

Article original / Original article

Recherche et dosage de quatre neuroleptiques et apparentés en LC-MS/MS dans les cheveux et les poils : à propos d'un cas pédiatrique

Analysis of neuroleptics and related substances in hair: a paediatric case report

Mélinda Mancebo¹, Stanislas Grassin Delyle¹, Aben Essid², Jacques Bataille² Pascal Guérard³, Aude Grassin Delyle⁴, Jean-Claude Alvarez¹*

¹ Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie, Centre Hospitalier Universitaire Raymond Poincaré, AP-HP, 104 Boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches, France

² Service de Pédiatrie – Réanimation Infantile – Rééducation neuro-respiratoire, Centre Hospitalier Universitaire Raymond Poincaré, AP-HP, 104 Boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches, France

³ Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie, CHU, 21033 Dijon Cedex, France

⁴ Service de Psychiatrie, Hôpital La Conception, 13385 Marseille Cedex 05, France

Résumé – Un enfant de 6 ans est hospitalisé en réanimation pédiatrique en raison d'une encéphalite d'aggravation rapide l'ayant mené dans le coma, sans diagnostic précis. Le quatrième jour, une recherche sanguine de toxiques révèle la présence d'halopéridol et de rispéridone non prescrits *a priori* à l'enfant, à des concentrations thérapeutiques. Cinq mois plus tard, cet enfant est transféré pour rééducation à l'hôpital de Garches. Devant le contexte psychiatrique familial, les médecins évoquent la possibilité d'un syndrome de Münchausen par procuration. Une analyse de cheveux est demandée afin de confirmer l'éventuelle administration des deux neuroleptiques. Les cheveux étant relativement courts, un prélèvement de poils de jambe est également réalisé. L'halopéridol et la rispéridone n'ont pas été retrouvés en chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (CL-SM/SM) ni dans les cheveux ni dans les poils, ne permettant pas d'éclaircir le diagnostic. En revanche, il a été retrouvé les molécules correspondant au traitement reçu durant l'hospitalisation. Ont ainsi été mis en évidence dans les deux segments de cheveux étudiés et les poils du métoclopramide (301 et 210 pg/mg dans les cheveux, 799 pg/mg dans les poils), de la dompéridone (respectivement 703 pg/mg, 1176 pg/mg et 108 pg/mg), et du diazépam ainsi que ses métabolites le nordiazépam et l'oxazépam dans les cheveux, (respectivement 373 et 391 pg/mg, 271 et 249 pg/mg, et 68 et 111 pg/mg). Il s'agit des premières concentrations en dompéridone et métoclopramide décrites dans les cheveux et les poils d'un enfant blond de type caucasien lors d'une utilisation thérapeutique chronique.

Mots clés : Neuroleptiques, métoclopramide, dompéridone, cheveux, poils, syndrome de Münchausen, CL/SM/SM

Abstract – We report here the case of a 6-year-old boy, hospitalized in a paediatric resuscitation service because of severe encephalitis which left him in a coma, without any specific diagnosis. Four days after his entry, a blood analysis of toxics was carried out and revealed haloperidol and risperidone at therapeutic concentrations. Months later, the boy was transferred for re-education to Garches Hospital. Knowing about the psychiatric familial context, doctors considered Münchausen syndrome by proxy. So, a hair analysis was requested in order to confirm the possible administration of these two neuroleptics. Analysis was carried out on hair samples and leg hair with liquid chromatography coupled with mass spectrometry (LC-MS/MS). Haloperidol and risperidone were not found, probably because sampling was too late. However, with a quantification method developed and validated on this occasion, we measured in two segments of the hair and in leg hair metoclopramid (301 and 210 pg/mg in hair, 799 pg/mg in leg hair) and domperidone (703 pg/mg, 1176 pg/mg and 108 pg/mg, respectively). Diazepam and its metabolites, nordiazepam and oxazepam, were also measured in hair (373 and 391 pg/mg, 271 and 249 pg/mg and 68 and 111 pg/mg, respectively), all these compounds

* Correspondance : Jean-Claude Alvarez, Tél. + 33 1 47 10 79 20, Fax. + 33 1 47 10 79 23, jean-claude.alvarez@rpc.aphp.fr

reflecting the hospital treatment. We report here the first description of domperidon and metoclopramid concentrations in a Caucasian blond child's hair and leg hair in chronic therapeutic use.

Key words: Neuroleptics, metoclopramid, domperidon, hair, Münchausen syndrome, LC/MS/MS

Reçu le 21 avril 2011, accepté après modifications le 1 juillet 2011

Publication en ligne le 17 août 2011

1 Introduction

Les neuroleptiques constituent une classe thérapeutique employée en psychiatrie, essentiellement dans la prise en charge de la schizophrénie. Les molécules de cette famille agissent principalement par antagonisme des récepteurs D2 post-synaptiques. Certains neuroleptiques peuvent être classés en fonction de leur structure en phénothiazines, butyrophénones, thioxanthènes et benzamides substitués, les autres étant regroupés sous le terme générique de neuroleptiques atypiques. D'autres molécules, non commercialisées pour leurs effets psychotropes, et possédant des analogies structurales avec les neuroleptiques, peuvent être rattachées à cette famille. C'est le cas notamment du métoclopramide (Primpéran[®], Prokinyl[®]...), appartenant à la famille des benzamides, et de la dompéridone (Motilium[®], Périidys[®]...), appartenant à la famille des butyrophénones. Elles sont utilisées comme antiémétiques ou agents stimulants de la motricité œsogastroduodénale du fait de leur propriété de blocage des récepteurs dopaminergiques périphériques. Les neuroleptiques, en raison de leurs propriétés sédatives, font aussi partie des molécules dont l'usage peut être détourné dans un but de soumission chimique. Différentes techniques permettant la détection et/ou la quantification des neuroleptiques dans le sang et les cheveux ont déjà été décrites, les plus sensibles employant la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) [1–5]. En ce qui concerne les apparentés (métoclopramide et dompéridone), des techniques ont également été publiées [6–16], mais aucune concentration capillaire de ces molécules n'a été rapportée à ce jour dans la littérature.

Nous rapportons le cas d'une suspicion de syndrome de Münchausen par procuration sur un enfant par administration de neuroleptiques. Les analyses pratiquées au laboratoire sur les cheveux et poils de cet enfant n'ont pas permis de confirmer ce diagnostic. En revanche, elles ont permis de quantifier dans ces matrices la dompéridone et le métoclopramide (ainsi que des benzodiazépines) administrés durant l'hospitalisation de l'enfant, grâce à une méthode de dosage mise au point et validée pour cette étude.

2 Description du cas

E.G., un enfant de type caucasien de 6 ans, est transféré dans le service de rééducation pédiatrique de l'hôpital Raymond Poincaré de Garches en provenance du service de réanimation pédiatrique d'un hôpital général de province.

Cet enfant est issu d'un milieu socio-familial défavorisé. Son père, schizophrène et toxicomane, a quitté le domicile familial et a été déchu de son autorité parentale à la suite de violences aggravées à l'égard de son fils et de sa compagne. Le motif initial pour lequel cet enfant a été conduit par sa

mère aux urgences pédiatriques est l'apparition d'une hyperthermie persistante accompagnée de céphalées avec syndrome méningé. Ce tableau neurologique s'est ensuite compliqué de troubles moteurs des quatre membres ainsi que de troubles de la conscience. L'enfant est rapidement transféré dans un service de réanimation pédiatrique pour un coma d'aggravation progressive qui se compliquera d'un état de mal convulsif résistant à tous les traitements anti-convulsivants et d'une défaillance multiviscérale. En l'absence d'étiologie évidente et devant le contexte familial évoqué précédemment, un prélèvement sanguin est effectué le quatrième jour d'hospitalisation pour analyse toxicologique. Un des diagnostics envisagé est celui d'un syndrome de Münchausen par procuration. Le père de l'enfant étant traité par neuroleptiques et le syndrome malin induit par ces composés pouvant correspondre aux symptômes présentés par l'enfant, cette classe thérapeutique est plus particulièrement soupçonnée. Les résultats de l'analyse sanguine montrent la présence d'halopéridol à la concentration de 14 µg/L et de rispéridone à la concentration de 3 µg/L. Selon les données du TIAFT (*The International Association of Forensic Toxicology*), les zones thérapeutiques usuellement recommandées chez l'adulte sont de 5 à 25 µg/L pour l'halopéridol, et de 10 à 100 µg/L pour la somme des concentrations de rispéridone et de son métabolite la 9-OH-rispéridone. Les valeurs observées chez cet enfant sur un prélèvement effectué quatre jours après le début de l'hospitalisation semblent donc évoquer des concentrations importantes au moment de l'entrée à l'hôpital. Aucune amélioration de l'électroencéphalogramme n'est observée durant les trois premiers mois d'hospitalisation. Pourtant, après trois mois et demi, l'enfant se réveille et récupère un état de conscience satisfaisant. Un mois et demi après, il est transféré à l'hôpital de Garches pour rééducation motrice. Devant cette reprise de conscience paradoxale, l'équipe de rééducation pédiatrique de Garches a souhaité faire pratiquer de nouvelles analyses toxicologiques à distance. Ces analyses ont pour but de confirmer ou non de la présence des psychotropes retrouvés lors des premières analyses sanguines afin d'envisager un signalement. Devant la durée écoulée entre les faits présumés et le prélèvement à effectuer (environ cinq mois), une analyse dans des matrices alternatives (cheveux et poils) a donc été réalisée.

3 Matériel et méthodes

3.1 Prélèvements et échantillons disponibles

Deux échantillons de cheveux ont été analysés au laboratoire.

Le premier (« prélèvement n° 1 ») est un échantillon de cheveux récupéré par l'équipe soignante auprès de la famille de l'enfant. Il a été effectué par le grand-père, approximativement un mois après le début de l'hospitalisation initiale en

réanimation, dans un but commémoratif. En effet, le pronostic vital de l'enfant était fortement défavorable à cette période. Le prélèvement n'a pas été effectué selon les recommandations de la *Society of Hair Testing* (SoHT) : la mèche n'a probablement pas été coupée au ras du cuir chevelu et n'a pas non plus été orientée. Cette mèche, très fine, mesure 8 cm et a été divisée en deux segments égaux de 4 cm pour l'analyse, arbitrairement dénommés 1A et 1B. En considérant une vitesse moyenne de pousse des cheveux de l'ordre d'1 cm par mois, ce prélèvement reflète une exposition aux xénobiotiques sur une période approximative de 8 mois. Toutefois, il n'est pas possible d'assurer que la période supposée d'exposition aux neuroleptiques est comprise dans ce prélèvement s'il n'a pas été correctement effectué au ras du cuir chevelu.

Le second prélèvement de cheveux (« prélèvement n° 2 ») a été réalisé dans le service de rééducation pédiatrique de l'hôpital de Garches, en conformité avec les recommandations de la SoHT, cinq mois après l'exposition présumée aux neuroleptiques. La mèche de cheveux mesure un peu plus de 4 cm et a été divisée en deux segments de 2 cm environ, 2A (partie proximale, coupée au ras du cuir chevelu) et 2B (partie distale). En tenant compte de la vitesse de croissance des cheveux, cette mèche représenterait l'exposition aux xénobiotiques sur une période approximative de quatre mois précédant le prélèvement. La probabilité que la période supposée d'absorption des neuroleptiques (cinq mois auparavant) soit incluse dans ce prélèvement est donc faible. Le même jour, les jambes de l'enfant ont été rasées, ce qui a permis de prélever approximativement 30 mg de poils d'une longueur de 0,8 cm environ. Aucune donnée de la littérature se basant sur la vitesse de croissance des poils ne permet à ce jour d'évaluer la période d'une éventuelle exposition aux xénobiotiques qui serait couverte par ce prélèvement, particulièrement dans ce contexte pédiatrique.

3.2 Analyse par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse

Les méthodes chromatographiques avec détection par spectrométrie de masse employées par notre laboratoire pour ces analyses permettent la détection et la quantification des neuroleptiques et apparentés dans les phanères, mais également d'autres psychotropes non stupéfiants impliqués dans les cas de soumission chimique, en particulier les benzodiazépines.

Avant la quantification des neuroleptiques et apparentés, les phanères ont été lavés à deux reprises par de l'eau chaude, puis décontaminés une fois au dichlorométhane avant segmentation. Les segments ont ensuite été broyés jusqu'à l'obtention d'une poudre fine et homogène, dont 30 mg ont été hydrolysés en présence de 10 µL d'une solution d'étalons internes (halopéridol-d4 pour le dosage des neuroleptiques et prazépam pour le dosage éventuel des benzodiazépines, 1 mg/L), pendant une nuit, à température ambiante, dans 1 mL de tampon carbonate de sodium 1 M pH 9,7. L'extraction a été réalisée par 8 mL d'un mélange d'acétate d'éthyle/hexane/dichlorométhane (*v/v/v* : 40/38/22), après ajout de 500 µL de NaOH 0,25 M. Après 15 min d'agitation et 10 min de centrifugation, la phase organique a été récupérée puis évaporée. L'échantillon a alors été repris

par 75 µL de phase mobile, dont 10 µL ont été injectés dans le système chromatographique. Ce système est composé d'une chaîne chromatographique Surveyor (ThermoFisher®), Les Ulis, France), munie d'une colonne HyPurity C 18 ThermoHypersil (150 mm × 2,1 ; 5 µm), et d'une précolonne de même type (10 mm × 2,1 mm ; 5 µm). La phase mobile employée est un gradient d'acétonitrile et de tampon formiate d'ammonium 2 mM pH 3,8, partant de 25 % d'acétonitrile jusqu'à 65 % à la 23^e minute, et délivrée à un débit de 200 µL/min. Les composés sont détectés au moyen d'un spectromètre de masse LCQ Deca XP (ThermoFisher®), utilisé en mode d'ionisation positive par électrospray. Les ions majoritaires produits par fragmentation des ions parents [M+H⁺] ont été utilisés pour la quantification de chaque analyte, l'identification étant confirmée au moyen de deux autres ions produits lorsqu'ils existent (tableau I).

3.3 Validation de la méthode

La validation analytique de la technique de dosage capillaire des quatre neuroleptiques étudiés a été réalisée suivant les procédures du laboratoire. La linéarité a été étudiée entre 6 et 1000 pg/mg sur six gammes d'étalonnages comportant chacune six points. Ces points de gamme sont obtenus en supplémentant des cheveux provenant d'enfant non traités par une quantité croissante d'analytes en solution méthanolique pure préparée à 1 g/L et diluée de manière appropriée. Les courbes d'étalonnage sont calculées par régression linéaire à partir de la mesure du rapport des aires des pics de l'analyte et de l'étalon interne (halopéridol-d4) en fonction des concentrations théoriques. La validation du modèle de régression linéaire est réalisée grâce à une analyse de variance. Les paramètres de précision et d'exactitude sont déterminés par le dosage de trois niveaux de contrôles de qualité internes (18 pg/mg, 400 pg/mg et 800 pg/mg), six fois chacun le même jour (répétabilité), pendant trois jours (fidélité intermédiaire). L'exactitude est calculée en effectuant le rapport : moyenne des concentrations recalculées/concentration théorique. Elle est exprimée sous forme de pourcentages. Les coefficients de variation (CV) intrasériels prennent en compte la variabilité des contrôles de qualité chaque jour pendant les trois jours et les CV intersériels les variations entre les différents jours d'analyse après analyse de variance. La limite de détection (LDD) est définie comme étant la plus basse concentration pour laquelle le signal est au moins trois fois supérieur au bruit de fond. La limite de quantification (LDQ) est la plus petite concentration pouvant être mesurée avec une exactitude comprise entre 80 et 120 % et un CV inférieur à 20 %. Elle est déterminée par le dosage de six contrôles de qualité internes. Elle correspond ici au premier point de gamme validée dans la méthode. La spécificité est étudiée grâce à l'analyse de blancs plasmatiques provenant de six poches différentes de plasma.

Le rendement d'extraction a été calculé à 400 pg/mg en comparant les surfaces des pics extraits ($n = 3$) avec celles obtenues à partir de blancs extraits et surchargés avec la même quantité d'analytes après extraction ($n = 3$). L'effet matrice a été calculé à la même concentration en comparant les surfaces des pics obtenus à partir d'un blanc extrait et surchargé après extraction à celles obtenues dans le méthanol ($n = 3$).

Tableau I. Ions parents et ions fils utilisés pour la quantification et la confirmation des composés.

Molécule	Ion parent [M+H] ⁺	Ion de quantification	Ions de confirmation
Risperidone	411,0	191,1	–
9-OH-risperidone	427,0	207,1	–
Halopéridol	376,2	165,1	358,1 – 123,0
Halopéridol-d4 (EI)	380,2	169,0	362,2 – 127,1
Métoclopramide	300,1	227,1	–
Dompéridone	426,3	175,1	146,7 – 251,9
Diazépam	285,2	257,1	228,0 – 222,0
Nordiazépam	271,5	243,1	140,0 – 208,0
Oxazépam	287,1	269,0	241,0
Prazépam (EI)	325,1	271,1	–

Tableau II. Linéarité, coefficient de corrélation, limites de détection, rendements, et effet matrice pour la méthode de dosage de l’halopéridol, de la rispéridone, du métoclopramide et de la dompéridone à partir des cheveux.

		Halopéridol	Risperidone	Métoclopramide	Dompéridone
Intervalle de linéarité (pg/mg)		6 – 1000			
Limite de détection (pg/mg)		2			
<i>r</i> ²		0,9992	0,9980	0,9986	0,9978
Rendement d’extraction (%)		74	67	70	66
Effet matrice (%)		78	76	68	75
18 pg/mg	CV intra-série (%)	7,3	7,9	10,5	6,0
	CV inter-série (%)	6,4	8,2	7,7	7,4
	Exactitude (%)	103	104	98	108
400 pg/mg	CV intra-série (%)	10,8	4,7	12,5	7,4
	CV inter-série (%)	13,7	8,1	1,1	9,2
	Exactitude (%)	101	110	102	105
800 pg/mg	CV intra-série (%)	9,0	6,2	7,1	12,2
	CV inter-série (%)	4,9	8,4	10,6	9,4
	Exactitude (%)	107	110	110	98

4 Résultats et discussion

Les performances analytiques (linéarité, rendement d’extraction, effet matrice, justesse et précision) de la méthode sont résumées dans le tableau II. Aucune interférence endogène n’a été mise en évidence avec aucun des pics des quatre neuroleptiques étudiés.

Les résultats des analyses toxicologiques pratiquées sur les différents échantillons sont résumés dans le tableau III.

Aucun neuroleptique ni apparenté, ni aucun autre psychotrope recherché par la méthode n’a pu être mis en évidence dans le prélèvement n° 1 (effectué par la famille). Ce résultat peut être le reflet de différentes situations :

1. Le prélèvement reflète uniquement la période précédant son hospitalisation initiale en réanimation, c’est-à-dire que le premier centimètre proche du cuir chevelu n’a pas été prélevé. Dans ce cas, ces résultats excluent toute prise de neuroleptiques durant huit mois d’affilée, excluant donc une administration chronique de ces médicaments.

2. Le prélèvement donné par la famille ne correspond pas aux cheveux de l’enfant, une analyse génétique n’ayant pas été réalisée.
3. Le prélèvement est correct, mais les concentrations d’halopéridol et de rispéridone sont trop faibles, inférieures à la limite de détection de 2 pg/mg. Il n’existe en effet aucune donnée dans la littérature quant aux concentrations retrouvées dans les phanères dans le cas de prises ponctuelles de ces neuroleptiques.
4. Enfin, le prélèvement est correct et exclut une prise des deux neuroleptiques avant et durant l’hospitalisation initiale.

De même, ni l’halopéridol, ni la rispéridone, ni son métabolite – la 9-OH-risperidone – n’ont été détectés dans le prélèvement de cheveux n° 2, probablement du fait de leur longueur trop courte. Toutefois, l’absence dans l’échantillon de poil, dont la croissance est plus lente que celle des cheveux, semble confirmer soit l’absence de prise de ces deux composés, soit des concentrations très faibles, inférieures à la limite de détection. En revanche, la présence de métoclopramide et de dompéridone a été mise en évidence dans les prélèvements

Tableau III. Résultats de l'analyse du prélèvement capillaire n° 1 (effectué par la famille), du prélèvement capillaire n° 2 (effectué à l'hôpital) et de l'échantillon de poils.

Molécule	Concentration (pg/mg de phanères)				
	1 ^{re} mèche de cheveux		2 ^e mèche de cheveux		Poils
	Segment 1	Segment 2	Segment 1	Segment 2	
Rispéridone	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Halopéridol	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Métoclopramide	N.D.	N.D.	301	210	799
Dompéridone	N.D.	N.D.	703	1176	108
Diazepam	N.D.	N.D.	373	391	QI
Nordiazepam	N.D.	N.D.	249	271	QI
Oxazepam	N.D.	N.D.	68	111	QI

N.D. : Non détecté

QI : Quantité insuffisante pour analyse

de cheveux et de poils, correspondant au traitement administré à l'enfant à l'hôpital. En effet, l'enfant a été traité par métoclopramide 2 mg/j, dompéridone 14,25 mg/j et diazepam 2 mg/j durant toute son hospitalisation. Le métoclopramide a été retrouvé aux concentrations de 301 et 210 pg/mg respectivement dans les deux segments de cheveux, et à la concentration nettement plus importante de 799 pg/mg dans les poils où cette molécule semble s'accumuler. Les concentrations mesurées de dompéridone dans ces trois prélèvements sont de 703, 1176 et 108 pg/mg. Dans le cas de la dompéridone, les concentrations dans les poils semblent donc beaucoup plus faibles que dans les cheveux. Du diazepam et ses métabolites (nordiazepam et oxazepam) ont été également retrouvés dans les cheveux, la faible quantité de poils ne permettant pas leur dosage dans cette matrice. Les concentrations respectivement de diazepam, nordiazepam et oxazepam mis en évidence sont de 272, 249 et 68 pg/mg dans le premier segment et 391, 271 et 111 pg/mg dans le second segment. Ces résultats sont cohérents avec ceux déjà publiés chez l'adulte [17].

5 Conclusion

Nous rapportons le cas d'une suspicion d'un syndrome de Münchhausen par procuration sur un enfant de 6 ans où les analyses toxicologiques effectuées sur les phanères de cet enfant n'auront pas été contributives. Ces analyses n'ont en effet pas permis d'objectiver une consommation antérieure de neuroleptiques, ne permettant pas de soutenir ce diagnostic.

En revanche, nous avons validé dans les cheveux une technique LC/SM/SM permettant de mesurer les molécules administrées dans un cadre thérapeutique à l'enfant, en particulier le métoclopramide et la dompéridone. Nous rapportons ici les premières valeurs de ces deux molécules dans les cheveux et les poils d'un enfant suite à une administration chronique.

Conflits d'intérêts. Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

Références

- Ahrens B, Rochholz G, Sachs HW, Schutz H. Detection of clozapine in hair after 1 years burial in soil grave. *Arch Kriminol.* 1995; 196(5-6): 138-142.
- Gaulier JM, Sauvage FL, Pauthier H, Saint-Marcoux F, Marquet P, Lachatre G. Identification of acepromazine in hair: an illustration of the difficulties encountered in investigating drug-facilitated crimes. *J Forensic Sci.* 2008; 53(3): 755-759.
- Josefsson M, Kronstrand R, Andersson J, Roman M. Evaluation of electrospray ionisation liquid chromatography-tandem mass spectrometry for rational determination of a number of neuroleptics and their major metabolites in human body fluids and tissues. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003; 789(1): 151-167.
- McClellan S, O'Kane EJ, Smyth WF. Electrospray ionisation-mass spectrometric characterisation of selected anti-psychotic drugs and their detection and determination in human hair samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2000; 740(2): 141-157.
- Muller C, Vogt S, Goerke R, Kordon A, Weinmann W. Identification of selected psychopharmaceuticals and their metabolites in hair by LC/ESI-CID/MS and LC/MS/MS. *Forensic Sci Int.* 2000; 113(1-3): 415-421.
- Buss DC, Hutchings AD, Scott S, Routledge PA. A rapid liquid chromatographic method for the determination of metoclopramide in human plasma. *Ther Drug Monit.* 1990; 12(3): 293-296.
- Chiba R, Ogasawara A, Kubo T, Yamazaki H, Umino M, Ishizuka Y. Direct determination of benzamides in serum by column-switching high-performance liquid chromatography. *Anal Sci.* 2003; 19(5): 785-789.
- Kirchherr H, Kuhn-Velten WN. Quantitative determination of forty-eight antidepressants and antipsychotics in human serum by HPLC tandem mass spectrometry: a multi-level, single-sample approach. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2006; 843(1): 100-113.
- Kobylinska M, Kobylinska K. High-performance liquid chromatographic analysis for the determination of domperidone in human plasma. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2000; 744(1): 207-212.
- Mercolini L, Grillo M, Bartoletti C, Boncompagni G, Raggi MA. Simultaneous analysis of classical neuroleptics, atypical

- antipsychotics and their metabolites in human plasma, *Anal Bioanal Chem.* 2007; 388(1): 235–243.
11. Michaud V, Simard C, Turgeon J. An improved HPLC assay with fluorescence detection for the determination of domperidone and three major metabolites for application to in vitro drug metabolism studies. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007; 852(1-2): 611–616.
 12. Smit MJ, Sutherland FC, Hundt HK, Swart KJ, Hundt AF, Els J. Rapid and sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantitation of domperidone in human plasma. *J Chromatogr A.* 2002; 949(1-2): 65–70.
 13. Wu MS, Gao L, Cai XH, Wang GJ. Determination of domperidone in human plasma by LC-MS and its pharmacokinetics in healthy Chinese volunteers. *Acta Pharmacol Sin.* 2002; 23(3): 285–288.
 14. Xu DH, Lou HG, Yuan H, Jiang B, Zhou Q, Zhang ZM, Ruan ZR. Quantitative determination of domperidone in human plasma by ultraperformance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr.* 2008; 22(4): 433–440.
 15. Lamparczyk H, Chmielewska A, Konieczna L, Plenis A, Zarzycki PK. RP-HPLC method with electrochemical detection for the determination of metoclopramide in serum and its use in pharmacokinetic studies. *Biomed Chromatogr.* 2001; 15(8): 513–517.
 16. Riggs KW, Szeitz A, Rurak DW, Mutlib AE, Abbott FS, Axelson JE. Determination of metoclopramide and two of its metabolites using a sensitive and selective gas chromatographic-mass spectrometric assay. *J Chromatogr B Biomed Appl.* 1994; 660(2): 315–325.
 17. Kronstrand R, Nyström I, Josefsson M, Hodgins S. Segmental ion spray LC-MS-MS analysis of benzodiazepines in hair of psychiatric patients. *J Anal Toxicol.* 2002; 26(7): 479–484.