N° d'ORDRE:

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
"HOUARI BOUMEDIENE"
FACULTE DE CHIMIE

MEMOIRE
Présenté pour l'obtention du diplôme de MAGISTER

EN : CHIMIE
Spécialité : METHODES INSTRUMENTALES DE CARACTERISATION

Par : BENAISSA Hicham

CARACTERISATION ET ETUDE DES LIENS CHIMIQUES DANS LA COCAINE SAISIE.

Soutenue le 21 Juillet 2008, devant le Jury composé de:

Mr. GUERMOUCHE M.Hassan	**(Professeur FC – USTHB)**	**Président**
Mr. BOUDAH Soulimane	**(Professeur FC – USTHB)**	**Directeur de thèse**
Mr. SEBIH Said	**(Professeur FC – USTHB)**	**Examinateur**
Mr. TOUABET Abdelkrim	**(Professeur FC – USTHB)**	**Examinateur**
Mr. AKRETCHE Djamel Eddine	**(Professeur FC – USTHB)**	**Examinateur**

R E M E R C I E M E N T S

Je tiens à adresser mes sincères remerciements à Monsieur **A. FERRAGH**, Sous Directeur de la Police Scientifique et Technique, ainsi qu'à Monsieur **M. ZEKRI**, Chef de Service Central du Laboratoire de Police Scientifique et Technique pour m'avoir permis d'effectuer mon stage au sein du Laboratoire de Police Scientifique d'Alger.

Je remercie vivement Monsieur **BEN ALI BEN ZAGHOU**, Recteur de l'Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene (USTHB), pour avoir rendu possible cette formation spécialisée, grâce à la convention conclue entre l'USTHB et la Direction Générale de la Surete Nationale.

Je remercie plus particulièrement Monsieur **S BOUDAH**, Professeur à l'USTHB et responsable de mon stage, pour son accueil chaleureux, son aide précieuse, sa patience et le temps permanent qu'il m'a accordé.

Je remercie très sincèrement Messieurs **H. GUERMOUCHE** et **M. S. SEBIH** Professeurs à l'USTHB, pour leur appui et leurs conseils avisés.

Je ne saurais oublier de remercier Mrs **D.E. AKRETCHE** et **A. TOUABET**, Professeurs à l'USTHB.

Je voudrais remercier enfin, l'ensemble du personnel du Laboratoire Central de Police Scientifique d'Alger, pour la gentillesse et la bonne humeur dont ils ont fait preuve tout au long de mon stage.

- **Mme. Z. DJEBBAR**
- **Mme. H. MELAAB**
- **Mme. F. ABBAS**
- **Mr M. DENANE**

LISTE DES ABBREVIATIONS

CPG: Chromatographie en phase gazeuse
CLHP: Chromatographie en phase liquide à haute performance
GC/MS : Couplage Chromatographie gazeuse-Spectrometrie de masse
LC/MS : Couplage Chromatographie liquide-Spectrometrie de masse
S.A.A : Spectrométrie d'absorption atomique
FID : Détecteur à ionisation de flamme
NPD : Détecteur azote-phosphore
PCI : Ionisation chimique positive
NCI : Ionisation chimique négative
EI : Impact électronique
FT/IR : Infrarouge à transformée de fourrier
TGS : Sulfate de triglycine (Détecteur Spectrum One)
MCT : Mercure-cadmium-tellurium (Detecteur Auto-image)
ATR : Attenuated total reflectance
UV/Vis : Ultra violet / Visible
RID : Détecteur à indice de réfraction
DBD : Détecteur à barette de diodes(Diode array detector)
ACN : Acetonitrile
SIM : Selected ion monitoring
SIFI : Mode mixte SIM et full scan
PM: Poids moléculaire
SFSTP : Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques
ISO : International Standardisation Organisation
C°: degré Celsius
d.i : diamètre interne
LDD : limite de détection
LDQ : limite de quantifiquation
L : litre
mg : milligramme
µg : microgramme
ng : nanogramme
ml : millilitre
µl : micro litre
mm : millimètre
M : mole
min : minute
NRIU : Nano reffractive index unit
m.A.U : milli absorbance unité
nm : nanomètre
R^2 : coefficient de corrélation
UV : ultra violet
V : volume

Résumé :

La caractérisation des drogues ainsi que le profilage des impuretés est un outil scientifique efficace dans la lutte anti-drogue. En effet, les études de caractérisation ont montré qu'il est possible de lier des échantillons, de classer les matériaux provenant de différentes saisies en groupes de substances apparentées, et d'identifier les réseaux de dealers, ainsi que l'origine des échantillons.

Dans ce travail, nous avons utilisé et optimisé la Micro-FTIR, la CLHP et la GC/MS, afin d'accomplir l'analyse qualitative et quantitative des impuretés et adultérants de la cocaine saisie.

La méthode CLHP a fait l'objet d'une validation interne.

ملخص:

إن دراسة خصائص المخذرات و تشخيص الشوائب يشكل وسيلة علمية فعالة في مجال مكافحة المخذرات, فعلا، فإن الدراسات قد دلت أنه بالإمكان إيجاد تقاربات بين عينات مختلفة، تصنيف مواد القطع و الشوائب إلي مجموعات محددة، تفكيك شبكات الإتجار غير الشرعي، و أخيرا الوصول إلي مصدر المخذر.

دراستنا إستعملت كروماتوغرافيا سائلة عالية الكفاءة و كروماتوغراقيا غازية مزدوجة بمطياف الكتلة، من أجل التحليل الكيفي و الكمي للشوائب و بعض مواد القطع في الكوكايين المحجوزة,

نتائج كروماتوغرافيا سائلة قيمت حسب مراجع و مقاييس دولية تم تعديلها حسب إحتياجاتنا,

Abstract :

Drug characterization and impurity profiling studies can be valuable scientific tools to support law enforcement operations. Drug characterization studies have shown that it is possible to link samples, to classify material from different seizures into groups of related samples and to identify network dealers, and the origin of samples.

In this work, Micro-FT/IR, HPLC and GC/MS were used and optimized in order to achieve qualitative and quantitative analysis of impurities and adulterants of seized cocaine.

The internal validation of HPLC was made.

S O M M A I R E

INTRODUCTION GENERALE 1

CHAP I: ETUDE DES DROGUES

NOTIONS GENERALES SUR LES DROGUES 4
CLASSIFICATION DES DROGUES 5
LA COCAINE 5
HISTORIQUE 6
BOTANIQUE 8
ZONES DE PRODUCTION 9
PRESENTATION 10
CARACTERISTIQUES 10
USAGE 10
EFFETS 10
PRODUITS DERIVES DE LA COCAINE 11
PASTA 11
CRACK 11
USAGE 12
EFFETS 12
COMPOSITION CHIMIQUE DES FEUILLES DE COCA 12
TENEUR EN COCAINE 13

CHAP II: PROFILAGE, THEORIE ET PRINCIPE

INTRODUCTION 14
DEFINITION DES VARIABLES DE PROFILAGE 14
CHOIX DES VARIABLES DE PROFILAGE 15
PROFILAGE DES DROGUES SAISIES 15
OBJECTIFS DE L'ANALYSE DES DROGUES 15
VALEUR OPERATIONNELLE 16
LIMITATIONS DU PROFILAGE 16
CONCLUSION 17

CHAP III: TRAVAUX ANTERIEURS - REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION 18
IMPURETES RETROUVEES DANS LES SAISIES DE COCAINE 18
BREF HISTORIQUE 19
PRINCIPALES METHODES UTILISEES 20
C.L.H.P 20

G.C/M.S 21
AUTRES TECHNIQUES 21
HEAD SPACE STATIQUE-F.I.D 21
HEAD SPACE STATIQUE-M.S 21
R.M.N 21
S.A.A 21
I.C.P/M.S 22
EXPLOITATION DES DONNEES 22
CONCLUSION 22

CHAP IV: TRAVAUX PERSONNELS
INTRODUCTION 23
TECHNIQUES EMPLOYEES 23
MICRO-FT/IR 23
PRINCIPE 23
CONDITIONS OPERATOIRES 23
RESULTATS 24
ANALYSES CHROMATOGRAPHIQUES 27
C.L.H.P 27
MATERIEL ET METHODES 27
APPAREILLAGE ET CONDITIONS OPERATOIRES 27
ANALYSE DES SUCRES 28
ANALYSE DE LA COCAINE 29
VALIDATION DE LA METHODE C.L.H.P 32
GC/MS 39
LE CHROMATOGRAPHE EN PHASE GAZEUSE 39
LE SPECTROMETRE DE MASSE 39
APPAREILLAGE ET METHODES 39
RESULTATS 39

CONCLUSION GENERALE 46

CAHIER DES ANNEXES 48

BIBLIOGRAPHIE 61

INTRODUCTION GENERALE

L'usage de psychotropes est universel. Dans chaque culture et à chaque période de l'histoire, ils ont été utilisés pour influencer les humeurs, stimuler les rêves, donner du courage, rechercher de la détente ou une excitation. Pendant longtemps, ils ont été le monopole d'un savoir mystique ou médical en main d'une élite initiée à leur utilisation. A partir du XIXe siècle, les stupéfiants naturels ont connu une mutation suivant le processus de la révolution industrielle occidentale. Depuis, ils ont été transformés chimiquement pour être consommés de manière massive, et parfois même ont été remplacés par des produits de synthèse (amphétamines et analogues). Les psychotropes se sont multipliés s'éloignant toujours plus du contexte et des rituels qui avaient donné naissance à leur usage.

Actuellement, le trafic des stupéfiants s'est internationalisé, a nourri les circuits mafieux, la corruption et le blanchiment d'argent, ainsi que les conflits régionaux.

Le marché des drogues semble être devenu aujourd'hui le premier marché mondial des matières premières. Il regroupe quasiment tous les corps de métiers du commerce international : Agriculture, chimie, négoce en gros à l'exportation, logistique et transports, gestion du risque (systèmes informels d'assurance, de troc et de compensation), importation, gestion de stocks, secteur de distribution en gros et demi-gros, marketing et distribution de détail, financement des opérations internationales, blanchiment des capitaux [1].

Durant la dernière décennie, la problématique du trafic de stupéfiants a connu auprès des services de renseignements et des décideurs un regain d'intérêt important, et ceci principalement depuis le 11 septembre 2001, suite aux attentats du World Trade Center. En effet, il semble établi qu'il existe des liens entre le trafic illicite de stupéfiants et le terrorisme international. Ce trafic serait l'une des principales sources de financement de ces organisations criminelles.[2]

Jusqu'à présent, si de nombreuses saisies ont été effectuées, leur effet sur l'ampleur du trafic est resté modeste en regard des moyens investis (écoutes téléphoniques, observations, conditions difficiles avec recours systématique à des traducteurs, etc.).[3]

En effet, quantité d'informations relatives à la composition des stupéfiants à l'endroit et au moment de leurs saisies reste souvent inexploitée, alors qu'elle constitue une base de données précieuse pour les services de lutte anti-drogue. Ce problème peut être résolu par le traitement systématique et coordonné de ces informations, et ce dans le but de comprendre en temps réel les mécanismes d'approvisionnement, et de distribution de l'héroïne et de la cocaïne.

Il est certain que tout marché noir pose immédiatement le problème de l'adultération des produits et de son contrôle.[4]. L'établissement de liens entre des saisies internes et l'état dans lequel ces stupéfiants entrent dans le pays, **coupées**, **préparées**, **conditionnées**, devrait apporter une connaissance importante de l'organisation des réseaux mafieux en amont des dealers/consommateurs locaux. Cette connaissance limitée dans le temps est un indicateur permettant de suivre l'évolution du marché et de la structure du trafic. Cette approche est connue sous la locution anglaise de **« drug intelligence »** [5].

Une représentation générale d'un «intelligence process» basée sur les saisies de drogues selon certains pays peut être schématisée sur la figure 1.[5]

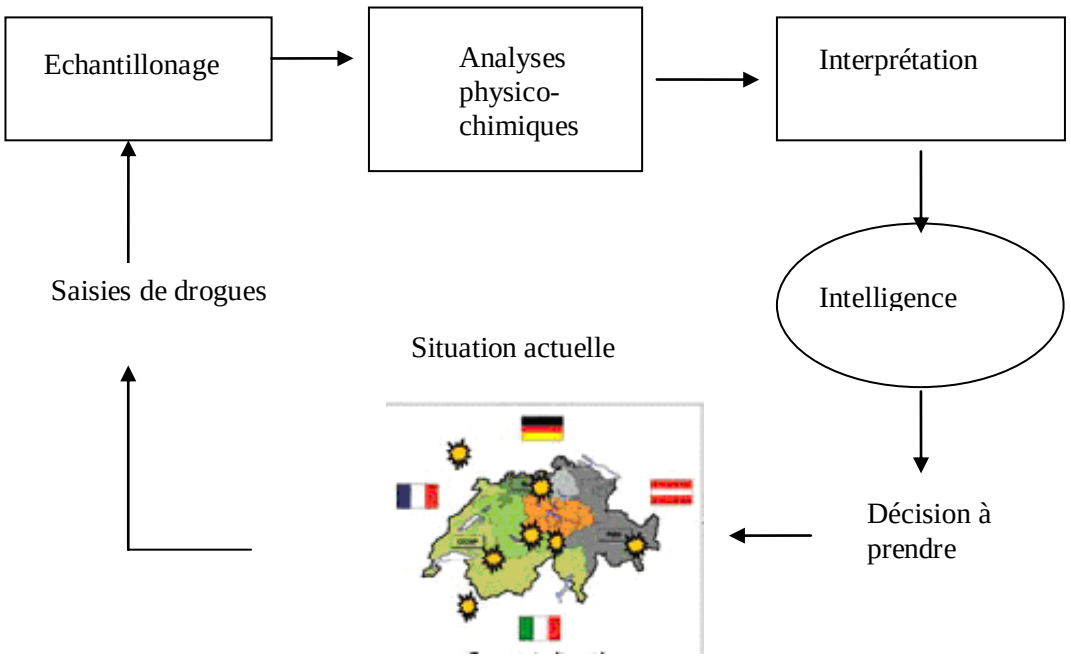


Fig 1 : Schema général d'un « Intelligence process"

Notre étude a porté sur l'analyse de la cocaïne de saisie, et de certains de ses produits de coupage, fréquemment utilisés par les trafiquants.

L'objectif est de déterminer l'origine des drogues saisies grâce au profilage qui consiste en la détermination des composants majeurs, et mineurs, ainsi que les traces. Ainsi, l'identification des liens chimiques existant entre les differents échantillons de saisies permettra leur comparaison.

Pour cela, nous avons utilisé des techniques d'analyse assez élaborées, telles que les couplages Microscopie/FTIR, la GC/MS, la CLHP/DBD, la CLHP/RID.

Etant donné qu'il n'existe aucune norme ou référentiel de validation consacrés à l'analyse des produits de saisie en Algérie, un protocole interne a été élaboré, en mettant en œuvre les techniques sus-citées.

La méthode C.L.H.P a fait l'objet d'une validation interne, basée sur le protocole établi par la S.F.S.T.P et adapté à nos besoins.

Ce mémoire de Magister, en plus de l'introduction générale se compose de quatre chapitres :

- Chapitre I : Est consacré à l'étude des drogues et en particulier la cocaïne, objet de notre étude.
- Chapitre II : Traite la théorie du profilage des drogues, et comprend un rappel sur les impuretés de la cocaïne, le principe, les objectifs, les applications, et les limitations du profilage.
- Chapitre III : Est une mise au point bibliographique sur les travaux antérieurs concernant le profilage de la cocaïne
- Chapitre IV : Réservé aux travaux personnels, renferme la partie expérimentale, les résultats obtenus, et leurs interprétations.

Enfin, une conclusion générale dans laquelle nous rappelons le but de notre travail, les objectifs que nous devons atteindre, ainsi que les résultats obtenus.

CHAPITRE I

ETUDE DES DROGUES

I / NOTIONS GENERALES SUR LES DROGUES

Ce chapitre comprend des généralités sur les drogues, et en particulier la cocaïne qui est l'objet de notre étude.

L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) propose la définition suivante pour le terme "drogues":" produit psycho actif naturel ou synthétique, utilisé par une personne en vue de modifier son état de conscience ou d'améliorer ses performances, ayant un potentiel d'usage nocif, d'abus ou de dépendance et dont l'usage peut être légal ou non ".[6]

II/ CLASSIFICATION DES DROGUES :

Le milieu médical a défini au fil des décennies, plusieurs classements des drogues, en considérant leurs effets sur le cerveau.[7]

Les dépresseurs : qui ralentissent le fonctionnement du système nerveux Alcool, Médicaments tranquillisants et somnifères (Barbituriques, Benzodiazépines...), Opiacés (Héroïne, Méthadone, Codéine, Morphine...).Ces produits entraînent une sensation de détente et de rêve ainsi qu'une perte d'inhibition.

Ils conduisent fréquemment à la dépendance physique et peuvent induire, à forte dose, des conséquences graves (arrêt cardiaque ou respiratoire). Ils sont également la cause d'accidents par perte de vigilance et de contrôle de soi.

Les stimulants : qui stimulent le fonctionnement du système nerveux : Tabac, Cocaïne, Crack, Médicaments stimulants (Amphétamines et autres dopants), Ecstasy.

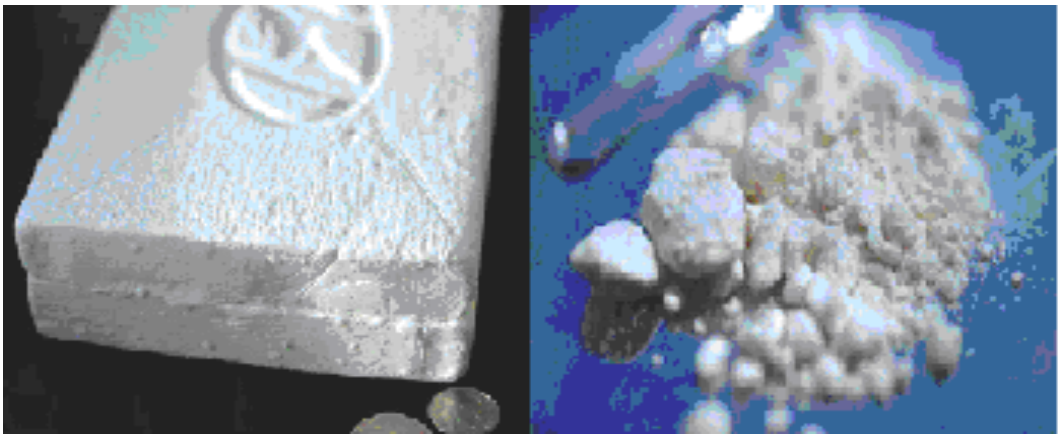
Ces produits favorisent temporairement un état d'éveil et d'excitation et réduisent la fatigue. Ils induisent un sentiment fallacieux d'assurance et de contrôle de soi. L'effet est généralement suivi d'un état d'épuisement et de dépression. **Ils conduisent fréquemment à la dépendance psychique et peuvent induire, à forte dose, des conséquences graves : paranoïa, dépression importante, fatigue généralisée.**

<u>Les hallucinogènes ou perturbateurs</u> : qui perturbent le fonctionnement du système nerveux :Cannabis et produits dérivés, Produits volatils (colles et solvants, anesthésiques volatils), Kétamine, LSD, champignons hallucinogènes etc.

Ces produits provoquent une perturbation de la perception de l'environnement et de la réalité : modifications de la perception du temps et de l'espace, sensibilité exacerbée aux couleurs et aux sons. A long terme, ils peuvent modifier durablement la personnalité du consommateur qui ne peut plus composer avec les éléments de la réalité.

III/ <u>PRESENTATION DE LA COCAINE</u> :

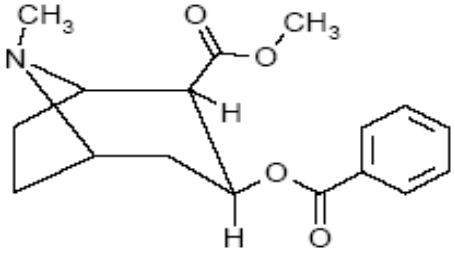
La cocaïne se présente sous forme de poudre blanche floconneuse et cristalline (comme du sucre fin). La figure 2 représente la forme physique de la cocaïne.



<u>Fig 2</u> : Présentation de la cocaïne

Elle est peu soluble dans l'eau et d'une saveur amère. Elle provoque une sensation d'engourdissement (anesthésie) sur la langue lorsqu'on la goûte.

La formule développée plane est représentée sur la figure 3.



<u>Fig3</u> : Formule développée plane de la cocaïne

III-1/HISTORIQUE :

L'usage de la feuille de coca remonte à la plus haute antiquité. Les découvertes archéologiques témoignent de l'usage de la Coca en Amérique du Sud 3000 ans avant J.C. Depuis des siècles les amérindiens mâchent les feuilles de Coca mélangée à de la cendre ou à de la poudre de chaux, pour combattre la faim et la fatigue liée en partie à la raréfaction de l'oxygène en altitude.

La coca a été initialement réservée aux prêtres et aux castes incas élevées pour les rituels sacrés. Par la suite, elle a gagné toutes les couches de la population. Dans les sociétés précolombiennes, la coca servait de plante médicinale, de drogue stimulante, d'objet rituel et de taxe d'imposition. [8]

Un spécimen a été rapporté en Europe par Jussieu en 1750. En 1855, le chimiste allemand Friedrich Gaedcke obtient des cristaux en distillant des feuilles de coca, il nomme cette substance *erythroxyline*. En 1860, le chimiste autrichien Albert Niemann isole le principe actif des feuilles de coca, la cocaïne et en décrit l'action anesthésique. Albert Niemann meurt peu de temps après et c'est un de ses collègues, Wilhelm Lossen qui trouve la formule brute en 1865, prouvant qu'il s'agit bien d'un alcaloïde. Dans les dix années qui suivent cette découverte, elle est utilisée pour les anesthésies locales et ophtalmologiques. Au cours du XIX^{e} siècle, elle sert contre les maladies respiratoires. Sigmund Freud fait quelques expériences sur ses effets et en conseille l'utilisation notamment comme aphrodisiaque, comme traitement des troubles gastriques, du mal de mer, de la neurasthénie ou comme traitement des addictions à l'opium, à la morphine et à l'alcool dans deux articles en juillet 1884 et mars 1885, avant de la proscrire en 1887 dans l'article « Cocaïnomanie et cocaïnophobie ».[9]

C'est l'ophtalmologue Carl Koller, qui a essayé la cocaïne sur le conseil de Freud, et le physiologiste Leopold Königstein qui appliquent les observations déjà faites sur le produit et pratiquent avec succès une anesthésie locale en chirurgie humaine. Ils présentent leurs travaux à la *société des médecins de Vienne*, le 17 octobre 1884 dans un contexte où l'anesthésie locale est inconnue, la cocaïne est alors présentée comme « miraculeuse ». [9]

Vers la fin du XXI siècle, elle devient populaire et s'incorpore dans les cigares, cigarettes, chewing-gum et dans les boissons. Dès 1870, on voit apparaître la consommation populaire de vin dans lequel sont infusées préalablement des feuilles de coca. En 1871, le marché est dominé par une marque restée célèbre : le vin Mariani, du nom du pharmacien Angelo Mariani. Quant au Coca-Cola, il est créé à l'origine (en 1886) pour satisfaire à la demande du marché américain pour une boisson populaire à base de cocaïne.

Dès 1885, la multiplication des cas de *cocaïnisme* commence à être dénoncée par d'autres médecins (le psychiatre Albrecht Erlenmeyer, le toxicologue Louis Lewin) et émeut l'opinion publique allemande.Dès le début des années 1960, la consommation devient préoccupante pour exploser à la fin années 1970. De nos jours, plusieurs conventions se tiennent sous l'égide de l'ONU afin de combattre le trafic illicite de la cocaïne. Ces conventions prohibent la production, le commerce, la détention et l'usage des drogues (excepté à des fins médicales). La convention unique sur les stupéfiants de 1961 porte principalement sur la coca, l'opium, le cannabis et leurs dérivés. La cocaïne sera progressivement interdite dans la plupart des pays à mesure qu'ils adaptent leur législation propre et classée comme stupéfiant.

III-2/ BOTANIQUE

Le cocaïer (e.x. *Erythroxylon coca, Erythroxylon novogranatense*) est un arbuste cultivé, taillé à une hauteur variable (500 à 2000 m au dessus du niveau de la mer)(Voir figure 4) selon les régions de production. Les rameaux, de coloration rougeâtre portent des feuilles vertes ou jaunâtres, ovales, entières, courtement pétiolées. Les fleurs, pentamères, sont blanc jaunâtre. Le fruit est une petite drupe rouge(Voir figure 5). Dans le cas des *Erythroxylum* cultivés pour la production de feuilles riches en cocaïne, on peut distinguer quatre variétés rattachées à deux espèces, **E. coca et E. novogranatense.**

E. coca var. coca, originaire des Andes péruviennes et boliviennes est actuellement cultivé dans la région orientale humide de la Cordillère, dans les zones de Cusco et de Huanuco au Pérou et, en Bolivie, dans les Yungas et dans la zone de Cochabamba. Une autre variété, la var. *ipadu Plowman*, est cultivée dans les basses terres du bassin amazonien par des ethnies semi-nomades. La variété *E. novogranatense var. truxillense* est caractéristique des zones sèches du nord du Pérou et de l'Equateur.

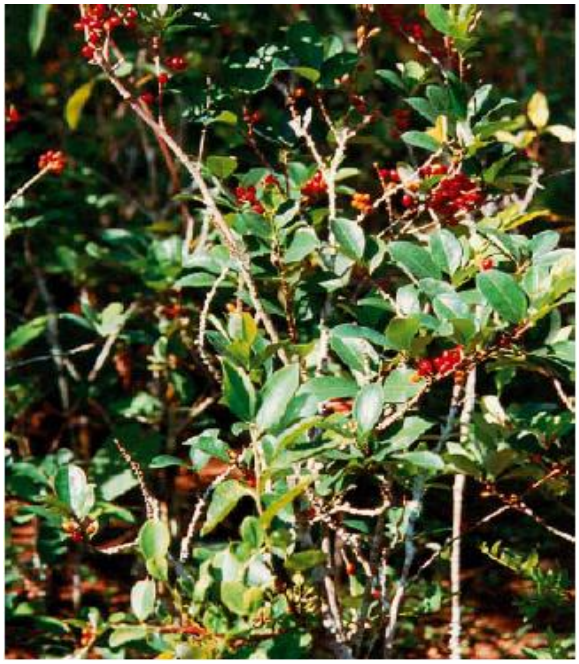


Fig 4: Vue d'un arbuste

Fig 5: Vue des feuilles et des fruits

La figure 6 représente des feuilles de coca

Fig6: Feuilles de coca

III-3/ ZONES DE PRODUCTION

La Figure 7 représente les principales zones de production. On voit aisément qu'entre 2000 et 2001 la répartition de la production a peu changé plaçant la Colombie en tête de file des pays producteurs en s'accaparant environ les trois quarts de la production mondiale de feuilles de coca.[5]

Fig 7: Principales régions de production de la cocaïne

III-4/ CARACTERISTIQUES Les différentes caractéristiques de la cocaïne sont données en annexe III.

III-5/ USAGE :

La cocaïne se sniffe principalement. Dans les rares cas où elle est injectée, c'est par voie sous-cutanée. Parfois des injections intraveineuses sont pratiquées lorsque le toxicomane mélange la cocaïne à de l'héroïne. Ce mélange s'appelle " *speed ball* ".

Plus rarement et seulement par des habitués, la cocaïne se consomme par voie digestive ou par application sur les muqueuses (gencives, rectum, vagin).

III-6/ EFFETS :

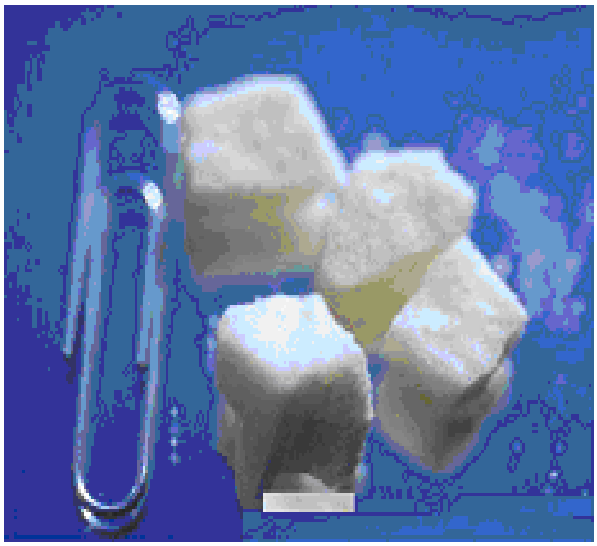
- La mastication des feuilles de coca entraîne plus ou moins rapidement une anesthésie de la langue et des muqueuses.
- La cocaïne inhalée peut causer des dommages (inflammations et perforations) à la paroi nasale ou de l'irritation nasale.
- Certains utilisateurs présentent une augmentation des risques convulsifs. On observe souvent l'apparition de comportements de méfiance, de paranoïa. Parfois, l'utilisateur présente les symptômes d'une pharmaco psychose similaire à celle des amphétamines (avec délire paranoïde).
- Suivant le régime des prises, c'est après plusieurs mois de consommations (4, 6 ou plus) que la dépendance physique s'installe
.- La cocaïne est un des psychotropes, avec la nicotine, produisant les plus fortes dépendances psychologiques.

III-7/ PRODUITS DERIVES DE LA COCAINE :

III-7-1/ PASTA : Il s'agit de la pâte de coca qui est obtenue dès le début de la transformation chimique des feuilles de coca. Cette pâte est généralement de couleur jaunâtre voire brunâtre et se fume. Les dégâts physiques sont considérables et la dépendance psychique intervient presque immédiatement. Sa pureté peut varier de 75 à plus de 90 %. La pasta est parfois appelée crack.

III-7-2/ <u>CRACK</u> : Le crack se présente sous l'aspect d'une sorte de « galette » aisément débitable en morceaux dits « rochers » ou « cailloux », tels que sur la figure 8, et qui renferment environ 85% de cocaïne base.

Le crack s'obtient par transformation de la cocaïne selon une formule simple. La cocaïne est mélangée avec du bicarbonate de soude, avec de l'éther ou avec de l'ammoniaque. Les formules sont différentes comme les résultats. Ainsi on trouve du crack sous forme de bloc de cristaux ou de poudre. La cocaïne présentée sous la forme de base libre se volatilise à température bien moindre que sous forme salifiée. Cette propriété explique que les vapeurs de la drogue préalablement chauffée puissent être inhalées dans les pipes (c'est le free basing).



<u>Fig 8</u>: Vue de cailloux de crack

III-7-2-1/ <u>USAGE :</u> Le crack se fume mélangé à du tabac le bruit caractéristique des cristaux se consumant donne le nom du produit.

III-7-2-2/ <u>EFFETS :</u> Il provoque un " flash " quasi immédiat après l'absorption mais ses effets ne durent que quelques minutes. La dépendance physique et psychique est très importante. Le Crack provoque des lésions graves et irréversibles au cerveau. Il entraîne le plus de dépendance physique et son prix est faible. Aux Etats-Unis, il existe plus de 2 millions d'usagers, dont 85% présentent des symptômes de paranoïa

III-8/ <u>COMPOSITION CHIMIQUE DES FEUILLES DE COCA :</u>

La plante renferme une quantité variable d'huiles essentielles à salicylate de méthyle, de flavonoïdes et de tanins. La teneur en alcaloïdes au nombre approximatif de 20 varie entre 0,5 et 1,5% selon l'espèce, la variété, l'origine géographique, etc.

Le constituant principal (30 à 50 %) est un alcaloïde ester, volatil à l'état de base, **la cocaïne (méthyl-benzoyl-ecgonine**) que l'on retrouve dans certaines variétés de plantes issues de la famille *Erythroxylum*. Il est accompagné d'autres dérivés de l'ecgonine : les cinnamylcocaïnes et les truxillines principalement.

D'autres traces (souvent désignées sous le vocable d'impuretés) trouvent leur origine soit dans la plante elle-même, ou résultent de transformations chimiques se produisant lors de l'isolation de la cocaïne.

L'anhydroecgonine methyl ester est une molécule basique présente en trace. Elle est le produit d'hydrolyse de la cocaïne après l'élimination d'une molécule d'eau suite au départ de l'acide benzoïque par l'hydrolyse acide. L'anhydroecgonine methyl ester, composé basique est co-extraite avec la cocaïne lors des processus de purification. L'utilisation de KMnO4 (permanganate de potassium) détruit l'anhydroecgonine methyl ester. Cette molécule est également **un artefact** obtenu par chromatographie en phase gazeuse.

L'anhydroecgonine, une molécule amphotère, est produite par une hydrolyse acide et une élimination d'une molécule d'eau. La décomposition de plusieurs alcaloïdes (cocaïne, benzoylecgonine, ecgonine, anhydroecgonine methyl ester et ecgonine methyl ester) forme l'anhydroecgonine. Elle n'est pas co-extraite avec la cocaïne à cause de son acidité et de sa solubilité en milieu basique. Elle est détruite par l'oxydation au permanganate de potassium.

L'ecgonine methyl ester (EME) provient de deux sources : la première résulte de l'hydrolyse de la cocaïne et la seconde de sa présence dans les feuilles de *Erythroxylum coca*.

L'ecgonine est présente dans les feuilles de l'*Erythroxylum coca*. C'est un acide carboxylique hautement soluble dans l'eau.

La tropacocaïne se retrouve dans les feuilles de coca. Elle n'est pas un produit de dégradation d'un des alcaloïdes de la cocaïne.

La cis et la trans cinnamoylecgonine methyl ester se retrouve dans les feuilles du cocaïer.

La benzoylecgonine est également présente dans les feuilles. Néanmoins, il s'agit plutôt d'un produit d'hydrolyse de la cocaïne. Elle n'est pas co-extraite lors de la préparation de la cocaïne du fait de sa haute solubilité dans les bases faibles et de sa faible solubilité dans le diethyl éther.

La n-formyl cocaïne est une molécule neutre produite par l'oxydation au permanganate de potassium.

La norcocaïne est une molécule basique produite par l'oxydation au permanganate de potassium.

L'hydrolyse de la N-formyl cocaïne, de la norcocaïne et de la tropacocaïne crée peu d'acide benzoïque, car ces molécules sont présentes en faible concentration.

D'autres substances sont également présentes dans les feuilles en quantité minimes, il s'agit :

des truxilinnes, **de l'hygrine**, **la cuscohygrine**, **les hydroxycocaïne** et **les trimetoxy substitués** (3,4,5-trimetoxycocaïne ; 3,4,5-trimetoxy-cis-cinnamoylcocaïne ; 3,4,5-trimetoxytropacacaïne). Certaines d'entres elles comme les hydroxycocaïne, les trimetoxy substitués et les truxillines peuvent également être formées lors de processus dégradation.

Plus d'impuretés sont décrites dans l'annexe II

III-9/ TENEUR EN COCAINE :

Feuilles de coca : 0.5 – 2.5 %

Pate de coca : 30 – 80 %

Crack : > 90%

CHAPITRE II
LE PROFILAGE DES DROGUES SAISIES

I/ INTRODUCTION

Les drogues illicites sont normalement des mélanges complexes contenant rarement la drogue seule, et dont la composition chimique présente une large variation.

En général, tout en contenant la drogue, les échantillons illicites présentent trois types principaux de composants :.[10]

❒ **Composants naturels**: Présents dans le matériau brut (ex., feuilles de coca, opium), utilisés pour la production de certaines drogues d'origine botanique comme la cocaïne ou l'héroïne, et qui seront co-extraits pendant la production et qui ne sont pas complètement éliminés du produit final.

❒ **Sous - produits**: Générés durant la fabrication et relatifs à la méthode de production.(ex: résidus de solvants, produits d'hydrolyse).

❒ **Agents de coupage**: Appelés aussi adultérants lesquels peuvent être ajoutés à n'importe quel niveau de la chaîne de distribution, subséquent à la fabrication de la drogue.(ex: Barbituriques, sucres, analgésiques..etc).

La teneur moyenne en drogue psycho active des produits achetés dans la rue peut être faible, souvent inférieure à 10% pour l'héroïne, mais souvent de 70% pour la cocaïne [1].

II/ DEFINITION DES VARIABLES DE PROFILAGE

Les drogues saisies contiennent donc outre leur composé illicite, tel que la cocaïne, plusieurs autres composés référencés comme variables, et qui sont mélangés avec la drogue durant le cours de son histoire s'étalant de la production jusqu'a la saisie.

En addition à ces variables chimiques, il y'a des variables physiques, telles que les logos, l'aspect physique, et leur emballage.

Le profil d'un échantillon consiste en l'ensemble de ces variables. Ainsi, il existe plusieurs types de profils (chimique, physique ou mixte).

Le développement s'est initialement focalisé sur la détermination des variables chimiques, lesquelles sont présumées avoir un bon potentiel intelligence.

III/ CHOIX DES VARIABLES

Le choix de variables utiles est basé sur plusieurs critères:

- Les variables identifiées doivent être présentes dans chaque échantillon.
- Leur concentration doit être suffisante pour permettre une chromatographie (Signal supérieur au bruit de fond).
- La validation analytique doit être possible avec toutes les variables.
- Les variables doivent être suffisamment nombreuses et en quantités variables afin de pouvoir réunir des échantillons possédant des caractéristiques similaires.

IV/ PROFILAGE DES DROGUES SAISIES

Lors de la caractérisation des drogues, des liens chimiques peuvent être établis, et les matériaux provenant de différentes saisies peuvent être classés en groupes de substances apparentées. Par conséquent, des liens spécifiques entre les fournisseurs et les utilisateurs peuvent être établis, les réseaux de distribution peuvent être reconstitués, ainsi que la source, et enfin l'origine géographique des échantillons des drogues peut être identifiée.

V/ OBJECTIFS DE L'ANALYSE DES DROGUES

D'après ce qui précède, les objectifs des analyses sont:

- Recherche des produits stupéfiants ;
- identification de toutes les substances pharmacologiquement actives ;
- détermination de la concentration des produits stupéfiants ;
- identification des adjuvants ou adultérants (par ex. caféine paracétamol, lidocaïne et cocaïne) ;
- identification des produits de coupage ou diluants utilisés (sucres, mannitol, amidon...) ;
- obtention des données statistiques sur l'évolution de la composition des poudres ;
- comparaison de l'échantillon analysé aux autres poudres dont les données analytiques sont enregistrées dans les bases de données.

Le but exact de n'importe quelle étude comparative détermine l'approche analytique. Ainsi les profils chimiques résultent de l'identification, et souvent de la quantification des composants majeurs dans l'échantillon. Cependant, le profilage des impuretés à l'état de traces peut nécessiter **une ou plusieurs analyses additionnelles**, et dont la présence permet de remonter à l'origine géographique de la drogue.

VI/ VALEUR OPERATIONNELLE DES ETUDES DE CARACTERISATION DES DROGUES POUR LES AUTORITES DE LUTTE ANTI-DROGUE :

D'un point de vue recherche et investigation, le profilage des drogues peut servir à :

a) Etablir des liens chimiques entre deux ou plusieurs échantillons (Application tactique) ;
b) classer les matériaux en différents types de substances apparentées.
c) reconstituer des réseaux de distribution.
d) identifier la source, incluant l'origine géographique d'un échantillon de drogue (Application stratégique).
e) simuler des méthodes de production clandestine avec les produits chimiques utilisés (Application stratégique).

La figure 9 est une représentation simplifiée de la chaîne de distribution des produits stupéfiants et de son impact sur les liens pouvant être mis en évidence.

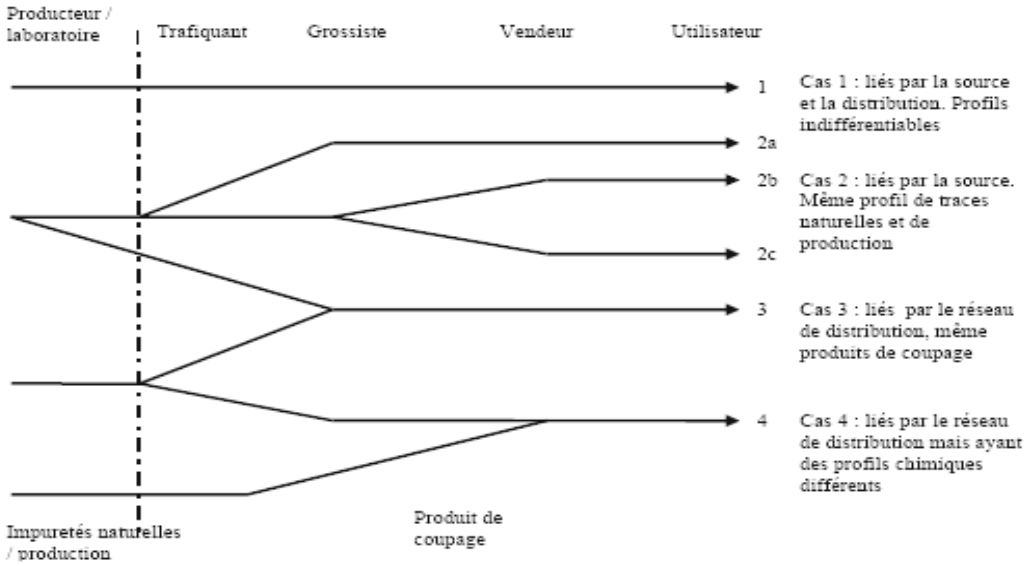


Fig 9 : Schéma de la chaîne de distribution des produits stupéfiants

VII/ LIMITATIONS DU PROFILAGE:

La valeur des données analytiques obtenues en utilisant les procédures de profilage est limitée par plusieurs considérations, dont les principales sont imposées par:

a) La qualité des échantillons sous investigation;

b) la qualité de l'information fournie par le personnel chargé de la lutte contre le trafic de stupéfiants;

c) l'étendue des connaissances de l'analyste concernant la chimie de synthèse (drug processing);

d) émergence d'incertitudes car les techniques de fabrication clandestine ainsi que les pratiques des trafiquants sont souvent mal connues;

e) la validité et la qualité de données analytiques.

VIII/ CONCLUSION :

La recherche sur le profilage des stupéfiants doit être focalisée sur deux axes principaux: d'une part**, l'amélioration des méthodes analytiques** associées à l'extraction des profils chimiques pour être plus efficace, plus rapide et plus fiable; d'autre part, **l'analyse et le renseignement criminels**, soit l'intégration des liens chimiques dans le travail opérationnel des organismes de lutte contre le trafic illicite des drogues.

La tendance, en plus de la standardisation analytique, sera le **développement d'outils de gestion de l'information et du renseignement** permettant d'avoir un impact sur la lutte contre le trafic sur un plan national et international.

Par conséquent, la plateforme de banques de données devrait être partagée avec non seulement les laboratoires régionaux, mais aussi avec ceux des pays en collaboration. Elle sera de ce fait intégrée à un système de renseignements de la police pour l'analyse des schémas et structures du trafic illicite des stupéfiants (Drug intelligence) en relation avec des données géographiques et temporelles.

Les questions liées à l'analyse statistique (**Analyse en composantes principales**) et l'interprétation sont également essentielles car, à partir d'un lien supposé, il est possible de **quantifier ou d'apprécier la force probante du lien.**

CHAPITRE III
TRAVAUX ANTERIEURS

I/ INTRODUCTION

Moore et Casale peuvent être considérés par rapport à l'ensemble de leurs publications comme des auteurs centraux dans l'analyse de la cocaïne [11]

Tous les échantillons de cocaine saisis proviennent des feuilles d'erytroxylon coca et cela grâce à un procésus d'éxtraction à l'aide de solvants organiques, suivi d'une étape de purification comprenant un traitement à l'aide de permanganate de potassium, une extraction liquide-liquide, et finalement une conversion de la base libre en cocaine chlorhydrate [12].

II/ LES IMPURETES PROBABLES RETROUVEES DANS LES SAISIES DE COCAÏNE :

Des impûretés d'origine peuvent être représentées par des composés mineurs des feuilles de coca ex : cis et trans cinamoylcocaine, tropococaine, hydroxycocaine, triméthoxycocaine, truxillines. D'autres impûretés sont relatives aux sous produits résultant durant le processus clandestin.

Les cis et trans cinnamoylcocaines sont largement étudiés dans un but comparatif, à cause de leur stabilité et leur identification facile à l'aide de différentes techniques [13-14].

Les truxillines sont des alcaloides naturels contenus dans les feuilles de coca, et leur teneur varie significativement d'un échantillon à un autre [15]. Ces composés sont stables et ne sont pas affectés par les traitements chimiques illicites des drogues. Leur identification dans les échantillons de cocaine saisis est récente [14,15].

La benzoylecgonine, l'ecgonine, l'écgonine méthylester, et l'acide benzoique [16-17] sont les principaux sous produits de l'hydrolyse de la cocaine. Ces composés sont générés principalement lors de l'étape de purification des drogues, mais peuvent aussi être produits suite à un stockage inadéquat de la cocaine.

Les acides cinammique, truxinique, et truxillique sont d'autres sous produits d'hydrolyse proposés comme utiles pour une analyse comparative [18-19].

La N-formylnorcocaine, N-norcocaine, N-benzoylnorecgonine methyl ester, N-norecgonine et la N-acétylnorcocaine, représentent des impuretés résultant de l'oxydation durant la production clandestine [20-21].

La présence de sous-produits peut être dûe aussi au PH du milieu durant la purification de la cocaine. Ainsi, Casale [22] a décrit l'épimérisation en position C-2 pour l'écgonine et l'écgonine méhyl ester lorsqu'une base forte est employée.

En conclusion, pour l'analyse comparative de la cocaine, plusieurs composés peuvent être considérés comme des marqueurs. Néanmoins, une caractérisation complète de la cocaine nécessite l'identification des composants mineurs comme les résidus de solvants par G.C head-space [23,24].

III/ BREF HISTORIQUE :

Au début des années 70, Moore [25] étudia deux molécules importantes de la cocaïne, la cis et la trans- cinnamoylecgonine. Une année plus tard, ses travaux se focalisèrent sur la benzoylecgonine et l'ecgonine [26]. Plus tard en 1987 [27], il utilisa un C.P.G-E.C.D pour analyser trois acides truxilliques et deux acides truxiniques. En 1990 [28], il publia un document très complet sur la dérivatisation en C.P.G et C.L.H.P. En 1993, il introduisit une nouvelle catégorie de molécules, les hydroxycocaïnes [29] dans la séquence de comparaison d'échantillons. Cette méthode fut comparée [30] à celles des acides truxilliques et truxiniques [27] et à celle des constituants majeurs développées par Casale et Waggoner [31]. Moore et ses collaborateurs [32] publièrent une revue complète réunissant les diverses techniques de caractérisation et de détection des alcaloïdes de la cocaïne. En 1996, Moore et ses collaborateurs utilisèrent la méthode d'analyse des truxillines [33] afin de donner un pronostic sur un pays d'origine. Finalement, la dernière publication en date [34] propose une séquence d'analyse comprenant six techniques pour chaque analyse d'un prélèvement. Casale, quant à lui, débuta ses recherches en publiant un article sur la différentiation de la pseudoecgonine et de l'ecgonine par C.P.G-M.S, I.R et R.M.N [35] et par l'étude de N-acétylnorcocaïne [36]. Casale et Waggoner [31] ont également développé une méthode permettant d'analyser 13 constituants présents dans la cocaïne. Ces traces sont celles dites majeures du fait de leur quantité pouvant être assez importante. Dans cet article, une approche statistique (notamment une analyse en composantes principales) a également été tentée pour effectuer la comparaison d'échantillons.

D'autres auteurs ont également contribué aux développements du profilage de la cocaïne : Clark [37] en utilisant les rapports entre différentes traces pour comparer des prélèvements de produits stupéfiants, Cooper & Allen [38] en s'intéressant à certaines voies de synthèses. LeBelle et ses collaborateurs [39] en travaillant sur la norcocaïne, et[40] en s'occupant entre autres de la mise en place de processus permettant d'effectuer des comparaisons. Ils ont tous, d'une manière ou d'une autre, apporté une contribution au profilage de la cocaïne.

IV/ PRINCIPALES METHODES UTILISEES DANS L'ANALYSE DE LA COCAINE :

IV-1/CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE DE HAUTE PERFORMANCE (C.L.H.P):

La C.L.H.P compte parmi les techniques de profilage de la cocaine saisie. A cause du nombre d'impuretés ayant une faible volatilité et un haut poids moléculaire, cette technique offre des avantages par rapport à la G.C pour une analyse profonde de la cocaïne [41,42]. Le Belle et al.[39] ont proposé une procédure C.L.H.P aisée pour l'identification des composants majeurs, des impuretés de la cocaine, ainsi que des adultérants dans les échantillons saisis.

La caractérisation des truxillines a été effectuée à l'aide d'une phase inverse avec une détection U.V sans effectuer aucun pré-traitement [26].

Les cinnamoylcocaines, ont été détectées en utilisant une chromatographie de paire d'ions [13]. L'utilisation de la C.L.H.P a été également proposée pour l'analyse des diastéréoisomères (pseudococaine, allococaine, allopseudococaine) de la cocaine. Cette procédure analytique est utile pour la détermination de l'origine synthétique de la cocaine. En effet, la cocaine d'origine naturelle est constituée uniquement de la forme lévo, l'autre diastéréoisomère ne peut être obtenu que par voie de synthèse chimique [39,43].

L'analyse des sucres a été effectuée sur une colonne NH2. La détection a été faite à l'aide d'un détecteur R.I.D[44].

IV-2/ CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE COUPLEE A LA SPECTROMETRIE DE MASSE (GC/MS)

La G.C sur colonne capillaire avec un détecteur F.I.D [45, 46,47] possède une assez bonne sensibilité pour la détermination de plusieurs sous produits. Pour des concentrations plus faibles, le détecteur F.I.D est remplacé par le N.P.D plus sensible [14, 48,49] ou l'E.C.D [19, 24,50].

Le couplage G.C/M.S [51,52] requiert souvent un prétraitement de l'échantillon, incluant la concentration [53] et/ou la dérivatisation [54].

IV-3/ AUTRES TECHNIQUES :

D'autres techniques ont été utilisées pour l'analyse de la cocaïne

IV-3-1/ HEAD-SPACE STATIQUE/F.I.D

L'analyse a été effectuée par G.C head-space directement sur la drogue [55].

IV-3-2/ HEAD-SPACE STATIQUE/SPECTROMETRIE DE MASSE

Cette technique utilise 100 mg de cocaïne, et démontre l'emploi dans les laboratoires clandestins d'acétates et de solvants chlorés durant la production de la cocaïne chlorhydrate. [56]

IV-3-3/ RESONNANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE (R.M.N)

Une analyse isotopique du 13C par résonance magnétique nucléaire (R.M.N) [57] a été utilisée comme critère d'origine des saisies de cocaïne, et comme moyen de déterminer des liens chimiques. Néanmoins, ce type de technique est lourd du point de vue de la préparation alors que des résultats en temps réels sont essentiels vu le caractère mouvant du trafic.

IV-3-4/ ABSORPTION ATOMIQUE :

L'analyse de traces de métaux dans un but de comparaison a été rarement proposée, car il n'a pas été possible de trouver un élément ou plus pouvant être considéré comme discriminatif pour des tests de comparaison. La méthode est basée sur la minéralisation de l'échantillon à l'aide d'acide nitrique suivie de l'analyse par S.A.A[58].

IV-3-5/ ANALYSE ELEMENTAIRE PAR I.C.P/M.S :

La méthode mesure l'abondance des éléments de l'échantillon a l'état de traces et est surtout utile pour les échantillons non adultèrés [59]. L'analyse élémentaire s'est révélée être un outil robuste pour la comparaison d'échantillons par l'évaluation cas par cas en apportant des informations additionnelles à l'analyse des composants majeurs dans le but de confirmer les liens.

IV-4/ EXPLOITATION DES DONNEES :

Le software S.I.M.C.A (Soft Independant Modelling of Class Analogy) est l'un des algorithmes de comparaison [60]. Celui-ci consiste en une utilisation de l'analyse en composante principale pour effectuer un groupage à partir d'une série de données.

V/ CONCLUSION

La C.P.G a été la technique la plus communément utilisée pour l'analyse de tous les adultérants de la cocaïne à l'exception des sucres nécessitant une dérivatisation mais toutefois bien mieux détectés à l'aide de la C.L.H.P équipée d'un D.B.D.

La détection d'adultérants présents dans la cocaïne après séparation par G.C a pu être menée en utilisant différents détecteurs tels que à ionisation de flamme (F.I.D), ou azote-phosphore (N.P.D), et enfin un spectromètre de masse (M.S). Les deux premiers offrant une bonne sensibilité pour l'identification et la quantification des adultérants. L'identification des truxillines présentes à l'etat de traces a nécessite l'emploi d'un E.C.D.

La C.L.H.P équipée d'un détecteur R.I.D ou D.B.D a été également utile pour l'analyse qualitative ou quantitative des drogues saisies.

Enfin, l'exploitation de la masse d'informations produites par l'analyse systématique a requis un outil de gestion de données (ex : A.C.P) afin de déterminer la force probante des liens chimiques, ainsi que les tendances des produits de coupage. (Le principe de l'ACP est decrit en annexe V)

CHAPITRE5
TRAVAUX PERSONNELS
RESULTATS ET INTERPRETATIONS

I/ INTRODUCTION

Des stimulants incluant la caféine, des anesthétiques tels que la lidocaine, ou bien des analgésiques comme la phénacétine ou le paracétamol, et enfin des barbituriques tels que le phénobarbital ont été ajoutés à la cocaïne chlorhydrate, pour reproduire une matrice équivalente à celle des cocaïnes saisies.

II/ TECHNIQUES EMPLOYEES POUR L'ANALYSE DE LA COCAINE :

II-1/ ANALYSE PAR MICROSCOPIE INFRAROUGE A TRANSFORMEE DE FOURIER :

II-1-1/ PRINCIPE : Détaillé en annexe VII

II-1-2/CONDITIONS OPERATOIRES :

Appareil : Microscope FT/IR de marque Perkin Elmer

Modèles :	**Logiciels :**
Spectromètre : Spectrum One	Spectrum
Microscope : Autoimage	Autoimage

Technique : Transmission sur pastille KBr

Résolution : 2 cm^{-1}

Gamme : 4000 – 750 cm^{-1}

Ouverture : 100

II-1-3/ RESULTATS :

Une image visible de l'échantillon microscopique est donnée en figure 10.

Les spectres obtenus sont comparés à ceux des librairies spectrales de Bio-rad, à l'aide du logiciel Knowitall.

Les figures 11 (a, b , c , d , e) comprennent les spectres des produits de coupage de la cocaïne, identifiés grâce a la recherche dans les librairies Knowitall.

Fig 10 : Image visible

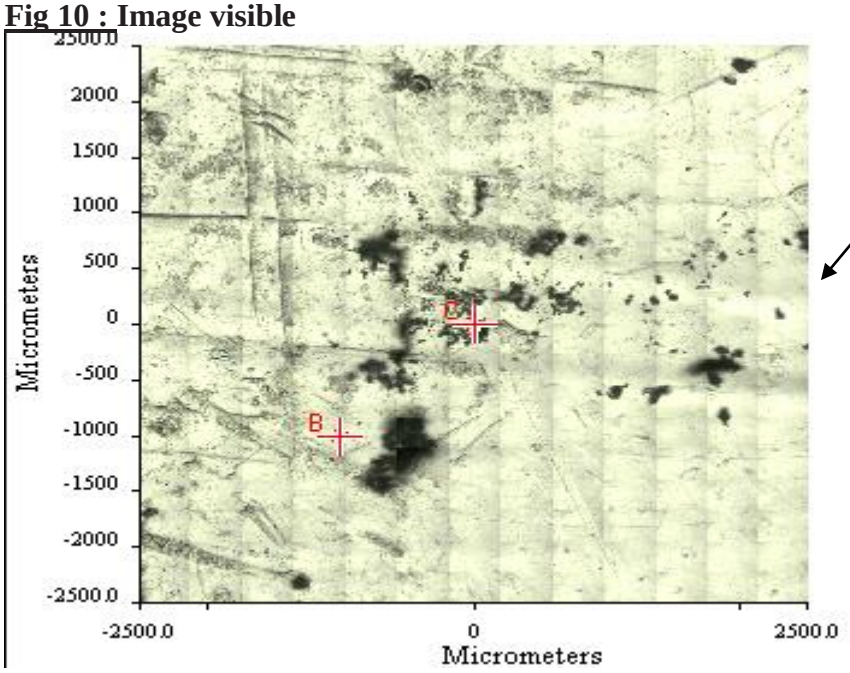


Image microscopique de l'echantillon

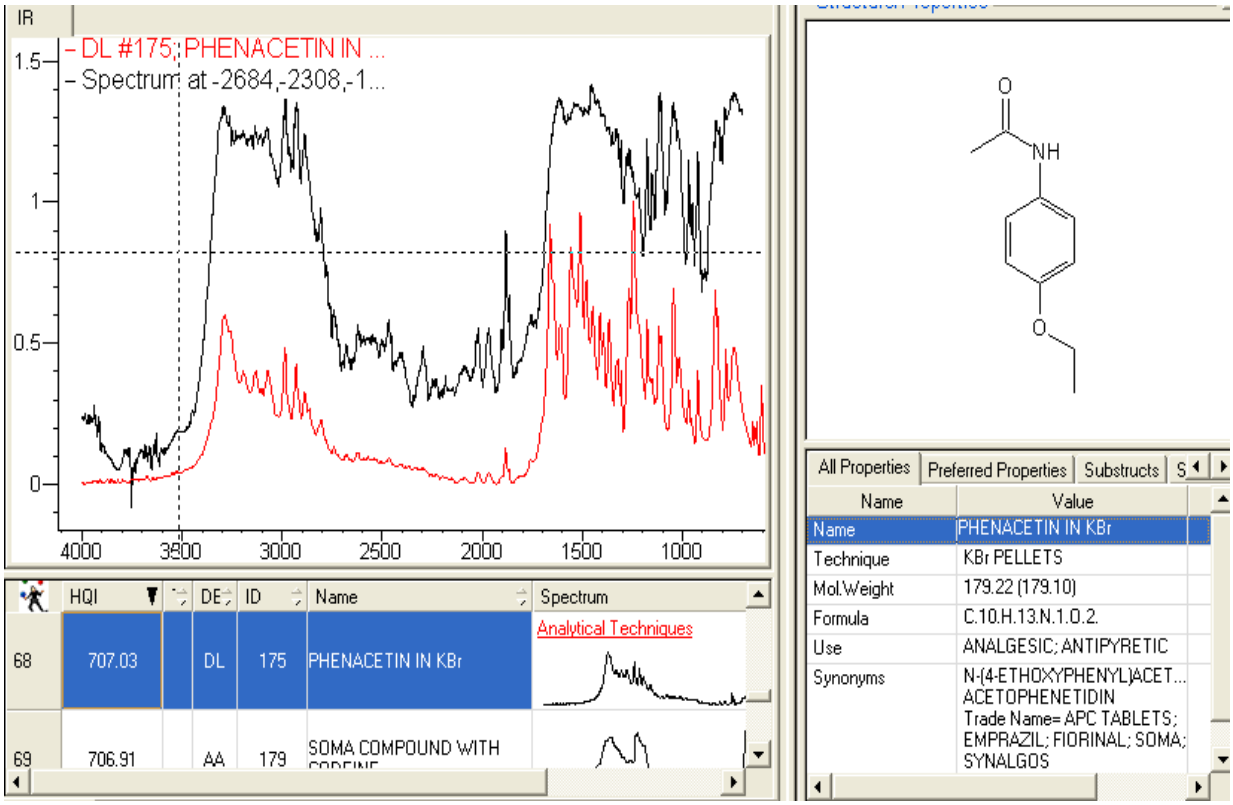


Fig 11-a : Spectre IR de la phénacetine

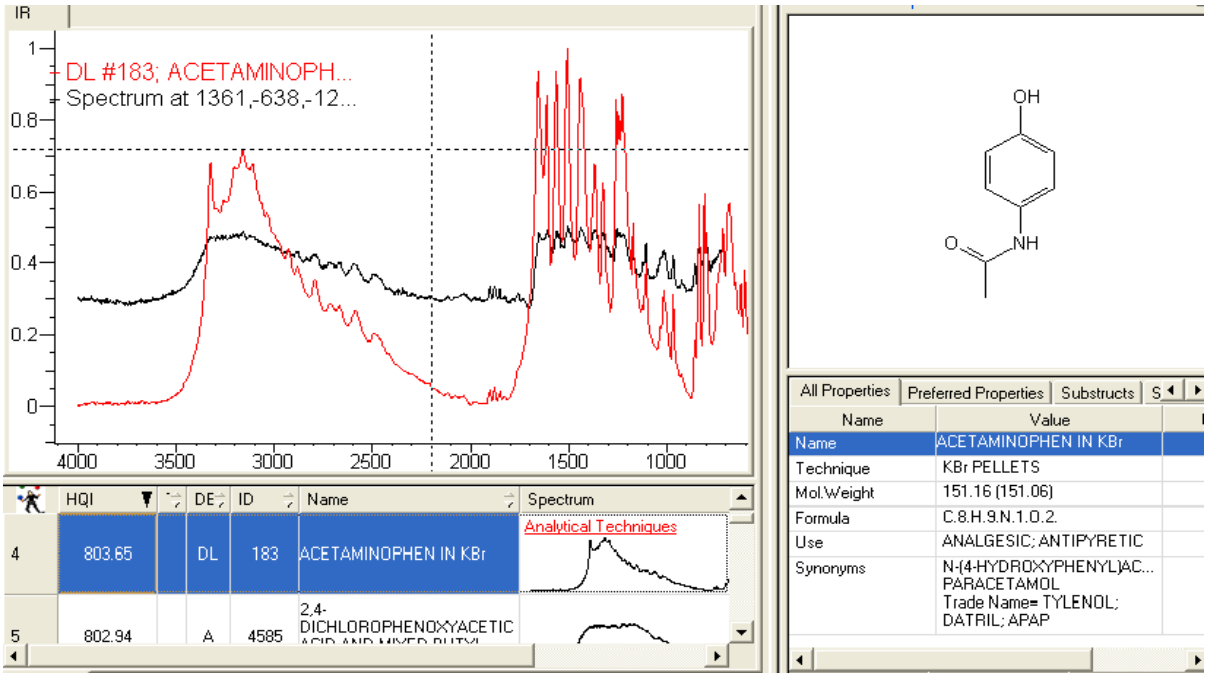


Fig 11-b : Spectre IR du paracétamol

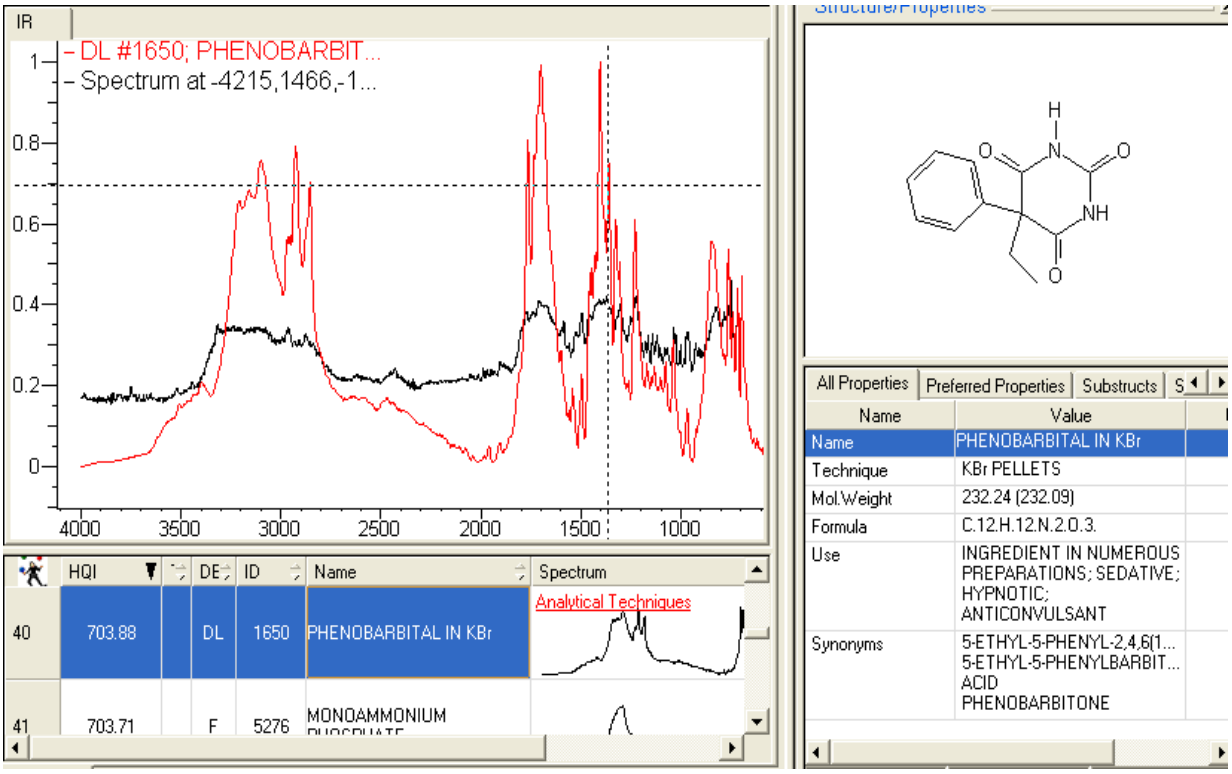
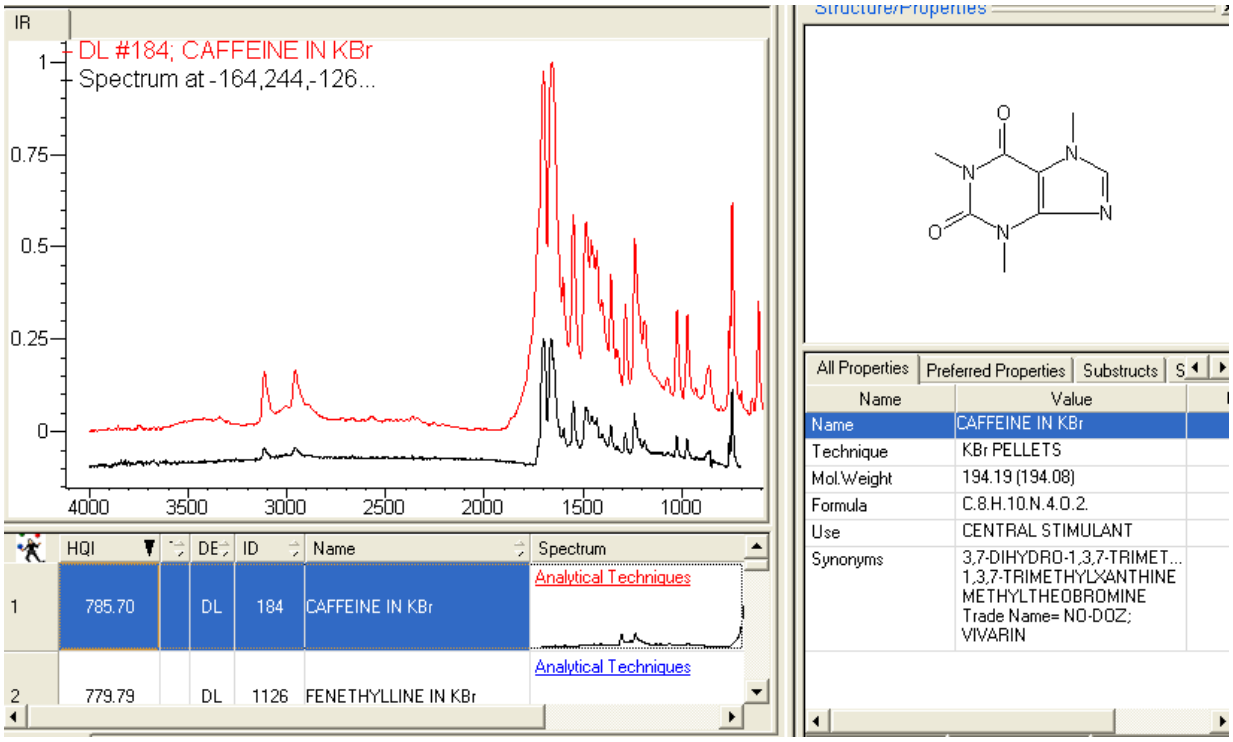
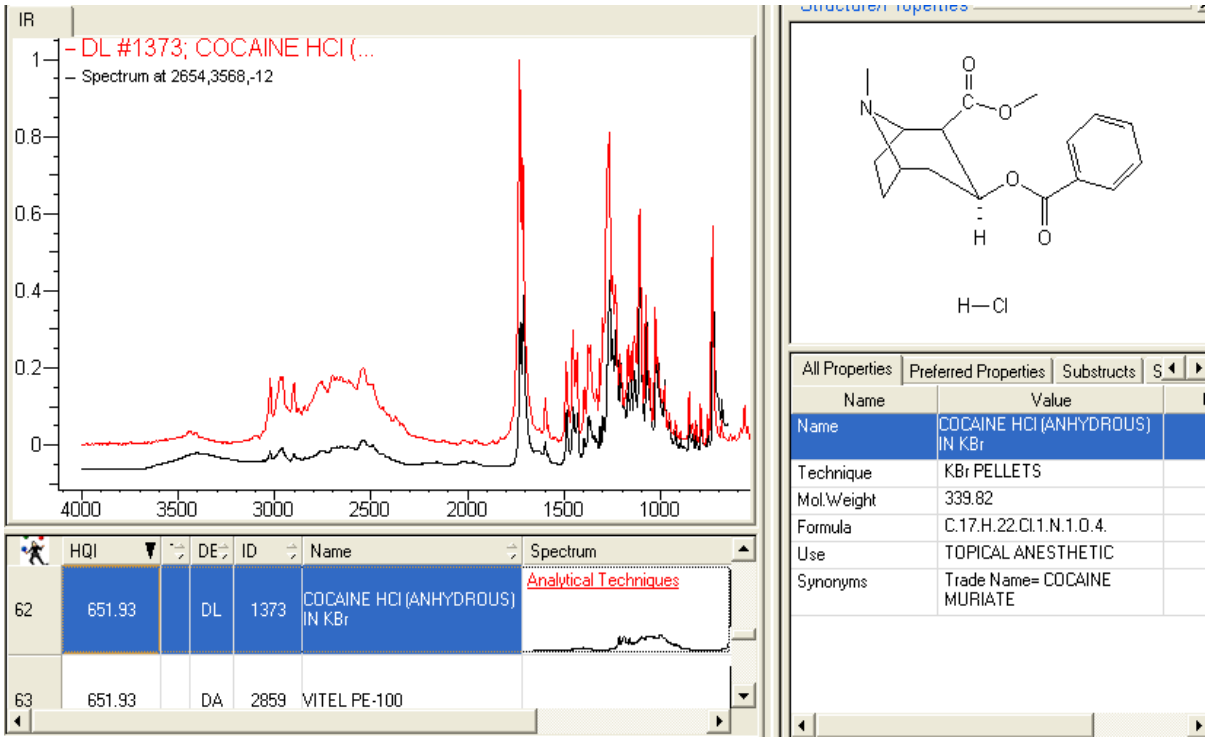


Fig 11-c : Spectre IR du phénobarbital



<u>Fig 11-d</u> : Spectre IR de la caféine



<u>Fig 11-e</u> : Spectre IR de la cocaïne

Discussion des résultats :

- La recherche dans la librairie spectrale DL(Georgia state crime laboratory) a permis d'identifier les différents produits de coupage.
- La Micro/FTIR effectuée directement sur la poudre a permis d'identifier seulement les agents de coupage.

II-2/ ANALYSES CHROMATOGRAPHIQUES :

II-2-1/ ANALYSE PAR C.L.H.P:

II-2-1-1/ Matériels et Méthodes

A/ Réactifs, Solvants et Accessoires

- L'acétonitrile (MERCK) de qualité HPLC
- L'eau désionisée Ultra Pure produite a l'aide d'Elga Lab Water
- Dihydrogenophosphate de potassium (Merck)
- Acide phosphorique(FLUKA)
- Agent de silylation MSTFA(TERCEL)
- Heneicosane (Fluka AG, Buhs/Suisse)

Tous les solvants ont été filtrés sur millipore 0.22 μm

- Tubes d'extraction en plastique et en verre
- Pipettes automatiques avec embouts jetables (Ependorf)
- Agitateur rotatif (BIOBLOCK),

B/ Standards

- La cocaine chlorhydrate provient d'un lingot de masse 1122.9 grs dont la pureté a été évaluée à 83.4%(A l'aide d'un dosage potentiomètrique selon pharmacopée Britannique en annexe VI) et l'analyse a révélé l'absence de produits de coupage.
- L'éthyle Paraben (étalon interne) provient du Laboratoire Sanofi-Synthelabo
- Phénobarbital provient du laboratoire Dolder Ltd/Suisse.
- Phénacetine provient du laboratoire Wagner+Munz/Mönich.
- Lidocaine à 1%provient du laboratoire Cheminova Española/Espagne.
- Caféine : Standard disponible.
- Sucres : Standards (Merck).

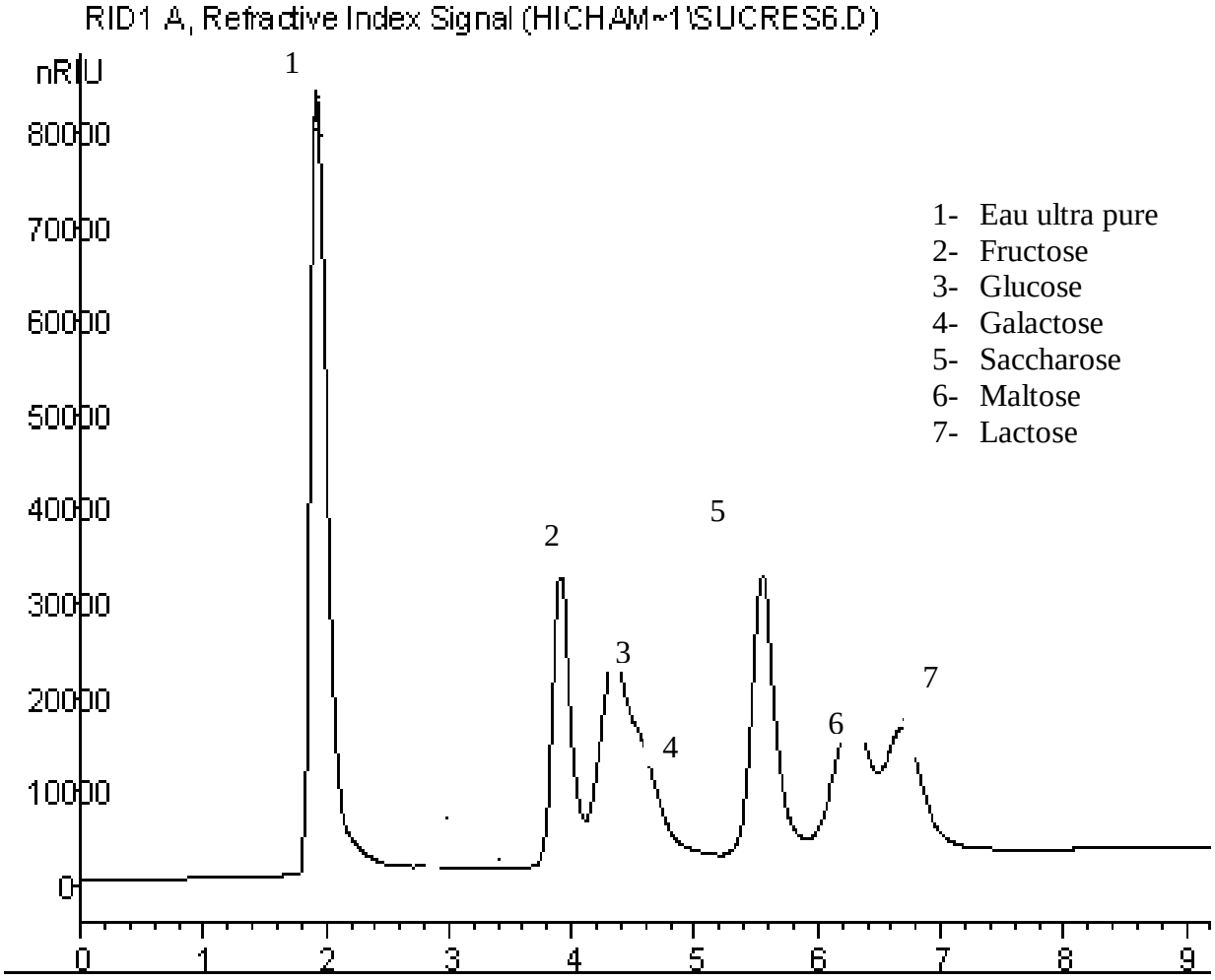
II-2-1-2/ <u>Appareillage et conditions chromatographiques</u>

A/ <u>ANALYSE DES SUCRES</u>: Nous avons préparé un mélange de standards de sucres composé de fructose, glucose, galactose, saccharose, lactose et maltose. Ce mélange a été élué dans les conditions opératoires développées ci-dessous :

<u>Conditions opératoires</u> :

Appareil : Agilent HPLC modèle 1100
Détecteur : RID
Température contrôlée: 35°C
Phase mobile : Acétonitrile: Eau désionisée (75:25) isocratique
Débit : 0.8 ml/mn
Vinj : 5 µl
Colonne: Waters Sphérisorb NH2 250mm x 3.2 mm ; diamètre des particules 5µm
Temps d'analyse : Inférieur à 10 mn
Solvant : Eau désionisée

<u>Résultats</u> : Le chromatogramme du mélange de sucres est représenté sur la figure 12.



<u>Fig 12</u> : Chromatogramme du mélange de sucres

Les temps de rétention correspondants aux sucres sont dans le tableau 1

Pic	Composé	Temps de rétention (mn)
1	solvant	1.918
2	fructose	3.907
3	glucose	4.344
4	galactose	4,536 (co élué avec glucose)
5	saccharose	5.550
6	maltose	6.279
7	lactose	6.691

Tableau 1: Temps de rétention des sucres

Calcul de la résolution et de la sélectivité : (Voir annexe VIII)

Les valeurs de la résolution et de la sélectivité sont dans le tableau 2

Pics	Résolution	Sélectivité
Solv-Fructose	6.468	/
Fructose-Glucose	0.940	1.219
Glucose-Saccharose	2.300	1.497
Saccharose-Maltose	1.240	1.200
Maltose-Lactose	0.558	1.094

Tableau 2: Valeurs de la résolution et de la sélectivité pour le mélange de sucres

Interprétation :

L'ordre d'élution est le même que celui retrouvé dans la littérature, idem pour le temps d'analyse [44]. Par ailleurs, les valeurs de la résolution et de la sélectivité indiquent une bonne séparation, excepté pour les couples (lactose - maltose) et (glucose – galactose).

B/ ANALYSE DE LA COCAINE ET ADULTERANTS:

Nous avons reconstitué une matrice équivalente à celle de la cocaïne de saisie. Les substances de coupage ont été injectées seules et en mélange. Ensuite, leur spectre a été comparé à celui du mélange afin de pouvoir les identifier dans la matrice (Temps et spectre UV).

Conditions opératoires :

Appareil Agilent HPLC modèle 1100
Détecteur : D.B.D (210 ; 230 ; 254 ; 292 ; 274 nm)
Température : 30°C
Phase mobile : Tampon Phosphate KH_2PO_4 0.02 M à PH=3,02/ACN
Gradient d'élution : Voir le tableau 3

Temps (mn)	%ACN	%Tampon	Débit(ml/mn)
0	10	90	0.5
10	55	45	0.5
15	55	45	0.5

Tableau 3: Détail du gradient d'élution de la phase mobile ACN/Tampon

Débit : 0.5 ml/mn
Volume injecté : 1 µl
Colonne : ZORBAX C 18 SB - C18 (3.5 microns x 4.6 mm x 150 mm)
Temps d'analyse: 15 mn -Etalon Interne : Ethyl paraben dans un solvant S1 à 30 mg/l

S1: Eau ultra pure/ACN/Acide acétique (70/26/4)

Résultats : Le chromatogramme de l'élution de la cocaïne coupée à différentes longueurs d'onde est représenté sur la figure 13.

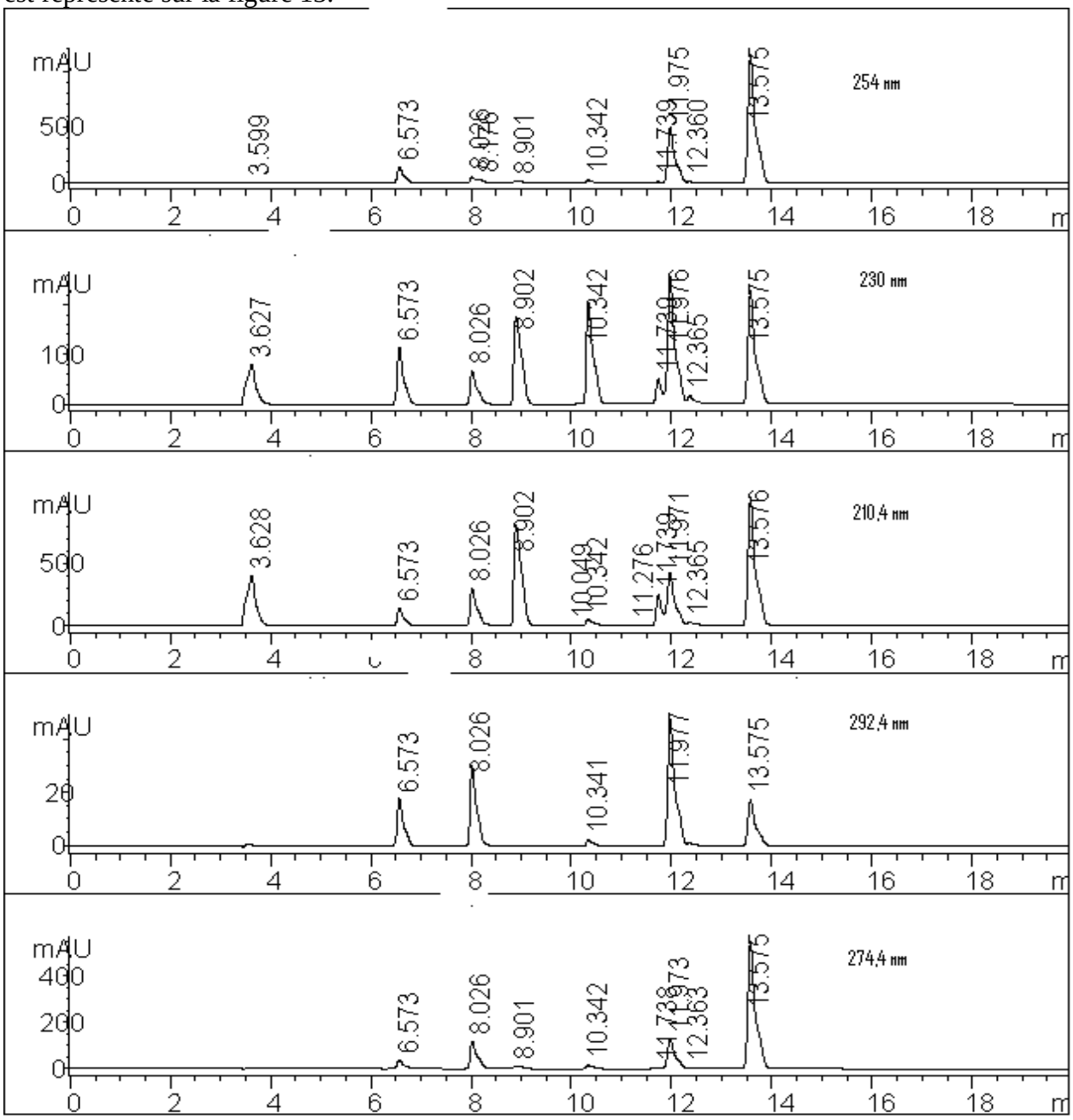


Fig 13 : Chromatogrammes de la cocaïne coupée à différentes longueurs d'onde

La figure 14 représente le chromatogramme à 230nm.

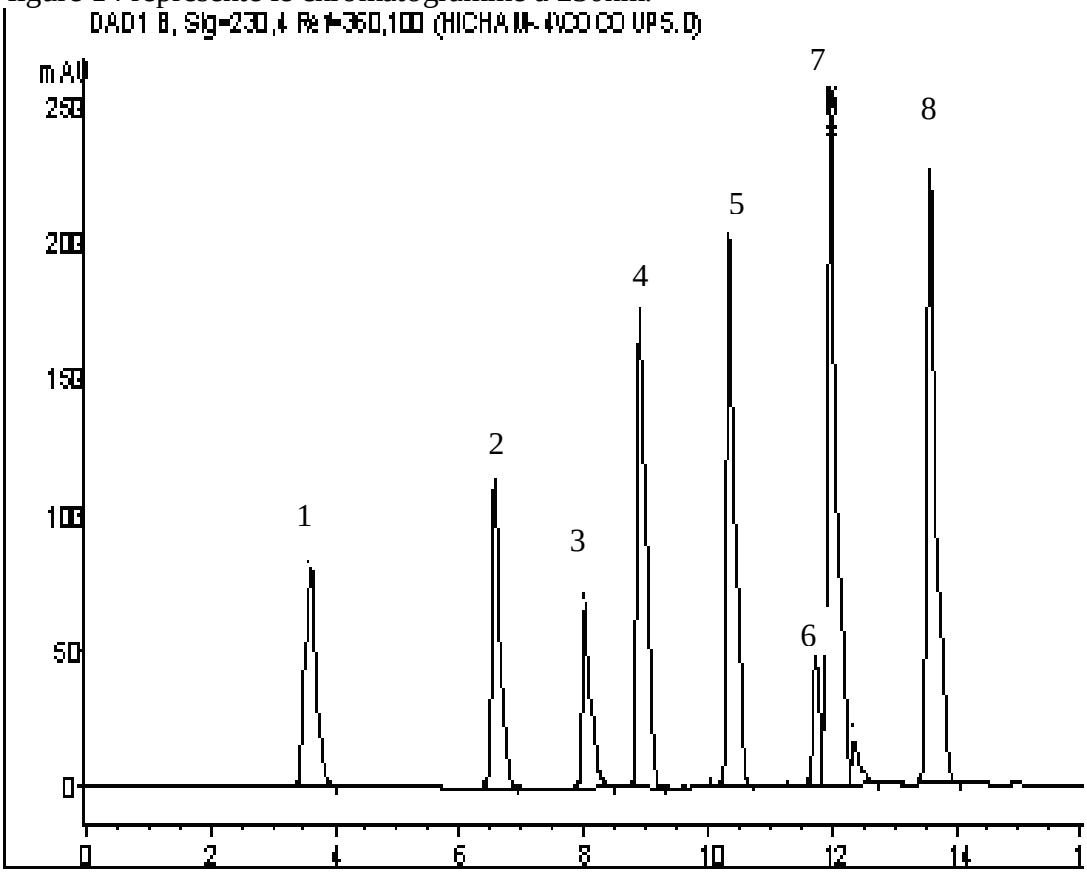


Fig 14 : Chromatogramme de la cocaïne coupée à 230 nm

Les temps de rétention de la cocaïne coupée sont inscrits dans le tableau 4

Pic	Composé	Temps de rétention (mn)
1	solvant	3.627
2	paracétamol	6.573
3	caféine	8.026
4	lidocaine	8.902
5	cocaine	10.342
6	phénobarbital	11.739
7	phénacétine	11.976
8	Ethyl paraben (EI)	13.575

Tableau 4: Temps de rétention de la cocaine et des produits de coupage

Interprétation :

Ordre d'élution : paracétamol ; caféine ; lidocaine ; cocaïne ; phénobarbital ; phenacétine ;EI

Correspond à celui retrouvé dans la littérature [44].

Les valeurs de la résolution et de la sélectivité sont regroupées dans le tableau 5.

(Voir annexe VIII pour les expressions de la résolution et de la sélectivité)

pics	Résolution	Sélectivité
Solv-Paracétamol	11.975	/
Paracétamol-Caféine	5.906	1.493
Caféine-Lidocaine	4.069	1.199
Lidocaine-Cocaine	7.804	1.273
Cocaine-Phénobarbital	9.086	1.208
Phénobarbital-Phénacétine	1.28	1.029
Phénacétine-Etalon Interne	7.428	1.191

Tableau 5: Valeurs de la résolution et de la sélectivité pour l'élution de la cocaïne adultérée

Interprétation : La résolution, ainsi que la sélectivité sont satisfaisantes, donc la séparation est bonne. **Exception du couple phénobarbital/phenacetine où la résolution <1.5**.

II-2-2/ VALIDATION DE LA METHODE C.L.H.P:

BUT DE LA VALIDATION

L'objectif de la validation d'une procédure analytique est de démontrer qu'elle est appropriée à l'usage auquel elle est destinée. Chacun des paramètres doit être vérifié par un calcul afin d'obtenir une exploitation statistique pour l'ensemble des critères de performance. Les résultats obtenus nous permettent de déterminer si l'objectif visé est atteint.

Il est connu que la validation d'une méthode doit s'appuyer sur les paramètres suivants, appliques à toutes les variables chimiques: **spécificité, linéarité, et détermination des limites de détection et de quantification.**

Dans notre travail, nous avons tenté de valider la méthode CLHP à 230 nm pour la cocaïne seulement.

ETUDE DE LA SPECIFICITE:

Afin d'évaluer les interférences possibles entre la cocaïne et les produits adulterants, nous avons injecté séparément la cocaïne et tous les adultérants dans les mêmes conditions opératoires citées précédemment.

Les chromatogrammes obtenus sont regroupés sur la figure 15.

Interprétation : L'examen des chromatogrammes obtenus permet d'observer que le pic de la cocaïne est distinct des autres pics contigus, eux-mêmes bien distincts entre eux.

Nous pouvons donc conclure à une bonne spécificité de la méthode.

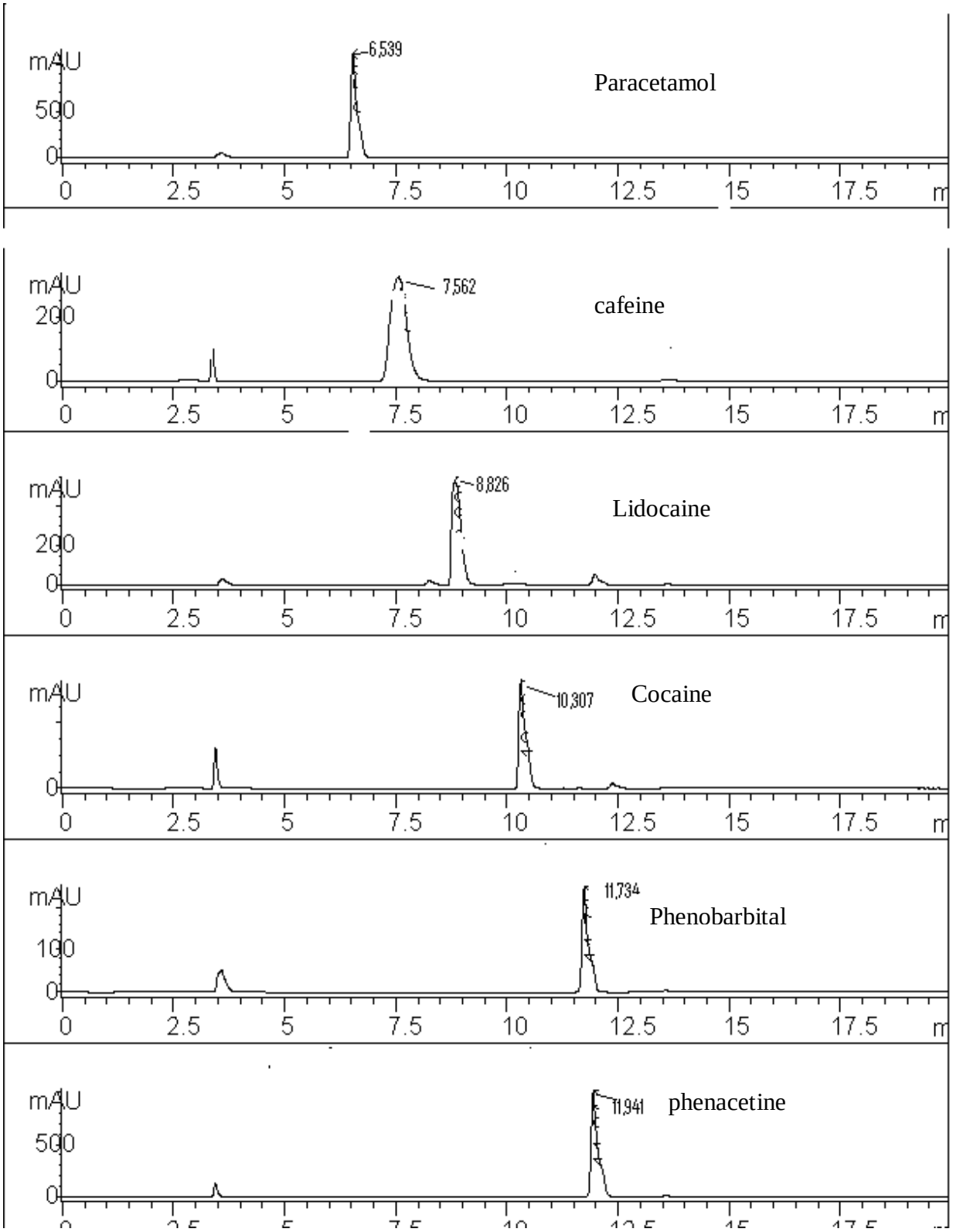


Fig 15 : Test de la spécificité

ETUDE DE LA LINEARITE :

Le protocole d'étude de la linéarité se déroule en deux étapes :

- Préparer cinq séries de cinq niveaux de concentration dans la solution acide contenant l'étalon interne. Les valeurs des concentrations sont respectivement 10-20-30-40-50 mg/l pour la cocaïne et les produits de coupage*.

Les cinq gammes sont préparées et injectées en C.L.H.P couplée à un D.B.D. Les droites d'étalonnage sont tracées pour chacune des molécules d'intérêts, à trois ou quatre longueurs d'onde différentes (210nm, 230nm, 254nm, et 292 nm) et pour l'étalon interne à 254nm.

- La deuxième étape consiste à préparer cinq gammes ne contenant que la cocaïne. La solution étalon sera de nouveau préparée pour chacune des répétitions. Les niveaux de concentration testés sont identiques aux précédents.

Les droites obtenues par ces deux procédés sont comparées afin de vérifier si les analytes possèdent le même comportement seuls et dans le mélange.

Il est à noter que les solutions sont préparées à partir poudres de pureté connue et doivent être refaites pour chacune des séries sans procéder par dilutions successives

Résultats de la linéarité:

Les résultats suivants représentent la moyenne de cinq (05) essais.

Longueur d'onde choisie: 230 nm

1/ Mélange: Cocaïne + adulterants

Le tableau 6 comprend les rapports des aires en fonction des 5 masses de solutés par rapport à l'ethyl paraben de masse **30 ng(Dans 1µl de volume injecté).**

Masses (ng)	**10**	**20**	**30**	**40**	**50**
Paracétamol					
Aire(i)/Aire(EI)	**0,62**	**0,71**	**1,65**	**1,56**	**1,42**
Caféine					
Aire(i)/Aire(EI)	**0,16**	**0,37**	**0,57**	**0,62**	**0,77**
Lidocaine					
Aire(i)/Aire(EI)	**0,13**	**0,15**	**0,17**	**0,18**	**0,20**
Cocaine					
Aire(i)/Aire(EI)	**1,57**	**1,93**	**2,58**	**3,10**	**3,52**
Phénobarbital					
Aire(i)/Aire(EI)	**0,14**	**0,33**	**0,35**	**0,35**	**1,24**
Phenacetine					
Aire(i)/Aire(EI)	**0,14**	**0,48**	**1,00**	**1,41**	**1,78**

Tableau 6: Rapports des aires Ai/A(EI) pour la cocaïne et les adulterants à 5 niveaux de concentrations(Dans 1µl)

2/ Cocaine seule:

Le tableau 7 représente les rapports des aires en fonction des 5 masses pour la cocaïne seule.

M(i)(ng)	10	20	30	40	50
Aire(Coca)/Aire(EI)	1,74	2,2	2,67	2,99	3,32

Tableau 7 : Rapports des aires A(cocaine)/A(EI) à 5 niveaux de concentrations(sans coupage)

Les figures 16 et 17 représentent les courbes d'étalonnage de la cocaïne seule et avec adultérants respectivement.

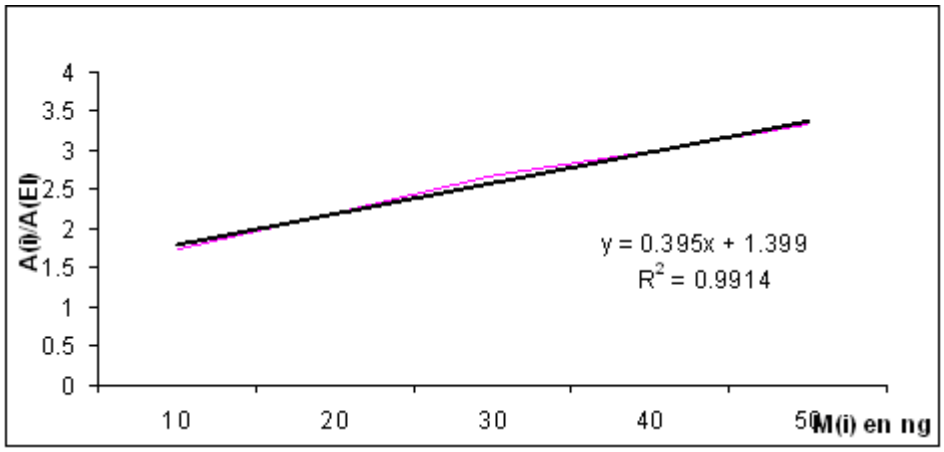


Fig16: Courbe de linéarité de la cocaïne seule

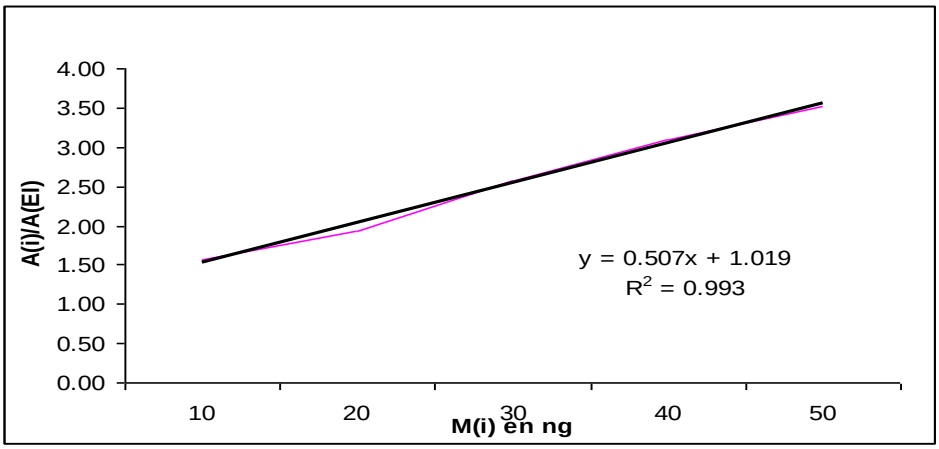


Fig 17: Courbe de linearite de la cocaine adulteree

Le tableau 8 illustre les équations des courbes précédentes et les valeurs des coefficients de corrélation.

Tableau 8 : Equations de régression linéaire et coefficient de corrélation (R^2) pour les concentrations de cocaïne de 10 à 50 ng/µl. Détection à 230 nm.

Analyte	Equations de régression linéaire	Coefficient de corrélation (R^2)
Cocaine pure	Y = 0,395X + 1,399	0,9914
Cocaine mélangée	Y = 0.507 X + 1.019	0,9930

Les figures 18, 19, 20, 21, 22 représentent les courbes d'étalonnage à 230 nm du paracétamol, de la caféine, de la lidocaine, de la phenacétine, et du phénobarbital respectivement.

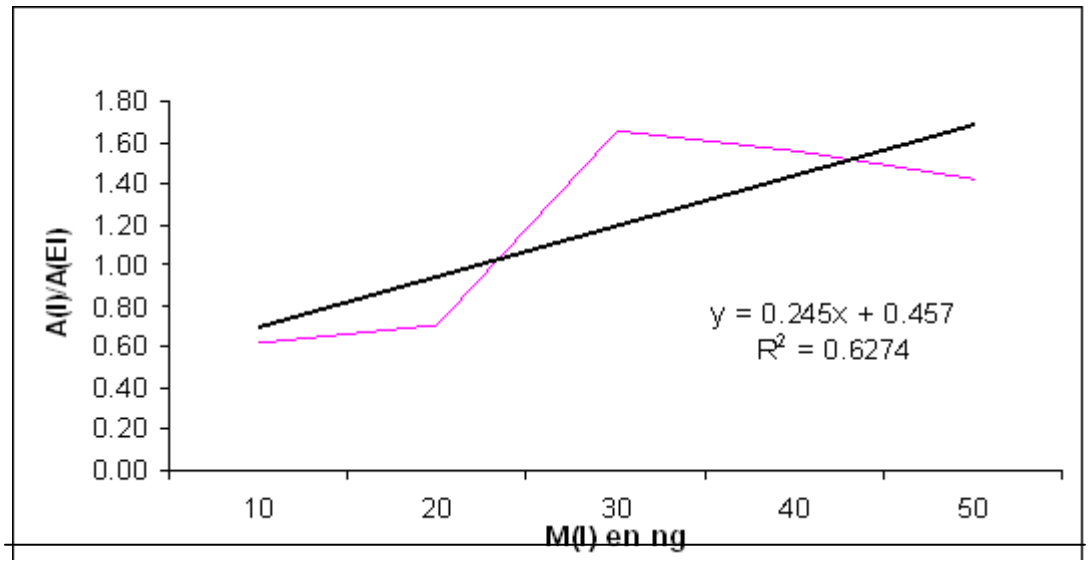


Fig 18: Courbe d'étalonnage du paracétamol

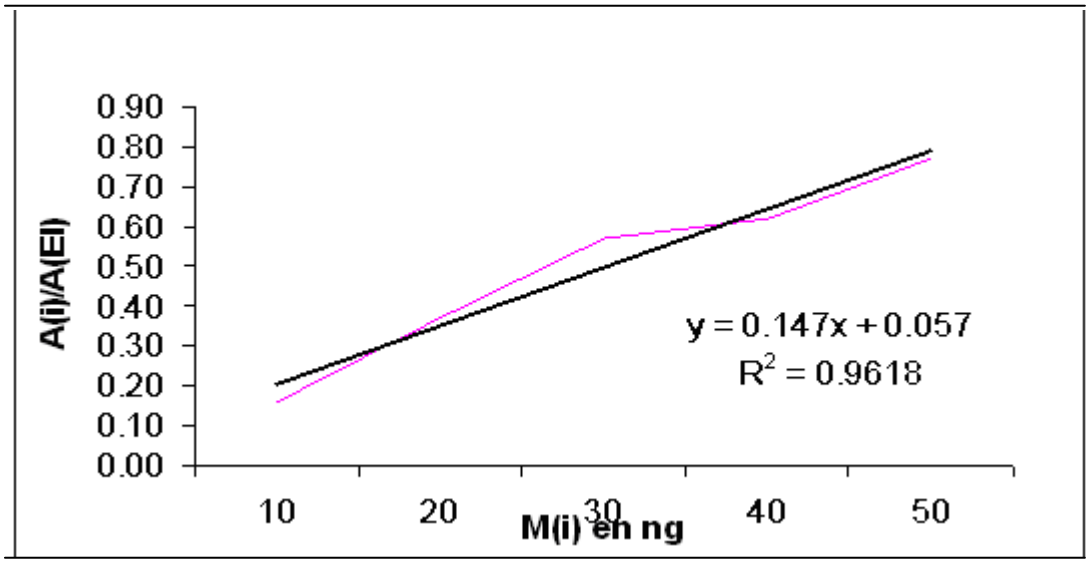


Fig 19: Courbe d'étalonnage de la caféine

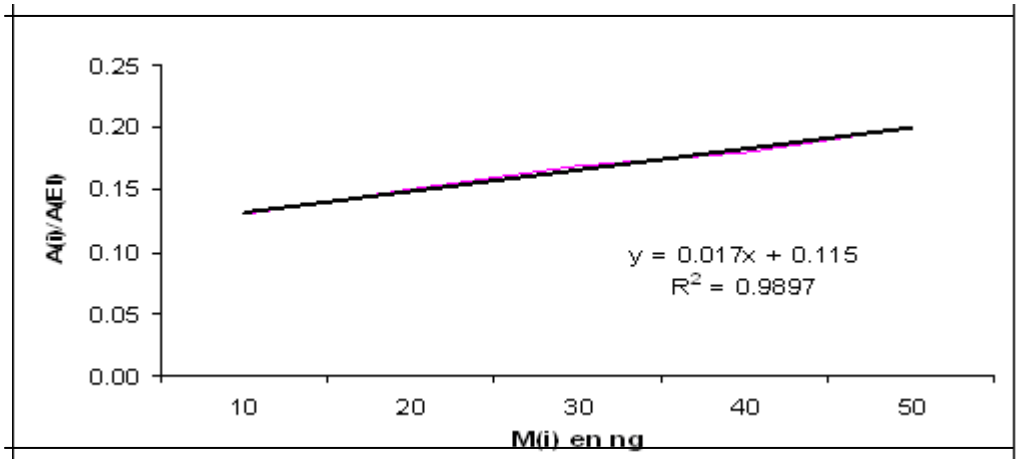


Fig 20: Courbe d'étalonnage de la lidocaine

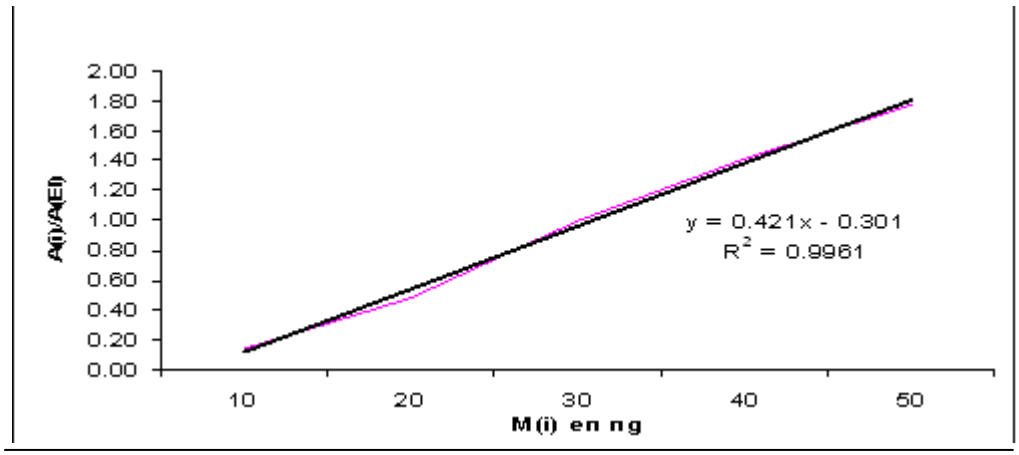


Fig 21: Courbe d'étalonnage de la phenacétine

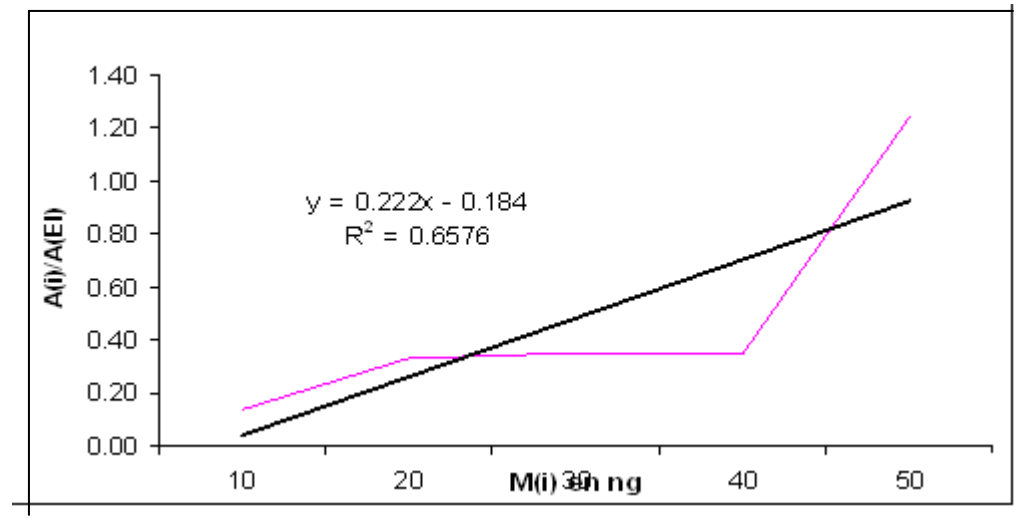


Fig 22 : Courbe d'étalonnage du phénobarbital

Discussion des resultats :

La linéarité a pu être vérifiée pour la cocaïne à 230 nm. La comparaison des deux courbes a permis de s'assurer de l'absence d'interférences avec les autres composés, ainsi que de l'effet de matrice.

Les courbes de linéarité de la phénacetine (Fig 21) et de la lidocaine (Fig 20) présentent un coefficient de corrélation satisfaisant supérieur ou égal à 0.99.

Par contre, les mauvais résultats obtenus avec la caféine, le phénobarbital et le paracétamol sont dus probablement à la mauvaise qualité des standards.

Remarque : Pour un test complet de la linéarité, il faut examiner les résultats à d'autres longueurs d'onde : **254 nm et 210 nm**

LIMITES DE DETECTION ET QUANTIFICATION : Pour la **cocaine seulement**

DETERMINATION DE LA LIMITE DE DETECTION : L.D.D

La limite de détection correspond à la plus petite quantité injectée de l'analyte dont la hauteur du pic est égale à trois fois le bruit de fond. Elle est différente pour chaque composé et dépend généralement de la sensibilité de l'appareil.

Le protocole consiste à injecter dans les conditions chromatographiques retenues des quantités de plus en plus faibles de cocaïne (deux essais ont été réalisés pour chaque concentration).

La L.D.D pour la **cocaïne** (à 230 nm) est estimée à **3ng** (avec un rapport : pic/bruit de fond **R~3**).

DETERMINATION DE LA LIMITE DE QUANTIFICATION : LDQ

La limite de quantification correspond à la plus petite concentration ou teneur de l'analyte pouvant être quantifiée selon la méthode envisagée.

La LDQ à 230nm est estimée à **10ng /µl** (LDQ≈ 3 LDD)

II-2/ La G.C/M.S :

Il convient de préciser que, dans le contexte particulier du couplage GC-MS, nombreux sont les utilisateurs qui privilégient le temps d'analyse au détriment de la séparation chromatographique car les co-élutions partielles de pics ne posent pas de problème, chaque pic chromatographique étant "intégré" à partir du courant d'un ion caractéristique de l'analyte

II-2-1/. LE CHROMATOGRAPHE EN PHASE GAZEUSE : (Principe décrit en annexe VII)

II-2-2/ LE SPECTROMETRE DE MASSE : (Principe décrit en annexe VII)

II-2-3/ APPAREILLAGE ET METHODES :

Les conditions opératoires utilisées sont les suivantes :

Appareil : Perkin Elmer G.C/M.S modèle CLARUS 500

Méthode GC :

Temp inj : 250 C

Colonne : PE Elite serie 5 (5% phényl-polyméthylsiloxanne).

30m x 0,25 mm x 0,25 µm épaisseur du film

Temp initiale : 100°C pdt 0.5 mn; Rampe : 8 /mn ⟶ 280°C pendant 20 mn

Volume injecté : 1 µl

Méthode SM :

Temp source : 200°C ; Temp ligne de transfert : 200°C

Ionisation/Energie : Impact électronique/70 EV

Analyseur : Quadripôle

Mode : Balayage (40-500 dalton)

II-2-4/ RESULTATS :

A/ Analyse G.C/M.S de la cocaïne mélange sans derivatisation :

L'échantillon est simplement dilué, puis injecté (**Dilute and shoot**).

Le chromatogramme résultant est représenté sur la figure 23

En zoomant sur la ligne de base, il est possible de visualiser les pics correspondant aux composés mineurs et les traces :

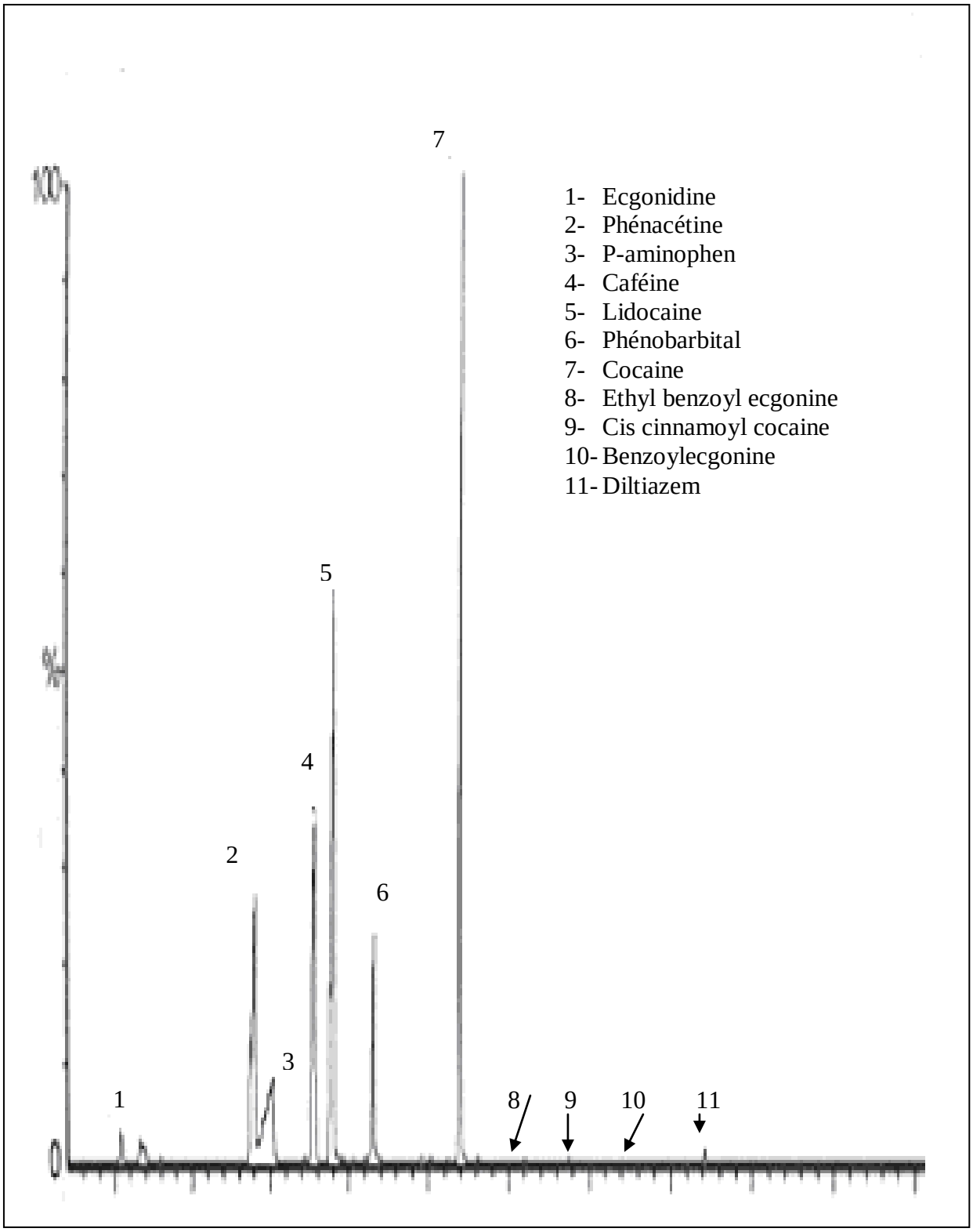


Fig 23 : Chromatogramme de la cocaïne adultérée sans dérivatisation

Le tableau 9 regroupe les composés élués et leurs temps de rétentions

Compose	Tr (mn)
Ecgonidine (GC artefact)	7.680
Methyl Paraben	8.332
Phenacetine	12.160
Phenacetine	12.275
P-aminophen	12.533
P-aminophen	12.640
Cafeine	13.935
Lidocaine	14.512
Phenobarbital	15.894
Cocaine	18.556
Ethyl benzoylecgonine	19.123
Cis-cinnamoylcocaine	21.991
Benzoylecgonine	22.573
Diltiazem	26.479

Tableau 9: Temps de rétention des différents adultérants et impuretés sans dérivatisation.

B/ Analyse cocaïne mélange avec derivatisation MSTFA :

La silylation consiste à remplacer un hydrogène actif par le radical $-- Si (CH_3)_3$.

Cette réaction s'applique aux composés hydroxylés, aux acides carboxyliques et aux amines.

L'échantillon est préparé de la manière suivante :

- Peser 5 mg de la poudre
- Ajouter 500 µl d'une solution contenant 1mg/ml d'Heneicosane (EI) dans un mélange chloroforme : pyridine (5:1)
- Ajouter 100 µl de MSTFA (**N-Methyl-N-Trimethyl Silyl-Trifloroacetamide**).
- Chauffer à 80° C pendant 30 mn.
- Laisser reposer une heure.
- Injecter 1µl

Résultats : Chromatogramme de l'échantillon dérivé en figure 24.

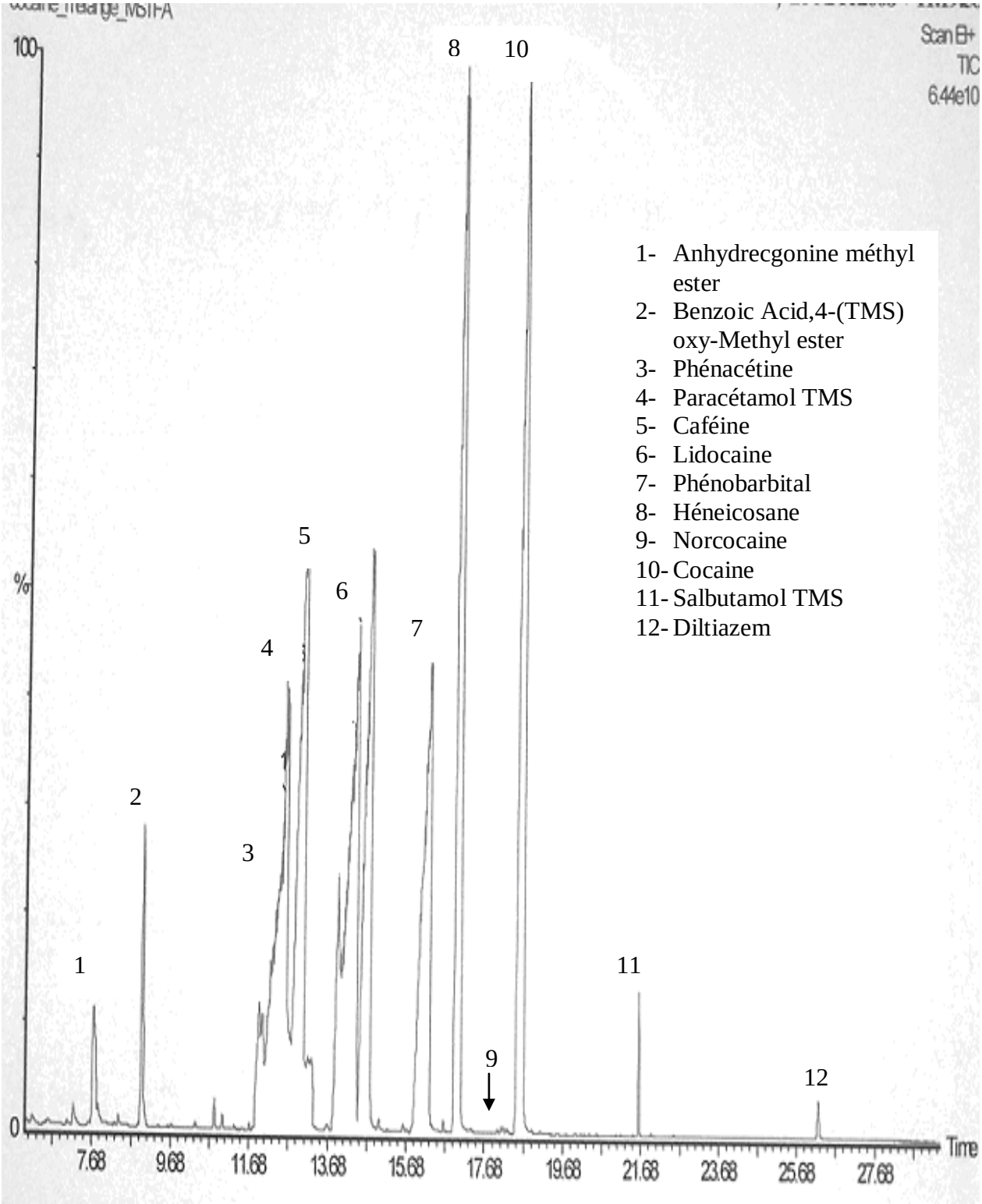


Fig 24 : Chromatogramme de l'échantillon de cocaïne adultérée après dérivatisation

Le tableau 10 rassemble les composes élués et leurs temps de rétention

Composé	Tr (mn)
Anhydrecgonine Methyl ester	7.705
Methyl Paraben	8.353
Benzoic Acid,4-(TMS) oxy-Methyl ester	8.950
Phenacetine	12.571
Paracetamol TMS	13.043
Cafeine	13.915
Lidocaine	14.636
Phenobarbital	16.250
Heneicosane (EI)	16.971
Norcocaine	18.10
Cocaine	18.65
Salbutamol TMS	21.625
Cinnamoylcocaine	21.940
Benzoylecgonine	22.523
Diltiazem	26.233

Tableau 10: Temps de rétention des adulterants et impuretés après dérivatisation avec MSTFA

Interprétation :

La dérivatisation a permis **d'améliorer la détection** de quelques impuretés considérées comme des composants mineurs et traces, dont la benzoylecgonine, l'acide benzoique, l'ecgonine, la norcocaine, la cinnamoylcocaine. Ces substances possédant toutes un hydrogène mobile (Voir annexe IV pour les structures chimiques), elles sont représentées dans le tableau 11.

Remarque :Il est à noter que les truxillines (indicateurs de l'origine géographique) n'ont malheureusement pas été détectées.

Composé	Tr (mn)
Anhydrecgonine methyl ester(GC artefact)	7.705
Acide Benzoique,4(TMS)oxy methyl ester	8.95
Norcocaine	18.10
Ethylbenzoylecgonine	19.123
Cinnamoyl cocaine	21.940
Benzoylecgonine	22.523

Tableau 11: Temps de rétention des composés mineurs et traces

Enfin, un zoom sur la ligne de base a permis d'agrandir les portions de chromatogrammes suivantes, représentées sur les figures 25.et 26, et de repérer d'autres impuretés telles que la norcocaine, la cinnamoylcocaine, et la benzoylecgonine.

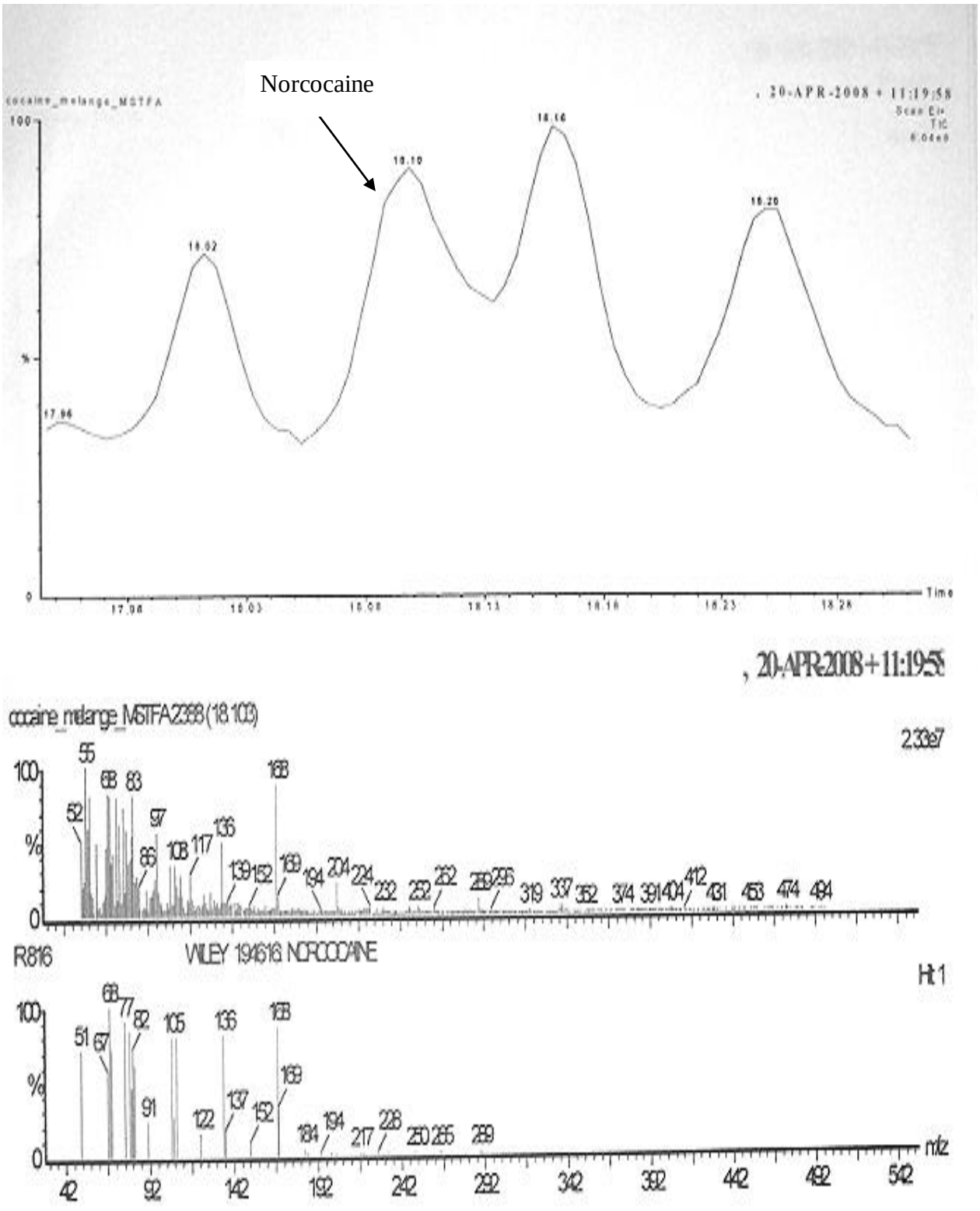


Fig 25: Identification de la norcocaine

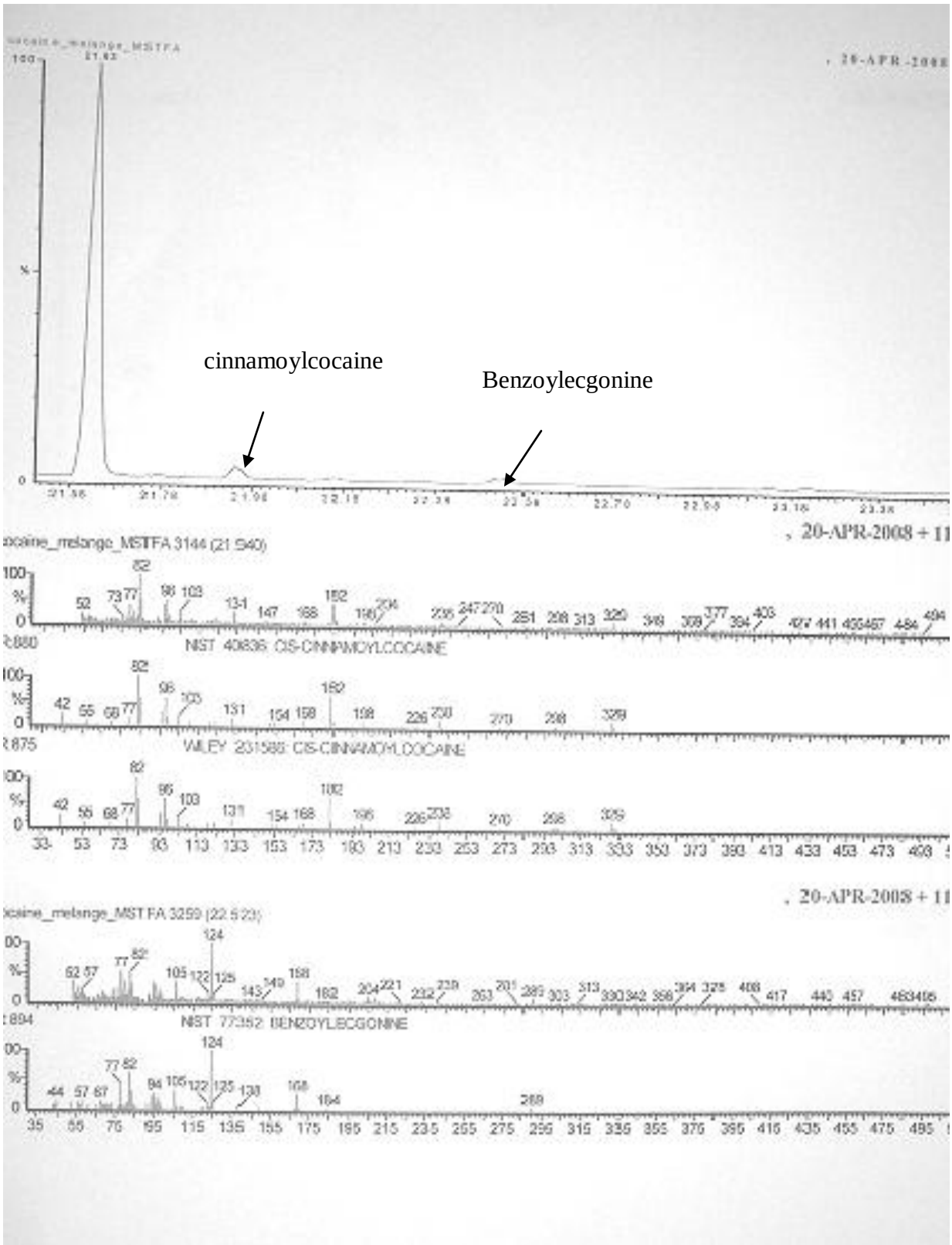


Fig 26: Identification de la Cis-cinnamoylcocaine et de la benzoylecgonine

CONCLUSION GENERALE

La caractérisation des drogues ainsi que le profilage des impuretés est un outil efficace dans la lutte anti-drogue. En effet, les études de caractérisation ont montré qu'il est possible de lier des échantillons, de classer les matériaux provenant de différentes saisies en groupes de substances apparentées.

Dans ce travail, nous avons utilisé différentes techniques pour l'analyse comparative de la cocaïne de saisie. Les résultats obtenus nous permettent de conclure comme suit :

1- La Micro/FTIR nous a permis d'identifier seulement les agents de coupage, tels que le paracétamol, la caféine, la phénacetine, et le phénobarbital, en plus de la cocaïne.

2- La G.C/M.S grâce à sa haute résolution, nous a permis de séparer toutes les impuretés.

Par ailleurs, son extrême sensibilité permet de faire apparaître des traces d'impuretés en zoomant sur la ligne de base. En effet, la cinnamoylcocaine, la benzoylecgonine, la norcocaine, l'ethylbenzoylecgonine ont été mises en évidence par cette technique, en raison de leur stabilité. Ils sont connus pour être des marqueurs importants pour la détermination de l'origine géographique.

Les truxillines n'ont pas été détectées, sans doute nécessitant une étape d'extraction supplémentaire et/ou un détecteur E.C.D.

3- La méthode C.L.H.P a pu séparer tous les adultérants (de polarités et volatilités différentes) en une seule injection, et sans avoir recours à une dérivatisation, et ce grâce à une colonne C18 zorbax, avec un détecteur UV à 230 nm.

Les impuretés d'origine n'ont pas été identifiées à cause de l'absence de standards permettant leur authentification à l'aide du temps de rétention et du spectre UV.

Les sucres, tels que le fructose, le glucose, le galactose, le saccharose, le maltose, et le lactose ont été analysés sur colonne NH2, et détectés a l'aide d'un R.I.D.

La méthode C.L.H.P a été validée pour la cocaine à 230 nm.

Enfin, la liste des adultérants et diluants n'est pas exhaustive. La méthode mise au point permet l'analyse qualitative et quantitative des principaux diluants et adultérants couramment rencontrés dans les poudres de cocaine. En effet, il existe une multitude de composants pouvant servir d'agents de coupage en proportions diverses. Par conséquent, de nouveaux produits peuvent à long terme être mis en évidence dans la cocaine des rues. Il faudra en tenir compte lors de l'analyse et apporter les modifications nécessaires aussi bien au niveau de la méthode que de la validation.

Il est à noter aussi que les innombrables examens de profilage sont vains s'il n'y'a pas une exploitation rationnelle de toutes les informations analytiques.

Pour ce faire, des bases de données (ex : Visual basic de Microsoft , Oracle, ou les réseaux de neurones) doivent contenir l'historique de l'échantillon depuis sa réception jusqu'à la fin de son traitement. Les informations regrouperont les variables physiques et chimiques.

Par ailleurs, une analyse A.C.P est nécessaire afin d'apprécier la force d'un lien chimique.

CAHIER DES ANNEXES

ANNEXE I
TERMINOLOGIE

I/TERMINOLOGIE:

Production : Séparation de l'opium, feuilles de coca, cannabis et résine de cannabis à partir des plantes desquelles elles sont issues.(Convention sur les drogues narcotiques, 1961)

Fabrication : Tous les procédés, autres que la production, par lesquels les drogues sont obtenues, incluant le raffinage, et les transformations de ces drogues en d'autres drogues. .(Convention sur les drogues narcotiques, 1961)

Procédé : Représente une ou plusieurs opérations individuelles nécessaires pour la production/fabrication d'un composé défini, telles que crushing, broyage, séparation, leaching, dissolution, concentration, évaporation, distillation, agitation.

Précurseur : Substance chimique qui est incorporée lors de la fabrication clandestine dans le produit final de la substance placée sous contrôle intenational.

Matière brute : (Ex :opium, feuilles de coca), matériau d'origine naturelle utilisé dans la fabrication de substances sous contrôle international.

Réactif : Substance chimique utilisée durant le procédé/ fabrication, mais qui ne fait pas partie de la molécule dans le produit final.

Solvant : Substance chimique capable de dissoudre une ou plusieurs substances sans modifier leurs structures moléculaires. De plus, elle ne fait pas partie de la molécule du produit final.

Impûretés :

- Substances naturellement présentes dans la matière brute.
- Réactifs.
- Solvants.
- Substances/artefacts formées durant le procédé de fabrication des drogues. Elles restent dans le produit final.
- Adultérants : Sont des produits pharmacologiquement actifs, soit :
    - D'origine naturelle retrouvés dans le produit final.
    - Formés durant la farication, ou ajouttés après la fin du procédé/fabrication.
- Diluants : Substances pharmacologiquement inactives ajouttées dans le but d'augmenter le volume et/ou masse.

ANNEXE II
IMPURETES DE LA COCAINE

II/ LES IMPURETES DE LA COCAINE :

Le manuel des Nations Unies *Recommended Methods for Testing Cocaine: Manual for Use by National Narcotics Laboratories* (ST/NAR/7) regroupe les principaux alcaloides retrouves dans la cocaine.

Lorsqu'on veut classer les constituants d'après leur teneur relative, on peut utiliser les termes majeur, mineur, et trace de la façon suivante :

Constituant majeur……100 à 1%

Constituant mineur…….de 1 à 0,1%

Trace…….<0,01%(<100 ppm) (Nécessitant une étape d'extraction).

II-1/ COMPOSES MAJEURS ET MINEURS:

Composant	Source
Anhydroecgonine	(GC) artefact
Anhydroecgonine methyl ester	(GC) artefact
Benzoic acid	Hydrolyse de of cocaine
Benzoylecgonine	Hydrolyse de la cocaine, aussi retrouve dans les feuilles de coca
Trans-cinnamic acid	Hydrolyse du *cis- et trans*-cinnamoylcocaine
Cis-cinnamoylcocaine	*Feuilles de coca*
Trans-cinnamoylcocaine	*Feuilles de coca*
Ecgonine	Hydrolyse de la cocaine, aussi retrouve dans les feuilles de coca
N-formyl-cocaine O2	*Non* présent dans les feuilles de coca
Norcocaine O2	Non connu être présent dans les feuilles de coca
Pseudoecgonine methyl ester	GC artefact direct
Truxillic acid(s)	Hydrolyse de truxillines
Truxillines	Feuilles de coca
Truxinnic acid(s)	Hydrolyse de truxillines

Tableau 12: Composants majeurs et mineurs

II-2/* COMPOSES TRACES*:

Acetoxyecgonine methyl ester	Feuilles de coca
N-Benzoylnorcocaine	GC artefact
6-*exo*-Benzoyloxytropine	Feuilles de coca
Benzoyltropine	Feuilles de coca
Butyroylecgonine methyl ester	Feuilles de coca
Cis-cinnamoyltropacocaine	Feuilles de coca
Trans-cinnamoyltropacocaine	Feuilles de coca
2'-Furanoylecgonine methyl ester	Feuilles de coca
3'-Furanoylecgonine methyl ester	Feuilles de coca
Heptadienoylecgonine methyl ester	Feuilles de coca
Cis-3-heptenoylecgonine methyl ester	Feuilles de coca
Trans-3-heptenoylecgonine methyl ester	Feuilles de coca
Hexanoylecgonine methyl ester	Feuilles de coca
Trans-2-hexenoylecgonine methyl ester	Feuilles de coca
Trans-3-hexenoylecgonine methyl ester	Feuilles de coca
Trans-4-hexenoylecgonine methyl ester	Feuilles de coca
2'-Hydroxybenzoylpseudotropine	Feuilles de coca
1-Hydroxycocaine	Feuilles de coca
3'-Hydroxycocaine 4"-Hydroxycocaine 4$-Hydroxycocaine 5-Hydroxycocaine 6-*endo*-Hydroxycocaine 6-*exo*-Hydroxycocaine 7-*endo*-Hydroxycocaine 7-*exo*-Hydroxycocaine	Feuilles de coca
1-Hydroxytropacocaine 6-*exo*-Hydroxytropacocaine	Feuilles de coca
Isobutyroylecgonine methyl ester	Feuilles de coca

COMPOSES TRACES (SUITE) :

Isovaleroylecgonine methyl ester	Feuilles de coca
Nicotinoylecgonine methyl ester	Feuilles de coca
3"-Phenylacetoxytropane	Feuilles de coca
Pseudococaine	Feuilles de coca
Pseudoecgonine	Hydrolyse de la pseudococaine
Pseudoecgonine methyl ester	GC: solvant MeOH + trace de bicarbonate (crack) Hydrolyse et epimérisation de la cocaine
Propionoylecgonine methyl ester	Feuilles de coca
2'-Pyrroloylecgonine methyl ester	Feuilles de coca
Senecioylecgonine methyl ester	Feuilles de coca
Tigloylecgonine methyl ester	Feuilles de coca
3',4',5'-Trimethoxybenzoyltropine	Feuilles de coca
Cis-3',4',5'-trimethoxycinnamoylcocaine *Trans*-3',4',5'-trimethoxycinnamoylcocaine	Feuilles de coca
Trans-3',4',5'-trimethoxycinnamoylpseudotropine	Feuilles de coca
Trans-3',4',5'-trimethoxycinnamoyltropine	Feuilles de coca
3',4',5'-Trimethoxycocaine	Feuilles de coca
3',4',5'-Trimethoxytropacocaine	Feuilles de coca
Tropacocaine	Feuilles de coca (niveaux> 1%/cocaine peuvent indiquer une addition de produit commercial)
Tropacocalline	Présence non confirmée dans les feuilles de coca. Sur 16 diastereo-isoméres théoriques, seulement 10 observes.

Tableau 13 : Composés à l'état de traces

II-3/ ADULTERANTS DE LA COCAINE

(Agents de coupage ayant un effet pharmacologique)

Allobarbital	Ephedrine	Nicotinamide
Amphetamine	Fentanyl	Nitrazepam
Antipyrine	Flunitrazepam	Paracetamol (acetaminophen)
Aspirin	Flurazepam	Phenacetin
Atropine	Lidocaine (lignocaine)	Phenobarbital
Benzocaine	MDEA	*a* Piracetam
Benzoic acid	MDMA	*b* Procaine
Caffeine	Methadone	Quinine
Diazepam	Methamphetamine	Tetracaine
Dipyrone	Methaqualone	Theophylline

*a*3,4-Methylenedioxyethylamphetamine.

*b*3,4-Methylenedioxymethamphetamine.

II-4/ DILUANTS DE LA COCAINE

(Agents de coupage pour dilution de l'echantillon)

Ascorbic acid	Inositol	Mannitol
Citric acid	Lactose	Mannose
Fructose	Lysine	Sorbitol
Glucose	Maltose	Sucrose

ANNEXE III
CARACTERISTIQUES DE LA COCAINE

III/ CARACTERISTIQUES DE LA COCAINE

III-1/COCAINE BASE:

La cocaine base pure ($C_{17}H_{21}NO_4$, PM:303,4) se présente sous la forme de cristaux incolores ou sous la forme d'une poudre blanche cristalline de goût amer, sans odeur caractéristique.

Composition: C:67,31%;H:4,62%;O:21,10%

Point de fusion: 98°C, cependant la volatilisation commence à 90°C

Solubilité: 1 g est soluble dans 600 ml d'eau, 6,5 ml d'alcool, ,7 ml de chloroforme, 3,5 ml d'ether. Soluble dans l'acétone et l'acétate d'éthyle. La solution aqueuse est alcaline.

III-2/ CHLORHYDRATE DE COCAINE:

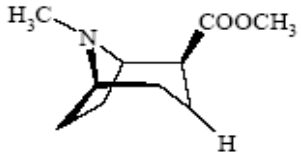
Le chlorhydrate de cocaine($C_{17}H_{22}ClNO_4$, PM:339,81) se présente comme une poudre, des cristaux ou des granulés blancs légérement amers.

Composition:C:60,08%; H:6,53%; O:10,43%

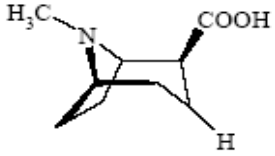
Point de fusion: 195°C

Solubilité: 1 g dans 0.4 ml d'eau, 3.2 ml d'alcool, 12.5 ml de chloroforme. Soluble dans l'acétone, et insoluble dans l'éther.

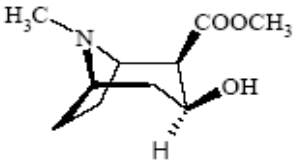
ANNEXE IV
CONSTITUANTS PRINCIPAUX DE LA COCAINE



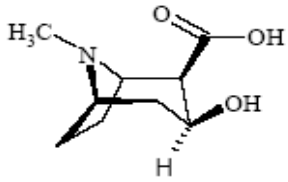
Anhydroecgonine méthyl ester (AME)



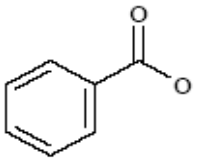
Anhydroecgonine (AE)



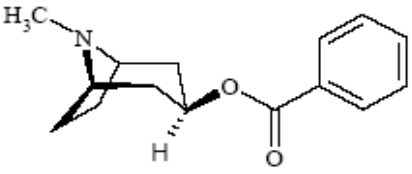
Ecgonine méthyl ester



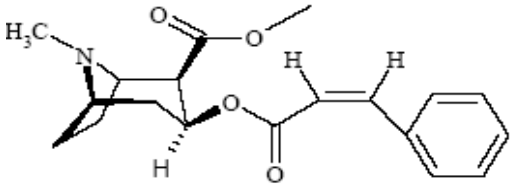
Ecgonine



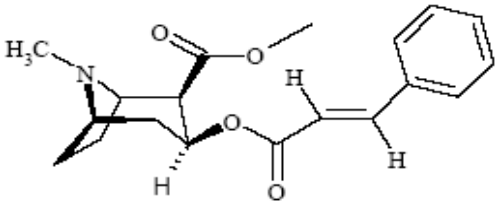
Acide benzoïque



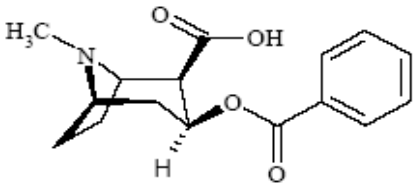
Tropacocaïne



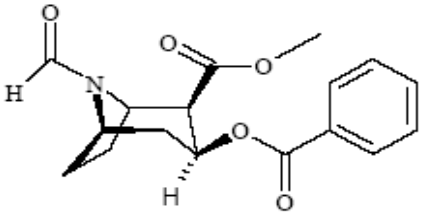
Cis-cinnamoylecgonine méthyl ester



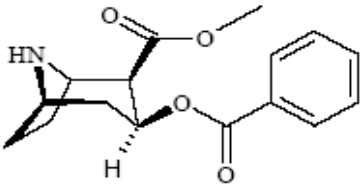
Trans-cinnamoylecgonine méthyl ester



Benzoylecgonine (ecgonine benzoylester)



N-formyl cocaïne



Norcocaïne

<u>Fig 29</u>: Constituants principaux de la cocaine

ANNEXE V
ANALYSE EN COMPOSANTES PRINCIPALES

V/ L'ANALYSE EN COMPOSANTES PRINCIPALES

V-1/ PRINCIPE:

Cette technique utilise donc comme principe une transformation des variables initiales en de nouvelles variables non corrélées. Ces nouvelles variables sont appelées les composantes principales. Chaque composante principale est une combinaison linéaire des variables initiales. La mesure de la quantité d'informations représentée par chaque composante principale représente sa variance. Les variances associées à chaque composante principale sont classées par ordre décroissant. La composante principale la plus informative est donc la première, et la moins informative la dernière.

L'analyse en composante principale est utilisée pour réduire la dimension (le nombre de variables) d'un problème. Cette diminution du nombre de variables doit s'effectuer en perdant le minimum d'information. L'analyse des premières composantes principales (celles qui renferment le plus d'information) permet dans la majorité des cas de représenter de manière suffisante l'information véhiculée par les variables initiales. Les composantes principales secondaires ne représentent que peu d'information puisque leur variance est moindre.

On peut également relever que les composantes principales ne sont pas corrélées entre-elles. Il en résulte que si l'on choisit les deux premières composantes principales pour représenter des échantillons caractérisés par 6 variables, on assure que l'information véhiculée par la première composante principale est totalement indépendante de celle véhiculée par la seconde.

V-2/ NATURE DES DONNEES ETUDIEES :

L'analyse en composantes principales, notée en abrège par ses initiales A.C.P., est une méthode d'analyse de: Données numériques quantitatives.

V-3/ OBJECTIFS:

•Former des groupes homogènes d'unités statistiques.

•Analyser les liaisons entre les variables.

ANNEXE VI
DOSAGE POTENTIOMETRIQUE DE LA COCAINE

VI/ DOSAGE POTENTIOMETRIQUE DE LA COCAINE CHLORHYDRATE :

VI-1/ MODE OPERATOIRE :

Dissoudre 0.250 g de cocaine chlorhydrate dans un mélange composé de 0.5 ml d'acide chlorhydrique 0.01 M et 50 ml d'alcool absolu.

Effectuer un titrage potentiomètrique à l'aide d'hydroxyde de sodium 0.1 M.

Tracer la courbe représentant les variations du potentiel E en mV en fonction du volume de NaOH 0.1 M ajouté exprimé en ml.

Lire le volume de soude 0.1 M ajouté compris entre les deux points d'inflexion.

VI-2/ RESULTATS : La courbe de titrage est représentée sur la figure 29

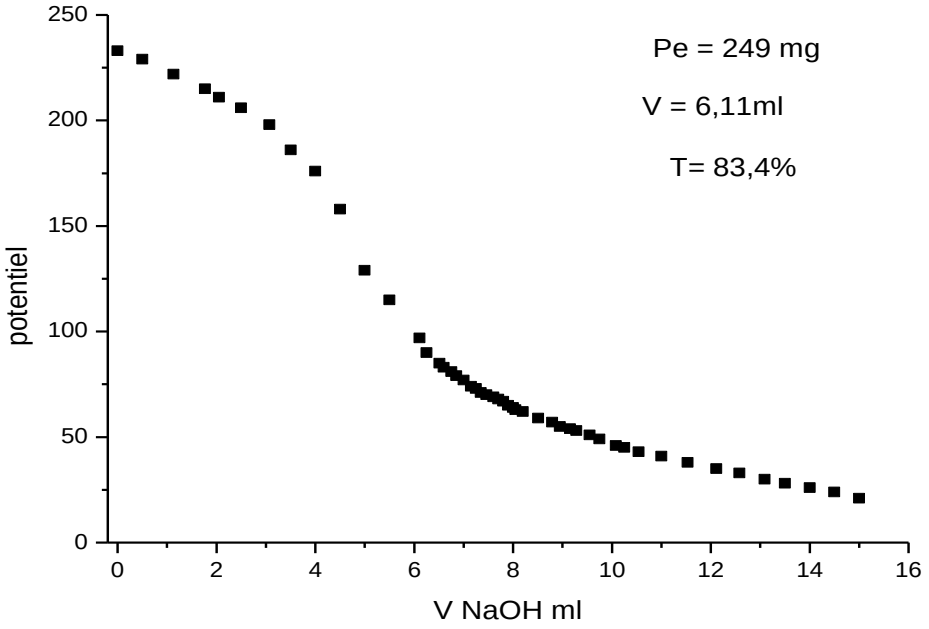


Fig 30 : Courbe de titrage potentiometrique de la solution acide de cocaine à l'aide de la soude 0.1M.

Le volume de soude 0.1 M compris entre les deux points d'inflexion est de 6.11 ml.

Sachant qu'un ml d'hydroxyde de sodium 0.1 M est équivalent à 33.98 mg de C17H22ClNO4.

Il en découle que la masse de cocaine.HCl pure présente dans la prise d'essai de 249 mg est :

6.11 * 33.98 = 207.618 gr.

i.e : **% cocaine. HCl=207.618/249=83.38 ≈ 83.4%**

ANNEXE VII
TECHNIQUES ANALYTIQUES
1/ MICROSCOPIE/FTIR
2/ CLHP
3/ GCMS

VII/ DESCRIPTIONS ET PRINCIPES DE FONCTIONNEMENT DES APPAREILS UTILISES :

VII-1/ MICROSCOPIE-FT/IR :

VII-1-1/ PRINCIPE:. L'appareillage utilisé permet de prendre le spectre de particules dont la taille est de l'ordre de la centaine de microns. Il s'agit d'un interféromètre infrarouge à transformée de Fourier couplé à un microscope optique.

Cet équipement est composé :

- D'un spectrophotomètre FT/IR avec un détecteur TGS
- D'un microscope infrarouge avec un détecteur MCT
- D'une station informatique gérant l'ensemble et permettant aussi de travailler soit en mode spectrophotomètre soit en mode microscope.

La poudre comprenant le mélange est finement broyée, mélangée, puis observée sous microscope optique. Celui-ci révèle des hétérogénéités qui seront dispersées sur une pastille KBr. Cette dernière est posée sur un porte échantillon qui prendra place sur la table de travail (Angl : Stage) du microscope.

Après avoir acquis une image microscopique de l'échantillon, on marque plusieurs points et on effectue le balayage a l'aide de l'interféromètre.

VII-1-2/ DESCRIPTION DU SYSTEME FT-IR : La composante principale d'un interféromètre est un système (beamsplitter, **Figure 1**) qui divise un rayon IR en deux et qui recombine ensuite les deux rayons produits après avoir introduit une différence de chemin optique entre les deux rayons. Ce rayon recombiné passe alors à travers l'échantillon jusqu'au détecteur.

Quand les deux rayons sont recombinés, un système d'interférences est obtenu en faisant varier le chemin optique. Un spectre classique mettant en relation le niveau d'énergie en fonction du nombre d'ondes par centimètre peut être obtenu à partir de l'interférogramme par le calcul mathématique de la transformée de Fourier.

VII-1-3/ DESCRIPTION DU SYSTEME AUTO-IMAGE. Le microscope Auto-image est conçu pour collecter des spectres à partir d'échantillons de très petite taille. Le microscope comprend une caméra vidéo qui permet d'obtenir une image agrandie de l'échantillon visualisée sur l'écran d'un ordinateur. À partir de cette image, on peut observer, positionner (au moyen d'une plateforme mobile sur laquelle on place l'échantillon et qui peut se déplacer par pas minimum de 1µ), et isoler un point intéressant. Le logiciel AutoIMAGE permet de contrôler les opérations effectuées par le microscope et de collecter les spectres d'échantillons. Les spectres peuvent être acquis en réflexion ou en transmission.

VII-2/ CLHP

VII-2-1/ PRINCIPE : La CPL est une méthode physico-chimique d'analyse qualitative et quantitative dont le principe est basé sur les différences d'affinités entre les différents composés du mélange transportés le long de la colonne grâce à une phase mobile composée de solvants donnés et une phase stationnaire donnée en relation avec le mélange à analyser.

VII-2-2/ DETECTEURS EN CLHP:

D'une façon générale, il existe deux types de détection basés**:**

- Sur les propriétés générales (solvant + soluté); ex: indice de réfraction, conductivité, constante diélectrique,...
- Sur les propriétés des solutés; ex: UV, polarographie, radioactivité,...

Dans notre travail, nous avons utilisé les détecteurs à indice de réfraction RID (Analyse des sucres) et à barette de diodes DAD (Analyse de la drogue saisie) rescpectivement.

VII-2-3/ THEORIE SUR LES DETECTEURS RID ET DAD :

a/ DETECTEUR A INDICE DE REFRACTION :

PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT :

Le détecteur à indice de réfraction RID est un réfractomètre différentiel qui répond aux variations de l'indice de réfraction (positif ou négatif) provoquées par la présence d'un composé dans l'éluant.

En effet, lorsque les composés à détecter sortent de la colonne et arrivent dans le compartiment échantillon, il y'a modification de l'indice de réfraction de la phase mobile circulant **en mode isocratique seulement**. Il en résulte une déviation du faisceau lumineux qui traverse la cuve à circulation entrainant un déséquilibre des deux diodes du récepteur ne recevant plus la même quantité de lumière.

Les signaux des diodes sont amplifiés, et générent le signal du détecteur exprimé en RIU, ou plus souvent en nanoRIU.

APPLICATIONS :

Le détecteur à indice de réfraction est 100 fois moins sensible que les détecteur UV, et cela limite sévérement son utilisation dans l'analyse des drogues et psychotropes.

Cependant, il peut s'avérer utile, voire indispensable lorsque les composés ciblés n'ont pas de groupements chromophores et sont présents en concentrations élevées dans les préparations des drogues.

b/ DETECTEUR UV-VISIBLE :

PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT :

Basé sur l'absorption moléculaire dans le domaine Ultra Violet ou Visible des composants chromophores élués.

L'interêt de l'analyse à plusieurs longueurs d'onde simultanément (Barrette de diodes) est de permettre de sélectionner celles présentant des maximums d'absorption de certains solutés ciblés et augmenter donc la sélectivité en accroissant le pic d'interêt par rapport aux pics interférents.

L'appareillage HPLC utilisé lors de notre étude est un AGILENT modèle 1100 équipé d'un module de pompe quaternaire pouvant fonctionner en mode isocratique ou en gradient, de deux détecteurs, l'un à indice de réfraction et l'autre à barettes de diodes. L'injection s'effectue à l'aide d'un injecteur automatique et d'une boucle d'une capacité d'injection de 200 µl.

Les solvants utilisés sont tous de qualité CLHP et filtres sur membrane filtrante de 0.22 µm.

VII-3/ La G.C/M.S :

VII-3-1/ LE CHROMATOGRAPHE EN PHASE GAZEUSE

Le rôle du chromatographe est de séparer les constituants d'un mélange. La chromatographie en phase gazeuse est réservée à l'analyse de composés relativement volatils et thermiquement stables. Le chromatographe en phase gazeuse est constitué de trois modules : un injecteur, une colonne capillaire dans un four et un détecteur. Le spectromètre de masse est actuellement le seul détecteur à fournir des informations structurales sur les composés séparés par chromatographie.

REMARQUE : Il convient de préciser que, dans le contexte particulier du couplage G.C/M.S, nombreux sont les utilisateurs qui privilégient le temps d'analyse au détriment de la séparation chromatographique car les co-élutions partielles de pics ne posent pas de problème, chaque pic chromatographique étant "intégré" à partir du courant d'un ion caractéristique de l'analyte

VII-3-2/LE SPECTROMETRE DE MASSE :

Le spectromètre de masse permet l'identification et la quantification des analytes. Il existe de nombreux types de spectromètres de masse; tous ont en commun trois éléments : **une source**, **un analyseur** et **un détecteur**. Les spectromètres de masse équipés d'analyseurs dits**"quadripolaires"** représentent la très grande majorité des analyseurs utilisés en couplage GC-MS pour trois raisons principales : leur "vitesse de balayage" très élevée, leur coût raisonnable, leur facilité de maintenance. Ces spectromètres sont équipés de systèmes de pompage assurant un vide de l'ordre de 10^{-4} à 10^{-5} mbar. La qualité du vide est un facteur déterminant pour l'analyse. Il s'agit d'évacuer les molécules résiduelles telles que l'azote, l'oxygène et l'eau atmosphériques ainsi que les molécules éluées du chromatographe qui, pour la plupart, n'auront pas été ionisées (les rendements d'ionisation sont très faibles) et qui pourraient polluer le spectromètre de masse. Il s'agit également de garantir le bon fonctionnement du filament et du multiplicateur d'électrons qui sont extrêmement fragilisés par une pression trop élevée.

La sensibilité du Clarus 500 GC/MS est d'environ 1 picogramme/microlitre, mais le mode SIM permet d'atteindre le femptogramme. Le full scan permet la recherche dans les librairies spectrales.

VII-3-3/ DIFFERENTS MODES D'IONISATION :

a/ IONISATION PAR IMPACT ELECTRONIQUE(ELECTRON IONIZATION) :

La production d'ions à de très faibles pressions à l'aide de courants électriques est au cœur de la spectromètrie de masse. Le bombardement direct de molécules analytes par des électrons est l'objet de l'impact électronique (EI), utilisant une énergie de 70 ev (*). Cette valeur a été universellement choisie car elle dépasse largement celle requise afin d'ioniser et de fragmenter les molécules.

Par ailleurs, toutes les molécules pouvant être fragmentées par impact électronique, la spectromètrie de masse est donc une des rares méthodes universelles de détection et d'identification de composés et est largement utilisée dans le domaine analytique.

(*) Les instruments actuels permettent à l'opérateur souhaitant explorer la fragmentation , de sélectionner l'énergie d'ionisation.

b/ IONISATION CHIMIQUE (C.I)

La C.I est plus sélective que l'E.I car toutes les molécules éluées ne sont pas ionisées, ce qui peut constituer un avantage avec des échantillons particulièrement complexes.

PRINCIPE DE L'IONISATION CHIMIQUE POSITIVE:

Un gaz réactant est ajoutté à la source à une pression d'environ 0.1 - 2 Torr (Environ 1000 fois plus élevèe qu'en EI).

En ionisation chimique positive P.C.I, Les électrons du filament ionisent le gaz réactant en produisant les ions RH^+, ces ions RH^+ réagissent avec les molécules analytes M afin de les ioniser en MH^+. Etant donné que les pressions de gaz réactant sont relativement élevées, il y'a production d'une variété d'ions réactants, suivant des mécanismes possibles variés.

Les ions MH^+ obtenus en CI ont beaucoup moins d'énergie interne que les ions M^+ produits par EI et se fragmentent donc beaucoup moins que ces derniers. Le spectre d'IC informe presque toujours sur le poids moléculaire de l'analyte alors que celui d'EI fournit plus d'informations structurales mais pas de certitude sur le poids moléculaire.

IONISATION CHIMIQUE NEGATIVE N.C.I:

Un peu plus complexe à mettre en oeuvre, l'ionisation chimique négative ne sera pas abordée ici; elle est réservée à l'analyse de composés particulièrement électrophiles tels que certains halogénures et aromatiques.

ANNEXE VIII
EXPRESSIONS DE LA RESOLUTION ET DE LA SELECTIVITE

I/ RESOLUTION:

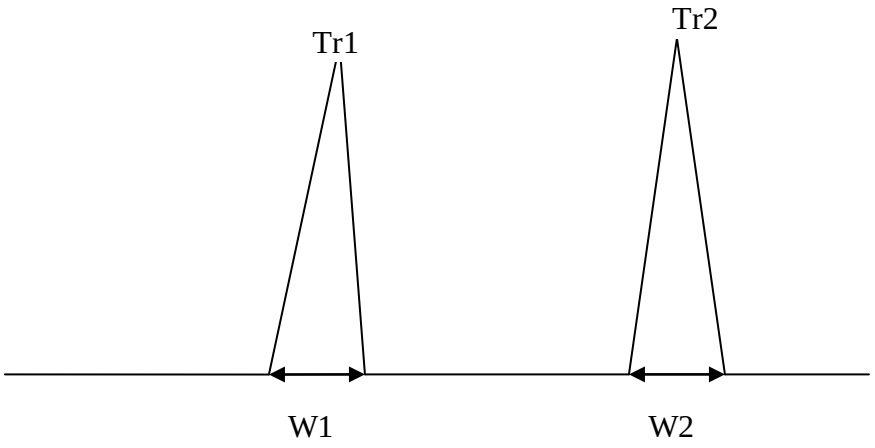
Le but de toute analyse chromatographique est l'obtention d'une bonne résolution entre deux pics contigus :

La résolution R est définie comme suit :

$$\mathbf{R= 2(tr_2-tr_1)/(w_1+w_2)}$$

Tr_1 et tr_2 : temps de rétention des pics 1 et 2

W_1,W_2 : Largeurs à la base des pics 1 et 2



II/ SELECTIVITE:

La sélectivité ou rétention relative est donnée par le rapport des temps de rétention corrigés :

$\mathbf{A = t'r_2/t'r_1}$ tels que $t'r_i = tr_i - t_m$ (t_m :Temps mort)

A représente la sélectivité de la phase stationnaire vis-à-vis des deux composés, l'augmentation de A ne peut être obtenue que par changement de la phase mobile ou de la phase stationnaire en HPLC (Température et phase stationnaire en CPG)

B I B I L I O G R A P H I E

[1] Denis Richard, Jean Louis Senon, Marc Valleur ; Dictionnaire des drogues et des dépendances ; LAROUSSE/SEJER 2004

[2] Atlas Mondial des drogues, Observatoire géopolitique des drogues, Presses universitaires de France, 1996.

[3] Pierre Esseiva ; Le profilage de l'héroine et de la cocaine ; 2004 ;p-1

[4] Association Nationale des Intervenants en Toxicomanie ANIT-IDF. 28 juin 2004

[5] ONUDC Bulletin on narcotics ; 2005 ; Vol LVII ; N 1et2-p28

[6] Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies OFDT

[7]Jean Thuillier, psychiatre et pharmacien, Yves Pelicier, médecin et professeur d'université (1991)

[8] INSERM, Toxicomany/Coke/Historique, 2005

[9] *Yasmina Salmandjee*, Les drogues, Tout savoir sur leurs effets, leurs risques et la législation, *Eyrolles, coll. « Eyrolles Pratique », 2003 (*ISBN 2-7081-3532-5*)*

[10] ONUDC, Methods for impurity profiling in heroin and cocaine,(2003)p10

[11] P. Esseiva ; Mise en place d'une systématique permettant une utilisation opérationnelle des liens chimiques, Lausanne (2004) p49

[12] ONU, Recommanded methods for testing cocaine,(1986), ST/NAR-07

[13] J.M. Moore, J. AOAC 56 (1973) 1199.

[14] C.E. Turner, C.-Y. Ma, M.A. Elsohly, J. Ethnopharm. 3 (1981) 293.

[15] J.G. Ensing, C. Racamy, R.A. de Zeew, J. Forensic Sci. 37 (1992) 446.

[16] T. Lukazewski, W.K. Jeffery, J. Forensic Sci. 25 (1980) 499. (1986) 103.

[17] J.M. Moore, J. Chromatogr. 101 (1974) 215.

[18] I.S. Lurie, J.M. Moore, D.A. Cooper, T.C. Kram, J. Chroma togr. 405 (1987) 273.

[19] J.M. Moore, J.F. Casale, D.A. Cooper, J. Chromatogr. A 756 (1996) 193.

[20] L.M. Brewer, J. Forensic Sci. 36 (1991) 697.

[21] J. Casale, J. Clandestine Lab. Invest. Chem. Assoc. 1 (1991).

[22] J. Casale, Forensic Sci. Int. 47 (1990) 277.

[23] J.P. Franke, J. Wijsbeek, R.A. de Zeew, M.R. Moller, H. Pharm. Sci. 63 (1974) 1938.

[24] J.M. Moore, D.A. Cooper, J. Forensic Sci. 38 (1993) 1286.

[25] [Moore, 1973] Moore J.M, ″Identification of cis- and trans-Cinnamoylcocaine in Illicit Cocaine Seizures″, Journal of the Association of Official Analytical Chemists, 56, pp. 1199-1205,1973

[26]] Moore J.M, ″Gas Chromatographic Detection of Ecgonine and Benzoylecgonine in Cocaine″, Journal of Chromatography, 101, pp. 215-218, 1974

[27] Moore J.M, Cooper D.A, Lurie I.S., Kram R.C., Carr S., Harper C., Yeh J., ″Capillary Gas Chromatography-Electron Capture Detection of Coca-Leaf Related Impurities in Illicit Cocaine: 2,4-Diphenylcyclobutane-1,3-Dicarboxylic Acids, 1,4-Diphenylcyclobutane-2,3-Dicarboxylic Acids, and Their Alkaloidal Precursors, the Truxillines″, Journal of Chromatography, 410, pp. 297-318, 1987

[28] Moore J.M, ″The Application of Chemical Derivatization in Forensic Drug Chemistry for Gas and High-Performance Liquid Chromatography Methods of Analysis″, Forensic Science Review, 2/2, pp. 79-124, 1990

[29] Moore J.M, Cooper D.A., ″The Application of Capillary Gas Chromatography- Electron Capture Detection in the Comparative Analyses of Illicit Samples″, Journal of Forensic Sciences, 38/6, pp. 1286-1304, 1993

[30] Moore J.M, Meyers R.P., Jimenez M.D., ″The Anatomy of a Cocaine Comparison Case: A Prosecutorial and Chemistry Perspective″, Journal of Forensic Sciences, 38/6, pp.1305-1325, 1993

[31] Casale J.F, Waggoner R.W., ″A Chromatographic Impurity Signature Profile Analysis for Cocaine Using Capillary Gas Chromatography″, Journal of Forensic Sciences, 36/5, pp. 1312-1330, 1991

[32] Moore J.M, Casale J.F, Fodor G., A.B. Jones A.B., ″Detection and Characterization of Cocaine and Related Tropane Alkaloids in Coca Leaf, Cocaine, and Biological Specimens″, Forensic Science Review, 7/2, pp.78-101, 1995

[33] Moore J.M, Casale J.F, Cooper D.A., ″Comparative Determination of Total Isomeric Truxillines in Illicit, Refined, South American Cocaine Hydrochloride using Capillary Gas Chromatography ECD″, Journal of Chromatography , 756, pp. 193-201, 1996

[34] Moore J.M, Casale J.F, ″Cocaine Profiling Methodology – Recent Advances″, Forensic Science Review, 10/1, pp. 13-45, 1998
[35] Casale J.F, ″Detection of Pseudoecgonine and Differentiation from Ecgonine in Illicit Cocaine″, Forensic Science International, 47/3, pp. 277-287, 1990
[36] Casale J.F, ″N-Acetylnorcocaine: A New Cocaine Impurity from Clandestine Processing″ , Journal of the Clandestine Laboratory Investigating Chemists Association, 1/4, pp. 23-26, 1991
[37] Clark C.C., ″Cocaine Comparison Parameters″, Micrograms, 11, pp. 184-187, 1978
[38] Cooper D.A, Allen A.C., ″Synthetic Cocaine Impurities″, Journal of Forensic Sciences, 29/4, pp. 1045-1055, 1984
[39] LeBelle M., Lauriault G., Callahan S., Latham D., Chiarelli C., Beckstead H., ″The Examination of Illicit Cocaine″, Journal of Forensic Sciences, 33/3, pp. 662-675, 1988
[40] Janzen K.E, Fernando A.R., Walter L., ″A Database for Comparison Analysis of Illicit Cocaine Samples″, Forensic Science International, 69, pp. 23-29, 1994
[41] I.S. Lurie, J. Forensic Sci. 29 (1984) 607.
[42] C.M. Selavka, I.S. Krulland, I.S. Lurie, Forensic Sci. Int. 31 (1986) 103.
[43] I.S. Lurie, J.M. Moore, D.A. Cooper, T.C. Kram, J.ram, J. Chroma togr. 405 (1987) 273.
[44] Frederick P. Smith Handbook of forensic drug analysis, (2005)
[45] J.M. Moore, J.F. Casale, R.F. Klein, D.A. Cooper, J. Chromatogr. A 659 (1994) 163
[46] A.C. Allen, D.A. Cooper, J.M. Moore, Anal. Chem. 56 Newby, J. Forensic Sci. 40 (1994)69.
[47] M. Chiarotti, N. Fucci, Forensic Sci. Int. 37 (1988) 47.
[48] K.E. Janzen, L. Walter, A.R. Fernando, J. Forensic Sci. 37
[49] J.G. Ensing, R.A. de Zeeuw, J. Forensic Sci. 36 (1991) 1299.
[50] J.M. Moore, Forensic Sci. Rev. 2 (1990) 79.
[51] L. Rivier, J. Ethnopharm. 3 (1981) 313.
[52] J.F. Casale, J.M. Moore, J. Forensic Sci. 39 (1994) 462.
[53] R. de Zeeuw, P. Franke, in: M.J. Bogusz (Ed.), Forensic Science, Handbook of Separation Sciences, vol. 2, Elsevier,Amsterdam, Lausanne, New York, 2000, p. 567.
[54] J.M. Moore, R.P. Meyers, M.D. Jimenez, J. Forensic Sci. 38(1992) 446.
[55] M. Chiarotti, N. Fucci, Forensic Sci. Int. 37 (1988) 47.

[56] D. R. Morello and R. P. Meyers, “Qualitative and quantitative determination of residual solvents in illicit cocaine HCl and heroin HCl”, *Journal of Forensic Sciences,* vol. 40, No. 6 (1995), pp. 957-963.

[57] 42Besacier et al. 1997

[58] M. Chiarotti, N. Fucci, C. Furnari, Forensic Sci. Int. 50

[59] R. J. Wells and others, “Trace element analysis of cocaine by ICP-MS”, *Chemistry in Australia,* vol. 62, No. 7 (1995), p. 14.

[60] Jonson C.S.L., Strömberg L, ″Two-level classification of Leuckart amphetamine″, Forensic Science International, 69, pp.31-44, 1994