

ANALYSE TON PROJET

IndF

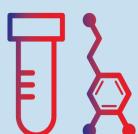
Évaluation du MicroNIR (NIRLab) : Nouvel outil d'analyse de drogues à des fins de Réduction des Risques et des Dommages ?

Sommaire

Contexte	1
Objectifs	3
Matériels & Méthodes	4
Résultats	5
Discussion	7
Conclusions	10

Citation recommandée:

Analyse Ton Prod' IdF, "Évaluation du MicroNIR (NIRLab) : Nouvel outil d'analyse de drogues à des fins de Réduction des Risques et des Dommages ?" 2024.



Contexte

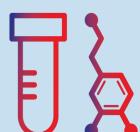
NIRLAB* a sollicité le réseau national « Analyse ton prod » (ATP) pour lui présenter un outil portatif d'analyse basé sur la spectroscopie proche infrarouge (MicroNIR).

Dans le cadre de sa **mission de veille sur les nouvelles méthodes analytiques**, le laboratoire d'appui au réseau ATP, l'association Analyse Ton Prod' Ile-de-France (ATPidF), a évalué quelques performances de l'outil, notamment ses seuils de détection pour des molécules d'intérêt et sa capacité de réponse lors de la présence de molécules en mélange.

Cette sollicitation intervient dans un contexte de développement analytique pour le laboratoire ATPidF; **l'exploration de nouvelles méthodes permettant éventuellement d'améliorer les performances analytiques du réseau national ATP.**



*<https://www.nirlab.com>



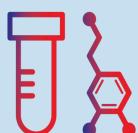
Contexte

Dans un contexte de réduction des risques et des dommages, l'objectif principal du laboratoire ATPIdf est de maîtriser ses limites analytiques et les annoncer clairement.

Les objectifs spécifiques émis par ATPIdf rejoignent ceux énoncés par le réseau européen d'analyse de drogues TEDI* :

- **A minima, détecter (objectif ~1% m/m).**
- **Si possible, identifier (209 molécules identifiables au 19/03/2024).**
- **Si possible, quantifier (23 molécules quantifiables au 19/03/2024: 10 substances d'intérêt et 13 adultérants/alcaloïdes; objectif d'incertitude sur la mesure: +/-10% m/m).**

*Annexe 1: TEDI network | Drug Checking services as an answer to shifting drug markets, 2024
https://fedabxl.be/site/wp-content/uploads/2024/04/Drug_checking_services__WEB.pdf



Objectifs

Objectif principal : évaluer les capacités d'analyse de l'outil à travers différents objectifs secondaires :

- **Étude des seuil de détection dans un mélange de deux éléments connus** par le microNIR (molécules présentes dans la base de données constructeur) : à partir de quel pourcentage de teneurs les molécules du mélange sont-elles distinctement identifiées ? (Ex: Teneurs décroissantes d'hydroxyzine dans de la cocaïne).
- **Étude des seuil de détection dans un mélange de deux éléments dont au moins l'un est connu** : le *match score** de la molécule majoritaire est-il significativement impacté par sa dilution? (Ex : dilutions de Métoclopramide dans de la 3-MMC, y-a-t 'il un seuil à partir duquel le score de la 3-MMC descend en dessous du score limite recommandé par le constructeur ?).
- **Étude des résultats dans un mélange d'une molécule majoritaire connue avec une molécule minoritaire inconnue** : un message d'alerte s'affiche-t-il pour suggérer un envoi pour une analyse plus poussée? (Ex: dilutions de Métoclopramide dans un mélange 3-MMC/lactose).

*Match (%) : définit la correspondance du spectre du produit analysé avec un spectre de la base de données auquel il ressemble le plus (selon le logiciel constructeur). Ce match est compris entre 0% et 100%, impliquant que 100% renvoie à une correspondance parfaite des deux spectres et 0% une correspondance nulle.



Matériel & Méthode

Matériels

Différentes substances (n= 144) ont été sélectionnées pour l'analyse*:

- **Drogues dites "de rue".** Ces produits ont été collectés par le réseau ATP et ont été primo-analysées par ATPidF via HPLC-DAD et/ou par les laboratoires du dispositif SINTES** et/ou par le laboratoire de toxicologie du centre hospitalier et universitaire (CHU) R. Poincaré de Garches.
- **Adultérants achetés à des industriels** : Phénacétine, Hydroxyzine, Caféine, Métoclopramide.
- **Diluants achetés à des industriels** : Lactose, Mannitol.
- **Médicaments** : Lévamisole (Thelmizole® 20%), Alprazolam (Xanax® 0,5mg), Tétrazépam (Myolastan® 50mg).
- **Mélanges réalisés à partir des éléments sus-cités.**

Méthode

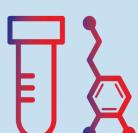
Le microNIR est un outil analytique maniable et connecté, se basant sur la spectrométrie proche infra-rouge. Les résultats sont associés à un spectre dans le proche infrarouge et des scores exprimés en % ("match" et un "indice de confiance").

Les résultats sont comparés à des résultats obtenus par des méthodes analytiques validées (HPLC-DAD/ATPidF***; réseau SINTES, CHU de Garches).

*Annexe 2: Référence des produits choisis par ATPidF pour les dilutions des mélanges afin d'évaluer la méthode MicroNIR, 2023.

**Système d'identification des toxiques et substance, observatoire français des drogues et tendances addictives.

***Laboratoire de référence : Toxicologie du CHU de Garches.



Résultats

Pour rendre un résultat visuel, les niveaux de correspondance ont été codés en prenant en compte les objectifs d'ATPIdf et notre compréhension des limites techniques de l'outil suite à des échanges avec le constructeur, à savoir :

Un seuil de détection de 5 à 10% en fonction des molécules et un message d'orientation vers un laboratoire tiers pour une analyse secondaire lorsqu'une substance absente de la base de données du constructeur est présente dans l'échantillon.

- **Vert**

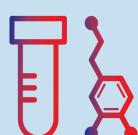
- **Correspondance complète**
- **Non détection d'un adultérant < 10% m/m,**
- **L'appareil ne propose pas d'identification pour un mélange de molécules connues (c'est à dire référencées dans la base de données de l'appareil)**

- **Orange**

- **Correspondance incomplète avec adultérant de teneur inconnue**
- **Correspondance incomplète avec proposition de contre analyse**
- **Non identification d'une substance connue (seule)**

- **Rouge**

- **Correspondance incomplète avec adultérant >10% m/m sans proposition de contre analyse**
- **Non correspondance**



Résultats

Tableau simplifié: extrait des données recueillies par ATPidF lors de l'évaluation de la méthode micronIR sur différents échantillons cités précédemment dans le document (du 11/12/2023 au 11/01/2023)
(Accès à la totalité des données sur demande)

Numéro de l'échantillon	Contenu réel et teneurs	Résultat NIR	Match(s) (%)	IC (%)
2	Héroïne 54%, Noscapine 15%, alcaloïdes	Sucrose	75	
19	MDMA + Metoclopramide 20%	Substance inconnue		
20	MDMA + Metoclopramide 12%	MDMA 75,9%	72	78
21	MDMA + Metoclopramide 9,6%	MDMA 74,1%	77	81
22	Lactose 80% + Metoclopramide 20%	Lactose	80	
23	Lactose 80% + Caféine 20%	Lactose	92	
24	Mannitol 80% + Caféine 20%	Mannitol	0,92	
35	MDMA 16% + 4-MMC traces	MDMA 22,9%	88	99
48	MDMA 41,6% + Amphétamine<5% + Caféine 4,5%	MDMA 48,8%	93	99
54	Lévamisole 77% + cocaïne 12%	Lévamisole	84	
55	Cocaïne 53,3% + 3-CMC 21,9%	Cocaïne 66,2%	67	65
71	Hydroxyzine 50% + Caféine 50%	Héroïne 11,4% + caféine	89 - 66	80
74	alpha-PHP	Substance inconnue		
75	Prégabaline	Substance inconnue		
76	Mescaline	Substance inconnue		
96	DMBDP	3-CMC - 4-CMC	99 - 99	
97	4-MMC	Substance inconnue		
103	6 APB	Substance inconnue		
107	2F-DCK	Kétamine 75,4% - 2F-DCK	99 - 99	99
118	2-CB 71,8%	Substance inconnue		
132	Cocaïne 81,4% + Lévamisole 5,5%	Cocaïne base 81,1%	87	98
133	Cocaïne (poudre 75%) + Hydroxyzine/Caféine 15%	Cocaïne HCl 74,7% équivalent base	98	97
136	MDMA 42% + Caféine 19%	MDMA 59,5%	81	81
137	MDMA (comprimé 42%) + Caféine 30%	MDMA 62%	65	68
143	Tétrazépam (comprimé broyé) 40% + Kétamine 60%	Kétamine 73,1%	99	99

*Match (%) : définit la correspondance du spectre du produit analysé avec un spectre de la base de données auquel il ressemble le plus (selon le logiciel constructeur). Ce match est compris entre 0% et 100%, impliquant que 100% renvoie à une correspondance parfaite des deux spectres et 0% une correspondance nulle.

*IC (%) : Indice de confiance.



Discussion

- Au cours de nos expériences, lorsqu'une molécule est identifiée, un **score de match** a été systématiquement proposé par l'appareil.
- L'**indice de confiance** semble apparaître uniquement pour les échantillons où une quantification est proposée par l'appareil. Il ne nous a pas été indiqué de définition de ce score au moment de la réalisation de cette étude.
- Un indice de confiance inférieur à 80% semble faire apparaître un message d'orientation vers un laboratoire ("attention, faites une analyse en laboratoire pour confirmer le résultat").
- Un indice de confiance et un score de match élevés (supérieurs ou égales à 80%) ne semblent pas garantir une correspondance complète (Echantillons **143** et **71**).



Discussion

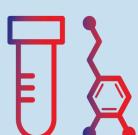
- **Mélange de deux molécules connues** : échantillons **2, 23 et 24**.

Les échantillons présentent des résultats non conformes par rapport aux techniques de références. L'outil n'a pas identifié l'héroïne de l'échantillon **2 (pourtant concentrée à 54%)** et n'a identifié que du lactose dans les échantillons **23 et 24**.

Essai de perturbation du spectre principal: L'adultération d'un composé majoritaire par un produit de coupe connu peut ne pas être détectée par l'outil (échantillons **54**, échantillons **133, 136 et 137** : teneurs de 12 à 30%, identification correcte de l'élément principal, non détection de l'adultérant et/ou peut perturber l'identification de l'élément principal comme de l'Hydroxyzine confondue avec de l'Héroïne).

- **Mélange d'une molécule connue et une inconnue** : échantillons **19, 20 et 21**.

Le spectre de la molécule principale connue est perturbé à une teneur de 20% d'adultération mais pas à 9 et 12%. La perturbation se traduit par une incapacité d'identification de la molécule principale et avec pour résultat "substance inconnue".



Discussion (suite)

- **Mélange de molécules avec ou sans proposition d'une contre-analyse** : la proposition d'une contre-analyse semble apparaître pour des indices de confiance inférieurs à 80%

Échantillon 143 : 40% d'un comprimé de benzodiazépine broyé* (soit 14% de Tetrazepam dans le mélange final) + 60% d'une poudre de kétamine dosée à 69% soit 42% de kétamine dans le mélange final): reconnu comme Kétamine avec un match de 99% et un indice de confiance de 99%, sans proposition de contre-analyse.

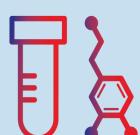
Échantillon 55 : Une contre-analyse est proposée pour une adultération de 22%.

Échantillons 19, 20 et 21 : Une contre-analyse est demandée pour une teneur en Métoclorpramide >10%.

Échantillons 2, 22, 23 et 24, 133 et 136 : Pas de contre-analyse proposée pour les adultérations <44%.

→ Il ne semble pas y avoir de teneur limite à partir de laquelle l'outil propose une contre-analyse.

*à partir d'un comprimé de Tetrazepam 50mg pesant 306mg



Discussion (suite)

Autres éléments soulevés :

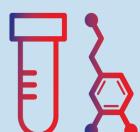
- **Identification erronée** de molécules avec match et/ou indice de confiance élevé (=99): Échantillons **96** et **107**. Dans une situation où le produit ne contient pas de molécule classée comme stupéfiant (échantillon **71**), l'appareil annonce la présence d'un stupéfiant (**mélange d'hydroxyzine et de caféine confondus avec de l'héroïne**)
- **Non identification de substances** pourtant présentes dans la base de données constructeur au moment des essais: Échantillons **75**, **76**, **97**, **103**, **118**.
- **Seuils non annoncés par le constructeur:** Les outils de communication promotionnelle du constructeur n'incluent pas de seuils de détection (dite "*limit of detection*" ou "*LOD*") pour la plupart des molécules adultérantes (Ex : Paracétamol).
- **Divergence avec la littérature scientifique:** 3% de seuil de détection des "substances d'intérêt" est annoncée en 2020*. Nous n'avons pas pu reproduire ces résultats (échantillon **2** et **54**).

*Coppey et. al. "Providing illicit drugs in five seconds using ultra-portable NIR technology: An opportunity for forensic laboratories to cope with the trend toward the decentralization of forensic capabilities." Forensic Science International 317 (2020).



Discussion (fin)

Concernant les seuils de détection des molécules, en mélange connu ou inconnu de la base de données constructeur, l'outil analytique ne répond pas aux objectifs d'ATPIdf. En effet, certaines molécules ne sont pas identifiées malgré leur présence dans la base de données constructeur. Les identifications peuvent être erronées ou incomplètes ce qui est un problème majeur dans un contexte de réduction des risques et des dommages (RdRD).



Conclusions

Il nous a été impossible de déterminer un seuil de détection (peut varier entre 5 et 50%).

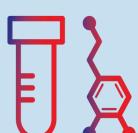
Un match score et un indice de confiance élevés (>80%) ne permettent pas une identification avec certitude d'une molécule.

Les indications « profil proche de » sont parfois inadaptées.

L'appareil peut ne pas générer un signal «Faites une analyse en laboratoire pour confirmer le résultat» malgré 10 à 40% d'adultération (connue ou inconnue de la base de données de la machine).

Dans des situations impliquant un risque vital pour les consommateurs, l'appareil donne des résultats significativement incohérents: héroïne (54%) confondue avec du sucre (échantillon **2**), mélange de kétamine (42%) et de Tetrazepam (14%) identifié comme kétamine (échantillon **143**)

Comme pour tout outil d'analyse de drogues, des études similaires à celle présentée dans ce document, effectuées en toute indépendance des fabricants de machines d'analyse de drogues, s'avèrent indispensables afin d'explorer les limites réelles d'exploitation dans un cadre de RdRD.



TECHNICAL GUIDELINES

To reduce the risk presented by substances of concern, any pharmacologically active substances present in a submitted drug sample must be detected, even if they are present at low concentrations.

To achieve this goal, the TEDI network recommends the implementation of DCSs that meet minimum requirements

outlined in international forensic toxicological guidelines.^{8,9,10} When carrying out analysis of psychoactive substances for the purpose of Drug Checking, the following criteria must be met by the analytical approach:

1. Detection of all substances of pharmacological or toxicological relevance
2. Identification of detected substances
3. Quantitative determination of pharmacologically significant components
4. Detection of active ingredients in various matrices, such as dissolved in water or mixtures of multiple substances (active and inactive cutting agents or adulterants)
5. Adaptability of the analytical proceedings is crucial to react to constantly changing drug markets
6. Principles and considerations of “general unknown screening” or “systematic toxicological analysis” are necessary since DCS are often the first to detect novel substances
7. Analytical procedures and result interpretation must be conducted by appropriately qualified personnel
8. Results must be delivered in the context of brief interventions and/or counselling

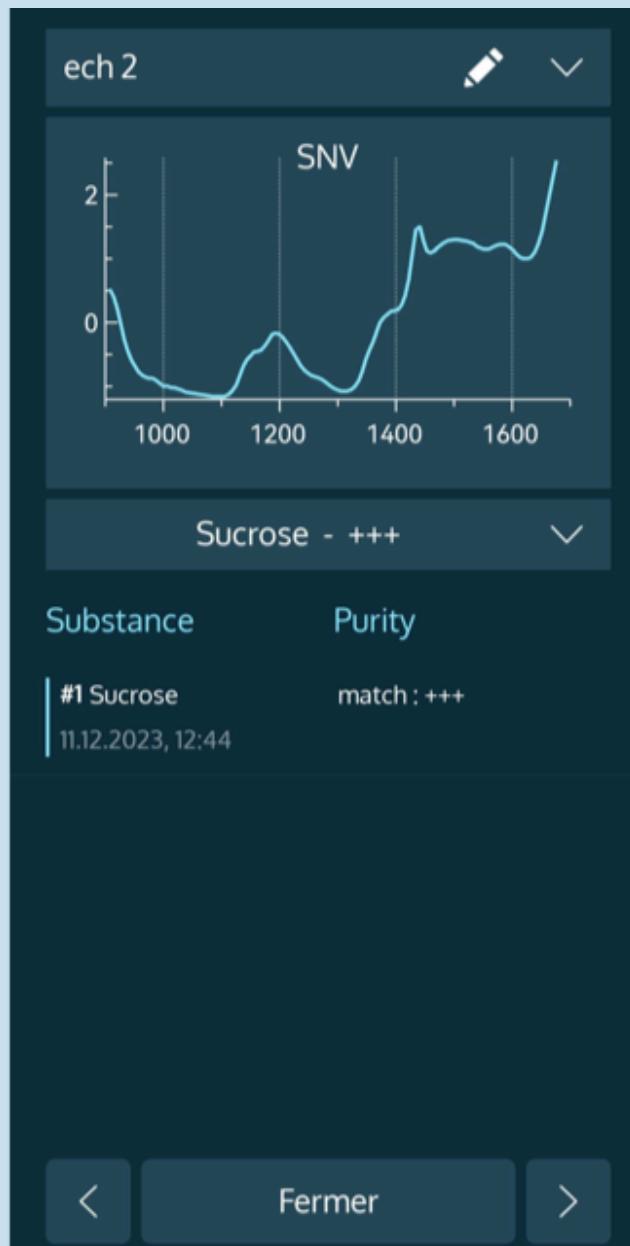
However, these points must be carefully balanced against the need for timely delivery of the test result. A service that only delivers test results after 21 days will suffer poor engagement from people who use drugs. In turn, poor engagement leads to an inability to monitor the market and an inability to promote individual and societal changes. The TEDI network encourages that for a service to be considered as truly engaging in drug checking, it must implement a method capable of effectively segregating substances and accurately detecting them, even when present in concentrations below 1%.

To meet these analytical challenges, The TEDI network advises DCS to implement several techniques based on complementary physical principles in parallel. In general, a separative technique coupled with a selective and sensitive detection technique, GC/MS, LC/UV and LC/MS, for example, have proven to yield reliable results.

Thin Layer Chromatography (TLC) is a low-tech but highly effective separative method that allows the operator to detect the number of substances present in a mixture and in some cases, to identify those substances. While it is inferior to modern computer-assisted analytical methods it can be invaluable for services that do not have other options. TLC can act as an ideal complement to non-separative methods which are unsuitable for drug checking when used in isolation.

Annexe 2

Exemples de résultats rendus par l'application du microNIR lors de son évaluation par ATPidf, 2023



Contenu réel :

Héroïne 54%, Noscapine 15%,
alcaloïdes (codé **rouge**)



Contenu réel :

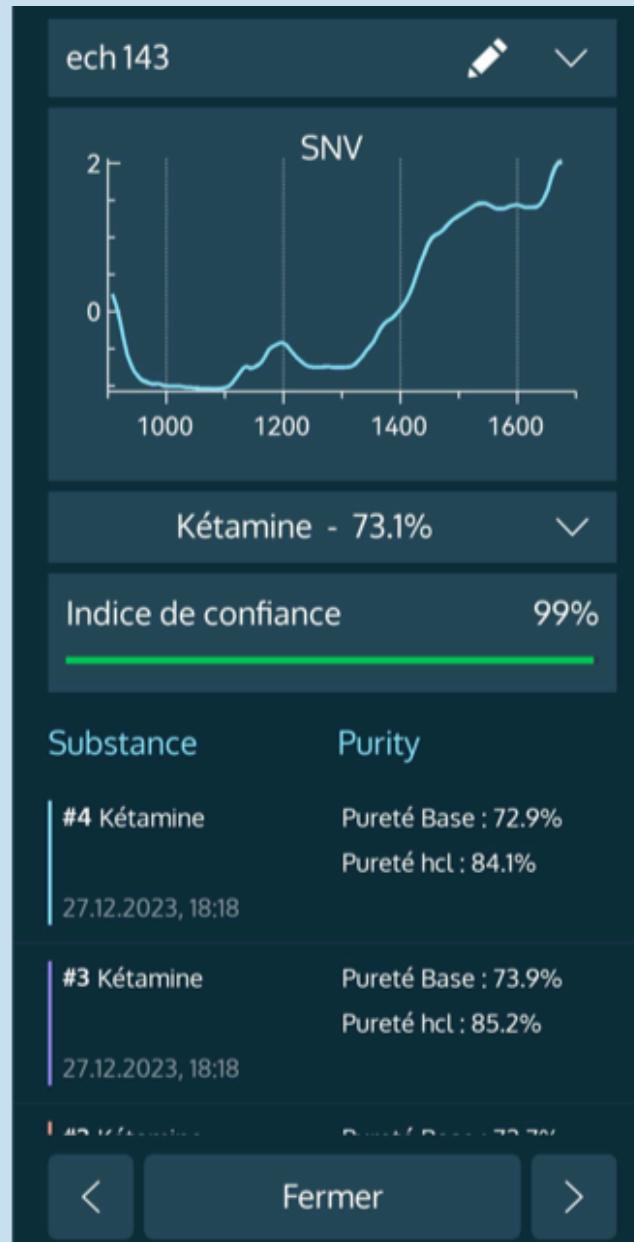
MDMA 7,4% (codé **vert**)

Annexe 2 (suite)



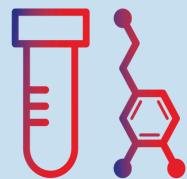
Contenu réel :

MDMB-4en-PINACA + CBD
(codé **orange**)



Contenu réel :

Tétrazépam 14% + Kétamine
42% (codé **rouge**)



ANALYSE TON PROD'NA

Idf

Document rédigé par l'équipe Analyse Ton Prod'Idf.

Relu et commenté par le comité technique et le comité de pilotage du réseau national Analyse Ton Prod'.

Octobre 2024.