

Étude de cas

Soumission chimique chez l'enfant : à propos d'un cas chez une fillette de 8 ans diagnostiqué en milieu hospitalier

Drug-facilitated crime, an hospital case report involving a 8-year-old girl

Anne-Sophie Lemaire-Hurtel^{1*}, Charlotte Durand-Maugard¹, Christine Devolder², Stanislas Grassin Delyle³, Lionel Hary¹, Henri Masson¹, Michel Andrejak¹, Jean-Claude Alvarez³

¹ Laboratoire de Pharmacologie et des gaz du sang, Service de Pharmacologie Clinique, Groupe Hospitalier Sud, 80054 Amiens Cedex 1, France

² Service de Pédiatrie, Abbeville, France

³ Laboratoire de Pharmacologie Toxicologie, Garches, France

Résumé – Introduction : Nous rapportons le cas d'une fillette de 8 ans vue aux urgences d'un centre hospitalier. **Patient et méthodes :** À son entrée, la fillette marche difficilement, elle est euphorique et présente des hallucinations auditives. Un bilan toxicologique est demandé. Les dépistages immunologiques sanguins des différents psychotropes (barbituriques, benzodiazépines et tricycliques) et du paracétamol sont négatifs. **Résultats :** L'alcoolémie est positive (0,3 g/L). Un screening en CG/SM et CLHP/BD met en évidence de l'acide valproïque (140 mg/L). **Discussion :** Devant ces résultats étonnants pour une fillette de cet âge, nous contactons le pédiatre. Il nous apprend que l'enfant n'est pas traitée par antiépileptique. L'enfant raconte que, ne réussissant pas à s'endormir la nuit précédente, son beau-père lui aurait donné dans la nuit un comprimé blanc. Se réveillant une deuxième fois, il lui aurait fait à nouveau avaler 3 comprimés roses et 3 comprimés blancs avec une boisson au « mauvais goût ». De nouveaux échantillons sanguin et urinaire sont envoyés pour dosage par CL/SM/SM des benzodiazépines et autres psychotropes utilisés dans les soumissions chimiques. Les résultats montrent la présence dans le sang et les urines de nordiazépam (5 et 3 ng/mL), d'alprazolam (3,5 et 11 ng/mL), d'oxazépam (23 ng/mL) et d'hydroxy-alprazolam (125 ng/mL) uniquement dans les urines. **Conclusion :** La mise en évidence d'acide valproïque par le screening et d'alcool dans le sérum a permis de donner l'alerte. La prise en charge hospitalière d'une telle situation à l'issue judiciaire doit être faite correctement. Une collaboration étroite avec les cliniciens s'avère indispensable (prélèvements de bonne qualité), et des techniques analytiques performantes type CL/SM/SM devront être nécessairement mises en œuvre.

Mots clés : Soumission chimique, CL-SM/SM, enfant

Abstract – Introduction: The case of an 8-year-old girl brought to the emergency department of an hospital is reported below. **Patient and methods:** The girl had difficulties walking; she was euphoric and had auditory hallucinations. A blood sample was taken and a toxicological screening asked. The routine blood screening for the different psychotropic drugs and acetaminophen turned out to be negative. **Results:** The blood alcohol level was 0.3 g/L. The screening was positive for valproic acid (140 mg/L). **Discussion:** As the child was not known for undergoing a treatment, the paediatric department was contacted. The girl reported having difficulties to fall asleep the previous night. She said that her stepfather gave her a "white tablet". Despite this, she woke up later that night. So she said that he then gave her 3 "pink pills" and 3 "white pills" with a nasty tasting drink. Benzodiazepines with their metabolites ($n = 27$) and sedative drugs ($n = 18$) known to be used for chemical submission were tested for detection and assays by LC-MS/MS. It revealed nordiazepam and alprazolam in blood and urine and oxazepam and hydroxy-alprazolam only in urine. **Conclusion:** In this case, valproic acid and ethanol in the blood sample allowed giving the alert. Moreover this case confirms that chemical submission is not only a legal issue. Hospitals should also be aware of this problem.

Key words: Chemical submission, LC-MS/MS, child

Reçu le 3 septembre 2008, accepté après modifications le 9 mars 2009
Publication en ligne le 16 avril 2009

* Correspondance : Anne-Sophie Lemaire-Hurtel, hurtel.anne-sophie@chu-amiens.fr

1 Introduction

L'utilisation de substances psychoactives dans un but de manipulation psychique est connue depuis des millénaires. Cependant, au cours de la dernière décennie, le nombre de cas décrivant l'administration de molécules à autrui dans un but délictuel ou criminel n'a cessé de croître. Les personnes les plus touchées sont parmi les plus vulnérables : les sujets âgés, les enfants... La mise en évidence des cas de soumissions chimiques dans un contexte médico-légal est du ressort de quelques laboratoires de toxicologie spécialisés dans ce domaine. Toutefois, les personnes « soumises » et éventuellement abusées peuvent parfois se présenter aux urgences de l'hôpital avant de porter plainte. À ce niveau, le laboratoire de toxicologie hospitalier a un rôle important à jouer afin d'identifier ces cas : s'il est équipé de CL/SM/SM, il réalise les analyses mais s'il en est dépourvu, il oriente les échantillons vers un laboratoire équipé et compétent.

Nous présentons le cas d'une fillette de 8 ans admise aux urgences d'un centre hospitalier général pour somnolence, difficultés à la marche, euphorie et hallucinations auditives où après un premier bilan toxicologique hospitalier, une analyse plus poussée a permis de mettre en évidence une soumission chimique associant plusieurs molécules.

2 Description du cas

Une fillette de 8 ans, sans antécédents médicaux, est transportée aux urgences d'un centre hospitalier régional par les pompiers en milieu d'après-midi. Ceux-ci avaient été alertés vers 13 heures par la mère de l'enfant car elle ne parvenait pas à réveiller sa fille. À son entrée, la fillette marche difficilement, elle est euphorique et présente des hallucinations auditives. L'examen clinique ne met pas en évidence de lésion traumatique. Un prélèvement sanguin de 5 mL sur tube sec est réalisé. Un bilan toxicologique est demandé. Il comporte divers dépistages sanguins par immunoanalyse (barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques, paracétamolémie) et éthanolémie. Un screening par chromatographie liquide couplée à une détection par barrette de diodes (CLHP/BD) et chromatographie gazeuse couplée à une détection par spectrométrie de masse (CG/SM) est également réalisé. L'alcoolémie est positive, le screening CLHP/BD met en évidence de l'acide valproïque, dosé ensuite par immunochimie.

Après communication de ces résultats au pédiatre, il nous apprend que l'enfant n'est pas traité par acide valproïque. Par ailleurs, cet enfant raconte ne pas avoir réussi à s'endormir la nuit précédente et que son beau-père lui aurait donné dans la nuit un comprimé blanc. Se réveillant une deuxième fois, il lui aurait fait à nouveau avaler 3 comprimés roses et 3 comprimés blancs avec une boisson au « mauvais goût » selon les dires de la fillette. Devant le peu de sérum encore disponible, un second prélèvement sanguin et un prélèvement urinaire sont alors demandés par le laboratoire. Les urines des 24 heures ayant été collectées par le service, un échantillon de 10 mL nous a été transmis. Les prélèvements sanguin et urinaire sont acheminés dans un laboratoire extérieur spécialisé afin d'être

analysés par chromatographie liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse en tandem (CL/SM/SM).

3 Matériels et méthodes

Dans le premier bilan toxicologique hospitalier, le dépistage des barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques, paracétamol et le dosage de l'acide valproïque sont réalisés sur un analyseur AxSym[®] avec des réactifs Abbott[®]. L'alcoolémie est dosée par espace de tête-CG/DIF sur un système Trace GC (ThermoFisher[™], Les Ulis, France). Une recherche large de médicaments et toxiques est effectuée après extraction solide/liquide automatisée (automate Aspec[™]-Gilson[™]) sur cartouches d'extraction HLB Oasis[™] (Waters[™], Saint-Quentin-en-Yvelines, France) par 2 techniques chromatographiques CLHP/BD (Waters[™], Alliance) puis par CG/SM (QP2010, Shimadzu[™], Champs-sur-Marne, France). Le screening CLHP/BD est une méthode adaptée de la technique décrite par Gaillard et Pépin [1].

La recherche et le dosage par CL/SM/SM des benzodiazépines et autres psychotropes pouvant être utilisés dans les soumissions chimiques sont réalisés sur un système chromatographique Surveyor LC[™] avec son passeur d'échantillon (ThermoFisher[™]), utilisant une colonne HyPurity-C18 de dimension 150 × 2,1 mm et de granulométrie 5 µm (ThermoHypersil[™]) ainsi qu'une précolonne (5 µm, 4 × 2,1 mm) maintenues à 30 °C.

L'élution est obtenue avec un gradient de tampon formiate 2 mM/acétonitrile augmentant de 25 % d'acétonitrile à 80 % en 20 minutes. Le débit de la phase mobile est de 200 µL/min. Le volume injecté est de 2 fois 10 microlitres, les 46 molécules recherchées étant réparties en 2 méthodes instrumentales différentes. Le détecteur est un spectromètre de masse à trappe d'ions LCQ Deca XPplus (ThermoFisher[™]). L'interface d'ionisation est de type électrospray (ESI) utilisée en mode positif. La température de la source est de 250 °C et la tension entre l'aiguille de nébulisation et le corps de source est de 4 kV. Les données sont enregistrées en mode SM/SM avec acquisition des spectres complets ("full-scan MS/MS") avec un balayage de *m/z* compris entre 150 et 600. Pour chaque composé, l'ion parent pseudomoléculaire protoné ([M+H]⁺) est sélectionné dans la trappe avec une résolution de 1,0 unité de masse atomique et fragmenté avec un temps d'activation de 30 ms et une énergie de collision spécifique à chacun des composés. Le logiciel Xcalibur[™] (v 1.3, ThermoFischer[™]) est utilisé pour l'enregistrement de l'acquisition des données et pour la quantification.

Les échantillons sanguins et urinaires sont extraits à pH 8,4 par un mélange hexane/acétate d'éthyle (1,1 ; v/v). Les urines sont préalablement hydrolysées à la β-glucuronidase.

Les psychotropes recherchés sont 28 benzodiazépines et leurs métabolites ainsi que les deux apparentés zopiclone et zolpidem et 18 molécules aux propriétés sédatives (tableau I). Les limites de quantification (LOQ) de cette méthode varient de 0,5 à 5 ng/mL en fonction des molécules, avec des limites de détection comprises entre 0,1 et 1 ng/mL. La linéarité s'étend de la LOQ à 100 ou 200 ng/mL en fonction des molécules. Les coefficients de variation de la méthode sont tous inférieurs à

Tableau I. Liste des molécules recherchées en CL/SM/SM utilisées dans la soumission chimique.

alprazolam	OH alprazolam	bromazépam	OH-bromazépam	chlordiazépoxide
clobazam	clonazépam	7-NH ₂ -clonazépam	clotiazépam	diazépam
estazolam	flunitrazépam	7-NH ₂ -flunitrazépam	flurazépam	loflazépate
loprazolam	lorazépam	lormétazépam	midazolam	nitrazépam
nordiazépam	oxazépam	témazépam	tétrazépam	triazolam
OH-triazolam	zolpidem	zopiclone		
acéprométazine	alimémazine	atropine	chlorpromazine	cyamémazine
dexchlorphéniramine	diphéniramine	doxylamine	dropéridol	halopéridol
hydroxyzine	kétamine	lévomépromazine	niaprazine	prométazine
propériciazine	scopolamine	thioridazine		

15 %. L'effet matrice est négligeable sur l'ensemble des molécules aussi bien sur le sérum que sur l'urine.

4 Résultats

Sur le premier prélèvement, réalisé environ une quinzaine d'heures après les faits présumés, les dépistages sanguins des différents psychotropes et du paracétamol se sont avérés être négatifs par techniques immuno-chimiques. L'alcoolémie a été mesurée à 0,3 g/L. Le screening par CLHP-BD a permis la mise en évidence d'acide valproïque quantifié dans un second temps par technique immuno-enzymatique à 140 mg/L (N : 50–100 mg/L). Aucune autre molécule et notamment aucune benzodiazépine n'a pu être mise en évidence aussi bien en CLHP/BD qu'en CG/SM.

L'analyse chromatographique par CL/SM/SM de l'échantillon sanguin prélevé environ 22 heures après les faits a montré la présence de deux benzodiazépines : du nordiazépam (5 ng/mL) et de l'alprazolam (3,5 ng/mL). Celle de l'échantillon urinaire (urines de 24 heures prélevées entre 24 heures et 48 heures après les faits) a mis en évidence du nordiazépam (3 ng/mL), de l'oxazépam (23 ng/mL), métabolite du nordiazépam, de l'alprazolam (11 ng/mL) et son métabolite, l'hydroxy-alprazolam, à la concentration de 125 ng/mL (figure 1).

5 Discussion

La soumission chimique est définie comme étant l'administration de substances psychoactives à une personne à des fins délictueuses ou criminelles. Selon les agresseurs, le produit idéal est celui qui est actif à faible dose, rapidement soluble en milieu aqueux, donc facilement incorporable dans les eaux de boisson, sans goût, et dont les effets sont rapides à s'installer, tout en provoquant une amnésie antérograde [2].

Les produits les plus souvent utilisés sont les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques et molécules apparentées (zolpidem, zopiclone), les anesthésiques (dont le GHB), les stupéfiants, les neuroleptiques et les antihistaminiques aux propriétés sédatives [3].

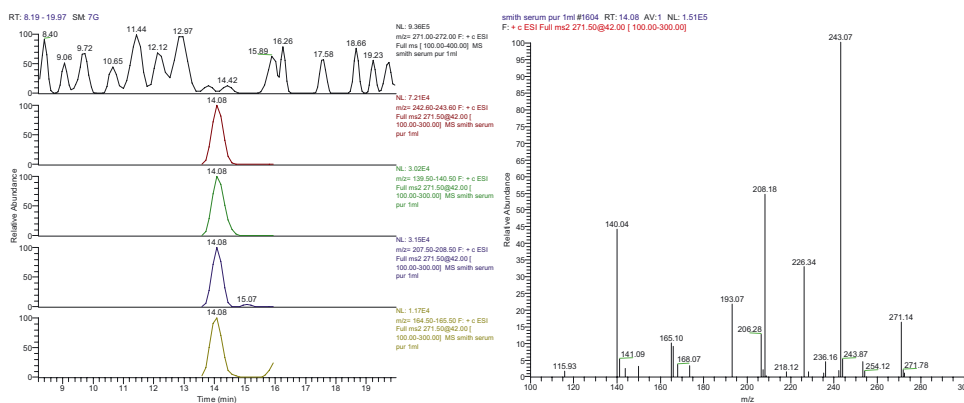
De très nombreux cas de soumission chimique concernant des adultes ont été rapportés dans la littérature mais ceux re-

latifs aux enfants sont moins fréquents. Dans toutes les observations décrites, c'est l'analyse des cheveux qui a permis d'identifier les molécules *a posteriori* du fait d'une mauvaise prise en charge clinique initiale. Un premier cas rapporte l'administration de bromazépam à une fillette de 8 ans dans un but d'agression sexuelle [4]. Une autre observation concerne une fillette de 9 ans droguée par la diphényldramine [5]. Cette même équipe décrit également l'administration de triméprazine, médicament antihistaminique H1, à deux enfants, l'administration de scopolamine à 3 enfants d'une même fratrie dans un but de sédation ou un cas fatal concernant un adolescent de 14 ans abusé sexuellement après absorption de buprénorphine [6, 8]. Très récemment, un cas concernant 3 enfants sédatisés et agressés par leur beau-père à plusieurs reprises après administration de niaprazine a été rapporté [9].

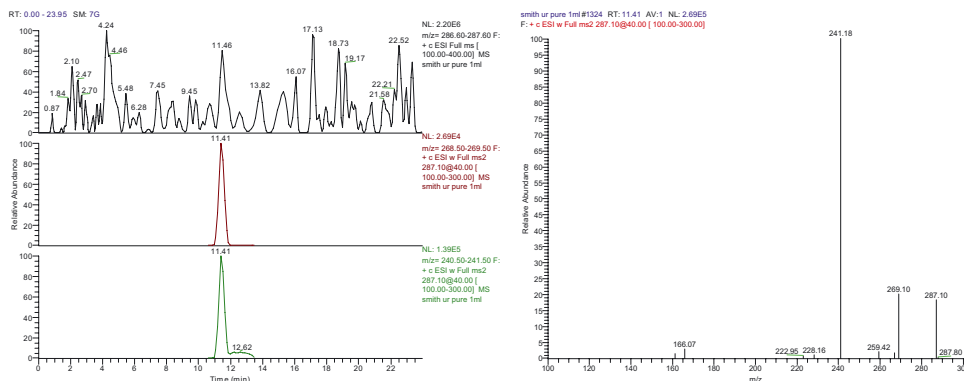
Dans notre cas, nous avons mis en évidence dans le sang et les urines 4 benzodiazépines, de l'acide valproïque et de l'éthanol. C'est la mise en œuvre d'un screening toxicologique large à partir du prélèvement sanguin initial qui a permis de donner l'alerte. En effet, la présence d'éthanol d'une part et l'identification d'acide valproïque alors que les pédiatres ne nous avaient pas signalé de traitement médicamenteux d'autre part, ont éveillé notre attention. La communication de ces résultats surprenants aux pédiatres a permis l'orientation de l'interrogatoire. La fillette a par la suite raconté que la nuit précédente, « elle n'arrivait pas à s'endormir et que son beau-père lui avait donné dans la nuit un comprimé blanc » ; « qu'elle s'était réveillée une deuxième fois, et qu'il lui avait fait à nouveau avaler 3 comprimés roses et 3 comprimés blancs avec une boisson au mauvais goût ». Après enquête, et confronté aux résultats de l'analyse toxicologique complète, le beau-père, épileptique connu traité par Dépakine[®], a reconnu avoir administré ces substances « pour avoir la paix ». Il aurait d'abord fait avaler à la fillette un comprimé de Nordaz[®] 7,5 mg (comprimé blanc dont le principe actif est le nordiazépam, métabolisé dans l'organisme en oxazépam), et par la suite, 3 comprimés de Dépakine Chrono[®] 500 mg (comprimés blancs à base d'acide valproïque) et 3 comprimés de Xanax[®] 0,5 mg (comprimés roses contenant de l'alprazolam) dans un verre d'eau contenant du whisky, ayant donné « le mauvais goût » décrit par l'enfant. Une déclaration au Procureur de la République qui diligentera une enquête a été faite [10].

L'intérêt d'un prélèvement de cheveux a été signalé aux cliniciens afin de mettre en évidence le caractère ponctuel ou

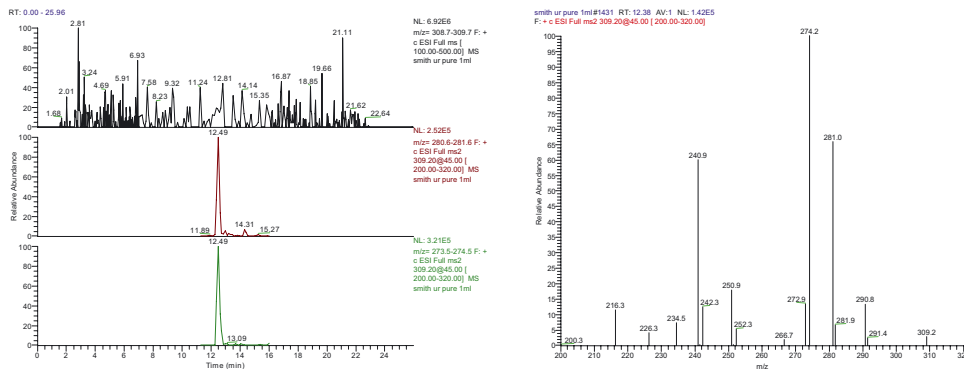
Nordiazépam (prélèvement sanguin)



Oxazépam (prélèvement urinaire)



Alprazolam (prélèvement sanguin)



OH-alprazolam (prélèvement urinaire)

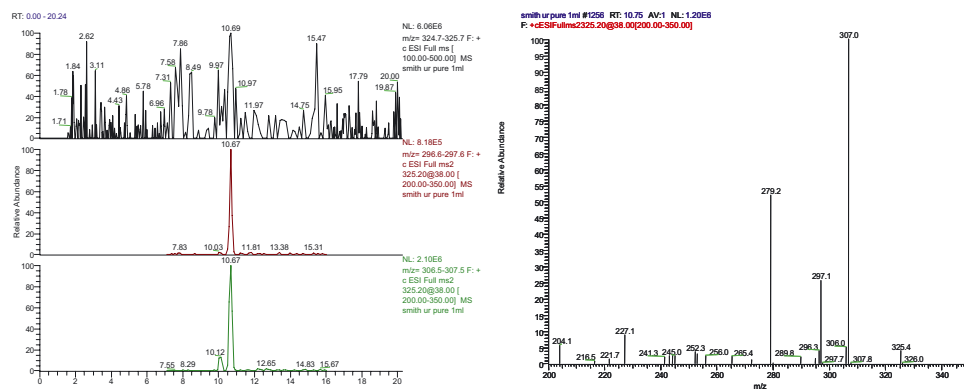


Fig. 1. Chromatogrammes et spectres de masse obtenus par CL/SM/SM des échantillons sanguin et urinaire du cas clinique présenté.

non de la soumission chimique. Le pédiatre a communiqué ces informations aux autorités, mais cette analyse n'a pas été retenue par la justice à ce jour.

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

Dans notre cas, l'enfant d'abord très endormie, et difficile à réveiller, a présenté par la suite des hallucinations auditives et de l'euphorie, signes pouvant évoquer un syndrome paradoxal induit par les benzodiazépines.

Devant l'apparition de ces signes chez les enfants, les pédiatres doivent s'interroger sur l'éventuelle prise de toxiques et penser éventuellement aux cas de soumission chimique. Dans une telle situation, l'entretien avec la victime présumée et son entourage peut aider à la bonne prise en charge. Les objectifs de l'interrogatoire sont de connaître les antécédents médicaux et familiaux, faire pratiquer un examen clinique complet, notamment rechercher des lésions traumatiques gynécologiques [11].

Tous ces éléments permettront d'orienter le laboratoire d'analyse toxicologique pour une prise en charge différente de celle classiquement pratiquée aux urgences. En effet, dans ces situations, les analyses mises en œuvre et les prélèvements à pratiquer sont différents.

Les dépistages immunochimiques sont à proscrire car de nombreuses molécules utilisées dans les soumissions chimiques ne sont pas reconnues par les réactifs d'immunochimie et les concentrations retrouvées sont trop faibles pour être détectées. Seules des techniques chromatographiques performantes aux détections sensibles et spécifiques peuvent être mises en œuvre : alcoolémie par CG/DIF, benzodiazépines et molécules apparentées, molécules sédatives et anesthésiques par CL/SM/SM. Dans notre cas, le premier prélèvement, prélevé pourtant plus précocement que celui analysé par CL/SM/SM, n'a mis en évidence aucune benzodiazépine malgré l'utilisation de techniques chromatographiques telles que la CLHP/BD et la CG/SM, prouvant que ces techniques restent insuffisamment sensibles pour les cas de soumission chimique.

En ce qui concerne les prélèvements, si la victime est vue suffisamment tôt, du sang sur EDTA et des urines seront prélevés [1]. Tous ces prélèvements seront réalisés en double (2 tubes de sang sur EDTA et 2 flacons de 30 mL d'urines sur tube sec sans conservateur) pour permettre une éventuelle contre-expertise et conservés au froid à -20°C . Des échantillons de boisson et de nourriture susceptibles de contenir des produits doivent également être analysés. À distance des faits présumés, seule l'analyse des cheveux prélevés environ 1 mois après la date supposée des faits permettra d'affirmer le diagnostic et particulièrement la prise unique sur la période concernée [12].

Une fiche de liaison entre le clinicien et le biologiste toxicologue a été établie pour assurer le bon déroulement des analyses.

Les cas de soumission chimique doivent obligatoirement et sans délai être déclarés aux Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP). La fiche de déclaration et la liste des CEIP figurent sur le site de l'Afssaps.

6 Conclusion

Devant une demande de bilan toxique classique demandé par les urgences, et face à des situations cliniques anormales, il apparaît nécessaire d'élargir le panel analytique à un screening toxicologique. Dans le cas clinique décrit précédemment, la mise en évidence d'acide valproïque dans le sérum a permis de donner l'alerte... Ce cas confirme que la soumission chimique n'est pas qu'un problème médico-légal, au moins dans un premier temps. Les médecins hospitaliers (urgentistes, pédiatres) doivent être informés et vigilants face à cet acte délicat qui doit être judiciairisé. Le rôle du toxicologue hospitalier est également essentiel, car c'est lui qui dans de tels cas pourra le plus souvent proposer d'effectuer une analyse par techniques analytiques plus sensibles et plus spécifiques.

Références

1. Gaillard Y, Pépin G. Use of high-performance liquid chromatography with photodiode-array UV detection for the creation of a 600-compound library. Application to forensic toxicology. *J Chromatogr A*. 1997; 763: 149–163.
2. Kintz P, Cirimele V, Villain M. Soumission chimique : approches pratiques en toxicologie médico-légale. *Ann Toxicol Anal*. 2002; 14: 361–364.
3. Chèze M, Duffort G, Deveaux M. Hair analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in toxicological investigation of drug-facilitated crimes: report of 128 cases over the period June 2003–May 2004 in metropolitan Paris. *Forensic Sci Int*. 2005; 153: 3–10.
4. Rey-Salmon C, Pépin G. Soumission chimique et agression sexuelle chez l'enfant : à propos d'une observation. *Arch Pediatr*. 2007; 14: 1318–1320.
5. Kintz P, Evans J, Villain M, Salquebre G, Cirimele V. Hair analysis for diphenhydramine after surreptitious administration to a child. *Forensic Sci Int*. 2007; 173(2-3): 171–174.
6. Kintz P, Villain M, Cirimele V. Determination of trimeprazine-facilitated sedation in children by hair analysis. *J Anal Toxicol*. 2006; 30(6): 400–402.
7. Pujol ML, Villain M, Salquebre G, Vallet E, Cirimele V, Kintz P. Scopolamine : un nouveau cas de soumission chimique médicamenteuse sur des enfants. *Ann Toxicol Anal*. 2006; 16(3): 207–212.
8. Kintz P, Villain M, Tracqui A, Cirimele V, Ludes B. Buprenorphine in drug-facilitated sexual abuse: a fatal case involving a 14-year-old boy. *J Anal Toxicol*. 2003; 27(7): 527–9.
9. Villain M, Vallet E, Cirimele V, Kintz P. Mise en évidence d'une soumission chimique à la niaprazine chez des enfants par analyse des cheveux en CL-SM/SM. *Ann Toxicol Anal*. 2008; 20(2): 85–87.
10. Code pénal, art. 226-14.
11. Rey C, Chariot P, Alvin P, Werson P. L'examen médical de l'enfant et de l'adolescent victimes d'agression sexuelle. *Arch Pediatr*. 1998; 5: 1378–1382.
12. Pépin G, Chèze M, Duffort G. De l'intérêt des cheveux et de la spectrométrie de masse tandem pour la soumission chimique : à propos de neuf cas. *Ann Toxicol Anal*. 2002; 14: 395–406.