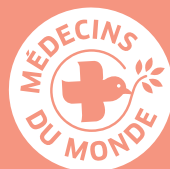


L'ANALYSE DE DROGUES COMME OUTIL DE RÉDUCTION DES RISQUES

RÉFÉRENTIEL TECHNIQUE DU RÉSEAU XBT POUR L'ANALYSE
PAR CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE



L'ANALYSE DE DROGUES COMME OUTIL DE RÉDUCTION DES RISQUES

RÉFÉRENTIEL TECHNIQUE RÉDIGÉ PAR

Aurélie BLANC, Sevag CHENORHOKIAN, Rosa COUCKE, Marie DEBRUS, Aurélien LE FORESTIER,
Grégory PFAU, Mathinne ROYAYI, Nanthida SOUVANNAVONG.

CONTRIBUTEURS DU RÉSEAU XBT

Tiphaine JOUANY (Mdm), Marie LALUQUE (Mdm), Houda MERIMI (Mdm), Anne-Christine MOREAU
(Addicto Centre APLEAT Orléans), Christine POCHON (Pause Diabolo Lyon),
Camille PONTE (Clémence Isaure Toulouse), Valérie SOLBES (Mdm), Anne TOMASINO (Mdm),
Manon Villot-Kadri (Mdm).

AUTRES CONTRIBUTEURS

Ruth Gozlan (MILDECA), Guy JONES (The Loop, UK), Anton LUF (Check it !, AT),
Jean-Michel TASSIE (DGS), Mireia VENTURA (Energy Control, ES).

AVANT-PROPOS

Le dispositif global d'analyse de drogues utilisé comme outil de réduction des risques (RdR) par les partenaires du réseau de la mission XBT¹ de Médecins du Monde (MdM) est décrit dans deux documents complémentaires :

- un référentiel éducatif présentant le dispositif dans son ensemble et décrivant le déroulement des entretiens de collecte et de rendu de résultats auprès des usagers ;
- un référentiel technique détaillant le processus d'analyse par chromatographie sur couche mince (CCM).

Les référentiels sont construits sur l'expérience de Médecins du Monde qui a développé l'analyse de drogues depuis 1999, ainsi que sur celle du réseau de partenaires de la mission XBT. Ils ont été élaborés à partir des pratiques et savoir-faire acquis dans l'espace festif comme dans l'espace urbain, en lieu fixe ou avec une unité mobile, par des personnes aux profils multiples ayant des expériences variées (salariés, bénévoles, consommateur.trice.s de produits ou non, etc.). L'écriture des référentiels a également pris en compte les expériences reconnues à l'étranger.

Ces documents ont pour objectif d'accompagner la mise en place de l'analyse de drogues comme outil de réduction des risques. Ils seront mis à disposition de l'ensemble du réseau de RdR ainsi que des autorités de tutelle afin que les équipes souhaitant mettre en place un dispositif d'analyse de drogues comme outil de RdR puissent s'en inspirer.

1 - Mission ayant pour objectif de développer l'analyse de drogues comme outil de RdR

ACRONYMES

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

CAARUD : centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues

CCM : chromatographie sur couche mince

CSAPA : centre de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie

EPI : équipements de protection individuelle

GC-MS : chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse (*gas chromatography - mass spectrometry*)

HPLC : chromatographie liquide à haute performance (*high performance liquid chromatography*)

IR : infra-rouge

MdM : Médecins du Monde

ONUDC : Organisation des Nations unies contre la drogues et le crime

PTFE : polytétrafluoroéthylène

RdR : réduction des risques

Rf : rapports frontaux

RPP : reconnaissance présomptive des produits

SINTES : Système d'identification national des toxiques et substances

UV : ultra-violet

XBT : xénobiotrope

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS _____	3	RÉFÉRENCES _____	23
ACRONYMES _____	4	PARTIE 4 - ANNEXES _____	24
SOMMAIRE _____	5	Annexe 1 - Ressources humaines _____	24
PARTIE 1 - INTRODUCTION _____	6	Annexe 2 - Présentation du kit de prélèvement _____	25
PARTIE 2 - ORGANISATION DE L'INTERVENTION _____	8	Annexe 3 - Rapport d'évaluation du laboratoire de toxicologie du CHU de Lille ____	30
2.1 Ressources humaines _____	8	Annexe 4 - Rapport complémentaire d'évaluation _____	45
2.2 Éléments et conditions de sécurité _____	9	Annexe 5 - Logigrammes _____	47
2.3 Liste de matériel _____	10	Annexe 6 - Fiches informatives sur des adultérants _____	50
2.4 Stockage et sécurisation _____	13	REMERCIEMENTS _____	59
PARTIE 3 - PROTOCOLE CCM _____	14		
3.1 Version résumée _____	14		
3.2 Version détaillée _____	14		
3.3 Amélioration des capacités analytiques par CCM et contrôle qualité _____	22		

PARTIE 1 : INTRODUCTION

L'analyse de drogues comme outil de réduction des risques est proposée au sein des missions rave de Médecins du Monde à la fin des années 1990.

Constatant que les techniques de reconnaissance présumptive de produits (RPP) utilisées à l'époque donnaient lieu à de nombreuses réactions incohérentes (faux positifs, faux négatifs), les équipes ont sollicité des laboratoires hospitaliers pour développer l'analyse des drogues de synthèse en laboratoire (Beauverie & Le Vu, 2003). Rapidement, il s'est avéré nécessaire de développer des outils analytiques permettant de connaître la composition des drogues, au regard d'un marché sans cesse en évolution.

L'analyse par chromatographie sur couche mince (CCM) est venue étoffer le dispositif au début des années 2000. Cette méthode d'analyse a pris de l'ampleur suite à l'interdiction d'utilisation de la RPP pour les intervenants de RdR en 2005. Largement inspirée du système d'analyse Toxilab® (dont la commercialisation est aujourd'hui arrêtée), la méthode d'analyse par CCM a été affinée à partir des recommandations de l'ONU DC (ONU DC, 2007).

La méthode CCM a été choisie par MdM en fonction du rapport entre le coût (investissement initial et coût à l'utilisation) et les performances de la méthode (principalement sensibilité/spécificité), les autres méthodes étant soit beaucoup plus chères (HPLC-DAD) soit moins sensibles (FT-IR).

Avantages et contraintes de la méthode d'analyse par chromatographie sur couche mince (CCM)

AVANTAGES	CONTRAINTES
<ul style="list-style-type: none">• Une méthode qualitative, qui permet de reconnaître la composition (détection +/- identification) des produits analysés• Méthode séparative non destructive• Technique ancienne, éprouvée et encore utilisée en toxicologie hospitalière• Matériel requis pour sa réalisation simple, disponible et peu coûteux• Méthode rapide (30 minutes), faisant place à la discussion avec le bénéficiaire• Coût initial faible• Système ouvert³, des bases de données gratuites et transférables• Méthode facilement déplaçable en « extérieur »• Outil utilisé par des partenaires à l'international (Energy Control, Check In)	<ul style="list-style-type: none">• Exigence d'une main d'œuvre qualifiée et avec de l'expérience pour interpréter les résultats et orienter vers d'autres outils analytiques complémentaires si besoin [<i>attention particulière au moment du recrutement</i>]• Tributaire d'une collecte extemporanée, pas ou peu de maîtrise du seuil de détection des molécules [<i>importance de la formation des collecteurs et utilisation du kit de collecte prévu à cet effet</i>]• La durée entre la collecte et l'analyse par le laboratoire (si le laboratoire n'est pas sur place) influe sur la qualité de l'analyse [<i>mettre en place un système efficace d'envoi, cohérent avec les temps d'analyse</i>]• Besoin d'échantillons témoins certifiés [<i>partenariat avec SINTES ou un laboratoire extérieur</i>]• Méthode sensible à l'environnement (humidité, chaleur)

Si l'analyse de drogues a d'abord été proposée lors d'événements festifs techno, elle a été progressivement diffusée au sein d'un réseau de partenaires : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues (CAARUD), Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), et associations intervenant en milieu festif.

3 - Un système ouvert n'est la propriété de personne, permettant le libre échange des données. Les photos des chromatogrammes obtenus avec une nouvelle drogue (par exemple, fluoro-méthylphénidate) peuvent être

comparées aux substances proches (par exemple, méthylphénidate, éthylphénidate) et envoyés par mail aux autres laboratoires du réseau.

Depuis 2016, la loi compte l'analyse de drogues comme action relevant de la politique de réduction des risques.

Article L 3411-8 du Code de la santé publique :
«I.-La politique de réduction des risques et des dommages en direction des usagers de drogue vise à prévenir les dommages sanitaires, psychologiques et sociaux, la transmission des infections et la mortalité par surdose liés à la consommation de substances psychoactives ou classées comme stupéfiants.

II.-Sa mise en œuvre comprend et permet les actions visant à :

[...] 5° Participer à l'analyse, à la veille et à l'information, à destination des pouvoirs publics et des usagers, sur la composition, sur les usages en matière de transformation et de consommation et sur la dangerosité des substances consommées. [...]»

En 2018, une évaluation conduite par le laboratoire de toxicologie du CHU de Lille a confirmé que la méthode par CCM utilisée dans le réseau XBT permet de détecter toutes les substances ayant fait l'objet de l'évaluation (à l'exception de la créatine) et d'identifier toutes celles pour lesquelles une substance de référence (témoin) était disponible. Le fentanyl concentré à 1% peut également être détecté et identifié.

Cela confirme l'intérêt de cette méthode pour l'analyse de drogues comme outil de réduction des risques : dans le contexte d'un marché des drogues non régulé, sur lequel apparaissent ré-

gulièrement de nouvelles substances, induisant des effets majeurs à des teneurs faibles, la priorité est de pouvoir détecter les substances. Lorsque celles-ci ne peuvent être reconnues faute de témoins, elles peuvent être envoyées au dispositif SINTES pour analyses complémentaires.

L'évaluation ayant fait apparaître des disparités entre les différents laboratoires du réseau évalués, des recommandations pour améliorer le dispositif et élaborer une démarche de contrôle qualité ont été développées dans la sous-partie «3.3. Amélioration des capacités analytiques par CCM et contrôle qualité» de ce document.

PARTIE 2 : ORGANISATION DE L'INTERVENTION

2.1. RESSOURCES HUMAINES⁴

Afin d'assurer la sécurité du personnel pratiquant l'analyse d'une part, la qualité du résultat et ainsi l'ensemble du dispositif d'autre part, nous exigeons de nos équipes que les analyses soient réalisées par du personnel qualifié. Nous définissons comme qualifié tout personnel possédant une formation en pharmacie, biologie ou chimie, leur conférant une connaissance théorique et pratique des gestes de base de laboratoire et de chimie analytique, incluant la CCM.

Cette connaissance doit leur permettre d'être en capacité d'avoir une analyse critique du résultat (par exemple en prenant en compte l'influence sur les résultats du taux d'humidité, de la température, etc.). Ils doivent aussi connaître les techniques analytiques complémentaires auxquelles ils peuvent faire appel pour s'assurer de la fiabilité des résultats et être en capacité de les mettre en œuvre (CCM en complément d'une analyse par technique infrarouge (IR) ; chromatographie (gazeuse ou liquide) couplée à de la spectrométrie de masse (HPLC/MS ; GC/MS) en complément d'une analyse CCM, etc.). Les nouveaux

analystes du réseau doivent être formés à la pratique de la CCM appliquée au champ de l'analyse des drogues avant de pouvoir pratiquer en autonomie.

MdM a fait le choix de développer la technique d'analyse par CCM en fonction du rapport entre le coût (investissement initial et coût à l'utilisation), la mobilité et les performances de la méthode (principalement sensibilité/spécificité), les autres méthodes étant soit beaucoup plus chères (chromatographie liquide à haute performance) soit non séparatives et moins sensibles (infrarouge).

Il s'agit ici donc de savoir optimiser le potentiel de l'outil CCM mais aussi de maîtriser ses limites, de les exposer aux usagers et de solliciter d'autres outils ou dispositifs complémentaires de manière adaptée.

Ces ressources humaines ne sont pas spécifiques à la CCM mais nécessaires quelle que soit la méthode analytique utilisée comme outil de RdR car les mêmes compétences sont mises en jeu (bonnes pratiques de laboratoire, analyse du résultat, prises en compte des limites de l'outil analytique).

Prérequis

Toxicologie

Pharmacologie

Chimie analytique (dont CCM)

Formation avant intervention

Connaissance du marché des drogues (substances espérées, adjuvants réels et fantasmés)

Connaissance du comportement des substances dans les différents systèmes CCM

Connaissance du dispositif global d'analyse de drogues (intérêts et limites des dispositifs XBT et SINTES, intérêts et limites des différentes techniques analytiques)

4 - Paragraphe traduit en français d'après le paragraphe à disposition en annexe 2, validé par Mireia Ventura (Energy Control, Espagne), Anton Luf (Check It ! Autriche) et Guy Jones (The Loop, UK).

Les intervenants qui pratiquent les entretiens de collecte et de résultat peuvent assister au déroulement des manipulations, mais ne peuvent en aucun cas pratiquer les analyses.

2.2. ÉLÉMENTS ET CONDITIONS DE SÉCURITÉ

ÉLÉMENTS DE SÉCURITÉ

Il appartient aux responsables des dispositifs de RdR (employeur, président d'association, etc.) de faire les choix appropriés pour garantir la sécurité de ses intervenants, bénévoles ou salariés. Plusieurs éléments

de sécurité existent et sont présentés succinctement ci-dessous :

- Gants
- Blouse en coton
- Lunettes de protection
- Hotte ventilée
- Poubelles spécifiques pour le stockage des déchets toxiques (solvants)
- Kit de sécurité (avec au moins un rince œil, des feuilles d'absorbant, etc.)
- Douche
- Extincteur (type à choisir en fonction des produits manipulés)
- Armoires de stockage

Verrerie et petit matériel de laboratoire

Cuves en verre avec couvercles en verre

Pipettes en verre avec une propipette

Pipettes Pasteur en plastique

Micro-capillaires de 5 µL

Flacons à vis en verre transparent 2 mL, bouchons avec un joint en PTFE

Pince en acier inoxydable

Portoir

Béchers

Flacons pour phase mobile au moins 125 mL verre teinté bouchon avec un joint en PTFE

Récipients pour révélateur (fond plat, hauteur suffisante pour les plaques de 10 cm)

Petite balance (0,1g)

CONDITIONS DE MANIPULATION

Que ce soit en milieu festif, en antenne mobile ou en lieu fixe, le laboratoire doit respecter les mêmes normes de sécurité et de conditions satisfaisantes de manipulation :

- Disposer d'une surface plane et stabilisée où sera installée la hotte, et qui permettra une migration horizontale des solvants sur les plaques.
- Disposer d'éclairages suffisants.
- Disposer d'un accès à l'électricité pendant l'inté-

gralité des sessions d'analyse.

- Disposer d'un point d'eau (eau courante si possible, bidon autrement).
- Installer le laboratoire dans un espace aéré et permettant l'évacuation de l'air de la hotte aspirante, sauf si une hotte filtrante sans rejet extérieur est installée. Dans tous les cas, s'assurer du changement régulier des filtres.
- Disposer d'armoires de stockage spécifiques, fermées à clef, identifiées et séparées (1 pour les produits inflammables et 1 pour les produits corrosifs).

La visualisation des manipulations peut être un élément pédagogique et éducatif pertinent pour les personnes, consommateur.trice.s ou professionnels de la RdR. Les manipulations nécessitant des conditions de

sécurité spécifiques, l'accès au laboratoire aux personnes autres que les manipulateurs doit être régulé.

2.3. LISTE DE MATÉRIEL

Équipements spécifiques au laboratoire

Hotte filtrante idéalement avec un rejet extérieur (le type de filtre ainsi que la périodicité et les modalités du remplacement de celui-ci dépendent du modèle de hotte, des produits manipulés, de la fréquence d'utilisation, et des contraintes liées à l'environnement de manipulation)

Paillasse de laboratoire en verre

Lampe UV 254 nm et 365 nm, 6W (possibilité d'avoir une seule lampe pour les deux longueurs, ou bien deux lampes, attention à ne pas choisir une lampe à pile)

Poubelle déchets solvants fournies par l'entreprise qui prend en charge les déchets

(optionnel) Plaque chauffante de laboratoire, ou sèche-cheveux

Autres types de matériel

Critérium

Règle transparente

Cutter ou Exacto (qui ne servira qu'au laboratoire)

Appareil photo (téléphone ou autre)

(optionnel) Application de traitement et d'archivages des photos (type Genius Scan)

Congélateur ménager -20°C

Ordinateur avec une connexion internet pour les rendus de résultats

Poubelle

Broyeuse ou autre outil pour détruire les documents papiers

Kits SINTES

Un mortier et un pilon (pour broyer les comprimés à analyser)

Produits chimiques et consommables⁵

Nom	Qualité	Type
Acide sulfurique	>95% ; d=1,83	Corrosif
Formaldéhyde	En solution, minimum 37%	Corrosif
Solution ammoniacale aqueuse	d=0,88 ; 35%	Corrosif
Acide acétique glacial	Certifié AR ; Conforme Ph. Eur. ; BP ; USP ; Qualité pour analyses	Corrosif
Dichlorométhane	Non stabilisé ; Qualité HPLC	
n-Heptane	Approx. 95% ; Qualité HPLC	Inflammable
Acétate d'éthyle	99,5+% ; Qualité HPLC	Inflammable
Acétone	99,8% ; Qualité HPLC	Inflammable
Méthanol	99,8% ; Qualité HPLC	Inflammable
Nitrate de Bismuth	Bismuth (III) Nitrate Pentahydrate ; ACS reagent	
Iodure de potassium	99+% ; Qualité pour analyses	
Diiodure en cristaux		
Acide chlorhydrique	37% ; d=1,18 ; Certifié AR ; Qualité pour analyses	Corrosif
Ethanol absolu	99,8+% ; Certifié AR ; Conforme Ph. Eur. ; BP ; Qualité pour analyses [<i>d'éclaration en douane</i>]	Inflammable
Vanadate d'ammonium	SLR; Qualité extra pur	
Eau déminéralisée		
Echantillons témoins	[<i>cf. Obtention et gestion de l'échantillonnage de témoins</i>]	
Plaques CCM	Silice sur aluminium avec indicateur UV 254 nm ; Dimensions 80x40 mm et 200x200 mm [<i>la majorité des analyses se fait sur des 80x40, plus rarement quelques analyses nécessitent des 200x200</i>]	

5 - Les qualités des produits présentés ici sont celles utilisées par le laboratoire de Paris. Elles sont données à titre indicatif.

L'identification des substances par chromatographie sur couche mince se fait au moyen de témoins dont la composition est connue.

Liste minimale des échantillons témoins ⁶			
DROGUES	ADULTÉRANTS LES PLUS COURANTS	ADULTÉRANTS MOINS COURANTS ⁷	NOUVEAUX PRODUITS DE SYNTHÈSE (NPS) ⁸
Cocaïne	Paracétamol	Buprénorphine	3MMC
Héroïne	Lévamisole	Morphine	2CB
MDMA	Phénacétine	Fentanyl	Métamphétamine
Amphétamine	Hydroxyzine	Scopolamine	
Kétamine	Diltiazem	Atropine	
	Lidocaïne	Procaïne	
	Dextrométhorphane	Benzocaïne	
	Chloroquine	Méthylphénidate (Ritaline®)	

6 - Cette liste est valable en 2018 en France, elle est amenée à être modifiée en fonction des évolutions du marché et des pratiques.

7 - Dans cette liste, figurent des adultérants décrits dans la littérature et/ou considérés comme préoccupants et/ou cités par les usagers comme étant des potentiels produits de coupe.

8 - Le processus d'intégration de ces molécules ne doit pas s'arrêter à

l'archivage des chromatogrammes et la congélation de l'échantillon. Le manipulateur devra comparer le comportement de ces molécules aux autres substances d'une même catégorie chimique [Exemple : La phase mobile sépare-t-elle bien la méthamphétamine de l'amphétamine, la 3MMC de la 4MMC ?].

2.4. STOCKAGE ET SÉCURISATION

Des échantillons témoins

La plupart des molécules peuvent être conservées en prélevant les phases organiques des tubes d'extraction et en les conservant dans un tube de 2 mL avec un bouchon muni d'un joint en PTFE dans un congélateur. Il est parfois préférable (pour la MDMA par exemple) voire indispensable (pour certaines cathinones) de les conserver dans du méthanol.

Il appartient au manipulateur de vérifier la stabilité dans le temps du signal donné par le témoin (chromatogramme conforme à ce qui est décrit dans la littérature scientifique).

L'ensemble des témoins sont conservés jusqu'à l'apparition de signes de dégradation ou la disparition du spot témoin. Ils seront conservés dans un local fermé à clé dont l'accès est réservé au responsable du laboratoire.

Un cahier doit être mis à disposition pour la traçabilité et gestion des stocks. Celui-ci doit mentionner le nom du produit, le type de produit (pur ou dans un solvant), son volume initial et le jour de sa réception ou de sa fabrication.

Des produits chimiques, phases mobiles et révélateurs

Les produits chimiques, phases mobiles et révélateurs doivent être conservés dans des contenants adaptés, dans des armoires spécifiques (pour les produits corrosifs et pour les produits inflammables) fermées à clef (ou un local fermé à clef).

Les phases mobiles (non utilisées) et les révélateurs peuvent être conservés tant que la migration est cohérente.

Un registre retrace la date de réception, d'ouverture, de fabrication des produits chimiques, phases mobiles et révélateurs, et ce à des fins de traçabilité et de bonnes pratiques de laboratoire.

PARTIE 3 : PROTOCOLE CCM

3.1. VERSION RÉSUMÉE

Réception de l'échantillon

- 1) Le produit à analyser se présente dans un tube de prélèvement, accompagné d'une fiche descriptive
- 2) Étiqueter le tube sur sa partie basse

Extraction

- 3) Compléter avec de l'eau déminéralisée jusqu'à 5 mL
- 4) Bien fermer et agiter fortement pendant 2-3 minutes
- 5) Laisser décanter le tube

Plan de dépôt

- 6) Choisir le système d'analyse en fonction de la substance présumée par l'usager
- 7) Faire le plan de dépôt des produits
- 8) Préparer la plaque CCM

LES ÉTAPES SUIVANTES SERONT RÉALISÉES SOUS LA HOTTE

- 9) Prélever les échantillons et réaliser les dépôts

Développement / Migration / Séparation

- 10) Pipeter le mélange 2 à 3 mL de phase mobile dans la cuve de migration
- 11) Mettre la plaque dans la cuve de migration, couvrir la cuve
- 12) Attendre environ 10 minutes que le front de solvant atteigne le haut de la plaque
- 13) Sortir la plaque de la cuve de migration, attendre que la phase mobile se soit évaporée

Révélation

- 14) Illuminer la plaque à l'aide de la lampe à UV longues courtes (254 nm) et prendre une photo
- 15) Procéder à l'une ou l'autre des révélations par immersion
 - 15a) **Réactif de Dragendorff**
Plonger la plaque dans la cuve en ayant un geste constant.

Prendre une photographie de la plaque moins d'une minute après l'immersion

15b) Réactifs de Marquis et Mandelin

Mettre la plaque dans une cuve contenant la solution de formaldéhyde pendant 8 minutes (sans que la plaque soit en contact avec la solution).

Sortir la plaque et l'immerger dans le bain de réactif de Mandelin.

Prendre une photo immédiatement, puis si nécessaire une seconde photo après 1 minute.

Illuminer la plaque aux UV longs (365 nm) et prendre une photo.

Sous la lumière naturelle, rincer délicatement la plaque à la pissette d'eau et prendre une photo.

Interprétation

Rédaction des comptes rendus de résultats sur la plateforme dédiée

Nettoyage, rangement et gestion des déchets

Renseignement du cahier de laboratoire pour la traçabilité

3.2. VERSION DÉTAILLÉE

Avant de débiter une analyse par CCM, il faut sortir tout le matériel pour que le protocole ne soit pas interrompu (Cf. Liste Matériel). Bien vérifier que tout le matériel est propre et utilisable et que tous les réactifs sont prêts.

Tous les produits, y compris les plaques CCM, doivent être manipulés avec des **Equipements de Protection Individuelle - EPI** (gants, blouse, lunettes de sécurité).

ÉTAPES DE PRÉPARATION

Préparation des phases mobiles (3 types de phase mobile sont utilisés de façon courante lors des analyses par CCM).

Préparer et conserver dans un contenant en verre avec bouchon en PTFE dans l'armoire de produits inflammables.

Phase mobile classique

Issue de l'expérience accumulée avec le système Toxilab®, permet d'obtenir des rapports frontaux équivalents à ceux présentés dans la base de données Toxilab®.

Acétate d'éthyle	87,0 mL
Méthanol	3,0 mL
Eau déminéralisée	1,4 mL
Solution ammoniacale aqueuse (35%)	0,6 mL

Phase mobile cocaïne

Issue d'expériences menées par d'anciens bénévoles MdM et améliorée jusqu'à obtenir une résolution satisfaisante entre la cocaïne et ses deux principaux adjuvants (lévamisole et phénacétine).

Dichlorométhane	80,0 mL
Acétone	4,0 mL
n-Heptane	8,0 mL
Solution ammoniacale aqueuse (35%)	4,8 mL

Phase mobile méthanol

Permet une meilleure séparation des amphétamines ainsi que des opiacés.

Méthanol	100,0 mL
Solution ammoniacale aqueuse (35%)	1,5 mL

Préparation des révélateurs (deux systèmes de révélation sont utilisés de façon courante lors des analyses par CCM).

Préparer et conserver l'abri de la lumière et de toute source de chaleur, dans une bouteille en verre ambrée dans l'armoire des produits inflammables.

Réactif de Dragendorff	
Nitrate de Bismuth	3,8 g
Iodure de potassium	9,8 g
Diiodure en cristaux	16,2 g
Acide chlorhydrique	15,0 mL
Acide acétique glacial	15,0 mL
Ethanol absolu	100,0 mL
Eau déminéralisée	350,0 mL

Protocole de préparation :

- Dissoudre le nitrate de bismuth (3,8 g) dans 45 mL d'eau déminéralisée
- Dissoudre l'iodure de potassium (9,8 g) dans 90 mL d'eau déminéralisée
- Dissoudre les cristaux de diiodure (16,2 g) dans 100 mL d'éthanol absolu
- Ajouter 15 mL d'acide chlorhydrique et 30 mL d'acide acétique à 215 mL d'eau déminéralisée
- Mélanger les 4 solutions obtenues

Préparer et conserver directement dans le flacon à immersion, dans l'armoire des corrosifs.

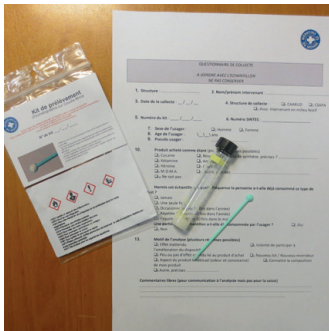
Réactif de Mandelin	
Vanadate d'ammonium	2,0 g
Acide sulfurique concentré	200,0 mL

Protocole de préparation :

- Ne surtout pas secouer le mélange, un dépôt va se former au fond de la cuve, il faudra éliminer ce dépôt en transvasant la partie supérieure limpide dans un nouveau flacon. Le dépôt empêchera la lecture des plaques (surtout sous UV).

RÉCEPTION DE L'ÉCHANTILLON

O) (Si il y a une plaque chauffante) Allumer la plaque chauffante et régler la température à 70°C.



1) Le produit à analyser se présente dans un tube de prélèvement accompagné d'une fiche descriptive (nom, numéro, type de produit, effet attendu ou non, etc.), il est dissout dans le solvant présent au fond du

tube, si celui-ci est sec (le solvant peut s'évaporer si le tube est mal fermé) l'analyse est compromise, il faudra le préciser lors du compte-rendu.

Le kit de prélèvement (tube de prélèvement et fiche de collecte) est présenté en annexe 3.



2) Étiqueter le tube sur sa partie basse (étiquette autocollante) : mettre le code, la date de collecte, la date d'analyse et le produit présumé. — Si un numéro SINTES est mentionné sur la fiche descriptive du produit, le préciser sur l'étiquette.

Étiqueter sur la partie basse du tube permet de prélever le solvant d'extraction de façon confortable (si une étiquette masque la limite eau-solvant, il est plus compliqué de prélever le solvant qui remonte au-dessus de l'eau).

EXTRACTION



3) Compléter avec de l'eau déminéralisée jusqu'à 5 mL.

4) Bien fermer et agiter fortement.

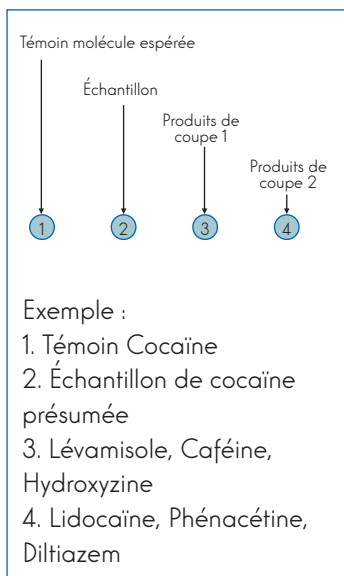
5) Laisser décanter le tube pendant 5 minutes.

PLAN DE DÉPÔT

Produit acheté comme étant	Phase mobile conseillée en première intention
Cocaïne	Phase mobile cocaïne
Kétamine	Phase mobile classique
Héroïne	Phase mobile classique
MDMA	Phase mobile méthanol
Amphétamine	Phase mobile méthanol
Crack	Phase mobile cocaïne
Nouveaux produits de synthèse	Phase mobile classique (majoritairement)

6) Choisir le système d'analyse en fonction de la substance présumée par l'usager (phase(s) mobile(s) + révélateurs + témoins). L'identification des molécules sera faite quand toutes leurs caractéristiques seront vérifiées dans les deux systèmes de révélations (Dragendorff et Marquis/Mandelin) versus témoin. Pour certaines molécules, il faudra également recourir à une seconde migration dans une autre phase mobile (par exemple pour confirmer la présence d'hydroxyzine dans la cocaïne, qu'on pourrait facilement confondre avec un alcaloïde avec une seule migration). Des exemples de procédures à suivre en fonction de quelques substances recherchées sont donnés en annexe 4.

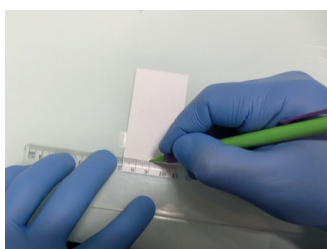
Le choix des systèmes d'analyse employés devra être basé (entre autres critères) sur une connaissance a priori du marché de la drogue. Cela suppose de connaître le marché de la substance supposée analysée et ses adjuvants (réels et fantasmés), ainsi que le comportement de ces molécules dans les différents systèmes CCM. Le manipulateur doit pouvoir répondre aux interrogations suivantes, tout en étant conscient des limites de détection de la méthode :
Quel système permet d'identifier : la substance supposée ? les adjuvants fréquemment associés à cette substance ? les adjuvants supposés par l'usager ?



7) Faire le plan de dépôt des produits. Noter sur un cahier de laboratoire la date de l'analyse, indiquer le nom des analystes et pour chaque plaque le plan de dépôt des produits. Le plan de dépôt devra au moins contenir l'échantillon de l'utilisateur, le témoin de la substance espérée ainsi que les produits de

coupe retrouvés couramment dans ce type de produits. Plusieurs témoins peuvent être déposés sur le même spot.

Les informations notées sur le cahier de laboratoire permettent d'assurer la traçabilité des analyses.

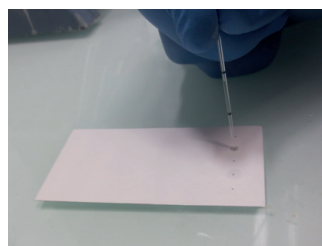


8) Préparer la plaque CCM, en respectant des distances minimales. Les dépôts se font à 1 cm du bas de la plaque, et au minimum à 5 mm des bords gauche et droite de la plaque, en respectant une distance entre les dépôts d'au moins 6 mm.

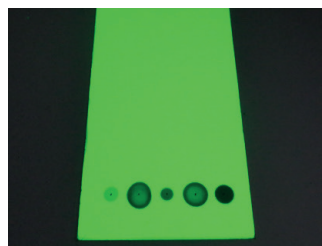
Les dépôts près des bords gauche et droit auront tendance à migrer plus haut que ceux réalisés au milieu, ce qui peut perturber la lecture de la plaque. Dans la mesure du possible, il vaut mieux déposer le plus au centre possible, afin de s'affranchir de l'effet de bord.

Numéroter les plaques avant migration au crayon de papier sur le bord de la plaque, comme indiqué sur le cahier de laboratoire.

LES ÉTAPES SUIVANTES SERONT RÉALISÉES SOUS LA HOTTE



9) Prélever les échantillons à l'aide d'une micropipette capillaire dans la phase organique, réaliser les dépôts.



À l'aide d'une lampe UV 254 nanomètre, on peut vérifier d'avoir déposé une quantité suffisante de produit

DÉVELOPPEMENT / MIGRATION / SÉPARATION



10) Verser le mélange de la phase mobile (2 à 3 mL) dans la cuve de migration.

11) Mettre la plaque dans la cuve de migration contenant la phase mobile. Vérifier que la cuve de migration est bien horizontale et que le front de migration migre bien droit. Couvrir la cuve.

Une fois la plaque en contact avec la phase mobile, il ne faut plus la bouger !

12) Attendre environ 10 minutes que le front de solvant atteigne une ligne à 2 mm du haut de la plaque.

13) Sortir la plaque de la cuve de migration. Attendre que la phase mobile se soit évaporée.

RÉVÉLATION

14) Illuminer la plaque à l'aide de la lampe à UV longues courtes (254 nm) et prendre une photo pour archiver la plaque dans un dossier informatique daté.

Les taches noires vues aux UV correspondent à plusieurs choses : drogues, produits de coupes, alcaloïdes, intermédiaires de synthèse, produits de dégradation, artefacts liés à des plastiques ou excipients inertes présents dans les produits analysés. Une interprétation humaine étant nécessaire, il est indispensable d'archiver les chromatogrammes pour être capable de discuter les résultats a posteriori particulièrement pour les analystes ayant moins d'expérience que d'autres.

INTERPRÉTATION

À cette étape, les tâches se ressemblent toutes. Quelques substances peuvent avoir des couleurs spécifiques:

- La **phénacétine** et le **paracétamol** peuvent avoir une coloration plus sombre que le reste des molécules.
- La **chloroquine** a une coloration violette (surtout quand la plaque est encore imprégnée de solvant).

15) Procéder à l'une ou l'autre des révélations par immersion.



15a) Réactif de Dragendorff

Plonger la plaque dans la cuve en ayant un geste constant (sinon, des marbrures peuvent apparaître sur la plaque). À cette étape, les tâches qui

sont apparues immédiatement peuvent disparaître rapidement (c'est particulièrement le cas pour la caféine par exemple).

Prendre une photographie de la plaque moins d'une minute après l'immersion.

INTERPRÉTATION

Toutes les molécules organiques donnent une coloration identique pour cette révélation, mais quelques exceptions existent :

- La **caféine** donnera une coloration bleu nuit – gris noir.
- La **kétamine** donnera une coloration plus sombre et persistante que les autres molécules.
- Pour la **phénacétine** et le **paracétamol**, des tâches blanchâtres peuvent parfois apparaître (pas systématiquement, cela dépend des variations de composition du réactif de Dragendorff).

15b) Réactifs de Marquis et Mandelin

• Mettre la plaque dans une cuve contenant la solution de formaldéhyde pendant 8 min. Attention la plaque ne doit jamais être en contact avec la solution de formaldéhyde.

• Sortir la plaque et l'immerger dans le bain de réactif de Mandelin. Attention aux projections.

• La plaque étant sensible à l'acide sulfurique, elle se dégrade rapidement, néanmoins, certaines molécules (methylphénidate, ethylphénidate notamment) apparaissent au bout d'1/2 à 1 minute. Prendre une photo immédiatement après l'immersion, puis si nécessaire une seconde photo.

• Illuminer la plaque aux UV longs (365 nm) et prendre une photo.

• Sous la lumière naturelle, rincer délicatement la plaque (elle est très fragilisée par l'acide) à la pissette d'eau et prendre une photo. Certaines molécules peuvent apparaître (mCPP, imipramine) ou avoir des changements de coloration (phénothiazines) qui leur sont spécifiques à cette étape.

INTERPRÉTATION

Cette étape permet d'obtenir des colorations spécifiques de familles de molécules, par exemple pour les opioïdes, les amphétamines et les triptamines, etc.

INTERPRÉTATION

La visualisation des plaques sous UV courts après la migration dans la phase mobile permet la détection de spots très peu spécifiques. Les rapports frontaux R_f ⁹ ne sont pas suffisants pour identifier la molécule. Les R_f indiqués dans les différentes publications le sont à titre indicatif et peuvent varier en fonction des conditions expérimentales (température, saturation de la cuve, etc.).

La phase de révélation permet de colorer les spots. L'identification des molécules est faite quand l'analyste confirme que la migration et les révélations sont cohérentes (spots des témoins et provenant de l'échantillon à analyser à la bonne hauteur, de la bonne couleur) et que les caractéristiques de la molécule détectée correspondent à celle du témoin point pour point.

L'identification des molécules est faite quand toutes leurs caractéristiques sont vérifiées dans les deux systèmes de révélations (Dragendorff et Marquis/Mandelin) versus témoin. Pour certaines molécules, il faudra également recourir à une seconde migration dans une autre phase mobile (par exemple pour confirmer la présence d'hydroxyzine dans la cocaïne, qu'on pourrait facilement confondre avec un alcaloïde avec une seule migration). Des exemples de procédures à suivre en fonction de quelques substances recherchées sont donnés en annexe 4.

Il est indispensable de se procurer des témoins étalons dont la composition est validée¹⁰. En l'absence de témoin, on peut facilement confondre des molécules qui n'appartiennent pas à la même famille chimique (MDMA et DXM, Lidocaïne et noscapine, amphétamines et anti-histaminiques, etc.). La détection d'une tâche dans ce cas, même reconnue par le manipulateur, devra être interprétée comme «élément non identifié». **L'objectif du dispositif n'est pas de se substituer à un laboratoire d'analyse toxicologique de pointe mais bien de fournir des éléments de compréhension les plus précis possibles sur la composition de la**

drogue analysée. Si toutes les substances n'ont pas pu être identifiées, l'échantillon sera envoyé au dispositif SINTES¹¹. Le bénéficiaire du service en sera informé et pourra intégrer ce résultat («élément non identifié») dans ses stratégies de RdR.

Pour identifier les anomalies d'analyse, rien ne remplace la formation et l'accompagnement des analystes par des personnes qualifiées et expérimentées. Dans certains cas (faux négatif, erreurs d'identification), les erreurs de lecture et anomalies d'analyse peuvent entraîner des conséquences majeures sur les usages et de fait sur la santé des bénéficiaires du dispositif. **Le manipulateur porte la responsabilité des résultats qu'il donne.** Il doit être capable de reconnaître et d'expliquer les limites de sa méthode analytique, et d'utiliser le cas échéant les outils ou dispositifs complémentaires.

RÉDACTION DU COMPTE-RENDU DE RÉSULTAT

Le logiciel VOOZANOO héberge la plateforme utilisée par les collecteurs et les laboratoires pour partager les résultats en garantissant l'anonymat et la confidentialité des données et pour produire des statistiques en temps réel sur leurs activités. La collecte des données s'appuie sur un accès par internet à une base de donnée unique centralisée sur le web et hébergée de façon sécurisée par Epiconcept, hébergeur de données de santé (HDS) agréé. Chaque structure qui souhaite accéder à cette plateforme signe une convention qui précise leurs rôles et responsabilités.

Afin d'assurer une traçabilité de toutes les actions sur l'outil de collecte des données, chaque utilisateur a un login et un mot de passe personnels.

Une fois le produit analysé, le manipulateur se connecte à son compte et remplit une première partie qui correspond au questionnaire de collecte réalisé avec l'utilisateur et l'intervenant (disponible en annexe 3).

9 - Le R_f , ou « rapport frontal » est un chiffre compris entre 0 et 1 qui représente la hauteur de migration de la molécule divisée par la hauteur de migration du solvant.

10 - Les substances de références ou témoins étalons peuvent être fournies par le laboratoire assurant le contrôle qualité [voire Amélioration des capacités analytiques par CCM et contrôle qualité].

11 - Le système d'identification national des toxiques et substances (SINTES)

est coordonné par l'observatoire français des drogues et toxicomanie. Ce dispositif d'analyse de drogues est mis à disposition à des fins de veille sanitaire et d'observation du marché des drogues.

12 - En accord avec le référentiel national de réduction des risques en direction des usagers de drogues qui garantit l'anonymat et la confidentialité aux bénéficiaires des actions de RdR, et selon la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978, modifiée par la loi du 6 août 2004.

Une fois la fiche renseignée, le laboratoire détruit le questionnaire papier¹².

La seconde partie du recueil de données concerne les résultats de l'analyse.

- Remplir la date d'analyse.
- Cocher si l'analyse a été impossible (explications possible dans la partie Commentaires).
- Cocher parmi la liste, les produits identifiés.
- Cocher si un ou des produit(s) a/ont été détecté(s) mais non-identifié(s).

Remplir, au besoin, la partie « Commentaires libres » :

- Si l'analyse a été impossible, en donner les raisons (tube sec, produit non-détectable en CCM, etc.)
- Si le produit attendu n'a pas été détecté.
- Si il y a des adultérants, mettre un rappel sur la nature du/des produit(s) (exemple de messages en Annexe 5).
- Si une ou des substances ont été détectées mais non-identifiées.

Il est possible de télécharger à partir de la bibliothèque propre au laboratoire des documents tels que les messages de RdR à communiquer aux usagers ainsi que des compléments d'informations relatifs à des molécules spécifiques. Des exemples de ces messages complémentaires sont donnés en annexe 5.

Une fois les différentes parties remplies, l'analyste adresse un mail à la structure qui a réalisé la collecte du produit afin de l'informer que l'analyse a été réalisée et saisie (**aucun résultat d'analyse n'est transmis par mail pour des raisons de sécurité afin de garantir la confidentialité des données**).

La structure de collecte peut uniquement consulter les résultats. Les structures d'analyse ont accès à tout moment à la modification de la fiche bénéficiaire, ce qui peut arriver en cas de doublon de numéro de kit, ou en cas d'analyses secondaires pour la confirmation des résultats.

NETTOYAGE, RANGEMENT ET GESTION DES DÉCHETS

Pour les plaques CCM :

Rincer les plaques, les jeter à la poubelle.

Pour les solvants organiques :

Les règles de gestion et de stockage des déchets provenant de solvants organiques peuvent varier en fonction des compagnies de traitement. Les laboratoires sont responsables du traitement des déchets qu'ils occasionnent et doivent mettre en place les mesures qui s'imposent. Contacter une société, qui fournira le matériel nécessaire en fonction de l'activité du laboratoire (type de produit et quantité utilisés).

Pour les échantillons et les témoins :

Stocker les échantillons dans les tubes de prélèvement pendant 1 mois au congélateur (cette durée est donnée à titre indicatif), au cas où une deuxième analyse serait nécessaire. Conserver les témoins jusqu'à disparition du signal dans un flacon en verre avec un bouchon avec un joint en TPE dans un congélateur.

Les échantillons et les témoins sont détruits selon les modalités de l'entreprise choisie. Il est conseillé de ne pas faire disparaître ces produits sans laisser de trace écrite. L'entreprise pourra par exemple fournir un document certifiant de la destruction.

3.3. AMÉLIORATION DES CAPACITÉS ANALYTIQUES PAR CCM ET CONTROLE QUALITÉ

En 2018, le laboratoire de toxicologie du CHU de Lille a évalué les méthodes par CCM utilisées dans le réseau XBT. Les évaluateurs ont formulé les recommandations suivantes pour améliorer le dispositif :

- **Harmonisation des pratiques à partir des modalités du laboratoire le mieux évalué.**

Suite à cette recommandation, le présent référentiel et une formation technique à l'utilisation de la méthode ont été développés. Les laboratoires mettant en œuvre l'analyse par CCM sont invités à participer à la formation et suivre les étapes de ce référentiel.

- **Mise à disposition des laboratoires de substances de références (témoins).**

Les laboratoires ayant participé à l'évaluation ont désormais à leur disposition l'ensemble des substances de référence ayant servi à l'évaluation.

En complément du suivi des recommandations issues de l'évaluation, le programme XBT propose d'améliorer les performances de la technique analytique en mettant en place une démarche de contrôle qualité double :

1) Contrôle qualité externe en lien avec un laboratoire de toxicologie

a. Contrôle initial : au démarrage de l'intervention, un laboratoire de toxicologie envoie au nouveau laboratoire qui rejoint le réseau une trentaine d'échantillons en aveugle et vérifie la sensibilité et la spécificité d'identification.

b. Contrôle continu (2 fois par an) : une série d'échantillons est envoyée tous les 6 mois par un laboratoire de toxicologie à l'ensemble des laboratoires du réseau pour vérifier la sensibilité et la spécificité d'identification.

2) Contrôle qualité interne

a. Durant les premiers mois, le nouveau laboratoire envoie systématiquement tous ses échantillons au laboratoire de référence pour que les analyses soient confirmées.

b. Chaque mois, les laboratoires du réseau sélectionnent aléatoirement un ou plusieurs échantillon(s) et les envoient à un autre laboratoire du réseau choisi aléatoirement, pour confirmer que les résultats sont identiques.

Lorsque la démarche de contrôle qualité en fait apparaître le besoin, des mesures d'amélioration sont proposées aux laboratoires du réseau (nouvelle participation à la formation par exemple).

RÉFÉRENCES :

- Beauverie, P., & Le Vu, S. [2003, août]. Analyse des drogues : tout est question de temps et ... de lien. Médecins du Monde [Mdm].
- Décret n°2005-347 du 14 avril 2005 approuvant le référentiel national des actions de réduction des risques en direction des usagers de drogue et complétant le code de la santé publique.
- Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.
- OFDT. [s. d.]. SINTES : volet VEILLE. Consulté 18 octobre 2018, à l'adresse <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/sintes/sintes-volet-veille/>
- ONUDC. [2007]. *Méthodes recommandées pour la détection et le dosage de l'héroïne, de cannabinoïdes, de la cocaïne, de l'amphétamine, de la méthamphétamine et les dérivés amphétaminiques substitués au niveau du noyau aromatique dans les échantillons biologiques* (Manuel à l'usage des laboratoires nationaux) [p. 93]. New York: ONUDC. Consulté à l'adresse https://www.unodc.org/documents/scientific/ST_NAR_27_F.pdf

PARTIE 4 : ANNEXES

ANNEXE 1 - RESSOURCES HUMAINES

Texte relu corrigé et validé par un ensemble d'expert pratiquant l'analyse de drogues comme outil de RdR à l'international : Mireia Ventura (Energy Control, Espagne), Anton Luf (Check It! Autriche) et Guy Jones (The Loop, UK).

Human Resources

In order to guarantee the quality of the results as well as ensuring the safety of the staff-members performing the analysis, we require the analysis to be carried out only by qualified staff-members. They are considered qualified if they have a certified background in pharmacy, biology or chemistry, with theoretical and practical knowledge of basic laboratory and analytical chemistry, including the TLC-technique

This knowledge is essential to ensure a critical analysis of the results (for example by taking into account the influence of the humidity, temperature, etc. on the results). They should also have practical knowledge and skills on complementary analytical techniques they should use to enhance the

reliability of the results (TLC in addition to an IR analysis, HPLC/MS and/or GC/MS in addition to TLC analysis , etc.). Newly joined members of the network must be trained to use TLC for analysis of drugs before they can work independently.

It is a matter of knowing how to maximise the potential of the TLC tool but also to understand its limits, to present and explain them to the users and to use other tools or complementary devices in an adaptive way.

Regardless of the analytical method used, the same certified qualifications and skills are necessary to analyse any results and present them in the framework of a Harm Reduction intervention. (Basic laboratory procedures, analytical chemistry, toxicology, etc.).

Collaborators that are collecting samples and performing harm reduction interviews can attend the handling process in the laboratory, but cannot perform the analyses.

Certified Qualification	Additional training
Toxicology Pharmacology Analytical chemistry or biology (including CCM)	Knowledge of the drug market (Wished-for substances, actual and imagined effects), as well as the dynamics of these products in the different analytical technics

ANNEXE 2 - PRÉSENTATION DU KIT DE PRÉLÈVEMENT¹³

Le prélèvement d'un produit ne s'effectue que via un kit de collecte spécifiquement conçu à cet effet (photos ci-dessous). Ces kits sont exclusivement destinés à prélever des produits de manière anonyme dans une démarche de RdR auprès des personnes qui

consomment des drogues dans le cadre prévu par ce document. Leur utilisation est strictement réservée aux intervenants formés à l'utilisation de cet outil. Les kits de collecte et outils de prélèvement doivent être à portée de main à tout moment lors des entretiens de collecte.



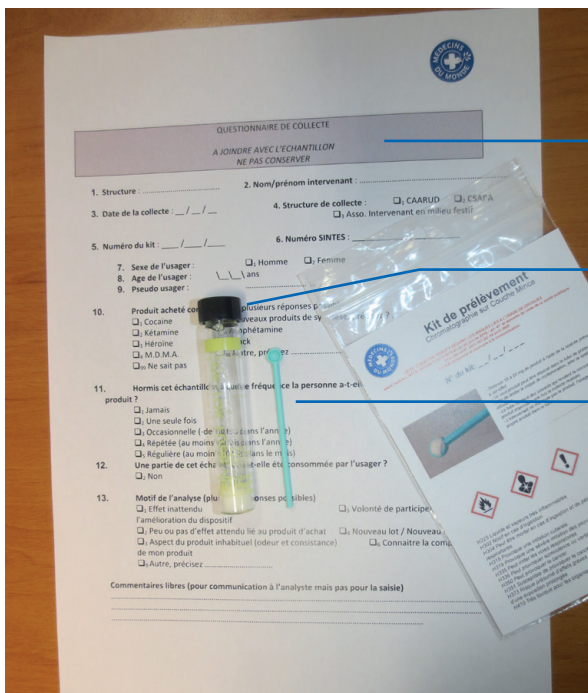
Le kit est placé dans une pochette en plastique refermable mentionnant :

Rappel du cadre légal réglementant l'analyse de drogues et l'objectif de RdR du dispositif

Numéro permettant d'identifier le partenaire collecteur et le numéro de l'échantillon

Rappel sur l'utilisation du kit

Informations sur la dangerosité des produits contenus dans le kit



Constitution du kit :

Un questionnaire de collecte de données

Un tube de prélèvement contenant un solvant d'extraction

Un outil de prélèvement (facultatif)

¹³ - Pour une présentation détaillée du protocole de prélèvement, se reporter au référentiel éducatif XBT.

Les actions de RdR, telle que l'analyse de produits, doivent être conduites selon les orientations définies par le référentiel national de réduction des risques en direction des usagers de drogues approuvé par le décret n°2005-347 du 14 avril 2005 et la Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.

« Les services en charge de la répression du trafic et de l'usage de stupéfiants doivent pouvoir clairement reconnaître les acteurs et les activités relevant de la réduction des risques. »

« Le cadre juridique de l'usage de stupéfiants doit être rappelé. »

Les échantillons collectés doivent donc toujours être accompagnés de la fiche de renseignement de collecte. Le kit de prélèvement doit toujours être accompagné de messages rappelant le cadre légal, ainsi que les modalités de prélèvement.

a) Le questionnaire

Le questionnaire de collecte est avant tout un outil de dialogue. Il est présenté ci-après avec un guide d'aide au remplissage. Il est concis et court pour favoriser le renseignement de tous les items. Le recueil de données est informatisé pour améliorer la production de statistiques (participer à la veille sanitaire, faire évoluer les programmes de RdR, etc.). Il est pertinent pour tous les maillons du dispositif, des usagers aux financeurs.

Un questionnaire plus long permet de mieux guider l'entretien, mais l'expérience a montré qu'il pouvait être contraignant pour l'intervenant et nuisible à la fluidité des échanges en respectant une trame « obligatoire ». L'entretien trop cadré par ces questions pouvait finir par être vécu comme trop long, trop intrusif ou trop protocolaire. L'ancien questionnaire de collecte était plus long mais peu renseigné, présentant un ensemble de données peu exploitables. Le questionnaire de rendu de résultat n'était, de même, peu voire pas renseigné, nous avons décidé de le supprimer.

b) Le tube de prélèvement

Le tube de prélèvement contient un solvant d'extraction, participant à une phase préliminaire à l'analyse en laboratoire. Le solvant rend l'échantillon impropre à la consommation. Cela limite donc le risque de détournement de l'outil. Les tubes utilisés actuellement par le réseau des partenaires XBT sont de type Toxivals® Type A (Dynatek Industries) ou Detox® tubes type A (Interchim).

c) La spatule de prélèvement

La finalité de cet outil est double. Il permet tout d'abord à la personne qui sollicite le dispositif d'analyse de prélever une quantité suffisante pour permettre une analyse. La spatule étant à usage unique, elle diminue aussi les risques de contaminer les échantillons avec une substance qui aurait été précédemment collectée. Le modèle actuellement utilisé par le réseau est le bâtonnet Otospoon® (Quies), mais plusieurs modèles ont été envisagés : spatules à cafés en bois, bandes de papier cartonné prédécoupées, spatule micro-spatule antistatique SmartSpatula®. Si les équipes optent pour une spatule réutilisable, il faudra veiller à la nettoyer soigneusement après chaque utilisation.

QUESTIONNAIRE DE COLLECTE

A JOINDRE AVEC L'ECHANTILLON
NE PAS CONSERVER

1. Structure : 2. Nom/prénom intervenant :
3. Date de la collecte : __/__/__ 4. Structure de collecte : 1 CAARUD 2 CSAPA
3 Asso. Intervenant en milieu festif
5. Numéro du kit : __/__/__ 6. Numéro SINTES :
7. Sexe de l'utilisateur : 1 Homme 2 Femme
8. Age de l'utilisateur : __\ ans
9. Pseudo utilisateur :

10. Produit acheté comme étant (plusieurs réponses possibles)
- | | |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 Cocaïne | <input type="checkbox"/> 5 Nouveaux produits de synthèse, précisez ? |
| <input type="checkbox"/> 2 Kétamine | <input type="checkbox"/> 6 Amphétamine |
| <input type="checkbox"/> 3 Héroïne | <input type="checkbox"/> 7 Crack |
| <input type="checkbox"/> 4 M.D.M.A. | <input type="checkbox"/> 98 Autre, précisez |
| <input type="checkbox"/> 99 Ne sait pas | |

11. Hormis cet échantillon, à quelle fréquence la personne a-t-elle déjà consommé ce type de produit ?
- 1 Jamais
2 Une seule fois
3 Occasionnelle (-de 10 fois dans l'année)
4 Répétée (au moins 10 fois dans l'année)
5 Régulière (au moins 10 fois dans le mois)

12. Une partie de cet échantillon a-t-elle été consommée par l'utilisateur ? 1 Oui 2 Non

13. Motif de l'analyse (plusieurs réponses possibles)
- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 Effet inattendu | <input type="checkbox"/> 5 Volonté de participer à l'amélioration du dispositif |
| <input type="checkbox"/> 2 Peu ou pas d'effet attendu lié au produit d'achat | <input type="checkbox"/> 4 Nouveau lot / Nouveau revendeur |
| <input type="checkbox"/> 3 Aspect du produit inhabituel (odeur et consistance) | <input type="checkbox"/> 6 Connaître la composition de mon produit |
| <input type="checkbox"/> 9 Autre, précisez | |

Commentaires libres (pour communication à l'analyste mais pas pour la saisie)

.....
.....
.....

Les structures d'une région peuvent accéder aux données concernant leur territoire d'intervention.
Le programme XBT a accès aux données nationales.

- 4. Cette question nous permet de renseigner le type de structure dans lequel l'échantillon est collecté. Cela permet aussi aux structures qui portent plusieurs dispositifs de suivre plus facilement leur activité. Nous rappelons que les structures pratiquant des interventions en milieu festif ne sont pas des associations intervenant en milieu festif.
- 10. Nous cherchons à savoir ce que l'utilisateur a acheté comme type de produits et non pas ce qui pourrait se trouver dans son produit.
Exemple : « J'ai acheté du crack, mais en fait vu les effets je pense que c'est de la méthamphétamine »
Il faudra alors cocher la case crack !
Cela permettra de savoir quels sont les produits les plus analysés par région, mais aussi de recouper au niveau national les informations concernant les produits de coupe et de faire le parallèle entre produits achetés et produits identifiés.
Cette donnée permet aux structures d'évaluer la demande et le marché local de leur territoire. Cela permet d'adapter les programmes et les connaissances des intervenants en fonction des évolutions.
- 11. Il est important de connaître les fréquences de consommation des usagers pour un produit déposé pour analyse (classification OFDT). Cette donnée permet d'affiner la discussion et d'adapter le discours avec l'utilisateur autour du produit lors de l'entretien de collecte. C'est aussi une question permettant d'identifier les primo consommateurs de la substance qu'ils sont venus faire analyser.
- 12. Cette donnée permet de mettre en avant l'intérêt éducatif de l'analyse et la manière dont les usagers l'utilisent. À titre d'exemple, en 2015, 20% des usagers environ n'avaient pas consommé l'échantillon avant analyse. Cette donnée nous permet notamment de mettre en avant la pertinence de l'outil analyse de drogues chez les personnes n'ayant pas encore consommé le produit qu'ils ont en leur possession.

Privilégier un format court, concis et adapté aux informations que l'on souhaite capitaliser.

Laisser le maximum de marge de liberté aux intervenants.

ATTENTION à remplir le questionnaire dans son intégralité !

ANNEXE 3 - RAPPORT D'ÉVALUATION DU LABORATOIRE DE TOXICOLOGIE DU CHU DE LILLE

CENTRE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE
INSTITUT DE BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
TOXICOLOGIE ET GENOPATHIES
Unité Médicolégale



Fait à Lille, le 28 Février 2018
Luc Humbert, Jean-michel Gaulier, Delphine Allorge

Rapport d'évaluation
d'une méthode d'analyse par CCM pour l'identification
rapide des substances contenues dans les drogues
consommées en France,
utilisée par Médecins du Monde - France

1 - RATIONNEL - OBJECTIF DE L'ÉTUDE

À la suite de l'arrêt de la commercialisation du système d'analyse par Chromatographie sur Couche Mince (CCM) de la société Agilent Technologies (système Toxilab®), et pour continuer à proposer la CCM comme outil de réduction des risques (RdR) aux usagers, une nouvelle méthode d'analyse par CCM pour l'identification rapide des substances contenues dans les drogues consommées en France a été développée. Ce nouvel outil nécessite d'être évalué en conditions réelles d'utilisation.

L'objectif de l'étude est d'évaluer/valider ses performances dans le cadre d'une mise en œuvre pour l'identification *ad minima* des principaux produits à rechercher dans une démarche d'analyse des toxiques

2 - SCHÉMA DE L'ÉTUDE

ÉTAPE PRÉ-ANALYTIQUE

Une échantillothèque (n = 45) adaptée à la mission d'évaluation des capacités d'identification du système par CCM, sur la base de la liste des principaux produits à rechercher, a été préparée. Elle comprend 15 échantillons dits « simples », c'est-à-dire ne contenant a priori qu'une seule substance [S], 15 échantillons dits « complexes », c'est-à-dire contenant des mélanges d'au moins deux substances [Co], et 15 échantillons « aléatoires » [A] [Annexe A]. Cette échantillothèque est adressée aux 5 laboratoires partenaires du réseau de Médecins du Monde (MdM).

ÉTAPE ANALYTIQUE

Les échantillons ont été soumis à analyse dans chacun des centres par CCM, selon leurs procédures. Parallèlement, la composition de chaque échantillon a été établie par une méthode dite de référence (chromatographie liquide avec détection par spectrométrie de masse) [Annexe B].

ÉTAPE POST-ANALYTIQUE

Analyse des résultats et interprétation des résultats faussement positifs ou négatifs.

3 - RÉSULTATS

Les résultats bruts sont présentés dans l'[Annexe C](#).

4 - INTERPRÉTATION

COMMENTAIRES GÉNÉRAUX

Sur le plan pratique, la mise en œuvre de cette nouvelle méthode d'analyse par CCM apparaît présenter des difficultés :

- un des cinq centres n'a pas répondu à l'étude,
- certains échantillons n'ont pas été soumis à analyse (centre #4),
- pour certains échantillons, les résultats sont disparates d'un centre à un autre.

Les explications potentielles à ces difficultés « pratiques » sont multiples : analyses chronophages, procédures variables selon les centres, formation inégale des opérateurs, produits de référence non disponibles de façon homogène entre les centres, etc.

Nous suggérons une révision/harmonisation des procédures d'analyses avec comme base de travail, les modalités mises en œuvre dans le centre qui apparaît avoir obtenu les résultats les plus probants (centre #1, voir infra).

ÉVALUATION DE LA PERFORMANCE DE LA MÉTHODE DE DÉPISTAGE

Cette évaluation repose sur les éléments suivants :

- VP (vrais positifs) représente le nombre de résultats positifs (substance présente),
- FP (faux positifs) représente le nombre de résultats positifs alors qu'ils auraient dû être négatifs (substance absente),
- FN (faux négatifs) représente le nombre de résultats négatifs alors qu'ils auraient dû être positifs (substance présente),
- VN (vrais négatifs) représente le nombre de résultats négatifs exacts (substance absente).

	Substance présente	Substance absente
Résultat positif	VP	FP
Résultat négatif	FN	VN

Il est possible de définir :

- la sensibilité $[VP/VP+FN]$ qui apprécie le risque de faux négatifs. Plus un test est sensible, moins il comporte de faux négatifs.
- la spécificité $[VN/VN+FP]$ qui apprécie le risque de faux positifs. Plus un test est spécifique, moins il occasionne de faux positifs.

Il faut noter que :

- un test de dépistage idéal présente une sensibilité et une spécificité égales à 1,
- sensibilité et spécificité d'un test de dépistage sont interdépendantes : l'augmentation de la sensibilité d'un test se fait toujours au détriment de sa spécificité et inversement.

Références : Catherine Arnaud. *Évaluation des procédures de dépistage. Deuxième Cycle des Etudes Médicales - Faculté de Médecine de Toulouse Purpan et Toulouse Rangueil, 2011 ; Isabelle Colombet, Emmanuel Touzé. Indices de performance diagnostique. STV 2011;23(6):307-316*

Enfin, dans le cadre de cette évaluation (**Annexe D**) :

- les analyses non réalisées ont été exclues,
- la substance était parfois dépistée, mais non identifiée : exemple « 1 produit non identifié ». Il a été considéré que, dans la mesure où l'opérateur aurait disposé de la substance de référence, l'identification aurait été possible. C'est la raison pour laquelle, arbitrairement, nous avons considéré que ce type de résultat devait être considéré comme positif. Néanmoins, nous avons utilisé une pondération dans le cas où plusieurs substances étaient présentes, mais qu'un seul produit non identifié était détecté.

	Global	Centre#1	Centre#2	Centre#3	Centre#4
Sensibilité	0,79	0,89	0,77	0,81	0,52
Spécificité	0,90	1	0,67	1	1

ÉVALUATION GLOBALE

Dans les conditions de l'étude, et toutes substances testées confondues, cette nouvelle méthode d'analyse par CCM présente :

**une sensibilité de 0,79
et une spécificité de 0,90**

COMMENTAIRES

La spécificité de cette méthode apparaît bonne (il y a peu de faux positif).

La sensibilité est acceptable, mais mérite d'être améliorée.

Comme indiquée précédemment, cette sensibilité semble pouvoir être améliorée dans bien des cas par une mise à disposition de la substance de référence auprès des opérateurs (substance détectée, mais non identifiée).

Il est également notable que cette sensibilité est variable selon le centre [0,52 à 0,89]. Cette constatation signe une variabilité inter-centres importante.

Nous préconisons pour améliorer la sensibilité :

- une mise à disposition de substances de référence (à commencer par l'utilisation, comme référence, des échantillons utilisés lors de cette étude)
- et comme évoqué précédemment, une harmonisation des procédures d'analyses avec comme base de travail, les modalités mises en œuvre dans le centre qui apparaît avoir obtenu le moins de faux négatifs (centre #1).

ÉVALUATION PAR TYPE DE SUBSTANCES

Dérivés amphotaminiques (Amfépramone, Amphétamine, MDMA, Methamphétamine)

Deux faux positifs pour la méthamphétamine (identifiée en lieu et place de la pseudoéphédrine et/ou du paracétamol) et une sensibilité globale plutôt bonne de 0,85.

- La méthamphétamine et la MDMA sont bien détectées.
- L'amphétamine l'est également par 3 des 4 des centres.
- L'amfépramone est vraisemblablement décelée par 3 des 4 centres : « produit non identifié ». Il est vraisemblable que la mise à disposition de cette substance amphotaminique aurait permis son identification.

Opioides [Codéine, Héroïne, Buprénorphine, Fentanyl, Méthadone, Morphine, Naltrexone]

Pas de faux positif, mais une sensibilité globale plutôt faible de 0,61. Tous les centres rencontrent des difficultés (risque de faux négatifs) avec une sensibilité variant entre 0,42 et 0,72.

- La morphine est bien détectée.
- La codéine et l'héroïne le sont également par 3 des 4 des centres.
- La naltrexone est vraisemblablement décelée par 3 centres (sur 3 centres ayant analysé l'échantillon), mais non identifiée.
- La buprénorphine, le fentanyl et la méthadone ne sont pas (ou mal) détectés.

NPS [4MEC, Alpha PVP, Ethylphénidate, MDPV, Méthylphénidate, MPA, MXE, Pyrazolam, x-APB]

Deux faux positifs pour la kétamine (identifiée en lieu et place du paracétamol et de la MXE) et une sensibilité globale (3 centres sur 3) plutôt bonne de 0,88 (et très similaire d'un centre à l'autre ; le centre#4 n'a pas analysé les échantillons concernés).

- En fait, cette sensibilité n'est véritablement à prendre en compte que pour les APB, bien détectés.
- La 4MEC est décelée par 3 centres sur 3, mais identifiée uniquement dans un centre.
- Alpha PVP, Ethylphénidate, Méthylphénidate et Pyrazolam sont vraisemblablement parfois décelés, mais jamais identifiés.
- La MPA n'est pas détectée.

Principes actifs de médicaments et/ou produits de coupe [Caféine, Paracétamol, Alprazolam, Atropine, Baclofène, Chloroquine, Chlorpheniramine, Dextrométorphane, Diltiazem, Hydroxyzine, Lévamisol, Lidocaïne, Oxazépam, Pentobarbital, Phénacétine, Pseudoéphédrine, Scopolamine, Sertraline, Sildenafil, Strychnine, Tramadol, Zolpidem].

Deux faux positifs pour la phénacétine (identifiée en lieu et place de la Pseudoéphédrine et/ou du paracétamol et/ou de la Chlorpheniramine) et une sensibilité globale moyenne de 0,77.

- Caféine, Paracétamol, Chloroquine, Lévamisol, Lidocaïne, Phénacétine et Sildenafil sont généralement bien détectés.
- Plus de difficultés pour le Dextrométorphane, le Diltiazem, l'Hydroxyzine et la Pseudoéphédrine qui sont identifiés de manière inconstante, et pas toujours décelés.
- Jamais identifiés : Alprazolam, Atropine, Baclofène, Chlorpheniramine, Oxazépam, Pentobarbital, Pyrazolam, Scopolamine, Sertraline, Strychnine, Tramadol et Zolpidem.

5 - CONCLUSION

Dans les conditions de l'étude, et toutes substances testées confondues, cette nouvelle méthode d'analyse par CCM présente une bonne spécificité [0,90] et une sensibilité [0,79] qui mérite d'être améliorée.

Dans le cadre d'une mise en œuvre pour l'identification *ad minima* des principaux produits à rechercher dans une démarche d'analyse des toxiques, cette méthode présente des performances tout à fait acceptables pour la détection des molécules suivantes : Amphétamine, MDMA, Methamphétamine, Codéine, Héroïne, Morphine, X-APB, Caféine, Paracétamol, Chloroquine, Lévamisol, Lidocaïne, Phénacétine et Sildenafil.

La détection/identification inconstante d'autres substances (Amfépramone, Naltrexone, 4MEC, Alpha PVP, Ethylphénidate, MDPV, Méthylphénidate, MXE, Pyrazolam, Dextrométorphane, Diltiazem, Hydroxyzine et Pseudoéphédrine) pourrait être probablement améliorée par une harmonisation des procédures d'analyse et/ou l'usage de produits de référence.

Annexe A

Échantillon	Contenu annoncé	Contenu attendu
Échantillon 1	Cocaïne présumée	Cocaïne [S]
Échantillon 2	Cocaïne présumée	Négatif [A]
Échantillon 3	MDMA présumée	MDMA [S]
Échantillon 4	Cathinone présumée	3-ou 4 MMC [A]
Échantillon 5	Cocaïne présumée	Cocaïne, Diltiazem, Phénacétine [Co]
Échantillon 6	Cathinone présumée	4-MEC [A]
Échantillon 7	MXE présumée	Kétamine [S]
Échantillon 8	Vendu comme ecstasy	MDPV [S]
Échantillon 9	MDMA présumée	α -PVP [A]
Échantillon 10	Amphétamine présumée	Metamphétamine [S]
Échantillon 11	Héroïne	Fentanyl [A]
Échantillon 12	Héroïne	Buprénorphine [S]
Échantillon 13	Héroïne	Négatif [Co]
Échantillon 14	Cocaïne présumée	Methylphénidate [S]
Échantillon 15	Produit inconnu	Oxazépam [S]
Échantillon 16	Héroïne	Zolpidem [A]
Échantillon 17	MDMA présumée	Chloroquine [S]
Échantillon 18	Cocaïne présumée	Moldafinil [A]
Échantillon 19	Amphétamine présumée	Amphétamine [S]
Échantillon 20	Métamphétamine présumée	Amphétamine, Caféine[Co]
Échantillon 21	Héroïne présumée	Codeine [S]
Échantillon 22	Cocaïne présumée	Lidocaïne, Ethylphénidate[Co]
Échantillon 23	Fentanyl	Héroïne 30% [Co]





Échantillon	Contenu annoncé	Contenu attendu
Échantillon 24	Produit inconnu	Méthadone [S]
Échantillon 25	Cocaïne présumée	Lidocaïne, MPA [Co]
Échantillon 26	Héroïne présumée	Morphine [S]
Échantillon 27	Amphétamine présumée	Pseudoephedrine, Paracetamol[Co]
Échantillon 28	Cocaïne présumée	Cocaïne, Lévamisolé [Co]
Échantillon 29	X-APB	6-APB [A]
Échantillon 30	Héroïne présumée	Alprazolam, Pyrazolam[Co]
Échantillon 31	Amphétamine présumée	Amfépramone [A]
Échantillon 32	Kétamine présumée	Paracétamol, Chlorphéniramine [A]
Échantillon 33	Cocaïne présumée	Cocaïne, Hydroxyzine, Atropine, Strychnine [Co]
Échantillon 34	MDMA présumée	Négatif [S]
Échantillon 35	Cocaïne présumée	Cocaïne, Dextrométhorphané, Scopolamine (15%) [Co]
Échantillon 36	Produit inconnu	Créatine [A]
Échantillon 37	Kétamine présumée	Deschlorokétamine [A]
Échantillon 38	Héroïne	Héroïne 2% [Co]
Échantillon 39	Kétamine présumée	MXE [A]
Échantillon 40	Médicament inconnu	Naltrexone, Baclofène [S]
Échantillon 41	Héroïne présumée	Paracétamol, Codeine [Co]
Échantillon 42	Produit inconnu	Pentobarbital [A]
Échantillon 43	Vendu comme ecstasy	Sertraline [Co]
Échantillon 44	Viagra	Slidénafil [A]
Échantillon 45	Héroïne présumée	Paracétamol, Tramadol [Co]

Annexe B

Échantillon	Contenu annoncé	Contenu attendu	Contenu réel établi par méthode de référence
Échantillon 1	Cocaïne présumée	Cocaïne [S]	Cocaïne]
Échantillon 2	Cocaïne présumée	Négatif [A]	//
Échantillon 3	MDMA présumée	MDMA [S]	MDMA
Échantillon 4	Cathinone présumée	3-ou 4 MMC [A]	Caféine
Échantillon 5	Cocaïne présumée	Cocaïne, Diltiazem, Phénacétine [Co]	Cocaïne, Diltiazem, Phénacétine
Échantillon 6	Cathinone présumée	4-MEC [A]	4-MEC
Échantillon 7	MXE présumée	Kétamine [S]	Kétamine
Échantillon 8	Vendu comme ecstasy	MDPV [S]	MDPV
Échantillon 9	MDMA présumée	α -PVP [A]	α -PVP
Échantillon 10	Amphétamine présumée	Metamphétamine [S]	Metamphétamine
Échantillon 11	Héroïne	Fentanyl [A]	Fentanyl
Échantillon 12	Héroïne	Buprénorphine [S]	Buprénorphine
Échantillon 13	Héroïne	Négatif [Co]	//
Échantillon 14	Cocaïne présumée	Methylphénidate [S]	Methylphénidate
Échantillon 15	Produit inconnu	Oxazépam [S]	Oxazépam
Échantillon 16	Héroïne	Zolpidem [A]	Zolpidem
Échantillon 17	MDMA présumée	Chloroquine [S]	Chloroquine
Échantillon 18	Cocaïne présumée	Moldafinil [A]	Moldafinil
Échantillon 19	Amphétamine présumée	Amphétamine [S]	Amphétamine
Échantillon 20	Métamphétamine présumée	Amphétamine, Caféine[Co]	Amphétamine, Caféine
Échantillon 21	Héroïne présumée	Codeine [S]	Codeine
Échantillon 22	Cocaïne présumée	Lidocaïne, Ethylphénidate[Co]	Lidocaïne, Ethylphénidate





Échantillon	Contenu annoncé	Contenu attendu	Contenu réel établi par méthode de référence
Échantillon 23	Fentanyl	Héroïne 30% [Co]	Héroïne, Caféine, Paracétamol, Noscapine, 6-MAM, Acétylcodéine, Papavérine
Échantillon 24	Produit inconnu	Méthadone [S]	Méthadone
Échantillon 25	Cocaïne présumée	Lidocaïne, MPA [Co]	Lidocaïne, MPA
Échantillon 26	Héroïne présumée	Morphine [S]	Morphine
Échantillon 27	Amphétamine présumée	Pseudoephedrine, Paracétamol[Co]	Pseudoephedrine, Paracétamol
Échantillon 28	Cocaïne présumée	Cocaïne, Lévamisolé [Co]	Cocaïne, Lévamisolé
Échantillon 29	X-APB	6-APB [A]	X-APB
Échantillon 30	Héroïne présumée	Alprazolam, Pyrazolam[Co]	Alprazolam, Pyrazolam
Échantillon 31	Amphétamine présumée	Amfépramone [A]	Amfépramone
Échantillon 32	Kétamine présumée	Paracétamol, Chlorphéniramine [A]	Paracétamol, Chlorphéniramine
Échantillon 33	Cocaïne présumée	Cocaïne, Hydroxyzine, Atropine, Strychnine [Co]	Cocaïne, Hydroxyzine, Atropine, Strychnine
Échantillon 34	MDMA présumée	Négatif [S]	//
Échantillon 35	Cocaïne présumée	Cocaïne, Dextrométhorphane, Scopolamine [15%] [Co]	Cocaïne, Dextrométhorphane, Scopolamine
Échantillon 36	Produit inconnu	Créatine [A]	Créatine
Échantillon 37	Kétamine présumée	Deschlorokétamine [A]	Deschlorokétamine
Échantillon 38	Héroïne	Héroïne 2% [Co]	Héroïne, 6-MAM, Caféine, Paracétamol, Noscapine, Papavérine
Échantillon 39	Kétamine présumée	MXE [A]	MXE
Échantillon 40	Médicament inconnu	Naltrexone, Baclofène [S]	Naltrexone, Baclofène





Échantillon	Contenu annoncé	Contenu attendu	Contenu réel établi par méthode de référence
Échantillon 41	Héroïne présumée	Paracétamol, Codeine (Co)	Paracétamol, Codeine Pentobarbital (A)
Échantillon 42	Produit inconnu	Pentobarbital (A)	Pentobarbital
Échantillon 43	Vendu comme ecstasy	Sertraline (Co)	Sertraline
Échantillon 44	Viagra	Slidénafil (A)	Slidénafil
Échantillon 45	Héroïne présumée	Paracétamol, Tramadol (Co)	Paracétamol, Tramadol

Annexe C

Échantillon	Contenu réel	Centre#1	Centre#2	Centre#3	Centre#4
Échantillon 1	Cocaïne	Cocaïne	Cocaïne	Cocaïne	Non analysé
Échantillon 2	//	Aucune substance détecté	1 produit non identifié	Aucune substance détecté	Non analysé
Échantillon 3	MDMA	MDMA	MDMA	MDMA	MDMA
Échantillon 4	Caféine ?	Caféine Un élément non identifié	Caféine 1 produit non identifié	Caféine 1 produit non identifié	Non analysé
Échantillon 5	Cocaïne	Cocaïne	1 produit non identifié 1 produit non identifié	Cocaïne	Non analysé
	Diltiazem	Diltiazem		1 produit non identifié	
	Phénacétine	Phénacétine		Phénacétine	
Échantillon 6	4-MEC	Un élément non identifié (voir note)	4-MEC	Plusieurs éléments inconnus	Non analysé
Échantillon 7	Kétamine	Kétamine	1 produit non identifié	Kétamine	Non analysé [1]
Échantillon 8	MDPV	MDPV	1 produit non identifié	2 produits non identifié	Pas de MDMA détectée
Échantillon 9	alpha-PVP	Un élément non identifié	1 produit non identifié	2 produits non identifié	Pas de MDMA détectée
Échantillon 10	Méthamphétamine	Metamphétamine	1 produit non identifié	Metamphétamine	Amphétamine [2]
Échantillon 11	Fentanyl	Aucune substance détecté	Aucune molécule psychoactive identifiée	Aucune substance détecté	Manque de témoin
Échantillon 12	Buprénorphine	Aucune substance détecté	Aucune molécule psychoactive identifiée	Aucune substance détecté	Manque de témoin [2]
Échantillon 13	//	Aucune substance détecté	Aucune molécule psychoactive identifiée	Aucune substance détecté	Manque de témoin
Échantillon 14	Methylphénidate	Un élément non identifié	1 produit non identifié	1 produit non identifié	Non analysé





Échantillon	Contenu réel	Centre#1	Centre#2	Centre#3	Centre#4
Échantillon 15	Oxazepam	Un élément non identifié	Paracétamol	1 produit non identifié	Non analysé
Échantillon 16	Zopidem	Un élément non identifié	1 produit non identifié	1 produit non identifié	Manque de témoin
Échantillon 17	Chloroquine	Chloroquine	Chloroquine	1 produit non identifié	Absence de MDMA
Échantillon 18	Modafinil	Un élément non identifié	1 produit non identifié	?	Non analysé
Échantillon 19	Amphétamine	Amphétamine	Amphétamine	Amphétamine	Absence de produit détecté
Échantillon 20	Amphétamine Caféine	Amphétamine Caféine	Amphétamine Caféine	Amphétamine Caféine	Caféine
Échantillon 21	Codéine	Codéine	Codéine	Tube vide	Absence d'héroïne détectée
Échantillon 22	Lidocaïne Ethylphénidate	Lidocaïne Un élément non identifié	Lidocaïne 1 produit non identifié	Lidocaïne 1 produit non identifié	Non analysé
Échantillon 23	Héroïne Caféine Paracétamol Noscapine 6-MAM Acetylcodéine Papavérine	Héroïne Caféine Paracétamol	Héroïne Caféine Paracétamol Buprénorphine? Un produit non identifié	Tube vide	Non analysé [3]
Échantillon 24	Méthadone	Un élément non identifié	Aucune molécule psychoactive identifiée	Aucune substance détecté	Non analysé
Échantillon 25	Lidocaïne MPA	Lidocaïne Deux éléments non identifiés	Lidocaïne 1 produit non identifié	Lidocaïne 1 produit non identifié	Non analysé
Échantillon 26	Morphine	Morphine	Codéine	1 produit non identifié	Manque de témoin
Échantillon 27	Paracétamol Pseudoéphédrine	Paracétamol Pseudoéphédrine	Métamphétamine Phénacétine	Paracétamol Pseudoéphédrine	Métamphétamine Un élément non identifié



Échantillon	Contenu réel	Centre#1	Centre#2	Centre#3	Centre#4
Échantillon 28	Cocaïne Levamisole	Cocaïne Levamisole	Cocaïne Levamisole	Cocaïne Levamisole	Non analysé
Échantillon 29	x-APB	x-APB	x-APB	x-APB	Non analysé
Échantillon 30	Alprazolam Pyrazolam	Deux éléments non identifiés	1 produit non identifié 1 produit non identifié	Aucune substance détecté	Absence de produit détecté
Échantillon 31	Amfépramone	Un élément non identifié	1 produit non identifié	?	1 produit non identifié
Échantillon 32	Paracétamol	Paracétamol	1 produit non identifié	Paracétamol	Kétamine
	Chlorpheniramine	Un élément non identifié	Phénacétine	Un élément non identifié	Un élément non identifié
Échantillon 33	Cocaïne Hydroxyzine	Cocaïne Plusieurs éléments non identifiés	Cocaïne Hydroxyzine	Cocaïne Plusieurs éléments non identifiés	Non analysé
	Atropine Strychnine				
Échantillon 34	//	Aucune substance détecté	Aucune molécule psychoactive identifiée	Aucune substance détecté	Pas de MDMA détectée
Échantillon 35	Cocaïne Dextromethor- phane	Cocaïne Dextromethor- phane	Cocaïne 1 produit non identifié	Cocaïne 1 produit non identifié	Non analysé
	Scopolamine				
Échantillon 36	Créatine	Aucune substance détecté	Aucune molécule psychoactive identifiée	Aucune substance détecté	Non analysé
Échantillon 37	Deschlorokéta- mine	Deschlorokéta- mine	1 produit non identifié	1 produit non identifié	1 produit non identifié
Échantillon 38	6-MAM				1 produit non identifié
	Caféine Héroïne	Caféine Héroïne	Caféine Héroïne	Caféine Héroïne	
	Noscapine Papavérine Paracétamol	Paracétamol	Paracétamol	Paracétamol	
Échantillon 39	MXE	Methoxétamine	1 produit non identifié	MXE	Kétamine



Échantillon	Contenu réel	Centre#1	Centre#2	Centre#3	Centre#4
Échantillon 40	Naltrexone	Un élément non identifié	1 produit non identifié	1 produit non identifié	Non analysé
	Baclofène				
Échantillon 41	Paracétamol	Paracétamol	Paracétamol	Paracétamol	Absence d'héroïne Un élément non identifié
	Codéine	Un élément non identifié	Codéine	Un élément non identifié	
Échantillon 42	Pentobarbital	Aucune substance détecté	1 produit non identifié	Aucune substance détecté	Non analysé
Échantillon 43	Sertraline	Un élément non identifié	1 produit non identifié	Un élément non identifié	1 produit non identifié
Échantillon 44	Sildenafil	Sildenafil	1 produit non identifié	Même tâche que sildenafil	Non analysé (4)
Échantillon 45	Paracétamol	Paracétamol	Paracétamol	Paracétamol	1 produit non identifié
	Tramadol	Un élément non identifié		Un élément non identifié	

Commentaires des centres :

(1) Pas de témoin MXE

(2) Tube mal refermé après 1ère CCM, pas pu ré-analyser

(3) Pas de témoin fentanyl

(4) Pas de témoin sildenafil

Annexe D

Substances	Type	Centre #1			Centre #2			Centre #3			Centre #4		
		+	pic NI	-	+3	pic NI4	-5	+6	pic NI7	-8	+9	pic NI10	-11
Caféine [4]	Med	4,00			4,00			3,00			1,00	0,33	0,67
Cocaine [5]		5,00			4,00	0,67	0,33	5,00					
Codeine [2]	Opia	1,00	1,00		2,00				1,00			0,50	0,50
Heroine [2]	Opia	2,00			2,00			1,00				0,33	0,67
Paracétamol [6]	Med	6,00			4,00	1,00	1,00	5,00				2,33	2,67
4MEC [1]	NPS		1,00		1,00				1,00				
Alpha PVP [1]	NPS		1,00			1,00			1,00				
Alprazolam [1]	Med		1,00			1,00				1,00			1,00
Amfépramone [1]	Amphet		1,00			1,00				1,00		1,00	
Amphetamine [2]	Amphet	2,00			2,00			2,00					2,00
Atropine [1]	Med		0,67	0,33			1,00		0,67	0,33			
Baclofène [1]	Med		0,50	0,50		0,50	0,50		0,50	0,50			
Buprénorphine [1]	Opia			1,00			1,00			1,00			
Chloroquine [1]	Med	1,00			1,00				1,00				
Chlorphéniramine [1]	Med		1,00				1,00		1,00			1,00	
Deschlorkétamine [1]		1,00				1,00			1,00			1,00	
Dextrometorphane [1]	Med	1,00				0,50	0,50		0,50	0,50			
Diltiazem [1]	Med	1,00				0,67	0,33		1,00				
Ethylphénidate [1]	NPS		1,00			1,00			1,00				
Fentanyl [1]	Opia			1,00			1,00			1,00			
Hydroxyzine [1]	Med		0,67	0,33	1,00				0,67	0,33			
Kétamine [1]		1,00				1,00		1,00					





Lévamisole [1]	Med	1,00			1,00			1,00					
Lidocaïne [2]	Med	2,00			2,00			2,00					
MDMA [1]	Amphet	1,00			1,00			1,00			1,00		
MDPV [1]	NPS	1,00				1,00			1,00				
Méthadone [1]	Opia		1,00				1,00			1,00			
Methamphé- tamine [1]	Amphet	1,00				1,00		1,00				1,00	
Methylphéni- date [1]	NPS		1,00			1,00			1,00				
Modafinil [1]			1,00			1,00							
Morphine [1]	Opia	1,00				1,00			1,00				
MPA [1]	NPS			1,00			1,00			1,00			
MXE [1]	NPS	1,00				1,00		1,00					
Naltrexone [1]	Opia		0,50	0,50		0,50	0,50		0,50	0,50			
Oxazépam [1]	Med		1,00				1,00		1,00				
Pentobarbital [1]	Med			1,00		1,00				1,00			
Phénacétine [1]	Med	1,00				0,67	0,33	1,00					
Pseudoéphe- drine [1]	Med	1,00					1,00	1,00					1,00
Pyrazolam [1]	Med		1,00			1,00				1,00			1,00
Scopolamine [1]	Med			1,00		0,50	0,50		0,50	0,50			
Sertraline [1]	Med		1,00			1,00			1,00			1,00	
Sildenafil [1]	Med	1,00				1,00		1,00					
Strychine [1]	Med		0,67	0,33			1,00		0,67	0,33			
Tramadol [1]	Med		1,00				1,00		1,00			0,50	0,50
x-APB [1]	NPS	1,00			1,00			1,00					
Zolpidem [1]	Med		1,00			1,00			1,00				

ANNEXE 4 : RAPPORT COMPLEMENTAIRE D'ÉVALUATION

CENTRE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE
INSTITUT DE BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
TOXICOLOGIE ET GÉNOPATHIES
Unité Médicolégale

Fait à Lille, le 25 juillet 2019
Pr. Delphine ALLORGE

Rapport complémentaire d'évaluation
d'une méthode d'analyse par CCM pour l'identification
rapide des substances contenues dans les drogues
consommées en France,
utilisée par Médecins du Monde - France

1 - OBJECTIF

Une nouvelle méthode d'analyse par CCM pour l'identification rapide des substances contenues dans les drogues consommées en France a été développée pour Médecins du Monde – France, ce nouvel outil a été évalué en conditions réelles d'utilisation.

En 2018, une échantillothèque (n = 45) a été préparée par l'Unité Fonctionnelle de Toxicologie du CHU de Lille sur la base de la liste des principaux produits à rechercher, puis adressée aux 5 laboratoires partenaires du réseau de Médecins du Monde (Mdm)

Un rapport d'évaluation de l'ensemble des résultats a été rendu le 26 Février 2018 par le laboratoire de Toxicologie du CHU de Lille.

Au regard des résultats obtenus pour notamment 4 molécules importantes à détecter, Médecins du Monde a souhaité réaliser quelques analyses complémentaires avec son laboratoire partenaire ayant obtenu le meilleur score.

2 - SCHÉMA DE L'ÉTUDE

ÉTAPE PRÉ-ANALYTIQUE

Les 4 molécules à ré-évaluer sont : le fentanyl, la buprénorphine, la scopolamine et l'atropine.

L'UF de Toxicologie a préparé 4 solutions méthanoliques à 1% de chacune des substances et identifiées uniquement par une lettre de A à D.

ÉTAPE ANALYTIQUE

Les 4 échantillons ont été soumis à analyse par le laboratoire partenaire de Médecins du Monde, selon ses procédures. Parallèlement, la composition de chaque échantillon a été établie par une méthode dite de référence (chromatographie liquide avec détection par spectrométrie de masse).

ÉTAPE POST-ANALYTIQUE

Un compte-rendu des analyses effectuées par CCM les 24 et 25 janvier 2019 nous a été adressé par mail. Les résultats bruts avec les commentaires du laboratoire partenaire sont présentés dans l'[Annexe A](#).

3 - COMMENTAIRES

Plusieurs essais ont été réalisés :

- Essai 1 : Dépôt sur les CCM de 30 μL de chacune des solutions « à la main »
- Essai 2 : Dépôt sur les CCM de 30 μL de chacune des solutions « à la main » et de solutions témoins standards de migration
- Essai 3 : Dépôt sur les CCM de 100 μL de chacune des solutions à l'aide d'un automate de dépôt.

Après les migrations chromatographiques, il a été appliqué sur les CCM différents réactifs de révélation permettant de détecter la présence de substances d'intérêt.

Le compte-rendu fourni par le laboratoire partenaire de MdM est illustré de photos (de qualité moyenne) faites avec un téléphone portable montrant les CCM après les révélations.

Selon les essais, il apparaît des spots plus ou moins intenses situés au même niveau que les solutions témoins.

4 - CONCLUSION

Le laboratoire partenaire de MdM a identifié les 4 molécules, à savoir le fentanyl, la buprénorphine, la scopolamine et l'atropine, préparées chacune en solution méthanolique à 1 % à l'aide de la CCM et selon ses procédures de préparation et de révélation.

ANNEXE 5 - LOGIGRAMMES

LOGIGRAMME COCAÏNE

Échantillon présenté comme de la cocaïne (sel ou base)

Migration avec une phase mobile cocaïne avec au moins les témoins suivants :

- 1 Cocaïne
- 2 Lévamisol/caféine/hydroxyzine (Dragendorff)
- 3 Lidocaïne/phénacétine/diltiazem (Marquis/mandelin)

Quelles substances sont détectées ?

Cocaïne détectée et produits de coupe courants parmi : Lévamisol, phénacétine, caféine.. Cette liste est donnée à titre d'exemple, elle peut évoluer avec le marché

Cocaïne et autres produits de coupe

Pas de cocaïne détectée, autres substances détectées

Migration dans une phase mobile classique avec les témoins correspondant aux substances soupçonnées parmi lesquelles* : hydroxyzine, lidocaïne, diltiazem, scopolamine, atropine, paracétamol, buprénorphine, amphetamine fentanyl.

Migration dans une phase mobile classique avec les témoins : produits d'arnaque (chloroquine, paracétamol ...), autres drogues (erreur de collecte), nouveaux produits de synthèse.

Toutes les substances sont-elles identifiées ?

Non

Oui

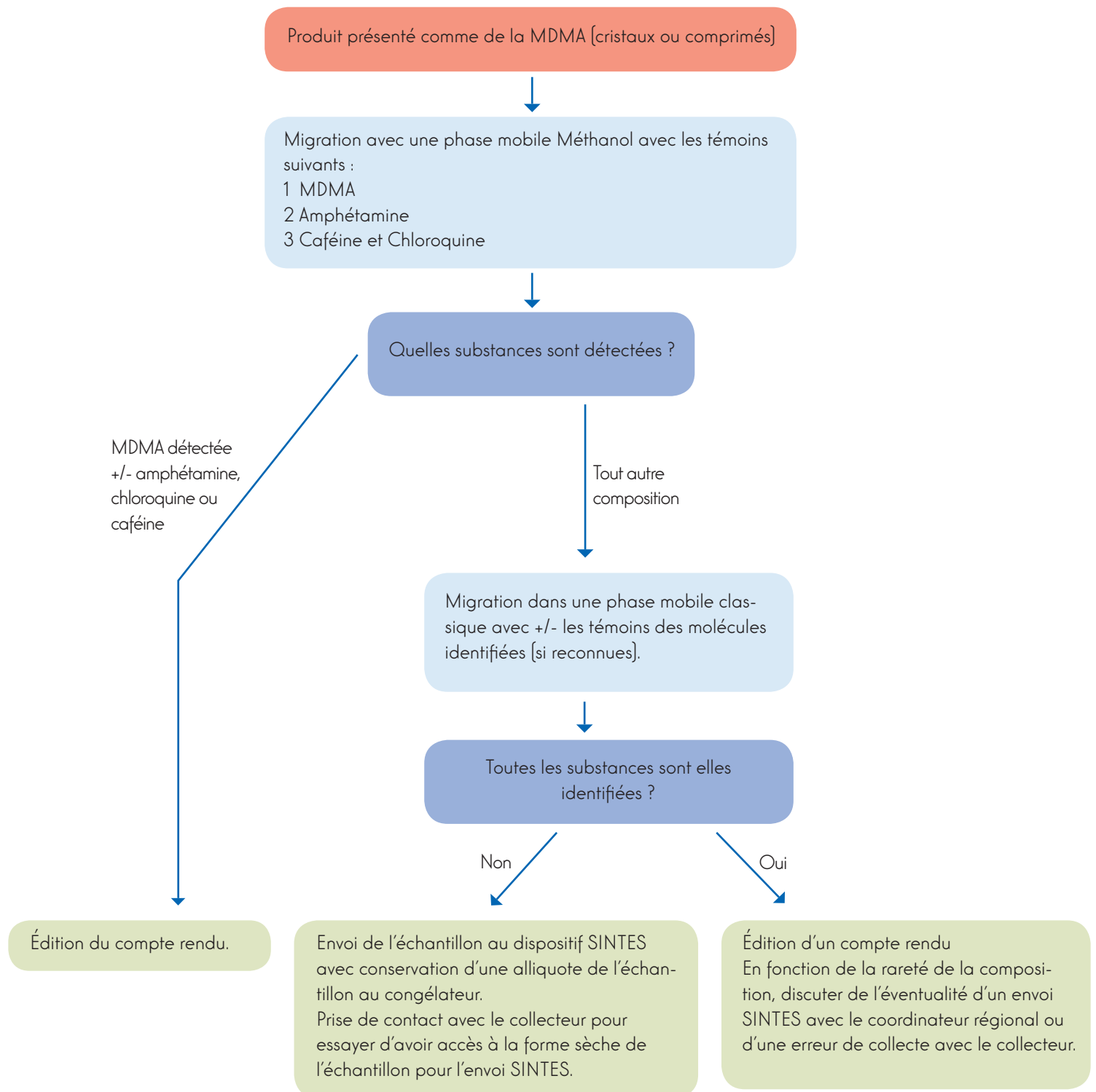
Édition du compte rendu.

Envoi de l'échantillon au dispositif SINTES avec conservation d'une aliquote de l'échantillon au congélateur.
Prise de contact avec le collecteur pour essayer d'avoir accès à la forme sèche de l'échantillon pour l'envoi SINTES.

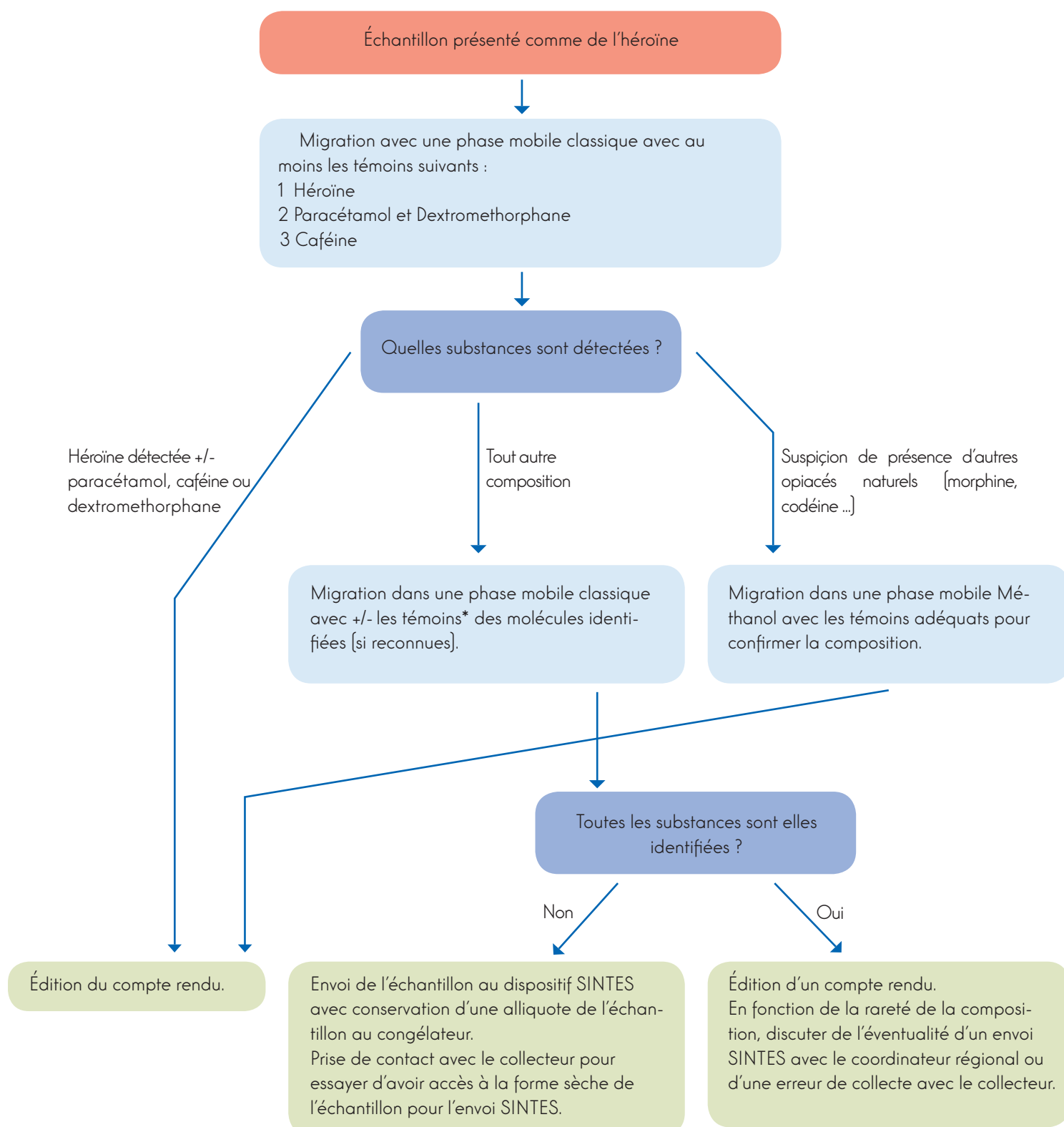
Édition d'un compte rendu
En fonction de la rareté de la composition, discuter de l'éventualité d'un envoi SINTES avec le coordinateur régional ou d'une erreur de collecte avec le collecteur.

* Les molécules citées ont été identifiées au moins une fois dans des échantillons de cocaïne (produits de coupe rares) ou font partie des substances citées par les usagers comme faisant partie des produits de coupe habituellement présents dans la cocaïne (produits de coupe fantasmés)

LOGIGRAMME MDMA



LOGIGRAMME HEROÏNE



* Quelques molécules qui ont été identifiées ou soupçonnées (buprénorphine, fentanyl, diphénhydramine ...)

ANNEXE 6 - FICHES INFORMATIVES SUR DES ADULTÉRANTS

FICHE SUR LE LÉVAMISOLE

Fiche tirée du « Guide pratique à l'attention des professionnels prenant en charge les usagers de drogues » actuellement en cours de finalisation, produite par l'Agence régionale de santé (ARS) Île-de-France et un ensemble de partenaires.

Données générales

Le lévamisole est un médicament à usage humain et vétérinaire qui présente à la fois des propriétés anti-parasitaires et immunomodulatrices. En France, il est dispensé en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nominative dans le traitement des rechutes du syndrome néphrotique idiopathique chez l'enfant (Elmisol® 5, 10, 25 et 50 mg). Il est retrouvé de façon habituelle comme produit de coupage de la cocaïne.

Données pharmacologiques

Le lévamisole possède des effets psychostimulants qui s'expliquent à la fois par son action d'agoniste des récepteurs nicotiniques des neurones dopaminergiques ainsi que par celle de l'un de ses métabolites, l'aminorex.

La stimulation des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine par le lévamisole a pour effet :

- au niveau du système nerveux autonome : une augmentation de l'activité sympathique
- au niveau du système nerveux central : une augmentation de l'activité glutamatergique sur les neurones dopaminergiques

L'aminorex, substance amphétaminique, commercialisée par le passé en tant que médicament pour ses propriétés anorexigènes, pourrait exercer des effets psychostimulants distincts par lui-même. Ces effets s'expliquent par une action de type amphétaminique sur les transporteurs des monoamines.

La demi-vie du lévamisole (5.6 ± 2.5 h) et de l'aminorex (environ 7,7h) est supérieure à celle de la cocaïne (0.7-1.5h) et explique les effets retardés suite à son élimination. Ceci pourrait, en partie, expliquer son usage en tant qu'adultérant.

Par ailleurs, il s'agit d'un immunomodulateur pouvant agir à la fois comme agent immunostimulant ou immunosuppresseur selon la dose administrée, le moment de son administration et le terrain génétique de l'hôte.

Toxicité aiguë et chronique

Le lévamisole a de nombreux effets néfastes sur l'organisme, souvent médiés par un effet immunologique, dont les plus fréquents sont : éruption cutanée, anorexie, nausées, vertiges, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée et réactions allergiques.

Les deux principales complications rapportées à ce jour dans la littérature et liées à son usage lorsqu'il est ajouté à la cocaïne sont de type hématologique (neutropénie, agranulocytose) et dermatologique à type de vascularite nommée LIV (Levamisole induced vasculopathy) et dont la localisation au niveau du nez et des oreilles semble être très spécifique. La présence d'un érythème noueux, d'arthralgies, et d'autoanticorps (ANCA et anticorps anti-protéinase 3) fait partie du tableau clinique.

Les effets auto-immuns sont le plus souvent résolutoifs à l'arrêt de la prise de lévamisole. La reprise des consommations peut entraîner la récurrence.

Le lévamisole peut également entraîner des effets neurologiques en raison de son effet inhibiteur de la monoamine oxydase et de la recapture des catécholamines.

Interactions

En raison de ses effets sur les catécholamines, le lévamisole peut être responsable d'interactions potentiellement fatales avec la cocaïne ou avec les médicaments usuels du patient.

Il potentialise l'action de la cocaïne par un effet synergique. Cet effet s'explique, au niveau du système nerveux autonome, par une augmentation de l'effet de blocage de la recapture de la noradrénaline par la cocaïne, et au niveau du SNC par une stimulation de l'activité glutaminergique sur les neurones dopaminergiques responsable de l'augmentation de son effet.

Cette association entraîne des risques d'hypertension artérielle, d'arythmies et de syndrome sérotoninergique.

Recommandations pour les professionnels de santé

Chez un usager de drogues présentant une agranulocytose ou une vascularite d'étiologie imprécise, il faut savoir penser au lévamisole et réaliser des prélèvements sanguins et/ou urinaires à des fins d'analyses toxicologiques.

L'arrêt définitif de l'exposition est fondamental. La prise en charge du patient repose sur un traitement symptomatique.

Recommandations à destination des professionnels intervenant directement auprès des usagers

- Le lévamisole est susceptible de se trouver en tant que produit de coupe dans les substances illicites et plus particulièrement dans la cocaïne. Toute consommation de ces substances expose donc aux risques dus à la prise de la substance et du lévamisole.
- En cas de symptômes suite à la prise de cocaïne (ou d'une autre drogue) tels que : éruption, ecchymose, troubles digestifs, fièvre..., consulter rapidement un médecin pour identifier la cause et traiter.
- Afin de ne pas augmenter encore plus les risques, éviter l'association de la consommation de plusieurs substances, qui peut être particulièrement dangereuse.

Références

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES :

Auffenberg C., Rosenthal LJ., Dresner N. Levamisole: a common cocaine adulterant with life-threatening side effects. *Psychosomatics*. 2013 Nov-Dec;54(6):590-3.

Chang A., Osterloh J., Thomas J. Levamisole: a dangerous new cocaine adulterant. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Sep;88(3):408-11.

Doweiko H. *Concepts of Chemical Dependency*. Aminorex. Cengage Learning, 1 janv. 2011 – page 498

Dubé Pierre-André. Agranulocytose induite par la consommation de cocaïne contaminée au lévamisole. Institut national de santé publique du Québec. 2010

Hofmaier T, Luf A, Seddik A, Stockner T, Holy M, Freissmuth M et al. Aminorex, a metabolite of the cocaine adulterant levamisole, exerts amphetamine like actions at monoamine transporters. *Neurochem Int*. 2014 Jul;73:32-41.

Larocque A, Hoffman RS. Levamisole in cocaine: unexpected news from an old acquaintance. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012 Apr; 50(4):231-41.

Magliocca KR, Coker NA, Parker SR. The head, neck, and systemic manifestations of levamisole-adulterated cocaine use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Mar; 71(3):487-92.

Muirhead TT., Eide MJ. Toxic Effects of Levamisole in a Cocaine User. *N Engl J Med*. 2011 Jun 16; 364(24):e52

Raymon LP, Isenschmid DS. Letter to the editor: The possible role of levamisole in illicit cocaine preparations. *J Anal Toxicol*. 2009 Nov-Dec; 33(9):620-2.

Renoux G. The general immunopharmacology of levamisole. *Drugs*. 1980, Aug; 20(2):89-99.

INSTITUTIONS :

ANSM. ATU nominative - Liste des spécialités autorisées dans le cadre d'ATU nominatives. 16 juillet 2014 <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/%28offset%29/3>, consulté le 30 juillet 2014

ANSM. Compte rendu de séance ; Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – CTO22014O23. Séance du 3 avril 2014 de 10h à 17h en salle AO14. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/362193cbb45ee024b6eb8a31c42f2318.pdf, consulté le 30 juillet 2014

CEIP-A Ile de France - Centre. Cocaïne et lévamisole, 18 juillet 2013 <http://addictovigilance.aphp.fr/2013/07/18/cocaine-levamisole/>, consulté le 30 juillet 2014

HAS. Syndrome néphrotique idiopathique, Protocole national de diagnostic et de soins. Actualisation mai 2010 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/ald19_lap_pnds_sni.pdf, consulté le 30 juillet 2014

OFDT. Cocaïne et lévamisole. Note d'information du 24 janvier 2005 http://www.ofdt.fr/BDD/sintes/ir_O5O121_leva.pdf, consulté le 30 juillet 2014

AUTRES :

Medscape. Cocaïne et héroïne coupées au lévamisole expédient les usagers aux urgences. 6 février 2013 <http://www.medscape.fr/voirarticle/3503759>, consulté le 30 juillet 2014

FICHE SUR L'HYDROXYZINE

Fiche tirée du « Guide pratique à l'attention des professionnels prenant en charge les usagers de drogues » actuellement en cours de finalisation, produite par l'Agence régionale de santé (ARS) Ile-de-France et un ensemble de partenaires.

Statut : Médicament de liste I

Données générales

L'hydroxyzine est une substance médicamenteuse dérivée de la pipérazine prescrite comme anxiolytique et anti-histaminique.

Elle est utilisée en tant que produit de coupe de la cocaïne

Données pharmacologiques

L'hydroxyzine est un antihistaminique antagoniste compétitif des récepteurs H1 centraux et périphériques. Elle présente des propriétés anticholinergiques.

La métabolisation de l'hydroxyzine donne lieu à un métabolite actif, la cétirizine.

Sa demi-vie d'élimination varie selon l'âge. Elle est d'environ 13 à 20 heures chez l'adulte, et de 29 heures chez le sujet âgé.

Toxicité aiguë et chronique

À fortes doses, l'hydroxyzine peut provoquer des effets indésirables de type atropinique tels que : sécheresse buccale, constipation, mydriase, troubles de l'accommodation, élévation de la pression intra-oculaire avec risque de glaucome, rétention urinaire.

Une surdose en hydroxyzine peut également provoquer nausées, vomissements, tachycardie, somnolence, tremblements, confusion, hallucinations et parfois, troubles de la conscience, voire coma, dépression respiratoire, convulsions, hypotension, troubles du rythme cardiaque, voire arrêt cardio-respiratoire.

L'usage d'hydroxyzine par voie intraveineuse peut provoquer des thrombophlébites ou des nécroses cutanées.

Interactions

L'association de l'hydroxyzine à l'alcool entraîne une majoration de l'effet sédatif des antihistaminiques H1.

L'association aux autres déprimeurs du système nerveux central (opiacés, benzodiazépines, alcool...) entraîne une majoration de la dépression centrale.

L'association à l'atropine et aux autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques...) entraîne une addition des effets indésirables atropiniques.

La prise concomitante d'hydroxyzine avec des médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes entraîne une majoration du risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Recommandations pour les professionnels de santé

Chez un usager de drogues et particulièrement de cocaïne, devant un tableau atropinique, penser à l'hydroxyzine.

Recommandations à destination des professionnels intervenant directement auprès des usagers

L'hydroxyzine est susceptible de se trouver en tant que produit de coupe dans les substances illicites et plus particulièrement dans la cocaïne. Toute consommation de ces substances expose donc aux risques dus à la prise de la substance et de l'hydroxyzine.

Afin de ne pas augmenter encore plus les risques, éviter l'association de la consommation de plusieurs substances, qui peut être particulièrement dangereuse.

Références

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES :

Brunt TM., Rigter S., Hoek J., Vogels N., van Dijk P., Niesink RJ. An analysis of cocaine powder in the Netherlands: content and health hazards due to adulterants. *Addiction*. 2009 May;104(5):798-805.

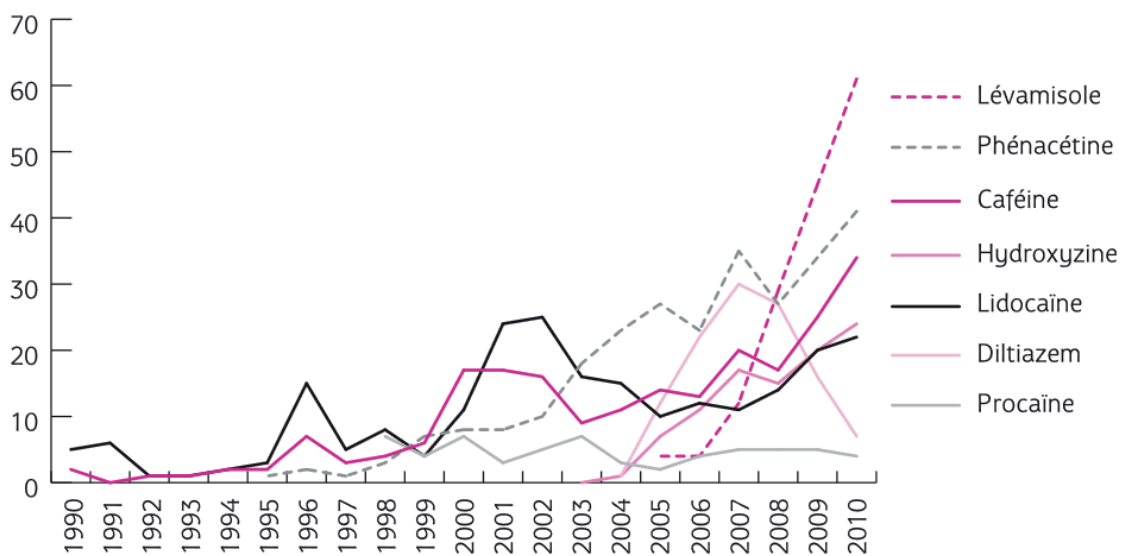
INSTITUTIONS :

ANSM. Répertoire Des Spécialités Pharmaceutiques. ATARAX 100 mg, comprimé pelliculé sécable. 2013. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60447340&typedoc=R&ref=RO233988.htm>

ANSM. Répertoire Des Spécialités Pharmaceutiques. Hydroxyzine Renaudin 100 mg /2 ml, solution injectable. 2008. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63999867&typedoc=R&ref=RO141083.htm>

OFDT. Cocaïne et atropine : 27 cas d'intoxication en France. 2ème vague de signalement en Europe. Note d'information du 21 novembre 2005 - version 2 [note initiale du 15 décembre 2004] http://www.ofdt.fr/BDD/sintes/ir_O41215_coca.pdf

Figure 1 - Évolution de la présence d'adultérants dans la cocaïne issue des saisies analysées (en %)



Lecture : 35 % des échantillons de cocaïne saisis contiennent de la caféine en 2010.

Source : Base nationale STUPS© (INPS)

Données de l'enquête DRAMES CEIP-A 2010

Les produits de coupage ou substances psychoactives également retrouvées :

Le plus souvent, lors de l'analyse toxicologique des humeurs, ils sont retrouvés avec l'héroïne ou la cocaïne, laissant penser à un produit de coupage. Cette nouvelle édition de 2010 met en exergue la présence fréquente de l'hydroxyzine (n=30), présence soit liée au coupage de la poudre utilisée par cette substance, soit au fait non encore prouvé qu'elle peut être davantage prescrite en raison de son supposé moindre potentiel de dépendance que les benzodiazépines. L'hydroxyzine a ainsi été retrouvée avec l'héroïne, la cocaïne

mais aussi avec la méthadone ou la BHD. Dans 16 cas, elle est présente à dose toxique (>100 µg/L) dont un cas à une dose létale (3250 µg/L). D'autres substances sont également retrouvées : le lévamisol (13 cas), la phénacétine (12 cas), la lidocaïne (11 cas), la caféine (7 cas), la quinine (5 cas), le diltiazem (4 cas) et le dextrométhorphan (n=2).

L'héroïne y est associée dans 7 cas, la cocaïne dans 4 cas, les deux dans 3 cas, et la cocaïne avec la morphine dans 1 cas.

FICHE SUR LA CAFÉINE

Fiche tirée du « Guide pratique à l'attention des professionnels prenant en charge les usagers de drogues » actuellement en cours de finalisation, produite par l'Agence régionale de santé (ARS) Ile-de-France et un ensemble de partenaires.

Statut : Substance naturelle/médicament

Données générales

La caféine est un alcaloïde d'origine végétale appartenant à la famille des méthylxanthines. Elle est utilisée pour ses propriétés stimulantes sur le système nerveux central et est largement consommée en routine par des personnes de tous les âges.

Elle est retrouvée dans diverses boissons et entre dans la composition de certains médicaments. Par ailleurs, elle est également utilisée en tant que produit de coupage de substances illicites.

Données pharmacologiques

Les effets psychostimulants de la caféine sont dus à son action d'antagoniste compétitif des récepteurs de l'adénosine (récepteurs A1 plus particulièrement).

La caféine a également d'autres actions. Il s'agit d'un inhibiteur compétitif mais non spécifique des phosphodiésterases. Elle est responsable d'une augmentation de la concentration de calcium disponible dans la cellule, avec notamment un rôle musculaire au niveau de l'actomyosine, augmentant ainsi la contraction. De plus, elle modifie la libération de catécholamines, les concentrations régionales de dopamine et sérotonine, et peut favoriser la transmission dopaminergique D2 par blocage des A2a. Par ailleurs, elle peut avoir une légère action diurétique.

Elle parvient au cerveau dès la 5ème minute après son ingestion et a une demi-vie de 4 à 6h.

Toxicité aiguë et chronique

Une consommation régulière de caféine peut entraîner une tolérance à ses effets stimulants. En cas d'arrêt brutal de sa consommation, une dépendance et un syndrome de sevrage peuvent apparaître. Les signes de sevrage avec irritabilité, somnolence, asthénie, céphalées et parfois rhinorrhée peuvent persister pendant les 18 à 24 heures suivant la dernière prise.

Des signes d'intoxication aiguë, avec insomnie majeure, état confusionnel, flushes, dyspnée et arythmie cardiaque peuvent survenir suite à une prise unique de caféine dont la dose est supérieure à 1 gramme.

À fortes doses, la caféine est très toxique et provoque des effets néfastes sur le système cardiovasculaire, le système nerveux central, et le système gastro-intestinal. Elle peut entraîner une arythmie, une tachycardie, des vomissements, convulsions, le coma et la mort.

Les overdoses fatales en caféine sont relativement rares et nécessitent une ingestion importante de substance, généralement de plus de 5 grammes.

Interactions

La consommation concomitante de caféine avec des substances addictives récréatives psychostimulantes peut entraîner des effets indésirables aigus sévères ainsi que des effets délétères à long terme. Le mécanisme de potentialisation de la toxicité des psychostimulants inclut des changements de la régulation de la température corporelle, une cardiotoxicité et un abaissement du seuil épileptogène. La caféine influe également sur les effets stimulatoires, discriminants et de renforcement des substances psychostimulantes.

D'autres interactions sont observées avec la caféine :

- Accumulation de caféine par diminution de son métabolisme hépatique avec les substances suivantes: acide pipéridique, cimetidine, ciprofloxacine, disulfiram, enoxacine, fluconazole, méthoxsalène, mexiletine, norfloxacine, oestroprogestatifs, vérapamil.
- Augmentation de l'élimination de caféine avec la phénytoïne.
- Diminution de l'action des hypnotiques et des anxiolytiques.

Recommandations pour les professionnels de santé

- Toujours faire une recherche de toxiques
- Demander à un patient son niveau de consommation de caféine lors d'un recueil de données cliniques
- Proposer une réduction progressive de la consommation, avec traitement symptomatique si nécessaire.

- En cas de symptômes évocateurs d'un surdosage grave, la prise en charge est symptomatique

Recommandations à destination des professionnels intervenant directement auprès des usagers

- Les substances addictives récréatives sont susceptibles de contenir de la caféine en tant que produit de coupe. Toute consommation de ces substances expose à des risques. Il est donc fortement recommandé d'éviter de les consommer.
 - En cas de symptômes anormaux (troubles du rythme cardiaque, confusion, insomnies, apparition soudaine d'une rougeur au niveau du visage, du cou, voire de la partie supérieure du corps,...), consulter immédiatement un médecin.
 - Éviter la prise concomitante de substances susceptibles de contenir de la caféine avec d'autres substances psychostimulantes ; cela potentialisant la toxicité des psychostimulants.
- En cas de consommation de boissons énergisantes :
 - Modérer la consommation de caféine, notamment lors de phases d'anxiété prolongée, de troubles du sommeil ou du rythme cardiaque.
 - Être particulièrement vigilant vis-à-vis des apports en caféine en cas de présence de certaines pathologies notamment : certains troubles cardio-vasculaires, psychiatriques et neurologiques, insuffisance rénale, maladies hépatiques sévères.
 - Éviter la consommation de boissons dites énergisantes en association avec l'alcool et lors d'un exercice physique.

Références

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES :

Jabbar SB., Hanly MG. Fatal caffeine overdose: a case report and review of literature. *Am J Forensic Med Pathol.* 2013 Dec; 34(4):321-4.

Kerrigan S., Lindsey T. Fatal caffeine overdose: two case reports. *Forensic Sci Int.* 2005 Oct 4;153(1):67-9

Sinianian A., Edel Y., Pirlot G., Cupa D. Possible clinical implications of caffeine addiction through observations of 52 subjects and a literature review. *Annales Médico-Psychologiques.* Vol. 168, n°7, September 2010

Sinchai T., Plasen S., Sanvarinda Y., Jaisin Y., Govitrapong P., Morales NP., Ratanachamnon P., Plasen D. Caffeine potentiates methamphetamine-induced toxicity both in vitro and in vivo. *Neurosci Lett.* 2011 Sep 8;502(1):65-9.

Vanattou-Saïfoudine N., McNamara R., Harkin A. Caffeine provokes adverse interactions with 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') and related psychostimulants: mechanisms and mediators. *British Journal of Pharmacology.* 2012 Nov;167(5):946-59

INSTITUTIONS :

ANSES. Évaluation des risques liés à la consommation de boissons dites « énergisantes ». Edition scientifique, Septembre 2013

CEIP-A Grenoble. La caféine. <http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/Monograp/Cafeine.htm>

AUTRES:

Chabaud M. La caféine. Antenne Médicale de Prévention du Dopage (AMPD). 2010 http://www.oid.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R277/A527O/LaCafeine.pdf

Onen SH. La Caféine. <https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/onen/cafe/sommaire.php>

REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement tous les membres du réseau XBT et ses partenaires. Par leur implication au sein du réseau, ils contribuent à promouvoir la santé et à réduire les risques liés aux consommations de drogues en favorisant l'accès à un dispositif global d'analyse de drogues.

Nous tenons à remercier plus particulièrement toutes les personnes qui, par leur relecture et leurs suggestions, nous ont permis d'aboutir à ce référentiel : Marie DEBRUS, Marie LALUQUE, Houda MERIMI, Anne-Christine MOREAU, Christine POCHON, Camille PONTE, Valérie SOLBES, Anne TOMASINO, Tiphaine JOUANY.

Un grand merci aux bénévoles du laboratoire MdM de Paris, leur implication et leur patience a été déterminante dans l'élaboration de ce document.

Les actions de la mission XBT de Médecins du Monde ont pu être développées grâce aux contributions financières de la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et les conduites addictives (MILDECA), la Direction Générale de la Santé (DGS) et grâce à la générosité des donateurs de Médecins du Monde.

Novembre 2019

Photos : Sevag Chenorhokian

Mise en page : Claire Béjat

Ce document a été produit avec le soutien financier du Ministère de la Santé



SOIGNE
AUSSI
L'INJUSTICE

Médecins du Monde France
Délégation Île-de-France
15, boulevard de Picpus
75 012 Paris
www.medecinsdumonde.org