



Disponible en ligne sur

ASJP
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/436>



ARTICLE ORIGINAL

Optimisation d'une méthode GC-MS pour le dosage capillaire du tétrahydrocannabinol (THC) : application clinique chez des sujets consommateurs de cannabis

Optimization of a GC-MS method for capillary determination of tetrahydrocannabinol (THC) : clinical application in Cannabis users

Ahlem Lilia IKHENZAENE^{a*}, Nardjess LAOUFI^a, Redha DIFALLAH^a, Mohammed El-hadi FASLA^a, Ferial HADJI^b, Lokmane DALI BRAHAM^b, Salma KADDOUR^c, Khaled SOBHI^a,

^a Service de Toxicologie, Hôpital Central de l'Armée, Alger

^b Service de Médecine Légale, CHU Mustapha, Alger

^c Service de Toxicologie, CHU Bab El-Oued, Alger

MOTS CLÉS

Analyse capillaire;
THC;
GC-MS;
Analyse segmentaire

Résumé

Introduction : La détermination du tétrahydrocannabinol (THC) dans les cheveux constitue un indicateur fiable de la consommation chronique de cannabis. En raison de la longue fenêtre de détection qu'elle offre, l'analyse capillaire représente un outil complémentaire précieux aux matrices biologiques conventionnelles telles que l'urine ou le sang.

Méthodes : Cette étude décrit l'optimisation d'une méthode par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) pour la quantification du THC dans les cheveux humains. L'extraction a été réalisée par une procédure liquide-liquide suivie d'une étape de dérivation. L'application clinique de la méthode a concerné vingt-sept sujets comprenant des consommateurs et des non-consommateurs de cannabis.

Résultats : La méthode optimisée a présenté une linéarité satisfaisante sur la plage analytique étudiée, avec une limite de détection de 0,004 ng/mg et une limite de quantification de 0,01 ng/mg. Le rendement d'extraction moyen dépassait 89 %. L'analyse des échantillons capillaires a permis de détecter des concentrations de THC comprises entre 0,11 et 2,94 ng/mg chez 51,9 % des participants. Une analyse segmentaire a par ailleurs, permis de documenter la dynamique de consommation au cours du temps.

Conclusion : L'analyse capillaire est un outil efficace pour l'évaluation rétrospective de l'usage du cannabis. La méthode développée, simple, sensible et robuste, ouvre des perspectives pour le développement de protocoles multi-analytes visant la détection simultanée d'autres substances psychoactives dans les cheveux.

KEYWORDS

Hair analysis;
THC;
GC-MS;
Segmental hair analysis

Abstract

Introduction : The determination of tetrahydrocannabinol (THC) in hair provides a reliable marker of chronic cannabis use. Owing to its extended detection window, hair analysis serves as a valuable complementary approach to conventional biological matrices such as urine or blood.

Methods : This study reports the optimization of a gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) method for the quantification of THC in human hair. The analytical procedure involved a simple liquid-liquid extraction followed by a derivatization step. The clinical application was carried out on twenty-seven subjects including both cannabis users and non-users.

Results : The optimized method exhibited satisfactory linearity across the studied range, with a limit of detection of 0.004 ng/mg and a limit of quantification of 0.01 ng/mg. The mean extraction yield exceeded 89%. THC concentrations ranging from 0.11 to 2.94 ng/mg were detected in 51.9% of the subjects. Segmental hair analysis further enabled assessment of temporal variations in cannabis intake.

Conclusion : Hair analysis is an effective tool for retrospective assessment of cannabis use. The method developed, which is simple, sensitive, and robust, opens up prospects for the development of multi-analyte protocols aimed at the simultaneous detection of other psychoactive substances in hair.

© 2026 Algerian Journal of Pharmacy. All rights reserved.

* Auteur correspondant : Ahlem Lilia IKHENZAENE
Adresse e-mail : ahlem.ik.lilia@gmail.com (A.L. Ikhenazene)

I. Introduction :

Le cannabis est la drogue illicite la plus consommée dans le monde [1]. Son principal composé psychoactif est le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). L'analyse des cannabinoïdes dans les cheveux est une méthode largement utilisée en toxicologie, car elle permet de retracer des consommations répétées ou chroniques sur de longues périodes, contrairement au sang ou à l'urine qui n'offrent qu'une fenêtre de détection courte [2]. L'analyse capillaire offre ainsi une rétrospective beaucoup plus longue allant de plusieurs mois à plusieurs années selon la longueur du cheveu [3,4].

Cette technique offre plusieurs avantages : prélèvement simple et non invasif, difficulté de falsification, conservation aisée des échantillons et possibilité d'évaluer l'historique de consommation sur plusieurs mois. Elle est utilisée en toxicologie clinique, en médecine légale, dans le dépistage antidopage, les enquêtes judiciaires, la protection de l'enfance et le suivi de l'abstinence [5,6].

Elle est également employée dans divers domaines : dépistage antidopage, enquêtes criminelles (vérification des antécédents de consommation ou identification des agressions sexuelles facilitées par les drogues), procédures de garde d'enfants,

surveillance de l'abstinence chez les personnes en liberté conditionnelle ou en traitement de la toxicomanie, et dépistage en milieu professionnel [7].

Les substances s'incorporent aux cheveux principalement par le sang lors de la croissance du cheveu [8], mais aussi par la sueur, le sébum ou l'environnement, ce qui nécessite des procédures de décontamination [9]. L'évaluation de la consommation repose surtout sur le dosage du THC et de son métabolite THC-COOH, ce dernier étant essentiel pour distinguer une consommation active d'une exposition passive, bien qu'il soit difficile à détecter en raison de sa faible incorporation capillaire [10].

Ce travail vise à perfectionner une méthode rapide et précise de chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS) utilisant l'ionisation électronique (EI) pour l'analyse et la quantification du THC dans des échantillons de cheveux provenant de consommateurs et de non-consommateurs. Cela est réalisé grâce à une procédure d'extraction liquide-liquide en une seule étape, suivie d'une méthode de dérivation standard.

II. Matériel

II.1 Réactifs

Échantillons biologiques

Des cheveux humains exempts de toute substance ont été prélevés chez un volontaire sain non exposé aux drogues, afin de servir de matrice vierge pour le développement des solutions d'étalonnage spécifiques à la matrice du THC, ainsi que pour la conduite de diverses optimisations. L'étude a porté sur 27 échantillons capillaires, provenant de sujets consommateurs ou non de cannabis. Les échantillons ont été collectés auprès du service de toxicologie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Bab El Oued, de l'unité de toxicologie du service de médecine légale du (CHU) Mustapha-Pacha, ainsi que chez des volontaires externes consommateurs de cannabis. La collecte des échantillons a eu lieu entre septembre 2024 et avril 2025. chaque échantillon, pesant au moins 50 mg, a été prélevé aussi près que possible du cuir chevelu, au niveau du vertex postérieur (zone présentant le moins de variations) [8]. Des informations telles que l'âge, la couleur, les traitements spécifiques des cheveux, la consommation de drogues, la durée de cette consommation, les traitements médicaux, ainsi que les résultats des tests urinaires ont été enregistrés. Les échantillons ont été conservés dans des enveloppes à température ambiante, en conditions sèches.

Réactifs et standards

Les solvants et réactifs utilisés comprenaient l'éthanol, le dichlorométhane (99,8 %), l'acétate d'éthyle (99,9 %), l'acide chlorhydrique (35 %), la pyridine et l'hydroxyde de sodium (PANREAC®), ainsi que le n-hexane (Cheminova®). Le N,O-bis(triméthylsilyl)trifluoroacétamide (BSTFA) a été fourni par SUPELCO®. L'étalon de THC (5 mg/mL dans l'éthanol) provenait de LIPOMED® et a été utilisé pour la préparation des solutions stock et des solutions de travail.

II.2 Equipements

Chromatographe en phase gazeuse couplé à un spectromètre de masse (CG-SM)

Le chromatographe en phase gazeuse de marque SHIMADZU® NEXIS GC-2030, couplé à un spectromètre de masse quadripolaire, SHIMADZU® NEXIS GCMS-QP2030 NX, a été utilisé. Équipé d'une colonne RESTEK® RXI-5SIL

MS (30 m × 0,25 mm × 0,25 µm), les données ont été traitées à l'aide du logiciel GC-MS REAL TIME ANALYSIS®.

III. Méthodes

III.1 Préparation des solutions stocks et solutions de travail

Des solutions étalons de Δ9-THC à différentes concentrations (100, 50, 10 et 5 µg/mL) ont été préparées par dilution dans l'éthanol. Des solutions d'étalons internes, ont également été préparées. Toutes ces solutions ont été conservées à -40°C jusqu'à leur utilisation.

III.2 Optimisation

Choix de l'étalon interne

Un mélange de substances médicamenteuses (20 µg/mL) a été testé afin de sélectionner l'étalon interne offrant la meilleure résolution chromatographique et la réponse la plus stable. Les composés évalués comprenaient la sertraline, l'amlodipine, l'olanzapine, la théophylline, la buprénorphine, la méphédrone et l'atropine.

Dérivatisation

Le THC a été dérivatisé par silylation. Faute de BSTFA-TMCS, l'optimisation a été réalisée avec le BSTFA en ajustant composition, volume, température et durée, en utilisant la pyridine comme catalyseur et l'acétate d'éthyle (EA) comme solubilisant pour améliorer le rendement [11,12]. Les différents essais de composition sont présentés dans le tableau 1, l'influence de la température et du temps de dérivatisation est résumée dans le tableau 2.

Tableau 1 : essais de dérivatisation

Essais	BSTFA	EA	Pyridine
1	100ul	/	/
2	50ul	/	/
3	50ul	20ul	/
4	70ul	30ul	/
5	50ul	/	20ul
6	70ul	/	30ul
7	80ul	/	20ul

Tableau 2 : température et durée de dérivation

Essais	Température	Durée
1	70 °C	20 min
2	70°C	30 min
3	80°C	20 min
4	80°C	30 min

Conditions chromatographiques

L'optimisation chromatographique a porté sur le gradient de température du four et le mode d'acquisition, tandis que les autres conditions ont été maintenues : injection splitless à 250 °C, hélium à 1 mL/min, source à 200 °C, ionisation par impact électronique (-70 eV) et volume injecté de 2 µL. Les essais ont été réalisés en modes SCAN et SIM avec une solution de THC à 10 µg/mL.

- Programme four

Les programmes thermiques du four de GC-MS ont été appliqués selon trois profils distincts, chacun comprenant des étapes successives de rampe et de maintien.

- Programme 1

Température initiale à 165 °C (maintien : 0,5 min), suivie d'une rampe à 15 °C/min jusqu'à 250 °C (maintien : 0 min), puis rampe finale à 25 °C/min jusqu'à 300 °C (maintien : 3,8 min).

- Programme 2

Température initiale 150 °C (maintien : 1 min), suivie d'une rampe à 45 °C/min jusqu'à 300 °C (maintien : 3 min),

- Programme 3

Température initiale à 100 °C/min (maintien : 0,5 min), suivie d'une rampe à 25 °C/min jusqu'à 300 °C (maintien : 3 min)

- Moment optimal d'activation du filament d'ionisation

L'aire sous la courbe (AUC) du pic du THC a été comparé selon le moment d'activation du filament, soit dès la stabilisation du débit de gaz vecteur, soit immédiatement avant l'élution du pic du THC, afin de déterminer la condition offrant la meilleure sensibilité analytique.

Décontamination

La décontamination des cheveux visait à éliminer les contaminations environnementales et le THC résultant d'une exposition passive à la fumée de cannabis, tout en garantissant une procédure rapide et efficace. Les essais ont été réalisés sur des échantillons capillaires préalablement testés positifs au cannabis.

Deux protocoles ont été comparés. Le premier reposait sur une incubation de 50 mg de cheveux dans 10 ml d'eau distillée (10 min), suivie de deux

lavages successifs au dichlorométhane (5 ml, 10 min chacun) [13]. Le second protocole consistait en une incubation dans 5 ml d'eau distillée (5 min), suivie de deux lavages au dichlorométhane (5 ml, 5 min chacun). [14,15]

Les fractions de dichlorométhane ont été analysées afin d'évaluer l'efficacité de la décontamination. Un troisième lavage au dichlorométhane a été réalisé à titre de contrôle supplémentaire afin de confirmer que deux lavages étaient suffisants, bien qu'il ne fasse pas partie du protocole.

Fragmentation capillaire

Deux procédures de fragmentation des cheveux ont été évaluées : la découpe à la lame, produisant de petits fragments, et la découpe aux ciseaux, qui génère une poudre. Ces procédures ont été appliquées à des cheveux surchargés et à des échantillons positifs, afin de comparer leur efficacité respective dans chaque cas.

L'hydrolyse alcaline

Elle vise à dégrader la matrice kératinique du cheveu afin de libérer les analytes incorporés [16]. L'optimisation a porté sur le type de tubes (verre à fond conique ou rond), ainsi que sur les conditions de température et durée. Trois essais ont été réalisés :

- Essai 1 : hydrolyse à 65 °C pendant 20 minutes [16]
- Essai 2 : hydrolyse à 95 °C pendant 10 minutes [12]
- Essai 3 : hydrolyse à 95 °C pendant 15 minutes [17]

Extraction du THC

Après hydrolyse, le THC a été extrait à l'aide d'un mélange n-hexane/acétate d'éthyle (9:1). Deux modalités ont été testées.

Essai 1 : une extraction unique avec 6 ml de solvant

Essai 2 : une double extraction avec 3 ml de solvant.

L'influence du mode d'agitation a également été étudiée, en comparant une agitation simple au vortex après addition du solvant à une combinaison vortex + rotateur mécanique (20 minutes) [18].

III.3 Performances analytiques

La méthode a été développée sur une étendue de mesure allant de 0.05 à 5 ng/mg de cheveux comportant 7 niveaux de calibration (0,05 ; 0,1 ; 0,25 ; 0,5 ; 1 ; 2,5 et 5) ng/mg. Des contrôles qualités (QCs) ont été préparés à 3 niveaux : niveau Bas (Low QC) à 0.1ng/mg ; Médian (Medium QC) à

0.3 ng/mg et le Haut (High QC) à 3.75 ng/mg. La courbe de calibration a été accompagnée par un blanc échantillon (blank sample) ne comportant ni analyte ni étalon interne et un blanc zéro (zero blank) contenant seulement de l'étalon interne.

La méthode a fait l'objet d'une prévalidation, réalisée selon un protocole optimisé à partir de la ligne directrice de l'ICH M10 et les recommandations de SFTP [19,20]. Les paramètres testés ont été la sélectivité, la spécificité, la fonction de réponse dans la plage de concentrations de 0,05 à 5,0 ng/mg ; l'effet matrice, le rendement d'extraction ainsi que la limite de détection (Limit of Détection LOD) et limite de quantification (Limit of Quantification LOQ).

Sélectivité

La sélectivité a été vérifiée par l'analyse d'un blanc matrice et du point LLOQ 0,05 ng/mg en présence de l'étalon interne. Ces deux essais ont été analysés dans les mêmes conditions.

Cette approche permet de vérifier l'absence d'interférences matricielles endogènes au temps de rétention du THC et de l'étalon interne. Si un signal est enregistré au temps de rétention de THC et de l'atropine dans le blanc matrice, celui-ci ne doit pas dépasser les +/- 20% pour le THC et +/- 5% pour l'étalon interne [19,20].

Spécificité

Une solution contenant un ensemble de substances psychoactives aux concentrations usuelles : (méthylènedioxyamphétamine (MDA), méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA), kétamine, méthadone, codéine, tramadol, 6-monoacetylmorphine, héroïne, nordazépam, oxazépam, diazépam, témazépam et midazolam) a été analysée dans les mêmes conditions que le point LLOQ 0,05ng/mg en présence de l'étalon interne. L'objectif était de confirmer l'absence de tout signal interférent au temps de rétention spécifique du THC. Si un signal est enregistré au temps de rétention de THC et de l'atropine dans le blanc matrice, celui-ci ne doit pas dépasser les +/- 20% pour le THC et +/- 5% pour l'étalon interne [19,20].

Fonction de réponse

La relation réponse relative-concentration a été établie à partir du rapport des aires sous la courbe (AUC) du fragment de quantification du THC m/z 386 sur celui de l'étalon interne m/z 124. L'étendue de mesure a été définie entre la LLOQ et la ULOQ

par régression linéaire, à partir d'échantillons de cheveux vierges (50mg) dopés. (Fig. 1)

Les concentrations des étalons ont été rétro-calculées et évaluées selon les critères suivants : LLOQ ± 20 %, autres niveaux ± 15 %, avec au moins 75 % des étalons (six niveaux minimum) devant satisfaire ces critères [19,20].



Figure 1 : Préparation des cheveux utilisés pour la courbe d'étalonnage

Effet matrice

Défini par une modification de la réponse de l'analyte causée par des composants interférents, souvent non identifiés, présents dans la matrice de l'échantillon [20]. Trois matrices capillaires issues de donneurs différents ont été employées. Pour chacune d'elles, un contrôle de qualité au niveau (medium QC) a été réalisé en triplicat.

Rendement d'extraction

Le rendement d'extraction a été déterminé à trois niveaux de concentration (0,25 – 0,5 – 1,25 ng/mg), avec trois répétitions indépendantes par niveau. Deux types de préparations ont été comparés :

- Échantillons capillaires surchargés soumis à l'ensemble du protocole analytique.
- Solutions standards dérivatisées sans extraction

Le rendement d'extraction a été calculé selon l'équation suivante :

$$\text{Rendement (\%)} = \left[\frac{\text{AUC/EI après extraction}}{\text{AUC/EI sans extraction}} \right] \times 100$$

Limite de détection (LOD)/ limite de quantification (LOQ) :

L'estimation des limites de détection et de quantification de notre technique s'appuie sur l'approche graphique du guide de validation des méthodes d'analyses SFSTP 1992 [19], selon laquelle ces limites sont déterminées à partir du bruit de fond de l'enregistrement graphique sur un échantillon, selon les équations suivantes :

$$\text{LOD} = 3 * h_{\text{max}} * R$$

$$LOQ = 10 * h_{max} * R$$

h_{max} : Hauteur maximale du bruit de fond sur une fenêtre correspondant à 10 largeurs du pic à mi-hauteur de part et d'autre du temps de rétention.

R : facteur de réponse quantité/signal, exprime en quantité matière/hauteur.

III.4 Application

Analyse quantitative des échantillons capillaires

La méthode a été appliquée à 27 échantillons capillaires collectés entre septembre 2024 et avril 2025, provenant de sujets consommateurs ou non de cannabis. Les échantillons ont été recueillis auprès des structures hospitalières spécialisées et de volontaires externes identifiés comme consommateurs. Les cheveux ont été prélevés au niveau de la région occipitale, conformément aux recommandations en toxicologie capillaire [8].

Après une étape de décontamination, les échantillons ont été préparés et soumis au prétraitement et à l'analyse par GC-MS, selon la méthode optimisée, en modes SIM pour la quantification et SCAN pour l'exploration globale.

Suivi de l'abstinence par analyse segmentaire

Une analyse segmentaire a été réalisée afin d'illustrer l'intérêt du suivi temporel de la consommation. Un cas particulier a été étudié chez un volontaire ayant déclaré une diminution de sa consommation de cannabis au cours des deux mois précédant. Une mèche de 5 cm a été prélevée au niveau occipital, puis segmentée en cinq portions successives de 1 cm, correspondant approximativement aux cinq mois antérieurs. Les segments ont ensuite été analysés individuellement selon la méthode GC-MS décrite.

Analyse ciblée du THC-COOH capillaire chez un sujet consommateur

Un essai de détection du métabolite principal, le THC-COOH a également été entrepris pour explorer la faisabilité de sa détection dans la matrice capillaire par analyseur GC-MS. Dans un premier temps, une concentration volontairement élevée (10 ng/mg) a été utilisée comme échantillon test sur cheveux blanc. Le protocole appliqué au THC a été suivi : après séparation de la phase organique et aqueuse puis acidification de celle-ci par addition d'HCl 6N (pH ajusté à 2) [21], puis extraction, séchage, dérivatisation et analyse par GC-MS. Dans un second temps, la même procédure a été appliquée à un échantillon authentique

provenant d'un consommateur chronique de cannabis, dont la concentration en THC capillaire avait été mesurée à 2 ng/mg. Étant donné la corrélation décrite entre les niveaux de THC et de THC-COOH dans les cheveux [14], Cet essai visait à explorer la possibilité de détecter le THC-COOH dans des conditions réelles, mais où les concentrations attendues sont particulièrement faibles, généralement de l'ordre du picogramme par milligramme (pg/mg) [6].

IV. Résultats et discussion

IV.1 Résultats des optimisations

Choix de l'étalon interne

Idéalement, l'étalon interne approprié serait le THC deutéré, largement utilisé dans la littérature (6,16,21–26). En raison de son indisponibilité, notre choix s'est porté sur une molécule accessible présentant des caractéristiques de dérivatisation similaires à celles du THC, notamment la formation d'un dérivé triméthylsilylé (TMS) (Fig. 2), et offrant un pic chromatographique bien résolu.

Initialement, la buprénorphine avait été envisagée, mais des contraintes d'approvisionnement et des limitations analytiques ont conduit à l'exclure.

Finalement, l'atropine a été sélectionnée comme étalon interne. Celle-ci se dérivatise par silylation et présente des fragments caractéristiques (m/z 124, 140 et 361). Cependant, les premiers essais ont montré une absence de signal après extraction, le problème a été résolu en ajoutant l'étalon interne uniquement après l'étape d'hydrolyse alcaline.

Dérivatisation

La comparaison initiale des volumes de 50 µL et 100 µL de BSTFA a montré une augmentation significative du signal en faveur d'un volume de 50 µL, avec une amélioration de plus de 128 % (Fig. 3). Cette amélioration reproductible a justifié le choix d'un volume réduit, malgré une limitation potentielle pour les injections multiples.

Afin d'optimiser davantage la réponse analytique, L'ajout de pyridine (catalyseur) ou d'acétate d'éthyle (agent de solubilisation) a été évalué [11,27].

La condition optimale a été obtenue avec un mélange BSTFA/acétate d'éthyle (50 µL/20 µL), qui a fourni la meilleure réponse en termes de signal et de reproductibilité.

L'optimisation thermique a montré que les conditions optimales de dérivatisation correspondaient à 80 °C pendant 30 minutes

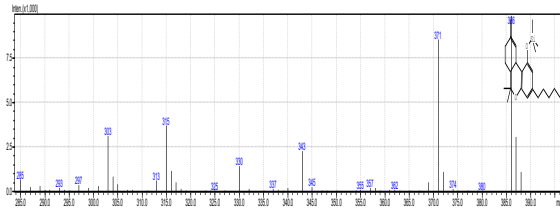


Figure 2 : Spectre de masse du THC-TMS.

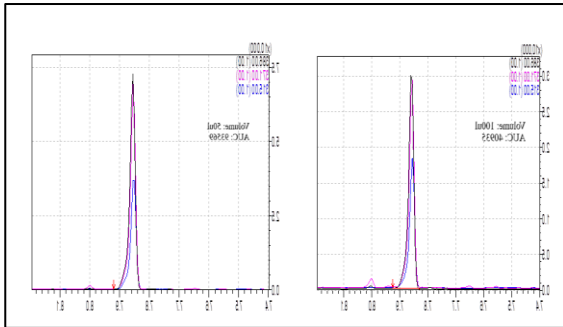


Figure 3 : Comparaison des volumes de dérivation.

IV.1.3 Conditions chromatographiques

- Programme four

Dans un premier temps, la buprénorphine a été sélectionnée comme étalon interne. Le programme de four initial retenu était le programme 1 et permettait une analyse de 12 minutes, avec des temps de rétention (Tr) de 6,2 minutes pour le THC et de 11,5 minutes pour la buprénorphine.

Le remplacement de la colonne chromatographique (présentant les mêmes caractéristiques techniques que la précédente mais étant neuve) a entraîné un allongement significatif des temps de rétention, rendant ce programme non optimal. Associé aux difficultés d'approvisionnement en buprénorphine, cela a conduit à un changement d'étalon interne.

Pour surmonter ces limitations, l'atropine a été choisie comme nouveau standard interne. Le troisième programme de four, qui offre une bonne séparation avec un temps d'analyse réduit, a donc été sélectionné, avec les paramètres opératoires suivant :

Palier initial : 100 °C (0,5 min) ; Rampe : 25 °C/min jusqu'à 300 °C (3 min).

Tr du THC : 8,26 min ; Tr de l'atropine : 7,95 min ;

Temps total d'analyse : 11,5 min.

- Moment optimal d'activation du filament d'ionisation

La comparaison entre une activation du filament à 7 minutes (juste avant l'élution du THC) et une activation anticipée à 4 minutes a montré une augmentation d'environ 193% de l'AUC du THC en faveur de l'activation précoce (Fig. 4). Il a donc été

retenu pour la méthode en mode SIM l'activation du détecteur dès la 4^{ème} minute afin d'optimiser la sensibilité pour le THC et l'atropine.

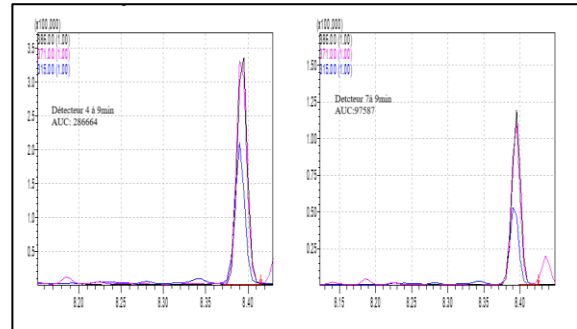


Figure 4 : Comparaison des AUC du THC selon le temps d'activation du détecteur

IV.1.4 Décontamination

L'application initiale du protocole 1 a montré la présence du THC dans le premier lavage, des traces dans le second, et aucune détection dans le dernier. Le protocole 2, identique mais avec des temps d'incubation et des volumes réduits, a ensuite été testé. En effet selon Wilkins, un contact prolongé des cheveux avec les solvants peut extraire une fraction du composé incorporé dans la fibre, entraînant une sous-estimation des concentrations [28]. L'efficacité de ce protocole allégé s'est avérée comparable à celle du premier, ce qui a conduit à privilégier cette méthode, plus rapide et économe en solvants.

Notre approche est cohérente avec celle décrite par plusieurs auteurs, qui recommandent au minimum deux étapes de lavage, dont l'eau, suivie d'un solvant organique [18]. Le méthanol est souvent évité car il pénètre dans la matrice capillaire, provoque son gonflement et peut extraire une partie du THC incorporé, réduisant ainsi la sensibilité analytique [29].

Ces résultats confirment l'efficacité du protocole retenu pour éliminer les résidus externes de THC. Ils montrent aussi que la contamination passive, faiblement fixée, peut être éliminée par des lavages successifs. Enfin, l'utilisation d'un seuil de détection (cut-off) permet de limiter le risque de faux positifs [8].

IV.1.5 Fragmentation capillaire

La comparaison entre les deux méthodes de fragmentation n'a pas mis en évidence de différences significatives. Par conséquent, la technique de réduction en poudre à l'aide de ciseaux a été privilégiée en raison de sa simplicité et sa meilleure faisabilité pratique.

IV.1.6 Hydrolyse alcaline

L'utilisation de tubes en verre à fond rond a été privilégiée, car ils permettent une digestion complète des cheveux, contrairement aux tubes à fond conique où des débris capillaires subsistaient après hydrolyse. Cette différence pourrait s'expliquer par une surface de contact plus importante entre la matrice et la solution de NaOH dans le tube à fond rond.

Lors de l'hydrolyse, l'essai 1 (65 °C, 20 min) a non seulement laissé persister des cheveux partiellement hydrolysés, mais a également généré des signaux de faible intensité. Le procédé le plus rapide, correspondant à l'essai 2 (95 °C, 10 min), a donc été retenu, en accord avec les données rapportées dans la littérature [15,34].

IV.1.7 Extraction du THC

Aucune différence significative n'a été observée entre l'extraction unique (6 mL) et la double extraction (2 × 3 mL), ni entre l'agitation par vortex ou rotateur. L'extraction unique, couplée au vortex, a donc été retenue pour sa simplicité et sa rapidité. Le volume de solvant a été porté à 6 ml par rapport à une méthode antérieure [21] afin de s'adapter au seuil de positivité abaissé (0,05 ng/mg) et à l'utilisation du BSTFA sans TMCS comme agent de dérivation, permettant ainsi une amélioration de la sensibilité de la méthode.

IV.2 Protocol final

À l'issue des différentes étapes d'optimisation, un protocole analytique a été établi pour l'extraction et l'analyse du THC dans la matrice capillaire. Il repose sur :

1. **Prétraitement** : Après pesée de 50 mg de cheveux, les échantillons ont été décontaminés successivement à l'eau distillée (5 mL) puis au dichlorométhane (2 × 5 mL), séchés à 70 °C, puis finement découpés aux ciseaux.
2. **Hydrolyse alcaline** : La poudre obtenue a été transvasée dans un tube rond puis incubée avec 1 ml de NaOH 1 N à 95 °C pendant 10 minutes.
3. **Extraction liquide-liquide** : Après refroidissement, l'étalon interne (Atropine) a été ajouté suivi d'une extraction avec 6mL du mélange n-hexane/éthyle-acétate (9:1, v/v). L'ensemble a été agité au vortex, centrifugé puis la phase organique a été récupérée.
4. **Dérivatisation** : L'extrait a été évaporé sous flux d'azote, puis soumis à une réaction de

dérivatisation avec 50 µL de BSTFA et 20 µL d'éthyle-acétate à 80°C pendant 30 minutes.

5. **Analyse GC-MS** : Injection de 2 µL en mode splitless, programme de température optimisé : 100°C (30 sec) → 25 °C/min → 300 °C (3 min), total 11,5 min. Acquisition en mode SIM ciblant les fragments m/z 386, 371 et 315 pour le THC et les fragments m/z 124, 140 et 361 pour l'atropine.

IV.3 Performances analytique

Sélectivité

Les signaux observés au temps de rétention du THC et de l'atropine ont satisfait les exigences de sélectivité énoncées par l'ICHM10 (Tableau 3) [20].

Tableau 3 : données de sélectivité

	Interference %	Limit Test %
THC	14,28	20
Atropine	2,51	5

Spécificité

La spécificité de la méthode est jugée satisfaisante vis-à-vis des comédications évaluées, aucune interférence n'ayant été mise en évidence sur le chromatogramme du mélange des substances potentiellement associées.

Fonction de réponse

Les étalons de calibration, établis à sept niveaux de concentration, ont permis la construction de la courbe d'étalonnage. Le modèle de régression retenu a été linéaire de type $y = ax + b$ (Fig. 5), (Tableau 4). Les biais relatifs des concentrations rétro-calculées par rapport aux concentrations nominales, ont satisfait les exigences de L'ICHM10 [20].

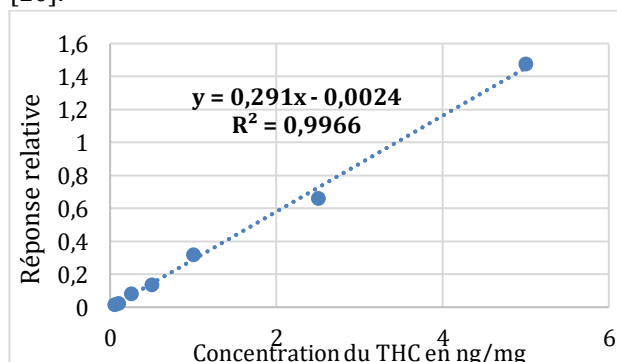


Figure 5 : Courbe d'étalonnage du THC dans les cheveux (0,05-5ng/mg)

Tableau 4 : Données de la fonction de réponse

THC	Equation	$y = 0,291x - 0,0024$	
	Correlation	0.9966	
	Niveaux ng/mg	Biais relatif	Exigences
	0,05	18,92%	+/- 20%
	0,1	-6,49%	+/- 15%
	0,25	14,95%	+/- 15%
	0,5	-4,56%	+/- 15%
	1	10,73%	+/- 15%
	2,5	-8,59%	+/- 15%
	5	1,74%	+/- 15%

Effet matrice

Aucune interférence de la matrice n'a été mise en évidence sur le signal du THC. (Tableau 5). Ces résultats respectaient le critère d'acceptabilité fixé démontrant que la matrice n'influence pas le signal de l'analyte ce qui satisfait les exigences de l'ICHM10 [20].

Tableau 5 : Données de l'effet matrice

	Matrice		
	1	2	3
Biais relatif %	4,03	0,52	14,63
CV %	14,95	9,54	3,09

Rendement d'extraction

Les rendements d'extraction obtenus aux trois concentrations testées se situent dans l'intervalle attendu, avec des valeurs comprises entre 89 % et 93 %. La répétabilité de la méthode a été confirmée par un coefficient de variation inférieur ou égal à 15 %. Ces performances sont proches de celles de Baptista (91–104 %, GC-MS) [10] et supérieures à celles rapportées par Van Elsué et al. (78 %) [31], Won Kyung Yang (76–87 %) [32], Cirimele (75 %)[33] et Tassoni (73 %, GC-MS) [29].

Ces résultats satisfont aux critères d'acceptabilité établis par l'ICH M10 et par la SFSTP et, démontrant ainsi l'efficacité du procédé d'extraction, sans pertes significatives au cours du

traitement des échantillons, ce qui conforte la pertinence de l'approche analytique retenue.

IV.3.6 LOD et LOQ

Ces deux paramètres ont été estimés par approche graphique selon le guide de validation des méthodes d'analyses SFPSTP 1992 (Tableau 6).

Tableau 6 : LOD et LOQ par approche graphique

THC ng/mg	Signal en hauteur	R	Hmax (nm)	LOD (ng /mg)	LOQ (ng /mg)
0,5	55680	8,97x 10-6	180	0,004	0,016

Les LOD et LOQ sont satisfaisantes et adaptées au dépistage du THC dans les cheveux en assurant le seuil de positivité exigé par la SoHT (Society of Hair Testing) qui est de 0,05 ng/mg de cheveux [8].

Les paramètres analytiques obtenus se sont révélés aussi bons, voire meilleurs, à ceux rapportés par d'autres auteurs utilisant également la GC/MS. Jurado et al. ont décrit pour le THC une LOD de 0,014 ng/mg et une LOQ de 0,05 ng/mg [23], tandis que Heintz et al. ont rapporté une LOQ de 0,01 ng/mg [34]. Won Kyung Yang [32], Jin Young Kim [12], Breidi S. [35], Tassoni [29] et Villamor [21] ont obtenu respectivement des limites de détection et de quantification comprises entre 0,006 et 0,02 ng/mg et entre 0,02 et 0,1 ng/mg, valeurs globalement plus élevées que celles de notre méthode. Enfin, la LOQ obtenue est bien inférieure au seuil recommandé par la *Society of Hair Testing* (0,05 ng/mg pour le THC) [8].

IV.4 Application sur cheveux authentiques

IV.4.1 Analyse quantitative des échantillons capillaires

Le tableau ci-dessous (Tableau 7) synthétise l'ensemble des résultats, incluant la détection et quantification du THC dans les cheveux en mode SIM, les déclarations de consommation, les tests urinaires ainsi que l'identification d'autres substances psychoactives en mode SCAN.

Tableau 7 : Résultats de l'analyse capillaire par GC-MS

Paramètre	Effectif analysé (n)	%	Observations principales
THC capillaire positif	27	51,9	Concentrations comprises entre 0,11 et 2,94 ng/mg
THC capillaire négatif	27	48,1	Dont 50% des non-consommateurs, et 47,4% des consommateurs. Discordance observée entre les déclarations de consommation et les résultats capillaires
Consommateurs déclarés	27	70,4	52,6% des consommateurs présentaient un THC capillaire positif
Non-consommateurs déclarés	27	29,6	50% des non-consommateurs déclarés avaient un THC capillaire positif suggérant une sous-déclaration
Test urinaire positif	20*	70,0	Corrélation partielle avec les résultats capillaires
Test urinaire négatif	20*	30,0	—
THC capillaire positif parmi urinaire positif	14	64,3	Concordance partielle entre matrices urinaire et capillaire
THC capillaire positif parmi urinaire négatif	6	33,3	Apport complémentaire de l'analyse capillaire
Autres substances détectées (SCAN)	—	—	Fluoxétine, amitriptyline, venlafaxine, mirtazapine, norsertraline, carbamazépine, doxylamine, cannabidiol, MDMA, codéine, tramadol

*Les tests urinaires (disponibles pour 20 sujets uniquement) n'ont été interprétés qu'en fonction de la détection du THC

**les résultats présentés dans le tableau ne concernent que la consommation de cannabis.

L'effectif relativement restreint de l'échantillon (n = 27) s'explique par la nouveauté du recours à l'analyse capillaire, méthode encore peu répandue dans notre pays par rapport aux tests urinaires, ainsi que par une certaine réticence des sujets à fournir leurs cheveux liés à certaines croyances. Parmi ces sujets, plus de 70 % étaient des consommateurs déclarés de cannabis, parfois associés à d'autres substances psychoactives.

Au total, 51,9 % des échantillons présentaient un test capillaire positif pour le THC, avec des concentrations comprises entre 0,11 et 2,94 ng/mg (moyenne : 1,07 ng/mg). Burgueño a aussi rapporté 53% de test capillaire positif au THC dans un échantillon hétérogène (consommateurs et non consommateurs) mais plus grand [25].

Nos concentrations se situaient dans les mêmes plages que celles rapportées par Vaiano et al. (0,18–1,75 ng/mg) [16], Cirimele et al. (0,26–2,17 ng/mg) [33] et Tassoni (0,07–1,84 ng/mg) [29]. Elles étaient supérieures à celles de Van Elsué et al. (0,02–0,8 ng/mg) [31] et de Taylor (0,56–0,91 ng/mg) [36], mais inférieures à celles décrites par Jurado et al. (0,06–7,63 ng/mg) [23], Han et al. (7,52–60,4 ng/mg) [24] et Angeli et al. (0,02–6,32 ng/mg) [2]. Malgré ces variations, les niveaux de THC étaient toujours supérieurs au seuil suggéré par la SoHT à 0,05ng/mg [8].

Les différences de concentrations rapportées entre les études peuvent s'expliquer par la faible représentativité de notre échantillon, les variations de fréquence et de modes de consommation au sein d'une même population ou entre pays, ainsi que par la diversité des variétés et préparations de cannabis.

L'histogramme (Fig. 6) illustre la distribution des concentrations observées : la majorité des sujets présentent des niveaux inférieurs à 1 ng/mg, tandis que quelques cas isolés atteignent des concentrations plus élevées, autour de 2 ng/mg ou davantage.

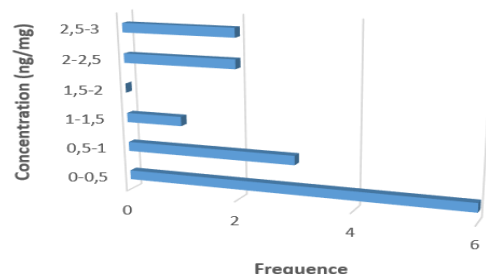


Figure 6: Distribution des concentrations du THC capillaire

Selon la littérature, des concentrations capillaires de Δ^9 -THC comprises entre 0,1 et 1,0 ng/mg indiquent une consommation hebdomadaire ou quotidienne, des valeurs supérieures reflétant un

usage multiple quotidien et des valeurs inférieures un usage occasionnel. Le faible nombre de consommateurs occasionnels détectés dans la plupart des études s'explique par l'indisponibilité de détection sous le seuil de 0,05 ng/mg [29,37]. Effectivement cela concorde avec nos résultats à savoir que les sujets avec une concentration ≥ 2 ng/mg avaient eux-mêmes déclaré, lors de la collecte des cheveux, une consommation importante de cannabis, alors que 2 des 3 consommateurs occasionnels se sont révélés négatifs au test capillaire.

De plus, les concentrations les plus élevées ont été observées chez les sujets aux cheveux foncés, en accord avec la littérature, la mélanine, un pigment des cheveux, favorisant une incorporation plus importante des xénobiotiques que dans les cheveux clairs [13,31,38].

L'analyse comparative selon les déclarations de consommation révèle que 52,6 % des consommateurs présentaient un test capillaire positif, contre 47,4 % sont restés négatifs. Fait notable, la moitié des sujets se déclarant non-consommateurs ont néanmoins présenté un test capillaire positif ce qui est avantageux pour notre analyse.

En parallèle, la comparaison avec les tests urinaires montre une tendance à une positivité plus élevée dans l'urine : parmi les sujets testés positifs en urines, 64,3 % étaient également positifs au test capillaire. À l'inverse 33,3% des sujets ayant un test urinaire négatif présentaient toutefois un résultat capillaire positif ce qui met en évidence la valeur complémentaire de l'analyse capillaire.

Ces résultats rejoignent les observations de plusieurs auteurs qui ont montré que l'analyse capillaire du THC révèle moins de résultats positifs que l'auto-déclaration ou les tests urinaires. Ledgerwood et al. ont rapporté que l'auto-déclaration détectait davantage de consommation de Δ^9 -THC que le dépistage capillaire, contrairement à d'autres drogues comme l'héroïne ou la cocaïne [39]. Huestis a également constaté, comme dans notre étude, qu'environ 64 % seulement des consommateurs présentaient un test capillaire positif [6]. Taylor et al., de leur côté, ont mis en évidence la même tendance [36].

Dans l'étude de Musshoff et al. [2020], les taux de positivité atteignaient 45 % pour les urines contre 32 % pour les cheveux, bien que 55 % des participants aient déclaré consommer [40]. De même, Cirimele et al. ont souligné que l'analyse

capillaire échouait parfois à identifier certains consommateurs [33].

Nos résultats concordent également avec ceux de Tehami et Djafer qui ont étudié sur une population algérienne que le cannabis présente des taux de positivité capillaire nettement inférieurs à ceux observés pour les tests urinaires ou les déclarations de consommation [22].

Ce phénomène peut être attribué à plusieurs facteurs, parmi lesquels des limites analytiques, une incorporation capillaire réduite du THC et une période de détection limitée par la longueur des mèches. L'analyse capillaire des cannabinoïdes représente en effet un défi particulier en toxicologie médico-légale. Le THC, et plus encore son métabolite principal (THC-COOH), présentent des taux d'incorporation très faibles (*Incorporation Rate*, ICR), paramètre qui dépend de la liposolubilité, de l'affinité pour la mélanine et de la capacité de la molécule à traverser les membranes biologiques.

Par ailleurs, certaines caractéristiques physicochimiques et pharmacocinétiques du THC contribuent à cette faible détection : une élimination plasmatique rapide, une neutralité relative, une forte lipophilie et une faible affinité pour la mélanine. Ces éléments expliquent que les concentrations capillaires en THC soient nettement inférieures à celles observées pour d'autres substances psychoactives [9]. C'est pour cela qu'un résultat capillaire négatif ne doit pas invalider un résultat urinaire positif.

Cependant, une analyse du THC-COOH capillaire, à l'aide de techniques plus sensibles, comme l'UHPLC-MS/MS, aurait sans doute permis de détecter davantage de positivité, comme le rapporte la littérature. Plusieurs études confirment que le THC-COOH est un marqueur capillaire plus sensible que le THC parent. Tehami a rapporté un taux de positivité de 34 % contre 9 % pour le THC [22]. Huestis et al. ont montré que ce métabolite identifiait davantage de consommateurs, y compris dans des échantillons négatifs pour le THC [6]. De même, Uhl & Sachs, Musshoff et al., ainsi que Hill et al., ont confirmé que le THC-COOH constitue un indicateur plus sensible et plus fiable de la consommation de cannabis [26,40,41]. Cette meilleure performance pourrait s'expliquer en partie par la pharmacocinétique : le THC est rapidement éliminé, tandis que le THC-COOH persiste plus longtemps dans l'organisme [3], ce

qui favorise son incorporation dans le cheveu au cours de la phase anagène.

Parmi les sujets consommateurs avec THC capillaire négatif de notre étude 66,7% d'entre eux sont des polyconsommateurs, et 33,3% sont des consommateurs occasionnels. Par ailleurs, parmi les sujets ayant un test urinaire positif pour le THC 64,3% présentaient également une positivité capillaire, tandis que les 35,7% des résultats capillaires négatifs correspondaient exclusivement à des polyconsommateurs. Ces résultats suggèrent que la négativité du THC capillaire pourrait être associée soit à une consommation occasionnelle de cannabis, entraînant une incorporation insuffisante de THC dans la matrice capillaire, soit à une polyconsommation, caractérisée par une consommation réduite de cannabis au profit d'autres substances psychoactives.

En effet, la concentration capillaire en THC est fortement corrélée à la fréquence d'usage. Si plusieurs études ont évalué l'impact de différents paramètres, tels que l'âge, la faible incorporation, c'est surtout la fréquence de consommation qui demeure le facteur déterminant [16,42,43].

Enfin, la détection de nombreuses autres molécules que le THC chez ces sujets confirme l'efficacité de notre extraction alcaline et ouvre la perspective d'une méthode de dépistage élargie. Chez de nombreux sujets, la présence d'autres molécules (carbamazépine, amitriptyline, norsertraline, venlafaxine, mirtazapine) concorde avec les traitements suivis, la majorité étant prise en charge en addictologie.

Ainsi, la carbamazépine a été retrouvée chez 4 sujets, et l'amitriptyline chez 6 sujets (dont 3 avec un test urinaire positif aux antidépresseurs tricycliques, correspondant à leur traitement).

Concernant les drogues illicites, la MDMA a été mise en évidence chez deux polyconsommateurs, dont l'un avait aussi un test urinaire positif à cette substance. Du tramadol a été détecté chez deux polyconsommateurs. La codéine a également été retrouvée chez un sujet consommateur connu d'opiacés.

Enfin, le cannabidiol (CBD) a été détecté chez un seul sujet. Ce résultat est cohérent, puisque le CBD est extrait de la même manière que le THC [34].

Suivi de l'abstinence par analyse segmentaire

Comme les cannabinoïdes capillaires offrent une impression qualitative unique de la fréquence de consommation de cannabis, car les concentrations sont positivement corrélées à la consommation autodéclarée [36], une approche segmentaire a été appliquée à l'échantillon d'un sujet ayant rapporté une diminution de sa consommation de cannabis, afin d'évaluer la variation longitudinale des concentrations (Fig. 7).



Figure 7 : Segmentation d'une mèche de cheveux

L'analyse segmentaire a permis d'observer une variation des concentrations en THC le long de la tige capillaire (Tableau 8). Conformément aux déclarations du sujet, le segment 1 (proche de la racine) présentait la concentration la plus faible, tandis que les segments 1 et 2 étaient inférieurs au segment 3. Ces résultats traduisent une baisse progressive de la consommation au cours des derniers mois.

Tableau 8 : Concentration du THC capillaire dans les différents segments

Segments	1	2	3	4	5
THC ng/mg	0,91	2,14	2,94	1,68	1,85

Ces résultats mettent en évidence l'intérêt de l'analyse segmentaire des cheveux pour le suivi de l'abstinence, en particulier dans un contexte addictologique. Notre méthode apparaît adaptée à ce type de prise en charge. Cette observation est en accord avec les travaux de Vignali et al. qui ont montré que l'analyse capillaire apporte une réelle valeur ajoutée dans le suivi des patients, en permettant de révéler des consommations parfois importantes, non détectées par l'analyse urinaire seule [44].

Analyse ciblée du THC-COOH capillaire chez un sujet consommateur

Dans un premier temps, un test de faisabilité avec une concentration volontairement élevée (10 ng/mg) a permis d'obtenir un pic chromatographique net et bien résolu par GC-MS. Toutefois, dans les conditions réelles, les concentrations mesurées dans les cheveux sont

très faibles, généralement proches de la limite de détection [6].

Chez un consommateur chronique de cannabis (THC capillaire à 2 ng/mg), un pic de THC-COOH identifiable mais d'intensité réduite a pu être observé ce qui concorde avec les faibles concentrations attendues (Fig. 8).

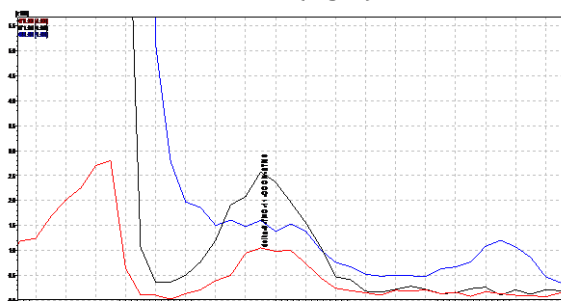


Figure 8 : Pic chromatographique du THC-COOH chez un sujet consommateur

Ces résultats concordent avec la littérature, qui rapporte des concentrations de Δ^9 -THC-COOH généralement inférieures au seuil de quantification des techniques GC-MS classiques[29], nécessitant l'utilisation de méthodes plus sensibles telles que la GC/MS-MS en mode NCI ou la LC-MS/MS [10,24,31,45].

V. Conclusion

La méthode développée a démontré son utilité pour l'analyse du THC dans les cheveux, tant chez les consommateurs que chez les non-consommateurs. Elle permet non seulement de suivre l'évolution temporelle de la consommation à travers la tige capillaire, mais aussi d'estimer le niveau de consommation. Cependant, l'absence de détection ne garantit pas l'absence de consommation, mais peut refléter une concentration trop faible pour être mise en évidence.

Pratique, économique et sensible, cette méthode représente un outil fiable pour les laboratoires de toxicologie, en complément des analyses sanguines et urinaires. Son élargissement à une approche multi-analytes offre des perspectives prometteuses pour le dépistage d'autres substances psychoactives et pour la conduite d'études épidémiologiques.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références bibliographiques

1. Nations Unies : Office des Nations Unies contre la drogue et le crime [Internet]. [cité 9 juill 2025]. Rapport mondial sur les drogues 2025 de l'ONUDC : L'instabilité mondiale aggrave les coûts sociaux, économiques et sécuritaires du problème mondial de la drogue.
2. Angeli I, Casati S, Ravelli A, Minoli M, Orioli M. A novel single-step GC-MS/MS method for cannabinoids and 11-OH-THC metabolite analysis in hair. J Pharm Biomed Anal. 5 juin 2018;155:1-6.
3. Goullé JP, Sausseureau E, Lacroix C. Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). Ann Pharm Fr. 1 août 2008;66[4]:232-44.
4. Masson E. EM-Consulte. Cannabis dans les cheveux des très jeunes enfants (moins de 3 ans) : une expertise à haut risque !
5. Pragst F, Balikova MA. State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. août 2006;370(1-2):17-49.
6. Huestis MA, Gustafson RA, Moolchan ET, Barnes A, Bourland JA, Sweeney SA, et al. Cannabinoid concentrations in hair from documented cannabis users. Forensic Sci Int. 4 juill 2007;169(2-3):129-36.
7. Kintz P. Hair Analysis in Forensic Toxicology: An Updated Review with a Special Focus on Pitfalls. Curr Pharm Des [Internet]. 30 janv 2018;23[36].
8. Cooper GAA, Kronstrand R, Kintz P. Society of Hair Testing guidelines for drug testing in hair. Forensic Sci Int. 10 mai 2012;218[1]:20-4.
9. Musshoff F, Madea B. Review of biologic matrices (urine, blood, hair) as indicators of recent or ongoing cannabis use. Ther Drug Monit. avr 2006;28[2]:155-63.
10. Baptista MJ, Monsanto PV, Pinho Marques EG, Bermejo A, Avila S, Castanheira AM, et al. Hair analysis for delta[9]-THC, delta[9]-THC-COOH, CBN and CBD, by GC/MS-EI. Comparison with GC/MS-NCI for delta[9]-THC-COOH. Forensic Sci Int. 14 août 2002;128(1-2):66-78.
11. Cardenia V, Gallina Toschi T, Scappini S, Rubino RC, Rodriguez-Estrada MT. Development and validation of a Fast gas chromatography/mass

spectrometry method for the determination of cannabinoids in Cannabis sativa L. J Food Drug Anal. oct 2018;26[4]:1283-92.

12. Kim JY, Suh S, In MK, Paeng KJ, Chung BC. Simultaneous determination of cannabidiol, cannabinol, and Δ^9 -tetrahydrocannabinol in human hair by gas chromatography-mass spectrometry in human hair by gas chromatography-mass spectrometry. Arch Pharm Res. sept 2005;28[9]:1086-91.

13. Skopp G, Strohecker-Kuehner P, Mann K, Hermann D. Deposition of cannabinoids in hair after long-term use of cannabis. Forensic Sci Int. juill 2007;170[1]:46-50.

14. SSML_Drogues_medicaments_2020_FR_final.pdf. Disponible sur: https://sgrm.ch/inhalte/Forensische-Chemie-und-Toxikologie/Fachgruppe-Toxikologie/SSML_Drogues_medicaments_2020_FR_final.pdf

15. Kintz P. L'expertise toxicologique à partir des cheveux • Consensus national • analytique Assurance de qualité. Rev Fr Lab. févr 1996;1996[282]:70-1.

16. Vaiano F, Scuffi L, Lachi A, Trignano C, Argo A, Mari F, et al. THC and THC-COOH hair concentrations: Influence of age, gender, consumption habits, cosmetics treatment, and hair features. J Pharm Biomed Anal. 20 févr 2023;225:115237.

17. Emídio ES, Prata V de M, Dórea HS. Validation of an analytical method for analysis of cannabinoids in hair by headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-ion trap tandem mass spectrometry. Anal Chim Acta. 18 juin 2010;670(1-2):63-71.

18. Détermination de drogues et médicaments dans des échantillons de cheveux et poils. SSML.Société Suisse de Medecine Légale.

19. Caporal-Gautier J, Nivet JM, Algranti P, Guilloteau M, Histe M, Lallier M, et al. Guide de validation analytique. Rapport d'une commission SFSTP. I: Méthodologie. STP Pharma Prat Tech Réglementations. 1992;2[4]:205-26.

20. ICH M10 on bioanalytical method validation - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2019

21. Villamor JL, Bermejo AM, Tabernero MJ, Fernández P. Determination of Cannabinoids in Human Hair by GC/MS. Anal Lett. janv 2004;37[3]:517-28.

22. Tehami S, Djafer R. Dépistage des drogues sur urine et cheveux par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse chez les toxicomanes [Thesis]. Université Constantine 3 Salah Boubnider, Faculté de médecine; 2024

23. Jurado C, Giménez MP, Menéndez M, Repetto M. Simultaneous quantification of opiates, cocaine and cannabinoids in hair. Forensic Sci Int. 5 janv 1995;70[1]:165-74.

24. Han E, Park Y, Kim E, In S, Yang W, Lee S, et al. Simultaneous analysis of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-carboxy-tetrahydrocannabinol in hair without different sample preparation and derivatization by gas chromatography-tandem mass spectrometry. J Pharm Biomed Anal. 15 juill 2011;55[5]:1096-103.

25. Burgueño MJ, Alonso A, Sánchez S. Amphetamines and cannabinoids testing in hair: Evaluation of results from a two-year period. Forensic Sci Int. 1 août 2016;265:47-53.

26. Cannabinoids Tetrahydrocannabinol, Cannabinol, Cannabidiol, Tetrahydrocannabivarin and 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -THC in Hair | Journal of Analytical Toxicology | Oxford Academic.

27. Macherone A. A Brief Review of Derivatization Chemistries for the Analysis of Cannabinoids Using GC-MS. 24 sept 2020;3:42-8.

28. Wilkins D, Haughey H, Cone E, Huestis M, Foltz R, Rollins D. Quantitative analysis of THC, 11-OH-THC, and THCCOOH in human hair by negative ion chemical ionization mass spectrometry. J Anal Toxicol. oct 1995;19[6]:483-91.

29. Tassoni G, Cippitelli M, Ottaviani G, Frolidi R, Cingolani M. Detection of Cannabinoids by ELISA and GC-MS Methods in a Hair Sample Previously Used to Detect Other Drugs of Abuse. J Anal Toxicol. juill 2016;40[6]:408-13.

30. Usman M, Naseer A, Baig Y, Jamshaid T, Shahwar M, Khurshuid S. Forensic toxicological analysis of hair: a review. Egypt J Forensic Sci. 27 avr 2019;9[1]:17.

31. Van Elsué N, Yegles M. Influence of cosmetic hair treatments on cannabinoids in hair: Bleaching, perming and permanent coloring. *Forensic Sci Int.* avr 2019;297:270-6.
32. 양원경, Eunyong H, 박용훈, 임미애, Sun CH. Analysis of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-carboxytetrahydrocannabinol in Hair by Gas Chromatography/Mass Spectrometry. *YAKHAK HOEJI.* 2004;48[3]:207-12.
33. Cirimele V, Kintz P, Mangin P. Testing human hair for cannabis. *Forensic Sci Int.* 5 janv 1995;70(1-3):175-82.
34. Heinel S, Lerch O, Erdmann F. Automated GC-MS Determination of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, Cannabinol and Cannabidiol in Hair. *J Anal Toxicol.* sept 2016;40[7]:498-503.
35. Breidi SE, Barker J, Petróczi A, Naughton DP. Enzymatic digestion and selective quantification of underivatized delta-9-tetrahydrocannabinol and cocaine in human hair using gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Methods Chem.* 2012;2012:907893.
36. Taylor M, Lees R, Henderson G, Lingford-Hughes A, Macleod J, Sullivan J, et al. Comparison of cannabinoids in hair with self-reported cannabis consumption in heavy, light and non-cannabis users. *Drug Alcohol Rev.* mars 2017;36[2]:220-6.
37. Kauert G, Röhrich J. Concentrations of delta 9-tetrahydrocannabinol, cocaine and 6-monoacetylmorphine in hair of drug abusers. *Int J Legal Med.* 1996;108[6]:294-9.
38. Rothe M, Pragst F, Thor S, Hunger J. Effect of pigmentation on the drug deposition in hair of grey-haired subjects. *Forensic Sci Int.* 17 janv 1997;84[1]:53-60.
39. Ledgerwood DM, Goldberger BA, Risk NK, Lewis CE, Price RK. Comparison between self-report and hair analysis of illicit drug use in a community sample of middle-age men. *Addict Behav.* 8 mai 2008;33[9]:1131.
40. Musshoff F, Skopp G, Franz T. Positive THC-COOH findings in hair samples negative for THC. *Drug Test Anal.* janv 2020;12[1]:156-8.
41. Uhl M, Sachs H. Cannabinoids in hair: strategy to prove marijuana/hashish consumption. *Forensic Sci Int.* 29 oct 2004;145(2-3):143-7.
42. Skopp G, Stroheck-Kuehner P, Mann K, Hermann D. Deposition of cannabinoids in hair after long-term use of cannabis. *Forensic Sci Int.* 20 juill 2007;170[1]:46-50.
43. Kroon E, Cousijn J, Filbey F, Berchtold C, Binz TM, Kuhns L. Associations between hair-derived cannabinoid levels, self-reported use, and cannabis-related problems. *Psychopharmacology (Berl).* juin 2024;241[6]:1237-44.
44. Vignali C, Stramesi C, Morini L, San Bartolomeo P, Groppi A. Workplace drug testing in Italy: findings about second-stage testing. *Drug Test Anal.* mars 2015;7[3]:173-7.
45. Shah I, Al-Dabbagh B, Salem AE, Hamid SAA, Muhammad N, Naughton DP. A review of bioanalytical techniques for evaluation of cannabis (Marijuana, weed, Hashish) in human hair. *BMC Chem.* 14 août 2019;13[1]:106.