

Une évaluation de deux méthodes de quantification du fentanyl au point de soins au moyen de la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

Samuel Tobias, M.Sc. et Lianping Ti, Ph.D.

Résumé

En Colombie-Britannique, la vérification des drogues par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) permet d'utiliser deux méthodes quasi-quantitatives différentes pour déterminer la concentration de fentanyl : l'analyse des mélanges et l'analyse quantitative Bruker 2 (QUANT 2). À ce jour, aucune de ces méthodes n'a été formellement évaluée et validée dans ce but précis. Nous avons évalué la capacité de ces deux méthodes à estimer la concentration de fentanyl dans des échantillons de vérification de drogues en comparant les résultats à un étalon de référence de laboratoire, la résonance magnétique nucléaire quantitative (RMNq). Nos résultats indiquent que les différences absolues moyennes de concentration en comparant la RMNq avec l'analyse de mélange et QUANT 2 étaient de 5,2 % et de 1,1 %, respectivement, les deux méthodes montrant une tendance à sous-estimer les concentrations de fentanyl à des concentrations plus élevées et à surestimer les concentrations de fentanyl à des concentrations plus faibles. Des développements méthodologiques ultérieurs sont nécessaires pour ces deux techniques, étant donné que la fourniture de renseignements de quantification inexacts aux individus peut avoir des conséquences néfastes. Pour mieux quantifier le fentanyl au point de soins, des alternatives à l'utilisation du logiciel Bruker ou à l'analyse des mélanges pourraient contribuer à affiner la méthode de dépistage et permettre une évaluation plus poussée.

Contexte

En réponse à l'augmentation sans précédent des décès par surdose ces dernières années, les organisations de réduction des risques qui proposent la vérification des drogues se sont tournées vers la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) comme méthode de choix car celle-ci offre de nombreux avantages par rapport aux méthodes plus coûteuses, plus longues ou plus destructrices.¹⁻⁴ En somme, la vérification des drogues par IRTF consiste à balayer un échantillon de drogue sur un spectromètre pour produire un spectre, soit une représentation visuelle de l'absorbance de la lumière infrarouge par l'échantillon.⁵ Le spectre est ensuite comparé à un ensemble de bibliothèques de référence pour déterminer les correspondances et identifier les composants, car chaque composé présente un spectre unique et différenciable. Bien qu'il ne s'agisse pas d'une méthode strictement quantitative (c'est-à-dire une méthode permettant la quantification absolue d'un composé en fonction de son poids), l'IRTF offre des méthodes permettant de quasi-quantifier les composants souhaités par rapport à d'autres. En Colombie-Britannique (C.-B.), un grand nombre de services de vérification des drogues utilisent les spectromètres IRTF Bruker ALPHA ou ALPHA II et le logiciel OPUS correspondant (Billerica, MA, USA) qui offre deux façons de présenter les résultats de la quantification : 1) l'analyse du mélange et 2) l'analyse quantitative Bruker 2 (QUANT 2).

La première, soit l'analyse des mélanges, est un algorithme qui tente de recréer le spectre de requête (échantillon de drogue) en utilisant des entrées de bibliothèque pour le représenter au mieux, et peut donc présenter le rapport des composants sous forme de pourcentage de composition

(figure 1).⁶ Le second, QUANT 2, est un modèle de prédiction validé qui permet une analyse multivariable étalonnée et, de même, est conçu pour effectuer une analyse quantitative des spectres afin de déterminer les concentrations des composants.⁷ Pour ce faire, QUANT 2 utilise une méthode partielle d'ajustements par moindres carrés qui met en corrélation l'intensité spectrale dans des régions de longueur d'onde déterminées avec des valeurs générées à partir de données de référence (c'est-à-dire des balayages IRTF au point de soins quantifiés ultérieurement par des méthodes de confirmation).

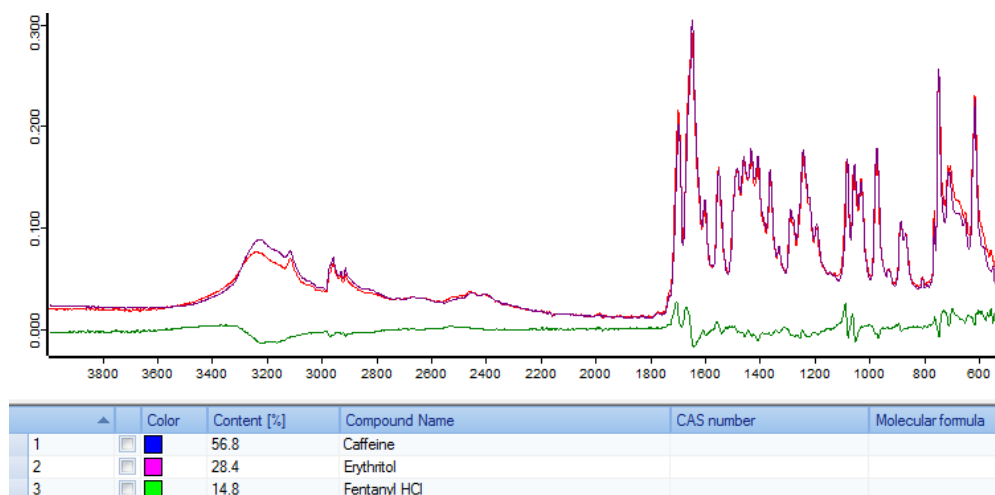


Figure 1. Exemple de résultat d'analyse de mélange réussi d'un échantillon. La ligne rouge représente l'échantillon mesuré et la ligne violette est composée des pourcentages estimés. La ligne verte représente le résidu, soit la différence entre les deux.

Jusqu'à présent, la vérification des drogues en Colombie-Britannique s'appuyait principalement sur l'analyse des mélanges pour déterminer la concentration en fentanyl des échantillons de drogues pour deux raisons principales : l'accessibilité et le coût. QUANT 2 nécessite des informations de quantification confirmées pour construire et valider un modèle, et l'acquisition de QUANT 2 entraîne des coûts supplémentaires car il ne s'agit pas d'une fonctionnalité de base du logiciel OPUS. À ce jour, aucune de ces méthodes n'a été formellement évaluée et validée au moyen d'échantillons de vérification de drogues au point d'intervention. Le présent rapport fournit des détails au sujet de ces deux méthodes, leurs avantages et leurs inconvénients, et fait état des développements ultérieurs de la quantification du fentanyl au point de soins en Colombie-Britannique.

Méthodes

Les données ont été obtenues à partir d'un ensemble de données comprenant plus de 1 000 échantillons confirmés de vérification de drogues prélevés en Colombie-Britannique entre avril 2018 et mai 2020. Au total, 55 échantillons ont été sélectionnés pour analyse au moyen des deux méthodes de quantification au point de soins. Ces échantillons ont été sélectionnés en particulier parce qu'il a été confirmé qu'ils contiennent du chlorhydrate de fentanyl (plutôt que d'autres analogues du fentanyl) et qu'ils ressemblent le plus aux opioïdes illicites typiques (familièrement appelés « down » en Colombie-Britannique). Par conséquent, ceux-ci sont susceptibles de comprendre des échantillons représentatifs des drogues vérifiées. L'analyse des

échantillons a été effectuée à l'aide du modèle QUANT 2 développé, puis d'une analyse de mélange. Les analyses de mélange ont été effectuées au moyen d'une bibliothèque de référence (BCCSU IRTF-ATR Library of Drugs and Common Adulterants [Bibliothèque des drogues et des adjuvants communs]) et ensuite répétées avec des paramètres de composants croissants jusqu'à ce qu'une valeur de fentanyl soit obtenue.

Tout d'abord, nous avons décrit les différents composants trouvés dans les échantillons de fentanyl inclus. Ensuite, nous avons évalué la différence des concentrations de fentanyl entre les différents échantillons pour lesquels l'analyse du mélange n'a pas donné de résultats de quantification du fentanyl et ceux pour lesquels l'analyse du mélange a donné de tels résultats. Dans ce cas, l'échec est défini comme l'incapacité d'obtenir un résultat d'analyse de mélange contenant une valeur de quantification du fentanyl lorsque le fentanyl a été identifié lors de l'analyse soustractive initiale. Enfin, les résultats des deux méthodes au point de soins ont été reportés sur le résultat de la RMNq (c'est-à-dire la valeur réelle), et les différences, puis un coefficient de détermination (R^2) ont été calculés pour chaque méthode.

Résultats

Outre le fentanyl, l'analyse IRTF a indiqué que les 55 échantillons de drogues contenaient divers autres composants : caféine, alcools de sucre (mannitol, inositol, érythritol, xylitol), héroïne, polyéthylène glycol et vitamine C. Cinq échantillons pour lesquels les résultats de la RMNq étaient supérieurs à 20 % ont été considérés comme aberrants et ont été retirés car l'inclusion de ces échantillons fausserait considérablement les résultats. Dans l'ensemble, les concentrations de fentanyl (déterminées par RMNq) pour les 50 échantillons restants variaient entre 2,1 et 18,0 %. Sur les 50 échantillons analysés, l'analyse des mélanges n'a pas permis de retrouver les résultats de la quantification du fentanyl dans le cas de 17 échantillons (34,0 %). L'analyse des mélanges n'a pas donné de résultats dans les échantillons dont la teneur en fentanyl confirmée se situait entre 2,1 et 15,0 % (moyenne de 7,6 %) (figure 2).

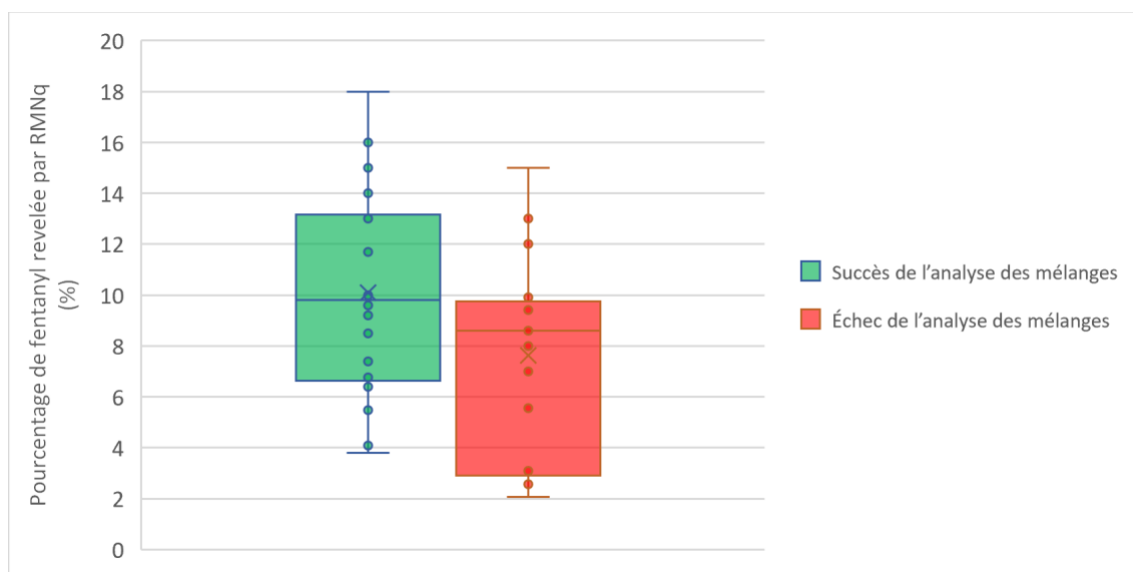


Figure 2. Diagrammes de quartiles indiquant les statistiques descriptives pour les échantillons de fentanyl qui ont donné des résultats d'analyse de mélange (vert) et ceux qui n'ont pas donné de résultats (rouge).

Les statistiques descriptives des différences par rapport à la valeur réelle (concentration de fentanyl relevée par RMNq) pour l'analyse des mélanges indiquent une moyenne de -5,2, une médiane de -5,8 et une étendue de -15,3 à 8,5. Dans le cas du QUANT 2, les différences par rapport à la RMNq ont indiqué une moyenne de -1,1, une médiane de -0,9 et une étendue de -11,7 à 4,4. La corrélation positive des valeurs était plus forte pour QUANT 2 et la RMNq ($R^2 = 0,45$) que pour l'analyse des mélanges et la RMNq ($R^2 = 0,34$) (figure 3). À faibles concentrations, tant QUANT 2 que l'analyse des mélanges ont tendance à surestimer les concentrations de fentanyl, et à fortes concentrations, elles ont tendance à les sous-estimer.

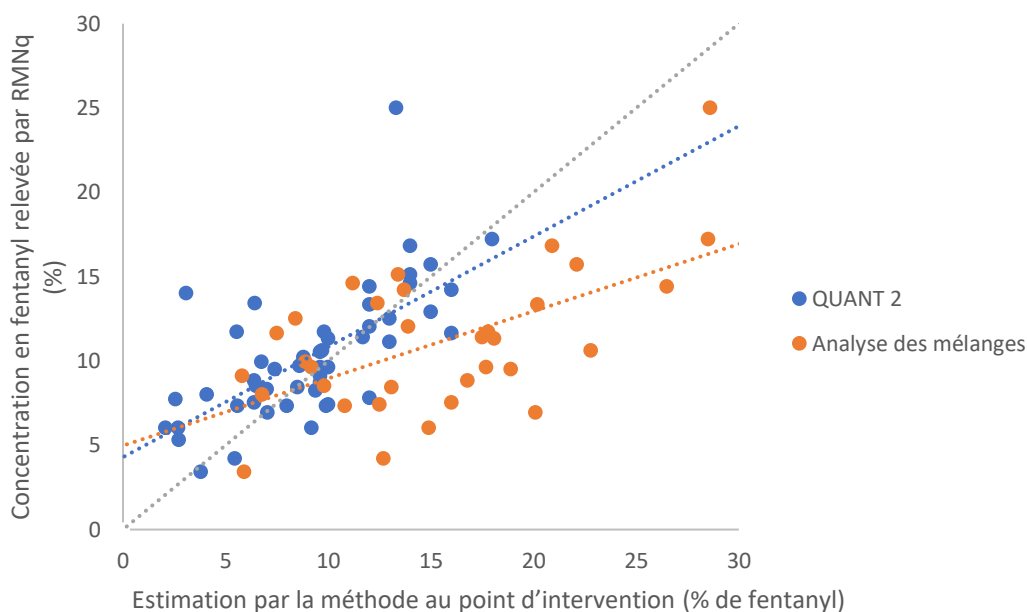


Figure 3. Diagramme de dispersion de l'estimation du fentanyl au point de soins par QUANT 2 (bleu, n = 50) et analyse de mélange (orange, n = 33) avec droites de régression. La ligne pointillée grise indique une corrélation parfaite.

Résumé des résultats

L'analyse des mélanges est une fonction algorithmique propriétaire dans le logiciel OPUS qui tente de recréer le spectre de la requête (échantillon mesuré) en utilisant les entrées de la bibliothèque. La sortie (exemple de la figure 1) renvoie les concentrations estimées des composants sous forme de pourcentage. Lors d'une analyse de mélange, deux facteurs doivent être sélectionnés : 1) le nombre maximum de composants à renvoyer et 2) les bibliothèques à utiliser. L'analyse du même spectre dans l'analyse de mélange donnera des résultats différents si l'on ajuste ces facteurs. Pour la vérification des drogues, les techniciens apprennent à déterminer quels composants sont présents en utilisant d'abord une méthode dite d'analyse soustractive. Une fois les composants identifiés, ils peuvent alors utiliser le nombre total de composants comme paramètre pour l'analyse des mélanges. Cependant, si un composé identifié est « manqué » par l'algorithme, il ne sera pas renvoyé comme résultat et puisque les résultats s'additionnent toujours sur 100 %, le pourcentage des autres composés sera surestimé, ce qui pose un sérieux problème. Par ailleurs, si un nombre trop élevé de composants est entré, l'analyse des mélanges peut fausser les résultats (c'est-à-dire que l'algorithme risque d'identifier incorrectement les composants et de

les affecter en tant que pourcentages). Pour remédier à ce problème, les techniciens de vérification des drogues apprennent à rejeter la présence de certains composants renvoyés par l'analyse des mélanges si ceux-ci n'ont pas été identifiés lors de l'analyse soustractive initiale.

Dans la présente analyse, 34 % des échantillons analysés n'ont pas renvoyé les résultats de l'analyse de mélange. En d'autres termes, même en modifiant subjectivement les paramètres d'entrée de l'analyse des mélanges, aucune combinaison n'a renvoyé une valeur de concentration de fentanyl. Les techniciens de vérification des drogues en Colombie-Britannique ont supposé que cette absence de résultats d'analyse des mélanges se produit lorsque les niveaux de fentanyl sont faibles et qu'ils sont donc « manqués ». Cependant, la figure 2 indique que cette raison n'est pas la seule possibilité, car l'analyse des mélanges a auparavant dépisté le fentanyl dans des échantillons se situant dans une étendue similaire. Cela peut être dû au signal d'interférence d'autres composants ou d'échantillons ayant trop de bandes infrarouges qui se chevauchent.

Il est important de fournir aux personnes qui bénéficient du service de vérification des drogues des informations de quantification précises et cohérentes, en particulier lorsque la drogue en question est puissante comme le fentanyl. Avec l'analyse des mélanges, les résultats sont présentés sous forme de spectre composite et résiduel où il est possible de faire des déductions sur la base des résultats (c'est-à-dire de savoir s'ils sont surestimés ou sous-estimés). Alors que les résultats de QUANT 2 sont présentés sans données contextuelles, l'analyse des différences de QUANT 2 et de l'analyse des mélanges par rapport à leur quantification de confirmation correspondante au moyen de la RMNq révèle des différences absolues moyennes de 1,1 % et 5,2 %, respectivement, avec une tendance à sous-estimer les concentrations de fentanyl à des concentrations plus élevées et à surestimer les concentrations de fentanyl à des concentrations plus faibles. Ces résultats suggèrent que les deux méthodes de quantification ont des limites et doivent être utilisées avec prudence; cependant, QUANT 2 peut être un modèle plus précis pour les applications réelles. Il convient de noter que ces résultats ne doivent pas être extrapolés à des échantillons où les concentrations de fentanyl sont élevées (c'est-à-dire supérieures à 20 %).

Conclusion

Compte tenu des résultats de cette évaluation, il apparaît nécessaire de poursuivre l'évaluation des méthodes existantes pour quantifier le fentanyl au point de soins. Il existe des préjudices potentiels associés à la fourniture d'informations de quantification inexactes aux individus et le fait d'utiliser de larges étendues pour tenir compte des inexacitudes offre des informations utilisables limitées aux consommateurs de drogues qui bénéficient du service de vérification des drogues. Pour mieux quantifier le fentanyl au point de soins, des alternatives à l'utilisation du logiciel Bruker ou à l'analyse des mélanges pourraient contribuer à affiner la méthode de dépistage et permettre une évaluation plus poussée.

Financement

Ce rapport a été soutenu par une subvention du Programme sur l'usage et les dépendances aux substances de Santé Canada au BC Centre on Substance Use (Centre sur la consommation de substances de la Colombie-Britannique) pour mettre en œuvre et évaluer un projet pilote de vérification des drogues en Colombie-Britannique (Arrangement n° : 1718-HQ-000024). Les organismes de financement n'ont joué aucun rôle dans la recherche, la conception ou la rédaction

de ce rapport, ni dans la décision de le publier. Les résultats présentés ici ne doivent en aucun cas être considérés comme une approbation des technologies particulières utilisées dans le cadre de cette étude, et les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le personnel du Service d'analyse de drogues de Santé Canada pour avoir généreusement fourni des services de dépistage de confirmation, en particulier Richard Laing, Francine Chartier et Lilly Luu. Ils souhaitent également remercier Hadley Pearce pour son aide en matière de conception éditoriale.

Références

1. Laing MK, Tupper KW, Fairbairn N. Drug checking as a potential strategic overdose response in the fentanyl era. *Int J Drug Policy*. 2018;62:59-66. doi:10.1016/j.drugpo.2018.10.001
2. Tupper KW, McCrae K, Garber I, Lysyshyn M, Wood E. Initial results of a drug checking pilot program to detect fentanyl adulteration in a Canadian setting. *Drug Alcohol Depend*. 2018;190:242-245. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.06.020
3. McCrae K, Tobias S, Grant C, et al. Assessing the limit of detection of Fourier-transform infrared spectroscopy and immunoassay strips for fentanyl in a real-world setting. *Drug Alcohol Rev*. 2020;39(1):98-102. doi:10.1111/dar.13004
4. Green TC, Park JN, Gilbert M, et al. An assessment of the limits of detection, sensitivity and specificity of three devices for public health-based drug checking of fentanyl in street-acquired samples. *Int J Drug Policy*. 2020;77:102661. doi:10.1016/j.drugpo.2020.102661
5. Tobias S, Shapiro AM, Grant CJ, Patel P, Lysyshyn M, Ti L. Drug checking identifies counterfeit alprazolam tablets. *Drug Alcohol Depend*. 2021;218:108300. doi:10.1016/j.drugalcdep.2020.108300
6. Bruker Corporation. OPUS/SEARCH User Manual. Version 7. March 10, 2017.
7. Bruker Corporation. OPUS Spectroscopy Software User Manual: QUANT. 2006.