

Toxicologie
clinique



Bulletin d'information toxicologique

Volume 29, numéro 1, janvier 2013

Le Bulletin d'information toxicologique est une publication conjointe de l'équipe de toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec et du Centre antipoison du Québec.

Centre de santé et de services sociaux
de la Vieille-Capitale

Centre affilié universitaire

Centre antipoison du Québec

Institut national
de santé publique

Québec



Centre de toxicologie

Rédacteur en chef

Pierre-André Dubé, M. Sc., pharmacien
Institut national de santé publique du Québec

Rédacteur en chef adjoint

René Blais, M.D., directeur médical
Centre antipoison du Québec

Secrétaire à la rédaction

Nicole Dubé, agente administrative
Institut national de santé publique du Québec

Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le portail de l'équipe de toxicologie clinique à l'adresse suivante : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle de l'Institut national de santé publique du Québec ou du Centre antipoison du Québec.

ISSN : 1927-0801 (En ligne)

©Gouvernement du Québec (2013)

Suivez-nous sur les réseaux sociaux :



LA REDISTRIBUTION POSTMORTEM DES XÉNOBIOTIQUES

Pierre-Yves Tremblay, M. Sc.

Pharmacologue, Institut national de santé publique du Québec

Réviseurs

Pierre-André Dubé, M. Sc.

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

René Blais, M.D., F.R.C.P.C., ABMT

Directeur médical, Centre antipoison du Québec

Résumé

À la suite du décès d'un individu, la détermination de la concentration sanguine d'un xénobiotique permet au coroner d'évaluer l'incidence qu'a pu avoir celle-ci sur le processus mortel. La problématique principale reliée à l'interprétation de ces résultats cliniques implique un phénomène nommé la redistribution postmortem (RPM). Ce phénomène mène à des variations de concentrations sanguines de certains xénobiotiques rendant l'interprétation des résultats relativement complexe. Plusieurs concepts biologiques doivent être tenus en compte afin de définir correctement le phénomène de la RPM. Les principes d'homéostasie et de relargage, les caractéristiques physico-chimiques et les principes pharmacocinétiques des xénobiotiques ainsi que les phénomènes agoniques et cadavériques sont des facteurs endogènes impliqués dans le développement du phénomène de la RPM. Le type de prélèvement et le délai entre le décès et le moment où sont effectués les prélèvements sont des facteurs exogènes également importants dans le développement du phénomène de la RPM. Une revue de la littérature a permis de compiler l'information reliée à la RPM pour une trentaine de médicaments et drogues.

Introduction

Au Québec, la Loi sur la recherche des causes et des circonstances des décès prévoit que le Bureau du coroner intervient dans tous les cas de décès jugés violents ou suspects afin d'en déterminer les causes et les circonstances. Les décès résultant d'accidents, de suicides, d'homicides, d'intoxications ou de causes médicales inconnues sont sujets à une investigation ou à une enquête du bureau du coroner.⁽¹⁾ Depuis 2002, environ 4200 décès sont signalés annuellement aux coroners du Québec. Ce nombre représente environ 7 % de tous les décès survenus sur le territoire québécois. Parmi ceux-ci, les décès survenus dans des circonstances obscures ou violentes représentent 62 % des interventions des coroners contrairement à 24 % pour les décès d'origine non déterminée.⁽²⁾

La détermination de la concentration sanguine d'un xénobiotique (substance exogène tels un médicament ou une drogue d'abus) au moment d'une autopsie aide le spécialiste à évaluer l'incidence ou l'impact qu'a pu avoir la consommation de cette substance sur le processus mortel d'un individu. La problématique principale reliée à l'interprétation de ces résultats cliniques

implique un phénomène nommé redistribution postmortem (RPM). Suivant le décès d'un individu, ce phénomène amène des variations parfois importantes des concentrations sanguines pour certains xénobiotiques. Ceci peut rendre l'interprétation de ces valeurs sanguines très difficile. L'importance de ces variations dépend principalement du site de prélèvement, du délai entre le décès et les prélèvements, de l'état de conservation du cadavre, de certaines activités biologiques endogènes et des propriétés physico-chimiques des xénobiotiques en cause.^(3,4)

L'objectif de cet article sera de présenter une revue de la littérature sur la RPM, et ce, afin d'initier les coroners et les professionnels de la santé à ce processus pouvant induire en erreur certains professionnels lors de l'interprétation de dosages postmortem.

Méthodologie

Une recherche de la littérature scientifique a été effectuée à l'aide de la base de données des articles indexés par PubMed^{MD} entre 1990 et novembre 2012, en utilisant les mots clés suivants : *postmortem redistribution, postmortem changes, death, forensic sciences*. Elle se limitait aux études ayant été effectuées chez l'animal ou l'humain.

Phénomène de redistribution postmortem

A) Les facteurs endogènes

Principes d'homéostasie

En période prémortem, les xénobiotiques sont principalement entreposés dans les tissus adipeux et certains organes à fort pouvoir de concentration comme le tractus digestif, le parenchyme pulmonaire, le foie et le myocarde. Durant leur entreposage, ces xénobiotiques obéiront à certains principes d'homéostasie. L'homéostasie est un état d'équilibre dynamique n'autorisant que des variations limitées autour d'un point d'équilibre. L'homéostasie est maintenue par tous les processus passifs et actifs (activités des organes) d'un organisme. En temps normal, les propriétés physico-chimiques du milieu intérieur tels la température, le pH, la pression osmotique, la concentration d'oxygène et les concentrations ioniques sont des constantes qui aident à maintenir cet état d'homéostasie. On peut donc associer la RPM à la disparition des principes d'homéostasie au moment où une personne décède.^(3,5)

Principe de relargage

Durant la période postmortem précoce, soit les 48 premières heures suivant le décès d'un individu, le contenu de ces réserves dans les tissus adipeux est relâché dans d'autres organes ou vaisseaux adjacents. Ce phénomène est plus communément appelé relargage endogène en période postmortem.⁽⁵⁾ Ce relargage sera soit de type diffusion atomique (à travers des structures vasculaires anatomiques) ou de type diffusion de contiguïté (transpariétale ou vers les organes à proximité). L'impact de ce relargage postmortem sera plus ou moins important selon la matrice évaluée.

Le tableau 1 résume l'information concernant l'effet et la direction de la RPM sur les principaux organes réservoirs en fonction du type de diffusion impliquée.^(4,5)

Tableau 1 - Résumé des différents mouvements de diffusion sanguine associés à la redistribution postmortem

Organe réservoir	Diffusion anatomique postmortem vers :	Diffusion de contiguïté postmortem vers :
Tractus digestif	aorte abdominale veine cave inférieure	cavités cardiaques gauches, base pulmonaire gauche, lobe hépatique gauche, rate et foie
Poumon	cavités cardiaques vaisseaux thoraciques	aorte abdominale, cavités cardiaques gauches, veine cave supérieure et cavités cardiaques droites
Foie	cavités cardiaques droites	estomac, œsophage, duodénum et vésicule biliaire
Myocarde	s. o.	cavités cardiaques, veine cave supérieure

Adaptation de Pelissier-Alicot et collab.⁽³⁾

Physico-chimie

Plusieurs caractéristiques physico-chimiques propres à une molécule peuvent influencer le fait qu'un xénobiotique aura tendance à se redistribuer ou non. À ce jour, aucune de ces propriétés n'a été définie officiellement comme étant un indice universel annonciateur de RPM. Parmi les propriétés physico-chimiques les plus importantes, on retrouve : la molécule elle-même et les interactions qu'elle provoque, un coefficient de dissociation élevé, une forte lipophilicité, une faible liaison aux protéines plasmatiques et un volume de distribution élevé.^(3,6) Pour les xénobiotiques hautement lipophiles, l'impact de la RPM sera plus important chez les personnes qui possèdent une plus grande masse adipeuse. En effet, la capacité de ces réservoirs endogènes à accumuler les xénobiotiques est plus grande.⁽³⁾

Pharmacocinétique

Les principes de pharmacocinétique, soit l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination, sont également altérés ou encore arrêtés à la suite du décès.^(3,6) Au niveau de l'absorption, la diffusion passive est altérée en raison d'un dérèglement des phénomènes physico-chimiques et d'homéostasie. Pour sa part, le transport actif des bases organiques et des acides faibles est grandement ralenti en conséquence d'un déficit en ATP. Il y a aussi une altération de la distribution par le réseau sanguin au fait de la dégradation des protéines plasmatiques et à la coagulation du sang. C'est à cette étape que les xénobiotiques à forte distribution tissulaire (volume de distribution élevé) seront redistribués de façon importante dans le sang.^(3,6) En règle générale, un métabolite est plus hydrosoluble que sa molécule mère. L'impact de la RPM sur le métabolite devrait donc être moins important que celui observé pour sa molécule mère. Dans certains cas, le métabolisme de certains xénobiotiques, comme la cocaïne et le clonazépam, peut également continuer de fonctionner plusieurs heures après la mort, induisant une diminution de leur concentration sanguine et une augmentation des métabolites qu'ils

gènèrent.⁽³⁾ Finalement, plusieurs stades des voies d'élimination sont rapidement arrêtés, soient : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire, la réabsorption tubulaire et l'excrétion biliaire.⁽⁷⁾

Phénomènes agoniques et cadavériques

Des phénomènes agoniques et cadavériques peuvent également jouer un rôle dans la RPM d'une molécule.⁽³⁾ La lyse cellulaire peut, entre autres, favoriser la libération de xénobiotiques basiques lipophiles du compartiment interstitiel vers le compartiment sanguin. La coagulation et l'hypostase modifient les pourcentages de fixation de certains xénobiotiques aux protéines sanguines. Différents mouvements sanguins comme l'altération de la pression et de la fluidité, l'apparition de la rigidité cadavérique et la création de gaz de putréfaction auront pour effet d'égaliser partiellement les différentes concentrations de xénobiotiques entre les différents organes, vaisseaux sanguins ou autres compartiments du corps humain.^(6,8) La putréfaction favorisera la prolifération bactérienne et se répandra dans tout l'organisme lors de la rupture des membranes anatomiques. Elle débutera peu de temps après la mort et sera variable en fonction des conditions climatiques ambiantes.⁽³⁾ Par exemple, une néoformation d'éthanol peut se produire en période postmortem, résultant de l'augmentation de l'activité microbienne (*E. coli* et *C. albicans*).^(7,9)

B) Les facteurs exogènes

L'importance du type de prélèvement

L'importance du phénomène de la RPM est généralement constatée dans les heures et les jours qui suivent la mort d'un individu puisque la concentration sanguine de certains xénobiotiques est rapidement altérée à la suite du décès. Pour les différentes raisons qui seront énumérées dans les paragraphes qui suivent, le sang cardiaque est davantage influencé par la RPM que ne l'est le sang fémoral.^(3,9) À titre d'exemple, la concentration d'oxycodone est en moyenne 3 fois plus élevée dans le sang cardiaque que dans le sang périphérique.^(3,6) Un phénomène important souvent mal interprété en RPM concerne le sang cardiaque. Chez le vivant, les concentrations de xénobiotiques présentes dans le sang cardiaque ne seront pas nécessairement égales à celles mesurées dans le sang fémoral. Ceci est dû aux divers mécanismes de distribution du xénobiotique dans tout le corps. Un ratio sang cardiaque:sang fémoral plus grand que 1 ne doit donc pas être automatiquement associé à la présence de RPM.^(3,10,11) Pour limiter l'impact de la RPM, des informations telles que l'heure estimée du décès et du prélèvement de l'échantillon doivent être comptabilisées et considérées lors de la comparaison des résultats.

Dans le même ordre d'idée, les concentrations de xénobiotiques présentes dans le sang (fémoral ou cardiaque) ne seront pas nécessairement égales à celles mesurées dans le liquide oculaire.^(3,4,6) Cependant, comme le liquide oculaire n'est pas considéré comme une matrice propice à la RPM, il est possible qu'une corrélation existe entre les concentrations mesurées dans ce milieu et celles mesurées dans le sang (fémoral ou cardiaque). Ceci pourrait, du même coup, constituer une bonne alternative de dosage chez un individu décédé. À ce jour, peu d'études ont été publiées sur le sujet.

Le délai

Le délai entre le décès et le moment où sont effectués les prélèvements aura donc des conséquences directes sur la RPM. L'impact risque d'être beaucoup plus significatif dans les cas où la mort remonte à plusieurs jours. Dans le même ordre d'idée, les conditions climatiques dans lesquelles un corps est trouvé pourront également influencer la RPM. La RPM risque d'avoir un impact plus important sur un corps retrouvé dans un milieu où la chaleur et l'humidité sont fortement présentes.^(3,5)

D'autres paramètres, comme la température à laquelle le corps a été exposé, la concentration du médicament, la position et l'état du corps peuvent également affecter la RPM.^(3,6)

Xénobiotiques reconnus pour leur redistribution postmortem

Il est connu que les concentrations sanguines de plusieurs médicaments ont tendance à augmenter en situation postmortem. Les tableaux 2 et 3 (pages suivantes) résument l'information reliée à la RPM pour une trentaine de médicaments et de drogues.

Une étude publiée en 2007 par Reis et collab. montre des informations pertinentes au sujet de la RPM de différents antidépresseurs. Dans cette étude, plus de 8591 cas ont été sélectionnés, analysés et statistiquement interprétés. Ces cas sont séparés en trois groupes :

Groupe A : décès secondaires à une intoxication simple par un antidépresseur;

Groupe B : décès secondaires à une poly-intoxication ou avec une concentration sanguine d'éthanol significative;

Groupe C : décès secondaires à un traumatisme.

Un groupe témoin (**T**) incluant des personnes vivantes consommant des antidépresseurs à des doses thérapeutiques a également été utilisé lors des comparaisons intergroupes afin d'avoir une meilleure idée de l'importance de la RPM des antidépresseurs étudiés.

Tableau 2 - Caractéristiques postmortem de 20 médicaments souvent prescrits au Canada

Nom générique	Classe	Statut-RPM	Référence
Acétaminophène	Antalgique antipyrétique	Peu probable	OCME 2003 ⁽¹²⁾ , Drummer 2008 ⁽⁶⁾ , Hilberg 1999 ⁽⁵⁾
Acide acétylsalicylique	Anti-inflammatoire non stéroïdien	Probable, peu d'études à l'appui	Ihama 2007 ⁽¹³⁾
Amitriptyline/Nortriptyline	Antidépresseur tricyclique	Significative	OCME 2003 ⁽¹²⁾ , Reis 2007 ⁽¹⁴⁾ , Drummer 2008 ⁽⁶⁾ , Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾
Amlodipine	Inhibiteur du canal calcique	Probable, peu d'études à l'appui	Linnet 2011 ⁽¹⁶⁾
Bupropion	Antidépresseur ISRN	Significative	OCME 2003 ⁽¹²⁾ , Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾
Citalopram	Antidépresseur ISRS	Significative	Reis 2007 ⁽¹⁴⁾ , Hargrove 2008 ⁽¹⁷⁾ , Drummer 2008 ⁽⁶⁾ , Rodda 2006 ⁽¹⁸⁾ , Horak 2005 ⁽¹⁹⁾ , Levine 2001 ⁽²⁰⁾
Clonazépam	Benzodiazépine	Probable, peu d'études à l'appui	Ferner 2008 ⁽⁷⁾ , Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾
Codéine	Opiïde	Probable, peu d'études à l'appui	Ferner 2008 ⁽⁷⁾ , Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾ , Prouty 1990 ⁽²¹⁾
Diclofénac	Anti-inflammatoire non stéroïdien	Inconnue	s. o.
Digoxine	Digitalique	Significative	Drummer 2008 ⁽⁶⁾ , O'Sullivan 1995 ⁽²²⁾
Fentanyl	Opiïde	Significative	Luckenbill 2008 ⁽²³⁾ , Olson 2010 ⁽²⁴⁾
Lorazépam	Benzodiazépine	Aucune	Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾
Metformine	Antihyperglycémiant	Inconnue	s. o.
Métoprolol	Bêtabloqueur	Significative	Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾ , Pelissier-Alicot 2006 ⁽³⁾ , Kristoffersen 2007 ⁽²⁵⁾ , Oertel 2011 ⁽²⁶⁾
Naproxène	Anti-inflammatoire non stéroïdien	Probable, peu d'études à l'appui	Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾
Nifédipine	Inhibiteur du canal calcique	Inconnue	s. o.
Olanzapine	Antipsychotique atypique	Significative	Vance 2009 ⁽²⁷⁾ , Horak 2005 ⁽¹⁹⁾ , Merrick 2001 ⁽²⁸⁾
Oxazépam	Benzodiazépine	Probable, peu d'études à l'appui	Ferner 2008 ⁽⁷⁾ , Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾ , Prouty 1990 ⁽²¹⁾
Quétiapine	Antipsychotique atypique	Significative	OCME 2003 ⁽¹²⁾ , Drummer 2008 ⁽⁶⁾ , Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾
Venlafaxine	Antidépresseur ISRN	Significative	OCME 2003 ⁽¹²⁾ , Reis 2007 ⁽¹⁴⁾ , Drummer 2008 ⁽⁶⁾ , Rodda 2006 ⁽¹⁸⁾ , Ferner 2008 ⁽⁷⁾

Tableau 3 - Caractéristique postmortem de 10 substances d'abus souvent consommées au Canada

Drogue	Classe	Statut-RPM	Référence
Amphétamine	Amphétamine	Probable, peu d'études à l'appui	Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾ , Prouty 1990 ⁽²¹⁾ , Hilberg 1999 ⁽⁵⁾
Cocaïne/Benzoylcgonine	Psychotrope	Probable, peu d'études à l'appui	Drummer 2008 ⁽⁶⁾ , Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾ , Prouty 1990 ⁽²¹⁾
Éthanol	Alcool	Aucune. Phénomènes de fermentation et de diffusion significatifs	Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾
Héroïne/Monoacétylmorphine	Opioïde	Probable, peu d'études à l'appui	Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾
LSD	Psychotrope	Inconnue	s. o.
MDA	Amphétamine	Probable, peu d'études à l'appui	Elliott 2005 ⁽²⁹⁾
MDEA	Amphétamine	Inconnue	s. o.
MDMA	Amphétamine	Significative	Drummer 2008 ⁽⁶⁾ , Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾ , Elliott 2005 ⁽²⁹⁾
Méthamphétamine	Amphétamine	Significative	Drummer 2008 ⁽⁶⁾ , Leikin 2003 ⁽¹⁵⁾ , Prouty 1990 ⁽²¹⁾
MMDA	Amphétamine	Inconnue	s. o.

Le tableau 4 (page suivante) résume une partie de l'information retrouvée dans cet article. On peut constater la variabilité des concentrations sanguines mesurées dans l'artère fémorale (Groupes A, B et C) ou l'artère radiale (Groupe T) dans chacun des groupes. Bien que le groupe T incluait des personnes vivantes et que le groupe C incluait des personnes décédées, il s'agissait de la seule différence marquante entre ces deux groupes. Ainsi, pour chacun des antidépresseurs étudiés, un rapport des valeurs médianes entre le groupe T et le groupe C a été calculé. Ceci permet d'évaluer très sommairement l'importance de la RPM pour ces médicaments.

Tableau 4 - Concentrations sanguines mesurées chez des personnes vivantes et des cadavres pour différents antidépresseurs

Antidépresseurs mesurés	Intervalles de concentrations sanguines entre le 10 ^e et le 90 ^e percentile (mg/L)			Rapport valeurs médiane T/A
	Thérapeutique Vivant (T)	Décès par trauma (C)	Décès par intoxication médicamenteuse simple (A)	
Amitriptyline	0,01-0,1	0,1-0,4	1,0-6,7	4
Nortriptyline	0,02-0,2	0,1-0,7	1,6-4,5	3,8
Citalopram	0,02-0,1	0,1-0,7	1,5-27,0	6
Desméthylcitalopram	0,008-0,05	0,1-0,2	0,2-1,3	5
Clomipramine	0,02-0,2	0,1-0,6	0,8-4,7	2,9
Desméthylclomipramine	0,02-0,3	0,1-1,0	0,3-6,5	4
Fluoxétine	0,04-0,4	0,2-0,9	1,5-6,1	4
Norfluoxétine	0,06-0,3	0,1-0,8	0,4-1,2	3
Fluvoxamine	0,01-0,3	0,2-0,9	5,4-16,0	5,7
Imipramine	0,05-0,1	0,04-0,4	1,5-4,0	1,3
Désipramine	0,05-0,3	0,02-0,9	1,3-2,3	7
Mirtazapine	0,01-0,08	0,1-0,3	1,0-4,3	3,3
N-Desméthylmirtazapine	0,01-0,04	0,1-0,3	0,2-2,5	5
Moclobémide	0,04-2,0	0,2-2,5	16,0-51,0	1,5
Paroxétine	0,008-0,1	0,1-0,5	1,2-4,2	6,7
Sertraline	0,006-0,06	0,07-0,3	1,1-2,5	5
Trimipramine	0,01-0,2	0,1-0,6	2,1-9,2	3,3
Venlafaxine	0,01-0,2	0,1-1,0	6,7-95,0	5
O-Desméthylvenlafaxine	0,06-0,4	0,2-0,8	1,3-12,0	1,5

Adaptation de Reis et collab.⁽¹⁴⁾

Conclusion

Des changements considérables se produisent après la mort. Les concentrations sanguines ont généralement tendance à augmenter, mais elles peuvent aussi rester stables et dans de plus rares cas, diminuer. L'importance de ces changements dépend principalement du site de prélèvement, du délai entre le décès et les prélèvements, des conditions climatiques présentes en période postmortem avant les prélèvements sanguins, d'activités biologiques endogènes et des propriétés physico-chimiques des xénobiotiques impliqués.

L'instabilité postmortem de certains xénobiotiques, comme les médicaments de type antidépresseurs dont la concentration sanguine augmente progressivement avec le temps à la suite de la mort, peut rendre l'interprétation des résultats toxicologiques très difficile. À noter que l'urine et l'humeur vitrée ne sont pas des matrices reconnues pour subir les effets de la RPM. Une bonne compréhension de ces artefacts pouvant fausser la concentration des substances mesurées est essentielle afin d'identifier correctement les substances responsables des intoxications mortelles.

Pour toute correspondance

Pierre-Yves Tremblay
Institut national de santé publique du Québec
945, avenue Wolfe, 4^e étage, Québec (Québec) G1V 5B3
Téléphone : 418 650-5115, poste 4653
Télécopieur : 418 654-2148
Courriel : Toxicologie.Clinique@inspq.qc.ca

Références

- 1) Bureau du coroner. L'investigation et l'enquête du coroner. Loi sur la recherche des causes et des circonstances des décès (L R Q , C R-0 2) 2012;
- 2) Bureau du coroner. Rapport des activités des coroners en 2011. Loi sur la recherche des causes et des circonstances des décès (L R Q , C R-0 2) 2011; [En ligne] http://www.coroner.gouv.qc.ca/fileadmin/documents/publications/Rapport_activit%C3%A9s_coroners_2011.pdf
- 3) Pelissier-Alicot AL, Gaulier JM, Champsaur P, Marquet P. Mechanisms underlying post-mortem redistribution of drugs: a review. J Anal Toxicol 2003 Nov;27(8):533-44.
- 4) Pounder DJ, Jones GR. Post-mortem drug redistribution--a toxicological nightmare. Forensic Sci Int 1990 Apr;45(3):253-63.
- 5) Hilberg T, Ripel A, Slordal L, Bjorneboe A, Morland J. The extent of postmortem drug redistribution in a rat model. J Forensic Sci 1999 Sep;44(5):956-62.
- 6) Drummer OH. Postmortem Toxicological Redistribution. Essentials of Autopsy Practice 2008;1-21.
- 7) Ferner RE. Post-mortem clinical pharmacology. Br J Clin Pharmacol 2008 Oct;66(4):430-43.
- 8) Drummer OH. Forensic toxicology. EXS 2010;100:579-603.
- 9) Kennedy MC. Postmortem Drug Concentrations. Intern Med J 2009 Oct 22.
- 10) Moriya F, Hashimoto Y. Redistribution of diltiazem in the early postmortem period. J Anal Toxicol 2004 May;28(4):269-71.
- 11) Moriya F, Hashimoto Y. Redistribution of basic drugs into cardiac blood from surrounding tissues during early-stages postmortem. J Forensic Sci 1999 Jan;44(1):10-6.
- 12) Toxic drug concentrations. Office of the Chief Medical Examiner 2003-05-22; [En ligne] <http://www.ocme.unc.edu/toxicology/toxresults.shtml>
- 13) Ihama Y, Ageda S, Fuke C, Miyazaki T. [Autopsy case of aspirin intoxication: distribution of salicylic acid and salicyluric acid in body fluid and organs]. Chudoku Kenkyu 2007 Oct;20(4):375-80.
- 14) Reis M, Aamo T, Ahlner J, Druid H. Reference concentrations of antidepressants. A compilation of postmortem and therapeutic levels. J Anal Toxicol 2007 Jun;31(5):254-64.

- 15) Leikin JB, Watson WA. Post-mortem toxicology: what the dead can and cannot tell us. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41(1):47-56.
- 16) Linnet K, Lang LM, Johansen SS. Postmortem femoral blood concentrations of amlodipine. *J Anal Toxicol* 2011 May;35(4):227-31.
- 17) Hargrove VM, McCutcheon JR. Comparison of drug concentrations taken from clamped and unclamped femoral vessels. *J Anal Toxicol* 2008 Oct;32(8):621-5.
- 18) Rodda KE, Drummer OH. The redistribution of selected psychiatric drugs in post-mortem cases. *Forensic Sci Int* 2006 Dec 20;164(2-3):235-9.
- 19) Horak EL, Jenkins AJ. Postmortem tissue distribution of olanzapine and citalopram in a drug intoxication. *J Forensic Sci* 2005 May;50(3):679-81.
- 20) Levine B, Zhang X, Smialek JE, Kunsman GW, Frontz ME. Citalopram distribution in post-mortem cases. *J Anal Toxicol* 2001 Oct;25(7):641-4.
- 21) Prouty RW, Anderson WH. The forensic science implications of site and temporal influences on postmortem blood-drug concentrations. *J Forensic Sci* 1990 Mar;35(2):243-70.
- 22) O'Sullivan JJ, McCarthy PT, Wren C. Differences in amiodarone, digoxin, flecainide and sotalol concentrations between antemortem serum and femoral postmortem blood.
- 23) Luckenbill K, Thompson J, Middleton O, Kloss J, Apple F. Fentanyl postmortem redistribution: preliminary findings regarding the relationship among femoral blood and liver and heart tissue concentrations. *J Anal Toxicol* 2008 Oct;32(8):639-43.
- 24) Olson KN, Luckenbill K, Thompson J, Middleton O, Geiselhart R, Mills KM, Kloss J, Apple FS. Postmortem redistribution of fentanyl in blood. *Am J Clin Pathol* 2010 Mar;133(3):447-53.
- 25) Kristoffersen L, Oiestad EL, Opdal MS, Krogh M, Lundanes E, Christophersen AS. Simultaneous determination of 6 beta-blockers, 3 calcium-channel antagonists, 4 angiotensin-II antagonists and 1 antiarrhythmic drug in post-mortem whole blood by automated solid phase extraction and liquid chromatography mass spectrometry. Method development and robustness testing by experimental design. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007 May 1;850(1-2):147-60.
- 26) Oertel R, Pietsch J, Arenz N, Zeitz SG, Goltz L, Kirch W. Distribution of metoprolol, tramadol, and midazolam in human autopsy material. *J Chromatogr A* 2011 Jul 29;1218(30):4988-94.
- 27) Vance C, McIntyre IM. Postmortem tissue concentrations of olanzapine. *J Anal Toxicol* 2009 Jan;33(1):15-26.
- 28) Merrick TC, Felo JA, Jenkins AJ. Tissue distribution of olanzapine in a postmortem case. *Am J Forensic Med Pathol* 2001 Sep;22(3):270-4.
- 29) Elliott SP. MDMA and MDA concentrations in antemortem and postmortem specimens in fatalities following hospital admission. *J Anal Toxicol* 2005 Jul;29(5):296-300.