose en amphétamine se manifeste par une agitation, une hyperthermie, des convulsions, une perte de conscience et des troubles cardiaques. * La dose létale pour l'amphétamine est généralement comprise entre 20 et 25 mg/kg. La plus petite dose létale rapportée est de 1,5 mg/kg.
MDMA	* Parmi les manifestations de toxicité liées à la MDMA, on note une hyperthermie, des convulsions, une tachycardie, des troubles du rythme cardiaque et des troubles neuropsychiatriques. *A° l'autopsie, en cas de décès par overdose par MDMA, on note une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une rhabdomyolyse, une insuffisance rénale aiguë (IRA), une hépatomégalie, un ictère et un œdème aigu du poumon (OAP).
MDEA	*La toxicité est équivalente à celle de la MDMA et peut induire une arythmie fatale chez des sujets souffrant de maladies cardiaques sous-jacentes.
MDA	*De hautes doses de MDA (500 mg) provoquent une agitation, des tremblements, une tachycardie, des convulsions et un coma. La MDA a été impliquée dans de nombreuses morts subites, dues sans doute à une arythmie cardiaque (l'isomère d- est extrêmement arythmogène chez le rat).
DOB	*Des doses supérieures à 3 mg peuvent entraîner des troubles cardiovasculaires, des convulsions, des crises de panique, des réactions violentes et agressives.

b. Symptômes dans la soumission chimique

Effets hallucinogènes relativement modérés associés à un effet stimulant. (MDMA, MDA, MDEA), désinhibition, excitation psychomotrice, hyperthermie, l'amnésie et troubles de la perception. ^{13, 36,37}

E) LSD

1. Généralités sur lysergique acide diéthylamide (LSD 25)

Obtenu par synthèse en 1943 par le chimiste suisse Albert Hofmann, et expérimenté sur lui-même dans des circonstances dont la relation demeure mémorable ; c'est une substance présente dans les graines d'une plante grimpante nord-américaine (morning glory), que les indiens Aztèques utilisaient à des fins hallucinogènes (sous le nom d'olioluqui). ⁴⁷

Le LSD, dérivé synthétique de l'acide lysergique extrait de l'ergot de seigle, est l'un des psychotropes les plus puissants connus, puisque 25 µg (25 millionnièmes de gramme!) se révèlent déjà agir sur l'homme –les doses utilisées varient entre 100 et 300 µg, parfois plus chez les sujets peu réceptifs (jusqu'à 2000 µg). Ce puissant hallucinogène est un liquide incolore et inodore obtenu par synthèse avec de l'acide lysergique, de l'ammoniaque, de l'alcool éthylique et du gaz carbonique . Le LSD est non utilisé en thérapeutique .^{63,72,73}

Les quantités infimes nécessaires pour obtenir un effet hallucinogène expliquent qu'il soit vendu le plus souvent sous forme de buvards de moins d'un centimètre de côté (communément dénommés «Acides») imprégnés à des doses faibles, de l'ordre de 5 à 130 µg avec une moyenne d'environ 50 µg.⁷²

2. Pharmacologie du LSD

Le LSD est surtout administré par ingestion .seule une faible fraction de la dose administrée parvient au cerveau, ce qui souligne l'extrême activité de la molécule .Il se fixe dans les tissus et disparaît du sang en quelques minutes .Le LSD est oxydé dans le foie 2-oxy-LSD inactif, éliminé par voie biliaire.⁷³

3).Toxicité

a. Intoxication aigue

Le LSD est une substance extrêmement toxique (la dose, pour un «voyage », chez l'homme adulte, est de l'ordre de 50 µg), provoquant des états schizophréniques qui peuvent être définitifs. Ses effets psychiques, très marqués, se traduisent par une altération des perceptions (formes, couleurs, sons), une déformation de la perception du temps, une dépersonnalisation, une augmentation de la suggestibilité, l'émergence de souvenirs oubliés. Physiologiquement, on note une mydriase, une tachycardie, des tremblements, ainsi qu'une désynchronisation de l'électroencéphalogramme.^{47,63}

Le milieu et l'état du sujet (expérience antérieure, attentes) sont déterminants dans l'apparition des réactions indésirables consécutives à l'usage de cet hallucinogène.⁶³

Le LSD n'est pratiquement jamais pris de façon quotidienne régulière contrairement à d'autres drogues. Il induit une tolérance mais pas de dépendance physique (pas de syndrome de sevrage) .^{63,72}

b. Symptômes dans la soumission chimique

Hallucinations, désinhibition

Les effets hallucinogènes du LSD peuvent conduire à un état confusionnel, avec modification de la perception et de la pensée, et faciliter alors l'emprise d'un agresseur sur sa victime, Délire.^{13,74,45}

F) Implication des stupéfiants dans la soumission chimique

Tableau XX/ Prévalence des stupéfiants dans quelques études sur la soumission chimique

Etude ou étude	stupéfiants	Prévalence des stupéfiants
Étude prospective de 52 cas au sein des urgences médico-judiciaires de l'Hôtel-Dieu à Paris., entre le 1er Janvier 2005 et le 31 Décembre 2006 ³⁶	Opiacés	
	Amphétamines	3 fois
	LSD	
	Cannabis	9 fois
	Cocaïne	5 fois
Etude impliquant des services cliniques et d'information toxicologique Parisiens de 137 observations , entre 1993 et 2001 ⁵	Opiacés	10 dossiers parmi 120 dossiers
	Amphétamines	4 dossiers parmi 120 dossiers
	LSD	1 dossier parmi 120 dossiers
	Cannabis	29 dossiers parmi 120 dossiers
	Cocaïne	7 dossiers parmi 120 dossiers
Enquête réalisée par Afssaps CEIP de Paris, entre	Opiacés	
	Amphétamines	11 dossiers parmi 163 dossiers (MDMA et dérivés : 7fois ;

octobre 2003 et mars 2005 ; 258 observations ont été colligées et analysées ⁷		Amphétamine(s) : 3fois ; Méthamphétamine : 1fois)
	LSD	1 dossier parmi 163 dossiers
	Cannabis	
	Cocaïne	3dossiers parmi 163 dossiers
Etude rétrospective sur la prévalence des substances utilisées en soumission chimique pour viol, portant sur 26 mois concernait 1179 échantillons analysés dans 49 états desEtats-Unis, Puerto Rico et le district de Columbia, Publiée en 1999 par ElSohly et Salamone ¹	Opiacés	3,5 % (Sur 711 cas positifs)
	Amphétamines	7,1 % (Sur 711 cas positifs)
	LSD	
	Cannabis	30,6 % (Sur 711 cas positifs)
	Cocaïne	13,6 % (Sur 711 cas positifs)

II. 3. Les produits particuliers

II.3.1. Alcool éthylique

Liquide incolore d'odeur agréable, miscible à l'eau en toutes proportions et à de nombreux solvants organiques, l'éthanol ou alcool éthylique, est obtenu industriellement par synthèse à partir de l'éthylène et, de tout temps, par fermentation directe des sucres (hexoses). Chimiquement, l'éthanol peut être considéré comme le prototype des alcools primaires. L'intoxication alcoolique aiguë est, encore de nos jours, une des situations cliniques les plus complexes rencontrées en pratique

d'urgence, même si cet état est le plus souvent rapidement réversible sans traitement particulier.⁷⁵

A) Pharmacocinétique

1. Résorption

L'éthanol, molécule à caractère lipophile, est résorbé à 80 % au niveau de l'intestin grêle, le reste par l'estomac. Dans les meilleures conditions, la résorption d'une dose d'éthanol est complète en 2 à 6 heures et, comme celle-ci est faible au niveau de l'estomac, tout facteur capable d'augmenter le temps de vidange gastrique va provoquer un ralentissement de ce processus. C'est le cas de l'éthanol lui-même qui provoque, à forte concentration, des spasmes du pylore. Inversement, la diminution du temps de vidange va faciliter la résorption. Il en est de même lorsque l'éthanol est ingéré sans aliment ou bien dilué aux environs de 20 %. Au niveau de l'intestin grêle, la variation de la motilité influe sur la résorption, comme c'est le cas des médicaments à propriété anticholinergique qui la ralentissent. Enfin, il faut tenir compte de la composition de la boisson alcoolisée.⁷⁵

2. Distribution

A la fois hydrosoluble et liposoluble, la distribution de l'éthanol est rapide dans tous les compartiments de l'organisme et correspond, en fait, à celle de l'eau totale. L'éthanol franchit les barrières hémato-méningée et placentaire. Son volume de distribution moyen est de 0,7 l/kg chez l'adulte, un peu moins chez la femme, et est légèrement supérieur chez l'enfant.⁷⁵

3. Elimination

L'éthanol subit un métabolisme important au niveau hépatique. Un faible pourcentage (2 à 10 %) est éliminé sous forme inchangée, essentiellement dans l'urine et par les poumons. Le métabolisme hépatique de l'éthanol est caractérisé par une cinétique d'élimination d'ordre zéro, c'est-à-dire indépendante de la concentration. Cependant, ceci n'est plus vérifié lorsque la concentration est inférieure à 0,3 g/l,

l'élimination se réalisant alors suivant une cinétique d'ordre 1 avec une vitesse d'élimination dépendante de la concentration. L'adulte métabolise en moyenne 7 à 10 g d'éthanol par heure, ce qui correspond à une diminution des concentrations circulantes de 0,15 à 0,20 g par litre et par heure. Cette vitesse de métabolisation peut être doublée chez le consommateur chronique.⁷⁵

4. Voies métaboliques

Il existe principalement trois voies métaboliques pour l'éthanol.

Voie de l'alcool déshydrogénase (ADH)

Oxydation microsomiale de l'éthanol (MEOS)

Voie de la catalase .⁷⁵

B) Toxicité

1. Intoxication aiguë par l'éthanol

L'intoxication éthylique aiguë est classiquement composée de trois phases.

Phase d'excitation psychomotrice

Chez le sujet non éthylique chronique, cette phase est observable à des concentrations de l'ordre de 0,5 à 2 g/l. Cette phase est caractérisée par l'apparition d'une euphorie moyenne, le sujet devenant plus sociable, plus loquace, plus confiant en lui-même, avec diminution de l'inhibition. On note parallèlement une diminution de l'attention, du jugement et du contrôle. Cette phase d'euphorie s'accompagne d'une phase d'excitation avec instabilité émotionnelle, perte du jugement critique, troubles de la mémoire et de la compréhension. Le sujet présente alors une incoordination motrice, une diminution de réponse aux stimuli sensoriels, avec augmentation des temps de réponse.⁷⁵

Phase d'incoordination motrice

Chez le sujet non éthylique chronique, cette phase apparaît à des concentrations de 1,5 à 4 g/l. Le patient est désorienté et présente un début de confusion mentale. Il y a exacerbation des états émotionnels, des troubles sensoriels (diplopie, mydriase...) et

de la perception des couleurs, des formes, des dimensions et des mouvements. Le seuil de perception de la douleur est augmenté. L'incoordination motrice est franche, la démarche est ébrieuse, voire impossible, et il en est de même pour la station debout. La diminution de réponse aux stimuli sensoriels est marquée. Le sujet présente des troubles de la conscience, de la somnolence à la stupeur. Il peut vomir et devenir incontinent.⁷⁵

Phase comateuse

Cette phase intervient pour des concentrations en éthanol qui sont le plus souvent supérieures à 3 g/l.

Le sujet est inconscient, comme anesthésié, et présente une diminution ou abolition des réflexes, une hypotension, une dépression respiratoire, une hypothermie et un relâchement des sphincters. Le décès est possible en cas de survenue de complications respiratoires, dont le risque est accru pour des concentrations égales ou supérieures à 5 g/l.

Le parallélisme entre l'état clinique et l'alcoolémie est surtout observable chez le sujet non éthylique chronique. Celui-ci n'existe plus en cas de chronicité des prises où des alcoolémies élevées (3 à 4 g/l) ne s'accompagnent pas de troubles apparents de la vigilance.⁷⁵

2. Symptômes dans la soumission chimique

Amnésie antérograde, sédation – hypnose, hallucinations, désinhibition, la perte du jugement critique, les troubles de la perception et éventuellement les troubles de la vigilance allant jusqu'au coma.^{13, 25}

C) Implication dans la soumission chimique

L'éthanol (alcool éthylique) est la substance la plus fréquemment utilisée lors de soumission chimique.⁷⁶

Sa prise associée à d'autres substances, a été suspectée dans plusieurs études et enquêtes.

Tableau XXI/ Prévalence de l'alcool dans quelques études sur la soumission chimique

Etude ou enquête	Prévalence de l'alcool
Étude prospective de 52 cas au sein des urgences médico-judiciaires de l'Hôtel-Dieu à Paris.,entre le 1er Janvier 2005 et le 31 Décembre 2006 ³⁶	50 %des cas
Etude impliquant des services cliniques et d'information toxicologique Parisiens de 137 observations , entre 1993 et 2001 ⁵	retrouvé dans 47 dossiers parmi 120 dossiers
Etude de 128 cas, entre juin 2003et mai 2004 à Paris ³	32% des cas
Etude rétrospective sur la prévalence des substances utilisées en soumission chimique pour viol, portant sur 26 mois concernait 1179 échantillons analysés dans 49 états desEtats-Unis, Puerto Rico et le district de Columbia, Publiée en 1999 par ElSohly et Salamone ¹	63,4 % (Sur 711 cas positifs)
Etude rétrospective sur les cas recensés sur quatre ans aux urgences médicojudiciaires (UMJ) de l'Hôtel-Dieu (Paris), portant sur 128 cas ¹	20 % des cas
Etude effectuée en Angleterre sur 41 cas de soumission chimique en 2003 ⁷⁶	33 cas (80 %)

II .3.2. La scopolamine

La scopolamine est un alcaloïde présent chez les Solanacées, particulièrement abondant dans les Datura (*Datura inoxia*, *Datura stramonium*) et notamment dans les fleurs et les graines. Anger et coll. ont déterminé les concentrations en scopolamine du *D. inoxia* en Nouvelle Calédonie . Dans la fleur, la scopolamine était présente à une concentration de 0,34 µg/mg, le pistil à 0,38µ g/mg et les graines à 0,22 µg/mg. Ces plantes renferment d'autres alcaloïdes comme l'atropine, mais dans la plante sèche, la teneur en scopolamine atteint 33% des alcaloïdes totaux. ⁷⁷

1. Actions pharmacologiques et intoxication aigue

La scopolamine est un antagoniste des récepteurs muscariniques. Chez l'homme, cet alcaloïde exerce une action parasympatholytique responsable d'un syndrome atropinique ou anticholinergique dont les effets sont détaillés dans le tableau XXII.⁷⁷

Tableau XXII / Signes et symptômes du syndrome anticholinergique.

Niveau périphérique :	Niveau central :
Mydriase	Confusion
Sécheresse des muqueuses	Agitation
Vasodilatation	Hallucinations visuelles et auditives
Hyperthermie	Myoclonie
Rétention urinaire, constipation	Tremblements et convulsions
Tachycardie	Dépression respiratoire

L'activité parasympatholytique de la scopolamine est identique à celle de l'atropine, mais moins marquée surtout au niveau myocardique. Néanmoins, il semble que la scopolamine, grâce à son pont époxyde dans le noyau tropane, traverse mieux la barrière hémato-encéphalique et est ainsi plus psychoactive . Cliniquement, à faibles doses, la scopolamine est responsable de sédation et d'amnésie ce qui peut en faire une substance de la soumission chimique. De plus, la scopolamine est une molécule curarisante : elle induit des troubles locomoteurs en inhibant les centres de coordinations motrices ce qui la rend incapacitante .A plus fortes doses, le syndrome anticholinergique est majeur avec un tableau de délire atropinique marqué par des hallucinations auditives et visuelles.^{77,78}

2. Pharmacocinétique

La scopolamine est rapidement absorbée à partir du tube digestif, elle exerce de ce fait très vite ses effets pharmacologiques.son métabolisme est essentiellement hépatique et contribue pour 50 % à son élimination, la fraction non métabolisée étant

éliminée sous forme inchangée dans les urines. Les principales caractéristiques de la pharmacocinétique de la scopolamine sont regroupées dans le Tableau II. ⁷⁸

Tableau XXIII /Principales caractéristiques pharmacocinétiques de la scopolamine. ⁷⁸

Demi -vie (heure)	3-8
Volume de distribution (l /kg)	1,4
Concentrations thérapeutiques (ng/ml)	0,1-1,0

3. Symptômes dans la soumission chimique

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.

13

Partie toxico-analytique

I. Les prélèvements

Dans tous les cas, il s'agit d'une urgence judiciaire, que le sujet soit vivant ou décédé. Trois prélèvements doivent être réalisés de façon systématique : ^{79,80}

I-1 Le sang

Prélevé exclusivement sur EDTA (pour éviter la formation in vitro de GHB)
- 3 tubes de 10 ml (2 pour l'analyse, 1 pour la contre-expertise éventuelle). ⁸⁰

I-2 Les urines

Sur tube sec (type ECBU). ⁸⁰

- 2 flacons de 30 ml (1 pour l'analyse, 1 pour la contre-expertise éventuelle, conservés à l'abri de la lumière pour éviter la dégradation du LSD). ⁸⁰

I-3 Les cheveux

Orientés et coupés au ras du cuir chevelu en occipital, d'un diamètre équivalent à celui d'un crayon à papier. Il est impératif de prélever les cheveux 3 à 5 semaines après les faits (afin de suivre, par segmentation, les variations de concentrations des produits), avec un matériel de prélèvement adéquat, après orientation racine – extrémité par une cordelette (figure 4). ^{2,80}

- 4 mèches (une pour les stupéfiants, une pour les sédatifs, une pour le GHB et enfin une dernière pour la contre-expertise éventuelle) . ^{2,80}

Dans ces conditions, l'analyse segmentaire par segments de 2 cm, sur la base d'une vitesse de pousse de 1 cm/mois permet de distinguer la période des faits (1er segment) de la période avant les faits et d'un éventuel usage thérapeutique (les autres segments sont alors aussi positifs). En cas d'exposition unique, seul le segment correspondant à la période des faits sera positif. ²



Figure 4.Orientation des cheveux par utilisation d'une cordelette. ²

L'analyse du sang et des urines doit être effectuée sans délai. En cas contraire, il convient de congeler les prélèvements. ⁸¹

Conservation des prélèvements et durée

Le sang et les urines sont à conserver au froid ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Les cheveux sont à maintenir au sec, à température ambiante.

Lorsque la justice a été ou s'est saisie de l'affaire, les échantillons devront être conservés jusqu'à l'extinction de toute procédure judiciaire ou recours possible et ne pourront être détruits qu'avec l'accord de l'autorité requérante. ⁸⁰

Dans le cas contraire, il est conseillé de conserver tous les échantillons pendant 12 mois. ⁸⁰

II. Liste des substances à rechercher

La liste des molécules à rechercher en France, est résumée dans le tableau ci-dessous

Tableau XXIV / Liste des molécules de la soumission chimique en France, à rechercher en priorité.¹

I – Benzodiazépines et analogues	II – Sédatifs non benzodiazépines	III – Stupéfiants, hallucinogènes et anesthésiques
Clonazépam	Doxylamine	GHB
7-aminoclonazépam	Alimémazine	Cannabinoïdes (THC, 11-OH-THC, cannabinoïde, cannabidiol, THC-COOH)
Bromazépam	Hydroxyzine	Amphétaminiques (A, MA, MDA, MDMA, MDEA, MBDB)
Hydroxy-bromazépam	Cétirizine	Opiacés (monoacétylmorphine, morphine, codéine)
Diazépam	Niaprazine	Cocaïniques (cocaïne, benzoylecgonine, méthylecgonine, cocaéthylène)
Nordazépam	Amitriptyline	LSD
Prazépam	Méprobamate	
Clobazam	Cyamémazine	
Oxazépam	Diphénhydramine	
Estazolam	Halopéridol	
Alprazolam	Oxomémazine	
Hydroxy-alprazolam	Acéprométazine	
Loprazolam		
Lorazépam		
Lormétazépam		
Midazolam		
Hydroxy-midazolam		
Flunitrazépam		
7-Aminoflunitrazépam		
Nitrazépam		
Aminonitrazépam		
Triazolam		
Hydroxy-triazolam		
Zolpidem		
Zopiclone		

GHB: gamma hydroxy butyrate; MDA; méthylènedioxyamphétamine; MDMA; méthylènedioxyméthamphétamine; THC: delta-9-tétrahydrocannabinol; 11-OH-THC: 11-hydroxy-THC; THC-COOH: acide tétrahydrocannabinolique; A: amphétamine; MA: métamphétamine; MDEA: méthylènedioxyéthylamphétamine; MBDB: N-méthyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamine.

III. Les fenêtres de détection des différentes substances

La fenêtre de détection d'un xénobiotique est une caractéristique très importante, et souvent il est demandé au toxicologue pendant combien de temps un produit peut être détecté après qu'il ait été administré.²¹

Facteurs qui influencent la fenêtre de détection

Les durées de détection dépendent de nombreux facteurs : la dose, la voie d'administration, l'usage aigu ou chronique, le choix du liquide biologique, le seuil de

détection de la technique analytique utilisée, la nature de la molécule ou du métabolite recherché, le pH et la concentration de l'urine et les variations inter-individuelles de métabolisation.²¹

*Fenêtres de détections des Benzodiazépines

Les fenêtres de détection des benzodiazépines sont très variables, car leurs caractéristiques pharmacocinétiques sont très différentes.²¹

Tableau XXV/ Fenêtre de détection de différentes benzodiazépines ou molécules apparentées déterminée par plusieurs techniques.¹

Molécule	FPIA	CEDIA ^a (heures)	CLHP-BD (heures)	CPG-SM (heures)	CLHP-SM (heures)	CLHP-SM/SM (heures)
Lorazépam	ND	96	ND	84	84	≥ 144
Bromazépam	ND	48	12	72	84	≥ 144
OH-bromazépam	ND	ND	36	24	108	144
NH ₂ -flunitrazépam	ND	48	36	48	96	≥ 144
NH ₂ -clonazépam	ND	96	12	132	144	≥ 144
Zolpidem	ND	ND	24	12	60 ^a	144
Zopiclone	ND	ND	12	ND ^b	48	120

Résultats sur urine hydrolysée. ND : non détecté ; FPIA : Fluorescence Polarisation Immunoassay ; CEDIA : Cloned Enzyme Donor Immunoassay ; CLHP-BD : chromatographie liquide couplée à une barrette de diodes ; CPG-SM : chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse ; CLHP-SM : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse ; CLHP-SM/SM : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse tandem.

^a Zolpidem métabolite.
^b Dégradation thermique.

*Fenêtres de détections des Autres produits²¹

Tableau XXVI/Dose, temps de demi-vie et fenêtre de détection (sang et urines) de quelques produits

produit		dose (mg)	temps demi-vie(h)	fenêtre de détection		
				Sang	urines	salive
Amphétamine		10 à 30 mg	7 -34 h	46 h	1 à 3j	20 à 50 h
Méthylènedio xyméthamph étamine(MD MA, ecstasy) et dérivés	MDMA	50 à 150 mg	7 à 8 heures	24 h	1 à 3j	
	MDEA,				1.4 à 2.6 j	
	MBDB				36 h	17 h

Cannabis	(THC)	5 à 30 mg.	30 min	5h	10h	13-34h
	(THC-COOH)		20 à 57h	23.8 h	4.9j	
Cocaïne la benzoylécgonine		20 à 100 mg.		4 à 6h 5.1 h	1 à 3j	5 à 12 h 12 à 24h
Acide gamma-hydroxybutyrique (GHB)			20 min	5 h	- de 12 h	5 h
Alcool		12 grammes		3 h		

THC :Tétrahydrocannabinol

THC-COOH: 11-nor-9-carboxydelta9-tétrahydrocannabinol

IV. les techniques à mise en œuvre :

IV.1. Analyse du sang et des urines. ⁸⁰

- chromatographie en phase gazeuse et détection par ionisation de flamme (GC/FID), pour l'éthanol
- chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse avec introduction par espace de tête (HS/GC/MS), pour les substances volatiles comme l'hydrate de chloral
- chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS) et chromatographie liquide couplée à un détecteur à barrette de diodes (LC/DAD) pour les stupéfiants comme le cannabis, la kétamine, les dérivés de l'ecstasy, le GHB et les médicaments de type neuroleptiques ou anti-histaminiques
- chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC/MS) pour les hypnotiques comme le zolpidem, la zopiclone et certaines benzodiazépines ou le LSD
- chromatographie en phase liquide ou gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) pour les cas où les prélèvements ont été réalisés tardivement (délai > 36 heures pour le zolpidem, > 84-96 heures pour le flunitrazépam ou le lorazépam)

Les investigations analytiques recommandées pour le sang et/ou les urines sont les suivantes (par ordre de priorité) :

Ethanol

Cannabis

Benzodiazépines et hypnotiques

Amphétamines et dérivés

GHB

Screening large de médicaments

Autres stupéfiants

Atropine, scopolamine

Substances volatiles

IV.2. Analyse des cheveux .⁸⁰

- chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS) pour les stupéfiants
- chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) pour les hypnotiques et les benzodiazépines
- chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) pour le GHB et le cannabis en prise unique
- chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS) et chromatographie en phase liquide couplée à un détecteur à barrette de diodes (LC/DAD) pour la recherche large des médicaments

Le protocole analytique recommandé pour les cheveux est le suivant (avec ordre de priorité) :

.. Sectionner les cheveux en 3 segments (sauf pour le GHB)

- entre 0 (racine) et 2 cm, devrait contenir le xénobiotique si le prélèvement est fait 3 à 5 semaines après les faits
- entre 2 et 4 cm, zone tampon
- et entre 4 et 6 cm, ne devrait pas contenir de xénobiotique

Sont à rechercher sur

- la mèche 1 : benzodiazépines, hypnotiques (LC-MS/MS)
- la mèche 2 : stupéfiants + screening médicaments (GC/MS, LC/DAD)
- la mèche 3 : GHB par section de 3 mm (GC-MS/MS)

Au total, l'équipement de base pour documenter un fait de soumission chimique est le suivant :

- analyse du sang et des urines : GC/FID, LC/DAD, GC/MS, LC/MS
- analyse des cheveux : LC/DAD, GC/MS, LC-MS/MS, GC-MS/MS

V. Les analyses

L'analyse toxicologique doit être réalisée le plus rapidement possible. Les benzodiazépines sont des produits chimiquement instables, dont la dégradation peut être totale en quelques jours, en particulier pour le flunitrazépam. Il en est de même du LSD. De plus, la formation *in vitro* du GHB, maintenant bien connue mais mal maîtrisée, est une source d'erreur judiciaire.⁸²

Deux types de techniques analytiques, sont utilisés pour le dépistage et le dosage des substances de la soumission chimique :

- Les techniques immunochimiques
- Les techniques d'investigations plus lourdes

Le choix du détecteur va être un paramètre déterminant pour la limite de détection de l'analyse. Sa spécificité sera un critère à prendre en compte dans son choix, certaines analyses, faites dans un contexte médico-légal, devront être réalisées avec les détecteurs de référence que sont les spectromètres de masse.⁸³

VI. comparaison entre méthodes immunochimiques et méthodes chromatographiques pour l'utilisation en soumission chimique

Tableau XXVII /avantages et inconvénients des techniques immunochimiques et techniques chromatographiques^{1, 13, 31, 79, 83, 84, 85, 86}

	Avantages	Inconvénients
Techniques immunochimiques	<p>elles sont intéressantes car :</p> <ul style="list-style-type: none"> *ont une bonne sensibilité * ont la possibilité de traiter un échantillon sans phase préliminaire d'extraction *Sont automatisables, *Sont rapides, ne nécessitant pour la plupart d'aucune préparation d'échantillon * sont accessibles à l'ensemble des laboratoires 	<p>Les dépistages par immunochimie doivent être proscrits, notamment car :</p> <ul style="list-style-type: none"> * de nombreuses molécules utilisées dans les soumissions chimiques ne sont pas reconnues par les réactifs d'immunochimie comme le zolpidem, la zopiclone, le GHB, la scopolamine, la kétamine, les neuroleptiques *Une dose équivalente à une unité galénique de lorazépam, bromazépam, flunitrazépam, clonazépam, zopiclone ou zolpidem n'est jamais détectée par immunochimie dans les urines, quel que soit le moment du prélèvement. *La buprénorphine et la méthadone ne sont pas détectées par les réactifs utilisés pour la recherche des opiacés. * les concentrations retrouvées sont trop faibles pour être détectées. *peuvent donner des résultats faussement positifs ou négatifs par manque de spécificité *L'immunoanalyse ne peut donc être utilisée en médecine légale que comme une méthode de dépistage et d'orientation uniquement à l'usage de l'expert analyste ;son usage impose toujours la confirmation par une méthode séparative et spécifique *Ils ne permettent qu'un dépistage de groupe, ont une sensibilité variable *le point le plus délicat de l'utilisation de ces techniques immunoenzymatiques est leur interprétation. *La sensibilité des tests est bien trop faible, leur spécificité est absente puisqu'ils détectent des familles chimiques sans identification formelle du ou des produits utilisés.
Techniques chromatographiques	<ul style="list-style-type: none"> *seules les méthodes chromatographiques séparatives (GC-MS, LC-MS/MS), permettent de confirmer la présence d'un xénobiotique, médicament ou drogue. *Les techniques par HPLC-UV sont spécifiques, permettent un dosage quantitatif et sont réglementaires dans le cadre de suspicion de soumission chimique 	<ul style="list-style-type: none"> * Elles requièrent un apprentissage technique, * ont une sensibilité non optimale et * l'automatisation de l'interprétation peut poser problème. *Leur cout est très supérieur aux techniques immunoenzymatiques. Elles sont donc réservées a certaines situations. Il en est de même pour le couplage à un détecteur de masse. *ces méthodes de chromatographie, plus longues en raison des étapes de traitement de l'échantillon et d'analyse des résultats

VII. Couplages chromatographie-spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse permet l'identification de composés dans des mélanges complexes par les rapports m/z obtenus. La détection en mode masse -masse (triple quadripole ou piège à ions) permet d'améliorer cette limite de détection des molécules en abaissant de façon importante le bruit de fond du système analytique .⁸³

Les couplages CPG/SM ont pris au fil des années une part de plus en plus importante dans l'analyse par CPG. Ils ont un excellent pouvoir de séparation et fournissent des spectres de masse riches en information, très reproductibles, permettant l'utilisation de différentes bibliothèques de référence totalisant plus de 500 000 spectres. Les appareillages peu coûteux, sont entièrement adaptés au screening global effectué sur l'urine.^{83,87}

La LC-MS et la LC-MS/MS possèdent un pouvoir de séparation assez limité et il existe un risque important de suppression d'ions. En raison d'un contenu en information et d'une reproductibilité assez variables, seules quelques bibliothèques spectrales «faites maison» sont disponibles en LC-MS. D'autre part, cet appareillage reste très coûteux. Néanmoins, la LC-MS et la LC-MS/MS sont des techniques idéales pour le screening ciblé et le dosage validé de médicaments et/ou de drogues (plutôt polaires) dans le plasma. La LC-MS se présente donc comme le complément idéal au standard analytique actuel qu'est la GC-MS, tout particulièrement pour la détection dans le plasma de médicaments plus polaires, instables ou faiblement dosés.⁸⁷

VIII. Modèles d'analyses

1) Mise en évidence d'une soumission chimique à la niaprazine chez des enfants par analyse des cheveux en **CL-SM/SM** ⁶

Échantillons

Les mèches de cheveux appartenant aux trois enfants concernés ont été prélevées par un médecin. Ces enfants étaient sédatisés et agressés par leur beau-père de façon répétée entre 2002 et 2006. Selon la demande du juge en charge de cette affaire, les cheveux des trois enfants ont été prélevés afin de réaliser une analyse segmentaire

dans le but d'y rechercher des sédatifs (30 molécules) par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem. . Les cheveux des deux filles, d'une longueur supérieure à 10 cm, ont été coupés en 3 segments de 3 cm alors que la mèche de cheveux du garçon, de 5 cm de long, a été coupée en deux segments de 2,5 cm.

Les analyses de ces différentes sections ont ainsi permis de retracer l'historique de consommation sur environ 9 mois avant le prélèvement pour les filles et 5 mois pour le garçon. Il est en effet admis par la communauté scientifique que les cheveux poussent d'environ 1 cm par mois.

Extraction

Après décontamination de chaque mèche de cheveux dans 2 bains de dichlorométhane, les segments ont été finement coupés aux ciseaux (< 1 mm). L'incubation de 20 mg a été réalisée dans 1 mL de tampon phosphate pH 8,4 pendant la nuit. La phase aqueuse a été extraite par 5 mL d'un mélange de dichlorométhane/éther (80/20), en présence de 1 ng de diazepam-d₅ utilisé comme étalon interne (EI). Après reprise de l'extrait sec dans 100 µL d'un mélange acétonitrile/tampon formiate 2 mM+ 0.1 % d'acide formique (5/95), 15 µL ont été injectés sur une colonne XTerra MS C18 (100 × 2.1 mm, 3.5 µm) d'un système Accela Thermo Fischer Scientific (Waltham, MA,USA).

Procédure CL-SM/SM

La chromatographie s'est déroulée avec un gradient d'acétonitrile et de tampon formiate à un débit de 0.2 mL/min (5 % acétonitrile – 95 % tampon formiate avec 0.1 % d'acide formique jusqu'à 80 – 20 % à 9 min). Le détecteur de masse était un triple-quadrupole Quantum Ultra (Thermo Fischer Scientific) fonctionnant en électrospray dans le mode ionisation positive (ES+). Le temps total d'analyse était de 16 min.

Les conditions suivantes ont été optimisées pour la niaprazine ainsi que pour les 29 autres molécules faisant partie du« screening sédatifs ». Un spray voltage de 4000 V, une température de capillaire de 350 °C, des gaz de nébulisation et de désolvatation à 20 et 30 (unités arbitraires) et une pression dans la cellule de collision

à 1.5 mTorr d'argon. Pour la niaprazine, l'offset à été optimisé à 5 V et le *tube lens* à 100 V.

Toutes les molécules ont été identifiées par 2 transitions ; celles de la niaprazine, de l'étalon interne ainsi que les différents critères d'optimisation sont rapportés dans le tableau XXVIII. La limite de quantification de la niaprazine a été fixée à 10 pg/mg.

Tableau XXVIII. Transitions et énergies de collision optimisées pour la niaprazine et pour l'EI.

Composé	<i>m/z</i> parent	<i>m/z</i> fils	Énergie de collision
Niaprazine	357	106 177	36 21
Diazepam-d ₅ (EI)	290	154 198	27 34

Résultats et discussion

Les concentrations retrouvées dans les différents segments sont rapportées dans le tableau XXIX. Les concentrations de niaprazine démontrent une exposition à ce produit sans qu'il soit possible d'en déterminer le nombre, par manque d'étude contrôlée. Le chromatogramme d'un segment positif est présenté en figure 1. La fille 2, pour laquelle la niaprazine a été identifiée uniquement dans le premier segment (3 cm, 315 pg/mg), a été exposée de façon répétée à ce produit durant les trois mois précédant le prélèvement. Le fait d'identifier la molécule dans différents segments pour la fille 1 (3 × 3 cm, 382, 21 et 21 pg/mg) et pour le garçon (2 × 2,5 cm, 3431 et 2642 pg/mg) démontre que les expositions ont eu lieu sur une période plus longue. En effet, les trois segments positifs de la fille 1, d'une longueur totale de 9 cm, objectivent une exposition continue sur les 9 mois précédant le prélèvement (de façon plus occasionnelle sur les périodes les plus anciennes). Pour le garçon, l'exposition apparaît massive et répétée sur une période de 5 mois. Chez les trois enfants, le segment proximal (correspondant à la période la plus récente), est le plus concentré, indiquant

une exposition plus importante dans les derniers mois. Enfin, compte tenu des concentrations, il a été possible de conclure que le garçon avait été le plus exposé.

Tableau XXIX. Concentrations en niaprazine retrouvées dans les différents segments de cheveux des trois enfants.

Enfant	Segment	Niaprazine(pg/mg)
Fille1	0–3 cm	382
	3–6 cm	21
	6–9 cm	21
Fille2	0–3 cm	315
	3–6 cm	< 10
	6–9 cm	< 10
Garçon	0–2,5 cm	3431
	2,5–5 cm	2642

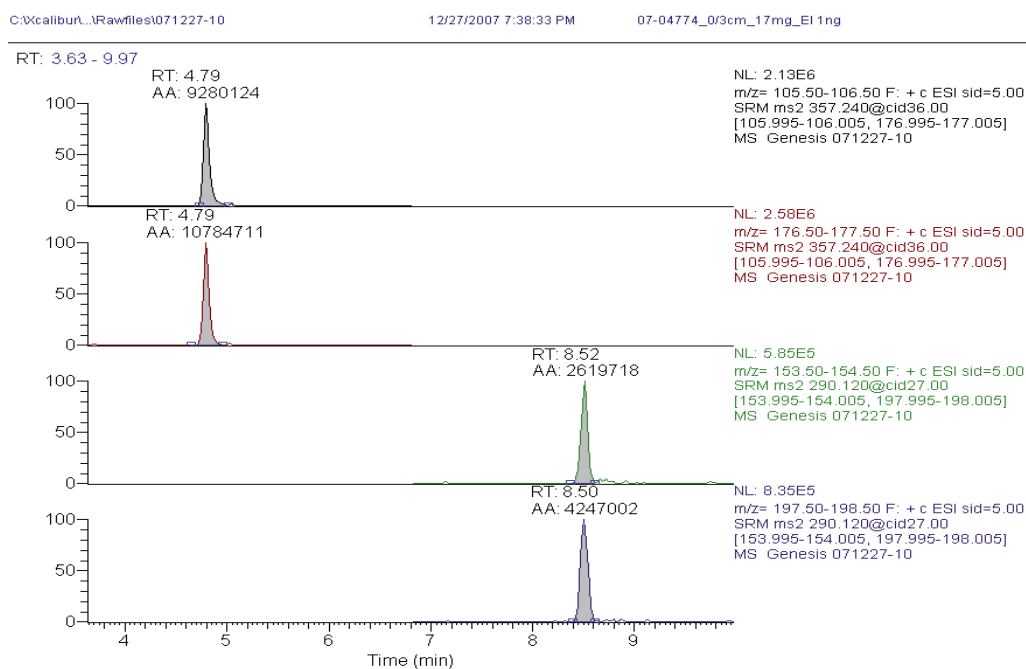


Fig. 5. Signal chromatographique de la niaprazine (en haut) retrouvée dans le segment proximal de la fille 1. La concentration, calculée par rapport au diazepam-d5 (en bas) est mesurée à 382 pg/mg.

2) Soumission chimique au clonazépam : caractérisation formelle par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse tandem (CPG-SM/SM) ⁸⁸

Echantillon

L'échantillon urinaire est analysé par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse tandem (CPG-SM/SM).

Extraction

Une extraction liquide-liquide en milieu alcalin a été réalisée. Deux ml d'urine ont été incubés une nuit à 40° C, dans 1 ml de tampon pH 9,6, avec 200 µL de β-glucuronidase (20 000 UI), en présence de 100 ng de diazepam- D₅ utilisé comme étalon interne. Après ajout de 5 mL du mélange ternaire chloroforme/isopropanol/n-heptane (25/10/65), agitation et centrifugation, la phase organique a été évaporée à sec. La dérivation a été effectuée à 60° C, pendant 30 min, par 100 µL d'HFBA et 50 µL d'acétate d'éthyle. Après évaporation sous azote et reprise dans 20 µL d'acétate d'éthyle, 2 µL ont été injectés dans le système de CPG-SM/SM.

Procédure CPG-SM/SM

Le système CPG-SM/SM consiste en un chromatographe gazeux HP (6890) couplé à un spectromètre de masse tandem Finnigan (TSQ 700). L'injection a été réalisée en mode splitless (injecteur : 270° C). La séparation chromatographique a été obtenue sur une colonne Optima 5-MS (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm), traversée par de l'hélium N 55 à une pression de 10 psi, à l'aide d'une rampe de température (30° C/min). La température initiale était de 60° C (maintenue 1 min) et la température finale de 295° C (maintenue 6 min). Le détecteur de masse a été utilisé en mode ionisation chimique négative (gaz réactant : méthane), avec une énergie d'ionisation de 70 eV et une température de source de 120° C. L'acquisition a été réalisée en mode SRM (selected reaction monitoring). Les ions parents ainsi que les ions fils détectés dans le troisième quadripôle après collision avec de l'argon (chambre de collision : 0,6 mT) sont donnés dans le tableau XXX.

Cette méthode spécifique permet d'obtenir des limites de détection de 1 ng/mL pour le clonazépam et 0,2 ng/mL pour le 7-amino-clonazépam dans les urines.

Tableau XXX /Paramètres d'identification du clonazépam et de son métabolite.

Molécules	ion parent (<i>m/z</i>)	ions fils (<i>m/z</i>)	Rt(min)
clonazépam	314,8	232,1 ; 249,1 ; 279,1	14,0
7-aminoclonazépam	460,8	130,8; 310,2	12,3
diazépam-D ₅ (EI)	289,0	231,9; 289,2	10,8

Résultats et discussion

Le chromatogramme obtenu lors de l'analyse de l'extrait urinaire est représenté figure 6. Les concentrations mesurées sont de 3,3 ng/mL pour le clonazépam et 82,0 ng/mL pour le 7-amino-clonazépam et confirment sans ambiguïté une exposition au Rivotril®. Ces concentrations sont très probablement sous-estimées du fait de l'instabilité du clonazépam dans le temps (45 % restants après 6 mois au congélateur (3)) et le temps écoulé entre les prélèvements et les analyses.

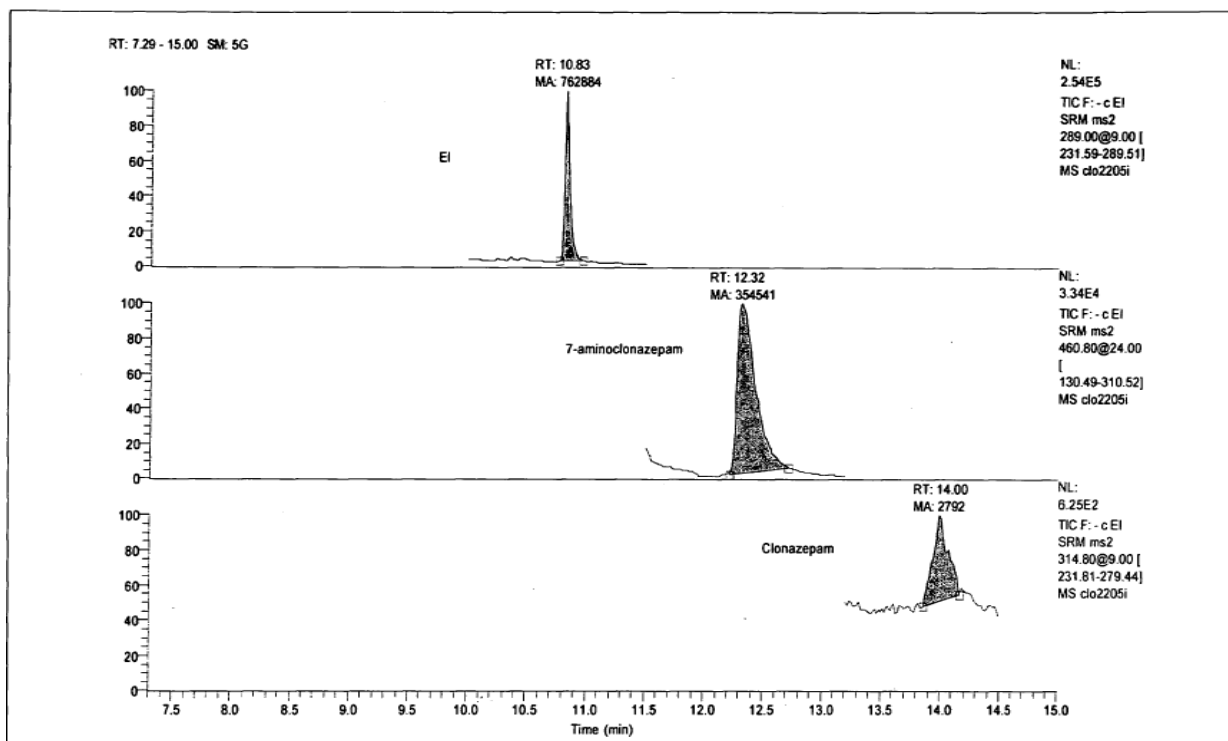
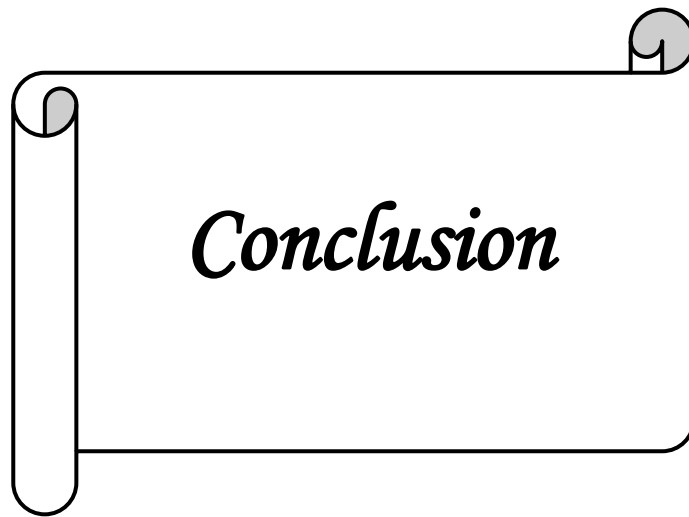
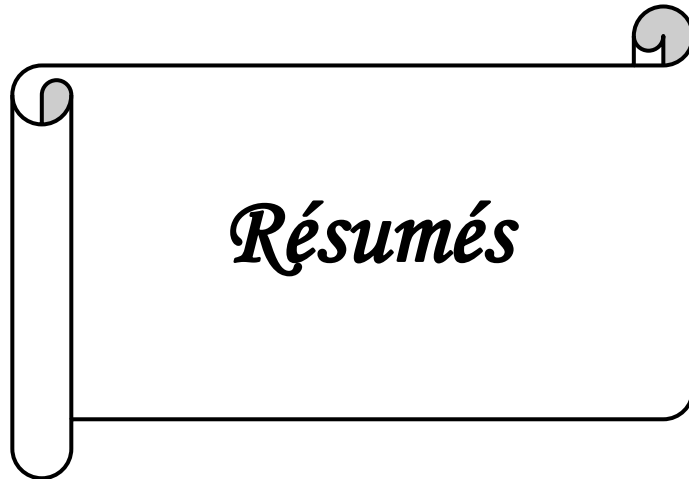


Figure. 6 : Chromatogramme de l'extrait urinaire représentant, de haut en bas, l'étalon interne (diazépam-d5), le 7-aminoclonazépam et le clonazépam.



Conclusion

En guise de conclusion, La soumission chimique reste un syndrome complexe et un problème de santé publique. Outre l'indispensable répression de cet acte, il est nécessaire de prévenir ce syndrome en informant les nombreux intervenants concernés et les victimes potentielles, mais aussi en augmentant le contrôle des substances à risque et en favorisant le développement de substances (au potentiel thérapeutique conservé) dénuées de ce risque devenu inacceptable.



Titre : **La soumission chimique**

Mot clé : La soumission chimique, Les benzodiazépines, L'acide gamma hydroxybutyrique (GHB)

Auteur : Samiha Lechheb

Résumé

La soumission chimique est l'administration d'une substance psychoactive à l'insu d'une personne grâce à un support alimentaire : boisson, pâtisserie... dans le but de la soumettre pour pouvoir plus facilement la voler ou la violer.

De nombreuses substances psychoactives peuvent être utilisées à des fins de soumission chimique, ont la propriété d'entraîner, chez la victime, une amnésie antérograde associée à une sédation ou à une désinhibition, selon les produits et les doses utilisées. Cette amnésie renforce souvent le sentiment d'impunité chez les agresseurs car il est plus difficile de porter plainte quand on ne se souvient pas de ce qui s'est passé. Le choix des substances se porte sur les molécules à action immédiate et à demi-vie courte.

Les benzodiazépines représentent la classe thérapeutique la plus utilisée. Des substances non médicamenteuses peuvent être aussi utilisées, notamment L'acide gamma hydroxybutyrique (GHB), qui est à l'origine un anesthésique, apparaît également être une substance idéale.

La plupart des molécules incriminées dans les cas de soumission chimique sont très difficiles à détecter du fait de leur élimination rapide.

Le diagnostic de la soumission chimique, impose de rechercher et d'identifier les substances administrées. Les méthodes d'analyse ont fortement évolué, et les produits sont désormais détectables à de très faibles quantités, et lorsqu'ils sont éliminés trop rapidement des milieux biologiques classiques (sang, urine), leur dosage dans les phanères est possible.

Title : The chemical submission
Keywords : The chemical submission, Benzodiazepines, the gamma-hydroxybutyrate (GHB)
Autor : Samiha Lecheheb

Abstract

The chemical submission is the administration of a psychoactive substance without knowing a person thanks to a food support: drink, cake shop... with the aim of subjecting her to be more easily able to steal her or violate her.

Numerous psychoactive substances can be used in purposes of chemical submission, have the property to pull, at the victim, an amnesia associated with sedation or with a disinhibition, according to products and used doses. This amnesia often strengthens the feeling of impunity at the aggressors because it is more difficult to lodge a complaint when we do not remember what took place. The choice of substances concerns to molecules with immediate action and with short half-life.

Benzodiazepines represent the most used therapeutic class. Substances non-medication can be also used; in particular the gamma-hydroxybutyrate (GHB), which is originally an anesthetic, also appears to be an ideal substance.

Most of the molecules incriminated in the cases of chemical submission are very difficult to detect because of their fast elimination.

The diagnosis of the chemical submission imposes to look for and to identify administered substances. The methods of analysis strongly evolved, and the products are henceforth detectable in of very small quantities, and when they are too quickly eliminated from classic biological circles (blood, urine), their dosage in skin appendages is possible.

العنوان: الإخضاع الكيميائي

الكلمات الأساسية: الإخضاع الكيميائي، البنزوديازيبينات، حمض غاما هيدروكسي بوتيرات (GHB).

من طرف السيد: سميحة لشهب

ملخص

الإخضاع الكيميائي هو إعطاء مادة ذات تأثير نفسي، لشخص دون علمه من خلال المواد الغذائية: المشروبات والحلويات... بهدف إخضاعه لتسهيل سرقة أو اغتصابه. يمكن استخدام الكثير من المواد بهدف الإخضاع الكيميائي، التي لديها خاصية إحداث فقدان الذاكرة مرتبط بكمول أو عدم التمييز عند الضحية، حسب المواد والجرعات المستخدمة. فقدان الذاكرة يقوي شعور الإفلات من العقاب لمرتكبي الجريمة، لأنه من الصعب تقديم شكوى عندما لا يتذكر ما حدث. يركز إختيار المواد على سرعة المفعول و قصر نصف الحياة

البنزوديازيبينات هي الفئة الدوائية الأكثر استخداما. ويمكن أيضا استخدام مواد غير دوائية، خاصة حمض غاما هيدروكسي بوتيرات (GHB)، الذي هو في الأصل مخدر، ويبدو أيضا أنه مادة مثالية.

معظم المواد المسؤولة عن الإخضاع الكيميائي يصعب الكشف عنها بسبب سرعة اختفائها.

تشخيص الإخضاع الكيميائي يتطلب البحث وتحديد المواد المأخوذة. وقد تطورت أساليب التحليل إلى حد كبير، و يمكن الكشف عن كميات قليلة جدا من تلك المواد، وعندما يكون اختفاؤها من الأوساط البيولوجية التقليدية (الدم والبول)، فتحليلها في الشعر و الأظافر أصبح ممكنا.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. Pépin G.** Aspects analytique, toxicologique, judiciaire de la soumission chimique : dix ans d'expérience. *Ann Pharm Fr* (2010), doi:10.1016/j.pharma.2010.01.002
- 2. Kintz P.** Soumission chimique : à la recherche de l'indélectable. *SPECTRA ANALYSE* Avril - Mai 2007; 255:39-43
- 3. Chèze M, Duffort G, Deveaux M.** Hair analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in toxicological investigation of drug-facilitated crimes: report of 128 cases over the period June 2003–May 2004 in metropolitan Paris. *Forensic Sci Int.* 2005; 153: 3–10.
- 4. Lemaire-Hurtel A-S, Durand-Maugard C, Devolder C, Delyle S- G, Hary L, Masson H, Andrejak M, Alvarez J-C.** Soumission chimique chez l'enfant : à propos d'un cas chez une fillette de 8 ans diagnostiqué en milieu hospitalier. *Ann Toxicol Anal.* 2008; 20(4): 211-215
- 5. Questel F, Lagier G, Fompeydie D, Djezzar S, Dally S, Elkharrat.D, Diamant-Berger.O.** Usage criminel de produits psychoactifs : analyse d'une série parisienne. *Ann Toxicol Anal* 2002 ; 14 : 371-380
- 6. Villain M_, Vallet E, Cirimele V, Kintz P.** Mise en évidence d'une soumission chimique à la niaprazine chez des enfants par analyse des cheveux en CL-SM/SM. *Ann Toxicol Anal.* 2008; 20(2): 85-87
- 7. SOUMISSION CHIMIQUE** résultats de l'enquête nationale 2003 – 2005
Afssaps CEIP de Paris
- 8. Mallaret M.**Soumission chimique : hypothèses Neurobiologiques. Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique Infotox Aout 2001 ;13 :1-9
- 9. Bechtel LK, Holstege CP.** Criminal poisoning: Drug facilitated sexual assault. *Emerg Med Clin North Am.* 2007; 25: 499-525.
- 10. Gaillard Y, Masson-Seyer MF, Giroud M, Roussot JF, Prevosto JM.** A case of drug-facilitated sexual assault leading to death by chloroform poisoning. *Int J Legal Med.* 2005; 30: 1-5.

- 11. Kintz P, Villain M, Evans J, Pujol ML, Salquebre G, Cirimele V.** A case of abuse in which children were forced to take tablets containing scopolamine: segmental analysis of hair for scopolamine by ultra performance liquid chromatography – mass spectrometry. *Forensic Toxicol.* 2007; 25: 49-52.
- 12. Kintz P, Villain M, Cirimele V.** Chemical abuse in the elderly: evidence from hair analysis. *Ther Drug Monit.* 2008; 30: 218-224.
- 13. Gaulier J-M. , Fonteau F, Jouanel E, Lachâtre G.** Les substances de la soumission chimique : aspects pharmacologiques et analytiques . *Ann Biol Clin* .2004 ; 62 :529-38
- 14. Burnat P, Garcia C, Marc B, Allio I, Perrin M, Ceppa F.** Agressions sexuelles et soumissions chimiques, un problème d'actualité. *Presse Med* 2002; 31:705-12.
- 15. Schwartz R, Milteer R, LeBeau M.** Drug-facilitated sexual assault (“date rape”). *South Med J* 2000 ; 93 : 558-61.
- 16. Parrott A.** Recreational Ecstasy/MDMA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity. *Pharmacol Biochem Behav* 2002 ; 71 : 837-44.
- 17. Abbey A, Zawacki T, Buck P, Clinton A, McAuslan P.** Alcohol and sexual assault. *Alcohol Res Health* 2001 ; 25 : 43-51.
- 18. Ghysel M, Le G.** l'acide gamma hydroxy butyrique. Revue de la littérature. *Toxicorama* 1999 ; 11 : 1-11.
- 19. Shannon M, Quang L.** Gamma-hydroxybutyrate, gammabutyrolactone, and 1,4-butanediol : a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care* 2000 ; 16 : 435-40.
- 20. Negrusz A, Gaensslen R.** Analytical developments in toxicological investigation of drug-facilitated sexual assault. *Anal Bioanal Chem* 2003 ; 376 : 1192 7.
- 21. Verstraete A.** Fenêtres de détection des xénobiotiques dans le sang, les urines, la salive et les cheveux. *Ann Toxicol Anal* 2002 ; 14 : 390-394.
- 22. Deveaux M, Renet S, Renet V, et al.** Use of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) at rave parties and in date rape in France : myth of reality ? *Acta Clin Belg* 2002 ; S1 : 37-40.

23. Visser S, Wolters F, Gubbens-Stibbe J, et al. Mechanism-based pharmacokinetic/ pharmacodynamic modeling of the electroencephalogram effects of GABAA receptor modulators : *in vitro-in vivo* correlations. *J Pharmacol Exp Ther* 2003 ; 304 : 88-101.

24. Bissonnette B, Swan H, Ravussin P, Un V. Neuroleptanesthesia : current status. *Can J Anaesth* 1999 ; 46 : 154-68.

25. Goullé J, Anger J. Effet amnésiant des hypnotiques médicamenteux. Revue de la littérature. Cas personnels. *Ann Toxicol Anal* 2002; 14: 381-8.

26. Mathis C, Meziane H, Ungerer A. Models for the study of memory and neurosteroids. *J Soc Biol* 1999; 193: 299-306.

27. Dowd S, Strong M, Janicak P, Negrusz A. The behavioral and cognitive effects of two benzodiazepines associated with drug-facilitated sexual assault. *J Forensic Sci* 2002 ; 47 : 1101-7.

28. Mura P, Visinoni P, Alvarez J, Goullé J, Kintz P. Le cannabis : quelle place dans la soumission chimique ? *Ann Toxicol Anal* 2002 ; 14 : 412-6.

29. Smith K, Larive L, Romanelli F. Club drugs : methylenedioxyamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and gammahydroxybutyrate. *Am J Health Syst Pharm* 2002 ; 59 : 1067-76.

30 laboratoire CERBA.Guides des analyses spécialisées. Elsevier Masson, 2007.5^e édition

31.Kintz P. Toxicologie et pharmacologie médico-légales . Elsevier Masson, 1998

32. Hoizey G, Marty H, Lamiable D , Vistelle R.Intoxications aiguës par les benzodiazépines. *Revue Française des Laboratoires*. avril/ mai 2000, N° 322 47

33. Landry P , Gervais M , O'Connor K-P . Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. *Annales Médico-Psychologiques* 2008 ; 166 :585–594

34. Lemoine P. Hypnotiques. *Encycl Méd Chir, Psychiatrie* 2002 ; 37-860-B-60 : 1-11

35. B Mégarbane ,F Baud. Intoxications aiguës médicamenteuses. *Encycl. Méd. Chir, Toxicologie- Pathologie professionnelle* 2002 ; 16-001-G-10 : 1-31

- 36. Questel F, Sec I, Sicot R, Pourriat J-L .** Soumission chimique : administration de psychotropes à l'insu d'une victime à des fins d'agression/Étude prospective de 52 cas au sein d'une unité médico-judiciaire. *Presse Med.* 2009; 38: 1049–1055
- 37. Raul J-S , Kintz P , Ludes B.** La soumission chimique : prise en charge dans un service de médecine légale. *Ann Toxicol Anal* 2002 ; 14 : 365-370
- 38. Richeval C, Rifflet A, Humbert L, Imbenotte M, Houssin R, Lhermitte M.** Élargissement de la fenêtre de détection du zolpidem par la recherche de ses métabolites urinaires dans le cadre de la soumission chimique. *Ann Toxicol Anal.* 2008; 20(2): 79-83
- 39. Dumoulin M, Martin K, Titier K, Molimard M, Moore N.** Cardiotoxicité des antihistaminiques de deuxième génération. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006 ; 46 : 392–401
- 40. Bousquet J.** Fexofénadine : un nouvel anti-H1 /Facteurs prédictifs de l'efficacité dans la rhinite allergique. *Rev Fr Allergol. Immunol Clin* 1998 ; 38 (5 bis) :516-520.
- 41. Dutau G , Micheau P, Didier A, Rancé F, Brémont F , Murriss-Espin M.** Traitement de l'asthme de l'enfant : actualités et perspectives /Antihistaminiques H1. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001 ; 41 : 74-84
- 42. Demoly P , Bousquet J.** Les nouveaux antihistaminiques dans la rhinite. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003 ; 43 : 64–68
- 43. Faure S.** *Actualités pharmaceutiques* Novembre 2009 ; 490 :49-52
- 44. Danel V, Mégarbane B.** **Urgences toxicologiques de l'adulte :** guide pratique à l'usage des services d'urgence et de réanimation Editions Arnette, 2009
- 45. Lagier G , Qusetel F.** Soumission chimique : aspects cliniques /42^e m^e Congrès National de la Société de Toxicologie Clinique, avec la participation de la Société Française de Toxicologie Analytique, Strasbourg, 1^e r^r Juin 2004 "Complémentarité clinico-analytique et biologique en toxicologie" Résumés des conférences et des communications affichées. *Ann Toxicol Anal* 2004; 16:139-158
- 46. Faure S.** *Actualités pharmaceutiques* Juin 2008 ; 475 :43-45
- 47. Moulin M, Coquerel A .** Abrégé de pharmacologie 2^{ème} édition Masson.
- 48. Franck N , Thibaut F.** Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMC-Psychiatrie* 2005 ;2 : 282–299

- 49. Faure S.** *Actualités pharmaceutiques* Janvier 2008 ; 470 :39-42
- 50. Deveaux M.** L'acide γ -hydroxy butyrique (GHB) : un vieux produit, de nouveaux problèmes. *Ann Toxicol Anal* 2002; 14 :417-423
- 51. Kankaanpää A, Liukkonen R, Ariniemi K.** Determination of γ -hydroxybutyrate (GHB) and its precursors in blood and urine samples: A salting-out approach. *Forensic Science International* 2007 ; 170 :133–138
- 52. Karila L, Novarin J, Megarbane B, Cottencin O, Dally S, Lowenstein W, Reynaud M.** Acide gamma-hydroxy-butyrique (GHB) : plus qu'un agent de soumission chimique, une véritable source d'addiction. *Presse Med.* 2009; 38: 1526–1538
- 53. Lawrence P. Carter , Wouter Koek , Charles P. France .** Behavioral analyses of GHB: Receptor mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics* 2009 ; 121 :100–114
- 54. DJEZZAR S , BENAIS J-P.** Un cas de soumission chimique au gamma-hydroxybutyrate de sodium (GHB). *JEUR*, 2004 ;17 : 225-226
- 55. KINTZ P, CIRIMELE V, JAMEY C, LUDES B.** Lettre à la rédaction :Soumission chimique par GHB : Cheveux et GC/MS/MS. *Ann Toxicol Anal* 2002 ; 14:129-131
- 56. GAULIER J-M, MARZULLO C, MERCEROLLE M, FONTEAU F, CASTAING N, MOOTIEN Y, LEBOUAR R, LACHATRE G .** Intoxication par l'acide gamma hydroxybutyrique chez un expérimentateur du milieu festif. *Ann Toxicol Anal* 2005; 17 :75-78
- 57. Kantrowitz J-T, Citrome L, Daniel C.** A Review of Tolerability and Abuse Liability of γ -Hydroxybutyric Acid for Insomnia in Patients With Schizophrenia. *Clinical Therapeutics*2009 ;31 :1360-1373
- 58 . Marclay F , Pazos D , Delémont O, Esseiva P , Saudan C .** Potential of IRMS technology for tracing gamma-butyrolactone (GBL). *Forensic Sci. Int.* 2009;5873 :1-7
- 59. Spadari M, Glaizal M, Tichadou L, Hayek-Lanthois M, Arditti J.** Une nouvelle « drogue » : Le gammabutyrolactone (GBL). *Presse Med.* 2009; 38: 1690–1693

- 60. Giroud C, Bollmann M, Thomas A, Mangin P, Favrat B.** Revue générale/Consommation de cannabis : quels sont les risques ?. *Ann Toxicol Anal.* 2008; 20(4): 183-205
- 61. Perrot S.** Le cannabis : le traitement antalgique et anti-inflammatoire d'avenir ?. *Revue du Rhumatisme* 2004 ; 71 :9–10
- 62. Phan O , Corcos M, Girardon N , Nezelof S, Jeammet P.** Abus et dépendance au cannabis à l'adolescence. *EMC-Psychiatrie* 2005 ; 2 : 207–224
- 63. Bruneton J.** Pharmacognosie/ Phytochimie plantes médicinales 3^{ème} édition
- 64. Charles-Nicolas A , Lacoste J, Ballon N.** Le point sur l'addiction à la cocaïne et au crack. *Annales Médico-Psychologiques* 2009 ;167 : 504–507
- 65. Lacoste J, Pedrera-Melgire M, Charles-Nicolas A, Ballon N.** Cocaïne et alcool : des liaisons dangereuses. *Presse Med.* 2010; 39: 291–302
- 66. Noble F.** Connaissances précliniques actuelles sur la neurobiologie de la cocaïne. *Presse Med.* 2008; 37: 1767–1772
- 67. Pépin G , Dubourvieux N , Chèze M.** opiacés et opioïdes : usages, effets, dépistage, dosage. *Rev. Fr. des Laboratoires*, avril /mai 2000 ;322 :41-45
- 68. Alvarez J-C .** Revue générale/ Le dépistage immunochimique des médicaments substitutifs de l'héroïne et autres opioïdes. *Ann Toxicol Anal.* 2009; 21(1): 13-19
- 69. Ghysel M-H.** Amphétamines et dérivés. *Rev. Fr. des Laboratoires*, avril /mai 2000 ; 322 :25-30
- 70. Ghysel M-H.** Amphétamines et dérivés. *EMC-Toxicologie Pathologie* 2004 ;1 : 13–20
- 71. Boucher A, Zine A, Jaziri F, Bernard N, Jeannoël P, Descotes J.** Intoxication par ecstasy chez un nourrisson de 10 mois. *Archives de Pédiatrie* 2009;16:1346-1349
- 72. Chèze M, Vayssette F, Pépin G.** Dosage du LSD dans les phanères par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse ou par chromatographie

gazeuse couplée à la spectrométrie de masse tandem. *Annales de Toxicologie Analytique* 2001 ; 13 :63-68

73. Vaubourolle M ,collectif. toxicologie, sciences mathématiques ,physiques et chimiques Tome 1 3^{ème} édition

74. Dupuis-Roussel C, Collon-Fabie P, Pépin G, Deveaux M, Farno S, Visinoni P. LSD et soumission chimique/XVeme Congres Annuel de la Societe Francaise de Toxicologie Analytique Paris, 6-8 juin 2007. *Ann Toxicol Anal* 2007 ;19 :157-198

75. Lamiable D , Hoizey G , Marty H , Vistelle R . Intoxication aiguë à l'éthanol. *EMC-Toxicologie Pathologie* 2004 ;1 : 2–6

76. Donzé N, Riand R, Augsburger M, Spokert F. La soumission chimique. *Caduceus Express* mai 2005 ;7 :1

77. Pujol M-L, Villain M, Salquèbre G, Vallet E, Cirimele V, Kintz P. Scopolamine : un nouveau cas de soumission médicamenteuse sur des enfants. *Ann Toxicol Anal* 2006;18 :207-212

78. Goullé J-P, Pépin G, Dumestre –Toulet V, Lacroix C. Botanique, chimie et toxicologie des solanacées hallucinogènes : belladone, datura, jusquiame, mandragore. *Ann Toxicol Anal* 2004 ;16 :22-35

79. Goullé J-P , Saussereau E, Lacroix C. Soumission chimique : quels examens pratiquer en Centre Hospitalier ? . *SPECTRA BIOLOGIE* Décembre 2006 ; 156 :47-50

80. Consensus SFTA novembre 2003. Soumission chimique : Prise en charge toxicologique

81. Kintz P. Soumission chimique :Prise en charge toxicologique. *Ann . Toxicol. Anal.* 2003 ;15 :239-42

82. Kintz P, Cirimele V, Villain M, Tracqui A, Ludes B. Soumission chimique : approches pratiques en toxicologie médico-légale. *Ann . Toxicol. Anal.* 2002 ;14 :361-64

83. Humbert L, Lhermitte M. Molécules indétectables par chromatographie en phase gazeuse. *Ann Toxicol Anal.* 2005; 17:57-63

84. Goullé J-P, Saussereau É, Guerbet M, Lacroix C. Immunochimie : quelle place en 2008 ?. *Ann Toxicol Anal.* 2009; 21(1): 49-53

85. Leblanc R-M. Dépistage des benzodiazépines. *OptionBio* Lundi 9 juin 2008 ; 402 :18-19

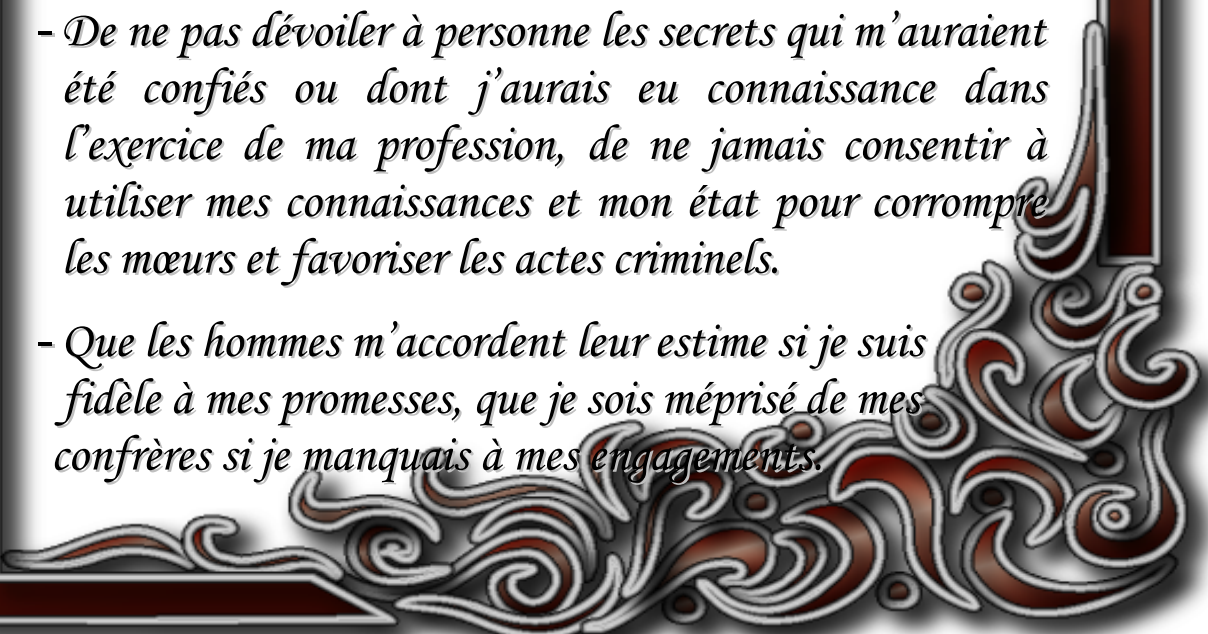
86. Delye S G, Mathieu B, Abe E, Alvarez J-C . Évaluation du dépistage de quatre classes de stupéfiants et des benzodiazépines dans le sang total laqué par l'analyseur Evidence Investigator®. *Ann Toxicol Anal.* 2008; 20(1): 17-24

87. Maurer Hans H. Screening par chromatographic liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS). *Ann Toxicol Anal.* 2005; 17:13-20

88. Villain M, Dumestre-Toulet V, Ludes B , Kintz P. Lettre à la rédaction : Soumission chimique au clonazépam : caractérisation formelle par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse tandem (CPG-SM/SM). *Ann Toxicol Anal.* 2003; 15: 229-231

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

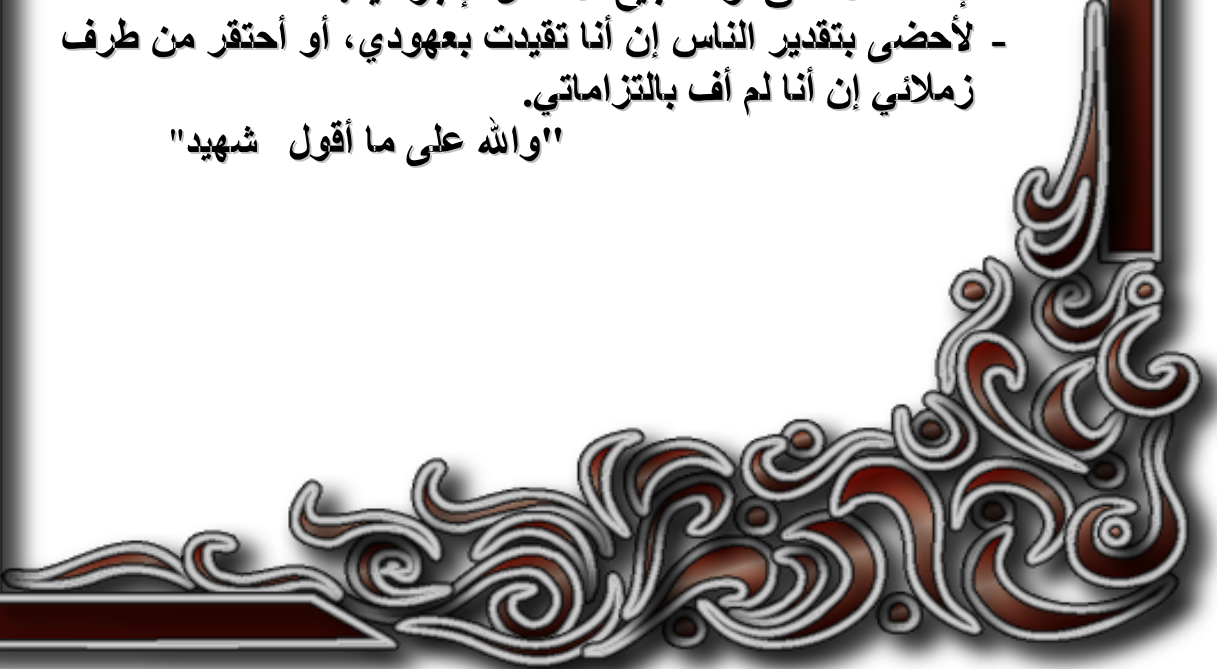
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالثمن العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيّاً لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة

....

سنة : 2010

رقم: 76

الإخضاع الكيميائي أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة : سميحة لشهب

المزودة في 06 غشت 1982 ببركان

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الإخضاع الكيميائي – البنزوديازيبينات – حمض غاما هيدروكسي
بوتيرات (GHB)

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: رضوان أبوقال

أستاذ في الإنعاش الطبي

مشرف

السيد: يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

أعضاء

السيد: عبد العزيز بوكلوز

أستاذ في التطبيقات الصيدلانية

السيد: مولاي العباس فوزي

أستاذ في علم الصيدلة