

Article original / Original article

L'humeur vitrée en toxicologie médico-légale : revue de la littérature et applications

Vitreous humor as an alternative matrix in forensic toxicology: literature review and applications

Bertrand Brunet*, Patrick Mura

Centre Hospitalier Universitaire, Service de toxicologie et pharmacocinétique, BP 577, 86021 Poitiers Cedex, France

Résumé – Introduction : En toxicologie, l'humeur vitrée est utilisée depuis longtemps pour le dosage de l'éthanol. Plus récemment, d'autres drogues ou médicaments y ont été recherchés et des tentatives de corrélations entre les concentrations dans l'humeur vitrée et dans d'autres matrices ont été faites. **Objectif :** Cet article a pour but d'établir, en recensant la littérature existante, quelles sont les drogues ou les médicaments qu'il peut être utile de rechercher ou de doser dans l'humeur vitrée. Les articles de la littérature les plus importants sont évoqués et illustrés par des cas traités au laboratoire pour lesquels l'analyse de l'humeur vitrée s'est avérée intéressante. **Méthodes :** Différentes analyses ont été réalisées sur l'humeur vitrée : dosage de l'éthanol, des cannabinoïdes, des amphétamines, de la cocaïne et des opiacés ainsi qu'un screening large des médicaments. **Résultats :** Les amphétamines sont facilement détectables dans l'humeur vitrée avec relativement peu de variabilité dans le temps. Les opiacés diffusent mal dans l'humeur vitrée, mais le temps de présence de la 6-monoacetylmorphine y est plus long que dans le sang. La cocaïne et la benzoylecgonine sont aussi détectables dans l'humeur vitrée, au contraire des cannabinoïdes. **Conclusion :** L'humeur vitrée possède certains avantages par rapport à d'autres matrices alternatives en termes de stabilité et de conservation pendant la période *post-mortem*. Mais son intérêt est limité par le peu de données disponibles. Les toxicologues devraient être encouragés à analyser l'humeur vitrée et à publier leurs résultats afin d'enrichir la littérature sur ce sujet.

Mots clés : Humeur vitrée, toxicologie médico-légale, matrices alternatives

Abstract – Introduction: In toxicology, vitreous humor is used mainly for ethanol determinations, and more recently in studies focusing on drug determinations and correlation of concentrations with other matrices. **Objectives:** Our goal was to establish different cases where vitreous humor may be useful in forensic toxicology. Previous studies were referenced to know which drugs (licit or illicit) can or cannot be detected. Here, we discuss the results obtained in different studies and describe cases analyzed in our laboratory where vitreous humor results were useful for case interpretation. **Methods:** Vitreous humor was screened for alcohol, amphetamine, cocaine, opiates, cannabinoids and psychoactive drugs. **Results:** Amphetamines are easily detected in vitreous humor with no *post-mortem* changes. Opiates poorly distribute into vitreous humor, but the half-life of 6-monoacetylmorphine was reported to be longer in vitreous humor than in blood. Cocaine and benzoylecgonine can be found in vitreous humor. On the contrary, cannabinoids are not detectable in vitreous humor. **Conclusion:** Vitreous humor has advantages over other matrices in terms of stability and it is relatively exempt from *post-mortem* redistribution. However, interest is limited by the lack of data for most drugs. Literature is scarce on diffusion of prescription medicines in vitreous humor and interpretation of concentrations in the absence of references is difficult. Toxicologists should be encouraged to analyze vitreous humor and publish their results.

Key words: Vitreous humor, forensic toxicology, alternative matrices

Reçu le 9 février 2012, accepté après modifications le 16 mars 2012
Publication en ligne le 30 mai 2012

* Correspondance : Bertrand Brunet, bertrand.brunet@chu-poitiers.fr

1 Introduction

L'humeur vitrée (HV) ne représente pas une nouvelle matrice dans le domaine médico-légal. En effet, depuis 1963 et les premières tentatives de dosage des électrolytes [1], en particulier le potassium dans l'HV, afin de déterminer le délai *post-mortem*, son utilisation est relativement courante. Si son usage dans ce but apparaît aujourd'hui abandonné, le dosage de l'éthanol dans l'HV reste une pratique fréquente en toxicologie médico-légale [2]. D'autres études ont aussi pu tester l'intérêt de l'HV pour le dosage de diverses drogues ou médicaments. Le dosage des opiacés notamment peut être intéressant en cas de suspicion d'overdose [3]. La diffusion et la stabilité de la cocaïne et de la benzoylécgonine ont aussi été étudiées [4]. Des données sont également disponibles en ce qui concerne les amphétamines ou les benzodiazépines [5,6]. Au final, la plupart des drogues et les grandes classes de médicaments psychotropes ont été étudiés dans l'HV. Pourtant son utilisation reste très marginale en toxicologie médico-légale en dehors de l'éthanol. Ceci est probablement dû à la difficulté d'interprétation des résultats une fois l'analyse de l'HV effectuée. Néanmoins, dans des situations précises, le dosage dans l'HV peut apporter des éléments intéressants pouvant aider à la détermination des causes de la mort. C'est dans ce but que cet article propose à la fois une revue des études les plus pertinentes sur le dosage de l'alcool, des drogues et des médicaments dans l'HV ainsi que des exemples concrets issus du laboratoire où l'analyse de l'HV a pu jouer un rôle sur les conclusions du rapport d'analyses toxicologiques.

L'HV est une masse gélatineuse, transparente, qui remplit la chambre postérieure de l'œil située entre la rétine et le cristallin (figure 1). L'HV représente 90 % du volume de l'œil et sert essentiellement à maintenir en place la rétine et à absorber les chocs. L'HV ne doit pas être confondue avec l'humeur aqueuse contenue dans la chambre antérieure de l'œil entre la cornée et le cristallin et qui est responsable de la tension oculaire [7].

L'HV est produite par des cellules rétinienne et est composée à plus de 95 % d'eau. Elle contient très peu de cellules (seulement quelques phagocytes et hyalocytes) et n'est pas vascularisée. La composition de l'HV comprend des électrolytes tels que sodium, potassium, chlore, des acides (ascorbate, lactate), du phosphate, des sucres comme le glucose et une faible concentration en protéines. Le composant majeur qui donne à l'HV sa consistance gélatineuse est l'acide hyaluronique. L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane qui, avec un réseau de fibre de collagène de type II, va donner à l'HV une viscosité deux à quatre fois plus élevée que celle de l'eau [7].

L'HV est une matrice alternative facile à collecter au cours de l'autopsie. C'est aussi une matrice relativement facile à traiter pour l'extraction des xénobiotiques, que ce soit par extraction liquide-liquide ou par SPE. L'HV ne nécessite pas l'étape fastidieuse de broyage comme pour d'autres matrices alternatives issues de tissus solides. L'existence de la barrière sang-rétine en fait aussi un échantillon biologique proche du sang [8]. Par

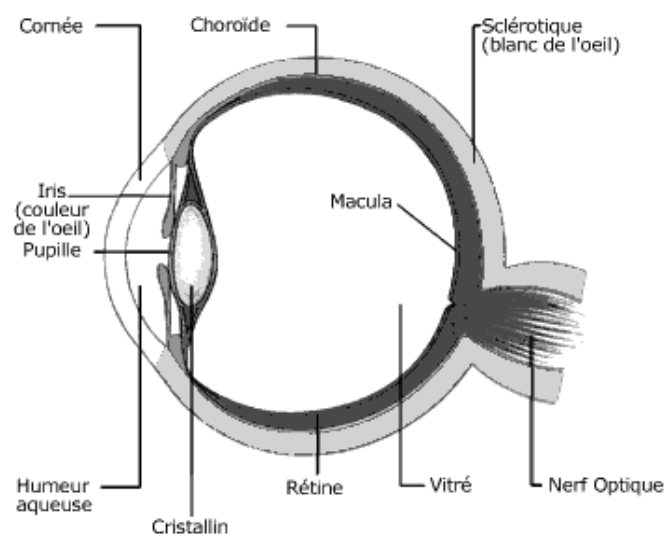


Fig. 1. Représentation schématique du globe oculaire.

contre, cette barrière va aussi limiter la diffusion de certains xénobiotiques dans cette matrice. Le caractère très hydrophile de l'HV et sa faible teneur en protéines, va en effet limiter la pénétration des composés les plus apolaires et de ceux fortement liés aux protéines plasmatiques. L'absence d'enzymes et notamment d'estérases permet une meilleure stabilité des composés dans l'HV pendant la période *post-mortem*.

Toutes ces particularités, avantages ou inconvénients, nous ont amenés à étudier la littérature pour définir dans quels cas l'analyse de l'HV peut être utile en toxicologie médico-légale.

2 Matériel et méthodes

Les résultats des échantillons d'HV testés au laboratoire sont issus de cas médico-légaux. Des HV testées négatives pour l'ensemble des composés analysés ont été utilisées pour réaliser des gammes d'étalonnage et ainsi permettre la quantification des différents analytes avec une matrice équivalente. Les techniques d'analyse de routine du laboratoire employées pour le plasma ont été utilisées sans modification pour l'HV. Toutefois, les échantillons d'HV ont été centrifugés avant utilisation pendant 5 min à 15 000 G dans des tubes Eppendorf.

Les concentrations en éthanol ont été mesurées par chromatographie gazeuse (CG) couplée à un détecteur par ionisation de flamme après injection par espace de tête. La présence de cannabinoides a été testée par CG couplée à la spectrométrie de masse (SM) après extraction en phase solide (SPE). L'extraction des opiacés, amphétamines et cocaïne a été effectuée par SPE puis le dosage a été réalisé par chromatographie liquide (CL) couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CL-SM-SM). Deux types de screening ont aussi été appliqués à l'HV, l'un par CL couplé à un détecteur spectrophotométrique à barrette de diodes après extraction liquide-liquide, l'autre par CL-SM-SM en mode recherche multi-composés après SPE.

3 Résultats-discussion

3.1 L'éthanol dans l'humeur vitrée

La détermination de la concentration en éthanol dans l'HV est l'utilisation la plus fréquente de cette matrice en toxicologie médico-légale. En effet les caractéristiques physico-chimiques de l'éthanol sont telles que cette molécule peut diffuser librement dans l'HV. Les concentrations suivent celles du sang avec un temps de latence très court [9]. Les facteurs de conversion entre sang et HV ont été largement étudiés donnant des valeurs proches de 1,2 pour le rapport concentration dans l'HV/concentration dans le sang dans trois études différentes [10,11]. Ces études ont démontré un très fort coefficient de corrélation (r) entre les concentrations en éthanol dans le sang et l'HV. Sur près de 600 échantillons issus d'autopsies, Gelbke *et al.* rapportent un « r » égal à 0,936 et recommandent un facteur de 0,81 pour déterminer la concentration sanguine en éthanol à partir du résultat de l'HV [10]. Pour Jones et Holmgren, le coefficient de corrélation est encore meilleur (0,979) et le ratio des concentrations HV/sang s'établit à $1,19 \pm 0,29$ sur 672 cas étudiés [12]. Un chiffre sensiblement égal (1,24) est obtenu par Honey *et al.* [11]. Il est toutefois peu recommandable d'extrapoler un résultat dans le sang en s'appuyant uniquement sur le résultat de l'HV. En effet, comme cela est visible dans l'étude de Jones *et al.*, les écarts-types restent relativement importants et selon l'état d'équilibre entre le sang et l'HV, le ratio peut varier de façon non négligeable. C'est pourquoi les auteurs donnent un intervalle de confiance en moyenne de $\pm 0,5$ g/L autour de la valeur calculée pour le sang.

Au cours des années 2009 et 2010, 107 paires d'échantillons (sang et HV) ont été analysés au laboratoire. Soixante-quinze se sont révélés négatifs dans les deux cas. Pour les 32 autres échantillons, le ratio moyen des concentrations HV/sang s'établissait à $1,15 \pm 0,41$. Ce résultat est proche de ceux obtenus dans les études citées précédemment. Encore une fois, il faut noter l'écart-type relativement important. En s'entourant des réserves nécessaires dans la conclusion du rapport d'analyse toxicologique, l'HV peut donner une très bonne approximation de la concentration en éthanol dans le sang.

Cependant, il existe certaines situations où la concentration en éthanol dans l'HV peut avoir beaucoup plus d'importance...

Cas n° 1 : Notre laboratoire a par exemple reçu des échantillons de sang et d'HV pour analyse toxicologique sans plus d'information. Après analyse, le sang montre une concentration en éthanol de 2,8 g/L alors que le résultat dans l'HV n'est que de 0,3 g/L. Après prise de renseignement auprès du requérant, il s'agissait d'un décès par arme à feu.

En effet, il faut savoir que les résultats du sang et de l'HV peuvent être discordants, essentiellement lorsque la mort s'accompagne d'une rupture de l'estomac. Ceci est fréquent en cas de pendaison mais aussi en cas de perforation par balle au niveau de la poitrine. Le liquide gastrique, très fortement concentré en alcool a alors tendance à se mélanger au sang. Le résultat de l'HV est alors à privilégier dans ces situations [2].

Des différences de mesure peuvent aussi exister entre sang périphérique et sang cardiaque en cas d'inhalation du contenu gastrique [13]. Dans ce cas de figure, le dosage dans l'HV peut aussi permettre d'obtenir un complément d'information.

L'HV peut aussi présenter un intérêt dans les cas de corps putréfiés pour lesquels les prélèvements de sang peuvent être soit absents, soit susceptibles d'avoir subi une néoformation *post-mortem* d'alcools. L'HV présente en effet l'avantage d'être peu touchée par les phénomènes de putréfaction et par les contaminations bactériennes pouvant entraîner la synthèse d'alcools *post-mortem* [2].

3.2 Opiacés dans l'humeur vitrée

La distribution des opiacés dans l'HV est différente selon les analytes. En ce qui concerne la morphine, sa diffusion dans l'HV est relativement limitée. Sur 15 cas de décès impliquant la prise d'opiacés, Antonides *et al.* retrouvent que la concentration en morphine dans le sang est plus élevée que dans l'HV dans 71 % des cas [4]. Wyman *et al.* ont pu calculer un ratio de l'ordre de 0,36 pour le rapport des concentrations en morphine entre l'HV et le sang sur 25 autopsies. Les concentrations en morphine dans l'HV représentent environ un tiers de celles retrouvées dans le sang. Pour la codéine, les concentrations sont sensiblement équivalentes dans les deux milieux, le ratio HV/sang s'établissant à 1,03 [3].

L'intérêt majeur de l'étude des opiacés dans l'HV réside dans l'analyse de la 6-monoacétylmorphine (6-MAM). En effet, diverses publications ont montré que la 6-MAM est plus facilement détectable dans l'HV que dans le sang. Dans une série de 13 cas en 2004, le ratio HV/sang des concentrations en 6-MAM était de 11,3 [3]. Cela n'inclut que les cas où la 6-MAM était détectable à la fois dans le sang et l'HV. Il est en effet fréquent que la 6-MAM ne soit retrouvée uniquement dans l'HV alors qu'elle a déjà été épurée du sang. Le temps de présence de la 6-MAM étant plus long dans l'HV que dans le sang, cela représente une alternative intéressante pour différencier une prise d'héroïne ou une prise d'opiacés à visée thérapeutique. Certains auteurs ont aussi utilisé le ratio des concentrations [codéine]/[morphine] dans l'HV pour distinguer une prise de codéine ou de morphine (ou d'héroïne). Selon les auteurs, ces ratios dans l'HV sont proches de ceux observés pour le sang et l'urine. Les glucuro-conjugués de la codéine et de la morphine peuvent être détectés dans l'HV. La conjugaison de la codéine est relativement faible, de l'ordre de 10 %. Par contre, 50 à 80 % de la morphine se retrouve sous forme glucuro-conjuguée [14]. Deux cas médico-légaux présentés ci-dessous illustrent l'intérêt du dosage des opiacés dans l'HV.

Cas n° 2 : Des échantillons de sang et d'HV sont transmis au laboratoire dans le cadre d'une expertise médico-légale réalisée pour une femme décédée en milieu hospitalier, décès consécutif à l'administration d'une dose de morphine 10 fois supérieure à la posologie recommandée. Le corps a reçu des soins de conservation avant que l'autopsie et les prélèvements ne soient effectués. La qualité du sang dans les prélèvements

étant douteuse, une analyse sur l'HV a aussi été effectuée. Les résultats obtenus sont les suivants : $[Morphine]_{sang} = 1034 \text{ ng/mL}$ et $[Morphine]_{HV} = 374 \text{ ng/mL}$.

Le ratio de 1/3 entre les concentrations en morphine dans l'HV et le sang est bien retrouvé ici, ce qui a permis de confirmer le résultat obtenu, malgré un échantillon de sang altéré.

Cas n° 3 : Des échantillons de sang et d'HV sont analysés pour une jeune femme dont la mort serait liée à une overdose d'héroïne. Les résultats obtenus sur le sang cardiaque ne permettent pas de conclure formellement à une overdose : $[Morphine] = 328 \text{ ng/mL}$, $[Codéine] = 64 \text{ ng/mL}$. L'analyse de l'HV a permis de s'en assurer : $[6\text{-MAM}]_{HV} = 42 \text{ ng/mL}$, $[Morphine]_{HV} = 118 \text{ ng/mL}$, $[Codéine]_{HV} = 68 \text{ ng/mL}$. Il est à noter que les ratios HV/sang décrits ci-avant pour la morphine (1/3) et la codéine (1/1) sont bien retrouvés dans ce cas.

3.3 Cocaïne dans l'humeur vitrée

La cocaïne et la benzoylecgonine sont facilement détectables dans l'HV. La corrélation entre les concentrations dans le sang et l'HV est relativement bonne ($r = 0,85$ pour la cocaïne et $r = 0,76$ pour la benzoylecgonine) [15]. Les concentrations en cocaïne sont toutefois généralement plus élevées dans l'HV que dans le sang. C'est ce qu'ont observé Antonides *et al.* dans 72 % de leurs cas ($N = 40$). L'inverse est observé pour la benzoylecgonine, dont la concentration est supérieure dans le sang dans 78 % des cas [4]. Le cocaéthylène peut aussi être détecté dans l'HV mais sa corrélation avec les concentrations sanguines est plus aléatoire ($r = 0,433$) [15]. L'ecgonine méthylester et l'ecgonine sont deux autres métabolites qu'il est possible de détecter dans l'HV. Les concentrations en ecgonine sont équivalentes à celles de la benzoylecgonine et sont bien corrélées aux concentrations sanguines [16]. Comme pour les concentrations sanguines, la difficulté est l'interprétation des concentrations en dérivés cocaïniques dans l'HV. Les différents auteurs insistent sur le fait que la toxicité de la benzoylecgonine est difficile à évaluer, surtout lorsque les habitudes de consommation ou le délai *post-mortem* sont mal connus. Même si l'on peut constater que l'hydrolyse de la cocaïne est retardée ou ralentie dans l'HV (les concentrations en cocaïne étant généralement supérieures à celle du sang), ce phénomène intervient toujours rapidement puisque les concentrations en cocaïne dans le sang et l'HV sont bien corrélées et ne sont pas significativement différentes [15]... Les variations de concentrations en *post-mortem* sont aussi imprévisibles dans l'HV que dans le sang, les phénomènes d'hydrolyse et de dégradation entrant en compétition [17]. L'HV peut donc être une matrice utile pour rechercher une prise de cocaïne en cas d'absence de prélèvement sanguin. Néanmoins, l'interprétation des concentrations reste encore plus complexe qu'avec le sang en l'absence de références bibliographiques disponibles.

3.4 Cannabinoïdes dans l'humeur vitrée

Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC), principal composé psycho-actif du cannabis, est une molécule très lipophile et aussi

fortement liée aux protéines plasmatiques, ce qui limite grandement sa diffusion dans l'HV. Les quelques études réalisées montrent systématiquement l'absence de THC dans l'HV [18,19]. Le THC-COOH a pu être mis en évidence dans l'HV sur quelques rares cas. Lin et Lin ont pu détecter des concentrations en THC-COOH supérieures ou égales à 1 ng/mL (limite de quantification de la méthode) et inférieures à 10 ng/mL dans 39 des 50 cas de personnes positives aux cannabinoïdes dans le sang, l'urine et la bile et ceci après une étape d'hydrolyse des glucuro-conjugués [20]. Pour Jenkins et Oblock, seul un cas positif au THC-COOH à 2 ng/mL a été identifié sur une série de 10 cas [18]. La mauvaise diffusion des cannabinoïdes dans l'HV a aussi été mise en évidence sur un modèle animal. Chez des porcs ayant reçu de 50 à 200 $\mu\text{g/kg}$ de THC par injection, celui-ci n'a été retrouvé que 12 fois sur 21 dans l'HV et toujours en concentrations inférieures à 2 ng/mL [21]. Chez l'Homme, sur 5 cas, Gronewold et Skopp ont pu détecter une fois par LC-MS-MS le THC-COOH glucuronide dans l'HV à la concentration de 20 ng/mL, alors qu'en comparaison, pour ce même cas, la concentration biliaire était de 9332 ng/mL. Un autre cas de cette série était positif pour le THC-COOH, mais inférieur à la limite de quantification, alors que la concentration dans la bile était de 990 ng/mL [19]. L'HV n'est donc pas un milieu à recommander pour rechercher une éventuelle consommation de cannabis, et cela vaut pour tous les analytes dosés usuellement : THC, 11-OH-THC, THC-COOH et THC-COOH glucuronide.

3.5 Amphétaminiques dans l'humeur vitrée

Parmi les amphétaminiques, la MDMA et la méthamphétamine ont été les molécules les plus étudiées. De Letter et ses collaborateurs ont réalisé de nombreuses études sur la distribution de la MDMA en utilisant le lapin comme modèle animal. Ils ont pu démontrer qu'après un temps de latence d'environ 1 h, les concentrations de MDMA entre HV et sang s'équilibrent. Le ratio des concentrations HV/sang est de 1,1 entre 120 et 240 min après l'injection. La stabilité des concentrations en MDMA en *post-mortem* a aussi été investiguée et les auteurs ont montré que les concentrations sont stables dans l'HV au cours du temps et que celles-ci sont même plus proches des concentrations sanguines *ante-mortem* que celles mesurées dans le sang cardiaque *post-mortem* [22]. En l'absence de sang périphérique, le dosage dans l'HV peut permettre de mieux évaluer la toxicité de la MDMA [23]. Sur 1 cas d'overdose, Elliott obtient des ratios HV/sérum *ante-mortem* différents pour le MDMA et le MDA respectivement 2,8 et 3,9 pour les deux molécules [24].

La diffusion de la méthamphétamine dans l'HV a été étudiée dans diverses séries de cas et semble, comme pour la MDMA, être facilement détectable [25, 26]. Peu de données sont disponibles pour l'amphétamine ou les autres *designer drugs*.

3.6 Méthadone et buprénorphine dans l'humeur vitrée

Comme pour les amphétamines, il n'existe que très peu de données disponibles sur la diffusion de la méthadone dans l'HV.

Tableau I. Résultats des dosages de méthadone et d'EDDP dans l'humeur vitrée et le sang.

	Méthadone (ng/mL)		EDDP (ng/mL)	
	HV	Sang	HV	Sang
Cas n° 4	40	92	5	21
Cas n° 5	58	70	6	24
Cas n° 6	20	223	4	20
Cas n° 7	10	56	1	5

Une intoxication fatale à la méthadone chez un enfant de 10 mois a donné les résultats suivants [27] :

$[Méthadone]_{sang} = 670 \text{ ng/mL}$; $[Méthadone]_{HV} = 240 \text{ ng/mL}$.

L'EDDP n'a pas été mesuré dans ce cas-là.

Dans une étude de Fucci *et al.*, 3 cas positifs à la méthadone ont été détectés grâce à l'HV suite à un test par immunochromatographie à flux latéral initialement dédié à la salive. Les cas ont été confirmés ensuite par GC-MS et donnent respectivement les résultats suivants :

$[Méthadone]_{HV}$: 21, 29, et 36 ng/mL et $[EDDP]_{HV}$: 55, 54, et 74 ng/mL. Il est surprenant de noter que ni la méthadone, ni l'EDDP n'ont été retrouvés dans le sang pour ces 3 cas [28].

Cas 4 à 7 : Nous avons traité au laboratoire des cas similaires où la méthadone a pu avoir un rôle dans les causes de décès. Quatre cas sont répertoriés dans le tableau I. La présence de méthadone a été détectée dans tous les échantillons sanguins. Les concentrations obtenues à chaque fois n'étant pas létales, d'autres causes de décès ont pu être avancées. Afin de mieux connaître la diffusion de la méthadone et de son métabolite, des analyses ont été effectuées sur l'HV et les résultats présentés dans le tableau 1. Contrairement à l'étude de Fucci *et al.*, la méthadone et l'EDDP sont toujours retrouvés à des concentrations supérieures dans le sang. Les concentrations en EDDP obtenues dans l'HV sont relativement similaires dans les 4 cas, et correspondent au 1/5 ou au 1/4 de celles du sang. Le ratio pour la méthadone est plus variable, compris entre 50 et 10 % des concentrations obtenues dans le sang.

À l'heure actuelle, nous n'avons pu trouver aucune donnée disponible sur la diffusion de la buprénorphine dans l'HV, il serait intéressant en cas d'overdose, de réaliser ce type de dosage dans l'HV.

3.7 Médicaments psychotropes dans l'humeur vitrée

Le passage des benzodiazépines et apparentées dans l'HV a fait l'objet de plusieurs publications. Ont été étudiées les molécules suivantes : alprazolam, bromazépam, lormétazépam, lorazépam, diazépam, nordiazépam, témazépam, tétrazépam, zolpidem, zopiclone [29–31]. Parmi certaines de ces molécules, Holmgren *et al.* ont constaté que celles qui sont le moins liées aux protéines sont celles dont les concentrations dans l'HV sont les plus proches des concentrations sanguines. Les molécules les plus fortement liées aux protéines peuvent avoir des concentrations dans l'HV dix fois inférieures à celles du

sang [31]. Ce n'est certainement pas le seul critère intervenant dans la diffusion des benzodiazépines dans l'HV. Scott et Oliver ont notamment constaté que les concentrations en nordiazépam dans le sang et l'HV sont très mal corrélées [30].

Certains antidépresseurs et antipsychotiques ont été étudiés le plus souvent au travers de revues de cas. Il est possible de trouver des données sur les concentrations dans l'HV de la fluoxétine [32,33], du citalopram [34], de la venlafaxine [35,36], de la mirtazapine [37,38], du moclobémide [39], de la fluvoxamine [40], ou de la duloxétine [41]. Récemment, une série de cas concernant le méprobamate a été publiée par Bévalot *et al.* Ces auteurs ont pu déterminer un facteur de corrélation entre les concentrations dans le sang et dans l'HV. Ils proposent d'appliquer comme seuil dans l'HV une concentration de 28 µg/mL qui correspondrait au seuil toxique de 50 µg/mL dans le sang [42]. Des données sont également disponibles pour quelques molécules de la classe des antipsychotiques comme la loxapine [43], l'olanzapine [44], la quétiapine [45]. Les molécules de cette classe ayant des caractéristiques physico-chimiques tellement différentes, il est toutefois impossible de généraliser d'une molécule à l'autre le passage ou non dans l'HV.

4 Conclusion

L'HV est parmi d'autres matrices alternatives, un spécimen unique. C'est un prélèvement très stable et relativement exempt des phénomènes de putréfaction et de redistribution *post-mortem*. C'est aussi, parmi l'ensemble des matrices alternatives à disposition du toxicologue, l'une des plus faciles à extraire, que cela soit réalisé par SPE ou par extraction liquide-liquide. Il existe toutefois un inconvénient majeur à cette matrice : tous les xénobiotiques n'y sont pas distribués correctement. Les molécules les plus lipophiles ou fortement liées aux protéines plasmatiques peuvent en être quasiment absentes. L'autre problématique concerne l'interprétation de résultats issus des dosages dans l'HV. Il n'existe en effet que très peu de données permettant d'évaluer le caractère toxique ou léthal d'une concentration donnée...

L'HV peut aussi parfaitement se prêter à la réalisation de criblages toxicologiques lorsque le sang ou l'urine sont absents [8]. Dans certains cas, quand des publications permettent de corréler les résultats obtenus, il est envisageable de quantifier les xénobiotiques dans l'HV.

Les cas présentés dans cet article sont des illustrations concrètes de l'utilité de cette matrice alternative. Dans un but scientifique, il faut encourager le dosage simultané dans le sang périphérique et l'HV. La publication de tels résultats permettrait d'établir une corrélation entre les différentes matrices et d'enrichir la littérature.

Conflits d'intérêts. Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

Références

1. Sturner WQ. The vitreous humour: *post-mortem* potassium changes. *Lancet*. 1963; 7285(1): 807–808.

2. Kugelberg FC, Jones AW. Interpreting results of ethanol analysis in *post-mortem* specimens: a review of the literature. *Forensic Sci Int.* 2007; 165(1): 10–29.
3. Wyman J, Bultman S. *Post-mortem* distribution of heroin metabolites in femoral blood, liver, cerebrospinal fluid, and vitreous humor. *J Anal Toxicol.* 2004; 28(4): 260–263.
4. Antonides HM, Kiely ER, Marinetti LJ. Vitreous fluid quantification of opiates, cocaine, and benzoylecgonine: comparison of calibration curves in both blood and vitreous matrices with corresponding concentrations in blood. *J Anal Toxicol.* 2007; 31(8): 469–476.
5. De Letter EA, Stove CP, Lambert WE, Piette MH. *Post-mortem* (re)distribution of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, “ecstasy”): human and animal data. *Curr Pharm Biotechnol.* 2010; 11(5): 453–459.
6. Cabarcos P, Taberero MJ, Álvarez I, López P, Fernández P, Bermejo AM. Analysis of six benzodiazepines in vitreous humor by high-performance liquid chromatography-photodiode-array detection. *J Anal Toxicol.* 2010; 34(9): 539–542.
7. Whikehart DR. *Biochemistry of the Eye*, 2nd Ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 2004.
8. Pelander A, Ristimaa J, Ojanperä I. Vitreous humor as an alternative matrix for comprehensive drug screening in *post-mortem* toxicology by liquid chromatography-time-of-flight mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* 2010; 34(6): 312–318.
9. Fernández P, López-Rivadulla M, Liñares JM, Tato F, Bermejo AM. A comparative pharmacokinetic study of ethanol in the blood, vitreous humour and aqueous humour of rabbits. *Forensic Sci Int.* 1989; 41(1-2): 61–65.
10. Gelbke HP, Lesch P, Spiegelhalder B, Schmidt G. Postmortal alkoholkonzentrationen I. Die Alkoholkonzentrationen im Blut und in der Glaskörperflüssigkeit. *Blutalkohol.* 1978; 15: 1–10.
11. Honey D, Caylor C, Luthi R, Kerrigan S. Comparative alcohol concentrations in blood and vitreous fluid with illustrative case studies. *J Anal Toxicol.* 2005; 29(5): 365–369.
12. Jones AW, Holmgren P. Uncertainty in estimating blood ethanol concentrations by analysis of vitreous humour. *J Clin Pathol.* 2001; 54(9): 699–702.
13. Pélissier-Alicot AL, Fornaris M, Bartoli C, Piercecchi-Marti MD, Sanvoisin A, Leonetti G. An unusual case of *post-mortem* redistribution of ethanol. *Forensic Sci Int.* 2005; 150(1): 81–83.
14. Lin DL, Chen CY, Shaw KP, Havier R, Lin RL. Distribution of codeine, morphine, and 6-acetylmorphine in vitreous humor. *J Anal Toxicol.* 1997; 21(4): 258–261.
15. Mackey-Bojack S, Kloss J, Apple F. Cocaine, cocaine metabolite, and ethanol concentrations in *post-mortem* blood and vitreous humor. *J Anal Toxicol.* 2000; 24(1): 59–65.
16. Duer WC, Spitz DJ, McFarland S. Relationships between concentrations of cocaine and its hydrolysates in peripheral blood, heart blood, vitreous humor and urine. *J Forensic Sci.* 2006; 51(2): 421–425.
17. Logan BK, Smirnow D, Gullberg RG. Lack of predictable site-dependent differences and time-dependent changes in *post-mortem* concentrations of cocaine, benzoylecgonine, and cocaethylene in humans. *J Anal Toxicol.* 1997; 21(1): 23–31.
18. Jenkins AJ, Oblock J. Phencyclidine and cannabinoids in vitreous humor. *Leg Med (Tokyo).* 2008; 10(4): 201–203.
19. Gronewold A, Skopp G. A preliminary investigation on the distribution of cannabinoids in man. *Forensic Sci Int.* 2011; 210(1-3): e7–e11.
20. Lin DL, Lin RL. Distribution of 11-nor-9-carboxy-Delta9-tetrahydrocannabinol in traffic fatality cases. *J Anal Toxicol.* 2005; 29(1): 58–61.
21. Brunet B, Hauet T, Hébrard W, Papet Y, Mauco G, Mura P. *Post-mortem* redistribution of THC in the pig. *Int J Legal Med.* 2010; 124(6): 543–549.
22. De Letter EA, De Paepe P, Clauwaert KM, Belpaire FM, Lambert WE, Van Bocxlaer JF, Piette MH. Is vitreous humour useful for the interpretation of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) blood levels? Experimental approach with rabbits. *Int J Legal Med.* 2000; 114(1-2): 29–35.
23. De Letter EA, Clauwaert KM, Lambert WE, Van Bocxlaer JF, De Leenheer AP, Piette MH. Distribution study of 3,4-methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine in a fatal overdose. *J Anal Toxicol.* 2002; 26(2): 113–118.
24. Elliott SP. MDMA and MDA concentrations in antemortem and *post-mortem* specimens in fatalities following hospital admission. *J Anal Toxicol.* 2005; 29(5): 296–300.
25. Logan BK, Weiss EL, Harruff RC. Case report: distribution of methamphetamine in a massive fatal ingestion. *J Forensic Sci.* 1996; 41(2): 322–323.
26. Kiely E, Lee CJ, Marinetti L. A fatality from an oral ingestion of methamphetamine. *J Anal Toxicol.* 2009; 33(8): 557–560.
27. Couper FJ, Chopra K, Pierre-Louis ML. Fatal methadone intoxication in an infant. *Forensic Sci Int.* 2005; 153(1): 71–73.
28. Fucci N, De Giovanni N, De Giorgio F, Liddi R, Chiarotti M. An evaluation of the Cozart RapiScan system as an on-site screening tool for drugs of abuse in a non-conventional biological matrix: vitreous humor. *Forensic Sci Int.* 2006; 156(2-3): 102–105.
29. Cabarcos P, Taberero MJ, Álvarez I, López P, Fernández P, Bermejo AM. Analysis of six benzodiazepines in vitreous humor by high-performance liquid chromatography-photodiode-array detection. *J Anal Toxicol.* 2010; 34(9): 539–542.
30. Scott KS, Oliver JS. The use of vitreous humor as an alternative to whole blood for the analysis of benzodiazepines. *J Forensic Sci.* 2001; 46(3): 694–697.
31. Holmgren P, Druid H, Holmgren A, Ahlner J. Stability of drugs in stored *post-mortem* femoral blood and vitreous humor. *J Forensic Sci.* 2004; 49(4): 820–825.
32. Cantrell FL, Vance C, Schaber B, McIntyre I. Fatal fluoxetine intoxication with markedly elevated central blood, vitreous, and liver concentrations. *J Anal Toxicol.* 2009; 33(1): 62–64.
33. Johnson RD, Lewis RJ, Angier MK. The distribution of fluoxetine in human fluids and tissues. *J Anal Toxicol.* 2007; 31(7): 409–414.
34. Anastos N, McIntyre IM, Lynch MJ, Drummer OH. *Post-mortem* concentrations of citalopram. *J Forensic Sci.* 2002; 47(4): 882–884.
35. Goeringer KE, McIntyre IM, Drummer OH. *Post-mortem* tissue concentrations of venlafaxine. *Forensic Sci Int.* 2001; 121(1-2): 70–75.
36. Jaffe PD, Batziris HP, van der Hoeven P, DeSilva D, McIntyre IM. A study involving venlafaxine overdoses: comparison of fatal

- and therapeutic concentrations in *post-mortem* specimens. J Forensic Sci. 1999; 44(1): 193–196.
37. Kirkton C, McIntyre IM. Therapeutic and toxic concentrations of mirtazapine. J Anal Toxicol. 2006; 30(9): 687–691.
38. Anderson DT, Fritz KL, Muto JJ. Distribution of mirtazapine (Remeron) in thirteen *post-mortem* cases. J Anal Toxicol. 1999; 23(6): 544–548.
39. Rogde S, Hilberg T, Teige B. Fatal combined intoxication with new antidepressants. Human cases and an experimental study of *post-mortem* moclobemide redistribution. Forensic Sci Int. 1999; 100(1-2): 109–116.
40. Kunsman GW, Rodriguez R, Rodriguez P. Fluvoxamine distribution in *post-mortem* cases. Am J Forensic Med Pathol. 1999; 20(1): 78–83.
41. Anderson D, Reed S, Lintemoot J, Kegler S, DeQuintana S, Sandberg M, Muto J. A first look at duloxetine (Cymbalta) in a *post-mortem* laboratory. J Anal Toxicol. 2006; 30(8): 576–580.
42. Bévalot F, Gustin MP, Cartiser N, Le Meur C, Malicier D, Fanton L. Interpretation of drug concentrations in an alternative matrix: the case of meprobamate in vitreous humor. Int J Legal Med. 2011; 125(3): 463–468.
43. Mazzola CD, Miron S, Jenkins AJ. Loxapine intoxication: case report and literature review. J Anal Toxicol. 2000; 24(7): 638–641.
44. Vance C, McIntyre IM. *Post-mortem* tissue concentrations of olanzapine. J Anal Toxicol. 2009; 33(1): 15–26.
45. Flammia DD, Valouch T, Venuti S. Tissue distribution of quetiapine in 20 cases in Virginia. J Anal Toxicol. 2006; 30(4): 287–292.