

L'analyse toxicologique, un outil de vigilance et de réduction des risques ?

Damien RICHARD, Nicolas AUTHIER

SERVICE DE PHARMACOLOGIE MEDICALE

Laboratoire de Pharmacologie - Toxicologie

Centre Addictovigilance Auvergne (CEIP)

CHU- Clermont-Ferrand

Point de vue du Toxicologue:

Risques:

- **Nature du (des) produit(s)** : principes actifs, toxiques, produits adultérant, produits de coupe,
- **Teneur substances**: Intensité des effets, additivité des effets toxiques, potentialisation effets , atteintes des fonctions vitales



Analyse qualitative: identification composition



Analyse quantitative: identification teneur

Rôle d'un laboratoire de toxicologie



Matrices biologiques et non biologiques:

- **Poudres:** nature, couleur, solubilité, ...
- **Formes médicamenteuses:** comprimés, gélules, ...
- **Liquides:** hydrophile / lipophile, sucres, couleur, viscosité, ...
- **Substances volatils:** poudre ou liquides
- **Nature inorganique:** produits de coupe
- **Nature végétale:** plantes, champignons, baies, feuilles, ...



Être capable de tout analyser: **sensibilité / spécificité**

Techniques de laboratoire

Techniques colorimétriques:

➤ analyse directe:



ex: Test de Scott (\Leftrightarrow thiocyanate de cobalt modifié)

Poudre (1mg) + $\text{Co}^+ \text{SCN}^-$ = Coloration **BLEUE**



+ HCl concentré = Coloration **ROSE**



+ Chloroforme = Coloration **BLEUE / ROSE**



Techniques de laboratoire

Techniques colorimétriques:

➤ analyse directe:



Tests NARK®II

Référence	Test	Caractéristiques
NARK2001	01	Alcaloïdes d'opium (10 tests)
NARK2002	02	Héroïne, morphine (10 tests), confirmation du 01
NARK2003	03	Barbituriques (10 tests)
NARK2004	04	LSD (10 tests)
NARK2005	05	Marijuana, Hashish, THC (10 tests)
NARK2006	06	Neutralisateur en bouteille (30ml)
NARK200N	00	Neutralisateur (boîte de 10 sachets)
NARK2007	07	Cocaïne salts (HCL), cocaïne base (crack) (10 tests)
NARK2008	08	Méthadone (10 tests)
NARK2009	09	PCP & méthaqualone (10 tests)
NARK20010	10	Codéine, héroïne, oxycodone (10 tests)
NARK20011	11	Toute héroïne (10 tests)
NARK20012	12	Talwin (pentazocine) (10 tests)
NARK20013	13	Ephédrine (10 tests)
NARK20014	14	Valium, Rohypnol, kétamine (10 tests)
NARK20015	15	Méthamphétamine & MDMA (10 tests)
NARK20019	19	Alcaloïdes narcotiques (10 tests)
NARK20020	20	Marijuana (graines et plante) (10 tests)
NARK20021	21	GHB (5 tests)
NARK20022	22	Méthadone (10 tests)
New NARK20030	30	Psilocybine/psilocine (champignons) (10 tests)
NARK20031	31	Méthamphétamine/morphine (10 tests)
NS20150		Buvard cocaïne (lot de 50)



New Tests NARK®II pour drogues synthétiques

Référence	Test	Caractéristiques
NARK20023	23	Cannabinoïdes synthétiques (indole seul) (5 tests)
NARK20024	24	MDPV (cathinones synthétiques) (10 tests)
NARK20025	25	Méphédrone (cathinones synthétiques) (10 tests)
NARK20026	26	α-PVP (cathinones synthétiques) (10 tests)
NARK20029	29	2C-B, 2C-C, 2C-E, 2C-I, 2C-N, 2C-T7 (10 tests)



Techniques de laboratoire

Techniques colorimétriques:

- analyse directe:

AVANTAGES

Facile

Rapide

Mobile

INCONVÉNIENTS

Blanc de référence

Usage unique

Echantillonnage difficile

Faux Positifs (++)

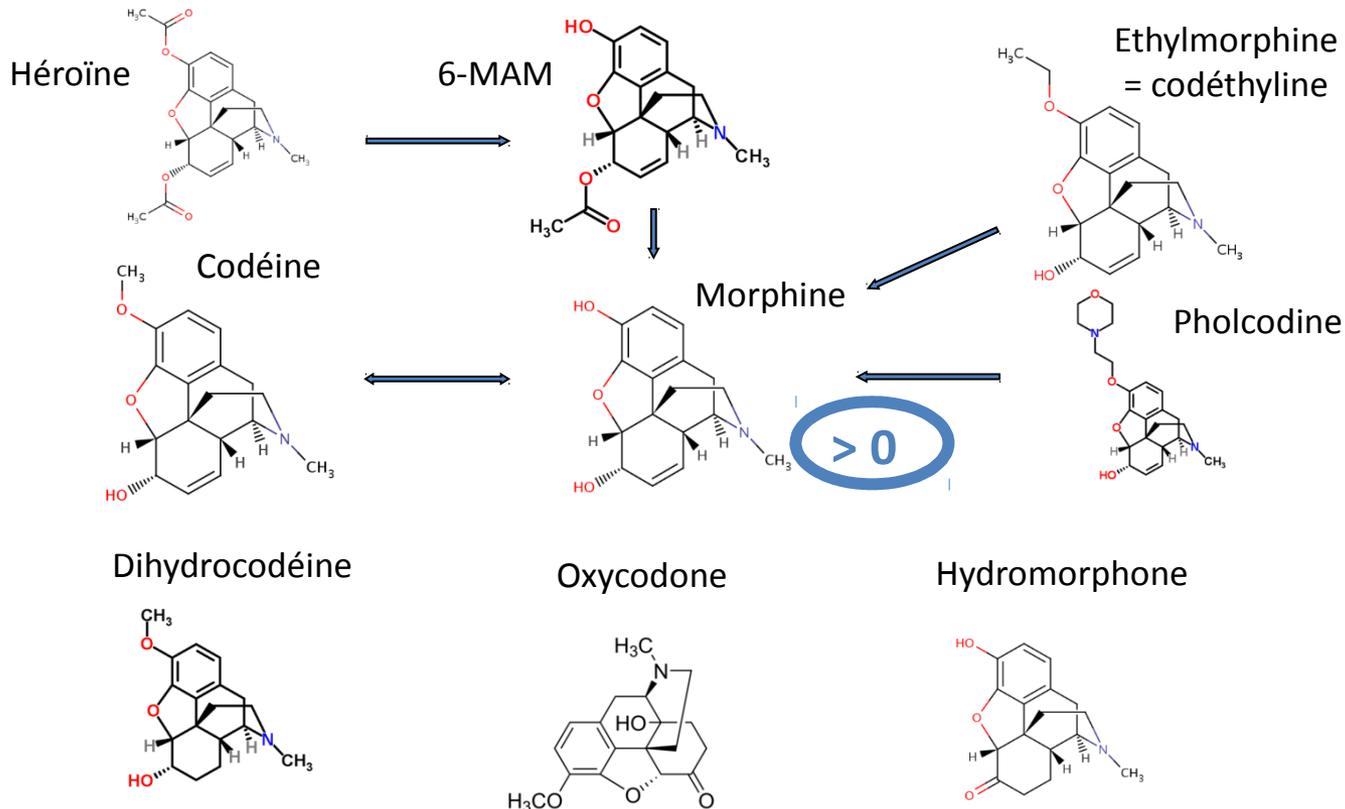


CONFIRMATION OBLIGATOIRE

Techniques de laboratoire

Techniques colorimétriques:

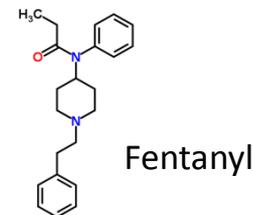
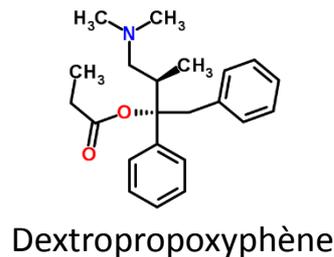
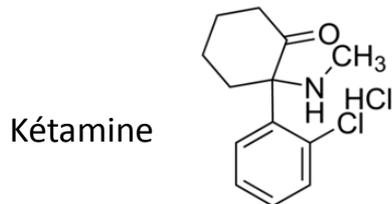
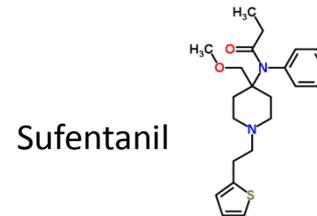
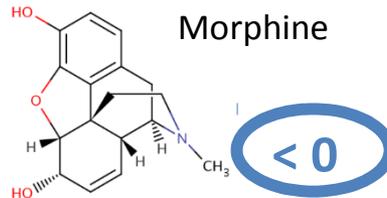
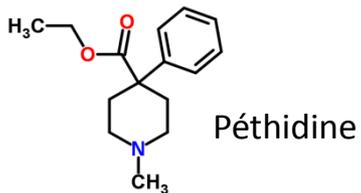
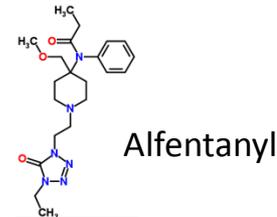
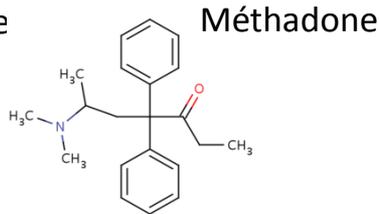
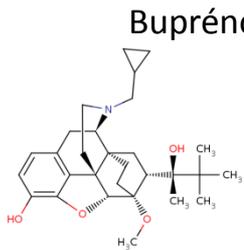
- analyse directe:
- analyse par immuno-affinité



Techniques de laboratoire

Techniques colorimétriques:

- analyse directe:
- analyse par immuno-affinité



Techniques de laboratoire

Techniques colorimétriques:

- analyse directe:
- analyse par immuno-affinité

AVANTAGES

Facile, Rapide, Mobile

+/- Spécifique

Ligne de contrôle

Matrice biologique
(salive, sueur, urines, ...)

Matrice NON biologique
(surface, poudre en solution? ...)

INCONVÉNIENTS

Prix, usage unique

Panel limité

Echantillonnage difficile

Faux Positifs / Faux Négatifs

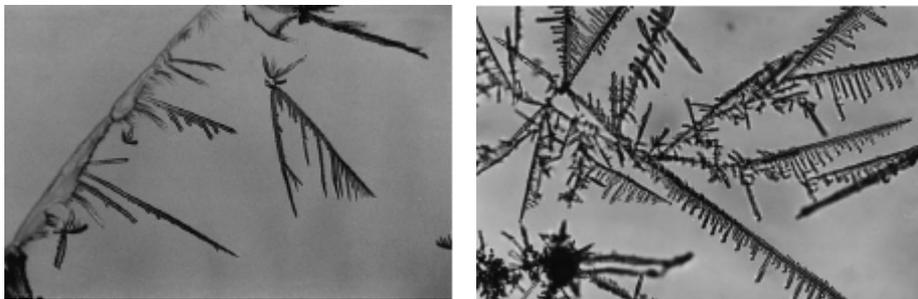


CONFIRMATION OBLIGATOIRE

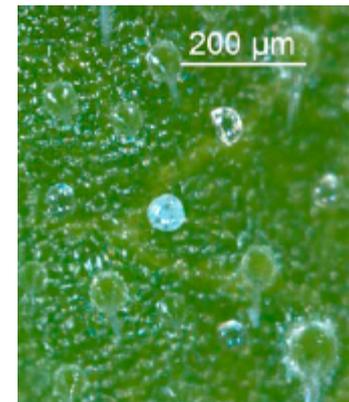
Techniques de laboratoire

Techniques physico-chimiques (autres)

- Test olfactif: odeur caractéristique du méthylbenzoate
- Test d'analyse microscopique:



Analyse microcristalline de la cocaïne



Trichomes (cannabis sativa indica)

Techniques de laboratoire

Techniques physico-chimiques (autres)

- Test olfactif: odeur caractéristique du méthylbenzoate
- Test d'analyse microscopique: études des cristaux de cocaïne
- **Test de solubilité: solution aqueuse et organiques**

	Solubilité Aqueuse	Solubilité Organique
Chlorhydrate de Cocaïne	+++	+++
Cocaïne base	-	+++
Adultérant	-	++
Sucres	++	-

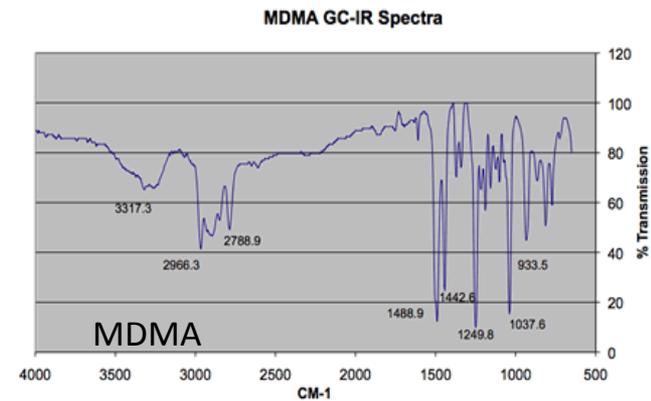
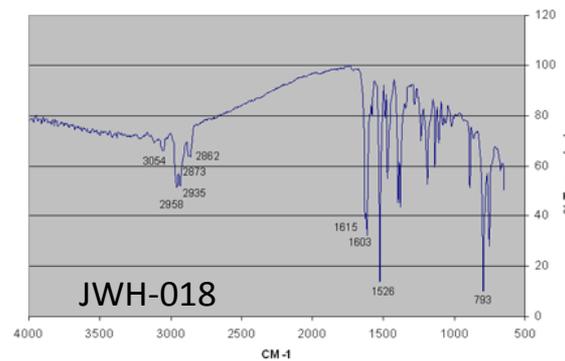
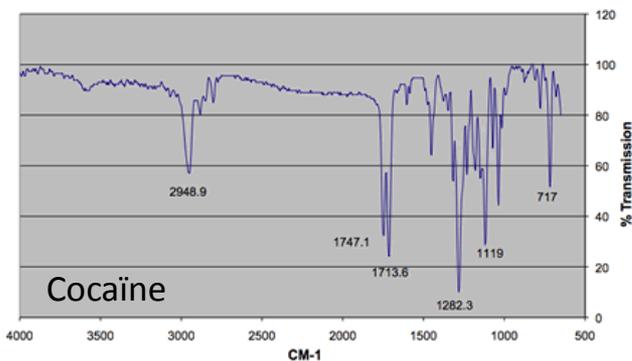
Techniques de laboratoire

Techniques spectrométriques: Analyse directe

1. Spectroscopie Infrarouge (IR)

Permet de confirmer l'identité d'une substance: solide ou liquide

Comparaison avec spectre IR de référence (bibliothèque spectrale)



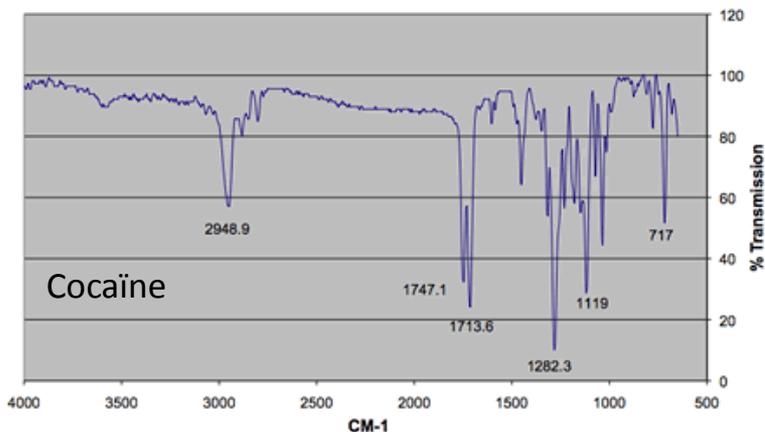
Techniques de laboratoire

Techniques spectrométriques: Analyse directe

1. Spectroscopie Infrarouge (IR)

Permet de confirmer l'identité d'une substance: solide ou liquide

Comparaison avec spectre IR de référence (bibliothèque spectrale)



+

Identification substance

Identification produits de coupe

Analyse semi-quantitative (si référence)

-

Technique peu sensible (fct bruit de fond)

Possibilité de faux négatifs

Banque spectrale peu volumineuse

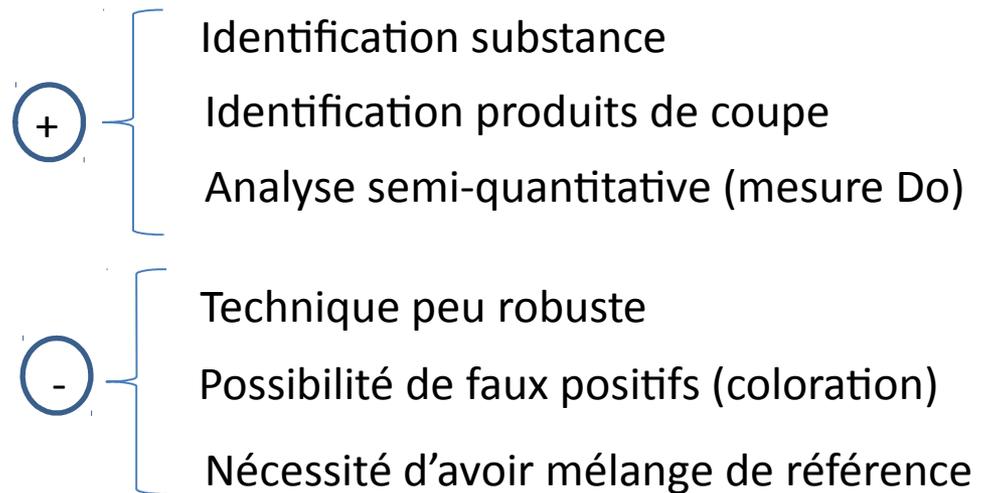
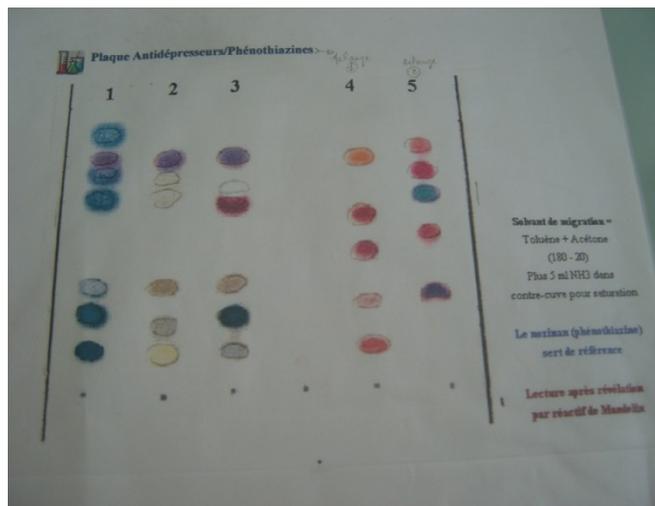
Techniques de laboratoire

Techniques spectrométriques: Méthodes séparatives

2. Chromatographie sur couche mince

Identification (et quantification) constituant d'un mélange complexe.

Identification par indice de migration Rf et coloration des spots / références



Techniques de laboratoire

Techniques spectrométriques: Méthodes séparatives

3. Chromatographie en phase liquide (CLHP) et en phase gazeuse (CPG)

Méthode de séparation des constituants d'un mélange complexe par différence d'affinité entre une phase mobile (liquide ou gazeux) et un support solide (= phase stationnaire)



Techniques de laboratoire

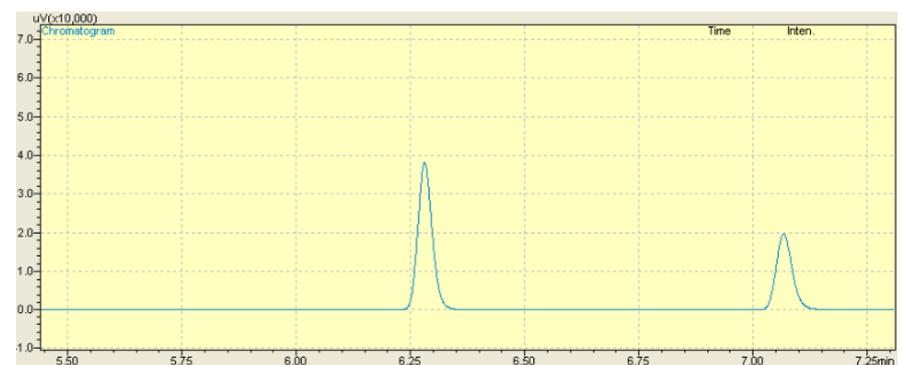
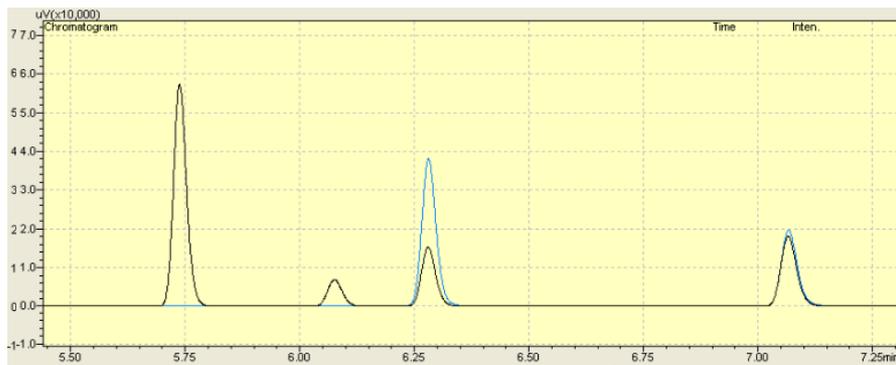
Techniques spectrométriques: Méthodes séparatives

3. Chromatographie en phase liquide (CLHP) et en phase gazeuse (CPG)

Couplage avec un détecteur:

→ Détecteur non spécifique: CLHP/UV, CPG/FID

Identification analytes par comparaison avec produit de référence



Techniques de laboratoire

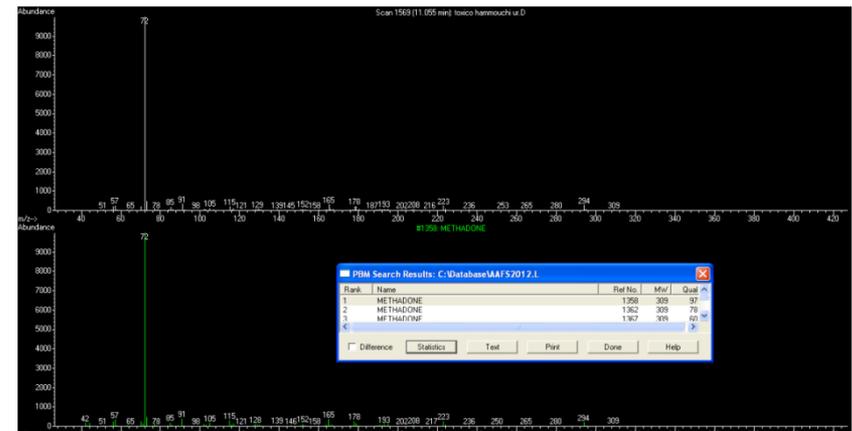
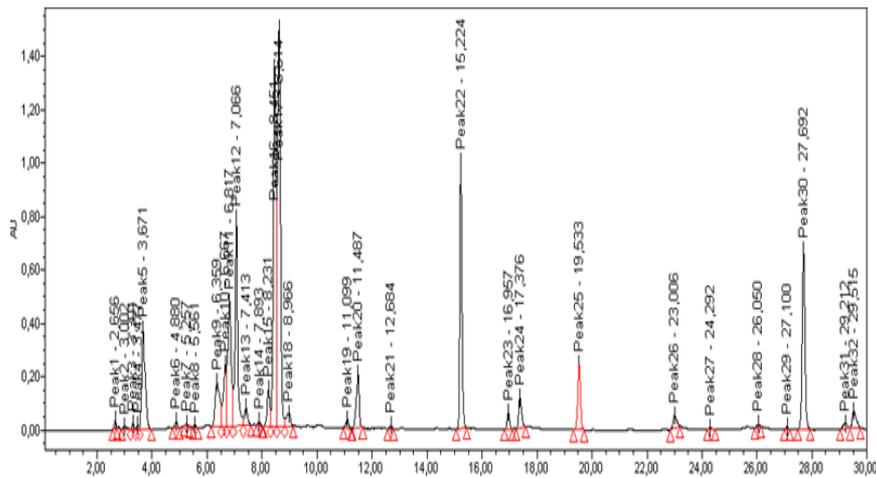
Techniques spectrométriques: Méthodes séparatives

3. Chromatographie en phase liquide (CLHP) et en phase gazeuse (CPG)

Couplage avec un détecteur:

➔ Détecteur non spécifique: UV, FID

➔ Détecteur spécifique: CLHP / DAD, CPG / IR, CLHP ou CPG / SM



Techniques de laboratoire

Techniques spectrométriques: Méthodes séparatives

3. Chromatographie en phase liquide (CLHP) et en phase gazeuse (CPG)

Couplage avec un détecteur:

→ Détecteur non spécifique: UV, FID

→ Détecteur spécifique: UV (barrette de diode), IR, SM



Matériel analytique onéreux et complexe

Personnel compétent

Contraintes d'installation (+++)



Spécificité / Sensibilité

Identification produits de coupe

Analyse qualitative et quantitative

TECHNIQUES DITE DE RÉFÉRENCE

Applications pratiques

Origine des échantillons: Médecins, Patients, Famille, saisies judiciaires, ...

Nature des échantillons: Poudres, comprimés, liquides, débris végétaux, champignons, ...

Traitement des échantillons: Broyage (comprimés, granules, cailloux, végétaux...)

Échantillonnage

Solubilisation: eau et alcool (méthanol)

Extraction: manuelle / automatique

Analyse: techniques de références

Résultat global

CLHP / UV (barrette de diode)

CPG / SM

CLHP / SM

Applications pratiques

Cas n°1: Scellé judiciaire



Nature des échantillons: Caillou brun

Identification: **Caféine : teneur de 27,4 %**
Paracétamol : teneur de 44,2 %
Héroïne : traces (teneur de 0,027%)



Cas n°2: Deux Scellés judiciaires

Nature des échantillons: Poudres blanches

Identification: **Phénacétine (teneur moyenne de 33,66 %)**
Hydroxyzine (teneur moyenne de 4,39 %)
Cocaïne (teneur moyenne de 26,39 %)

Identification: **Phénacétine (teneur moyenne de 0,88 %)**
Hydroxyzine (teneur moyenne de 0,15 %)
Paracétamol (teneur moyenne de 72,35 %)
Présence de cocaïne (teneur moyenne de 0,20 %)



Applications pratiques

Cas n°3: Scellé judiciaire

Nature des échantillons: Poudre blanche

Identification: **Lévamisole**
Cocaïne (74,1%)



Cas n°4: Echantillon patient

Nature des échantillons: Comprimé

Identification: **Présence de METHANDROSTENOLONE**



Cas n°5: Service clinique

Nature des échantillons: Cigarette électronique

Identification: **Cannabinoïde de synthèse: 5F-AKB-48**



Réduction des risques:

Identification précise des composés en mélange:

Besoin association d'outils analytiques:

Méthode optiques: cristallographie

Méthode spectrométrique: Infra rouge

Méthodes séparatives (CLHP+CPG) – Spectrométrie de masse

Identification

&

Quantification

Stupéfiant(s): Amphétamine + Méthamphétamine, kétamine, ...

Médicament(s): Alprazolam dans l'Héroïne, Phénacétine, Lévamisole, ...

Adultérant: quinine, atropine, acides, ...

Produits de coupe: talc, farine, silice, sucres, ...

Classification des composés ajoutés à l'héroïne (Toxicologie et Pharmacologie médico-légales)

CATÉGORIE	Vrais diluants	Isotonisants	Adultérants			Agents de solubilisation
NATURE	Utilisés pour l'augmentation de volume et de poids : mannitol sorbitol sucres amidon bicarbonate farine plâtre	chlorure de sodium glucose lactose saccharose	Simule le goût amer quinine atropine strychnine	Simule les réactions chimiques d'identification viloxizine dextropropoxyphène	Simule la couleur encre d'imprimerie	Acides citrique tartrique ascorbique
FRÉQUENCE	++++	++++	+			+
CATÉGORIE	Drogues associées					
NATURE	Barbituriques	Stimulants	Antalgiques	Anesthésiques	Agents de sevrage	Benzodiazépines
	phénobarbital séco-barbital barbital	caféine amphétamine strychnine	paracétamol antipyrine phénacétine acide acétylsalicylique	cocaïne lidocaïne procaïne	métadone méthaqualone	diazépam clorazébate dipotassique
FRÉQUENCE	++++	+++++	+++++	++	+	+++
+ : rare. +++++ : très fréquent.						

Prevalence of substances traced in 104 samples sold as cocaine.

Substance	Prevalence (%)
4-Methylethcathinone	1
Amphetamine	1
Benzocaine	2
Benzoyllecgonine	51
<i>cis</i> -Cinnamoylcocaine	15
Caffeine	35
Hydroxyzine	1
Cocaine	93
Mephedrone	1
Levamisole	63
3,4-Methylenedioxy- <i>N</i> -methylamphetamine (MDMA)	2
3',4'-Methylenedioxy- α -pyrrolidinobutyrophenone (MDPBP)	1
Lidocaine	18
Methylenedioxypyrovalerone (MDV)	2
Paracetamol	7
Phenacetin	43
Procaine	4
Tetracaine	1
<i>trans</i> -Cinnamoylcocaine	13
Unknown substance	14

Conclusion:

- Identification des produits consommés: demande des patients
- Besoin technique idéale: rapide, spécifique, sensible, mobile
- Qualité des produits « en baisse » ?
- Augmentation produits coupe, adultérant
- Émergence de nouveaux produits de synthèse:
 - Cannabinoïdes de synthèses: JWH-250, XLR-11, APINACA,
 - Dérivés amphétaminiques; BDB, PMA, DOB, MBDB, Phentermine, ...
 - Cathinones: Méphédronne, Méthylone, MPV, Méthédronne, Fléphédronne, ...
 - Autres: 2C-B, BZP, GHB, PMMA, ...
- Difficultés analytiques:
 - Absence de standards de référence.
 - Analyses spécifiques & recherche exhaustive de familles chimiques