

2025-2026

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Médecine Légale et Expertises Médicales

Qualitative correlation between psoas muscle and both femoral and cardiac blood in postmortem xenobiotic detection

Corrélation qualitative entre le muscle psoas et le sang fémoral et cardiaque dans la détection de xénobiotiques post-mortem

VIVARES Sébastien

Né le 03 Avril 1995 à Salon de Provence (13)

Sous la direction de Mme la Docteur Nathalie JOUSSET
et M. le Docteur Guillaume DREVIN

Membres du jury

Madame la Professeure Marie BRIET	Présidente
Madame la Docteur Nathalie JOUSSET	Directrice
Monsieur le Docteur Guillaume DREVIN	Co-directeur
Monsieur le Docteur Chadi ABBARA	Membre
Monsieur le Docteur Jean HIQUET	Membre

Soutenue publiquement le :
05 septembre 2025

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je soussigné Sébastien VIVARES déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé par l'étudiant le **05/08/2025**



SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu (e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé(e) si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ

D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIQUE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine

DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAL Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie

PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistique	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
-------------	------------------------------------	----------

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDEECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTÉ	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie

MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie

CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

Mise à jour le 12/11/2024

Aux membres du jury :

- **Madame la Professeure Marie BRIET**, merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Vous m'avez accueilli pendant un semestre au laboratoire de Pharmaco-Toxicologie dans un domaine qui a attisé ma curiosité scientifique, permis mon évolution professionnelle et l'aboutissement de ce travail de recherche. Je vous en remercie.
- **Madame la Docteur Nathalie JOUSSET**, je vous exprime ma reconnaissance d'avoir réalisé la codirection de cette thèse ainsi que pour votre encadrement tout au long de mon internat. Ces années m'ont permis un épanouissement professionnel et personnel dans lequel vous avez un rôle prépondérant. C'est un honneur d'avoir pu recevoir votre enseignement et je me fais un plaisir d'exercer notre belle spécialité à l'avenir en collaboration et sous votre direction.
- **Monsieur le Docteur Guillaume DREVIN**, tu as codirigé ce travail de thèse et tu m'as encadré au cours de mon semestre au laboratoire afin de m'initier à la toxicologie médico-légale. Sans cela ce travail n'aurait pu être mené à bien, et tu m'as ainsi transmis ta rigueur et ton goût prononcé de la recherche scientifique. Je te remercie pour tout.
- **Monsieur le Docteur Chadi ABBARA**, merci pour ton accueil bienveillant au laboratoire durant mon semestre ainsi que pour la transmission de tes connaissances techniques et analytiques riches. Tu as collaboré à l'élaboration de cette thèse, et je t'exprime ma gratitude pour ton aide précieuse et ta disponibilité. Merci de prendre part à ce jury aujourd'hui.
- **Monsieur le Docteur Jean HIQUET**, merci d'avoir accepté de prendre part à ce jury et d'être parmi nous ce jour. Vous représentez pour moi une forme d'avenir de notre spécialité, résolument tournée vers l'évolution des savoirs au travers de la recherche scientifique, ainsi que la formation médicale continue et l'apprentissage par ses pairs de différents horizons. Merci de me faire l'honneur de votre présence.

Aux médecins du service de Médecine Légale et Pénitentiaire du CHU d'Angers : Dr Stéphane MALBRANQUE, Dr Donca ZABET, Dr Laura RENARD, Dr Lea-Hélène ROSSI, Dr Emeline CELO, Dr Ralph IWAZ, Dr Bruno RIPAUT, Dr Solène ROBIN, Dr Alix MOIREAU et aussi au Dr Céline DURFORT. J'achève aujourd'hui ma formation à laquelle vous avez tous énormément contribué, modelant l'interne curieux que j'étais pour façonner le jeune médecin légiste que je deviens aujourd'hui. Vous occupez une place centrale dans la formation et l'avenir de notre spécialité, je suis aujourd'hui la somme de toutes vos expériences et j'en suis très honoré.

Aux co-internes dont j'ai croisé le chemin et partagé les bureaux : Léo GUILLEMIN, Grégoire REULIER, Pierre COUSSEAU, Myriam BERTRAND-NDOYE, Aurélia MOTHES, Benoît GENEST, Stanislas MAISONNEUVE. Compagnons d'internat et amis en dehors, merci pour tous les moments partagés (les meilleurs comme les moins bons !) et ces segments de vie que nous avons traversés ensemble. Je garde en moi des souvenirs chers de chacun de vous, personnels comme professionnels, et c'est avec un plaisir sincère que j'espère que nous serons amenés à collaborer un jour.

Léo, ton humour, tes valeurs, ton esprit d'équipe, ta curiosité scientifique et ton approche médico-légale sont autant de qualités qui te définissent et qui nous rapprochent. J'ai hâte d'entretenir ce lien et j'espère partager avec toi un jour le plus cocooning des bureaux, avec de douces lumières d'ambiance, une belle guirlande à étoiles et une longue série d'affaires résolues au mur.

A tous les professionnels du service de Médecine Légale et Pénitentiaire du CHU d'Angers, quels que soient vos statuts ou fonctions, j'ai été accueilli à Angers de la meilleure des manières et grâce à vous je m'y sens aujourd'hui chez moi. Merci également à tous pour votre investissement quotidien au service des victimes comme des défunts, qui rayonne au-delà sur les proches de chacun d'eux.

A tous les professionnels du laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie du CHU d'Angers, merci pour votre accueil et votre encadrement, ainsi que pour votre bonne humeur au quotidien et votre aide à la concrétisation de ce projet, durement récompensée en pâtisseries !

A ma famille qui m'a toujours soutenu au long de mon fastidieux parcours universitaire, ce malgré les difficultés rencontrées, la distance géographique et les différentes épreuves que j'ai pu affronter. Merci de m'avoir permis de m'épanouir dans ma vie personnelle et professionnelle, et d'être présents aujourd'hui pour célébrer cette nouvelle étape franchie ensemble. Je vous aime tous.

A ceux également qui nous ont quittés en chemin, ma mère Brigitte, ma grand-mère Annie, mon grand-père Jean. Vous êtes présents avec nous aujourd'hui par la pensée, et vous seriez sûrement très heureux et fiers de l'aboutissement de ce parcours qui a toujours paru si long, si lointain, et qui se concrétise aujourd'hui. Vous me manquez chaque jour mais êtes toujours présents dans des petites choses du quotidien. Je vous aime.

A la famille DENIAU, merci d'être présents aujourd'hui pour ce moment symbolique pour moi, et de m'avoir ouvert les portes de votre famille. Je suis très touché de l'accueil que vous m'avez réservé et de partager avec vous les moments d'intimité de votre cercle proche très uni.

A mes amis Nîmois, Julien, Marc, Clara, Chloé, Thomas, Mathieu, Caroline. Vous fûtes et restez encore de magnifiques rencontres dans ma vie, nous avons partagé tant de joies comme de galères, tant de fêtes que de moments studieux, chacun créant des souvenirs inoubliables. Malgré la distance qui nous sépare aujourd'hui, vous serez toujours les bienvenus pour venir goûter à la douceur angevine. Merci pour Mario Party et les pizzas, les voyages passés et les aventures à venir !

A mes compagnons de bataille Eliot, Jordan, Alexandre, Arthur, Lucas, Loïc, Clément, Kevin, Max et Noaman. Je suis toujours ému de voir la force du lien qui nous unit après toutes ces années dont le dénominateur commun est la fureur des sessions nocturnes de Counter Strike, aujourd'hui plus rares mais qui au fond sont surtout des prétextes pour partager nos vies. Félicitations à ceux devenus pères aujourd'hui, et aux autres qui continuent à désamorcer des bombes.

A Voyou, grand et gros chat passionné de croquettes qui a débarqué dans nos vies et représente désormais 50 % des photos de mon téléphone.

Enfin à Marie, je n'oublierai jamais ce soir du 11 février 2023 où nous nous sommes rencontrés, chacun dans nos petits souliers au Casse-pions puis au cinéma. Depuis, la vie n'a été grâce à toi qu'un doux enchaînement sur un nuage comme au premier jour et nous avons accueilli notre (premier) gros bébé poilu. Je n'ai jamais été aussi heureux et nous voilà aujourd'hui, la tête pleine de projets d'avenir que j'ai déjà hâte de réaliser pour que nous en ayons de nouveaux. Merci pour tout, je t'aime.

LISTE DES ABREVIATIONS

[illegible]

Plan

RESUME

INTRODUCTION

I. Généralités

- a) Raisonnement médico-légal
- b) Limites autopsiques et apport de la toxicologie analytique

II. Place du sang comme matrice analytique en toxicologie *post-mortem*

III. Le muscle ilio-psoas, approche médico-légale et toxicologique

IV. La LC-HRMS, nouveau gold-standard du screening toxicologique ?

V. Objectif de l'étude

ARTICLE ORIGINAL

DISCUSSION ET CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

**Assessment of psoas muscle as an alternative matrix for postmortem
toxicological screening: qualitative correlation with femoral and
cardiac blood**

**Sébastien VIVARES ¹, Chadi ABBARA ², Nathalie JOUSSET ^{1,3}, Séverine
FEREC ², Stéphane MALBRANQUE^{1, 2}Marie BRIET ^{2, 3,4}, Guillaume
DREVIN ²**

1- Institut de Médecine légale, Centre Hospitalo-Universitaire d'Angers,
Angers, France

2- Service de Pharmacologie-Toxicologie et Pharmacovigilance, Centre
Hospitalo-Universitaire d'Angers, Angers, France

3- Université d'Angers, Angers, France

4- Laboratoire MitoVasc, UMR INSERM 1083 CNRS 6015, Angers, France

RESUME

La toxicologie médico-légale joue une place centrale dans la détermination judiciaire des causes de la mort. Elle permet de documenter la cause et le déterminisme mortel dans les contextes d'intoxication mortelle supposée, ainsi qu'une éventuelle imprégnation toxique ayant pu contribuer à la survenue de la mort. Cependant cette analyse est soumise au recueil per-autopsique des matrices biologiques, parfois limitées par la dégradation post-mortem des tissus. Ainsi le muscle psoas présente un intérêt scientifique croissant du fait de ses caractéristiques intrinsèques répondant aux limites médico-légales. Par ailleurs, la spectrométrie de masse haute résolution occupe une place grandissante dans la stratégie analytique toxicologique, bien qu'encore naissante et insuffisamment documentée. Cette étude évalue la concordance qualitative entre le muscle psoas et le sang périphérique et cardiaque dans la détection de xénobiotiques post-mortem par LC-HRMS. 64 cas autopsiques ont été inclus et 78 molécules ont été identifiées toutes matrices confondues. Les échantillons de muscle étaient préparés par homogénéisation et extraction liquide-liquide en phase basique. Les molécules les plus fréquemment retrouvées étaient les benzodiazépines (n=27), les opioïdes et antalgiques (n=40), les antidépresseurs (n=14), les antipsychotiques (n=13) et les cocaïniques et dérivés (n=12). La corrélation qualitative entre le muscle psoas et le sang fémoral est de 0.7972 (IC 95% [0.6992 ; 0.8952]), et de 0.8030 (IC 95% [0.7240 ; 0.8820]) avec le sang cardiaque. Ces résultats soutiennent la validité analytique du muscle psoas comme matrice alternative dans le screening toxicologique post-mortem, en particulier concernant les classes pharmacologiques fréquemment impliquées dans les intoxications mortelles. Bien qu'observant des variabilités intermoléculaires, le muscle psoas permet d'effectuer des analyses toxicologiques en l'absence de sang disponible.

INTRODUCTION

I. Généralités

a) Raisonnement médico-légal

La médecine légale est une spécialité située à la frontière de la médecine et du droit dans laquelle le médecin légiste met ses connaissances au service de la justice dans le cadre d'enquêtes judiciaires. A cette occasion il se spécialise notamment dans l'étude des corps humains et la thanatologie, cette dernière se définissant comme « l'étude de la mort », du mécanisme des décès et des phénomènes *post-mortem*. Il collabore avec différents représentants de l'autorité au cours d'enquêtes de décès inattendus ou violents, dont la finalité est la manifestation de la « vérité scientifique » avec deux objectifs principaux :

- constater et interpréter d'éventuelles lésions tégumentaires sur le corps pouvant résulter de l'intervention d'un tiers et faire suspecter des violences infligées ;
- déterminer la cause et le mécanisme entraînant le décès, en évaluer la compatibilité avec les éléments d'enquête mis en lumière.

Une des pierres angulaires de l'approche thanatologique est la réalisation d'autopsies médico-légales pour tenter de répondre à ces objectifs. L'« autopsie », étymologiquement originaire du grec « autopsía » (« action de voir par soi-même »), comprend donc un examen externe et interne du corps et de l'ensemble des organes afin de constater et interpréter d'éventuelles lésions traumatiques du corps, l'aspect macroscopique des organes, ou encore des signes de pathologie médicale aiguë ou chronique ayant pu contribuer en tout ou partie à la survenue du décès.

b) Limites autopsiques et apport de la toxicologie analytique

L'autopsie rencontre toutefois certaines limites, notamment dans la situation (relativement fréquente) d'un décès survenant dans un contexte supposé de consommations de xénobiotiques (boissons alcoolisées, stupéfiants, substances médicamenteuses). En effet, il n'existe aucun signe autopsique spécifique pour affirmer formellement l'origine toxique d'un décès **[1]**.

L'examen met le plus souvent en évidence un faisceau d'éléments inconstants et non spécifiques compatibles avec l'hypothèse d'une intoxication mortelle, tel qu'un « syndrome asphyxique » en lien avec une asphyxie lente et progressive. Ce syndrome associe un œdème et une congestion multi-viscérale, des pétéchies sous-conjonctivales et pulmonaires, ou la présence de spume dans l'arbre bronchique et/ou issue par les voies aériennes supérieures (formant alors un « champignon de mousse »). Ce syndrome est la conséquence d'une souffrance poly-viscérale hypovolémique et/ou hypoxique prolongée, et reflète une mort lente et progressive sans préjuger de sa cause. On peut ainsi le retrouver dans différentes causes et modes de décès (notamment une détresse respiratoire par noyade, une suffocation par privation d'oxygène ou encore une dépression respiratoire neurologique centrale résultant d'une intoxication à une ou plusieurs substances exogènes) **[2, 3]**.

Ainsi, le diagnostic de certitude d'une intoxication mortelle est biologique et repose sur la réalisation d'analyses pharmaco-toxicologiques à partir de divers prélèvements autopsiques. Celles-ci visent à identifier et quantifier les éventuels xénobiotiques présents dans l'organisme du sujet au moment du décès, en vue d'apprécier leur potentiel rôle dans la survenue du décès.

II. Place du sang comme matrice analytique en toxicologie *post-mortem*

A ce titre le sang est la matrice biologique de référence en toxicologie *post-mortem*. C'est en effet le seul milieu pour lequel les données de la littérature permettent de déterminer le niveau d'imprégnation d'une personne à une substance donnée au moment du décès. La concentration sanguine permet au toxicologue de raisonner sur la survenue d'éventuels effets toxiques ou létaux dans la recherche des causes du décès. Lors de l'autopsie, deux sites de prélèvements sanguins sont privilégiés : le sang cardiaque et le sang périphérique fémoral, sous-clavier ou poplité. Bien qu'il s'agisse dans les deux cas de sang, ces matrices sont très différentes d'un point de vue toxicologique, la survenue de phénomènes *post-mortem* modifiant plusieurs paramètres biologiques importants.

En effet le sang cardiaque apparaît particulièrement impacté par des phénomènes dits de « redistribution *post-mortem* » décrits par Stephenson et al., susceptible d'entraîner artificiellement une majoration des concentrations mesurés dans le sang cardiaque. Les mécanismes à leur origine sont complexes et multifactoriels, relevant des propriétés pharmacologiques des molécules, des changements biochimiques *post-mortem* et également d'une certaine variabilité interindividuelle [4, 5].

Ils dépendent notamment du degré de relargage depuis les organes/tissus dits « réservoirs » par tropisme naturel (essentiellement le tractus gastro-intestinal, le foie, les poumons, le myocarde et le tissu adipeux) ainsi que de l'intensité des phénomènes cadavériques (lyse cellulaire, putréfaction). Ainsi les concentrations de toxiques dans le sang cardiaque sont majorées artificiellement par la diffusion des molécules cardiotropes, de même les

xénobiotiques contenus dans le liquide gastrique diffusent depuis l'estomac et majorent les concentrations dans le sang cardiaque du fait de la situation de l'estomac anatomiquement proche du cœur en décubitus dorsal. Les propriétés intrinsèques des molécules influencent également leur redistribution, le caractère lipophile favorisant leur diffusion par la saponification post-mortem des graisses. Le degré d'ionisation moléculaire selon le pKa moléculaire et le pH cellulaire joue également un rôle dans ce phénomène, la lyse cellulaire post-mortem entraînant une baisse du pH corporel favorisant la diffusion des molécules basiques alors ionisées **[5, 6]**.

Dans ce contexte le sang périphérique fémoral apparaît comme une matrice d'analyse plus à même de refléter les concentrations circulantes au moment du décès car moins sujette à la redistribution post-mortem, du fait du site de prélèvement à distance des principaux organes réservoirs du corps. Cependant dans certaines situations il n'est pas possible de prélever du sang de façon scientifiquement rigoureuse (saignement excessif extériorisé rendant le corps exsangue, corps carbonisé, putréfaction avancée, ...). Tenter de prélever du sang amènerait à collecter une matrice analytique contaminée dont l'interprétation s'avérerait obligatoirement erronée. Se pose alors la question de matrices d'analyses alternatives telles que sont par exemple l'urine, l'humeur vitrée et le contenu gastrique, déjà intégrées en pratique courante et ayant chacune ses limites propres.

III. Le muscle ilio-psoas, approche médico-légale et toxicologique

Le muscle, et plus spécifiquement le muscle ilio-psoas, fait l'objet d'un intérêt croissant en tant que matrice alternative en toxicologie *post-mortem*. Le muscle ilio-psoas est un muscle strié rétro-péritonéal para lombaire. C'est un muscle pair qui s'étend de la face antérolatérale du rachis lombaire à l'extrémité supérieure du fémur. Il s'agit donc d'un muscle de localisation profonde, généralement assez volumineux.

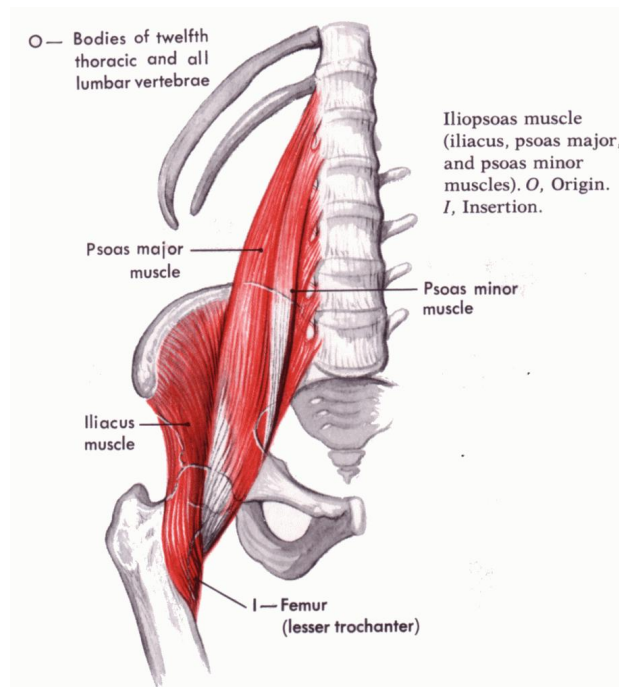


Figure 1 : Dessin d'illustration du muscle ilio-psoas

D'un point de vue médico-légal, ce site est visualisé lors des autopsies et exploré à la recherche d'infiltrations hémorragiques traduisant des contusions musculaires. D'un point de vue toxicologique le muscle ilio-psoas présente l'avantage d'être généralement disponible en grande quantité y compris en cas de décomposition avancée, en raison de sa localisation profonde. Par ailleurs cette matrice semble relativement préservée des phénomènes de redistribution post-mortem du fait de son éloignement des principaux organes réservoirs.

Plusieurs études ont mis en évidence le potentiel du muscle ilio-psoas en tant que matrice alternative en toxicologie *post-mortem*, notamment pour la détection de xénobiotiques tels que les cocaïniques et les opioïdes. Toutefois, les données actuellement disponibles restent limitées tant sur le plan de la détection qualitative que de la quantification des xénobiotiques **[7]**.

Du fait des paramètres intrinsèques de ce tissu, une étude s'intéressant à un screening large semble nécessaire pour appréhender la place du muscle psoas en toxicologie analytique. La plupart des études ayant abordé ce sujet ont étudié l'apport du muscle strié via la recherche ciblée d'une molécule ou d'une famille de molécules et n'appréhendent pas le screening toxicologique dans son exhaustivité alors qu'en toxicologie médico-judiciaire l'objectif est une recherche la plus large possible de molécules (« comprehensive screening ») **[8, 9]**.

De plus la plupart des études menées jusqu'à présent s'appuient sur des méthodes analytiques « classiques » telles que la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS), la chromatographie liquide couplée à un détecteur ultraviolet (HPLC-UV) et/ou la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Cependant, depuis plusieurs années déjà, la spectrométrie de masse haute résolution (HRMS) a fait son apparition dans le champ de la toxicologie médico-judiciaire.

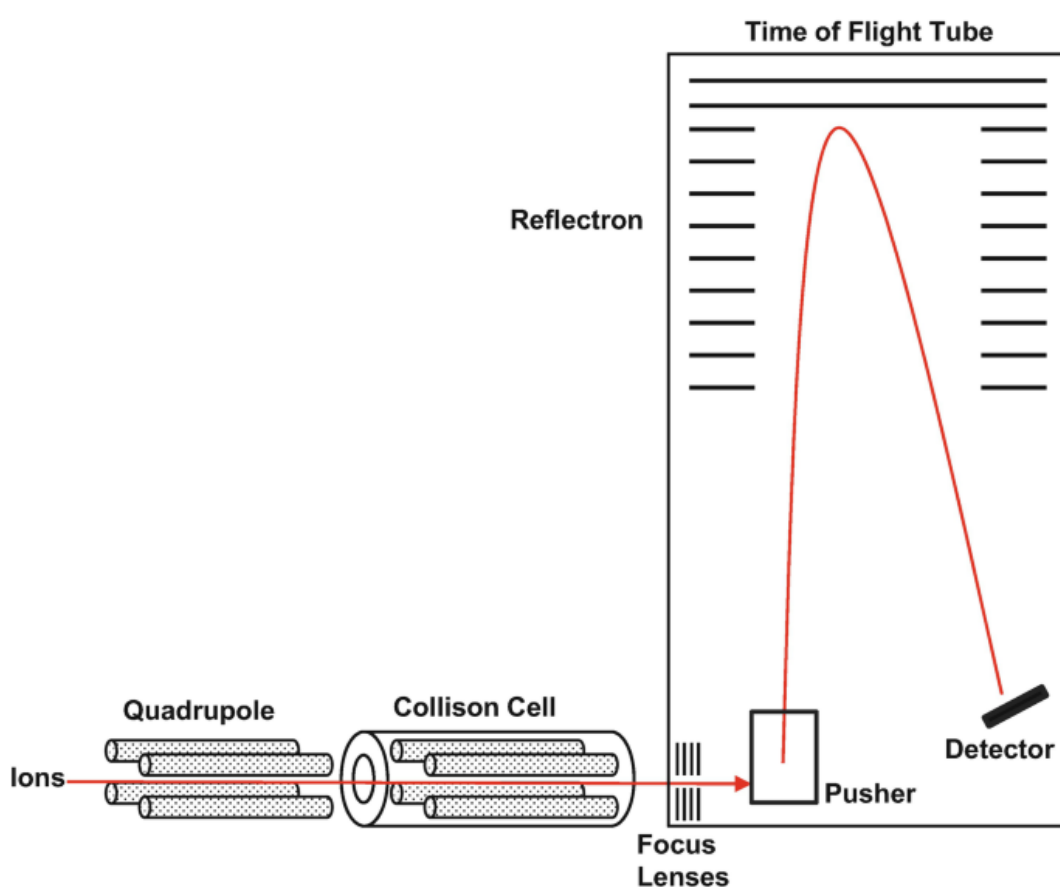
IV. La LC-HRMS, nouveau gold-standard du screening toxicologique ?

Au cours de la dernière décennie, la spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS) a connu des avancées technologiques majeures, parallèlement à son adoption croissante en toxicologie analytique (souvent au détriment des spectromètres de masse classiques dits "à basse résolution"). La résolution, définie comme la capacité d'un instrument à différencier deux ions de rapports masse/charge (m/z) très proches, est environ dix fois supérieure en HRMS par rapport aux systèmes conventionnels. Cette amélioration, conjuguée à une meilleure accessibilité des instruments et à une simplification de leur utilisation, a favorisé leur déploiement dans de nombreux laboratoires de toxicologie. La chromatographie liquide (LC) couplée à la spectrométrie de masse haute résolution (LC-HRMS) permet ainsi la réalisation de screenings toxicologiques élargis et non ciblés, particulièrement exhaustifs **[10]**.

Le principe théorique repose sur une technique séparative (chromatographie liquide) couplée à un spectromètre de masse, le plus souvent hybride associant un quadripôle à un analyseur de type Orbitrap ou Time-of-Flight (ToF). Dans un premier temps les composés d'intérêt (molécules mères) sont séparés en fonction de leur temps de rétention au sein de la phase chromatographique. Ils sont ensuite fragmentés en ions fils, puis ionisés et filtrés par le quadripôle. Ces ions sont alors accélérés par un champ électrique dans l'analyseur (ToF ou Orbitrap) où ils parcourent une distance déterminée avant d'atteindre le détecteur. Ce temps de vol, dépendant de leur rapport masse/charge (m/z), permet une mesure précise de leur masse moléculaire selon l'énergie appliquée. Les ions les plus légers atteignent le détecteur plus rapidement que les plus lourds, permettant ainsi une séparation fine et une résolution

élevée. L'ensemble des signaux est ensuite converti en un spectre de masse, où chaque pic peut être identifié par comparaison (matching) avec des bases de données spectrales dans le cadre d'un dépistage non ciblé.

La sélectivité accrue de cette technologie permet une identification plus exhaustive et plus précise des molécules d'intérêt, notamment grâce à une meilleure résolution structurale. Cette capacité à caractériser finement les composés repose sur une détermination fiable de



leur structure chimique à partir des données spectrales.

Figure 2 : Schéma d'un analyseur qToF

La spectrométrie de masse à haute résolution présente toutefois certaines limites intrinsèques. Elle génère un volume de données particulièrement important (jusqu'à 25 fois supérieur à celui d'une analyse en basse résolution) nécessitant des capacités de stockage

conséquentes. Par ailleurs le maintien de la performance instrumentale exige des recalibrations fréquentes, ce qui rallonge les durées d'analyse. Enfin, l'interprétation des résultats peut s'avérer complexe et chronophage, requérant l'expertise de personnels qualifiés et expérimentés [10].

Ici, pour chaque échantillon analysé, le temps d'analyse était de l'ordre de 22 minutes (double acquisition en SWATH et IDA), entrecoupés de lavages et recalibrations tous les 5 échantillons.

V. Objectif de l'étude

Dans ce contexte, cette étude vise à évaluer les performances du muscle ilio-psoas en tant que matrice alternative pour la détection des xénobiotiques en toxicologie *post-mortem* en comparaison au sang périphérique et cardiaque, par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse à haute résolution (LC-HRMS, type qToF). L'analyse porte sur un large panel de substances, incluant notamment médicaments et stupéfiants.

ARTICLE ORIGINAL

Introduction

Forensic toxicology is a cornerstone of postmortem investigations, particularly when death is suspected to be related to xenobiotic exposure. While macroscopic findings—such as signs of asphyxia or pulmonary edema—may raise suspicion, the definitive diagnosis of a toxicological cause of death remains inherently analytical and relies on the identification and quantification of xenobiotics in postmortem biological matrices. Among these matrices, blood—and more specifically, peripheral blood (i.e. femoral, popliteal or subclavian blood)—is considered as the most informative [5, 6]. Indeed, it is the only matrix for which robust literature-based reference data allow meaningful interpretation of drug concentrations at the time of death [11, 12]. However, in common forensic scenarios—such as massive haemorrhage, thermal injury, or advanced decomposition—blood may be unavailable or unsuitable for analysis. These limitations underscore the necessity of alternative matrices capable of providing reliable toxicological information [5, 12].

In recent years, muscle tissue—and more particularly the psoas muscle—has gained increasing interest as a potential alternative matrix in post-mortem toxicology [13, 14]. This deep-seated muscle is generally available in sufficient quantity, remains relatively well preserved even in extended post-mortem intervals due to its retroperitoneal location, and appears less susceptible to post-mortem redistribution processes. These features make it an analytically attractive substrate, particularly in cases where traditional matrices such as blood are compromised. Methodologically, muscle tissue may be amenable to qualitative screening approaches, with preliminary studies suggesting a reasonable degree of concordance with blood-based analyses [7, 8, 9]. Nonetheless, the current evidence remains limited, both in scope and methodological consistency, highlighting the need for further research to establish its diagnostic reliability and potential for broader application.

In this context, the present study was designed to evaluate the utility of muscle tissue as an alternative matrix for the detection of xenobiotics in postmortem investigations. Specifically, it aims

to assess the qualitative correlation between toxicological findings in muscle tissue and those obtained from femoral and cardiac blood, using liquid chromatography high resolution mass spectrometry (LC-HRMS), and focusing on a broad spectrum of substances including prescription drugs, drugs of abuse (DOA), and other toxicants.

Materials and method

Study design

This was a prospective, single-centre study conducted at Angers University Hospital, in collaboration between the Forensic Medicine Institute and the Department of Pharmacology and Toxicology. Cases were recruited between May 2024 and May 2025. Inclusion criteria were as follows: forensic autopsies performed under the jurisdiction of the Angers Court of Appeal; age over 18 years at the time of death; postmortem interval of less than 96 hours (before autopsy); and availability of cardiac blood, femoral blood, and iliopsoas muscle samples at autopsy. Exclusion criteria included: age under 18 years at the time of death and explicit refusal by the family regarding the use of muscle tissue samples.

Ethics

This study obtained approval from the French Agency of Biomedicine (PFS24-10955), from the National Data Protection Commission (ar24-0058v0) and from the competent Public Prosecutor for the forensic institute.

Consent

As part of this study, a plain-language information letter was provided to the families of the deceased, outlining the objectives and scientific rationale of the research. An opt-out form

accompanied the letter, allowing families to decline the use of muscle tissue samples. In the absence of a written objection within one month following the autopsy, consent was presumed.

Chemicals, solvents, and reagents

The different drug standards and internal standards (IS) were purchased from Sigma-Aldrich (Saint-Quentin-Fallavier, France), LGC standards (Molsheim, France), Bertin Bioreagent (Montigny-le-Bretonneux, France) and/or INTERCHIM SAS (Montluçon, France). All solvents and reagents were HPLC grade or analytical grade. Milli-Q water was used throughout the analysis.

Blood and muscle tissue collection

Femoral and cardiac blood specimens were taken during autopsy. Femoral blood was sampled without proximal ligation of the iliac vein. All blood samples were collected in EDTA pre-coated purple-top tubes.

Muscle tissue samples were taken during autopsy from the psoas major. Before analysis, muscle tissue was manually separated from fat and tendons with a scalpel, and approximately 1.0 g muscle tissue was weighted and homogenized with approximately 4.0 g 1% formic acid in water in M tubes using a gentleMACS dissociator from Miltenyi Biotech (Miltenyi Biotech BV & Co, Bergisch Gladbach, Germany) with a 53-second program applying up to 2750 rpm. The samples were then centrifuged at 4200 rpm and 15°C for 5 min. The supernatant was then transferred to Eppendorf tube.

Sample preparation

For muscle tissue preparation, a liquid–liquid extraction under basic conditions was performed. A volume of 200 µL of sample was diluted in 800 µL of water, followed by the addition of 50 µL of a deuterated internal standard (IS) solution. IS solution included dihydrocodeine-d3 (50 µg/L),

lopinavir-d8 (50 µg/L), prazepam (50 µg/L), gamma-hydroxybutyrate-d6 (10 mg/L), and metformin-d6 (100 µg/L). Two millilitres of 5% zinc sulphate in water were added to the mixture, and the volume was adjusted to 10 mL with methanol. The sample was then alkalised by adding 1 mL of 0.25 M carbonate buffer (pH 9.2) and 50 µL of 1 N sodium hydroxide, followed by the addition of 5 mL of diethyl ether. After vortex mixing for 15 min, the sample was centrifuged at 3500 rpm for 3 min. The organic phase was carefully transferred to a micro-vial and evaporated to dryness under a stream of nitrogen at 50 °C. The residue was reconstituted in 100 µL of methanol and vortexed to ensure complete dissolution of the analytes and then transferred into micro-vial for analysis.

Femoral and cardiac blood samples underwent protein precipitation using the previously described IS solution. Fifty microlitres of whole blood were mixed with 100 µL of internal standard, vortexed for 10 min, and centrifuged at 13,000 rpm for 5 min. The supernatant was transferred into micro-vial for analysis.

HRMS analyses

A comprehensive non-targeted screening was performed in femoral blood, cardiac blood and muscle tissue using previously described LC-HRMS method. Briefly, Chromatographic analysis was carried out using a shimadzu LC-40B X3 CL pump (Shimadzu Corporation, Marne-la-Vallée, France). Separation was achieved using a Kinetex Phenyl-Hexyl column (4.6 ×50 mm); 2.6 µm (Phenomenex SAS, Le Pecq, France). Mobile phase A was composed of ammonium formate buffer (10 mM in 0.05% formic acid) and deionized water while mobile phase B included methanol (in 0.05% formic acid). Chromatographic separation was performed at a column temperature of 30°C and a flow rate of 0.7 mL/min. The injection volume was 10 µL and the total run time was 11 min. The elution gradient of the mobile phase was as follow: phase A 90%/phase B 10% a at time 0 min, phase A 2%/phase B 98% at time 7.5 min, and phase A 90%/phase B 10% at time 9.1 min. The UHPLC system was coupled to a Sciex X500R quadrupole time-of-flight (QqTOF) mass

spectrometer system (ABSciex, Les Ulis, France) equipped with a Turbo V TM Ion Source with electrospray ionization (ESI) interface. MS and MS/MS data were collected by Information-dependent-acquisition (IDA)-MS/MS and SWATH® acquisition using both ionization modes. SCIEX OS 2.1 software was used for instrument control and data evaluation. This method allows the detection of several compounds including prescription drugs, DOAs, new psychoactive substances (NPS), and other toxicants [15].

Statistical analyses

Concordance between matrices was assessed using generalized linear mixed-effects modelling (LME package, R software 4.4.2), Odds ratios (OR) were calculated to quantify the strength of association between muscle tissue and blood-based toxicological findings. An initial analysis was conducted on all identified xenobiotics. The focus was then refined to drug classes most commonly associated with fatal overdoses (namely opioids, benzodiazepines, and stimulants) [16]. Furthermore, given the findings reported by Revol et al., a dedicated analysis of opioids was subsequently performed [17].

Results

Characteristics of the study population

Between May 2024 and May 2025, 64 cases were included in the study. The population was predominantly male (male-to-female ratio 3:1), with a mean age at death of 50.9 years (range: 19 – 97). The manner of death, as established at autopsy, was classified as accidental in 41% of cases (n = 26), natural in 20% (n = 13), undetermined in 20% (n = 13), intentional (suicide) in 17% (n = 11), and homicidal in 2% (n = 1).

Toxicological results

A total of 78 distinct xenobiotics were identified at least once across the analysed matrices (muscle tissue, femoral and cardiac blood). All compounds were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system. The most frequently represented pharmacological classes were benzodiazepines (n= 27), opioids and analgesics (n= 40), antidepressants (n= 14), antipsychotics (n= 13), and cocaine-related substances (n= 12). The list of the compounds is summarized in **Table 1**.

Benzodiazepines		Antiepileptics		Cardiovascular drugs	
name	n =	name	n =	name	n =
nordiazepam	5	lamotrigine	3	amiodarone, desethylamiodarone	4
diazepam	4	lacosamide	2	atorvastatin, warfarin	3
midazolam, α -hydroxymidazolam, oxazepam, oxazepam glucuronide	3	lamotrigine-m, levetiracetam, 7-aminoclonazepam	1	amlodipine, amlodipine-m, bisoprolol	2
bromazepam	2			atenolol, betaxolol, nicardipine, indapamide, irbesartan, clopidogrel, clopidogrel-m	1
alprazolam, clobazam, desmethyloclobazam, temazepam	1				
Antidepressants		Antipsychotics		Cocaine-related compounds	
name	n =	name	n =	name	n =
venlafaxine, O-desmethylvenlafaxine	4	aripiprazole, aripiprazole-m, cyamémazine, 9-hydroxyrisperidone	2	cocaine, cocaethylene, benzoylecgonine	3
paroxetine, paroxetine-m	2	loxapine, olanzapine, risperidone, sulpiride	1	ecgonine methyl ester	2
mirtazapine, mirtazapine-m	1			norcocaine	1
Analgesics / Opioids		Opioid substitution therapy		Additional compounds	
name	n =	name	n =	name	n =
paracetamol	21	buprenorphine, norbuprenorphine, methadone, EDDP	2	omeprazole-m	3
tramadol, O-desmethyltramadol	5	naltrexone, 6β -naltrexol	1	ketamine, norketamine, laudanoline, sitagliptine	2
morphine	4			alfuzosin, cetirizin-m, ketoprofen, ephedrine, pseudoephedrine, quinine, tropatepine, gliclazide, gliclazide-m, metformine	1
codeine-m	2				
codeine, nefopam, oxycodone	1				

Table 1 Identified Xenobiotics per ATC Classification with Detection Counts (All Matrices Combined)

Statistical analyses

Muscle tissue vs femoral blood

Statistical analysis encompassing all substances detected across cases yielded a qualitative correlation OR of 0.7972 (95% CI: [0.6992 ; 0.8952]) between muscle tissue and femoral blood. This indicates that in nearly 80% of cases, the presence of xenobiotics in muscle tissue was consistent with their detection in femoral blood. When analysis was restricted to drug classes most frequently implicated in fatal overdoses, the qualitative OR was 0.8350 (95% CI: [0.7566; 0.9134]). Specifically for opioids, the qualitative OR was 0.7070 (95% CI: [0.6090; 0.8050]).

Muscle tissue vs cardiac blood

Statistical analysis encompassing all substances detected across cases yielded a qualitative correlation OR of 0.8030 (95% CI: [0.7240 ; 0.8820]) between muscle tissue and cardiac blood. This indicates that in approximately 80% of cases, xenobiotic detection in muscle tissue was consistent with that in cardiac blood. Focusing on drug classes most frequently implicated in fatal overdoses, the qualitative OR was 0.8350 (95% CI: [0.7566; 0.9134]). Specifically for opioids, the qualitative OR was 0.7070 (95% CI: [0.6090; 0.8050]).

Discussion

This prospective study investigated the qualitative concordance of xenobiotic detection across three postmortem matrices: femoral blood, cardiac blood, and muscle tissue. This study was prompted by a recurrent forensic challenge: the unavailability or unsuitability of blood in certain autopsy contexts, such as advanced decomposition, exsanguination, and/or carbonization. Under such conditions, conventional matrices and particularly blood are often unavailable or analytically compromised [5].

Due to its deep anatomical location and relative resistance to postmortem degradation and/or redistribution phenomenon, the psoas muscle may represent a suitable alternative matrix for toxicological investigations when appropriately processed. Several methods have been published in the literature [18, 19, 20, 21, 22]. Here, a standardized preparation protocol was applied, adapted from Hansen et al., with the addition of a basic-phase liquid–liquid extraction step [8]. It is important to note that no prior study has evaluated muscle tissue as a matrix for comprehensive toxicological screening using HRMS, making this work the first to investigate its potential in this context.

The most frequently detected substances in this study were benzodiazepines ($n = 27$), paracetamol ($n = 21$), opioid analgesics ($n = 19$), and antipsychotics ($n = 13$), as well as twelve cocaine-related compounds and ten opioid substitution treatment medication. A global statistical analysis, considering all detected xenobiotics, demonstrated a high level of qualitative concordance between muscle tissue and femoral blood, with an OR of 0.7972 (95% CI: [0.6992 ; 0.8952]). A similar degree of agreement was observed between muscle tissue and cardiac blood, with an OR of 0.8030 (95% CI: [0.7240 ; 0.8820]). These findings support the analytical relevance of muscle tissue as an alternative matrix for postmortem toxicological screening. To further explore this potential, the analysis was refined to focus on drug classes commonly implicated in fatal cases. This targeted approach was guided by epidemiological data showing the prominence of certain substances in drug-related fatalities. In the United States, for example, Hedegaard et al. reported 289,915 fatal

poisonings between 2011 and 2016, with opioids, benzodiazepines, and stimulants being the most involved [16]. In France, Revol et al. analysed 4,460 fatal poisonings recorded between 2011 and 2021 through the DRAMES national surveillance program, focused on medications and illicit drugs. In 2021, 79.4% of deaths were due to mono-intoxications, with opioids being the leading contributors—particularly methadone (35.9%), heroin (21.8%), and buprenorphine (12.1%) [17]. In the present study, when focusing on drug classes most frequently implicated in fatal overdoses and opioids, a consistent level of qualitative concordance was observed between muscle tissue and both femoral and cardiac blood. Such findings support the analytical relevance of psoas muscle as an alternative matrix when blood is unavailable or unsuitable for toxicological analysis.

Overall, the toxicological potential of the iliopsoas muscle remains insufficiently explored in scientific literature. Prior studies have mainly focused on the postmortem distribution and quantification of specific drug classes across multiple tissues, including muscle tissue. In contrast, the present study evaluates the suitability of the psoas muscle for broad-spectrum toxicological screening across diverse xenobiotic classes. The main drug classes investigated in this study, along with the detection rates of each identified xenobiotic in comparison with literature data, are reported in **Table 2**.

Opioid substitution therapies and analgesics				
study	matrices	xenobiotics	n =	detection rate muscle / blood
Havig et al.	psoas muscle / femoral blood	methadone	24	91.6 %
		buprenorphine	11	45.4 %
		tramadol	11	82 %
		fentanyl	4	100 %
Hargrove et al.	muscle tissue / femoral blood	morphine	18	100 %
Thaulow et al.	muscle tissue / peripheral blood	morphine	45	91.1 %
		6-MAM	14	70 %
Current study	psoas muscle / femoral blood	methadone	2	100 %
		EDDP	2	100 %
		buprenorphine	2	100 %
		norbuprenorphine	2	100 %
		tramadol	5	100 %
		ODM-tramadol	5	100 %
		morphine	4	25 %
Benzodiazepines				
Øiestad et al.	psoas muscle / peripheral blood	clonazepam	55	76.4%
		oxazepam	18	72.2 %
		alprazolam	21	76.2 %
		diazepam	38	78.9 %
		zopiclone	16	81.2 %
		nordiazepam	40	82.5 %
		7-aminoclonazepam	62	85.5 %
		zolpidem	4	100 %
		midazolam	1	100 %
Current study	psoas muscle / femoral blood	alprazolam	1	100 %
		bromazepam	3	100 %
		clobazam	1	100 %
		desmethyloclobazam	1	100 %
		diazepam	4	100 %
		nordiazepam	5	100 %
		midazolam	3	100 %
		α-hydroxymidazolam	3	100 %
		oxazepam	3	67 %
		oxazepam glucuronide	3	33 %
		temazepam	1	0%

Cocaine-related compounds				
Rees et al.	rectus femoris muscle / femoral blood	cocaine	5	100 %
		benzoylecgonine	5	100 %
		cocaethylene	3	100 %
Current study	psoas muscle / femoral blood	cocaine	3	100%
		benzoylecgonine	3	66.6 %
		cocaethylene	3	100%
		ecgonine methyl ester	2	100%
		norcocaine	1	100%
Antidepressants				
Hebb et al.	psoas muscle / blood	amitriptyline	21	85.7%
		nortriptyline	22	90.9 %
		imipramine	7	100 %
		desipramine	10	100 %
		doxepin	9	89 %
		nordoxepin	8	87.5 %
Øiestad et al.	psoas muscle / peripheral blood	amitriptyline	9	100 %
		mirtazapine	13	100 %
		paroxetine	1	100 %
		venlafaxine	6	100 %
		citalopram	16	100 %
		mianserin	2	100 %
		nortryptiline	9	100 %
		sertraline	6	100 %
		trimipramine	2	100 %
Current study	psoas muscle / femoral blood	mirtazapine	4	100 %
		mirtazapine – m	4	100 %
		paroxetine	2	50 %
		paroxetine – m	2	50 %
		venlafaxine	1	100 %
		odm - venlafaxine	1	100 %

Table 2 Detected Xenobiotics per Drug Class

Among the drug classes investigated, opioid substitution therapies warrant particular attention given their high forensic relevance. In a recent study, Havig et al. (2022) evaluated the postmortem distribution of methadone and buprenorphine across several biological matrices [23]. Methadone was identified in psoas muscle in 22 out of 24 cases where it was present in femoral blood, corresponding to a detection rate of 91.6%. Conversely, buprenorphine exhibited a lower detection rate in muscle tissue (45.4%, n = 11), suggesting greater variability in postmortem distribution and reduced concordance with peripheral blood (exact sample site not specified). Regarding methadone and its primary metabolite EDDP, our findings are consistent with this pattern despite our low number of cases (detection rate of 100% in muscle tissue; n=2), thereby reinforcing the suitability of muscle tissue for methadone detection. However, the discordant results observed in our data for buprenorphine and norbuprenorphine detection (detection rate of 100% in muscle tissue; n=2) question the reliability of this matrix and underscore the need for cautious interpretation. Nevertheless, the limited number of cases for these compounds calls for cautious interpretation of the results.

Havig et al. also investigated tramadol, reporting a detection rate of 82% (n=11) in muscle tissue. Here, the results of our study appear in agreement with these data with a detection rate of 100% for both tramadol (n=5) and its active metabolite O-desmethyltramadol (n=5). Such results further support the relevance of psoas muscle as a suitable matrix for tramadol screening in postmortem toxicology. Furthermore, although no fentanyl cases were identified in our study, the findings of Havig et al. support the reliability of psoas muscle as a qualitative matrix for its detection, with fentanyl being detected in all muscle samples analyzed (100% detection rate; n=4). In light of fentanyl's major involvement in drug-related fatalities (especially in North America) further investigation focusing on its detection in muscle tissue would be especially valuable [24, 25, 26].

Regarding other therapeutically used opioids, the literature offers conflicting results. For morphine, Hargrove et al. reported a 100% morphine detection rate (n=18) in muscle tissue compared to femoral blood, using a dedicated liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method. Similar findings were reported by Staeheli et al. [27]. According to Frost et al., muscle tissue appears a suitable matrix for the detection of morphine, its glucuronides, and also codeine and its metabolites [28, 29]. In contrast, our findings are markedly discordant. Indeed, among the four cases in which morphine was detected in both femoral and cardiac blood, it was identified in muscle tissue in only one case which contrasts with the more consistent detection observed for other opioids in our study. Notably, heroin use could not be documented in any of the cases analyzed in the present study. However, data from the literature suggest that psoas muscle may be a valuable matrix for postmortem detection of heroin intake. Indeed, Thaulow et al., using a LC-MS/MS dedicated method, reported detection rates of 91.1% for morphine (n=45) and 70% for 6-monoacetylmorphine (6-MAM (n=14) in muscle tissue (compared to peripheral blood [exact sample site not specified]) [20]. Moreover, in a rabbit model study involving intravenous heroin administration, Maskell et al. examined the postmortem distribution of its major metabolites. Both morphine and 6-monoacetylmorphine (6-MAM) were detected in muscle tissue, with 6-MAM consistently present in all samples up to 24 hours postmortem [30].

With regard to benzodiazepines and related compounds, Øiestad et al. evaluated the postmortem detection of 13 molecules and metabolites in peripheral blood (exact sample site not specified) and psoas muscle using a LC-MS/MS dedicated method [19]. Based on 183 autopsy cases, the study reported variable detection rates in psoas muscle depending on the compound. Among 55 cases with clonazepam detected in peripheral blood, only 42 were positive in muscle tissue, corresponding to a detection rate of 76.4%. Similar variability was observed for other substances: 72.2% for oxazepam (n=18), 76.2% for alprazolam (n=21), 78.9% for diazepam (n=38), 81.2% for zopiclone (n=16), 82.5% for nordiazepam (n=40), 85.5% for 7-aminoclonazepam (n=62), and 100%

for both zolpidem (n=4) and midazolam (n=1) [19]. Eleven benzodiazepine-related compounds were identified in our study. Except for temazepam (n=1), oxazepam (n=3) and its glucuronide metabolite (n=3), all substances detected in femoral and cardiac blood were also found in psoas muscle, indicating a high level of concordance across matrices.

In another study, Rees et al. investigated the postmortem distribution of cocaine, benzoylecgonine, and cocaethylene in rectus femoris muscle using a gas chromatography tandem mass spectrometry dedicated method, comparing their detection to that in femoral blood across nine autopsy cases [21]. All three compounds were consistently detected in muscle whenever they were present in femoral blood (n=5 for cocaine and benzoylecgonine; n=3 for cocaethylene), resulting in a 100% detection rate in muscle tissue. The authors further demonstrated a homogeneous distribution of these analytes within the muscle, as evidenced by five cases in which the rectus femoris was sectioned into 12 to 15 distinct subsamples. Importantly, cocaine exhibited greater postmortem stability in muscle than in blood, likely due to the lower metabolic activity and postmortem pH reduction in muscle tissue, which together limit hydrolytic degradation and redistribution processes [21]. Our findings are consistent with these observations for both cocaine (n=3) and cocaethylene (n=3). However, they diverge with respect to benzoylecgonine. Indeed, when benzoylecgonine was identified in blood (both femoral and cardiac blood) (n=3), it was detected in muscle tissue in only two cases (66%). Interestingly, in one case, ecgonine methyl ester and norcocaine were detected in muscle tissue but not in femoral or cardiac blood, thereby supporting Rees et al.'s finding of better postmortem stability in muscle.

Regarding antidepressants, Hebb et al. investigated the postmortem distribution of several tricyclic antidepressants (including amitriptyline, nortriptyline, imipramine, desipramine, doxepin, and nordoxepin) in blood (collection site not specified) and psoas muscle from 40 autopsy cases using gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection [31]. Amitriptyline was detected in psoas

muscle in 85.7% of cases where it was present in blood (18 cases out of 21), nortriptyline in 20 out of 22 cases (90.9 %), doxepin in 8 out of 9 cases (89 %) and nordoxepin in 7 out of 8 cases (87.5 %). For desipramine and imipramine, detection in muscle tissue was consistent in all cases where the compounds were highlighted in blood. More recently (2018), Øiestad et al. analysed 173 autopsy cases and investigated nine antidepressant compounds using a LC-MS/MS dedicated method in psoas muscle [32]. All compounds showed a 100% detection rate in muscle tissue when present in peripheral blood, including amitriptyline (n=9), mirtazapine (n=13), paroxetine (n=1), and venlafaxine (n=6). These results further confirm the reliability of psoas muscle as a relevant matrix for the postmortem detection of antidepressants [32]. In our study, only a limited number of antidepressant compounds were identified. Venlafaxine was the most frequently detected. Except for paroxetine and its metabolite, all antidepressants identified in blood were also detected in psoas muscle, resulting in a 100% detection rate for these compounds in muscle tissue. These findings are consistent with the literature, further supporting the suitability of psoas muscle as a reliable matrix for the qualitative detection of antidepressants in postmortem toxicology. Interestingly, in one case, both venlafaxine and its metabolite O-desmethylvenlafaxine were detected in muscle tissue but not in blood, suggesting better postmortem stability in muscle, similar to what has been observed for cocaine-related compounds [21].

Finally, to the best of our knowledge, the detection of antipsychotic drugs in muscle tissue remains poorly explored in the literature. According to Breivik et al., muscle tissue appears to be a reliable matrix for the postmortem detection of quetiapine, with drug concentrations showing a good correlation with those measured in femoral blood [33]. In our series, eight different antipsychotic compounds were identified across twelve cases. However, these results are difficult to generalize due to the limited number of cases. For aripiprazole, its metabolite, and 9-hydroxyrisperidone, the detection window appeared to be broader in muscle tissue than in blood. Similarly, in one case, both aripiprazole and its metabolite were detected in muscle but not in blood. The opposite pattern was

observed for cyamemazine and olanzapine, which were detected in blood but not in muscle. Interestingly, for risperidone, the findings were inconsistent: in one case, the drug was present in blood but not in muscle, and in another, it was found in muscle but absent from blood. Finally, sulpiride and loxapine were consistently detected in muscle tissue whenever they were identified in both femoral and cardiac blood. Such results are of particular interest and highlight the need for further studies focusing specifically on the detection of antipsychotics in muscle tissue. Indeed, given the known adverse effects associated with this pharmacological class (such as QT prolongation and an increased risk of sudden cardiac death), better characterisation of their postmortem distribution could provide valuable insights in forensic and toxicological investigations [34, 35, 36].

Overall, building on the compound-specific patterns observed across pharmacological classes, the present study offers several strengths. Its prospective design, inclusion of all eligible autopsy cases regardless of cause of death, and rigorous standardization of sampling, storage, and analytical procedures contribute to the robustness of the findings. Nonetheless, certain limitations must be acknowledged. Cannabinoids were not assessed due to technical constraints of the LC-HRMS method, which would require a dedicated LC-MS/MS method [37]. Furthermore, the limited number of cases did not allow for the evaluation of certain compounds, notably NPS, despite their high forensic relevance [38, 39]. Preliminary results nonetheless suggest that muscle tissue may offer promising detectability for these substances, warranting further study [40, 27]. This is partly due to the broad inclusion criteria, which resulted in a heterogeneous population. Additionally, the monocentric nature of the study also limits external validity. Lastly, only qualitative detection was assessed; further research is warranted to investigate inter-matrix quantitative correlations. From a forensic standpoint, these results confirm the relevance of psoas muscle as an alternative matrix for postmortem toxicological screening, particularly when blood is unavailable or degraded. Future studies should aim to refine its interpretative value, taking into account drug-specific pharmacokinetic and physicochemical properties.

Conclusion

This study highlights the relevance of psoas muscle as a valuable alternative matrix for postmortem toxicological screening. Through a prospective and standardised approach, we demonstrated an interesting qualitative correlation between muscle tissue and both femoral and cardiac blood, particularly for drug classes frequently involved in fatal overdoses such as opioids, benzodiazepines, antidepressants, and stimulants. While some molecule-specific variations were observed, the overall consistency of detection supports the analytical and forensic utility of psoas muscle, especially in cases where conventional matrices are unavailable or compromised. Further research is warranted to explore quantitative correlations and to better understand the pharmacokinetic and physicochemical factors influencing drug distribution and stability in muscle tissue.

Conflict of interest

There are no financial, or other, relations that could lead to a conflict of interest.

DISCUSSION ET CONCLUSION

L'objectif de cette étude était d'évaluer la concordance qualitative du muscle ilio-psoas par rapport au sang fémoral et cardiaque pour la recherche large de xénobiotiques en toxicologie *post-mortem*, motivée par la problématique de l'absence de sang périphérique dans certains contextes médico-légaux.

Les forces de notre étude reposent d'abord sur son design : il s'agit d'une étude prospective incluant tous les cas autopsiques répondant aux critères d'inclusion quelles que soient les causes et modes de décès, avec standardisation des conditions de prélèvement, conservation et traitement des échantillons. La population ainsi sélectionnée est hétérogène et permet de documenter un large panel de xénobiotiques incluant de nombreuses classes médicamenteuses ainsi que des substances stupéfiantes.

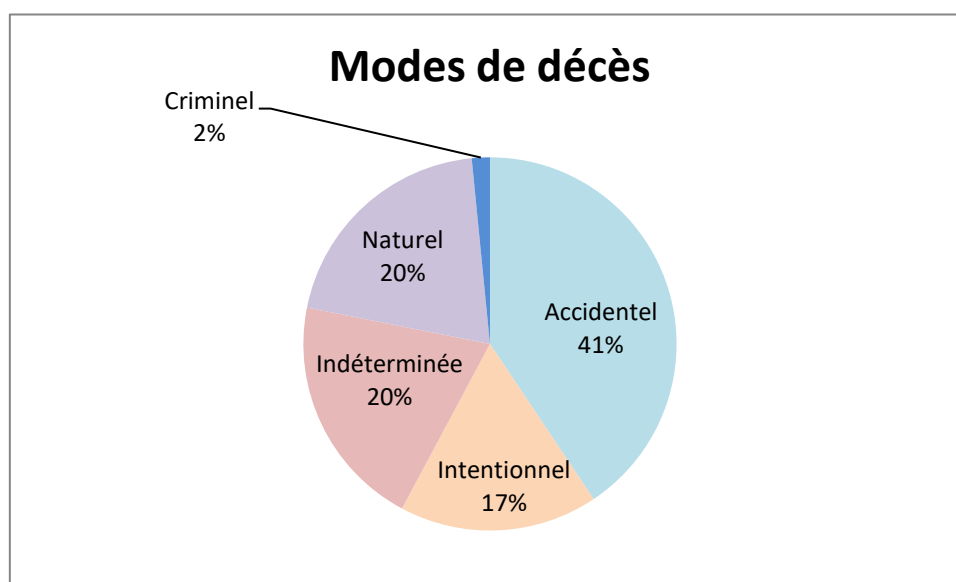


Figure 3. Modes de décès observés dans la population incluse

Les échantillons faisaient l'objet d'une fragmentation, homogénéisation dans une solution d'eau/acide formique puis extraction liquide-liquide en phase basique (sur le modèle du traitement des échantillons de contenu gastrique pour analyse par GC-MS). Hansen et al. ont mis au point et validé la dilution/homogénéisation du muscle psoas dans une solution d'eau et acide formique à 1% avec le même automate qu'employé ici (gentleMACS™ Dissociator ; Miltenyi Biotec ; Paris ; France) **[8]**. Le même traitement analytique (LC-HRMS avec acquisition SWATH et IDA) a été effectué sur toutes les matrices étudiées (muscle psoas, sang fémoral et cardiaque). A notre connaissance aucune étude n'a évalué l'intérêt du muscle psoas comme matrice analytique en toxicologie *post-mortem* par LC-HRMS de type qToF.

Une des limites notables de notre étude concerne l'impossibilité d'inclure les cannabinoïdes dans le spectre des xénobiotiques analysés par LC-HRMS de type qToF. En effet, leur temps de rétention chromatographique tardif nécessite soit une modification substantielle des conditions d'élution, soit le recours à une méthode ciblée plus adaptée, telle que la LC-MS/MS **[37]**.

L'analyse statistique sur les sous-groupes de molécules les plus fréquemment impliquées dans les décès toxiques **[17, 41]** a permis d'améliorer la corrélation statistique avec un OR de 0.8350 (IC 95% [0.7566 ; 0.9134]). Cela signifie que dans environ 83% des cas où la molécule est présente dans le sang elle est également détectable dans le muscle psoas. Ceci valide la pertinence du muscle psoas comme matrice alternative dans la recherche de ces xénobiotiques d'intérêt médico-légal mais ne représente toutefois qu'une première étape dans la validation analytique de ce tissu, d'autres explorations étant nécessaires pour explorer la corrélation quantitative inter-matrices. Par ailleurs, augmenter le nombre de cas

inclus (notamment au travers d'une étude multicentrique) permettrait d'améliorer la robustesse et la portée des résultats. Il serait également pertinent d'explorer la détection de certaines substances non identifiées dans cette étude, telles que les nouveaux produits de synthèse (NPS), l'héroïne ou le 6-monoacétylmorphine (6-MAM ; métabolite de l'héroïne).

Concernant l'objectif principal, nos résultats soutiennent la validité du muscle ilio-psoas comme matrice alternative fiable pour le screening toxicologique large, en particulier quand les analyses sanguines standards ne peuvent être réalisées dans des cas autopsiques complexes tels que les corps carbonisés ou en état de putréfaction avancée.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]** Beauthier JP. Traité de médecine légale et criminalistique. De Boeck supérieur; 2022. 1352 p.
- [2]** Dolinak D. Opioid Toxicity. Acad Forensic Pathol. mars 2017;7(1):19-35.
- [3]** Levasseur A, Knapp-Gisclon A, Mayer-Duverneuil C, Etting I, Lorin de la Grandmaison G, Alvarez JC. Autopsy, histological and toxicological findings in deaths associated with new psychoactive substances (NPS): a study with 12 autopsies. Forensic Science International: Reports. 1 déc 2023;8:100322.
- [4]** Kintz P. Traité de toxicologie médico-judiciaire. Elsevier Masson; 2012. 952 p.
- [5]** Stephenson L, Van Den Heuvel C, Scott T, Byard RW. Difficulties associated with the interpretation of postmortem toxicology. J Anal Toxicol. 13 juill 2024;48(6):405-12.
- [6]** Zilg B, Thelander G, Giebe B, Druid H. Postmortem blood sampling-Comparison of drug concentrations at different sample sites. Forensic Sci Int. sept 2017;278:296-303.
- [7]** Christensen H, Steentoft A, Worm K. Muscle as an autopsy material for evaluation of fatal cases of drug overdose. J Forensic Sci Soc. 1985;25(3):191-206.
- [8]** Hansen SL, Nielsen MKK, Linnet K, Rasmussen BS. Simple implementation of muscle tissue into routine workflow of blood analysis in forensic cases - A validated method for quantification of 29 drugs in postmortem blood and muscle samples by UHPLC-MS/MS. Forensic Sci Int. août 2021;325:110901.
- [9]** Hansen SL, Nielsen MKK, Linnet K, Rasmussen BS. Suitability of cardiac blood, brain tissue, and muscle tissue as alternative matrices for toxicological evaluation in postmortem cases. Drug Test Anal. mai 2023;15(5):529-38.

- [10]** Zarrouk E, Lenski M, Bruno C, Thibert V, Contreras P, Privat K, et al. High-resolution mass spectrometry: Theoretical and technological aspects. *Toxicologie Analytique et Clinique*. janv 2022;34(1):3-18.
- [11]** Schulz M, Schmoldt A, Andresen-Streichert H, Iwersen-Bergmann S. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. *Crit Care*. déc 2020;24(1):195.
- [12]** de Campos EG, da Costa BRB, Dos Santos FS, Monedeiro F, Alves MNR, Santos Junior WJR, et al. Alternative matrices in forensic toxicology: a critical review. *Forensic Toxicol*. janv 2022;40(1):1-18.
- [13]** Dinis-Oliveira RJ, Carvalho F, Duarte JA, Remião F, Marques A, Santos A, et al. Collection of biological samples in forensic toxicology. *Toxicol Mech Methods*. sept 2010;20(7):363-414.
- [14]** Dinis-Oliveira RJ, Vieira DN, Magalhães T. Guidelines for Collection of Biological Samples for Clinical and Forensic Toxicological Analysis. *Forensic Sci Res*. 16 janv 2017;1(1):42-51.
- [15]** Drevin G, Gaulier JM, Hakim F, Gish A, Férec S, Renard L, et al. Synthetic cathinones in drug-facilitated sexual assault: A case report involving the novel generation substituted cathinone N-ethylpentadrone and a review of the literature. *Forensic Sci Int*. juin 2024;359:112030.
- [16]** Hedegaard H, Bastian BA, Trinidad JP, Spencer M, Warner M. Drugs Most Frequently Involved in Drug Overdose Deaths: United States, 2011-2016. *Natl Vital Stat Rep*. déc 2018;67(9):1-14.
- [17]** Revol B, Willeman T, Manceau M, Dumestre-Toulet V, Gaulier JM, Fouilhé Sam-Laï N, et al. Trends in Fatal Poisoning Among Drug Users in France From 2011 to 2021: An Analysis of the DRAMES Register. *JAMA Netw Open*. 1 août 2023;6(8):e2331398.

- [18]** Hargrove VM, Molina DK. Morphine concentrations in skeletal muscle. *Am J Forensic Med Pathol.* mars 2014;35(1):73-5.
- [19]** Øiestad EL, Øiestad ÅML, Middelkoop G, Brochmann GW, Thaulow CH, Vindenes V. Comparative Study of Postmortem Concentrations of Benzodiazepines and Z-Hypnotics in Several Different Matrices. *J Anal Toxicol.* 24 mars 2023;47(3):287-98.
- [20]** Thaulow CH, Øiestad ÅML, Rogde S, Karinen R, Brochmann GW, Andersen JM, et al. Metabolites of Heroin in Several Different Post-mortem Matrices. *J Anal Toxicol.* 1 juin 2018;42(5):311-20.
- [21]** Rees KA, Seulin S, Yonamine M, Leyton V, Munoz DR, Gianvecchio VAP, et al. Analysis of skeletal muscle has potential value in the assessment of cocaine-related deaths. *Forensic Sci Int.* 10 mars 2013;226(1-3):46-53.
- [22]** Saenz SR, Lewis RJ, Angier MK, Wagner JR. Postmortem Fluid and Tissue Concentrations of THC, 11-OH-THC and THC-COOH. *J Anal Toxicol.* 1 juill 2017;41(6):508-16.
- [23]** Havig SM, Vindenes V, Øiestad ÅML, Rogde S, Thaulow CH. Methadone, Buprenorphine, Oxycodone, Fentanyl and Tramadol in Multiple Postmortem Matrices. *Journal of Analytical Toxicology.* 14 juill 2022;46(6):600-10.
- [24]** Palamar JJ, Cottler LB, Goldberger BA, Severtson SG, Grundy DJ, Iwanicki JL, et al. Trends in characteristics of fentanyl-related poisonings in the United States, 2015-2021. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 4 juill 2022;48(4):471-80.
- [25]** Shover CL, Falasinnu TO, Dwyer CL, Santos NB, Cunningham NJ, Freedman RB, et al. Steep increases in fentanyl-related mortality west of the Mississippi River: Recent evidence from county and state surveillance. *Drug Alcohol Depend.* 1 nov 2020;216:108314.

- [26]** Wilson N, Kariisa M, Seth P, Smith H, Davis NL. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2017-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 20 mars 2020;69(11):290-7.
- [27]** Staeheli SN, Gascho D, Ebert LC, Kraemer T, Steuer AE. Time-dependent postmortem redistribution of morphine and its metabolites in blood and alternative matrices-application of CT-guided biopsy sampling. *Int J Legal Med.* mars 2017;131(2):379-89.
- [28]** Frost J, Løkken TN, Brede WR, Hegstad S, Nordrum IS, Slørdal L. A validated method for simultaneous determination of codeine, codeine-6-glucuronide, norcodeine, morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in post-mortem blood, vitreous fluid, muscle, fat and brain tissue by LC-MS. *J Anal Toxicol.* avr 2015;39(3):203-12.
- [29]** Frost J, Løkken TN, Helland A, Nordrum IS, Slørdal L. Post-mortem levels and tissue distribution of codeine, codeine-6-glucuronide, norcodeine, morphine and morphine glucuronides in a series of codeine-related deaths. *Forensic Sci Int.* mai 2016;262:128-37.
- [30]** Maskell PD, Wilson NE, Seetohul LN, Crichton ML, Beer LJ, Drummond G, et al. Postmortem tissue distribution of morphine and its metabolites in a series of heroin-related deaths. *Drug Testing and Analysis.* 2019;11(2):292-304.
- [31]** Hebb JH Jr, Caplan YH, Crooks CR, Mergner WJ. Blood and Tissue Concentrations of Tricyclic Antidepressant Drugs in Post Mortem Cases: Literature Survey and a Study of Forty Deaths. *Journal of Analytical Toxicology.* 1 sept 1982;6(5):209-16.
- [32]** Øiestad ÅML, Karinen R, Rogde S, Nilsen S, Boye Eldor KB, Brochmann GW, et al. Comparative Study of Postmortem Concentrations of Antidepressants in Several Different Matrices. *J Anal Toxicol.* 1 sept 2018;42(7):446-58.

- [33]** Breivik H, Frost J, Løkken TN, Slørdal L. Post mortem tissue distribution of quetiapine in forensic autopsies. *Forensic Sci Int.* oct 2020;315:110413.
- [34]** Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* juill 2018;197:274-80.
- [35]** Zhu J, Hou W, Xu Y, Ji F, Wang G, Chen C, et al. Antipsychotic drugs and sudden cardiac death: A literature review of the challenges in the prediction, management, and future steps. *Psychiatry Res.* nov 2019;281:112598.
- [36]** Hsieh KP, Liao WL, Ho PS, Lin JW, Tung CL, Yang YH, et al. Association of antipsychotic formulations with sudden cardiac death in patients with schizophrenia: A nationwide population-based case-control study. *Psychiatry Res.* déc 2024;342:116171.
- [37]** Pourseyed Lazarjani M, Torres S, Hooker T, Fowlie C, Young O, Seyfoddin A. Methods for quantification of cannabinoids: a narrative review. *J Cannabis Res.* 9 oct 2020;2(1):35.
- [38]** Gundersen POM, Pasin D, Slørdal L, Spigset O, Josefsson M. Retrospective screening of new psychoactive substances (NPS) in post mortem samples from 2014 to 2021. *Forensic Sci Int.* août 2024;361:112131.
- [39]** Fagiola M, Hahn T, Avella J. Screening of Novel Psychoactive Substances in Postmortem Matrices by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS-MS). *J Anal Toxicol.* 1 oct 2018;42(8):562-9.
- [40]** Mochizuki A, Nakazawa H, Adachi N, Takekawa K, Shojo H. Postmortem distribution of mepirapim and acetyl fentanyl in biological fluid and solid tissue specimens measured by the standard addition method. *Forensic Toxicol.* 2019;37(1):27-33.

- [41]** National Vital Statistics Reports Volume 68, Number 12 October 25, 2019 Regional Differences in the Drugs Most Frequently Involved in Drug Overdose Deaths: United States, 2017.
- [42]** Jones GR, Pounder DJ. Site Dependence of Drug Concentrations in Postmortem Blood—A Case Study*. *Journal of Analytical Toxicology*. 1 sept 1987;11(5):186-90.
- [43]** Lewis RJ, Angier MK, Williamson KS, Johnson RD. Analysis of sertraline in postmortem fluids and tissues in 11 aviation accident victims. *J Anal Toxicol*. mai 2013;37(4):208-16.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Dessin d'illustration du muscle ilio-psoas	7
Figure 2 : Schéma d'un analyseur qToF.....	10
Figure 3. Modes de décès observés dans la population incluse	30

LISTE DES TABLEAUX

Table 1 Identified Xenobiotics per ATC Classification with Detection Counts (All Matrices Combined)	18
Table 2 Detected Xenobiotics per Drug Class	23

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	2
INTRODUCTION	3
I. Généralités.....	3
a) Raisonnement médico-légal	3
b) Limites autopsiques et apport de la toxicologie analytique	4
II. Place du sang comme matrice analytique en toxicologie <i>post-mortem</i>	5
III. Le muscle ilio-psoas, approche médico-légale et toxicologique	7
IV. La LC-HRMS, nouveau gold-standard du screening toxicologique ?	9
V. Objectif de l'étude.....	11
ARTICLE ORIGINAL.....	12
DISCUSSION ET CONCLUSION	30
BIBLIOGRAPHIE.....	33
LISTE DES FIGURES	39
LISTE DES TABLEAUX.....	40
TABLE DES MATIERES	41
ANNEXES.....	I

ANNEXES

Annexe 1 : Protocole de prélèvement autopsique des échantillons de muscle psoas



SERVICE DE MÉDECINE LÉGALE ET PÉNITENTIAIRE

Chef de Service : Dr. Nathalie JOUSSET



Dr Nathalie JOUSSET
Chef de Service
Maître de Conférences des Universités
Praticien Hospitalier
Expert près la Cour d'appel d'Angers

Secrétariat :
Mme Noémie FOUGERON
Mme Aurélie RABU
Tél : 02.41.35.39.28
Fax : 02.41.35.39.48
Mail : medecine-legale@chu-angers.fr

Cadre de Santé : Mme Laure COEFFARD
tél : 06.65.80.75.43 - 44358

Praticiens Hospitaliers :
Dr Céline DURFORT
Dr Stéphane MALBRANQUE
Expert près la C.A. et agréé Cour de Cassation
Dr Léo-Hélène ROSSI - Assistante
Dr. Donica ZABET
Expert près la cour d'appel d'Angers

Docteur Junior :
Dr Laura RENARD

Praticiens Hospitaliers Attachés :
Dr Dorothée FABLET
Dr Bruno RIPAUT
Expert près la Cour d'appel d'Angers
Dr Louise MAUNOURY

Internes : 02.41.35.38.44

UNITÉ MEDICO-JUDICIAIRE (UMJ)

Responsable : Dr Céline DURFORT
Cadre de Santé : Mme Laure COEFFARD
tél : 06.65.80.75.43 - 44358

Infirmière coordinatrice
Réseau Violences Intra-Familiales
Hémi-Regional :
Mme Alexandra MAGNES
Tél : 06 65 81 61 66 - 02.41.35.21

Infirmières :
UMJ : 02.41.35.43.85
SPIFEV : 02.41.35.66.66

Assistante Sociale :
Tél : 02.41.35.38.12

Psychologue :
Mme Cindy CHAILLOU - Tél : 02.41.35.41.87
Mme Julia FRAPPART - Tél : 02.41.34.01.27
Mme Perrine ROYAU - Tél : 02.41.35.56.40

INSTITUT MEDICO-LEGAL (IML)

Responsable : Dr Stéphane MALBRANQUE
Cadre de Santé : Mme Muriel SENOT
Tél : 06.65.80.75.43 - 44358

CHAMBRE MORTUAIRE :
Mail : ChambreMortuaire@chu-angers.fr
Tél : 02.41.35.39.01
Fax : 02.41.35.40.40
Secrétariat : Mme Laurence FRESHAUS
Tél : 02.41.35.63.64

UNITÉ SANITAIRE EN MILIEU PÉNITENTIAIRE (USMP)
Dr Alix MOIREAU
Dr Solène ROBIN

Cadre de Santé : Mme Muriel SENOT
Tél : 06.65.80.70.28 - 55764

Secrétariat :
Tél : 02.41.60.10.05 - Fax : 02.41.60.10.25

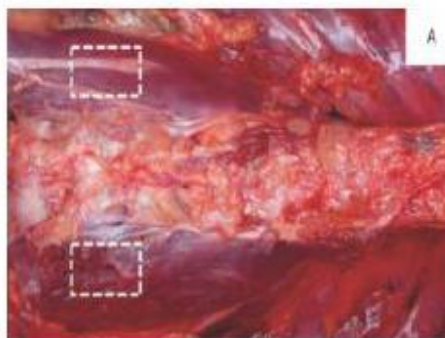
PROTOCOLE DE PRELEVEMENT MUSCLE ILIO-PSOAS

1) Critères d'inclusion :

âge > 18 ans et décès < 96 heures

Prélèvements associés : au moins un tube de sang périphérique fémoral **et** un tube de sang cardiaque.

2) Prélever pour les muscles ilio-psoas **droit et gauche**, un fragment **d'au moins 10 grammes** (dans la partie saine en cas d'infiltration hémorragique).



3) Conditionner chaque fragment dans un pot en plastique à bouchon blanc distinct et sans conservateur.

→ **Attention à la latéralisation ! (cf étiquettes dédiées)**

4) Si analyse par le magistrat : sceller le tout (conservation congélateur habituel).

Si pas d'analyse judiciaire : congeler les prélèvements dans un sac à scellé non fermé dans le tiroir n°1 du congélateur 1 (tiroir étiqueté) et **me remettre la fiche de transmission de toxicologie habituelle renseignée.**

Préparation des échantillons de muscle psoas pour screening en LC-HRMS

1. Objet :

En vue d'analyser le muscle psoas comme matrice pour screening toxicologique en LC-HRMS, il est nécessaire de pré-traiter l'échantillon du muscle reçu avant de réaliser une extraction. Ce document présente les étapes pour solubiliser un fragment de l'échantillon de muscle et donne des indications pour traiter l'échantillon musculaire en amont de l'analyse par LC-HRMS.

2. Matériel :

2.1 Petit matériel :

- Scalpel jetable
- Pince en métal réutilisable
- Balance de précision
- Tubes GentleMacs
- Pipette à solvant
- Microtubes 1,5 mL

2.2 Automate d'homogénéisation :

- GentleMacs® OctoDissociator

2.3 Centrifugeuse :

- Centrifugeuse de paillasse réfrigérée AFI-LISA

3. Réactifs :

3.1 Produits de base :

- Acide formique 98/100% pour analyse
- Eau MilliQ®

3.2 Réactif à préparer :

- Eau + 0.1% d'acide formique :
100µL d'acide formique q.s.p 100mL
(solution conservée à température ambiante)

Préparation des échantillons de muscle psoas pour screening en LC-HRMS

4. Mode opératoire :

4.1 Préparation des échantillons :

- Décongeler les fragments de muscle reçus.
- Prélever avec le scalpel et la pince un poids total de 1 g de muscle (en un ou plusieurs fragments) en portion médiane (milieu) en écartant les tissus graisseux et tendineux. Déposer dans le tube GentleMacs.
- Ajouter 4 g de la solution d'eau/acide formique à 0,1% avec une pipette pasteur.
- Bien fermer le tube et le clipser dans l'automate OctoDissociator (bouchon vers le bas). Quand le tube est correctement enclenché, la case sur l'écran devient grise.
- Appliquer le programme « Protein_01_01 » (sélectionner le programme sur l'écran tactile et appuyer sur start). En cas d'homogénéisation incomplète (fragment de muscle insuffisamment broyé encore visible à l'œil nu) répéter le programme.
- Centrifuger le tube GentleMacs dans la centrifugeuse LISA à 4200 rpm pendant 05 minutes (protocole « prélèvement »).
- Transvaser 1,5 mL du surnageant dans un microtube.

Les échantillons ainsi obtenus peuvent se conserver au réfrigérateur entre +2 et +8°C en attente de traitement ultérieur.



Figure 1 : fragment de muscle décongelé

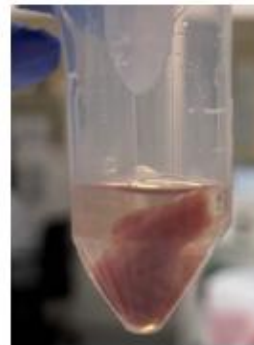


Figure 2 : muscle dans la solution d'eau/acide formique avant homogénéisation

Préparation des échantillons de muscle psoas pour screening en LC-HRMS



Figure 3 : tube clipsé dans l'automate OctoDissociator



Figure 4 : sélection du programme



Figure 5 : aspect après homogénéisation

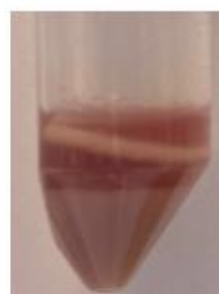


Figure 6 : aspect après centrifugation

4.2 Extraction liquide-liquide :

Réaliser une extraction liquide-liquide en phase basique selon le protocole de screening par GC-MS (Ref : BIO-70160-DO-114) en remplaçant la solution d'étalons internes par celle du screening par LC-HRMS (Ref : BIO-70160-DO-142). Appliquer les modalités de dilution du liquide gastrique (200 μ L d'échantillon de muscle + 800 μ L d'eau).

Faire un blanc à partir de sang témoin EFS selon le même protocole.

4.3 Screening par LC-HRMS QToF :

Procéder à l'analyse des échantillons selon le protocole de screening par LC-HRMS avec acquisition SWATH et IDA (Ref : BIO-70160-DO-142).

Annexe 3 : Soumission de l'article original

Journal of Forensic and Legal Medicine

Assessment of psoas muscle as an alternative matrix for postmortem toxicological screening: qualitative correlation with femoral and cardiac Blood --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Research paper
Keywords:	forensic toxicology, psoas, muscle, postmortem
Corresponding Author:	Guillaume Drevin, MD University Hospital Centre Angers FRANCE
First Author:	Sébastien VIVARES, MD
Order of Authors:	Sébastien VIVARES, MD Chadi ABBARA, PharmD PhD Nathalie JOUSSET, MD Séverine FEREC, MSc Stéphane MALBRANQUE, MD Marie BRIET, MD PhD Guillaume Drevin, MD
Abstract:	Forensic toxicology is a cornerstone of medico-legal investigations, particularly in suspected cases of poisoning. However, interpretation may be hindered by postmortem redistribution, tissue degradation, or the absence of suitable biological matrices. Indeed, in many routine forensic situations—such as massive haemorrhage, thermal injury, or advanced decomposition—blood is often unavailable or rendered unsuitable for toxicological analysis. In this context, the psoas muscle represents a promising alternative: its deep anatomical location, structural integrity, and relative resistance to postmortem change may preserve xenobiotic content and improve analytical reliability. This study assessed the qualitative concordance between psoas muscle and both femoral and cardiac blood for broad-spectrum xenobiotic detection using liquid chromatography–high-resolution mass spectrometry (LC-HRMS). Sixty-four autopsy cases were included, and 78 distinct substances were identified across all matrices. Muscle samples were processed by homogenisation and liquid–liquid extraction under basic conditions. The most frequently detected drugs included opioids and analgesics (n=40), benzodiazepines (n=27), antidepressants (n=14), antipsychotics (n=13), and cocaine-related compounds (n=12). Qualitative concordance between psoas muscle and femoral blood was 0.7972 (95% CI [0.6992; 0.8952]), and 0.8030 (95% CI [0.7240; 0.8820]) with cardiac blood. These results support the analytical value of psoas muscle as a reliable alternative matrix for postmortem toxicological screening, especially for drug classes most commonly implicated in fatal poisonings. Despite some molecule-specific variations, psoas tissue may strengthen toxicological interpretation when blood is unavailable or compromised.

Corrélation qualitative entre le muscle psoas et le sang fémoral et cardiaque dans la détection de xénobiotiques post-mortem

RÉSUMÉ

Introduction : La toxicologie médico-légale est une pierre angulaire de la détermination judiciaire des causes de la mort. Elle permet de documenter la cause et le déterminisme mortel dans les contextes d'intoxication mortelle supposée, ainsi qu'une éventuelle imprégnation toxique ayant pu contribuer à la survenue de la mort. Cependant cette analyse est soumise au recueil per-autopsique des matrices biologiques, parfois limité par la dégradation post-mortem des tissus. Dans ce contexte le muscle psoas présente un intérêt scientifique croissant du fait de ses caractéristiques intrinsèques répondant aux limites médico-légales. Par ailleurs, la spectrométrie de masse haute résolution occupe une place grandissante dans la stratégie analytique toxicologique, bien qu'encore naissante et insuffisamment documentée. Cette étude évalue la concordance qualitative entre le muscle psoas et le sang périphérique et cardiaque dans la détection de xénobiotiques post-mortem par LC-HRMS.

Matériels et méthodes : 64 cas autopsiques ont été inclus et 78 molécules ont été identifiées toutes matrices confondues. Les échantillons de muscle étaient préparés par homogénéisation et extraction liquide-liquide en phase basique.

Résultats : Les molécules les plus fréquemment détectées étaient les benzodiazépines ($n=27$), les opioïdes et antalgiques ($n=40$), les antidépresseurs ($n=14$), les antipsychotiques ($n=13$) et les cocaïniques et dérivés ($n=12$). La corrélation qualitative entre le muscle psoas et le sang fémoral est de 0.7972 (IC 95% [0.6992 ; 0.8952]), et de 0.8030 (IC 95% [0.7240 ; 0.8820]) avec le sang cardiaque.

Discussion – Conclusion : Ces résultats soutiennent la validité analytique du muscle psoas comme matrice alternative dans le screening toxicologique post-mortem, en particulier concernant les classes pharmacologiques fréquemment impliquées dans les intoxications mortelles. Bien qu'observant des variabilités intermoléculaires, le muscle psoas permet d'effectuer des analyses toxicologiques en l'absence de sang disponible.

Mots-clés : toxicologie médico-légale, muscle psoas, LC-HRMS, screening, corrélation

Qualitative correlation between psoas muscle and both femoral and cardiac blood in postmortem xenobiotic detection

ABSTRACT

Introduction : Forensic toxicology plays a key role in establishing the cause of death within judicial contexts. It enables the identification of both the underlying cause and the lethal pathophysiological mechanism in suspected fatal poisonings, as well as any toxic exposure that may have contributed to death. However, this analysis relies on the postmortem collection of biological matrices, which may be compromised by tissue degradation after death. In this context, the psoas muscle is of growing scientific interest due to its anatomical and tissue characteristics, which may help overcome certain forensic limitations. Moreover, high-resolution mass spectrometry is playing an increasingly important role in toxicological analytical strategies, although its use remains in the early stages and is still insufficiently documented. This study assessed the qualitative concordance between psoas muscle and both femoral and cardiac blood in broad postmortem xenobiotic detection by LC-HRMS.

Materials and methods : 64 autopsy cases were included and 78 different molecules were identified, all matrices combined. Muscle samples were prepared by homogenization and liquid-liquid extraction in basic phase.

Results : Most frequently identified xenobiotics were benzodiazepines ($n=27$), opioids and analgesics ($n=40$), antidepressants ($n=14$), antipsychotics ($n=13$) and cocaine-related substances ($n=12$). Qualitative concordance between psoas muscle and femoral blood was 0.7972 (95% CI [0.6992; 0.8952]), and 0.8030 (95% CI [0.7240; 0.8820]) with cardiac blood.

Discussion – Conclusion : These results support the analytical value of psoas muscle as a reliable alternative matrix for postmortem toxicological screening, especially for drug classes commonly implicated in fatal poisonings. Despite observing some molecule-specific variations, psoas tissue may strengthen toxicological interpretation when blood is unavailable or compromised.

Keywords : forensic toxicology, psoas muscle, LC-HRMS, screening, correlation