



# Consensus stupéfiants

Adopté le 5 juin 2015



***L'objet de ce consensus est de proposer une harmonisation nationale de l'interprétation de l'analyse des stupéfiants dans le sang total, dans le cadre de la conduite automobile, qui n'entend pas se substituer à la législation en vigueur.***

L'arrêté du 24 juillet 2008, modifiant l'arrêté du 5 septembre 2001, fixe les modalités de dépistage des stupéfiants et examens prévus par le décret n° 2001-751 (27 août 2001).

## Consensus opiacés

La classe pharmacologique des opiacés regroupe des composés naturels (morphine, codéine) ou obtenus par transformation chimique des composés naturels (héroïne, codéthyline, dihydrocodéine, pholcodine, oxycodone).

L'héroïne, l'oxycodone et les spécialités pharmaceutiques à base de morphine sont inscrites sur la liste des stupéfiants (arrêté du 22 février 1990). Jusqu'à 30 mg de codéine par comprimé, la délivrance se fait sans ordonnance (dose exonérée). Pour les comprimés dosés à 50 mg, une ordonnance est nécessaire (Liste I des substances vénéneuses). Les spécialités renfermant de la codéthyline, hormis une en solution buvable classée sur la liste I, sont délivrées sans ordonnance. Une seule spécialité pharmaceutique contenant de la dihydrocodéine, est classée sur la liste I des substances vénéneuses. Toutes les spécialités à base de pholcodine sont aujourd'hui classées sur la liste I des substances vénéneuses. L'héroïne ou diacétylmorphine est administrée principalement par voie veineuse (2 à 20 mg), par voie nasale (sniff) ou fumée. Le temps pour atteindre la concentration maximale est très court, de l'ordre de 5 minutes. Il en est de même pour le métabolite principal, la 6-acétylmorphine. La 6-acétylmorphine est métabolisée rapidement en morphine. La 6-acétylmorphine est le marqueur spécifique d'une exposition à l'héroïne.

L'administration de morphine peut se faire par voie orale ou injectable. Chez l'adulte, la posologie usuelle de morphine est de 20 mg/jour IV, 30 mg/J SC et 60 mg/J *per os*. En cas de mésusage, les comprimés broyés peuvent être utilisés par voie IV.

La codéine est administrée en général (en 2 ou 3 prises par jour) aux doses de 15 à 60 mg par prise par voie orale, avec un pic de concentration maximale atteint au bout d'une à deux heures.

Les doses journalières usuelles par voie orale sont de l'ordre de 60 mg pour l'éthylmorphine, de 120 mg pour la dihydrocodéine, de 90 mg pour la pholcodine, et à partir de 20 mg pour l'oxycodone.

La morphine est le métabolite commun à l'héroïne, la codéine, la codéthyline et la pholcodine. La dihydrocodéine et l'oxycodone ne conduisent pas à la formation de morphine. La discrimination de l'origine de la morphine dans le sang peut être difficile ; dans ce cas, les investigations dans les urines ou les cheveux s'avèrent particulièrement utiles.

L'héroïne et la 6-acétylmorphine sont spontanément dégradées dans le sang par des estérases. Les autres opiacés sont stables en présence de fluorures. La stabilité après prélèvement sur héparinate de lithium n'est pas établie à ce jour. Il ne semble pas y avoir de différence après une conservation à 4 °C et à -20 °C.

Le délai entre la caractérisation des faits et le prélèvement doit être le plus court possible et les horaires consignés.

L'analyse doit se faire avec une détection par spectrométrie de masse et un étalonnage par standards internes deutérés, par une méthode entièrement validée et dotée d'une traçabilité complète, avec participation annuelle du laboratoire à un programme d'évaluation externe de la qualité. L'analyse sanguine doit être réalisée par l'expert judiciaire requis, la sous-traitance étant légalement interdite.

L'héroïne n'est plus détectable dans le sang au-delà de 10 minutes et la 6-acétylmorphine au-delà de 2 heures. La fenêtre de détectabilité de la morphine est comprise entre 6 et 20 heures, celle de la codéine entre 6 et 16 heures, celles de la codéthyline et de l'oxycodone entre 6 et 10 heures, celle de la dihydrocodéine entre 10 et 12 heures et celle de la pholcodine entre 48 et 72 heures.

Les limites de quantification recommandées sont de 5 ng/mL pour la morphine sous forme libre, la codéine, la codéthyline, la pholcodine, l'oxycodone et la dihydrocodéine. La recherche de 6-acétylmorphine est indispensable.

En cas de prise en charge médicale après accident, les concentrations thérapeutiques de morphine sont de l'ordre de 10 à 50 ng/mL, voire supérieures en cas de ventilation assistée.

Les opiacés agissent sur les récepteurs morphiniques entraînant un effet dépresseur sur le système nerveux central, et un relâchement des muscles lisses ce qui est particulièrement dommageable pour la conduite d'un véhicule. Ils induisent une perte de l'attention, des réflexes, de la réalité et de la conscience du danger et des obstacles, mais chaque opiacé présente des caractéristiques propres en terme d'affinité sur les différents types de récepteurs avec pour conséquence une variabilité des effets observés selon la substance (héroïne > morphine > oxycodone > codéine > codéthyline = dihydrocodéine > pholcodine...). Les effets observés incluent : analgésie, sédation, somnolence, euphorie, hypotension, bradycardie, myosis, bouffées délirantes avec hallucinations, comportements asociaux, agressifs, dépressifs voire suicidaires, et enfin une dépression respiratoire.

Il existe une très grande variabilité interindividuelle vis-à-vis des opiacés, et le phénomène de tolérance incite un individu à augmenter les doses (et donc sa concentration sanguine) pour obtenir l'effet recherché.

L'association de l'éthanol à un opiacé entraîne systématiquement une potentialisation des effets.

La consultation de la littérature scientifique permet à ce jour de proposer un seuil de dangerosité potentielle à 10 ng/mL de morphine dans le sang total. Pour les autres opiacés, le seuil de dangerosité n'est pas documenté dans la littérature.

L'analyse de la littérature ne permet pas de considérer la contamination passive comme un problème avec les opiacés.

## *Consensus cocaïne*

La cocaïne est inscrite sur la liste des stupéfiants (arrêté du 22 février 1990).

La cocaïne se situe au deuxième rang des produits illicites les plus consommés en France, mais très loin derrière le cannabis (données de 2013).

Il existe deux modes d'administration du chlorhydrate de cocaïne par voie nasale (sniff ou snorting en anglais) ou par voie intraveineuse. Cependant, de plus en plus fréquemment, la

cocaïne est consommée par voie inhalée (voie pulmonaire) sous forme de cocaïne base (crack ou free-base). Un « rail » représente 35 à 100 mg de cocaïne pure.

La prise de cocaïne est souvent associée à l'alcool et/ou au cannabis.

La demi-vie de la cocaïne est relativement courte, comprise approximativement entre 0,5 et 1,5 heures, mais pouvant aller parfois jusqu'à 4 heures en fonction des habitudes de consommation, avec un allongement de cette demi-vie chez les utilisateurs chroniques versus les usagers naïfs.

La cocaïne est soumise à un métabolisme important. De plus, à pH physiologique ou basique, il existe une hydrolyse spontanée de la fonction méthylester de la partie ecgonine de la cocaïne pour former de la benzoylecgonine, molécule inactive. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est comprise entre 4 et 7 heures. La benzoylecgonine est généralement le métabolite majoritaire. Elle est utilisée comme le marqueur d'une prise de cocaïne en raison de sa demi-vie plus longue, de sa meilleure stabilité et de sa plus forte concentration. La cocaïne peut également subir une hydrolyse enzymatique sur sa seconde fonction ester pour être transformée en ecgoninéméthylester, inactive. Ces 2 métabolites vont ensuite se métaboliser en ecgonine, qui apparaît donc tardivement. De nombreux autres métabolites mineurs ont également été identifiés, comme la norcocaïne, active, même si elle ne représente environ que 5% de la dose ingérée.

Lorsque la cocaïne est consommée simultanément à de l'éthanol, il se forme un métabolite caractéristique de cette association, le cocaéthylène.

Lorsque la cocaïne est fumée, la pyrolyse va conduire à la formation d'un métabolite caractéristique d'une prise de cocaïne par voie inhalée, l'anhydroecgoninéméthylester ou méthylecgonidine. La présence de ce métabolite dans le sang, mais surtout dans l'urine où il est retrouvé à plus forte concentration et plus longtemps, permet d'affirmer une prise de cocaïne par voie inhalée. Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de 1 à 2 heures.

Les effets pharmacodynamiques de la cocaïne apparaissent plus tardivement après administration par voie nasale (ou sniffée) et sont moins importants que ceux observés avec injection intraveineuse ou après administration par voie fumée ou inhalée.

Il est recommandé d'effectuer le dosage des molécules suivantes : cocaïne, benzoylecgonine, ecgoninéméthylester, cocaéthylène, dans le sang total, après recueil du sang périphérique sur tube fluoré ou flacon contenant du fluorure de sodium à 2,5%. En effet, de nombreuses études préconisent l'emploi de ces conservateurs pour éviter la transformation de la cocaïne en benzoylecgonine ou en ecgoninéméthylester après hydrolyse *in vitro* par des estérases.

Le délai entre la caractérisation des faits et le prélèvement doit être le plus court possible et les horaires consignés.

L'analyse doit se faire avec une détection par spectrométrie de masse et un étalonnage par standards internes deutérés, par une méthode entièrement validée et dotée d'une traçabilité complète, avec participation annuelle du laboratoire à un programme d'évaluation externe de la qualité. L'analyse sanguine doit être réalisée par l'expert judiciaire requis, la sous-traitance étant légalement interdite.

La cocaïne va persister dans le sang environ 3 à 8 heures. Ce délai peut être prolongé chez les consommateurs chroniques. La benzoylecgonine peut être retrouvée jusqu'à 48 heures dans le sang.

Les limites de quantification recommandées sont de 10 ng/mL pour la cocaïne, la benzoylecgonine, l'ecgoninéméthylester et le cocaéthylène.

La cocaïne est un puissant psychostimulant à l'origine d'effets délétères sur la conduite : irritabilité, euphorie, augmentation de la prise de risque, absence de sensation de fatigue. La diminution du sommeil est responsable d'une baisse de l'attention et des facultés de contrôle. De plus, elles entraînent une mydriase qui augmente la sensibilité aux éblouissements dus au soleil ou à l'éclairage des voitures en cas de conduite nocturne.

La consultation de la littérature scientifique permet à ce jour de proposer un seuil de dangerosité potentielle à 10 ng/mL de cocaïne dans le sang total. Dans les cas où la benzoylecgonine est présente et la cocaïne absente, la benzoylecgonine étant un simple marqueur de l'exposition à la cocaïne, il ne semble pas possible d'interpréter une concentration de benzoylecgonine en regard d'une altération de la vigilance. Compte tenu de l'instabilité de la cocaïne *in vitro*, l'identification de la benzoylecgonine seule ne permet pas d'exclure la présence initiale de cocaïne au moment du prélèvement.

L'analyse de la littérature permet d'affirmer l'absence de contamination passive par la cocaïne après consommation par voie nasale ou inhalée au seuil recommandé dans le sang.

### *Consensus amphétamines*

A ce jour, dans le cadre de la conduite automobile, les substances d'intérêt sont l'amphétamine, la méthamphétamine, la MDA, la MDMA (« ecstasy »), et la MDEA. Depuis 10 ans, il n'y a pas eu de cas positif aux butanamines.

En l'état, l'identification des nouvelles substances psychoactives (cathinones, pipérazines, phénéthylamines, ...) n'est pas couverte par la loi.

L'amphétamine, la méthamphétamine, la MDA, la MDMA et la MDEA sont inscrites sur la liste des stupéfiants et n'ont aucune indication thérapeutique.

Ces molécules sont essentiellement présentes dans les milieux festifs et disponibles sous plusieurs formes : gélule, poudre (« cristal » pour la méthamphétamine, « speed » pour l'amphétamine), comprimé et parfois sous forme de pâte.

Les doses moyennes par comprimé sont passées de 50 à 60 mg de MDMA dans les années 2000 à près de 100 mg depuis 2012, certaines pouvant même atteindre 200 mg.

Les amphétamines sont métabolisées par une combinaison d'hydroxylation sur le cycle benzénique et sur le carbone adjacent au cycle sur la chaîne latérale. La déalkylation sur l'azote produit en général des métabolites actifs. Ainsi la MDMA et la MDEA sont métabolisées en MDA et la méthamphétamine en amphétamine.

L'amphétamine et la MDMA présentent des caractéristiques pharmacocinétiques comparables : absorption rapide avec un pic plasmatique en 2 heures environ. Des concentrations de 100 ng/mL peuvent être observées après administration orale de 30 mg pour les deux molécules.

Pour la méthamphétamine, le pic plasmatique est obtenu en 3 à 4 heures avec des concentrations jusqu'à 300 ng/mL pour une dose de 30 mg.

Pour la MDA, il n'y a pas de donnée décrite dans la littérature.

Les concentrations d'amphétamine et de méthamphétamine peuvent rester stables plusieurs mois voire plusieurs années, même à température ambiante, si les prélèvements sont conservés dans des tubes en verre hermétiquement clos. La congélation de l'échantillon qui

permet de limiter la volatilisation de ces amphétamines constitue le moyen de conservation idéal.

Le délai entre la caractérisation des faits et le prélèvement doit être le plus court possible et les horaires consignés.

L'étude de la spécificité des tests de dépistage par immunoanalyse a montré l'existence d'un nombre non négligeable de faux positifs avec des substances présentant une analogie de structure avec les amphétamines dont de nombreux médicaments (décongestionnants nasaux, excipients de sirops antibiotiques...).

L'analyse doit se faire avec une détection par spectrométrie de masse et un étalonnage par standards internes deutérés, par une méthode entièrement validée et dotée d'une traçabilité complète, avec participation annuelle du laboratoire à un programme d'évaluation externe de la qualité. L'analyse sanguine doit être réalisée par l'expert judiciaire requis, la sous-traitance étant légalement interdite.

La MDA est détectable 24 heures dans le sang, alors que l'amphétamine, la méthamphétamine et la MDMA sont détectables pendant 48 heures.

Les limites de quantification recommandées sont de 10 ng/mL pour l'amphétamine, la méthamphétamine, la MDA, la MDMA et la MDEA.

Les amphétamines sont de puissants psychostimulants à l'origine d'effets délétères sur la conduite : irritabilité, euphorie, augmentation de la prise de risque, absence de sensation de fatigue. La diminution du sommeil est responsable d'une baisse de l'attention et des facultés de contrôle.

De plus, elles entraînent une mydriase qui augmente la sensibilité aux éblouissements dus au soleil ou à l'éclairage des voitures en cas de conduite nocturne.

Il est également important de noter que les teneurs en principes actifs ayant considérablement augmenté depuis une quinzaine d'années, la composante hallucinogène est souvent présente, rendant la conduite automobile très dangereuse.

De nombreux auteurs précisent que la dangerosité des amphétamines est surtout liée aux conséquences associées à la privation de sommeil.

La consultation de la littérature scientifique permet à ce jour de proposer un seuil de dangerosité potentielle à 25 ng/mL dans le sang total, quelle que soit la substance.

L'analyse de la littérature ne permet pas de considérer la contamination passive comme un problème avec les amphétamines.