



HAL
open science

Cocaine teratogenic effect: About a case

Anne-Laure Pelissier-Alicot, Marie-Dominique Pierccechi, Jean-Michel Gaulier, Delphine Allorge, Caroline Sastre, Valérie Baillif-Couniou, Marie-Amandine Christia, Sophie Zuck, Georges Leonetti

► **To cite this version:**

Anne-Laure Pelissier-Alicot, Marie-Dominique Pierccechi, Jean-Michel Gaulier, Delphine Allorge, Caroline Sastre, et al.. Cocaine teratogenic effect: About a case. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 2022, *Toxicologie Analytique et Clinique*, 34 (1), pp.46-51. 10.1016/j.toxac.2021.12.002 . hal-04482532

HAL Id: hal-04482532

<https://hal.univ-lille.fr/hal-04482532>

Submitted on 28 Feb 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Risque tératogène de la cocaïne ? A propos d'un cas

Cocaine teratogenic effect: about a case

Anne-Laure Pélissier-Alicot^{a,b,*}, Marie-Dominique Piercecchi^{a,b}, Jean-michel Gaulier^{c,d}, Delphine Allorge^{c,d}, Caroline Sastre^a, Valérie Baillif-Couniou^a, Marie-Amandine Christia^a, Sophie Zuck^a, Georges Leonetti^{a,b}

^aAP-HM, CHU Timone, Service de Médecine Légale, 13005 Marseille, France

^bService de Médecine Légale, Aix-Marseille Université, 13005 Marseille, France

^cCHU Lille, Unité Fonctionnelle de Toxicologie, F-59000 Lille, France

^dUniv. Lille, ULR 4483 – IMPECS – IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé humaine, F-59000 Lille, France

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : apelissier@ap-hm.fr (A.L. Pélissier)

Résumé

Objectif : rapporter un cas de décès d'un nouveau-né exposé à la cocaïne durant la grossesse et présentant des malformations congénitales. Présentation du cas : les secours sont appelés pour un accouchement à domicile. L'enfant, en arrêt cardio-respiratoire, décède durant le transport. L'examen externe montre des malformations diverses. L'âge foetal est estimé à 33 SA. Résultats : les analyses toxicologiques sanguines révèlent la présence de morphine (210 µg/L), ainsi que de cocaïne, de benzoylecgonine et d'ecgoninéméthylester (2.5, 645 et 35 µg/L, respectivement). La concentration de morphine est compatible avec celles décrites chez le prématuré et correspond à une administration de morphine par les secours. La concentration de cocaïne et des métabolites est compatible avec celles mesurées dans le sang de cordon de nouveau-nés exposés. L'examen anatomopathologique montre la présence de membranes hyalines. Le magistrat récuse l'analyse génétique. Discussion-conclusion : si la cause du décès est l'immaturité pulmonaire, la responsabilité de la cocaïne dans la prématurité et les malformations doit être discutée. Dans ce cas, certaines malformations sont compatibles avec celles décrites dans la littérature, et il n'existe pas d'élément en faveur d'une pathologie génétique. Toutefois, un diagnostic génétique et une analyse des cheveux maternels auraient permis d'éliminer une cause génétique et de documenter une exposition à la cocaïne durant le 1^{er} trimestre de grossesse. Il paraît donc important dans des situations de ce type de pouvoir disposer de toutes les investigations pour déterminer la cause exacte du décès.

MOTS CLÉS : Cocaïne; Malformations; Prématurité; Analyses Toxicologiques; Diagnostic Génétique

Summary

Aims: report the case of death of a premature infant with congenital malformations exposed to cocaine during pregnancy. Case history: Emergency services are called for a delivery at home. The child, in cardiopulmonary arrest, died during the transfer to hospital. Gestational age was estimated at 33 weeks of amenorrhoea. The examination shows multiple malformations. Results: peripheral blood tests revealed morphine at a concentration of 210 µg/L, as well as cocaine, benzoylecgonine, and ecgonine methylester at respective concentrations of 2.5, 645, and 35 µg/L. Morphine concentration is compatible with those described in preterm infants and corresponds to the administration of morphine by emergency services. Cocaine and metabolites concentrations are consistent with those measured in the cord blood of exposed newborns. Pathological examination reveals hyaline membrane disease. No genetic diagnosis is requested. Discussion – conclusion: if the death seems to be directly caused by pulmonary immaturity, the responsibility of cocaine in the induction of labor and malformations has to be discussed. While the risk of prematurity in cocaine-exposed fetuses is accepted, its teratogenicity is controversial. In this case, some of the malformations are consistent with those described in the literature, and there is no evidence of a genetic pathology. However, a genetic diagnosis and analysis of the mother's hair would have made it possible to rule out a genetic cause and to document exposure to cocaine during the first trimester of pregnancy. In conclusion, it seems important in these situations to carry out all the necessary investigations to determine the exact cause of death.

KEYWORDS : Cocaine; Malformations; Prematurity; Toxicology; Genetic Diagnosis

Introduction

A l'image de ce que l'on observe en population générale, la consommation **pendant la grossesse** de cocaïne et de crack est en constante augmentation. Ce phénomène pose un véritable problème de santé publique dans certains pays [1]. Les chiffres de prévalence de la consommation de cocaïne durant la grossesse sont mal connus et reposent soit sur des auto-questionnaires, ce qui peut entraîner une sous-estimation des consommations, soit sur des extrapolations de données épidémiologiques nationales et internationales dont l'interprétation doit rester prudente [2]. En France, les dernières données disponibles, datant de 2015, permettent d'estimer que 0,5 à 3% des femmes consomment de la cocaïne pendant la grossesse [3].

L'exposition de l'embryon ou du fœtus résulte de plusieurs mécanismes. La cocaïne et le crack traversent en quelques minutes la barrière placentaire [4]. **De plus**, le placenta posséderait des estérases susceptibles de métaboliser *in situ* la cocaïne en benzoylecgonine et norcocaïne et constituerait un compartiment de stockage de la cocaïne et de ses métabolites vers le liquide amniotique et l'enfant [4-6]. Enfin, l'expression des **estérases** hépatiques et plasmatiques est diminuée chez la femme enceinte, ce qui prolongerait la durée d'exposition de l'enfant [7].

Les mécanismes d'action toxique de la cocaïne et du crack durant la grossesse ne sont pas complètement élucidés. Au niveau du placenta, l'action adrénergique et probablement également sérotoninergique de ces molécules provoque une augmentation de la contractilité utérine ainsi qu'une vasoconstriction, à l'origine d'une hypoperfusion placentaire et embryonnaire/fœtale [1-3]. Ces mécanismes sont à l'origine de retards de croissance intra-utérins, de prématurité, de rupture prématurée des membranes, d'hématome rétro-placentaire, **d'avortement spontané** et de complications cardio-vasculaires lors de l'accouchement [1, 8]. L'hypoperfusion précoce, durant le premier trimestre, **pourrait également engendrer** un certain nombre d'anomalies non syndromiques, notamment de fermeture de la paroi abdominale (omphalocèle, gastroschisis, imperforation anale) [9], de l'appareil génito-urinaire (ectopie, agénésie/dysgénésie rénale, hydronéphrose, anomalie des

voies urinaires) [10], et osseuses (membres, doigts) [11]. Des anomalies de la prolifération et de la migration neuronale sont également décrites [12]. Selon Malek [8], 7 à 40% des enfants exposés *in utero* seraient concernés. La majorité des études colligées dans la méta-analyse de Dos Santos [1] retrouvent une association entre usage de cocaïne/crack pendant la grossesse et prématurité (avant 37 SA), faible poids de naissance, faible périmètre crânien et anomalie du placenta. Par contre, cette méta-analyse n'établit pas de lien entre une consommation pendant la grossesse et l'existence de malformations congénitales, pourtant suggérées par les études précédemment citées.

L'interprétation de ces résultats est complexe. L'intensité et la durée de l'exposition, notamment durant le premier trimestre de grossesse, période durant laquelle le risque tératogène est maximal, la voie d'absorption, le produit consommé (cocaïne ou crack) sont autant de facteurs qui ne sont généralement pas renseignés. L'existence très fréquente de consommations associées doit également être prise en compte. Enfin, l'analyse génétique est essentielle pour éliminer une cause génétique. Le cas que nous présentons ici illustre bien ces difficultés.

Description du cas

Le SMUR (Structure Mobile d'Urgence et de Réanimation) pédiatrique est appelé pour un accouchement à domicile dans un contexte de déni de grossesse. D'après les témoins, le nouveau-né, de sexe masculin, aurait crié à la naissance. Il est en arrêt cardio-respiratoire à l'arrivée du SMUR, et décède durant le transfert vers l'hôpital dans un tableau de détresse respiratoire et hémodynamique. Il a notamment reçu deux injections d'adrénaline ainsi que de la morphine dont les doses ne sont pas précisées dans le dossier médical.

Une information pour recherche des causes de la mort est ouverte. L'autopsie, pratiquée le lendemain, est précédée d'un scanner corps entier en acquisition hélicoïdale sans injection de produit de contraste. A l'examen externe, le corps mesure 40 cm et pèse 1693 grammes. Le périmètre crânien est mesuré à 25 cm, la longueur du pied droit à 7 cm et la distance vertex-coccyx à 29 cm. L'âge foetal est ainsi estimé à 33 semaines d'aménorrhée selon les mesures corporelles en

référence aux abaques. L'examen montre également une dysmorphie des organes génitaux externes, un omphalocèle, une imperforation anale, un pied bot à gauche, une dysmorphie des doigts des deux mains et une dysmorphie des oreilles. A l'autopsie, les poumons, de couleur foncée, ne sont pas expansés, ce qui laisse supposer que l'enfant n'aurait pas respiré. Les prélèvements à visée toxicologique (sang cardiaque, sang périphérique, poumon, foie, cerveau), et anatomopathologique sont effectués. Les prélèvements à visée génétique (poumon, foie, muscle) sont également réalisés et placés à -80°C, mais le magistrat n'établira pas de réquisition dans ce sens et ordonnera la destruction de ces derniers scellés.

L'interrogatoire de la mère révèle qu'elle a des antécédents d'avortement spontané et **d'interruption volontaire de grossesse (IVG)** et qu'elle consomme des stupéfiants. La grossesse n'a pas été suivie et le terme est inconnu. Le placenta, le cordon et les membranes n'ont pas été récupérés. Aucun prélèvement sanguin ni capillaire n'a été effectué sur la mère. **Aucune information n'est disponible concernant une éventuelle pathologie d'origine génétique dans la fratrie ou les ascendants.**

Matériels et méthodes

Le dosage des alcools a été effectué par chromatographie en phase gazeuse avec injection par espace de tête et détection par ionisation de flamme après séparation sur colonne capillaire DB-ALC 2 (Agilent®). La teneur en **carboxyhémoglobine (HbCO)** a été déterminée dans le sang périphérique par spectrophotométrie sur CO-Oxymètre (ABL80 Flex, Radiometer®). Une recherche large de principes actifs et/ou de métabolites de principes actifs de médicaments et stupéfiants a été effectuée par chromatographie avec détection par spectrométrie de masse haute résolution [13], complétée par une recherche spécifique de substances stupéfiantes incluant un dosage de la morphine et de la cocaïne ainsi que de leurs métabolites respectifs dans le sang cardiaque, le sang périphérique, l'exsudat de poumon, de cerveau et de foie par chromatographie avec détection par spectrométrie de masse haute résolution [14].

Résultats et discussion

Le scanner met en évidence une condensation quasi complète des deux poumons, un comblement liquidien presque complet du pharynx et complet des bronches souches, une cardiomégalie, une atrophie rénale gauche, un omphalocèle et une fusion des corps de L3 et L4.

L'examen anatomopathologique montre une immaturité tissulaire avec un âge fœtal estimé à 28 +/- 2 semaines d'aménorrhée. Il révèle également une immaturité du tissu pulmonaire associée à la présence de membranes hyalines, témoignant de l'agression *ante-mortem* de l'épithélium respiratoire par l'oxygène en l'absence de surfactant. L'enfant a donc probablement respiré spontanément mais s'est retrouvé rapidement en incapacité ventilatoire du fait de l'immaturité pulmonaire.

Les analyses toxicologiques effectuées dans le sang périphérique ont mis en évidence un taux d'HbCO à 5%, ainsi que la présence de morphine et de cocaïne (tableau 1). Ce taux d'HbCO est probablement en lien avec un tabagisme maternel. En effet, selon Hengstler et al. [15], les nouveau-nés non exposés durant la grossesse présentent des valeurs d'HbCO dans le sang du cordon de 0 à 1,2 % d'HbCO, alors que ceux dont la mère a consommé du tabac durant la grossesse peuvent présenter des taux d'HbCO jusqu'à 7,7 %. La concentration de morphine mesurée dans le sang périphérique correspond à l'administration de morphine par le SMUR et s'avère compatible avec les concentrations thérapeutiques décrites chez le prématuré. En effet, la maîtrise de la douleur nécessiterait dans cette tranche d'âge des concentrations de l'ordre de 120 µg/L, les overdoses n'apparaissent que pour des concentrations supérieures à 300 µg/L [16]. Concernant le ratio des concentrations sang cardiaque/sang périphérique, les données de la littérature ne sont pas concordantes. Pour certains auteurs, les concentrations dans le sang cardiaque sont généralement supérieures à celles mesurées dans le sang périphérique [17], alors que d'autres études récentes objectivent des concentrations supérieures dans le sang périphérique, notamment lorsque le décès

survient peu de temps après l'administration, ce qui est ici le cas [18]. Des paramètres complémentaires tels que la voie d'administration et l'existence de manœuvres de réanimation sont également à prendre en compte [19]. Enfin, le ratio des concentrations mesurées dans les différents organes / concentration dans le sang périphérique est compatible avec les données de la littérature [18]. La présence de cocaïne dans les échantillons de sang cardiaque et périphérique, de foie, de cœur et de poumon confirme l'exposition à la cocaïne dans les heures précédant la naissance. L'interprétation des concentrations est difficile car il existe très peu de données dans la littérature concernant le sang périphérique ou le sang du cordon. En effet, pour des raisons évidentes de faisabilité, les analyses chez le nouveau-né sont généralement réalisées dans le placenta, voire dans le liquide amniotique, le méconium, le vernix, le cordon ombilical ou les cheveux. Dempsey et al. [20] ont mesuré la cocaïne et la benzoylecgonine dans le sang du cordon chez 36 nouveau-nés présentant un risque d'exposition *in utero* à des substances psychoactives. La benzoylecgonine a été retrouvée chez 18 d'entre eux à des concentrations comprises entre 74 et 3880 µg/L (moyenne 843 µg/L, écart-type 1030 µg/L), et la cocaïne chez 9 de ces 18 enfants à des concentrations allant de 5 à 88 µg/L (moyenne 39 µg/L, écart-type 32 µg/L). Henderson et al. [21] ont recherché la benzoylecgonine sur des spots de sang séchés effectués sur 545 nouveau-nés. Les concentrations mesurées étaient comprises entre 10 et 100 µg/L. Les concentrations mesurées dans notre cas, bien que peu élevées, sont donc compatibles avec les données de la littérature.

Si l'immaturation pulmonaire est très probablement la cause directe du décès, la responsabilité de la cocaïne dans le déclenchement prématuré de l'accouchement et les malformations doit être discutée. Devant des malformations congénitales doivent être évoquées des causes génétiques, dites intrinsèques, et des causes extrinsèques. Les causes génétiques sont représentées par les aberrations chromosomiques (trisomies, délétions) qui peuvent être éliminées d'emblée dans ce cas, et les mutations. Celles-ci ont souvent une présentation clinique assez évocatrice, avec des anomalies syndromiques repérables [22], mais dans ce contexte, notamment devant les antécédents de fausses couches, cette hypothèse ne peut être éliminée formellement en l'absence de diagnostic génétique.

Les causes extrinsèques peuvent être d'origine infectieuse (rubéole, CMV, HIV, toxoplasmose, syphilis), en lien avec des pathologies maternelles (phénylcétonurie, diabète etc.), ou avec une consommation de médicaments ou autres toxiques (thalidomide, phénytoïne, androgènes, alcool, tabac, stupéfiants dont la cocaïne) [22]. Les causes infectieuses auraient pu être éliminées par des sérologies sur les échantillons sanguins prélevés à l'autopsie, et les causes maternelles par un interrogatoire plus rigoureux de la mère. Concernant les causes toxiques, les analyses révèlent donc une exposition au tabac et à la cocaïne. Le tabac n'engendre pas ce type de malformations [2]. La cocaïne, par contre, peut engendrer des anomalies de fermeture de la paroi abdominale dont font partie l'omphalocèle et l'imperforation anale [9], ainsi que des anomalies génito-urinaires et osseuses [10, 11]. L'exposition à la cocaïne est donc **une hypothèse plausible** pour expliquer ce tableau clinique, mais ne pourra pas être affirmée avec certitude en l'absence de diagnostic génétique permettant d'éliminer toute cause génétique, mais aussi parce que la durée d'exposition à la cocaïne est inconnue, or seule une exposition durant le premier trimestre de grossesse peut avoir des effets tératogènes. Cette situation aurait pu être évitée par l'application du protocole d'examen autopsique foetal ou néonatal établi par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2014 [23]. Ce dernier prévoit un recueil exhaustif des données cliniques (antécédents parentaux et familiaux, histoire de la grossesse et de l'accouchement), des examens radiographiques, éventuellement complétés par un scanner corps entier, des photographies, un examen biométrique détaillé, à effectuer après les photographies, l'examen externe du corps avec description des anomalies, puis l'examen interne, complété par l'examen du placenta, du cordon et des membranes. Les prélèvements occupent une place capitale dans ce type de situation. Il s'agit de prélèvements à visée histopathologique de tous les organes, à visée génétique (peau, poumon, thymus, prélèvements spécifiques en fonction du contexte, à conserver à -80°C), et en fonction du contexte, à visée bactériologique ou de sérologies virales.

Néanmoins, de manière étonnante, ce protocole ne prévoit pas d'échantillons à visée toxicologique qui sont pourtant essentiels pour documenter une exposition *in utero*, en particulier

durant le premier trimestre de grossesse. Chez le nouveau-né, les prélèvements sanguin et urinaire ont naturellement une fenêtre de détection beaucoup trop courte pour être utilisables dans ce contexte, et les études s'accordent sur le fait que le méconium présente la matrice biologique la plus pertinente pour documenter une exposition durant le 3^{ème} trimestre [24-26]. Parfois l'expulsion est retardée ou a lieu *in utero*, avant l'accouchement, et le méconium n'est alors pas disponible. Le placenta et le cordon peuvent alors être utilisés, mais la sensibilité et la spécificité de ces deux matrices sont légèrement inférieures à celles du méconium [25]. En fait, la seule matrice biologique capable de documenter une exposition durant toute la grossesse reste le cheveu maternel. Concheiro et al. [25] recommandent, si la quantité de cheveux est suffisante, de diviser la mèche en trois segments, correspondant, pour le segment proximal (de 0 à 2 cm) aux deux premiers mois du 3^{ème} trimestre, pour le segment intermédiaire (3 cm) au 2^{ème} trimestre, et pour le segment distal (3 cm) au 1^{er} trimestre. Cet examen reste, pour l'ensemble des articles disponibles dans la littérature, le plus sensible et le plus spécifique pour documenter une exposition *in utero*.

Conclusion

Au total, devant les enjeux aussi bien judiciaires qu'en termes de santé publique, il paraît important de sensibiliser les magistrats et les médecins légistes à la nécessité d'effectuer tous les examens complémentaires et les prélèvements, y compris les prélèvements à visée toxicologique sur la mère et l'enfant, afin de déterminer la cause exacte du décès et de faire progresser les connaissances dans ce domaine. **Une révision du protocole d'examen autopsique fœtal ou néonatal de la Haute Autorité de Santé, incluant les analyses toxicologiques, serait également utile.**

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Références

1. Dos Santos JF, de Melo Bastos Cavalcante C, Barbosa FT, Gitaí DLG, Duzzioni M, Tielli CQ, et al. Maternal, fetal and neonatal consequences associated with the use of crack cocaine during the gestational period: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2018;298:487-503.
2. Lamy S, Thibaut F. Consommation de substances psychoactives durant la grossesse : revue de littérature. *Encéphale* 2010;36:33-8.
3. Lamy S, Laqueille X, Thibaut F. Conséquences potentielles de la consommation de tabac, de cannabis et de cocaïne par la femme enceinte sur la grossesse, le nouveau-né et l'enfant : revue de littérature. *Encéphale* 2015;41:13-21.
4. Benveniste H, Fowler JS, Rooney W, Ding YS, Baumann AL, Moller DH, et al. Maternal and fetal ¹¹C-cocaine uptake and kinetics measured in vivo by combined PET and MRI in pregnant nonhuman primates. *J Nucl Med* 2005;46:312–20.
5. Srinivasan K, Wang PP, Eley AT, White CA, Bartlett MG. Liquid chromatography--tandem mass spectrometry analysis of cocaine and its metabolites from blood, amniotic fluid, placental and fetal tissues: study of the metabolism and distribution of cocaine in pregnant rats. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000;745:287-303.
6. De Giovanni N, Marchetti D. Cocaine and its metabolites in the placenta: a systematic review of the literature. *Reprod Toxicol* 2012;33:1-14.
7. Richardson GA, Goldschmidt L, Larkby C. Effects of prenatal cocaine exposure on growth: a longitudinal analysis. *Pediatrics* 2007;120:e1017–27.
8. Malek A. Effets of prenatal cocaine exposure on human pregnancy and postpartum. *Pharmaceut Anal Acta* 2012;3:1-8.
9. Hume RF, Martin LS, Bottoms SF, Hassan SS, Banker-Collins K, Tomlinson M, et al. Vascular disruption birth defects and history of prenatal cocaine exposure: a case control study. *Fetal Diag Ther* 1997;12:292-5.

10. Murugapoopathy V, Gupta IR. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:723-31.
11. Marles SL, Reed M, Evans JA. Humeroradial synostosis, ulnar aplasia and oligodactyly, with contralateral amelia, in a child with prenatal cocaine exposure. *Am J Med Genet A* 2003;116A:85-9.
12. Hu S, Cheeran MC, Sheng WS, Ni HT, Lokensgard JR, Peterson PK. Cocaine alters proliferation, migration and differentiation of human fetal brain-derived neural precursors cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318:1280-6.
13. Gicquel T, Richeval C, Mesli V, Gish A, Hakim F, Pelletier R, et al. Fatal intoxication related to two new arylcyclohexylamine derivatives (2F-DCK and 3-MeO-PCE). *Forensic Sci Int* 2021 doi.org/10.1016/j.forsciint.2021.110852
14. Wiart JF, Clin V, Richeval C, Humbert L, Garat A, Gaulier JM, et al. Recherche et/ou dosage simultané en 10 minutes des cannabinoïdes, des opiacés/opioïdes, des dérivés amphétaminiques et de la cocaïne et ses métabolites, dans le sang total par UPLC-MS/MS *Toxicol Anal Clin* 2015;27(2):S36.
15. Hengstler K, van 't Sant P, Jira PE. Carboxyhemoglobin in umbilical cord blood and maternal smoking. *J Perinat Med* 2019;47:780-4.
16. Pacifici GM. Metabolism and pharmacokinetics of morphine in neonates: A review. *Clinics* 2016;71:474-480.
17. Gerostamoulos J, Drummer OH. Postmortem redistribution of morphine and its metabolites. *J Forensic Sci* 2000;45:843-5.
18. Gleba J, Kim J. A Mechanism-Based Forensic Investigation into the Postmortem Redistribution of Morphine. *J Anal Toxicol* 2020;44:256-62.
19. Sastre C, Bartoli C, Baillif-Couniou V, Leonetti G, Pelissier-Alicot AL. Postmortem redistribution of drugs: current state of knowledge. *Curr Pharm Des* 2017;23:5530-41.

20. Dempsey D, Jacob P 3rd, Partridge JC, Jones RT, Panganiban K, Rowbotham MC. Cocaine metabolite kinetics in the newborn. *J Anal Toxicol* 1999;23:24-8.
21. Henderson LO, Powell MK, Hannon WH, Bernert JT Jr, Pass KA, Fernhoff P, et al. An evaluation of the use of dried blood spots from newborn screening for monitoring the prevalence of cocaine use among childbearing women. *Biochem Mol Med* 1997;61:143-51.
22. Corsello G, Giuffrè M. Congenital malformations. *J Matern Neonat Med* 2012; Suppl 1:25-9.
23. Haute Autorité de Santé - Protocole type d'examen autopsique foetal ou néonatal; 2014 [Document consulté sur le site : https://has-sante.fr/jcms/c_174470/fr/protocole-type-d-examenautopsique-feotal-ou-neonatal/ le 15 septembre 2021].
24. Conchero-Guisan A, Concheiro M. Bioanalysis during pregnancy: recent advances and novel sampling strategies. *Bioanalysis* 2014;6:3133-53.
25. Concheiro M, Lendoiro E, de Castro A, González-Colmenero A, Concheiro-Guisan A, Peñas-Silva P, et al. Bioanalysis for cocaine, opiates, methadone, and amphetamines exposure detection during pregnancy. *Drug Test Anal* 2017;9:898-904.
26. González-Colmenero A, Concheiro-Guisan A, Lorenzo-Martinez M, Concheiro M, Lendoiro E, de Castro-Rios A, et al. Drug testing in biological samples vs. maternal surveys for the detection of substance use during whole pregnancy. *J Addict Dis* 2021;39:175-82.

Tableau 1 Résultats des analyses toxicologiques

Milieu biologique	Morphine	Cocaïne	Benzoylécgonine	Ecgonine méthylester
Sang cardiaque	160	2	431	18
Sang périphérique	210	2,6	645	35
Exsudat de foie	179	2,1	1751	521
Exsudat de cerveau	11	5,7	737	209
Exsudat de poumon	89	1,6	214	116

Les concentrations de morphine, cocaïne, benzoylécgonine (BZE) et ecgonine méthylester (EME) sont exprimées en µg/L.