



Pascal KINTZ¹

Soumission chimique : à la recherche de l'indétectable

RÉSUMÉ

L'attention du grand public a été portée récemment sur l'exposition à des substances psycho-actives, ajoutées à l'insu des consommateurs et des risques potentiels encourus (agressions sexuelles, vol, signature de document ...). Ces produits sont soit des médicaments détournés de leur usage, soit des stupéfiants ou encore, plus simplement de l'alcool éthylique. Ainsi, très rapidement, le mythe du GHB s'est propagé dans la population générale, chez les biologistes et les forces de l'ordre.

Dans la pratique, l'essentiel des cas relevés en France concerne le zolpidem, la zopiclone, le bromazépam, le clonazépam et l'alprazolam, soit en fait des sédatifs et des hypnotiques.

L'expert en toxicologie peut voir sa tâche rendue difficile par des prélèvements tardifs, des substances à rechercher difficile à identifier par les méthodes conventionnelles (immuno-chimie ou chromatographie liquide couplée à un détecteur à barrette de diodes) et très faiblement dosées et une interprétation délicate et compliquée, en particulier avec le GHB.

L'objet de ce manuscrit est de proposer une ligne de conduite en matière d'investigations toxicologiques dans les cas de soumission chimique.

MOTS-CLÉS

Soumission chimique, expertise, toxicologie analytique, prélèvement, cheveux, GHB

Principles of drug-facilitated crimes investigations

SUMMARY

The recent increase in reports of drug-facilitated crimes (sexual assault, robbery) has caused alarm in the general public. Drugs involved can be pharmaceuticals, such as benzodiazepines, hypnotics, sedatives, for example neuroleptics or anaesthetics, drugs of abuse, or more often ethanol. GHB is presented as the chemical weapon of choice, but is very seldom identified.

To perform successful toxicological examinations, the analyst must follow some important rules : 1. obtain as soon as possible the corresponding biological specimens (blood, urine and hair), 2. use sophisticated analytical techniques (LC/MS, HS/GC/MS, tandem mass spectrometry); and 3. take care on the interpretation of the findings.

It is the intention of the author to address a guideline to both medical and analytical personnel for toxicological investigations in case of drug-facilitated crimes.

KEYWORDS

Sexual assault, robbery, forensic toxicology, hair, GHB

I - Introduction

La soumission chimique peut être définie comme l'administration de substances psycho-actives à une personne à des fins délictueuses ou criminelles. Dans ce manuscrit, l'auteur fera, à partir de son expérience judiciaire une synthèse sur les produits utilisés, les prélèvements à effectuer sur les victimes et les aspects analytiques les plus performants.

Les femmes, les enfants et les personnes âgées ap-

paraissent comme les victimes les plus usuelles. L'empoisonnement par un membre de la famille est fréquent chez les enfants - enfants chimiquement battus - (pour obtenir une sédation, soit à visée pédophile, soit simplement pour «avoir la paix») et les personnes âgées (pour détourner leur vigilance pour les escroquer dans le cadre de la signature de chèques, de vol de cartes bleues ou tout simplement les séduire), mais la majorité des observations concernent des filles jeunes, à qui leur agresseur administre une substance afin de diminuer leur résistance à l'acte sexuel.

¹Laboratoire ChemTox - 3, rue Gruninger - 67400 Illkirch - Tél. : 03 90 40 05 40 - Fax : 03 90 40 05 41 - E-Mail : pascal.kintz@wanadoo.fr

Soumission chimique : à la recherche de l'indétectable

Les produits sont majoritairement incorporés dans des boissons, essentiellement le café ou les préparations alcoolisées. Les aliments, comme les pâtisseries sont peu utilisés.

Très (trop) souvent, il n'y a pas eu de prélèvement biologique effectué lors de la prise en charge et l'expert doit alors travailler sur dossier, ce qui peut être très difficile.

La soumission chimique est un acte criminel dont la prévalence semble être en augmentation, comme le rapporte l'étude de la littérature (1-10).

II - Quels produits ?

Selon les agresseurs, le produit idéal est celui qui est actif à faible dose (donc aisément incorporable dans une boisson), rapidement soluble en milieu aqueux, sans goût, et dont les effets sont rapides à s'installer, tout en provoquant une amnésie des faits.

Les produits les plus utilisés sont les suivants :

- l'alcool éthylique ;
- les benzodiazépines, en pratique quelle que soit leur demi-vie courte ou longue et notamment l'alprazolam, le flunitrazépam (mais pas de façon majoritaire), le lorazépam, mais aussi le clonazépam, le bromazépam et enfin le chlorazépate di-potasique ;
- les hypnotiques, comme le zolpidem (produit le plus fréquent dans la série du laboratoire Chem-Tox) ou la zopiclone ;
- des anesthésiques, comme le GHB, exceptionnellement la kétamine ;
- des hallucinogènes tels le LSD, la scopolamine (à partir du Datura), les dérivés de l'ecstasy (MDMA), le cannabis ou les dérivés de la diméthyltryptamine (Ayahuasca) ;
- des médicaments détournés de leur AMM, comme les neuroleptiques tels l'alimémazine, la promazine ou la lévomépromazine, la niaprazine ou certains anti-histaminiques H1 à visée sédatrice, comme la doxylamine ;

L'administration se fait dans la plupart des cas par voie orale dans les boissons, dont le café ou les boissons à base de cola (probablement du fait de leur couleur et de leur amertume naturelle) sont les fluides les plus classiques. La forme sirop (alimémazine, niaprazine ...) ou goutte (clonazépam, halopéridol ...) est favorable à une introduction discrète dans les liquides.

III - Quels prélèvements ?

L'interrogatoire d'une victime, reproduit ci-dessous, illustre l'urgence à effectuer les prélèvements biologiques pour documenter au mieux l'observation clinique.

Il s'agit d'une jeune fille de 19 ans, ayant subi une agression sexuelle dans un hôpital et dont l'agres-

Figure 1

Kit de collection des cheveux développé par le laboratoire ChemTox.



Figure 2

Orientation des cheveux par utilisation d'une cordelette.

seur était un interne en médecine. Le PV de ses déclarations comporte les phrases suivantes : « je ne réalisais plus vraiment ce que je faisais ; ma tête tombait parfois toute seule ; je somnolais, j'avais du mal à lutter contre le sommeil ; j'avais l'impression d'être assommée par la fatigue ; il me parlait, mais je ne me souviens plus de tout ; j'étais comme paralysée et je ne pouvais plus réagir ; cela est venu de manière progressive, environ une demi-heure après avoir bu le café. » L'analyse toxicologique révélera par la suite une administration de zolpidem.

Trois prélèvements doivent être réalisés de façon systématique :

- du sang, prélevé exclusivement sur EDTA (pour éviter la formation in vitro de GHB), en double (2 fois 10 mL) ;
- des urines, sur tube sec (type ECBU), en double (2 fois 30 mL) dont l'un sera conservé à l'abri de la lumière (pour éviter la dégradation du LSD) ;
- des cheveux, orientés et coupés au raz du cuir chevelu en occipital, de la taille d'un crayon à papier, prélevés 3 à 5 semaines après les faits avec un matériel de prélèvement adéquat (kit de collection, figure 1), après orientation racine - extrémité par une cordelette (figure 2) et sous forme de 4 mèches (une pour les stupéfiants, une pour les sédatifs, une pour le GHB et enfin une dernière en cas de contre-expertise). Dans ces conditions, l'analyse segmentaire par segments de 2 cm, sur la base d'une vitesse de pousse de 1 cm/mois permet de distinguer la période des faits (1er segment) de la période avant les faits et d'un éventuel usage thérapeutique (les autres segments sont alors aussi

NOTE

Cette article constitue l'adaptation d'un atelier «Soumission chimique : à la recherche de l'indétectable» du 34^e Colloque National du SNBH (Perpignan, 2005).



TECHNOLOGIE APPLIQUÉE

Tableau I
Fenêtres de détection du bromazépam dans les urines après administration d'une baguette de 6 mg en fonction de la méthode utilisée. CL/BD : chromatographie en phase liquide couplée à un détecteur à barrette de diodes ; CPG/SM : chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse ; CL/SM : chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse ; CL/SM/SM : chromatographie en phase gazeuse ou liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem.

Méthode	Temps de détection
Immunochimie	jamais
CL/BD	36 heures
CPG/SM	72 heures
CL/SM	108 heures
CL/SM/SM	> 144 heures

positifs). En cas d'exposition unique, seul le segment correspondant à la période des faits sera positif.

Le sang et les urines sont à conserver au froid, les cheveux sont à maintenir au sec, à température ambiante.

Une feuille de liaison est très souhaitable. Cette fiche doit comporter l'heure supposée des faits, le moment des prélèvements, le(s) traitement(s) habituel(s) de la victime (en particulier si elle utilise des hypnotiques le soir) et son éventuel traitement (sédatif, anxiolytique...) depuis les faits. De même, les éventuels changements cosmétiques capillaires (coloration, décoloration, permanente) devront être mentionnés.

Dans certains cas, la mise en évidence de marqueurs ou métabolites urinaires permet d'augmenter la fenêtre de détection des xénobiotiques. C'est le cas, par exemple de l'éthyl glucuronide pour l'alcool éthylique ou le 2-oxo-3-hydroxy-LSD pour le LSD.

Les cheveux constituent l'unique approche satisfaisante pour mettre en évidence une exposition au GHB, puisque le produit est totalement éliminé du sang en 6 heures et des urines en 8-10 heures (7). Une formation in vitro dans le sang non conservé sur EDTA ou en post-mortem, ainsi que des concentrations physiologiques urinaires de l'ordre de quelques mg/L peuvent en outre compliquer l'interprétation.

Dans le cadre d'une soumission chimique, la tâche du toxicologue expert est rendue difficile par plusieurs paramètres : délais souvent importants entre les faits et les prélèvements, demi-vie courte des produits, absence de réponse aux tests immuno-chimiques, concentrations circulantes très faibles, instabilité chimique en particulier de certaines benzodiazépines et usage concomitant en thérapeutique.

IV - Quelles analyses ?

L'analyse toxicologique doit être réalisée le plus rapidement possible. Les benzodiazépines sont des produits chimiquement instables, dont la dégradation peut être totale en quelques jours, en particulier pour le flunitrazépam. Il en est de même du LSD. De plus, la formation in vitro du GHB, maintenant bien con-

Tableau II
Seuils de positivité du GHB retenus au laboratoire ChemTox. * Avec mise en évidence simultanée du GHB dans les urines et l'humeur vitrée.

Prélèvement	Sujet vivant	Sujet décédé
Sang	5 mg/L si prélevé sur EDTA	50 mg/L*
Urines	10 mg/L	10 mg/L
Cheveux	uniquement par segmentation, quelque soit la couleur	uniquement par segmentation, quelque soit la couleur

nue mais mal maîtrisée, constitue une source d'erreur judiciaire.

Les dépistages par immunochimie doivent être à proscrire. De nombreuses substances ne sont pas reconnues par ces automates, comme le zolpidem, la zopiclone, le GHB, la scopolamine, la kétamine, les neuroleptiques... Dans ces conditions, la règle absolue en matière d'analyse toxicologique pour la caractérisation d'une soumission chimique est la mise en place de techniques séparatives de chromatographie couplées à la spectrométrie de masse.

Compte tenu des molécules à rechercher, telles que définies dans ce texte, l'expert judiciaire se doit de disposer d'un parc analytique impressionnant. En effet, les techniques suivantes doivent être mise en oeuvre :

- chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG/SM) avec introduction par espace de tête (ETS), pour les substances volatiles comme l'hydrate de chloral ;

- chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG/SM) pour les stupéfiants comme le cannabis, la kétamine, les dérivés de l'ecstasy, le GHB ou les médicaments de type neuroleptiques ou anti-histaminiques dans le sang et les urines ;

- chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (CL/SM) pour les hypnotiques comme le zolpidem, la zopiclone et les benzodiazépines ou le LSD dans le sang et les urines ;

- chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CPG/SM/SM) pour le GHB dans les cheveux par segmentation ;

- chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CL/SM/SM) pour les analyses de sédatifs dans les cheveux ou le sang/urines lorsque le prélèvement est tardif.

Il s'agit donc de technologies lourdes, qu'il convient de disposer sur un même lieu.

A titre d'exemple, le Tableau I reprend les fenêtres de détection dans les urines du bromazépam après administration unique de 6 mg (n=6 sujets).

Les seuils de positivité du GHB retenus au laboratoire ChemTox sont donnés dans le Tableau II. Ils tiennent également compte de la spécificité post-mortem. Dans ces conditions, un sujet décédé sera déclaré positif au GHB après l'identification simultanée du GHB aux seuils retenus dans le sang, les urines et l'humeur vitrée. Il apparaît que le GHB est un produit de décomposition post-mortem, dont la formation semble indépendante du temps et de la température de conservation, mais qui peut être inhibée partiellement par l'ajout de fluorure.

V - Quelques exemples

1. Exemple 1

Enfant chimiquement battu : An-nabelle, 6 ans, hospitalisée pour incoordination motrice et élocution difficile. Examen clinique sans particularité. Analyse des cheveux : clobazam = 6,28 ng/mg. Faits reconnus par la suite par la maman.

2. Exemple 2

Pédophilie : garçon de 14 ans, retrouvé mort au domicile d'un pédophile connu. Autopsie : signes agoniques marqués. Analyse du sang : buprénorphine (1,1 ng/mL) + norbuprénorphine (0,2 ng/mL) + nordiazépam (2,81 mg/L) + oxazépam (0,39 mg/L). Le pédophile déclare n'avoir administré qu'une seule fois ces produits à l'enfant. Analyse des cheveux à l'enfant : buprénorphine (23 pg/mg) + nordiazépam (5,23 ng/mg) + oxazépam (0,08 ng/mg), preuve d'une administration répétée.

3. Exemple 3

Viol sous influence : jeune fille de 19 ans, ayant perdu toute notion de la séquence des événements. Vue aux urgences à + 10H, prise de sang = zolpidem à 39 ng/mL. Analyse des cheveux (prélevés le jour même) négative pour le zolpidem (pour éviter d'attribuer la responsabilité à un produit qui ferait partie d'un traitement thérapeutique). Les cheveux prélevés 5 semaines après les faits étaient positifs pour le zolpidem à 6 pg/mg.

4. Exemple 4

Un homme, âgé de 30 ans, est hospitalisé pour coma (Glasgow 3 évoluant rapidement en Glasgow 5) et convulsions au lendemain d'une soirée bien arrosée. Une première glycémie mesurée par le SAMU à son arrivée au domicile est à 0,33 g/L. Les services de secours mettent en place une intubation et une perfusion de Valium et de Glucosé 30%. Au service de réanimation, le bilan biologique retrouve une glycémie à 0,40 g/L et une cytolysé hépatique modérée. L'évolution est rapidement défavorable, le patient est actuellement en coma végétatif chronique. La famille signale, quelques jours après l'admission, que le frère du patient lui aurait mis plusieurs comprimés de glibenclamide (traitement de leur grand-mère) dans sa bière au cours de la soirée précédente. Le gli-

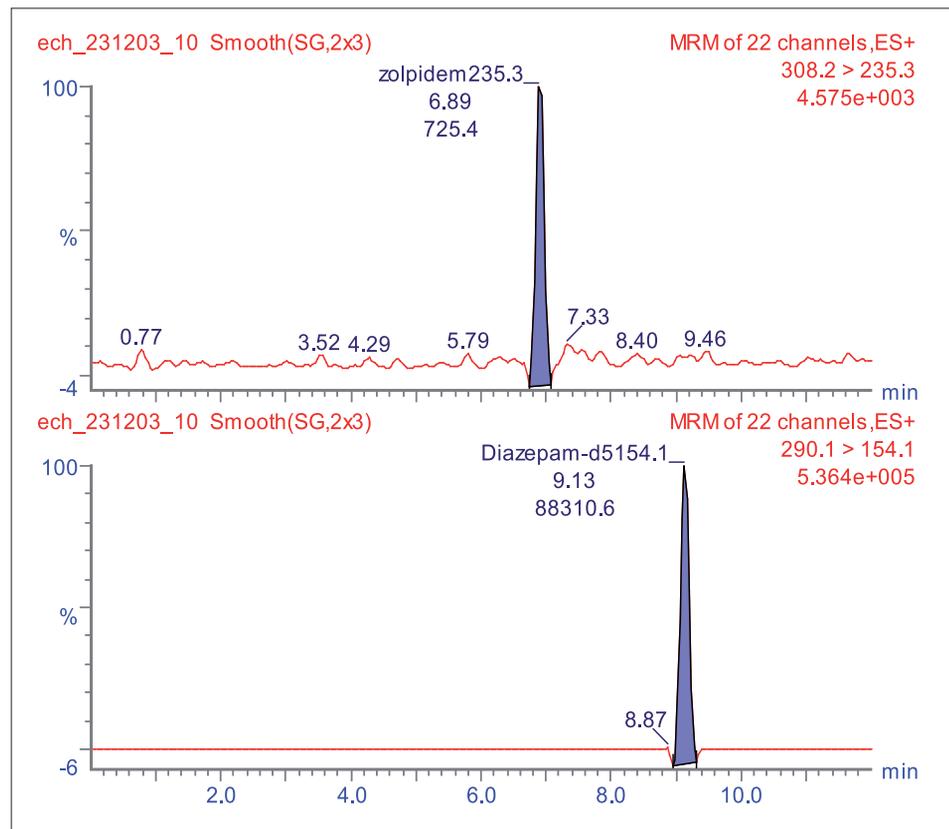


Figure 3
Chromatogramme
d'un extrait sanguin,
positif au zolpidem à
16 pg/mL.

benclamide a été dosé à 41 ng/mL dans le sang, 23 pg/mg dans le premier segment de cheveux analysé (0 à 2 cm) et 31 pg/mg dans le second (2 à 4 cm). La concentration sanguine apparaît comme thérapeutique et l'analyse des cheveux élimine l'hypothèse d'un incident unique.

5. Exemple 5

Une jeune fille de 23 ans déclare 6 jours après les faits une agression sexuelle. A ce moment, un échantillon de sang et d'urines sont prélevés et envoyés au laboratoire pour analyse. Par CL/SM/SM il sera retrouvé du zolpidem dans le sang à 16 pg/mL et dans les urines à 32 pg/mL. L'extraordinaire sensibilité de cette technique est illustrée par le chromatogramme obtenu à partir du sang (figure 3).

VII - Conclusion

Chaque cas de soumission chimique (relevant des assises) doit être documenté au mieux, mais le diagnostic toxicologique est difficile. Souvent, les produits utilisés ont des demi-vies courtes, les concentrations circulantes sont faibles, les prélèvements sont tardifs et les laboratoires d'analyse sont sous-équipés. Il conviendrait, pour ce domaine spécifique, de favoriser sur le territoire national le travail en réseaux.



BIBLIOGRAPHIE

- (1) KINTZ P, VILLAIN M., CIRIMELE V., GOULLÉ J.-P., LUDES B. Usage criminel de substances psycho-actives : le problème de la durée de détection. *Acta Clin. Belgica*. 2002, 57, suppl 1, 24-30.
- (2) WELLS D. Drug administration and sexual assault : sex in a glass. *Sciences & Justice*, 2001, 41, 197-199.
- (3) BURNAT P, GARCIA C., MARC B., ALLIO I., PERRIN M., CEPPA F. Agressions sexuelles et soumissions chimiques, un problème d'actualité. *Presse Med.*, 2002, 31, 705-712.
- (4) BISMUTH C., DALLY C., BORRON S. Chemical submission : GHB, benzodiazepines and other knock out drops. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 1997, 35, 595-598.
- (5) QUESTEL F., BÉCOUR B., DUPEYRON J.P., GALLIOT-GUILLET M., DIAMANT-BERGER O. Soumission médicamenteuse : 4 ans d'expérience aux UMJ de Paris. *J. Med. Leg. Droit Med.*, 2000, 43, 459-465.
- (6) ELSOHLY M., LEE L., HOLZHAUER L., SALAMONE S. Analysis of urine samples in cases of alleged sexual assault. In :Salamone S., ed. Benzodiazepines and GHB. Detection and Pharmacology. Totowa, *Humana press*, 2001, 127-144.
- (7) KINTZ P., CIRIMELE V., JAMEY C., LUDES B. Soumission chimique par GHB : cheveux et GC/MS/MS. *Ann. Toxicol. Anal.*, 2002, 14, 129-131.
- (8) DEVEAUX M, CHÈZE M, DUFFORT G, PÉPIN G. Etude de 128 cas de soumission chimique en région parisienne (juin 2003-mai 2004) : analyses toxicologiques dans les cheveux par chromatographie liquide – spectrométrie de masse en tandem. *J. Med. Leg. Droit Med.*, 2004, 47, 351-356.
- (9) KINTZ P, VILLAIN M, LUDES B. Testing for the undetectable in drug-facilitated sexual assault using hair – analyzed by tandem mass spectrometry- as an evidence. *Ther. Drug Monit.*, 2004, 26, 211-214.
- (10) FRISON G, FAVRETTO D, TEDESCHI L, FERRARA SD. Detection of thiopental and pentobarbital in head and pubic hair in a case of drug-facilitated sexual assault. *Forensic Sci. Int.*, 2003, 133, 171-174.