



Pascal KINTZ, Marion VILLAIN, Vincent CIRIMELE *

Dépistage des conduites addictives. Intérêt de l'analyse des cheveux

RÉSUMÉ

Il est admis par la communauté scientifique que l'analyse urinaire ne reflète qu'une exposition récente, contemporaine de 2 à 4 jours. Au contraire, l'analyse à partir d'une mèche de cheveux permet de mettre en évidence les expositions chroniques ou répétées, en augmentant donc de façon majeure la fenêtre de détection des xénobiotiques. Les résultats donnent des renseignements sur le profil de consommation pendant plusieurs mois, voire des années (en fonction de la longueur des cheveux), en particulier sur sa sévérité et son évolution.

MOTS-CLÉS

Conduite addictive, cheveux, stupéfiants

Place of hair to document addiction

SUMMARY

It is generally accepted that chemical testing of biological fluids is the most objective means of diagnosis of drug use. The presence of a drug analyte in a biological specimen can be used as evidence of recent exposure. The standard in drug testing is the immunoassay screening, followed by the gas chromatographic- mass spectrometric (GC/MS) confirmation conducted on a urine sample.

Since 1979, hair has been used to document chronic drug exposure. To date, more than 500 articles concerning hair analysis have been published reporting applications in forensic toxicology, clinical toxicology, occupational medicine and doping control. The major practical advantage of hair testing compared with urine and blood testing for drugs is its larger detection window, which is weeks to months, depending on the length of hair shaft analyzed, against few days for urine, long term histories are accessible through hair analysis. There is a reasonable agreement that the qualitative results from hair analysis are valid. This is the reason why hair can be used to discriminate abusers from other individuals.

KEYWORDS

Addiction, hair, drugs of abuse

I - Introduction

Depuis 1986 et l'Executive Order du Président américain Reagan, la lutte contre la toxicomanie s'est intensifiée, tant dans le monde du travail que sur la route. En France, malheureusement, la prise de conscience collective des ravages du cannabis et des autres stupéfiants n'est que récente.

Dès le début des contrôles, l'urine a été choisie comme milieu de dépistage, le sang étant réservé aux confirmations et donc aux expertises judiciaires. En effet, seule la détermination dans le sang peut démontrer une altération de la vigilance au

moment du prélèvement. L'approche urinaire permet d'obtenir des informations sur 48 ou 72 heures, parfois plus, comme pour le cannabis (1).

Cette fenêtre de détection a pu être complètement modifiée par l'introduction du cheveu dans l'arsenal analytique. Ce tissu possède la propriété unique d'être le marqueur des expositions répétées ou chroniques, permettant en outre d'établir le profil de consommation à long terme et son évolution. Dans la pratique, l'analyse urinaire et l'analyse des cheveux s'avèrent plutôt complémentaires, les urines permettant de caractériser un usage ponctuel et les cheveux une exposition cumulée (2, 3).

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



Le tableau I reprend les caractéristiques propres à chaque milieu dans le cadre du contrôle d'une conduite addictive.

La décennie écoulée a confirmé l'intérêt majeur des cheveux comme marqueurs d'exposition chronique aux xénobiotiques. A présent, les applications de ces investigations débordent du champ purement judiciaire (4-7) dans lequel elles avaient jusqu'alors été confinées, et s'imposent dans un nombre croissant de situations, comme le dopage (8), la restitution du permis de conduire (9), la soumission chimique (10, 11), l'histoire (12) ou encore le diagnostic anténatal (13).

Dans le cadre des conduites addictives, les travaux publiés montrent tous que les analyses de cheveux identifient mieux que les analyses urinaires les consommateurs récidivistes (effet discriminant) et que le nombre de positifs diminue chaque année (effet éducatif).

Ainsi, cette revue se propose de résumer les connaissances de l'analyse toxicologique à partir des cheveux et d'évaluer ses applications potentielles dans la lutte contre l'usage des stupéfiants.

II - Incorporation des xénobiotiques dans les cheveux

Les poils sont des structures kératinisées propres aux mammifères, produites au niveau d'une invagination de l'épithélium épidermique, le follicule pilo-sébacé. Chacun de ces follicules représente une unité anatomique, constituée du poil proprement dit avec son bulbe pileux, sa racine et sa tige, du follicule, d'une glande sébacée et d'un muscle horripilateur. L'homme adulte possède environ 5 millions de follicules pileux, dont un million, au niveau du scalp donnent naissance aux cheveux. Une première poussée de poils a lieu vers le 5-6^{ème} mois de la vie fœtale : c'est le lanugo. La composition des poils est relativement variable : eau (4-13 %), protéines (85-93 %), lipides (1-3 %) et minéraux (0,2-0,8 %).

Les poils se développent puis chutent de façon individuelle et cyclique, selon 3 phases : phase de croissance ou anagène (4 à 8 ans), phase de transition ou catagène (2 semaines) et phase de repos ou télogène (3 mois). A un instant donné, environ 85 % des cheveux sont en phase anagène. On considère généralement que les cheveux au niveau du vertex poussent de 0,44 mm/j, soit environ 1 cm/mois, avec des variations allant de 0,7 à 1,5 cm/mois (14).

Le mécanisme généralement proposé pour l'incorporation des xénobiotiques dans les cheveux consiste en une diffusion interne des substances du sang vers les cellules en croissance des bulbes pileux et une diffusion externe à partir des sécrétions sudorales ou sébacées (15, 16).

En fusionnant pour former le cheveu, les cellules en croissance piègeraient les substances dans la structure kératinisée. Les cinétiques d'incor-

Paramètres	Urines	Cheveux
Reconnu par la justice	oui	oui
Dépistage complet	oui	oui
Techniques analytiques	Immuno-chimie, GLC/MS	GLC/MS ou MS/MS
Fenêtre de détection	2-5 jours	plusieurs mois
Adultération	possible	très difficile
Recueil	invasif	non-invasif
Conservation	+ 4 °C ou - 20 °C	temp. ambiante
Analyte majeur	métabolites	substance mère
Recueil à distance d'un 2 ^e échantillon identique	non	oui
Type de mesure	incrémentale	cumulative
Risque de faux négatifs	élevé	faible
Risque de faux positifs	théoriquement nul	théoriquement nul

Tableau I
Comparaison des urines et des cheveux

poration sont dépendantes des liaisons du xénobiotique incorporé à la mélanine, un pigment des cheveux. Il semble qu'il existe une différence quantitative d'incorporation suivant la couleur des cheveux, c'est à dire en fonction du degré d'oxydation de la mélanine. Les cheveux foncés, présentant un degré d'oxydation plus important de la mélanine, concentrent ou retiennent plus fortement les drogues que les cheveux clairs, à doses ingérées équivalentes. Cette observation n'est pas sans poser des problèmes d'équité, puisqu'il est admis par la communauté scientifique qu'à dose équivalente, les concentrations mesurées dans les cheveux noirs sont plus importantes que dans les cheveux blonds (16).

Les traitements cosmétiques peuvent affecter les analyses. Il a été observé une nette diminution du contenu en xénobiotiques dans les mèches de cheveux décolorés par rapport aux cheveux de couleur naturelle de la même personne. Cette diminution est de l'ordre de 60 à 70 % pour la cocaïne et ses métabolites et de 70 à 90 % pour les opiacés (17).

Les substances mères sont présentes dans les cheveux ou poils à des concentrations plus élevées que celles de leurs métabolites, alors que dans les urines les rapports sont généralement inversés.

La fixation des xénobiotiques dans les cheveux pourrait également s'effectuer par le biais de l'environnement atmosphérique et concerne plus particulièrement les substances à l'état de particules en suspension. Ainsi, les substances fumées, comme le cannabis, le crack, ou même l'héroïne peuvent se déposer sur toute la longueur du cheveu. Les substances déposées sur les cheveux par voie passive seraient moins bien liées à la matrice, ce qui a conduit les toxicologues à développer des méthodes de décontamination des échantillons. Elles consistent en des lavages, soit par une solution aqueuse, soit par un solvant organique, soit par les deux successivement, pendant différents temps d'incubation et

Dépistage des conduites addictives. Intérêt de l'analyse des cheveux

à différentes températures. Des cinétiques de lavage et l'analyse des solutions de décontamination ont révélé que les contaminants étaient très vite éliminés (après deux lavages) et qu'ensuite, d'autres lavages n'avaient plus aucun effet.

L'incorporation se faisant dans tous les poils, si les cheveux ne peuvent être prélevés ou sont manquants, d'autres poils conviennent également comme les poils pubiens ou axillaires. Ces poils sont particulièrement recommandés lorsque les cheveux sont teints ou décolorés.

La stabilité des xénobiotiques une fois incorporés dans les cheveux semble tout à fait exceptionnelle. Il a ainsi été possible d'identifier de la cocaïne dans les cheveux de momies péruviennes, vieilles de plusieurs centaines d'années, prouvant à nouveau l'utilisation de cet alcaloïde par les habitants des Andes.

III - Prélèvement et analyse

Les cheveux sont généralement prélevés en vertex postérieur (*figure 1*). Une mèche de 80 cheveux (diamètre d'un crayon à papier) est suffisante. Dans le cadre des expertises judiciaires, il convient de réaliser le prélèvement en double. Les mèches doivent être prélevées le plus près de la peau, coupée au ciseau (ne pas arracher) et orientée racine-extrémité au moyen d'une cordelette, fixée 1 cm au dessus du niveau de la racine. La conservation est aisée; elle s'effectue en tube sec ou dans une enveloppe, à température ambiante. Ce procédé de stockage est nettement plus favorable par rapport à celui des urines, qui nécessite le froid.

Le recueil d'un 2^{ème} échantillon identique est toujours possible pour les cheveux alors que cela s'avère irréalisable avec les urines.

L'analyse se fait par chromatographie en phase gazeuse ou liquide couplée à la spectrométrie de masse. Les limites de détection sont de l'ordre de 1

pg/mg (LC-MS/MS) à 20 pg/mg (GC/MS).

L'acceptation scientifique de l'analyse toxicologique à partir d'échantillons de cheveux est corrélée à la performance des laboratoires pratiquants de telles investigations. Les laboratoires doivent être capables d'identifier les xénobiotiques présents dans les cheveux et d'en mesurer précisément les concentrations. Développés à partir de 1992 par le National Institute of Standards and Technologies (USA), les contrôles récents ont été essentiellement proposés par la Society of Hair Testing (18) ou par la SFTA (19). Ces contrôles sont répétés plusieurs fois par an et permettent toujours d'améliorer les procédures analytiques.

IV - Applications

Que ce soit aux Etats Unis, en Allemagne ou en France, l'expertise toxicologique à partir des cheveux est désormais reconnue par les Tribunaux.

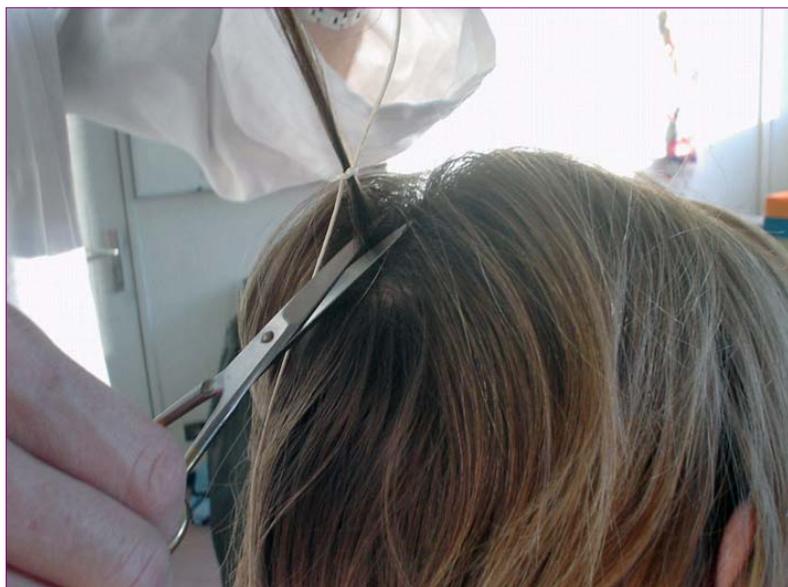
Les cheveux en croissance (environ 85 % de la quantité totale) incorporent les substances présentes dans le sang et la sueur et peuvent ainsi représenter le calendrier rétrospectif de la consommation chronique d'un xénobiotique. En effet, les cheveux poussent d'environ 1 cm par mois et leur analyse cm par cm, de la racine (exposition la plus récente) vers la pointe des cheveux (exposition la plus ancienne dans le temps) permet de suivre l'évolution (diminution, augmentation, pas de variation) de la consommation mois après mois.

Aujourd'hui, l'analyse segmentaire est un outil indispensable pour la justice et le corps médical afin de suivre l'évolution d'une toxicomanie ou la substitution par d'autres produits. Néanmoins, les résultats quantitatifs, quels qu'ils soient, doivent être interprétés avec beaucoup de rigueur et de précautions, car si l'analyse segmentaire présente des avantages par rapport aux analyses traditionnelles dans le sang ou les urines (calendrier rétrospectif, fenêtre de détection, évolution de la consommation ...), il faut garder en mémoire que la croissance des cheveux n'est pas continue et que des phénomènes de migration à l'intérieur du cheveu peuvent affecter les concentrations.

Un contrôle urinaire ne peut pas trouver sa place dans le cadre d'un dépistage programmé. En effet, l'interprétation d'un résultat négatif peut être très différente : soit l'individu ne consomme plus de produit stupéfiant, soit il s'est abstenu d'en consommer 3 ou 4 jours avant l'analyse, les fenêtres de détection urinaires de stupéfiants étant connues de tous via Internet. Seule une analyse de cheveux, milieu cumulatif, et qui permet de mettre en évidence une exposition unique à 35 mg de cocaïne ou 60 mg de codeïne sur 3 ou 6 mois peut documenter de façon fiable les conduites addictives.

La propriété de calendrier historique des cheveux est particulièrement utile dans des situations où l'interrogatoire s'avère difficile, voir impossible (sujets peu coopérants ou en service psychiatrique). L'introduction récente en France des programmes

Figure 1
Prélèvement
de cheveux





buprénorphine a naturellement conduit à la mise en place de suivis analytiques des toxicomanes. Idéalement, la prise en charge des toxicomanes est conditionnée par l'absence de consommation concomitante de stupéfiants. Cette surveillance devrait se faire par analyses urinaires, comme pour la méthadone, deux fois par semaine (tout au moins pendant les 3 premiers mois). Ce suivi coûte cher et s'avère dans la pratique peu efficace, car il se limite au simple résultat de «présence ou absence» de famille de stupéfiants, sans identification ni quantification du produit. Réalisée une fois tous les 3 mois, l'analyse des cheveux présente de nombreux avantages financiers et pratiques (prélèvement facile à contrôler, à conserver) par rapport à l'analyse urinaire. L'analyse segmentaire des cheveux permet également d'établir le profil de la toxicomanie d'un individu, ainsi que d'éventuelles modifications de sa consommation (augmentation, diminution, pas de changement), ainsi que des substances co-ingérées. En outre, l'analyse de cheveux permet d'établir le niveau de consommation des différents produits (faible, moyen ou important) par rapport à des centaines de cas semblables, ce qui est très utile pour ajuster les posologies de buprénorphine. Le médecin aura alors une mesure biologique du niveau de l'intoxication et donc de la dépendance à l'héroïne et pourra ainsi prescrire le traitement de substitution sur une base scientifique, complémentaire de l'examen clinique.

L'utilisation sans cesse croissante de stupéfiants et de médicaments par la population normale a tout naturellement conduit à une augmentation du nombre de femmes enceintes consommant des produits toxiques. En France, les femmes sont surtout exposées à la nicotine du tabac, aux benzodiazépines et à certains stupéfiants comme le cannabis ou les opiacés. Les effets de ces toxiques pendant la grossesse sont bien documentés ; ils peuvent induire un décollement du placenta, des malformations, un retard de croissance intra-utérin ou une naissance avant terme. Après la naissance, retard de croissance, tremblements, syndrome de sevrage, absence d'appétit, augmentation du nombre de morts subites, pathologies respiratoires (toux, asthmes, ...) sont des observations quasi générales pour les nourrissons nés de mères sous la dépendance de toxiques. Pour toutes ces raisons, il est important, dès la naissance, de pouvoir évaluer l'éventuelle imprégnation toxique d'un enfant lorsque le contexte maternel semble évocateur. Les toxiques utilisés par la mère en période de grossesse sont transférés au fœtus et fixés dans ses cheveux à partir du 3^{ème} trimestre. Il est possible, dès le premier jour après la naissance, d'évaluer qualitativement cette imprégnation et même de quantifier le degré d'exposition, pour apporter à l'enfant tous les soins nécessaires.

V - Conclusion

Au total, la demande sans cesse croissante des magistrats d'expertises judiciaires à partir d'échantillons de cheveux a naturellement conduit à standardiser de façon très rigoureuse l'ensemble de la procédure, du prélèvement et de sa conservation à l'interprétation des résultats. Cela implique une chaîne de qualité identique à celle mise en place pour les urines. Chaque laboratoire pratiquant des analyses à partir d'échantillons de cheveux doit avoir une méthodologie complètement validée, incluant précision, justesse, sensibilité et spécificité. L'analyse des xénobiotiques dans les cheveux semble promise à un bel avenir. A partir d'une standardisation rigoureuse de

la méthode de prélèvement et de la technique d'analyse, l'application des cheveux dans la lutte contre la criminalité routière en matière de stupéfiants devrait être reconnue.

Par exemple, la restitution du permis de conduire à un sujet reconnu comme ayant conduit sous l'influence d'un stupéfiant devrait obligatoirement s'accompagner d'une analyse de cheveux afin de vérifier son abstinence. Seule cette approche permet de démontrer un sevrage au long cours.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) VERSTRAETE A. Fenêtres de détection des xénobiotiques dans le sang, les urines, la salive et les cheveux. *Ann. Toxicol. Anal.*, 2002, 14, 390-394.
- (2) DU PONT RL, BAUMGARTNER WA. Drug testing by urine and hair analysis : complementary features and scientific issues. *Forensic Sci. Int.*, 1995, 70, 63-76.
- (3) KINTZ P. Drug testing in addicts : a comparison between urine, sweat and hair. *Ther. Drug Monit.*, 1996, 18, 450-455.
- (4) KINTZ P, MANGIN P. Expertises judiciaires à partir d'échantillons de cheveux. *J. Med. Leg. Droit Med.*, 1995, 38, 241-244.
- (5) MOELLER MR, FEY P, SACHS H. Hair analysis as an evidence in forensic cases. *Forensic Sci. Int.*, 1993, 63, 43-53.
- (6) PEPIN G, GAILLARD Y. Applications médico-légales du dépistage dans les cheveux des conduites toxicophiles par chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse. *Rev. Fr. Lab.*, 1996, 282, 65-68.
- (7) SACHS H. Forensic applications of hair analysis, in Kintz P., ed. *Drug Testing in Hair*, CRC Press, Boca Raton, 1996, 211-222.
- (8) VILLAIN M, CIRIMELE V, KINTZ P. - Substance abuse in sports : detection of doping agents in hair by mass spectrometry, in Yinon J., ed. *Advances in Forensic Applications of Mass spectrometry*, CRC Press, Boca Raton, 2004, 129-148.
- (9) KINTZ P, VILLAIN M, CIRIMELE V, LUDES B. Décret n° 2003-293 du 31 mars 2003. Restitution du permis de conduire à partir d'analyses de cheveux. *Ann. Toxicol. Anal.*, 2003, 15, 117-122.
- (10) KINTZ P, VILLAIN M, DUMESTRE-TOULET V, LUDES B. Drug-facilitated sexual assault and analytical toxicology : The unique place of LC-MS/MS. About a case involving zolpidem. *J. Clin. Forensic Med.*, 2005, 12, 36-41.
- (11) VILLAIN M, CHEZE M, DUMESTRE-TOULET V, KINTZ P. Hair to document drug-facilitated crimes. About 4 cases involving bromazepam. *J. Anal. Toxicol.*, 2004, 28, 516-519.
- (12) KINTZ P, GOULLE JP, FORNES P, LUDES B. A new series of hair analysis from Napoleon confirms chronic exposure to arsenic. *J. Anal. Toxicol.*, 2002, 26, 584-585.
- (13) VINNER E, VIGNAU J, THIBAUT D, CODACCIONI X, BRASSART C, HUMBERT L, LHERMITTE M. Neonatal hair analysis contribution to establish a gestational drug exposure profile and predicting a withdrawal syndrome. *Ther. Drug Monit.*, 2003, 25, 421-432.
- (14) TRACQUI A. Le poil : structure et physiologie. *Rev. Fr. Lab.*, 1996, 282, 19-23.
- (15) CIRIMELE V. Incorporation des xénobiotiques dans les cheveux. *Rev. Fr. Lab.*, 1996, 282, 31-35.
- (16) HENDERSON GL, HARKEY MR, ZHOU C, JONES RT, JACOB P. Incorporation of isotopically labeled cocaine and metabolites into human hair : 1. Dose-response relationships. *J. Anal. Toxicol.*, 1996, 20, 1-12.
- (17) CIRIMELE V, KINTZ P, MANGIN P. Drug concentrations in human hair after bleaching. *J. Anal. Toxicol.*, 1995, 19, 331-332.
- (18) SACHS H. Quality control by the society of hair testing. *Forensic Sci. Int.*, 1997, 84, 145-150.
- (19) DEVEAUX M, KINTZ P, GOULLE JP, BESSARD J, PEPIN G, GOSSET D. The hair analysis proficiency testing program of the French Society of Analytical Toxicology. *Forensic Sci. Int.*, 2000, 107, 389-394.