

Drogues et médicaments dans les cheveux

Utilité et applications

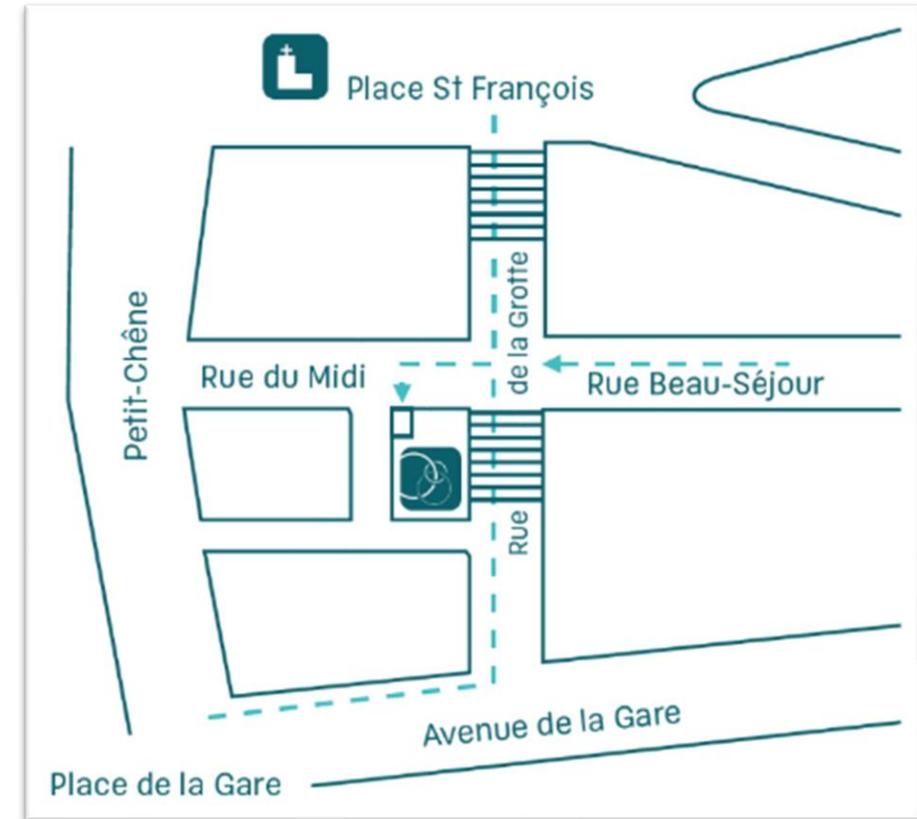
Emmanuel Strahm
12.05.2022

ARL Association
des Responsables
de Laboratoire de Suisse romande

Qui ?

Qui sommes-nous ?

- Clients
 - Médecins et laboratoires médicaux pour le dosage de médicaments
 - Police et magistrats pour les analyses forensiques (alcool dans le sang depuis 1930 et drogues depuis 1994, cheveux depuis 2017)
- L'équipe de l'ICC
 - ~15 personnes
 - FAMH, toxicologue, biologiste, pharmacien et technicienNEs en analyses biomédicales, administration
 - Service de coursiers
- Equipements
 - UHPLC-MS/MS, GC-MS, GC-FID, HPLC-UV
 - Centre de prélèvement
- Reconnaissances
 - Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) Swissmedic
 - Office Fédéral des Routes (OFROU)
 - Accréditation ISO/CEI 17025 STS 0633



INSTITUT DE
Chimie Clinique
ANALYSES MÉDICALES & TOXICOLOGIQUES
Dr Dubugnon · 15, rue du Midi · 1002 Lausanne
T 021 311 31 31 · F 021 311 31 35

www.laboicc.ch



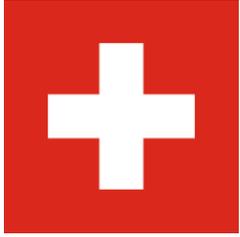
www.soht.org

- Promotion de la recherche sur l'analyse des cheveux dans un cadre forensique, clinique et professionnel
- Organisation d'enquêtes de surveillance par contrôles de qualité externes
- Organisation de congrès et workshop
- Encouragement à la coopération scientifique entre les membres



Consensus

- Alcool (2019)
- Drogues d'abus (2021)



Schweizerische
Gesellschaft
für Rechtsmedizin
SGRM
Société Suisse
de Médecine Légale
SSML
Società Svizzera di
Medicina Legale
SSML

www.sgrm.ch/fr

SSML > Toxicologie forensique > Groupe de travail sur l'analyse des cheveux

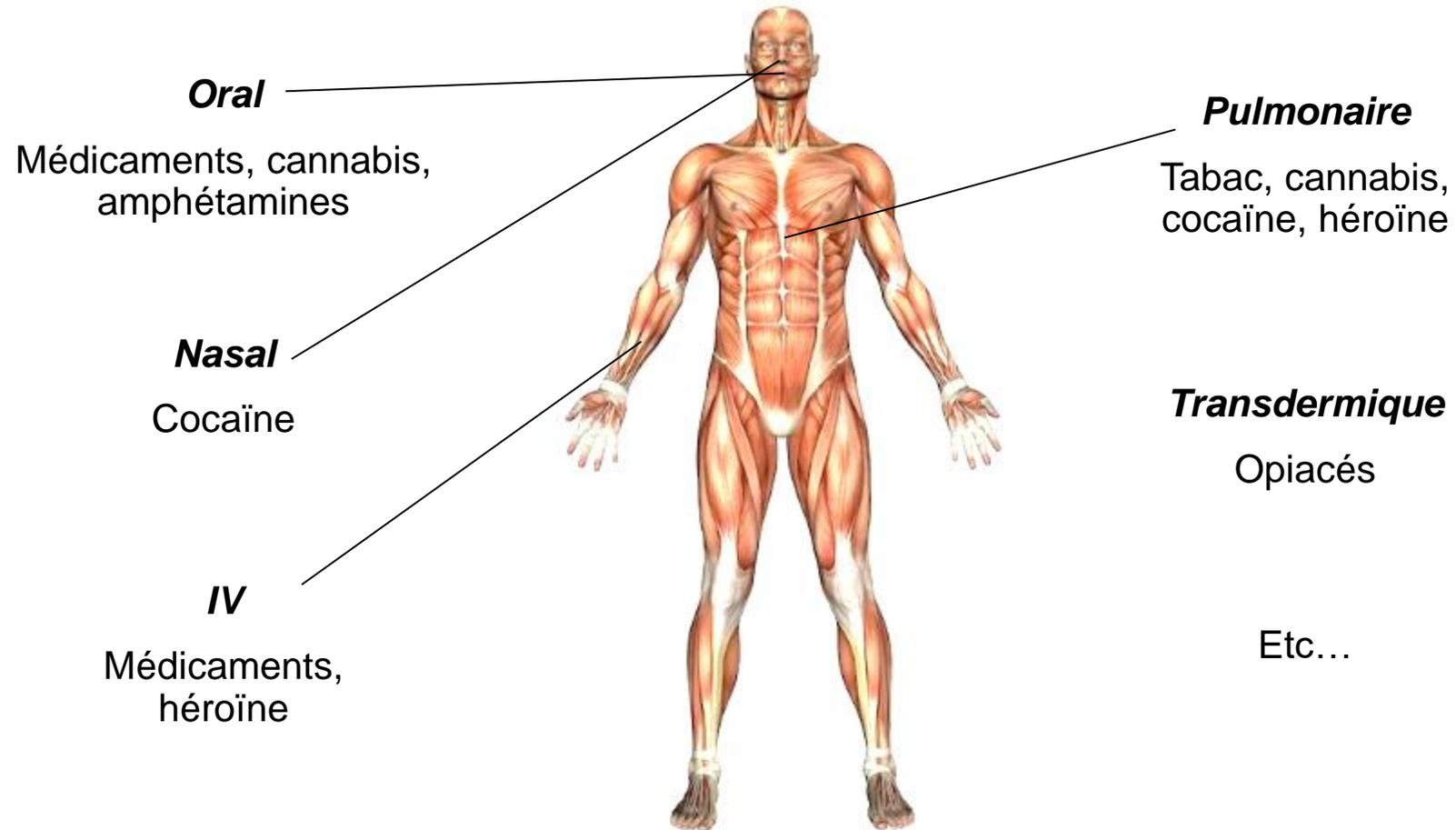
- Etude et application des recommandations de la SoHT
- Organisation d'enquêtes de surveillance par contrôles de qualité externes

Documents

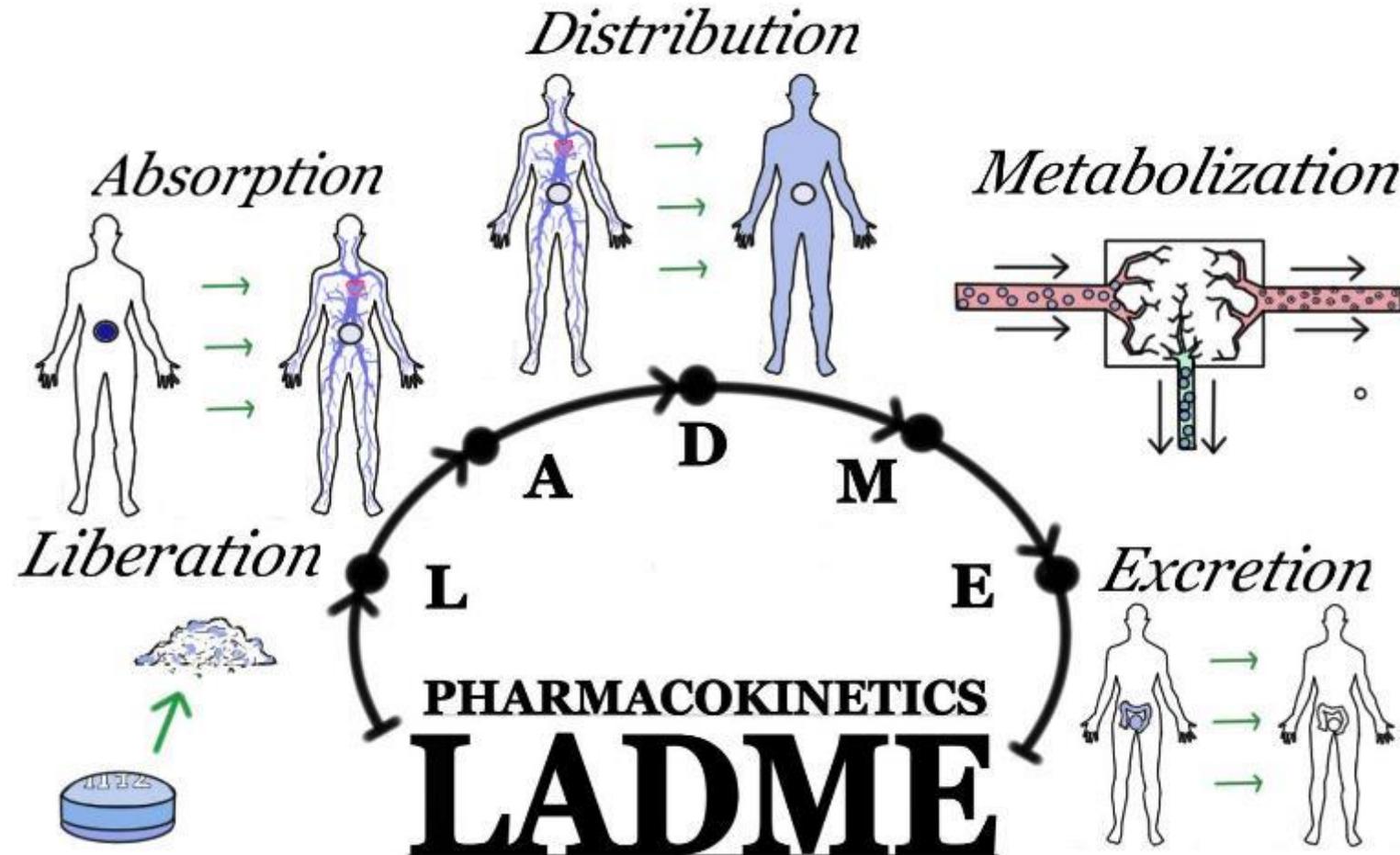
- Alcool (2017)
- Drogues et médicaments (2020)
- Analyse des cheveux en toxicologie forensique (2010)

Pourquoi ?

Voies d'administration des xénobiotiques

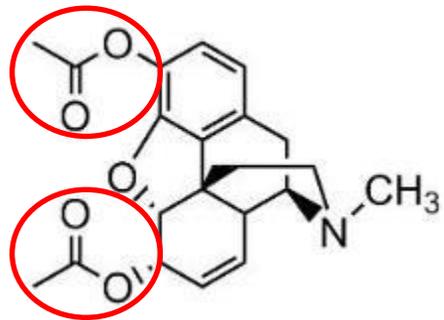


Métabolisme des xénobiotiques

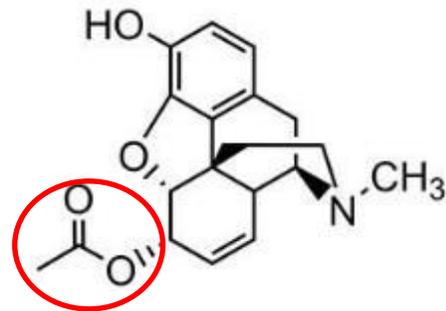


Métabolisme et excrétion

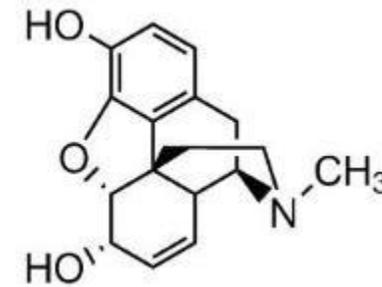
- Phase I : Fonctionnalisation



Héroïne

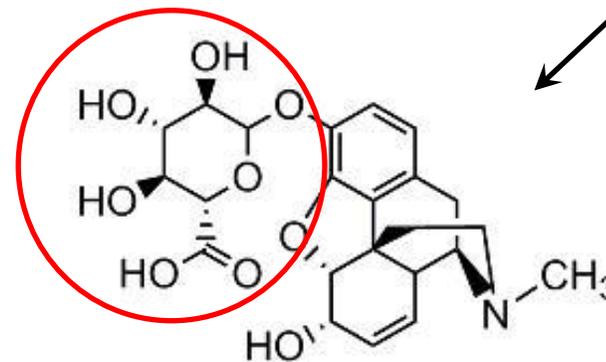


6-MAM

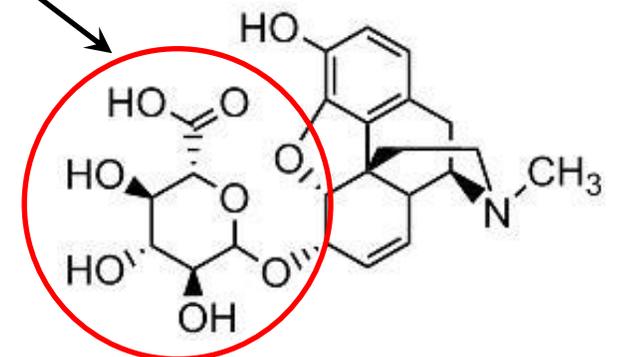


Morphine

- Phase II : Conjugaison



Morphine-3-glucuronide

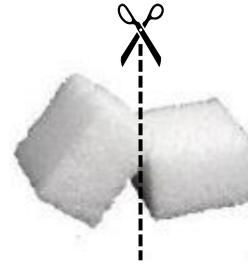


Morphine-6-glucuronide

Chaque cible est différente

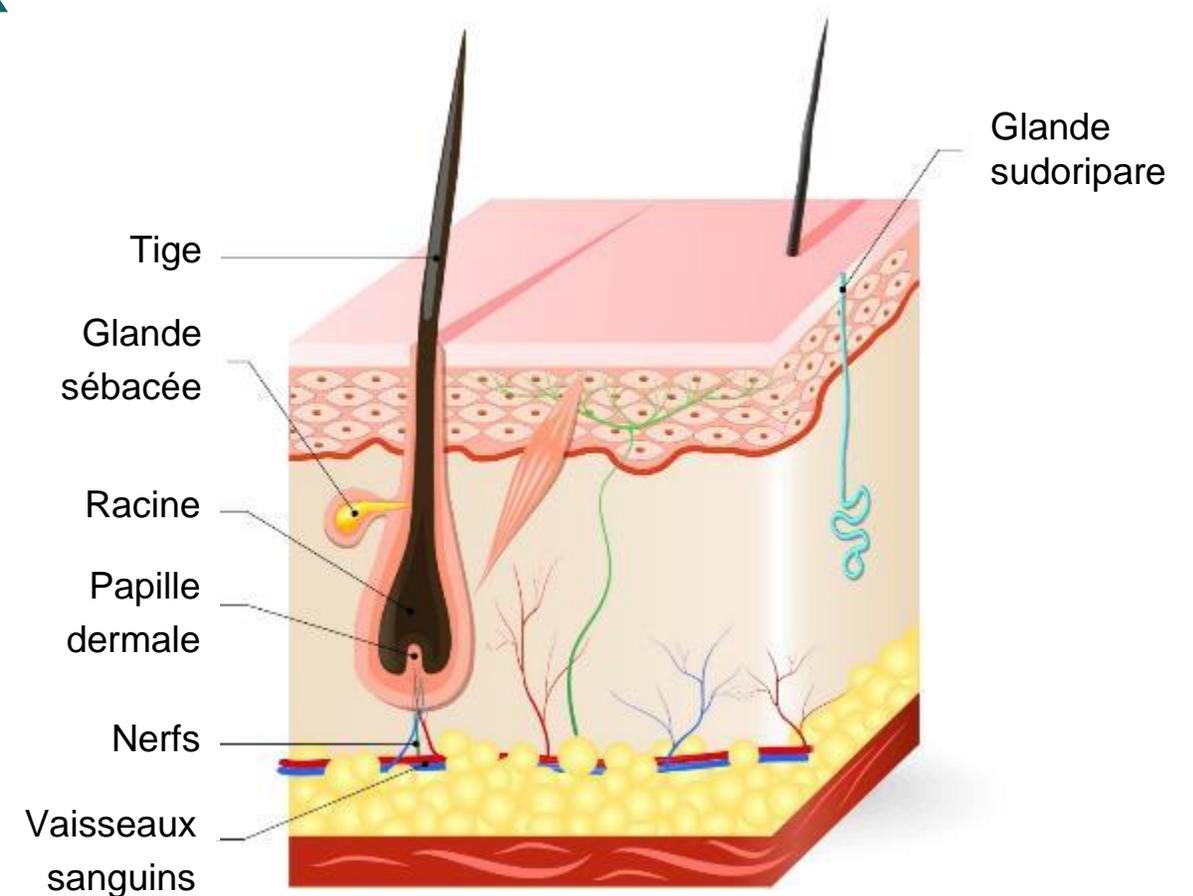
- Ethanol → EtG, FAEEs
- Cocaïne → benzoylecgonine, ecgonine méthyl ester, cocaéthylène (en présence d'éthanol), norcocaïne
- Tranxilium Clorazépate → nordiazépam, oxazépam, témazépam
- Excrétion
 - Urine / fèces
 - Sueur
 - Salive
 - Cheveux (pg de substance par mg de cheveux, ppb)

$\frac{1}{2}$ Morceau de sucre dans une piscine olympique



Incorporation dans les cheveux

- Circulation sanguine
- Sueur et sébum
- Contamination externe
- Un xénobiotique met environ 10 jours pour "sortir" du scalp
- Incorporation dépend des propriétés physicochimiques de la molécule (acides < bases, pKa, structure, lipophilie, etc.)
- Pousse moyenne de 1 cm/mois
- Pousse rapide et régulière



<https://www.essentique.com/hair-anatomy-a-strand-of-strength-and-flexibility/>

Sources alternatives de poils

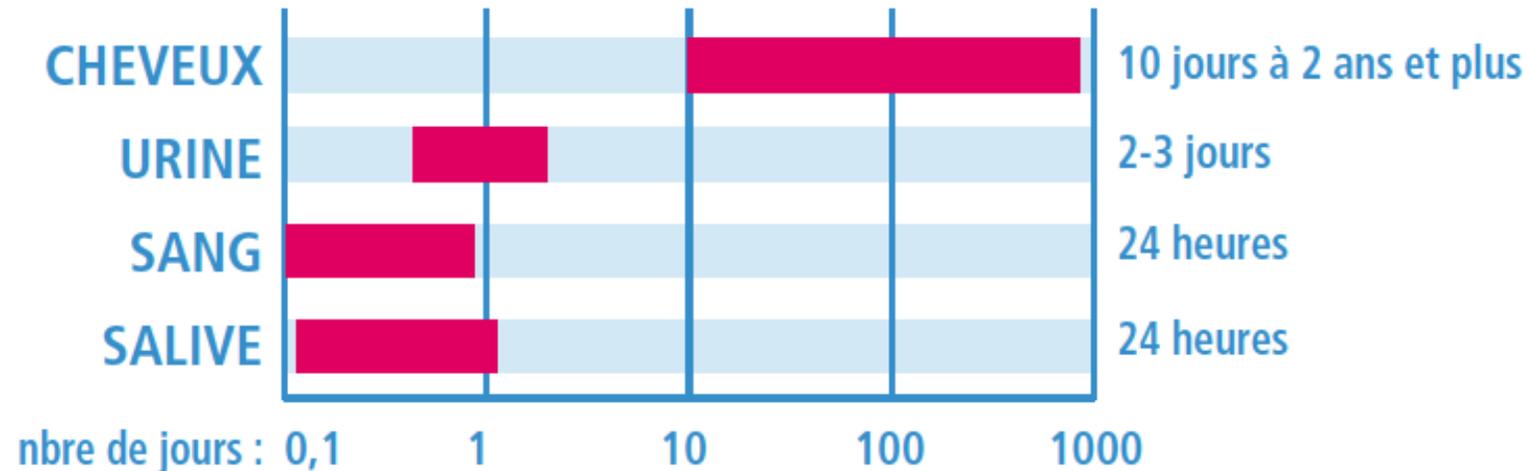
En général, les alternatives aux cheveux présentent une pousse plus lente et plus de poils sont en phase de non-croissance

- Poils du torse ≈ Meilleure alternative
- Poils des bras/jambes ↗ Également possible comme alternative
- Poils pubiens ↗↗ Risque de faux positif (ok si négatif)
- Poils axillaires ↘↘ Possible décomposition par les déodorants et "lavage" par la sueur, déconseillé
- Poils de barbe ? Pas assez de données à l'heure actuelle

Interprétation difficile, permet surtout de montrer une présence/absence de consommation

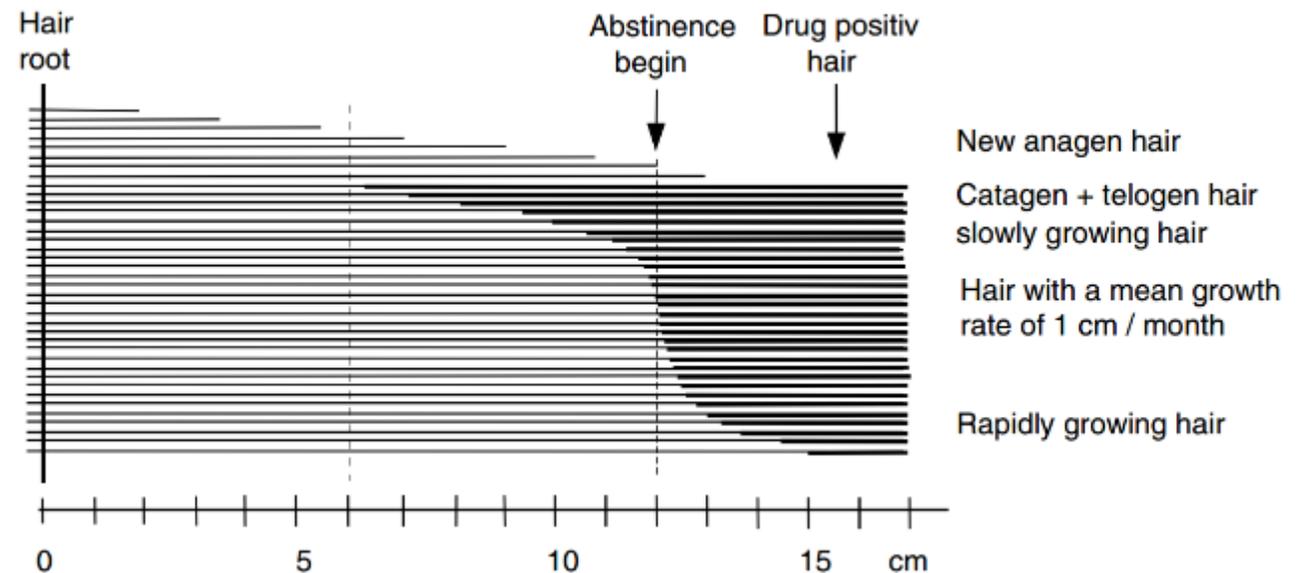
Pourquoi les cheveux ?

- Pas de mécanisme actif d'élimination
- Fenêtre de détection élargie
- Grande stabilité



Réalité

- Interprétation difficile
- Besoin de prélèvements successifs
- Pas de relation dose – réponse linéaire
- ‘Habitudes de consommation’
- Variations interindividuelles
- Facteurs influençant la mesure



Moeller et al. Application of hair in driving-license regranting in
Analytical and practical aspects of drug testing in hair. Edited by P.
Kintz, CRC Press, Taylor & Francis group 2007

Exemple de l'EtG

- Contamination externe ↗
- Décoloration ↘
- Permanente ↘
- Coloration = ou ↘
- Lissage =
- Shampoing =
- Lotion contenant de l'alcool =
- Tonic contenant de l'EtG ↗↗

Analyse des
eaux de lavage

Comment ?

Stratégie de prélèvement

- Prouver l'abstinence sur 3 mois / 6 mois
- Stratégie à évaluer avant le prélèvement !!!
 - Savoir de quelle longueur de cheveux on dispose
 - Sortie du crâne 7 à 10 jours après la consommation
 - Si cheveux rasés, retour à zéro
 - Sinon, 10 à 15% des cheveux ne poussent plus
 - Au-delà de 6 cm, possible porosité
 - Segmentation suivant la situation
 - Conseil: prélèvement tous les 3-4 mois, analyse de segments de 3 cm

Formulaire de prélèvement



FORMULAIRE DE DEMANDE
D'ANALYSE CHEVEUX

DONNEES PATIENT

Nom :

Prénom :

Adresse :

NPA, lieu :

Date de naissance :

Contrôle de la pièce d'identité : oui non

Envoi des résultats à :

COORDONNEES DEMANDEUR

.....

.....

.....

.....

INFORMATIONS PRELEVEMENT

Préleveur(s) :

Lieu, date et heure :

Longueur de la mèche après prélèvement : cm

Nombre de mèches prélevées :

Zone de prélèvement : crâne autre (préciser) :

Problème
esthétique et
humain

Formulaire de prélèvement (suite)

INFORMATIONS PATIENT

Maladie hépatique (si oui, préciser) :

Autres maladies (si oui, préciser) :

Consommation d'alcool durant les 6 derniers mois : oui non ne sait pas

Consommation de stupéfiants durant les 6 derniers mois : oui non ne sait pas

Consommation de médicaments durant le 6 derniers mois : oui non ne sait pas

Si oui, préciser :

Traitement cosmétique (décoloration / coloration, permanente, lotion capillaire, gel, cire, etc.) :

Si oui, préciser :

Détail de la demande (longueur/période à analyser, segmentation, etc.) :

.....

Divers et remarque :

ANALYSE(S) A EFFECTUER

EtG Drogues (stimulants, opiacés/opioïdes, médicaments de substitution)

Benzodiazépines Z-hypnotiques Opiacés/opioïdes

Antidépresseurs/neuroleptiques Autre :

Cannabis (Sur demande spécifique, la Société suisse de Médecine Légale recommande de suivre l'abstinence au cannabis dans l'urine (prélever un échantillon d'urine au besoin))

Signature patient :

- Aides à l'interprétation
- Si abstinence, depuis quand ?
- Médicaments contenant de l'alcool
- Exposition passive

Prélèvement – Matériel

- Ciseaux de coiffeur
- Méthanol
- Elastiques / barrettes
- Feuille de papier d'aluminium
- Formulaire de 'Demande d'analyse cheveux'
- Enveloppe et scellé



Prélèvement

- Sélectionner une mèche de cheveux à l'arrière du crâne (au-dessus de la nuque)
- Fixer la mèche à environ 1 cm du crâne avec un élastique
- Le nombre de cheveux et donc la taille du trou résultant dépendra :
 - De la densité et de l'épaisseur des cheveux
 - De la longueur à analyser (besoin de min. 2 x 20 mg par analyse)
 - Des analytes



Quantité limitée

Prélèvement

- Couper au ras du cuir chevelu
- Ne pas les arracher
- La coupe doit être le plus 'droit' possible
- Privilégier plusieurs petites mèches au lieu d'une grosse



Problème
esthétique



Prélèvement

- Une fois la mèche prélevée, la déposer sur la feuille de papier d'aluminium et **indiquer le côté racine et le côté pointe**. Ne pas les attacher avec un élément adhésif. L'élastique doit suffire à les maintenir



Prélèvement

- Une fois l'orientation identifiée, refermer le papier d'aluminium et presser fermement



- Au minimum un échantillon supplémentaire pour permettre une réanalyse.

Qualité du prélèvement



Préparation d'échantillon

- Lavage → Analyse des eaux de lavage
- Segmentation → Nb de segments
- Homogénéisation → Couper (a), pulvériser (b)
- Pesée (20-25 mg)
- Extraction



Stratégies d'analyse

- Dépistage
 - Immunoessais : cut-off de l'ordre du ng/mg
 - Développement comme pour les autres matrices
LC-UV > GC-MS > LC-MS/MS > LC-HRMS

Les tests de dépistages doivent démontrer une sensibilité suffisante pour détecter les xénobiotiques dans les cheveux

-

Stratégie limitée par la quantité de matériel

Stratégies d'analyse

- Confirmation
 - Chromatographie couplée à la spectrométrie de masse
 - Recherche du composé et de son/ses métabolite(s) si applicable

Les tests de confirmation doivent démontrer une sensibilité et une spécificité suffisante pour les composées d'intérêt dans les cheveux

-

Difficultés pour obtenir des CQI de qualité

Limites de décision (cut-offs) - SoHT 2021

Drug group Analyte	Cut-off pg/mg	Comments
Opiates group		
Morphine, Codeine, Dihydrocodeine	200	Heroin consumption must be differentiated from codeine or morphine use by the presence of 6-acetylmorphine and/or heroin
6-Monoacetylmorphine, Heroin	200	
Cocaine group		
Cocaine	500	The presence of benzoylecgonine, norcocaine , cocaethylene, hydroxyl-cocaines or hydroxy-benzoylecgonine must be considered to confirm use. For crack cocaine use, anhydroecgoninemethylester must be considered
Amphetamine group		
MDMA, MDEA, MDA, methamphetamine, amphetamine	200	

Limites de décision (cut-offs) - SoHT 2021

Canabinoids		
THC	50	Detection of THC-COOH strongly supports THC use/intake (*)
CBD	50	
Opioids group		
Tramadol	200	Confirmation of desmethyltramadol definitively proves the use of tramadol
Oxycodone	100	
Methadone		
Methadone	200	Confirmation of EDDP definitively proves the use of methadone
Buprenorphine		
Buprenorphine	10	Confirmation of norbuprenorphine definitively proves the use of buprenorphine
Ketamine		
Ketamine	200	Confirmation of norketamine definitively proves the use of Ketamine

For metabolites, additional cut-offs can be established according to scientific knowledge

* For the confirmation of THC-COOH the minimum required LOQ is 0.2 µg/mg

Spécificités de la SSML (2020)

- Notion de seuil et de LOD recommandée
- Seuils pour aptitude à la conduite (\neq capacité)
- Si $<$ seuil, 'négatif' ($>$ LOQ) ou 'non-détecté' ($<$ LOD)
- Ne recommande pas l'analyse du cannabis
 - Risque de faux positif (contamination externe) / négatif
 - THC-COOH 0.2 pg/mg
- Consensus concernant les benzodiazépines
 - LOD à 20 pg/mg, sauf lorazépam 10 pg/mg

Cas de l'EtG

Cas de l'EtG – le mieux documenté

- Marqueur direct de la consommation d'alcool
- Permet de différencier les types de consommation chronique / sociale / abstinence



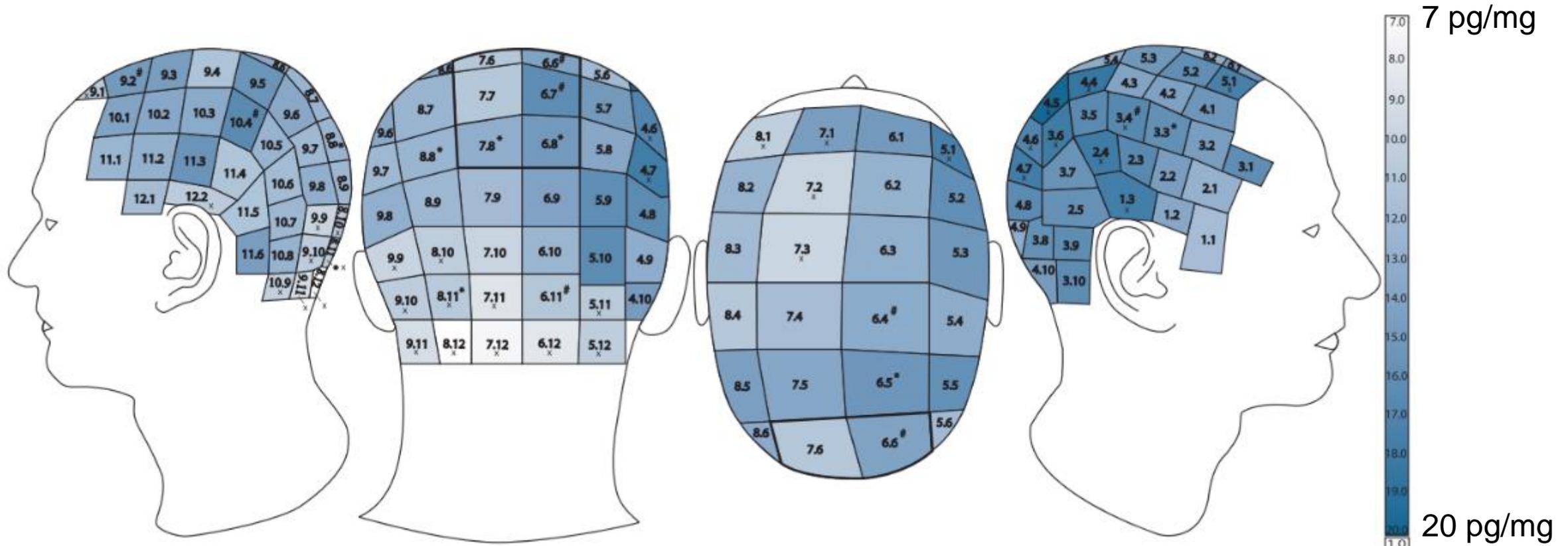
- | | |
|-----------------------|---|
| • EtG < LOD | Ne contredit pas une abstinence |
| • LOD ≤ EtG < 7 pg/mg | Aucune preuve d'une consommation régulière d'alcool |
| • 7 < EtG < 30 pg/mg | En faveur d'une consommation d'alcool modérée |
| • EtG ≥ 30 pg/mg | En faveur d'une consommation d'alcool abusive. |

Cas de l'EtG

- En lien avec l'aptitude à la conduite
- Garde d'enfant

- Influences naturelles sur la concentration dans les cheveux
 - Vitesse de pousse : 0.6 – 3.36 cm/mois (consensus à 1 cm/mois)
 - Localisation sur le crâne

Localisation sur le crâne



Meier et al. Distribution pattern of ethyl glucuronide and caffeine concentrations over the scalp of a single person in a forensic context. *Drug Test. Analysis* 2017, 9, 1594–1603

L'interprétation

- Traces d'EtG chez les abstinents
- Plus le segment est long, plus une consommation est 'diluée'
- Tenir compte d'environ 10 jours pour sortir du crâne

- Difficile de se prononcer après une seule analyse, sauf si négatif
- Suggestion d'effectuer une analyse ultérieure pour voir l'évolution de la consommation

Exemples pratiques

CHEVEUX prélevé(e) le 14.09.21

Analyses	Seuil de décision	Unités	Résultats	Antécédents				
				21.06.21	15.03.21	08.01.21	30.09.20	26.05.20
Dosage de l'éthyl glucuronide (EtG)	7	pg/mg	10.3	<7	<7	ND	37.3	<7
<i>Segment proximal 0-3 cm</i> <i>ND – Ne contredit pas une abstinence de consommation d'éthanol</i> <i>< 7 pg/mg – Ne fournit aucune preuve d'une consommation régulière d'éthanol</i> <i>> 7 pg/mg – Parle en faveur d'une consommation d'éthanol modérée</i> <i>> 30 pg/mg – Parle en faveur d'une consommation d'éthanol abusive</i> <i>Incertitude de mesure ± 30%</i>								

Cas 1

Il est admis que les cheveux poussent d'environ 1 cm/mois. Cette approximation ne tient pas compte des variations inter-individuelles du rythme de pousse des cheveux et la vitesse spécifique à cette personne n'a pas été déterminée. De ce fait, chaque centimètre de cheveux représente l'exposition à une substance sur une période approximative d'un mois.

Compte tenu de l'échantillon à analyser et de la nature de la demande, il est donc possible de se prononcer sur une période de 3 à 4 mois précédant le prélèvement.

Dans le cas présent, la concentration d'EtG mesurée dans le segment proximal de cette personne parle en faveur d'une consommation d'éthanol modérée sur la période susmentionnée. Une analyse ultérieure permettrait de se prononcer sur l'évolution de la consommation de cette personne.

Exemples pratiques

CHEVEUX prélevé(e) le 07.04.21

Analyses	Seuil de décision	Unités	Résultats	Antécédents				
				18.12.20	24.09.20	14.05.20	17.12.19	30.08.19
Dosage de l'éthyl glucuronide (EtG)	7	pg/mg	19.5	12	<7	ND	ND	<7
<i>Segment proximal 0-3 cm</i>								

Cas 2

CHEVEUX prélevé(e) le 01.03.22

Analyses	Seuil de décision	Unités	Résultats	Antécédents				
				11.10.21	10.02.21	14.08.20		
Dosage de l'éthyl glucuronide (EtG)	7	pg/mg	96.9	66.8	132.7	119.8		
<i>Segment proximal 0-5 cm</i>								

Cas 3

Cas du GHB

Soumission chimique – cas du GHB

- Composé endogène aussi appelé ‘drogue du violeur’
- + Plus sociable, moins d’inhibition
 - ++ Somnolence
 - +++ Nausées, vomissements
 - ++++ Sommeil profond, difficultés respiratoires, convulsions, mort
- Poudre incolore ou liquide légèrement salé ou savonneux, pratiquement inodore
- Demi-vie de 20-60 min, élimination complète 4-6 h après ingestion



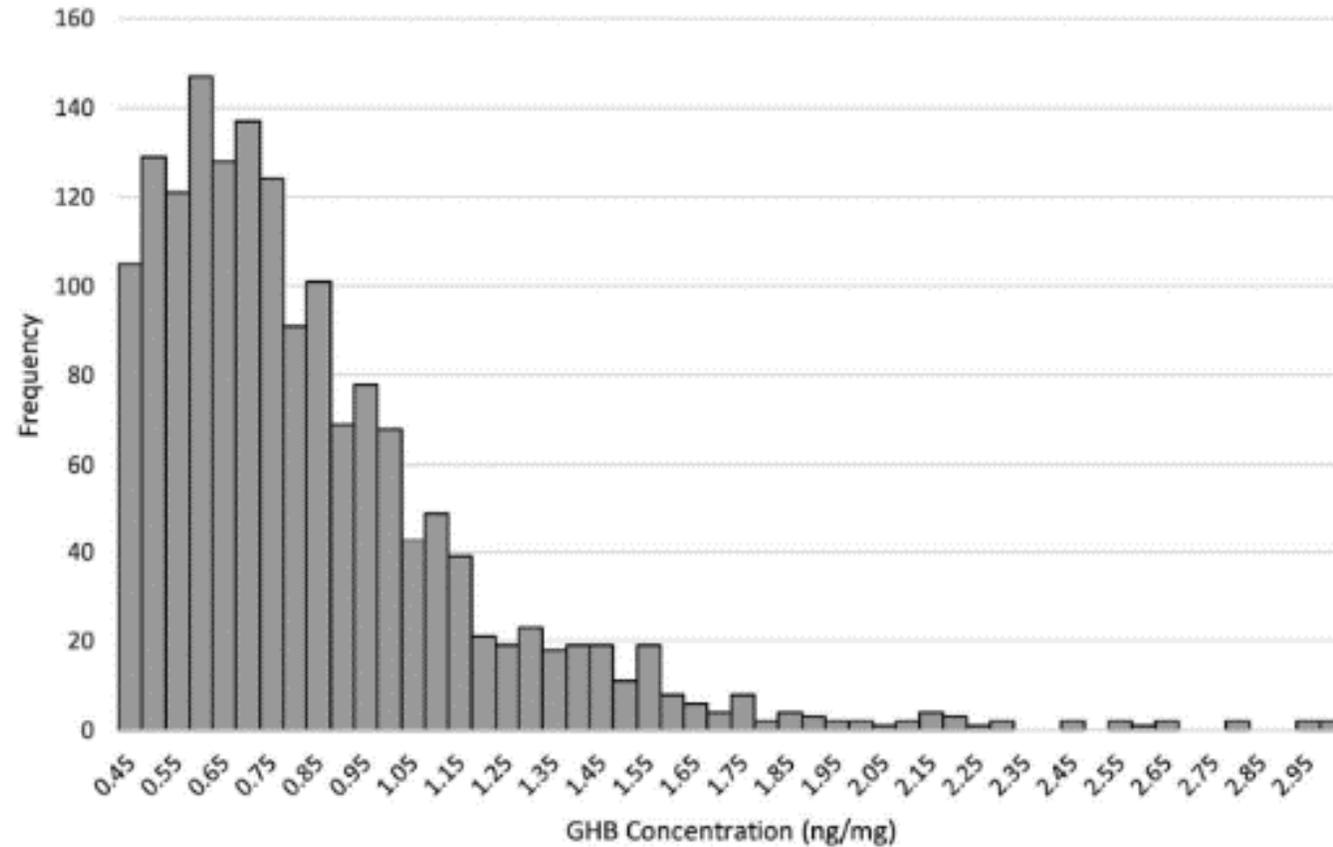
Intérêt de la matrice capillaire

-

Difficulté de la mise en évidence d'un usage unique

GHB endogène

Fréquence de distribution des concentrations endogènes de GHB



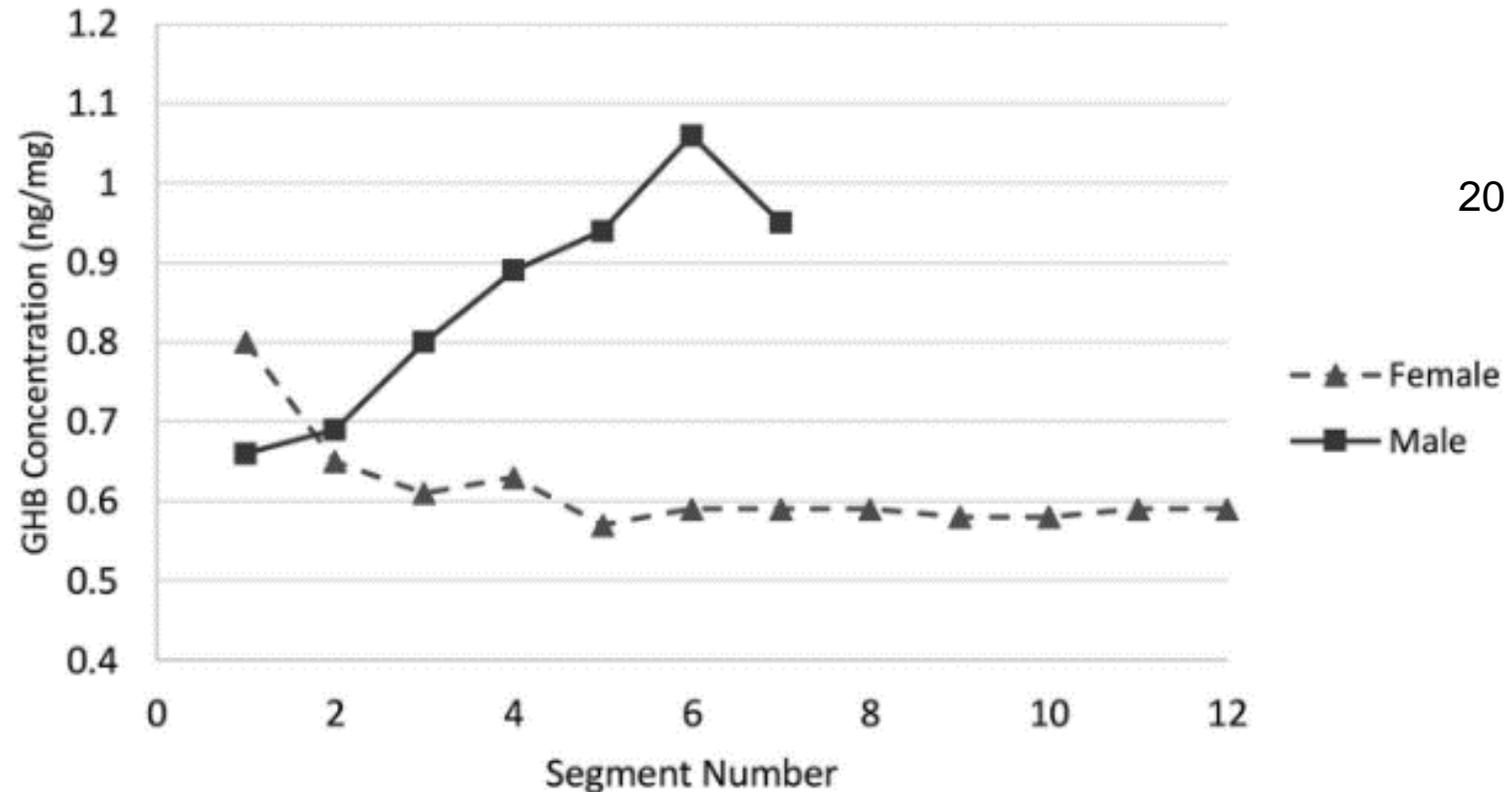
214 personnes
(141♀, 73♂)

GHB dans les cheveux

- Prélèvement au plus vite
 - Sans lavage pour évent. détecter une contamination des cheveux par la sueur
 - Analyse normale pour déterminer les taux endogènes de GHB
- Prélèvement 4 à 6 semaines après la consommation supposée
- Limiter le doute quant à une soumission chimique par d'autres substances (p.ex. benzodiazépines)
- Procéder à une analyse segmentée (p.ex. 0.5 cm)
 - Différencier origine endogène vs exogène
 - Différencier usage unique vs chronique
- Littérature contradictoire
 - Diminution de la concentration de GHB en s'éloignant du crâne
 - Hypothèse de contamination par la transpiration
 - Augmentation de la concentration de GHB en s'éloignant du crâne
 - Hypothèse de migration le long du cheveux à cause de la transpiration

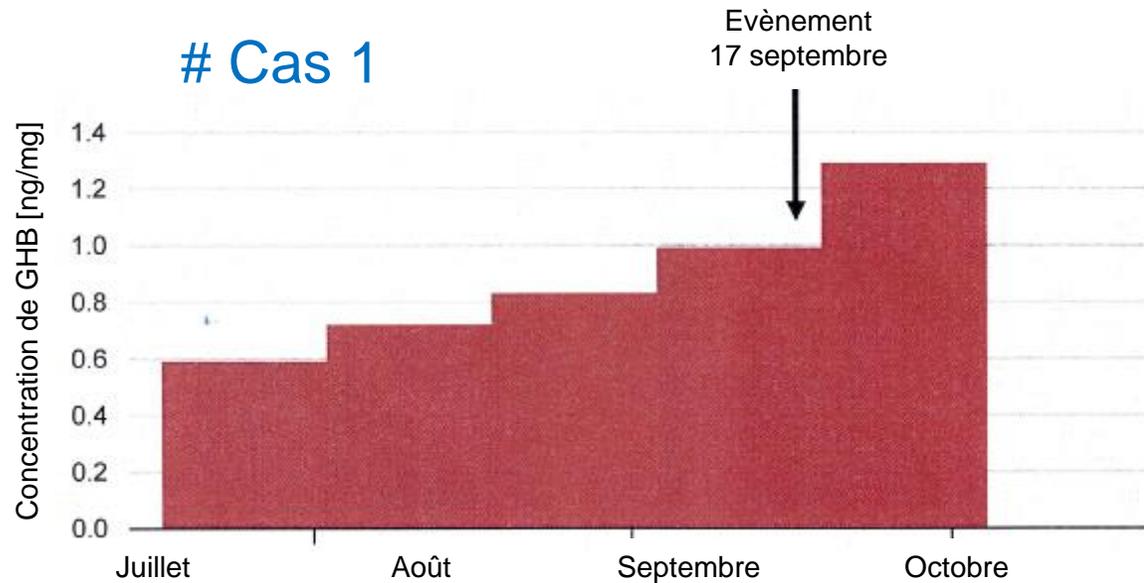
GHB endogène le long des cheveux

Concentration moyenne de GHB en fonction de l'éloignement du crâne

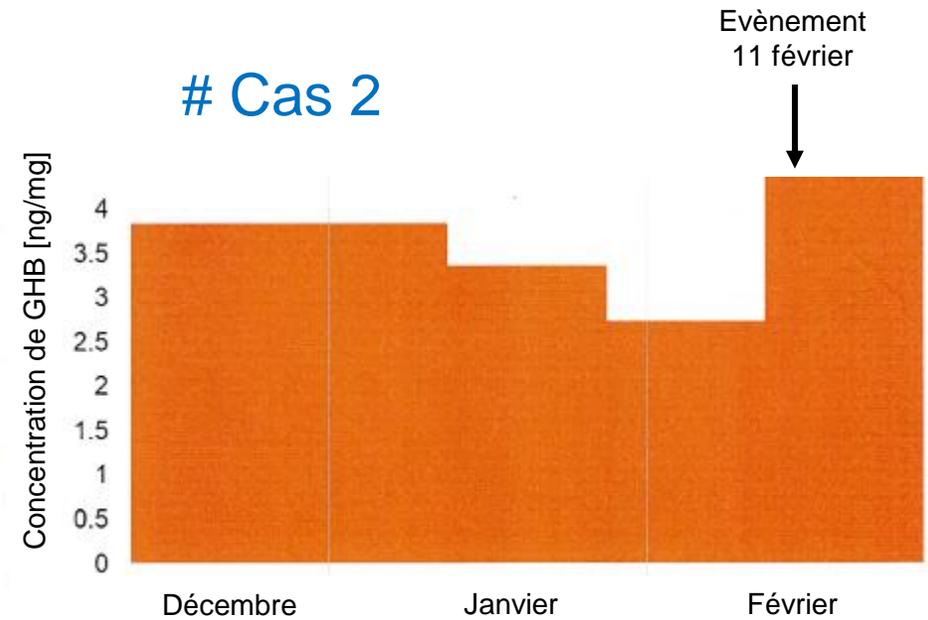


214 personnes
(141♀, 73♂)
2074 segments de 1 cm

GHB – Cas réels



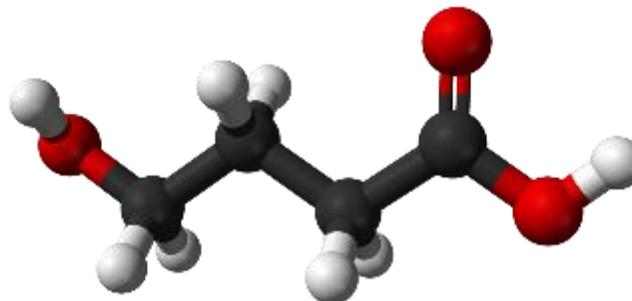
- 5 x 0.5 cm
- Prélèvement le 21 octobre
- Diminution de la concentration en s'éloignant du crâne
- Hypothèse : négatif



- 3 x 0.5 cm et 1 x 1 cm
- Prélèvement le 10 mars
- Augmentation de la concentration en s'éloignant du crâne
- Hypothèse : indication d'un apport supplémentaire de GHB dans la période recouvrant l'évènement

GHB dans les cheveux - conclusion

- Outils très intéressants
- Analyse très délicate (segmentation, sensibilité)
- Interprétation encore plus délicate
- Nécessité d'uniformisation des démarches avant de recommander cette analyse dans un cadre légal.



Conclusion

- Les cheveux sont une matrice particulière permettant de retracer des habitudes de consommation d'une personne dans le passé
- Les résultats, quels qu'ils soient, doivent être interprétés avec précautions en tenant compte du contexte clinique



