

## Article original

# Crises convulsives inexplicées chez un nouveau-né : évoquer le syndrome de Munchausen par procuration

## *Unexplained seizures in a newborn: think of Munchausen syndrome by proxy*

Anne-Sophie Lemaire-Hurtel<sup>1\*</sup>, Charlotte Durand-Maugard<sup>1</sup>, Patrick Berquin<sup>2</sup>, Micheline Antonios<sup>2</sup>, Lionel Hary<sup>1</sup>, Michel Andrejak<sup>1</sup>, Henri Masson<sup>1</sup>, Cécile Manaouil<sup>3</sup>, Emuri Abe<sup>4</sup>, Jean-Claude Alvarez<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Service de Neurologie Pédiatrique, CHU Amiens, France

<sup>3</sup> Service de Médecine Légale, CHU Amiens, France

<sup>4</sup> Laboratoire de Pharmacologie Toxicologie, CHU Garches, France

**Résumé – Introduction :** Nous rapportons le cas d'un nouveau-né hospitalisé en réanimation pour crises convulsives d'étiologie inconnue. **Patient et méthodes :** Pendant son hospitalisation, l'enfant présente 6 épisodes d'altération de la vigilance d'apparition brutale, des mouvements anormaux et une hypotonie. La mise en place d'une sonde nasogastrique dans un but d'alimentation ramène un liquide épais de couleur violette. Un screening toxicologique en CG-SM et CLHP-BD est alors réalisé, avec dosage des molécules retrouvées par techniques spécifiques. D'autres prélèvements (sang, urines, aspiration gastrique, médicaments administrés, biberons, cheveux) sont effectués. Les cheveux sont analysés par CL-SM/SM pour recherche des psychotropes. **Résultats :** Du bromazépam, du phénobarbital, du diazépam et son métabolite, le nordiazépam sont identifiés dans le liquide violet alors que seuls le phénobarbital et le diazépam lui sont prescrits. L'analyse non segmentaire des cheveux prélevés 15 jours plus tard montre la présence de 5 psychotropes : diazépam : 18 pg/mg mais également bromazépam : 142 pg/mg, clobazam : 11 pg/mg, zolpidem : 276 pg/mg et cyamémazine : 110 pg/mg n'appartenant pas à son traitement. **Discussion :** Les épisodes de somnolence rythmés par la venue des parents et la mise en évidence d'une solution violette dans le contenu gastrique a alerté les cliniciens sur un possible syndrome de Munchausen par procuration, forme particulière de maltraitance. Les résultats des analyses toxicologiques semblent conforter leur suspicion. **Conclusion :** Un signalement a conduit à un placement de l'enfant. La prise en charge médicale de cette situation à l'issue judiciaire doit être menée correctement et en étroite collaboration avec le biologiste toxicologue.

**Mots clés :** Syndrome de Münchhausen par procuration, CL-SM/SM, analyse des cheveux

**Abstract – Introduction:** We report the case of an infant (4 months) hospitalized in a neurological intensive care unit for seizures from unknown aetiology. **Patient and method:** During the stay in hospital, were observed repeatedly, on six times, a very sudden drowsiness, abnormal motions and a hypotonia. The feeding tube brought back a thick purple liquid. A toxicological screening (GC-MS and HPLC-DAD) was performed on a sample of this liquid. Other samples were collected from blood, urine, gastric liquid, administered drugs, milk from the feeding bottle and hair. Hairs were tested by LC-MS/MS in search of psychotropic drugs. **Results:** In the purple liquid were found: bromazepam, phenobarbital, diazepam and its metabolite nordazepam. Only phenobarbital and diazepam had been prescribed. The test on the hairs taken 15 days later, showed 5 psychotropic drugs: diazepam (18 pg/mg), bromazepam (142 pg/mg), clobazam (11 pg/mg), zolpidem (276 pg/mg) and cyamemazine (110 pg/mg). **Discussion:** The phases of drowsiness seemed to tally with the parents visits. The mother was found to have an odd-looking behaviour. A purple liquid was found in the infant stomach. All these 3 facts drew the attention of the clinical staff to a possible Munchausen syndrome by proxy, a particular form of ill-treatment of children. The results of the toxicological tests seemed to back up their suspicion. **Conclusion:** The hair tests showed 4 psychotropic drugs which were not prescribed by the paediatricians. The fact was reported to a judge. By a judicial decision, the parents were deprived of the custody of the infant. The medical

\* Correspondance : Anne-Sophie Lemaire-Hurtel, [hurtel.anne-sophie@chu-amiens.fr](mailto:hurtel.anne-sophie@chu-amiens.fr)

management of this kind of situation with a legal outcome must be carried out properly in close collaboration with toxicologist.

**Key words:** Munchausen syndrome by proxy, LC-MS/MS, hair testing

Reçu le 21 octobre 2009, accepté après modifications le 4 février 2010

Publication en ligne le 4 mars 2010

## 1 Introduction

La littérature rapporte de très nombreux cas de soumission chimique concernant des adultes mais également des enfants. Dans la plupart des observations décrites, c'est l'analyse des cheveux qui a permis d'identifier les molécules a posteriori. Une sensibilisation des professionnels de santé et en particulier des médecins urgentistes, s'impose. Ils sont en effet confrontés en première ligne aux problèmes de diagnostic, de prise en charge spécifique et rapide des victimes. À ce niveau, le laboratoire de toxicologie hospitalier a également un rôle important à jouer. La prise en charge optimale de ces situations aux conséquences à la fois médicales et judiciaires nécessite en effet, l'utilisation de techniques analytiques performantes, et une interprétation convenable des résultats. Dans certaines situations, les cas sont découverts fortuitement.

Nous illustrons cette situation en rapportant le cas d'un nourrisson de 4 mois hospitalisé en réanimation puis dans un service de neurologie pédiatrique pour crises convulsives d'étiologie inconnue.

## 2 Description du cas

Un nourrisson de 4 mois est hospitalisé en réanimation puis dans le service de neurologie pédiatrique pour crises convulsives d'étiologie inconnue. Du diazépam (Valium®), du phénobarbital (Kaneuron®), du fluorure de sodium (Fluorex®), de l'ergocalciférol (Uvestero®) et une spécialité renfermant de la monnectite et des hydroxydes d'aluminium et de magnésium (Gelox®) lui sont prescrits. Au cours de son hospitalisation, le nouveau-né présente 6 épisodes d'altération de la vigilance d'apparition brutale, associés à des mouvements anormaux et une hypotonie. En dehors de ces situations, l'enfant va bien, les scanners cérébraux et enregistrements électroencéphalographiques réalisés à plusieurs reprises sont normaux. Les cliniciens comprennent mal l'étiologie des troubles.

La mise en place par le personnel médical d'une sonde naso-gastrique dans un but d'alimentation ramène un liquide épais étrange de couleur violette. Les cliniciens interrogent le laboratoire sur d'éventuelles interactions chimiques entre les médicaments prescrits. La recherche bibliographique et des tests *in vitro* ne relèvent rien de tel (mélange des spécialités prescrites en milieu acide par exemple). Une analyse toxicologique est alors réalisée par CLHP-BD et GC-SM. Elle met en évidence la présence de 2 psychotropes : le bromazépam et le phénobarbital. Nous communiquons ces premiers résultats aux pédiatres, qui, pour clarifier cette situation délicate, font réaliser de nombreux autres prélèvements : sang, urines, aspiration gastrique à différents moments de la journée (avant, après les visites des parents), échantillons de tous les médicaments administrés à l'enfant, contenu des biberons administrés

par la famille, contenu des biberons administrés par le personnel médical, cheveux 2 semaines plus tard (28 mg sont prélevés). Une partie de ces échantillons est acheminée dans un laboratoire extérieur spécialisé afin d'y être analysés par chromatographie liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse en tandem (CL-SM/SM).

## 3 Matériels et méthodes

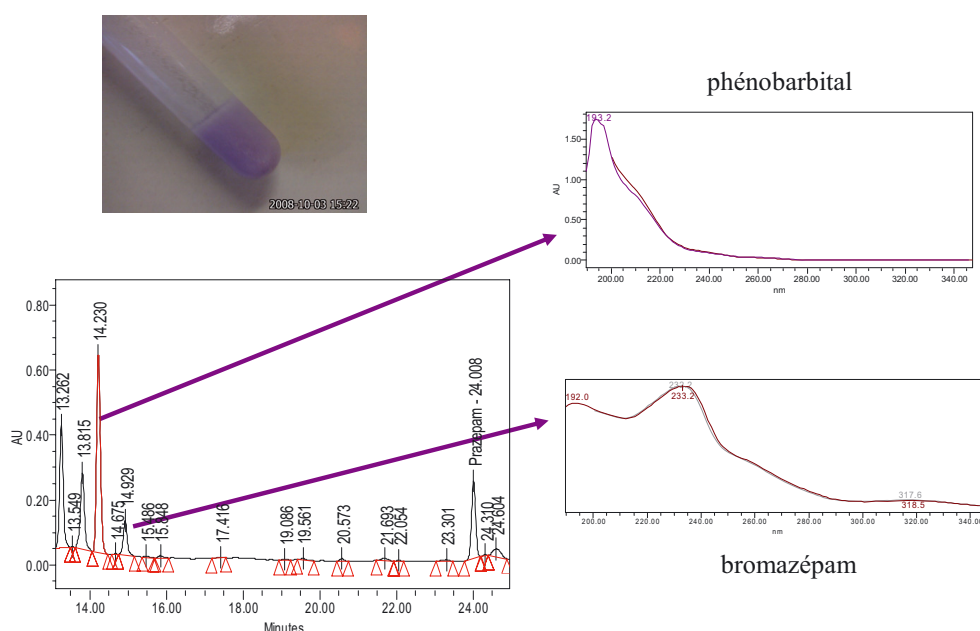
Une recherche large de médicaments et toxiques est effectuée après extraction liquide/liquide ou solide/liquide automatisée (automate ASPEC™ -GILSON™) sur cartouches d'extraction HLB Oasis™ (WATERS™, Saint-Quentin-en-Yvelines, France) en fonction de la nature des échantillons analysés. Le screening est réalisé 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]. Le dosage des molécules identifiées est réalisé par techniques chromatographiques CLHP/BD spécifiques (Waters™, Alliance).

Le dosage du phénobarbital est réalisé à partir des échantillons sanguins sur un analyseur AxSym® avec des réactifs Abbott®.

La recherche et le dosage par CL-SM/SM des benzodiazépines et autres psychotropes pouvant être utilisés dans les cas de soumissions chimiques sont réalisés à partir du prélèvement capillaire, des prélèvements sanguins, urinaires et du liquide d'aspiration gastrique violet 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'éluion 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,

**Tableau I.** Résultats des analyses effectuées.

Liquide violet (sonde)	Sérum	Urines	Lait des biberons	Médicaments administrés
bromazépam >50 000 ng/mL	bromazépam 2250 ng/mL	bromazépam >2000 ng/mL OH-bromazépam >10 000 ng/mL	RAS	RAS
diazépam 60 ng/mL			RAS	RAS
nordiazépam 35 ng/mL			RAS	RAS
phénobarbital	phénobarbital 24 pg/mL	phénobarbital	RAS	RAS



**Fig. 1.** Chromatogramme et spectres UV obtenus par CLHP-BD de l'échantillon de liquide violet présenté dans le cas clinique.

ThermoFischer™) est utilisé pour l'enregistrement de l'acquisition des données et pour la quantification. 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 dans le sang. La linéarité s'étend de la LOQ à 100 ou 200 ng/mL dans ce milieu en fonction des molécules. Les coefficients de variation de la méthode sont tous inférieurs à 15 % [2].

#### 4 Résultats

Le screening toxicologique initial par CLHP-BD a mis en évidence du bromazépam (>50 000 ng/mL) et du phénobarbital dans le liquide violet contenu dans la sonde (figure 1). L'analyse de ce même échantillon par CL-SM/SM a confirmé la présence de ces 2 psychotropes et a permis d'identifier également du diazépam (60 ng/mL) et du nordiazépam

(35 ng/mL). Les prélèvements de liquide gastrique effectués notamment après la visite des parents ont montré la présence de bromazépam et de phénobarbital. Les échantillons prélevés avant leur venue n'avaient mis en évidence que du phénobarbital.

Le bromazépam et le phénobarbital ont été retrouvés dans 3 échantillons de sérum prélevé à différents moments. La concentration maximale de bromazépam mesurée dans ce milieu était de 2250 ng/mL. La concentration sérique de phénobarbital correspondait aux concentrations thérapeutiques attendues.

Le bromazépam, son métabolite, l'OH-bromazépam et le phénobarbital ont été retrouvés dans plusieurs échantillons d'urines.

Les médicaments administrés à l'enfant par le personnel médical et les échantillons de lait provenant des biberons administrés par le service et par la famille lors des visites ne contenaient pas de psychotropes (tableau I).

L'analyse non segmentaire des cheveux prélevés 2 semaines après la mise en évidence de bromazépam dans le liquide d'aspiration gastrique violet a montré la présence

### Diazépam : traitement de l'enfant

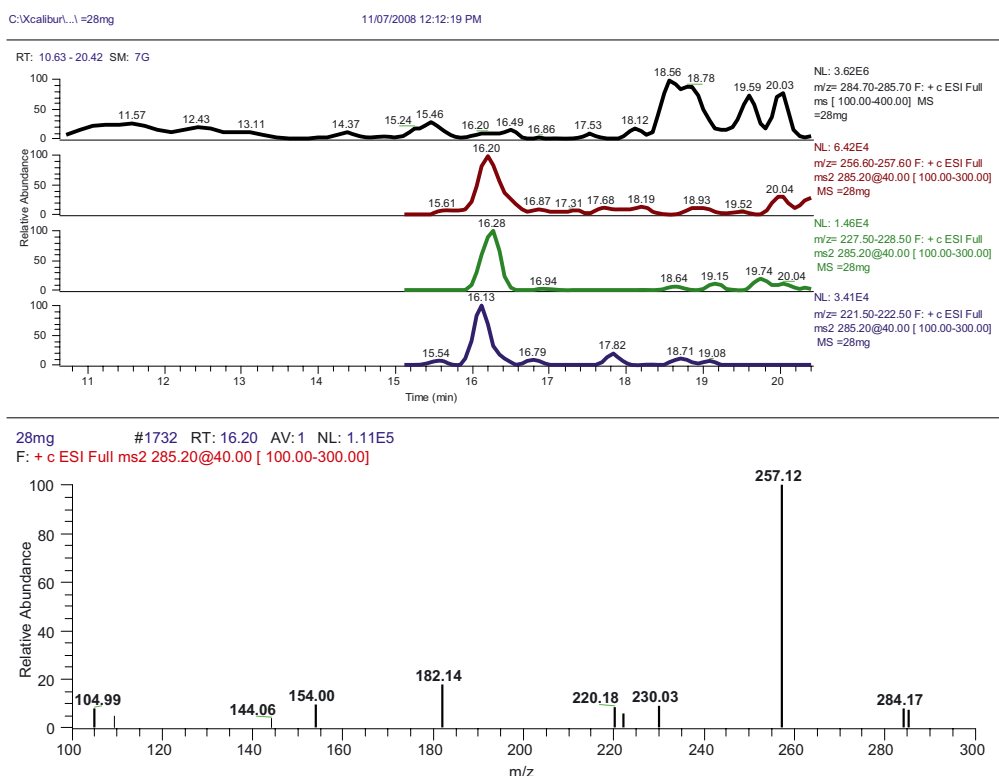


Fig. 2. Chromatogrammes et spectres de masse obtenus par CL-SM/SM de l'échantillon capillaire du cas clinique présenté.

de 5 psychotropes : diazépam (18 pg/mg) mais également bromazépam (142 pg/mg), clobazam (11 pg/mg), zolpidem (276 pg/mg) et cyamémazine (110 pg/mg) (figure 2).

## 5 Discussion

La mise en œuvre d'un screening toxicologique large à partir du prélèvement contenu dans la sonde naso-gastrique a mis en évidence 4 psychotropes : le phénobarbital, le diazépam et l'un de ses métabolites, le nordiazépam, anticonvulsivants prescrits à l'enfant, et le bromazépam n'appartenant pas à son traitement. La découverte de bromazépam dans le prélèvement a permis de donner l'alerte.

Les pédiatres éprouvaient des difficultés à trouver l'étiologie des troubles neurologiques du nourrisson et avaient préalablement constaté que les épisodes d'altération de la vigilance de l'enfant étaient rythmés par la venue de ses parents. La communication des résultats analytiques a engendré la réalisation de nombreux prélèvements, à des moments différents pour clarifier cette situation délicate. C'est finalement la présence à 2 reprises de bromazépam dans les échantillons de contenu gastrique, de sérum, et d'urines de l'enfant, prélevés après la visite des parents, associée à une altération de la vigilance et une grande hypotonie, qui a orienté les soupçons à l'encontre de la famille. L'intérêt d'un prélèvement de cheveux a été signalé aux cliniciens afin de mettre en évidence le caractère ponctuel ou répété de l'administration de psychotropes. Les

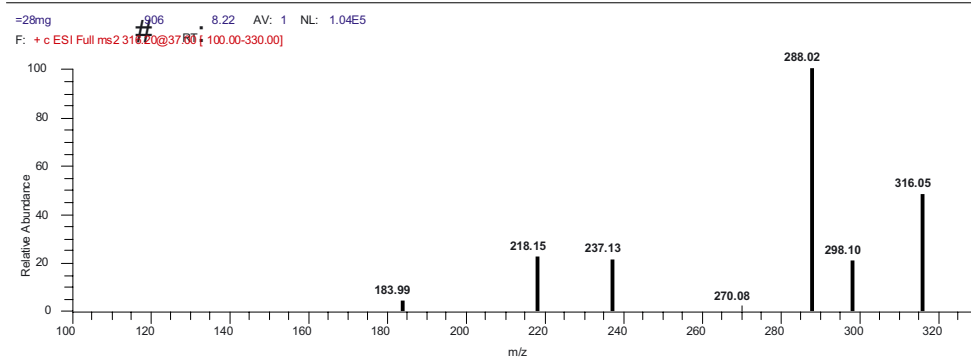
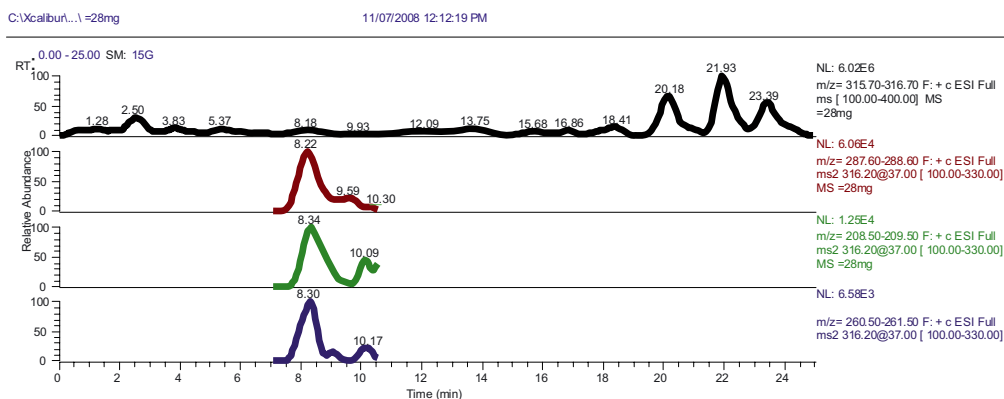
résultats de l'analyse capillaire ont conforté la suspicion. Les concentrations mesurées dans les cheveux étaient élevées, en faveur d'administrations répétées notamment de bromazépam, de cyamémazine et de zolpidem.

Cet ensemble de constatations a déclenché un signalement au Procureur de la République qui a diligenté une enquête [3].

Ce cas, découvert fortuitement, peut être assimilé à un cas de soumission chimique, celle-ci étant définie comme étant l'administration de substances psycho actives à une personne à des fins délictueuses ou criminelles. 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 [4].

Dans la plupart des cas cliniques décrits dans la littérature, les victimes présentent des troubles de la conscience, une amnésie, une sédation et des hallucinations. Dans notre cas, l'âge de l'enfant ne permet pas de l'interroger. Ici, un possible syndrome de Münchhausen par procuration est évoqué. Seuls les résultats d'une expertise psychiatrique pourraient le confirmer. Ce syndrome est une forme particulière de maltraitance infligée à un enfant, généralement par sa mère. Il consiste en la production volontaire de symptômes physiques ou psychiques en affirmant ne pas en connaître les causes, le but étant que le corps médical intervienne par des investigations ou des traitements [5]. Il a été décrit en 1977 par Sir Roy Meadow du Saint James University Hospital. Il est caractérisé par une maladie de l'enfant produite ou simulée par l'un des parents, des

### bromazéпам



### clobazam

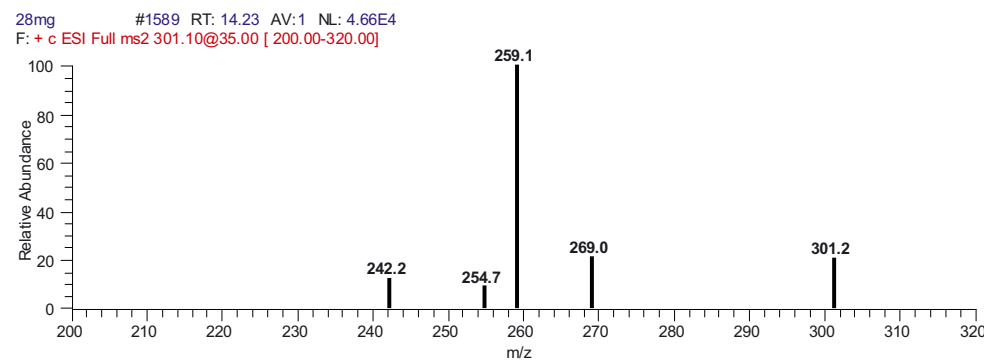
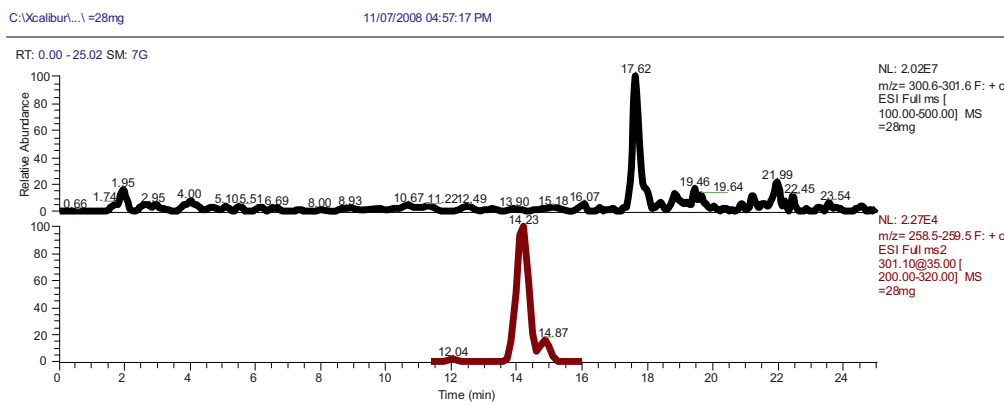
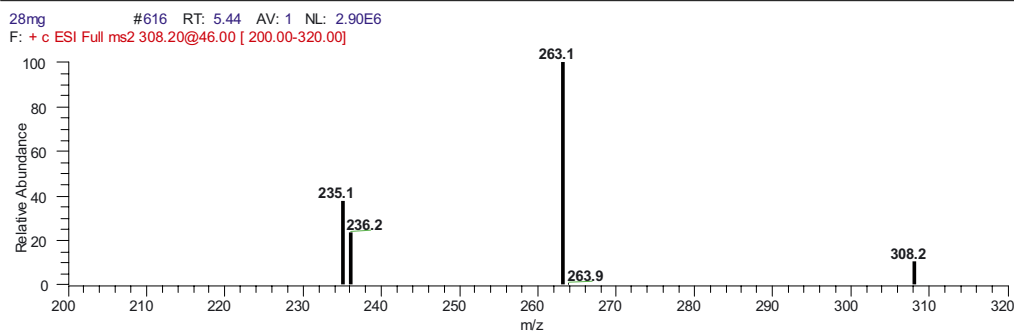
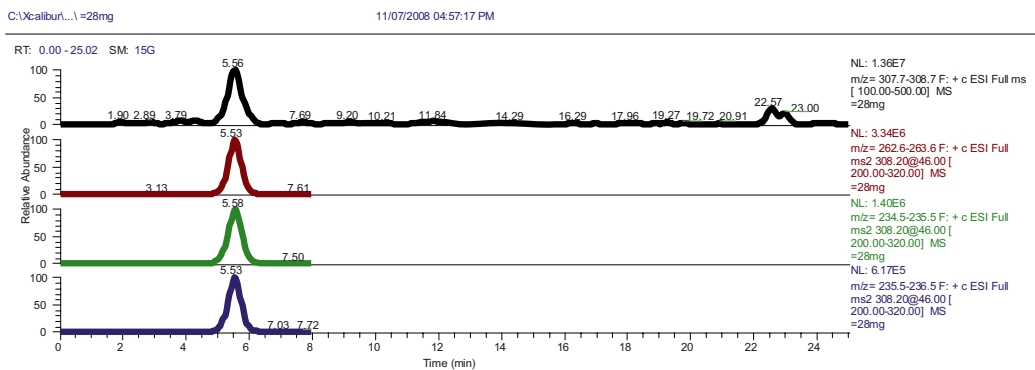


Fig. 2. Suite.

### zolpidem



### cyamémazine

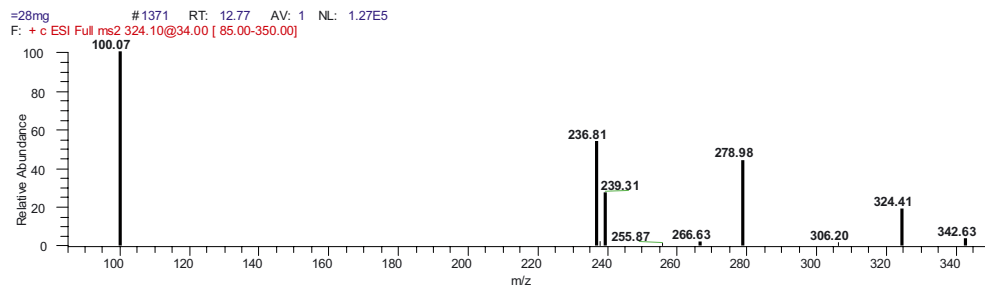
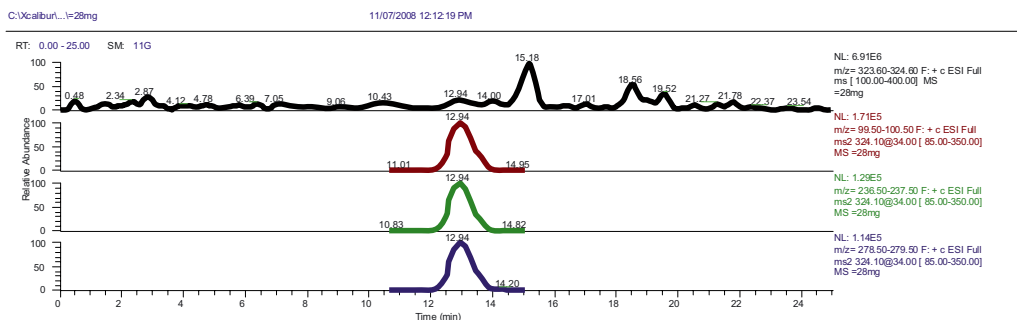


Fig. 2. Suite.

consultations médicales répétées nécessitant parfois des examens complémentaires et des prescriptions multiples. Le ou les parents responsables affirment ne pas connaître la cause des symptômes et les signes cliniques de la maladie régressent quand l'enfant est séparé du parent responsable. Certains éléments sont évocateurs, notamment leur difficulté à comprendre l'origine des symptômes, les échecs des traitements, l'absence

de troubles lorsque l'enfant est séparé du parent maltraitant ou des antécédents dans une même fratrie de mort subite ou d'hospitalisation à répétition. Le problème majeur de ce syndrome repose sur la difficulté des pédiatres et même des psychiatres à imaginer que des mères puissent infliger de telles souffrances à leurs enfants, car dans 90 % des cas, c'est la mère biologique qui est maltraitante. Ce phénomène concerne toutes

les couches sociales, et plus particulièrement les professions médicales ou paramédicales [6–8]. Plusieurs auteurs ont décrit des situations similaires mettant en cause d'autres médicaments psychotropes ou non : amitrytiline dans un cas ou anti-tussif d'action centrale, le clobutinol dans le second cas [9,10]. D'autres cas de syndrome de Münchhausen non diagnostiqués ont conduit certains cliniciens à pratiquer des interventions médicales délicates et lourdes [11].

Devant l'apparition de signes évocateurs chez les enfants, les pédiatres doivent s'interroger sur l'éventuelle prise de toxiques et penser éventuellement aux cas de soumission chimique ou de syndrome de Münchhausen par procuration. Les situations restent délicates à appréhender et il est nécessaire d'amener des éléments tangibles avant de les judiciairiser. Le laboratoire d'analyse toxicologique doit, à ce niveau, aider à la bonne prise en charge des patients. Seules des techniques chromatographiques performantes aux détections sensibles et spécifiques doivent être mises en œuvre pour confirmer ou infirmer la présence d'une substance. Ce cas confirme l'importance des collaborations efficaces entre cliniciens (pédiatres, légistes) et biologistes toxicologues.

## 6 Conclusion

Devant des situations cliniques difficiles à expliquer, et en l'absence d'interrogatoire possible, il apparaît nécessaire de proposer aux cliniciens un screening toxicologique le plus large possible. Dans le cas clinique décrit précédemment, la mise en évidence de bromazépam, non prescrit à l'enfant, dans du liquide gastrique a permis de donner l'alerte. La multiplicité des échantillons analysés a permis d'éclaircir la situation en apportant des éléments scientifiques. 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.

La prise en charge convenable de ces actes délictuels repose sur la vigilance des personnels médicaux (urgentistes, pédiatres), paramédicaux (infirmières, puéricultrices), et sur leur collaboration étroite avec les biologistes toxicologues. La

survie des enfants repose parfois sur ces signalements mais ne pas porter de jugements trop hâtifs reste indispensable.

**Conflit d'intérêt.** Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## 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. Lemaire-Hurtel AS, Durand-Maugard C, Devolder C, Grassin Delyle S, Hary L, Masson H, Andrejak M, Alvarez JC. Soumission chimique chez l'enfant : à propos d'un cas chez une fillette de 8 ans diagnostiqué en milieu hospitalier. *Ann Toxicol Anal*. 2008; 20(4): 211-215.
3. Code pénal, art. 226-14.
4. 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.
5. Turner J, Reid S. Munchausen's syndrome. *Lancet*. 2002; 359(9303): 346-349.
6. Diefenbacher A., Heim G. Neuropsychiatric aspects in Munchausen's syndrome. *Gen Hosp Psychiatry*. 1997; 19(4): 281-285.
7. Awadallah N, Vaughan A, Franco K, Munir F, Sharaby N, Goldfarb J. Munchausen by proxy: A case, chart series, and literature review of older victims. *Child Abuse & Neglect*. 2005; 29: 931–941.
8. Brown P, Tierney C. Munchausen syndrome by proxy. *Pediatr Rev*. 2009; 10: 414-415.
9. Astuto M, Minardi C, Rizzo G, Gullo A. Unexplained seizures in an infant. *Lancet*. 2009; 373(9657): 94.
10. Kirschbaum KM, Musshoff F, Madea B. Unclear loss of consciousness after clobutinol intake. *Forensic Sci Int*. 2009; 189: 1-3.
11. Kannai R. Munchausen by mommy. *Fam Syst Health*. 2009; 27(1): 105-112.