

Article original

Dépression respiratoire après ingestion de méthadone et découverte d'une polyintoxication chronique, ou d'une polytoxicomanie, chez un enfant de 10 ans par une analyse segmentaire des cheveux

Respiratory depression after methadone ingestion and polyintoxication discovery of a chronic or multiple addictions in a 10-year-old boy by a segmental hair analysis

Luc Humbert^{1,*}, Jean François Wiart¹, Alexandra Binoche², Raphaël Cornez⁴, Delphine Allorge^{1,3}, Michel Lhermitte^{1,3}

¹ Laboratoire de Toxicologie & Génopathies, Centre de Biologie Pathologie, CHRU de Lille, 59037 Lille, France

² Service de réanimation Pédiatrique, CHRU de Lille, 59037 Lille, France

³ Université Lille Nord de France

⁴ Consultation Médico-judiciaire, CHRU de Lille, 59037 Lille, France

Résumé – Un enfant de 10 ans est admis en réanimation pédiatrique après avoir été pris en charge à son domicile par le SAMU dans ses vomissements, cyanosé et bradycarde. Les analyses toxicologiques du sang et des urines à son entrée mettent en évidence la présence de méthadone et de benzodiazépines. Aucune cause toxique n'avait été évoquée lors de son entrée ; des analyses toxicologiques complémentaires sont demandées par le médecin réanimateur. Pour vérifier le caractère « naïf » de ce jeune garçon vis-à-vis de la méthadone, une mèche de cheveux est prélevée. L'analyse segmentaire de cette mèche de 6 cm met en évidence la présence, dans tous les segments, de la cocaïne et ses métabolites, d'opiacés (6-MAM, morphine, codéine, pholcodine), de la méthadone et de son métabolite et des traces non quantifiables de prazépam, nordiazépam et de citalopram. L'interprétation des concentrations dans les cheveux est difficile et sujette à caution. Les deux parents se sont déclarés initialement comme d'anciens toxicomanes suivant uniquement un traitement à domicile de substitution par la méthadone. Ces déclarations ont été mises à mal par l'analyse segmentaire des cheveux. Ils ont reconnu au vu des résultats une consommation quotidienne de cocaïne et d'héroïne sous forme de « fumettes ». De nombreuses études relatent des cas enfants pour lesquels des concentrations plus ou moins importantes de stupéfiants sont retrouvées. Il est toujours difficile de conclure : s'agit-il uniquement de contamination passive ? Par inhalation, par contact cutané, par des objets souillés portés à la bouches ou bien encore une consommation plus ou moins épisodique, accidentelle ou volontaire de ces substances par l'enfant.

Mots clés : Polyintoxication, dépression respiratoire, méthadone, cocaïne, cheveux

Abstract – A ten-year old boy, found at home in his vomit, cyanotic with bradycardia, is transferred by the mobile emergency unit of Lille to the paediatric intensive care unit. At the entrance, toxicological analysis of blood and urine showed the presence of methadone and benzodiazepines. The parents gave a history which was essentially uneventful, and there was no indication of drug intake; additional toxicological analysis were requested, using the hair, to confirm or infirm the "naïve" status of the boy. The segmental analysis of a 6-cm lock of hair highlights the regular presence of cocaine and metabolites, opiates (6-monoacetylmorphine, morphine, codeine and pholcodine), methadone and metabolite and traces of prazepam, nordiazepam and citalopram. The interpretation of the concentrations of these substances in hair is difficult and unreliable. The two parents were originally reported as old drug's consumers, and now being participants in a methadone program. These statements are not in agreement with the hair segmental analysis. According to the results, they have recognized a daily consumption of cocaine and heroin by smoking. Numerous studies

* Correspondance : Luc Humbert, l-humbert@chru-lille.fr

reported cases where drugs were found in more or less high concentrations in the body fluids and/or hair of children. It's always difficult to conclude on the presence of these substances: passive contamination, inhalation, skin contact by contaminated utensils or even episodic (accidental or voluntary) consumption by the children?

Key words: Polyintoxication, respiratory depression, methadone, cocaine, hair

Reçu le 1^{er} mars 2010, accepté après modifications le 2 avril 2010

Publication en ligne le 26 mai 2010

1 Introduction

La prise en charge d'un enfant en dépression respiratoire par un service de réanimation pédiatrique est parfois délicate. L'anamnèse est parfois difficile à établir par le médecin réanimateur tant les dires des parents ou des accompagnants peuvent être très confus, incohérents voire mensongers. Les résultats des analyses toxicologiques sont des éléments précieux pour diagnostiquer une cause toxique. Les outils analytiques disponibles et les protocoles mis en œuvre par le laboratoire dans l'analyse des liquides biologiques sont déterminants pour la prise en charge des patients intoxiqués. Le dialogue clinico-biologique entre l'équipe de réanimation médicale et le laboratoire est important, il permet de réaliser des analyses pertinentes en fonction du contexte : signes cliniques existants, matrices biologiques disponibles, délai entre les faits et les prélèvements, traitement lors de la prise en charge médicale. Nous rapportons ici le cas d'un garçon de 10 ans pris en charge par le SAMU et rapidement transféré, au vu de son état clinique, cyanose et bradycardie importante, d'un hôpital périphérique vers le service de réanimation pédiatrique du CHRU. Les explications de la mère du jeune garçon semblaient alors quelques peu sujettes à caution et ne permettaient pas d'expliquer l'état clinique.

2 Description du cas

Une mère alerte le SAMU en déclarant que son fils de 10 ans, qui est allé faire une sieste, respire très mal et présente un teint bleuté. Le SAMU découvre un enfant allongé, il est couvert de vomissures, cyanosé, en arrêt respiratoire et bradycarde. Les premiers gestes de secours permettent de réanimer l'enfant qui est orienté vers le centre hospitalier le plus proche. Au regard du tableau clinique celui-ci est très rapidement transféré en réanimation pédiatrique au CHRU de Lille. Le service n'a pas de notion d'intoxication, il adresse cependant au laboratoire de toxicologie des prélèvements biologiques (sang et urine) pour une recherche toxicologique qui sera réalisée en période de garde. Les recherches effectuées par méthodes immunologiques vont révéler la présence de méthadone et de benzodiazépines dans les urines et le sang. Les résultats communiqués étonnent le pédiatre qui n'a alors aucune notion de prise de substance par l'enfant. La concentration sérique de la méthadone est retrouvée à 121 ng/mL. À l'interrogatoire le lendemain matin les parents reconnaissent être d'anciens toxicomanes en traitement de substitution par de la méthadone. Pour vérifier le caractère accidentel de cette prise mais également pour s'assurer du statut de « naïf » de l'enfant à la méthadone une analyse capillaire est suggérée au



Fig. 1. Mèche de cheveux prélevée sur l'enfant lors de son hospitalisation.

service. Une mèche d'environ 6 cm est adressée au laboratoire pour une analyse segmentaire.

3 Matériels et méthodes

3.1 Réactifs

Tous les solvants utilisés sont de qualité HPLC grade. L'acide chlorhydrique, l'hydroxyde de sodium, l'acide formique et le formate d'ammonium proviennent de chez Sigma-Aldrich (Saint-Quentin-Fallavier, France), le dichlorométhane de Carlo Erba (France), le diéthyléther de chez Panreac (France), l'acétonitrile de chez JT Baker (France) et l'eau désionisée Versol[®] de chez Aguettant (France).

3.2 Équipement

Pour le screening LC-MS/MS, un chromatographe liquide ultraperformant UPLC (Waters) couplé à un spectromètre de masse en tandem a été utilisée. Le détecteur de masse est un triple quadripôle TQD (Waters) utilisé en mode électrospray positif. La chromatographie a été effectuée sur une colonne ACQUITY HSS C18 (150 mm × 2,1 µm–1,7 µm) (Waters) maintenue à 50 °C dans un four thermostaté.

3.3 Préparation de l'échantillon

La mèche de cheveux (figure 1) est décontaminée par trempage dans deux bains de dichlorométhane pendant deux fois

Tableau I. Résultats quantitatifs de l'analyse segmentaire de la mèche de cheveux (les résultats sont exprimés en ng/mg de cheveux).

	Segment 1 (racine)	Segment 2	Segment 3	Segment 4	Segment 5	Segment 6 (pointe)
Masse en mg	38	37	36	37	23	12
Cocaïne	21,8	29,1	33,5	72,5	108,7	48,5
Benzoylcgonine	4,1	2,7	4,7	9,4	10,0	8,0
Ecgonine Methyl Ester	0,08	0,14	0,17	0,06	0,24	< LOQ*
6 M.A.M.	12,1	11,4	19,4	23,1	23,0	11,0
Morphine	0,4	0,7	0,5	0,5	0,7	1,1
Codéine	0,3	0,5	0,6	0,8	1,3	1,1
Pholcodine	0,6	7,8	50,4	10,5	23,7	6,1
Méthadone	0,08	0,09	0,07	0,14	0,23	0,12
EDDP	< LOQ*	< LOQ*	< LOQ*	< LOQ*	< LOQ*	< LOQ*
Nordiazépam	< LOQ*	< LOQ*	< LOQ*	< LOQ*	< LOQ*	< LOQ*
Prazépam	< LOQ*	< LOQ*	< LOQ*	< LOQ*	< LOQ*	< LOQ*
Citalopram	< LOQ*	< LOQ*	< LOQ*	< LOQ*	< LOQ*	< LOQ*
Paracétamol	13,9	16,1	27,2	25,0	16,8	11,6
Caféine	Présence	Présence	Présence	Présence	Présence	Présence
Nicotine	Présence	Présence	Présence	Présence	Présence	Présence

* < LOQ : inférieur à la limite de quantification

5 min puis séchée, les deux bains de lavage sont récupérés et évaporés à sec. Elle est ensuite découpée en 6 segments d'environ un centimètre. Chaque segment est découpé finement en petits fragments d'environ 1 mm. L'hydrolyse est réalisée par 1 mL HCl 0,1 N une nuit à 56 °C. Les hydrolysats sont neutralisés par 1 mL NaOH 0,1 N et extraits par un mélange dichlorométhane/diethylether (80/20 : V/V) en tampon phosphate pH 8.4 1 M. Les phases organiques sont récupérées et séchées sous courant d'azote à 40 °C. Les extraits secs et les résidus secs des deux bains de lavage sont repris par 100 µL du mélange formate d'ammonium 0,05 M pH 3/ acétonitrile (87/13 V/V). 10 µL de l'extrait sont ensuite analysés deux fois par UPLC/MS-MS.

3.4 Conditions UPLC-MS/MS

Un gradient de phase mobile (formate d'ammonium 0,05 M pH 3/ acétonitrile), est employé pour éluer les composés. Deux méthodes d'acquisitions ont été mises en œuvre. Sur chaque extrait, une première détection est faite en mode simple masse multi-acquisition en utilisant 4 canaux (+ 35V : + 50V : + 65V : + 80V), les balayages sont réalisés en full scan de 80 à 650 m/z. La seconde acquisition est faite après réinjection de chaque extrait en utilisant le mode masse tandem MRM (*multi reaction monitoring*) pour une détection ciblée de 167 molécules (benzodiazépines, phénothiazines, antidépresseurs, stupéfiants, ...). Les composés sont identifiés et quantifiés par leur temps de rétention et deux transitions MRM spécifiques.

4 Résultats et discussion

L'analyse des 6 segments de la mèche a mis en évidence la présence de stupéfiants, de médicaments, leurs métabolites avec de la nicotine et de la caféine (tableau I). La présence

dans tous les segments d'un nombre important de molécules a été une surprise. Lors d'une seconde entrevue les parents ont reconnu tous les deux consommer de façon régulière de l'héroïne et de la cocaïne sous forme de « fumettes » au domicile familial.

L'interprétation des concentrations retrouvées dans les cheveux n'est pas aisée et a déjà fait l'objet de nombreuses publications [1-4]. Beaucoup de facteurs influencent l'incorporation des substances par le cheveu : la pigmentation [5,6], l'âge, le sexe, l'état de santé, le patrimoine génétique de chaque individu [7,8], mais aussi pour chacune des substances la lipophilie et les propriétés acido-basiques.

Depuis quelques années une évolution dans les modes de consommation a été constatée suite à l'émergence du sida. L'héroïne, la cocaïne, la méthamphétamine sont maintenant consommées également sous forme fumée [9].

La fumée peut bien évidemment être une voie possible de contamination de l'enfant mais les contacts de l'enfant avec ses parents et les objets ou le mobilier présents au domicile peuvent aussi être envisagés comme source de contamination. On ne peut bien sûr écarter une consommation, accidentelle ou volontaire, ponctuelle ou régulière, de ces différentes substances. Pour tenter de vérifier les déclarations de ses parents, une étude de la littérature a été faite afin de comparer les valeurs obtenues avec celles des cas ou des études publiés.

4.1 La cocaïne

La cocaïne et deux de ses métabolites : la benzoylcgonine et l'ecgonine méthylester [EME] ont été quantifiées dans tous les segments de cheveux. La cocaïne était détectée à des concentrations variant entre 21,8 et 108,7 ng/mg de cheveux ; la benzoylcgonine entre 2,7 et 10,0 ng/mg de cheveux et l'ecgonine méthylester 0,08 et 0,24 ng/mg de cheveux. De Giorgio et coll., décrivent le cas d'un enfant de 6 ans vivant avec ses parents consommateurs de cocaïne sous forme de « fumettes ».

Tableau II. Calcul des rapports benzoylecgonine/cocaïne.

	Segment 1 (racine)	Segment 2	Segment 3	Segment 4	Segment 5	Segment 6 (pointe)
Cocaïne	21,8	29,1	33,5	72,5	108,7	48,5
Benzoylecgonine	4,1	2,7	4,7	9,4	10,0	8,0
Benzoylecgonine/Cocaïne	0,19	0,09	0,14	0,13	0,09	0,16

Lors de son admission d'urgence à l'hôpital pour malaise généralisé associé à une tachycardie, une hypertension artérielle et une mydriase, une analyse des urines et des cheveux a révélé la présence de cocaïne et de benzoylecgonine. La concentration en cocaïne détectée dans les cheveux était de 16 ng/mg et celle de la benzoylecgonine de 0,6 ng/mg [10]. Joya et coll., ont évalué la prévalence d'exposition insoupçonnée à la cocaïne dans un groupe d'enfants d'âge préscolaire admis dans un service d'urgence pédiatrique en milieu urbain, sans signe ou symptôme évocateur d'une exposition à la cocaïne. Des cheveux ont ainsi été prélevés sur 90 enfants âgés de 18 mois à 5 ans. La cocaïne a été détectée dans les cheveux de 21 enfants (23,3 %) avec des concentrations comprises entre 0,3 et 5,96 ng/mg [11]. Baumgartner et Hill ont recherché la cocaïne et ses métabolites dans les cheveux, la salive, la sueur et les urines de mères toxicomanes, leurs enfants (âgés de 1 à 14 ans) et des individus de l'entourage proche. Les consommateurs de cocaïne avaient des concentrations moyennes en cocaïne de 2,4 ng/mg de cheveux (0–12,2 ng/mg) et en benzoylecgonine de 0,39 ng/mg de cheveux (0–1,9 ng/mg). Les concentrations moyennes des cheveux des enfants en cocaïne étaient de 2,4 ng/mg (0–14,4 ng/mg) et en benzoylecgonine de 0,74 ng/mg (0–5,4 ng/mg) [12]. Dans cette étude, plusieurs hypothèses étaient avancées. La première étant que la concentration de cocaïne dans les cheveux pouvait être le reflet d'une ingestion par rapport à la masse corporelle de l'enfant, comme l'avaient suggéré Baumgartner et coll. Une seconde hypothèse pouvant expliquer des valeurs élevées serait que les enfants auraient des contacts fréquents avec les mains des mères consommatrices [13]. Sachs a montré d'autre part que la sueur de consommateur de stupéfiants pouvait transmettre ces substances dans les cheveux de sujets non consommateurs [14].

On ne peut pas non plus éliminer la possibilité d'une absorption cutanée de la cocaïne, puisque Baselt et coll. ont montré que l'application d'une dose de cocaïne base de 5 mg à la face antérieure de la peau de l'avant-bras d'un volontaire permettait de retrouver une concentration urinaire de benzoylecgonine de 55 ng/mL, 48 heures plus tard. Ces auteurs montraient également que 1,2 % de la dose étaient excrétés en 96 heures [15]. Maloney et coll. [16] et Mieczkowski [17] montraient également qu'il était possible de retrouver de la cocaïne dans les cheveux de policiers manipulant cette substance lors de saisies, prouvant son incorporation.

Des lésions de la peau peuvent aussi être à l'origine de l'absorption de cocaïne. Terndrup et coll. ont en effet montré qu'après application standardisée d'une solution anesthésiante TAC contenant 11,8 % cocaïne, associée à de la tétracaine 0,5 % et à de l'épinéphrine 0,05 %, pour suturer des plaies chez des enfants de moins de 16 ans, il était retrouvé dans le sérum de 75 % de ces enfants de la cocaïne. La concentration moyenne était de 1 ng/mL et comprise entre 0 et 112 ng/mL

pour le premier prélèvement (15 à 30 minutes après l'application) et 2 ng/mL–274 ng/mL pour le second (45 à 60 minutes après l'application) [18].

Il est également préconisé d'utiliser le rapport benzoylecgonine/cocaïne. Un rapport supérieur à 0,05 élimine le problème de la contamination externe du cheveu par l'environnement [19]. Dans notre cas, pour chaque segment de cheveu analysé, le rapport est supérieur à 0,05 (tableau II), écartant la contamination externe du cheveu de l'enfant par l'environnement. L'analyse des deux solutions de lavage a permis de calculer les rapports des concentrations lavage/cheveux. Les rapports calculés pour les deux lavages sont inférieurs à 0,1 (0,016 et 0,0006) et confirment une incorporation de la cocaïne après absorption.

La cocaïne a donc bien été incorporée dans les cheveux de cet enfant, la couleur foncée des cheveux (figure 1) est en faveur d'une incorporation plus importante des xénobiotiques [5, 6]. L'origine de l'incorporation n'est pas évidente à définir. On ne peut écarter une contamination passive par la fumée des « fumettes » régulières faites par ses deux parents, associée à l'état sanitaire rapporté comme déplorable du domicile ou encore des contacts cutanés répétés avec les parents mais aussi avec des objets souillés de l'entourage. L'hypothèse d'une consommation plus ou moins épisodique, accidentelle ou volontaire de cette substance par l'enfant peut également être envisagée.

4.2 Les opiacés

Le métabolite spécifique de l'héroïne : la 6-monoacétylmorphine (6-MAM) a également été détecté et quantifié dans tous les segments de cheveux ainsi que la morphine, la codéine et la pholcodine (tableau I). Musshoff et coll. ont réalisé une étude chez des toxicomanes par des administrations intraveineuses contrôlées d'héroïne pharmaceutique-HCl (10–1000 mg/j). Les concentrations obtenues dans les cheveux étaient comprises entre 0,02 et 32,41 ng/mg (moyenne 1,48 ng/mg) pour la 6-MAM et entre 0,03 et 11,79 ng/mg (moyenne 1,19 ng/mg) pour la morphine [20]. Kintz et coll. ont analysé des échantillons de cheveux recueillis chez 20 sujets participant à un programme d'entretien de l'héroïne. Les sujets avaient reçu, dans des conditions contrôlées, du chlorhydrate d'héroïne (2 ou 3 doses/jour par IV). Des doses d'héroïne allant de 30 à 800 mg/jour ont été auto administrées, 100 jours plus tard un segment de 4 cm était analysé. Toutes les caractéristiques de cheveux telles que la coloration, décoloration, ... étaient notées. Les concentrations variaient de 0,38 à 10,11 et de 0,71 à 5,20 ng/mg pour 6-MAM et la morphine respectivement. Aucune corrélation entre les doses d'héroïne administrées et les concentrations d'opiacés au total dans les

cheveux n'a été observée. Ces résultats suggéraient que l'utilisation des dosages quantitatifs de drogues dans les cheveux pour déterminer les quantités de substances ingérées était inapplicable et restait dans l'attente de l'amélioration des connaissances sur les facteurs pouvant influencer l'intégration de ces substances dans les cheveux [21]. L'absorption cutanée des opiacés semble plus faible sauf sur une peau lésée [22, 23]. Un consensus international a proposé un seuil de positivité de 0,5 ng/mg de 6-MAM [24]. La concentration dans l'ensemble des segments des cheveux du jeune garçon est supérieure au seuil de positivité proposé (tableau I). Comme pour la cocaïne ses cheveux foncés auront pu favoriser l'incorporation des molécules. On ne peut écarter là aussi sa contamination passive par la fumée des « fumettes » régulières faites par ses deux parents associée à l'état sanitaire rapporté comme déplorable du domicile ou des contacts cutanés répétés avec ses parents, mais aussi des objets souillés de son entourage ont pu aggraver le phénomène. Mais on ne peut écarter non plus là aussi une consommation plus ou moins épisodique, accidentelle ou volontaire, de cette substance par l'enfant.

La codéine a également été quantifiée dans l'ensemble des segments. Elle peut provenir de sa consommation sous forme de sirop, comprimé, gomme... pour son action antitussive mais aussi comme métabolite de l'acétylcodéine (non recherchée) présent comme impureté dans les doses d'héroïne. La pholcodine retrouvée est également un dérivé morphinique antitussif d'action centrale prescrite dans le traitement des toux.

4.2.1 La méthadone

La méthadone est prescrite dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale ou psychologique. Les deux parents ont déclaré suivre ce traitement et laisser leurs traitements au domicile familial. Lucas et coll. ont analysé les cheveux de 8 individus suivant le programme de substitution des opiacés par de la méthadone. La concentration en méthadone variait de 2,45 à 78,10 ng/mg et pour EDDP de 0,98 à 7,76 ng/mg de cheveux [25]. Les cas de décès rapportés chez des enfants font état de concentrations de l'ordre de quelques ng/mg [26]. Les valeurs de la méthadone retrouvées dans tous les segments de cheveux sont très faibles, comprises entre 0,07 et 0,23 ng/mg. Les concentrations en EDDP étaient inférieures à notre limite de quantification (0,01 ng/mg). Ces valeurs sont en faveur d'une exposition passive mais régulière de l'enfant.

4.2.2 Les autres molécules

Des psychotropes ont également été mis en évidence. Les parents ont déclaré par la suite au pédiatre prendre en complément du traitement de substitution par la méthadone du Lysanxia® (prazépam) et du Seropram® (citalopram). Le prazépam est une benzodiazépine prescrite dans les anxiétés réactionnelles, notamment les troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse et l'anxiété post-traumatique. Elle est métabolisée en nordiazépam lors du premier passage hépatique. Le citalopram appartient à la classe des antidépresseurs. Il est prescrit dans les épisodes dépressifs majeurs et la prévention

des attaques de panique avec ou sans agoraphobie. Le prazépam, le nordiazépam et le citalopram ont été retrouvés à l'état de traces dans les segments de cheveux, les quantités détectées étaient inférieures à nos limites de quantification (0,05 ng/mg) et sont en faveur d'une contamination par ingestion volontaire ou accidentelle mais probablement régulière de l'enfant.

Le paracétamol est un analgésique prescrit dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée. Cependant, vu la présence d'héroïne, le paracétamol a pu aussi être utilisé en association avec la caféine comme produit de coupage de l'héroïne (d'après l'Observatoire Français des drogues et des toxicomanies – rapport national de 2008).

5 Conclusion

L'utilisation d'un double screening LC-MS/MS dont l'un ciblé en mode MRM pour la recherche simultanée d'un très grand nombre de molécules (167 molécules) est une approche performante. Il a permis lors de cette analyse segmentaire de caractériser la présence de nombreux composés dans les cheveux d'un enfant de 10 ans admis en réanimation pédiatrique pour une dépression respiratoire sans suspicion de prise de substances. Ces substances ont été détectées sur toute la longueur de la mèche (6 cm) reflet de son contact avec celles-ci lors des 6 mois qui ont précédé son hospitalisation. L'interprétation des concentrations retrouvées est difficile, délicate et soumise à caution. Elles peuvent résulter d'une absorption passive par inhalation des fumées, contact cutané, mise à la bouche de doigts ou d'objets souillés entraînant une polyintoxication chronique mettant en péril sa santé. Mais on ne peut néanmoins écarter ou envisager de l'associer à une consommation plus volontaire de façon plus ou moins régulière de stupéfiants et/ou de médicaments chez un enfant vivant dans un contexte familial défavorisé où les deux parents étaient en traitement de substitution aux opiacés tout en « dealant » pour acquérir leurs propres produits stupéfiants.

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

Références

1. Wennig R. Potential problems with the interpretation of hair analysis results. *Forensic Sci Int.* 2000; 10: 5-12.
2. Kintz P. Value of hair analysis in postmortem toxicology. *Forensic Sci Int.* 2004; 142(2-3): 127-134.
3. Balíková M. Hair analysis for drugs of abuse. Plausibility of interpretation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2005; 149(2): 199-207.
4. Boumba VA, Ziavrou KS, Vougiouklakis T. Hair as a biological indicator of drug use, drug abuse or chronic exposure to environmental toxicants. *Int J Toxicol.* 2006; 25(3): 143-163.
5. Kronstrand R, Förstberg-Peterson S, Kågedal B, Ahlner J, Larson G. Codeine concentration in hair after oral administration is dependent on melanin content. *Clin Chem.* 1999; 45(9): 1485-1494.

6. Pötsch L, Skopp G, Moeller MR. Influence of pigmentation on the codeine content of hair fibers in guinea pigs. *J Forensic Sci.* 1997; 42(6): 1095-1098.
7. Henderson GL, Harkey MR, Zhou C, Jones RT, Jacob P 3rd. Incorporation of isotopically labeled cocaine and metabolites into human hair: 1. dose-response relationships. *J Anal Toxicol.* 1996; 20(1): 1-12.
8. Henderson GL, Harkey MR, Zhou C. Incorporation of isotopically labeled cocaine into human hair: race as a factor. *J Anal Toxicol.* 1998; 22: 156-165.
9. Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C, Stern R, Des Jarlais DC, Flom PL, Strauss S. Non-injection drug use and Hepatitis C Virus: a systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2007; 15(89): 1-12.
10. De Giorgio F, Strano Rossi S, Rainio J, Chiarotti M. Cocaine found in a child's hair due to environmental exposure? *Int J Legal Med.* 2004; 118: 310-312.
11. Joya X, Papaseit E, Civit E, Pellegrini M, Vall O, Garcia-Algar O, Scaravelli G, Pichini S. Unsuspected exposure to cocaine in preschool children from a Mediterranean city detected by hair analysis. *Ther Drug Monit.* 2009; 31(3): 391-395.
12. Baumgartner WA, Hill VA. Hair analysis for drugs of abuse: decontamination issues. In: Sunshine I (Ed.). *Recent Developments in Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*, New York: Marcel Dekker, 1992, 577-597.
13. Smith FP, Kidwell DA. Cocaine in hair, saliva, skin swabs, and urine of cocaine users' children. *Forensic Sci Int.* 1996; 83(3): 179-189.
14. Sachs H. Forensic applications of hair analysis. In: Kintz P (Ed.). *Drug Testing in Hair*. Boca Raton: CRC Press, 1996, 211-222.
15. Baselt RC, Chang JY, Yoshikawa DM. On the dermal absorption of cocaine. *J Anal Toxicol.* 1990; 14(6): 383-384.
16. Maloney B, Barbato L, Ihm B, Nipper H, Cox R. The qualitative determination of trace amounts of cocaine obtained through casual contact. *Microgram.* 1994; 27(6): 185-187.
17. Mieczkowski T. Distinguishing passive contamination from active cocaine consumption: assessing the occupational exposure of narcotics officers to cocaine. *Forensic Sci Int.* 1997; 84(1-3): 87-111.
18. Terndrup TE, Walls HC, Mariani PJ, Gavula DP, Madden CM, Cantor RM. Plasma cocaine and tetracaine levels following application of topical anesthesia in children. *Ann Emerg Med.* 1992; 21(2): 162-166.
19. Recommendations for hair testing in forensic cases. Society of hair testing. *Forensic Sci. Int.* 1997; 84: 3-6.
20. Musshoff F, Lachenmeier K, Wollersen H, Lichtermann D, Madea B. Opiate concentrations in hair from subjects in a controlled heroin-maintenance program and from opiate-associated fatalities. *J Anal Toxicol.* 2005; 29(5): 345-352.
21. Kintz P, Bundeli P, Brenneisen R, Ludes B. Dose-concentration relationships in hair from subjects in a controlled heroin-maintenance program. *J Anal Toxicol.* 1998; 22(3): 231-236.
22. Roy SD, Flynn GL. Transdermal delivery of narcotic analgesics: comparative permeabilities of narcotic analgesics through human cadaver skin. *Pharm Res.* 1989; 6(10): 825-832.
23. Westerling D, Höglund P, Lundin S, Svedman P. Transdermal administration of morphine to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1994; 37(6): 571-576.
24. Kintz P, Mangin P. What constitutes a positive result in hair analysis: proposal for the establishment of cut-off values. *Forensic Sci Int.* 1995; 70(1-3): 3-11.
25. Lucas AC, Bermejo AM, Tabernero MJ, Fernández P, Strano-Rossi S. Use of solid-phase microextraction (SPME) for the determination of methadone and EDDP in human hair by GC-MS. *Forensic Sci Int.* 2000; 107(1-3): 225-232.
26. Kintz P, Villain M, Dumestre-Toulet V, Capolaghi B, Cirimele V. Methadone as a chemical weapon: two fatal cases involving babies. *Ther Drug Monit.* 2005; 27(6): 741-743.