

Techniques de l'analyse de drogues, vues du spécialiste

Pr Jean-Claude Alvarez / chef de service du laboratoire de pharmacologie-toxicologie, laboratoire expert, CHU Garches

L'analyse de drogues en laboratoire a fait d'énormes progrès dans les dernières années permettant aujourd'hui d'identifier des molécules jusque-là non reconnues.

Les drogues et leurs contenus sont en permanente évolution. Le *darknet* et ses nombreux sites permettent une diversité du marché des drogues, augmentant la probabilité d'incertitude sur leur contenu (poudres contenant de l'héroïne et coupées par des fentanylloïdes par exemple¹).

Les usagers sont ainsi régulièrement victimes d'accidents aigus et overdoses non intentionnels² pouvant être parfois mortels³, aussi bien en milieu festif qu'en milieu plus confiné comme lors d'utilisation en *chemsex*.

La MDMA, les comprimés ou poudres d'ecstasy, les poudres de cocaïne, etc. peuvent contenir d'autres produits et/ou être fortement dosés (MDMA à plus de 200 mg/comprimé, poudre de cocaïne avec des teneurs supérieures à 90 %, poudre d'héroïne avec des teneurs supérieures à 30 %). Le marché des nouveaux produits de synthèse (NPS) est en pleine expansion^{4,5} alors que la nature de leur toxicité est souvent peu connue et probablement sous-estimée.

Les poudres peuvent être adultérées par un composé potentiellement toxique (poudres de cocaïne coupées à la scopolamine, hallucinogène puissant, ou au lévamisole, antiparasitaire retiré du marché humain de par sa toxicité hématologique et pourtant de plus en plus répandu). Parfois, ces NPS peuvent même être administrés à l'insu d'une personne dans le cadre d'une soumission chimique (administration d'une substance psychoactive à l'insu

d'une personne dans un but de délit) notamment dans le milieu du *chemsex*, et généralement la victime voudra savoir la nature du produit qui lui a été administré⁶.

Les usagers de drogues sont donc logiquement amenés à vouloir connaître le contenu des drogues qu'ils consomment, quels que soient les contextes (espace urbain, festif, à domicile) afin de réduire les risques liés à leurs usages, dont les risques d'accidents aigus et notamment les overdoses. Ceci est d'autant plus important que le rendu d'un résultat non conforme à celui mentionné sur le produit s'accompagne généralement d'une décision de ne pas consommer ce produit...

Les différentes techniques d'analyse

– Les tests colorimétriques

La première méthode utilisée en réduction des risques (RdR) fut la technique colorimétrique. Cette méthode utilise différents réactifs chimiques et repose sur les caractéristiques structurales d'une molécule. On identifie le plus souvent une classe de composés et non un composé isolément, ce qui va permettre de positionner la substance inconnue d'une poudre dans une classe spécifique et d'éliminer d'autres classes.

Ces tests ont l'avantage d'être très simples à réaliser, peu coûteux car utilisant de faibles quantités de réactifs, et ne nécessitant pas de matériel onéreux puisque la lecture pourra se faire directement à l'œil nu.

Le gros désavantage est leur manque de spécificité (un test est spécifique lorsqu'un résultat positif signifie que la substance identifiée par le test est bien présente dans

¹ Caré W, Langrand J, Vodovar D, Deveaux M, Alvarez JC, Mégarbane B, Dorandeu F. Trends in Severe Opioid-Related Poisonings and Fatalities Reported to The Paris Poison Control Center – A 10-Year Retrospective Study. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 2020, 34: 495-503.

² Larabi IA, Martin M, Fabresse N, Etting I, Edel J, Pjau G, Alvarez JC. Hair Testing for 3-Fluorofentanyl, Methoxyacetylfentanyl, Carfentanyl, Acetylfentanyl and Fentanyl by LC/MS/MS after Unintentional Overdose. *Forensic Toxicology*, 2020, 38(1): 277-286.

³ Jamey C, Kintz P, Martrille L, Raul JS. Fatal Combination with 3-Methylmethcathinone (3-MMC) and Gamma-Hydroxybutyric Acid (GHB). *Journal of Analytical Toxicology*, 2016, 40(7): 546-552.

⁴ Alvarez JC, Fabresse N, Larabi IA. Prevalence and Surveillance of Synthetic Cathinones Use by Hair Analysis: An Update Review. *Current Pharmaceutical Design*, 2017, 23: 1-9.

⁵ Larabi IA, Fabresse N, Etting I, Nadour L, Pjau G, Raphaelen JH, Philippe P, Edel J, Alvarez JC. Prevalence of New Psychoactive Substances in Paris and Its Suburbs Using Hair Analysis: A Cross Sectional Study. *Drug and Alcohol Dependence*, 2019, 204: 107508.

⁶ Larabi IA, Martin M, Etting I, Penot P, Fabresse N, Alvarez JC. Drug-facilitated Sexual Assault (DFSA) Involving 4-methylmethcathinone (4-MEC), 3,4-Methylenedioxypropylvalerone (MDPV) and Doxylamine Highlighted by Hair Analysis. *Drug Testing Analysis*, 2018, 10(8): 1280-1284.

l'échantillon, donc absence de faux-positif). Il existe certaines substances pour lesquelles la réaction colorée obtenue avec un réactif chimique est spécifique de cette substance (réactif de Trinder qui donne une réaction bleue avec les salicylates par exemple), mais généralement la couleur obtenue est spécifique d'une classe de composés. Par ailleurs, d'autres classes relativement proches peuvent également donner une coloration similaire. L'exemple le plus caractéristique est le test de Marquis qui permet d'identifier une structure de type amine. Le réactif utilisé (mélange de formol et d'acide sulfurique) donne une coloration violette en cas de présence d'ecstasy (MDMA), mais également avec ses dérivés type MDA ou MDEA, et une coloration orangée en cas de présence d'amphétamine (mais également de méthamphétamine). En fait, d'autres amines n'ayant rien à voir avec la classe des amphétamines peuvent également donner une coloration, et de très nombreux faux-positifs ont été mis en évidence.

Depuis un décret du 25 avril 2005, les associations de RdR n'ont plus le droit de pratiquer ces simples tests colorimétriques du fait de cette trop faible spécificité.

– Les tests utilisant la chromatographie sur couche mince (CCM)

Suite à l'interdiction d'utilisation des tests colorimétriques, des associations comme Médecins du monde ont mis au point des techniques d'analyse sur site basées sur la CCM (cf. « Médecins du monde et la structuration du réseau XBT » p. 12). Il s'agit d'une méthode de chromatographie sur plaque recouverte de silice (phase stationnaire) sur laquelle est déposée un échantillon du produit à analyser, mis préalablement en solution. La plaque est introduite dans une cuve dans laquelle se trouve une phase mobile liquide (mélange de différents solvants) qui, par capillarité, va progresser sur la silice et entraîner les différents composants de l'échantillon et ainsi les séparer.

Les différents constituants sont ensuite révélés par la vaporisation de révélateurs laissant apparaître des taches correspondant aux différents composés séparés. Si l'échantillon correspond à une poudre pure, une seule tache apparaîtra. La couleur de la tache permettra d'identifier un certain nombre de molécules caractéristiques pour lesquelles la coloration est connue.

Cette méthode est plus spécifique que les tests colorimétriques puisque des standards correspondant aux molécules recherchées sont également utilisés et permettent donc de vérifier le bon emplacement de la tache et la bonne coloration. Mais il peut y avoir présence associée de molécules ne permettant pas une identification formelle (migration identique de deux composés différents

correspondant donc à une tache dans laquelle ces deux composés coexistent, donnant de ce fait une coloration différente de celle qui correspondrait à chacun des composés seul).

La CCM est une méthode qui peut permettre aisément d'identifier une poudre pure contenant un composé bien connu (cocaïne, héroïne), mais ces poudres pures ne circulent que très rarement. Elle ne permet pas de quantifier les principes actifs ni les adjuvants contenus dans la poudre.

Par ailleurs, la présence à faible teneur d'un composé pourra passer inaperçue, ainsi les fentanylloïdes dont la puissance est telle qu'une très faible quantité est suffisante dans une poudre d'héroïne pour réaliser des effets pharmacologiques dans l'organisme lorsqu'elle sera administrée.

C'est une méthode qui permet d'avoir des résultats dans un délai compatible avec une utilisation sur site (de 45 à 60 minutes).

– La spectroscopie infrarouge (SIR)

Cette méthode consiste à faire passer un faisceau de lumière infrarouge au travers d'un échantillon mis en solution. L'examen de la lumière transmise indique le spectre infrarouge de la molécule, caractéristique d'une molécule.

L'avantage est sa rapidité, l'analyse étant réalisée en quelques minutes seulement. Elle peut donc être réalisée sur site, car il existe de petits SIR que l'on peut déplacer. Le problème repose sur le fait de nécessiter le plus souvent des poudres pures. S'il s'agit d'un mélange de plusieurs substances, chacune absorbera la lumière émise, le résultat global étant la superposition de plusieurs spectres ne correspondant plus à aucun des spectres de chacune des molécules le composant. Aucune identification ne pourra ainsi être faite. Les poudres pures étant de moins en moins répandues, cette technique est malheureusement relativement peu intéressante.

– La chromatographie gazeuse (CG) ou liquide (CL)

La chromatographie est une méthode séparative. Elle présente donc l'avantage comme la CCM de séparer les différents constituants et de pouvoir ainsi analyser une poudre complexe. La CG utilise un gaz inerte comme vecteur (azote ou hélium) pour effectuer la séparation des molécules sur la colonne de chromatographie. On utilise des colonnes capillaires d'environ 30 m de long que l'on place dans un four afin d'optimiser la séparation des molécules. La CL utilise un mélange de solvants liquides pour effectuer cette séparation, les colonnes étant d'une longueur d'environ 20 à 30 cm. On utilisera l'une ou l'autre de ces méthodes en fonction des molécules, sachant que la CG nécessite d'analyser des molécules



volatiles, et exigera donc une étape de volatilisation parfois un peu longue pour rendre les molécules détectables (étape dite de dérivation).

Ces techniques séparatives peuvent être couplées à différents types de détecteurs. Elles permettent toutes de quantifier les composés afin d'évaluer la teneur en principe actif de la poudre dès lors que l'on dispose des standards correspondants aux molécules que l'on veut quantifier.

– [La CL couplée à une détection par barrette de diodes \(CL/BD ou HPLC/DAD en anglais\)](#)

Une fois séparées par chromatographie, les molécules contenues dans la poudre initiale sont identifiées par leur spectre ultraviolet (UV). Le détecteur à barrette de diodes est composé d'une multitude de diodes miniatures sensibles à la lumière capable d'analyser simultanément toutes les longueurs d'onde comprises entre 190 et 400 nm.

On obtient donc un chromatogramme (séparation de pics correspondants pour chacun à un des constituants de la poudre analysée) qui permet d'identifier un ensemble de molécules à l'aide de leur spectre UV. Certaines molécules ont des spectres UV très caractéristiques et peuvent être identifiées formellement avec ce type de détecteur.

Malheureusement certaines molécules n'absorbent que très peu dans l'UV, et présenteront des spectres peu informatifs, que l'on peut confondre avec d'autres molécules à spectre peu informatif. C'est le cas notamment des amphétamines. Quoi qu'il en soit, cette méthode peut permettre l'identification de différents constituants d'une poudre. Elle est par ailleurs plus sensible qu'une méthode par CCM.

Un projet réunissant Sida Parole, l'association Charonne et le laboratoire de Toxicologie du CU de Garches est actuellement en cours en Île-de-France afin de mettre en place un tel équipement pour analyser des poudres sur site et quantifier ainsi un certain nombre de principes actifs de ces poudres (héroïne, cocaïne, MDMA par exemple) afin d'en déterminer la pureté et leur toxicité potentielle.

– [La CG couplée à une détection par spectrométrie de masse \(CG/SM\)](#)

La spectrométrie de masse est une technique physique permettant de détecter et d'identifier des molécules contenues dans une poudre par mesure de la masse des différents fragments obtenus après fragmentation par un

bombardement d'électrons. Chaque molécule se fragmente toujours de la même manière (standardisation des conditions d'ionisation et de fragmentation des composés), et son spectre de masse caractéristique inclus dans

une librairie permet d'identifier formellement une molécule. Tous les CG/SM sont fournis avec des bibliothèques contenant des milliers de spectres.

Le spectre obtenu peut être par ailleurs comparé à des bibliothèques en ligne, ce qui permet d'identifier des substances dont on ne dispose pas encore de standards dans sa bibliothèque (cas des NPS identifiés par ailleurs pour lesquels le laboratoire ne dispose pas encore de spectre).

Aucune des méthodes précédentes ne permet l'identification de composés comme le GHB ou le tétrahydrocannabinol (THC) issu de résine ou plantes, alors que la CG/SM le permet.

C'est une méthode particulièrement sensible, et spécifique. Elle nécessite toutefois des molécules volatiles (forme gazeuse) et exige donc une étape de dérivation (transformation par greffage d'un radical sur les molécules pour les rendre plus volatiles) un peu longue. Elle est donc peu compatible avec un rendu de résultat rapide. Certains CG/SM de petites tailles commencent toutefois à être commercialisés afin de pouvoir être utilisés pour de l'analyse sur site.

– [La CL couplée à une détection par spectrométrie de masse tandem \(CL/SM/SM\)](#)

C'est la méthode la plus sensible et la plus spécifique. Elle permet l'identification d'un grand nombre de composés (seul le GHB est probablement peu identifiable avec cette technologie car il s'agit d'une trop petite molécule, $PM=104$ g/mol).

Contrairement à la CG/SM, il n'est pas effectué un spectre de masse complet. Le poids moléculaire de la molécule recherchée est présélectionné (élimination de tous les autres composés d'où une grande spécificité), puis fragmenté par une énergie particulière donnant deux fragments dont on a préalablement identifié la masse que l'on analysera. La présence simultanée de ces deux transitions (passage du poids moléculaire initial au poids des deux fragments) est hautement spécifique d'une molécule, d'autant qu'elle sortira toujours au même temps de rétention sur le chromatogramme. Cette méthode permet donc d'identifier des molécules que l'on recherche spécifiquement. On effectue donc ce que l'on appelle des « screening ciblés »⁷. Mais il est possible de rechercher simultanément plusieurs centaines de molécules...

Elle n'est utilisée que dans les laboratoires de toxicologie spécialisés, notamment dans le cadre du dispositif Sintes de l'OFDT.

– [La CL couplée à une détection par spectrométrie de masse haute résolution \(CL/SM-HR\)](#)

Cette méthode est proche de la CL/SM/SM, à l'exception près que la précision de la masse mesurée est de

⁷ Larabi IA, Martin M, Etting I, Pflau G, Edel J, Alvarez JC. Development and Validation of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Targeted Screening of 16 Fentanyl Analogs and U-47700 in Hair: Application To 137 Authentic Samples. Drug Testing analysis. 2020, accepté, doi: 10.1002/dta.2868.

5 chiffres après la virgule, d'où la notion de haute résolution. Elle permet de déterminer la structure chimique exacte d'une molécule. C'est la seule méthode qui permet aujourd'hui d'identifier un NPS qui n'a pas encore été identifié sur aucune librairie dans le monde, ce qui est parfois le cas des poudres qui circulent⁸.

C'est une technologie coûteuse que seuls certains laboratoires spécialisés de toxicologie peuvent disposer.

Les produits de coupage

Au-delà des principes actifs dont on ne maîtrise ni la présence ni la concentration dans une poudre que l'on s'administre, on ne maîtrise pas non plus tous les produits de coupage introduits le plus souvent pour augmenter le volume.

Nous avons recensé les produits de coupage de 469 poudres analysées dans le cadre de saisies des forces de l'ordre en 2015⁹. Nous nous sommes intéressés aux produits ayant une activité notoire, mais il faut garder à l'esprit que les poudres sont également coupées avec des produits inertes, tel que talc ou plâtre. Cette étude a montré que les poudres de cocaïne sont fréquemment coupées avec de la lidocaïne (anesthésique local mimant les effets anesthésiques de la cocaïne), de la phénacétine (analgésique retiré du marché humain en 1983 du fait de sa toxicité rénale et son pouvoir cancérogène probable, utilisé pour renforcer la dépendance à la cocaïne), et du lévamisole (antiparasitaire utilisé en médecine vétérinaire et pratiquement plus chez l'homme, qui se transforme dans l'organisme en un produit de type amphétaminique ce qui augmente la dépendance à la cocaïne mais peut provoquer des hypertensions artérielles pulmonaires, responsable de troubles hématologiques graves, de vascularites nécrosantes et de troubles neurologiques importants). On retrouve souvent de la caféine (stimulant du système nerveux central, pour s'opposer aux effets dépressifs et graves de l'héroïne), du paracétamol (antalgique, toxique pour le tissu hépatique à forte dose) et du dextrométhorphan (antitussif ayant des propriétés psychotropes de type hallucination visuelles et auditives, mimant les effets d'une faible prise de MDMA) dans les poudres d'héroïne.

die et dépression respiratoire) dans 7,6 %, le dextrométhorphan dans 2,5 %, le diltiazem (inhibiteur calcique à effet cardiaque direct utilisé dans le traitement des crises d'angine de poitrine, présentant de nombreux effets secondaires notamment sur le rythme cardiaque et dont l'intérêt comme produit de coupage n'est pas déterminé) dans 1,7 %, la chloroquine (antipaludéen présentant par ailleurs une forte toxicité cardiaque) dans 0,8 %, la cétirizine (produit de transformation dans l'organisme de l'hydroxyzine) dans 0,4 % des poudres.

Conclusion

L'analyse de poudres dans le cadre de la RdR est devenue d'autant plus importante que celles qui circulent ne contiennent plus nécessairement le principe actif supposé, ou pas nécessairement à la même concentration d'une poudre à une autre, compte tenu des produits de coupage fréquemment introduits. Ces produits de coupage peuvent par ailleurs s'avérer particulièrement toxiques. Cette analyse de poudre peut se faire à deux niveaux :

- **sur site**, ce qui présente l'avantage de pouvoir bénéficier d'un rendu de résultat dans un temps relativement court, mais qui repose sur des méthodes permettant essentiellement l'identification de poudres classiques telles que cocaïne, héroïne ou MDMA, sans identification de tous les produits de coupage ;
- **en laboratoire**, avec du matériel plus sophistiqué, permettant une analyse complète de tous les principes actifs et produits de coupage notoires ainsi que leur concentration, et l'identification de nouveaux principes actifs notamment de NPS, mais qui nécessite plus de temps et ne peut être réalisée sur site.

⁸ Fabresse N, Larabi IA, Stratton T, Mistrik R, Pfau G, Lorin de la Grandmaison G, Etting I, Grassin-Delyle S, Alvarez JC. Development of a Sensitive Untargeted LC-HRMS Screening Devoted to Hair Analysis Through a Shared MS2 Spectra Database: A Step Towards Early Detection of New Psychoactive Substances. *Drug Testing Analysis*, 2019, 11(5):697-708.

⁹ Mayer C, Blanchon A, Ribot M, Knapp A, Larabi IA, Zuraw M, Alvarez JC. Analyses de poudres : intérêt du dosage des produits de coupage. *Toxicologie analytique et clinique*, 2015; 27(2S): S44.

En termes de fréquence, on retrouvait dans l'ensemble des poudres analysées :

La caféine dans 34,7 % des poudres, la phénacétine dans 17,9 %, le paracétamol dans 16,8 %, le lévamisole dans 14,9 %, la lidocaïne dans 14 %, l'hydroxyzine (antihistaminique sédatif utilisé comme anxiolytique pouvant causer maux de tête, vertiges, sensation de faiblesse, irritabilité, hyperthermie, bradycar-

Médecins du monde et la structuration du réseau XBT

En France, l'analyse de drogues dans une approche de réduction des risques existe depuis plus de vingt ans. Dès la fin des années 1990, diverses associations et ONG ont recours au « testing » en milieux festifs, à l'aide de tests réactifs colorimétriques qui permettent d'affirmer l'absence d'une substance, sans statuer sur la composition des mélanges. Médecins du monde a ainsi souhaité accompagner cette démarche en créant, en 1999, une mission d'appui technique, appelée mission XBT¹, pour coordonner et soutenir ses équipes de bénévoles dans la pratique d'analyse de drogues, en l'absence de cadre légal encadrant cette pratique.

À l'issue d'un plaidoyer associatif, l'analyse de drogues a été inscrite comme une mission de réduction des risques² dans la loi de santé du 26 janvier 2016. Médecins du monde a alors décidé de transférer la compétence développée dans le cadre du réseau XBT pour qu'elle s'intègre pleinement dans les missions de droit commun des structures spécialisées et de leurs partenaires du festif. La structuration de ce réseau devrait être accompagnée par la Fédération Addiction. Il s'agit d'équiper chaque région d'un laboratoire d'analyse autonome pour assurer des actions de proximité envers les usagers ; et d'identifier et accompagner une structure du champ de la réduction de risques souhaitant prendre la suite de l'animation et de la coordination du réseau au niveau national, jusqu'à ce que celui-ci soit autonome. Ce modèle de proximité coordonné sur les plans régional et national est l'une des spécificités de ce dispositif, selon ses concepteurs.

Quelle technique ?

Le programme XBT a développé depuis les années 2000, une méthode d'analyse qualitative déjà éprouvée en toxicologie hospitalière : la chromatographie sur couche mince (CCM). Moins sensible et spécifique que les méthodes employées par les laboratoires partenaires du dispositif Sintès, cette technique est cependant bon marché, comparée à la chromatographie liquide à haute performance (dite « HPLC »), et un peu plus précise que les méthodes utilisées par le testing, non séparatives (tests colorimétriques).

Si les structures de terrain s'engagent dans l'analyse des substances et produits, elles ne partagent pas toutes les objectifs de Médecins

Sintès, le dispositif

Le système d'identification national des toxiques et substances (Sintès), outil de veille sanitaire mis en place par l'OFDT vise à documenter la composition des produits nouveaux en circulation ou ayant entraîné des effets indésirables. À partir de l'analyse des saisies effectuées par les services répressifs et des collectes de produits réalisées par des acteurs socio-sanitaires auprès des usagers, le dispositif permet en outre de documenter le contexte de consommation de chaque échantillon, via un questionnaire de collecte portant sur le produit (prix, provenance, forme), sur l'utilisateur (âge, sexe) et sur son usage (produits consommés en association, effets ressentis et/ou indésirables, voie d'administration, fréquence). Les produits sont analysés par un réseau de laboratoires partenaires utilisant des techniques analytiques de haute performance. Le dispositif Sintès est le relais français du système d'alerte précoce européen Early Warning System (EWS), et transmet à l'Observatoire européen des drogues l'information sur tout nouveau produit de synthèse identifié sur le territoire.

<https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/sintes/point-sintes-numeros-parus/>

du monde. Ainsi, plusieurs acteurs plaident pour le développement de la spectrométrie infrarouge, plus simple et aux résultats plus rapides (2 minutes *versus* 45 par CCM). C'est le cas de Techno+ qui a obtenu une subvention de la Mairie de Paris en 2019 pour acquérir un appareil et déployer des actions de RdR en milieu festif. Avant Techno+, le Caarud la Case à Bordeaux a été l'un des premiers à utiliser cette technique, utilisée depuis plusieurs années dans certains pays européens, notamment lors de festivals. Le Bus 31/32 à Marseille plaide quant à lui pour un dispositif d'analyse quantitative utilisant une machine HPLC-DAD, ou chromatographie liquide haute performance³.

Par ailleurs, les acteurs ne sont pas tous d'accord sur la dématérialisation des entretiens de collecte et de rendu de résultats, ou la place des projets d'analyse communautaires s'appuyant sur des pairs non formés en chimie analytique. Alors que la période de la crise sanitaire a montré les capacités d'adaptation des acteurs de terrain aux besoins des usagers, et que certains pratiquent déjà en lien avec le forum Psychoactifs, une analyse de produits envoyés par la Poste, il est temps de faire évoluer les protocoles...

¹ XBT signifie « xénobiotique », substance présente dans l'organisme vivant mais qui lui est étrangère et qui n'est pas apportée par son alimentation naturelle.

² Article L3411-8 alinéa 5 du code de la Santé publique.

³ Chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur UV à barrettes de diodes ou HPLC-DAD, appareil analytique de laboratoire permettant la quantification et l'identification des produits analysés.