



Caractérisation (confirmation) des stupéfiants dans la salive dans le cadre de la sécurité routière : état des connaissances

Dans le cadre de la conduite d'un véhicule après usage d'une substance classée comme stupéfiant, l'analyse toxicologique d'un échantillon sanguin prélevé sur le sujet représente la preuve indiscutable de l'exposition. Néanmoins, on peut admettre que cette procédure n'est pas adaptée pour des dépistages de masse. Dans les opérations de prévention, le prélèvement sanguin est difficile à faire accepter par le sujet et mobilise des ressources humaines importantes (forces de l'ordre, personnel médical).

Le prélèvement de salive est considéré comme non-invasif et peut être effectué sous contrôle visuel par des officiers de police bien formés, pour réduire les risques d'adultération.

Le débit salivaire total est de 500 à 1500 mL par jour. La salive mixte, la matrice la plus aisément accessible et la plus utilisée pour l'analyse des drogues, est constituée principalement des sécrétions des glandes sous-maxillaires, parotides et sublinguales. Elle est composée d'eau à 99 %. Elle contient également des sels minéraux et des protéines telles que des mucines (lipoprotéines ayant un rôle de lubrification) et des enzymes de digestion.

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer le passage des xénobiotiques dans la salive. Les plus petites molécules, comme l'éthanol, passent librement à travers les membranes, par les pores. La plupart des stupéfiants entre dans la salive par un mécanisme de diffusion passive qui dépend de ses propriétés physicochimiques, de sa liaison aux protéines plasmatiques et des pH plasmatique et salivaire.

Au laboratoire et selon le dispositif de recueil, les échantillons doivent de préférence être centrifugés afin d'éliminer les particules en suspension. Ils doivent être conservés à + 4°C ou - 20 °C afin d'assurer une stabilité optimale des analytes. Il est intéressant de remarquer que l'action de congeler et de décongeler l'échantillon en abaisse la viscosité et facilite le pipetage. La conservation se fait en général dans des tubes en plastique.

Il existe de nombreux facteurs de variation des concentrations salivaires, dont le protocole de recueil, le degré de stimulation du débit salivaire, et la voie d'administration des stupéfiants.

Après prise unique les concentrations salivaires de nombreux produits seraient fortement corrélées aux concentrations plasmatiques. Cependant dans la majorité des publications disponibles en situation réelle (sécurité routière), il apparaît que les cinétiques salivaires des xénobiotiques diffèrent notablement des cinétiques sanguines, ce qui implique que la valeur diagnostique de la salive doit être étudiée séparément pour chaque analyte.

Dans plusieurs études, les auteurs ont également cherché à trouver une corrélation entre la concentration des stupéfiants dans la salive et leurs effets pharmacologiques, sans être toujours capables d'en trouver.

Tableau général pour la confirmation dans la salive

Note: ce tableau se veut pratique et ne concerne que la confirmation des dépistages salivaires. Les situations exceptionnelles ne sont pas incluses et l'interprétation finale reste du domaine de l'expert judiciaire.

Le facteur de dilution de la salive lié au dispositif de recueil doit être pris en compte dans l'expression de la concentration.

Paramètres	Cannabis	Cocaïne	Amphétamines	Opiacés
Influence du mode de recueil	Oui - Après simple crachat, la concentration en THC est toujours plus faible qu'après masticage d'un coton ou d'un pad de cellulose - Du fait de l'adsorption du THC sur le support, toujours extraire celui-ci par les solvants (L/L)	Oui - Différence de stabilité en fonction des tampons - Réduction des concentrations de cocaïne et BZE après stimulation par l'acide citrique	Oui - Après stimulation, réduction des concentrations	Oui - Après stimulation, réduction des concentrations de codéine
Analyte(s) à rechercher	THC (le THC-COOH peut être présent autour de 1-20 pg/mL)	COC BZE	Amphétamine Métamphétamine MDMA MDA	Morphine 6-MAM Codéine Dihydrocodéine Ethylmorphine Pholcodine Oxycodone
Performance analytique minimale	Sera établie en fonction du dispositif de recueil retenu par le législateur			
Concentrations observées	THC: 1 à 5000 ng/mL, surtout entre 10 et 100 ng/mL	COC : 1 à 2000 ng/mL, surtout 2 à 50 ng/mL BZE : 1 à 7000 ng/mL, surtout 50 à 200 ng/mL	5 à 10000 ng/mL, surtout 50 à 1000 ng/mL	Morphine : 5 à 5000 ng/mL, surtout 30 à 500 ng/mL 6-MAM : 1 à 4000 ng/mL Codéine : 5 à 2000 ng/mL
Stabilité	Bonne	Moyenne à mauvaise (perte 20-50 %)	Bonne	Pas de données
Fenêtre de détection	4-6 h mais peut être allongée chez les consommateurs importants et chroniques	Voie IV COC : 24 h BZE : 72 h Voie nasale ou inhalée COC : 12 h BZE : 24 h	24 h jusqu'à 48 h pour l'amphétamine	Morphine : 24 h 6-MAM: 8 h Codéine: 36 h Oxycodone : 48 h Dihydrocodéine: 24 h

Evaluation de la contamination passive	Possible les premières 30 min après inhalation passive	Transfert secondaire possible par contact buccal	Risque supposé de transfert secondaire par contact buccal	Risque supposé de transfert secondaire par contact buccal ou inhalation passive
Divers			Les amphétamines induisent une sécheresse des muqueuses et une salive visqueuse	L'ingestion de graines de pavot peut positiver le résultat de morphine et codéine pendant 1 h environ

BIBLIOGRAPHIE

Symposium salive SFTA 2005 - congrès de Pau

Disponible sur le site Internet <http://www.sfta.org/pages/view/symposium-salive-2005>

Références cannabis

- Anizan S, Bergamaschi MM, Barnes AJ, Milman G, Desrosiers N, Lee D, Gorelick DA, Huestis MA. Impact of oral fluid collection device on cannabinoid stability following smoked cannabis. *Drug Test Anal* 2015; 7:114-20.
- Cone EJ, Bigelow GE, Herrmann ES, Mitchell JM, LoDico C, Flegel R, Vandrey R. Nonsmoker Exposure to Secondhand Cannabis Smoke. III. Oral Fluid and Blood Drug Concentrations and Corresponding Subjective Effects. *J Anal Toxicol*. 2015;39:497-509.
- Kauert GF. Drogennachweis in Speichel vs. Serum. *Blutalkohol* 2000;37:76-83.
- Kintz P, Cirimele V, Mairot F, Muhlmann M, Ludes B. Analyses toxicologiques pratiquées sur 198 conducteurs accidents. *Presse Med* 2000; 29:1275-8.
- Kintz P, Bernhard W, Villain M, Cirimele V. Testing drivers under the influence of cannabis in oral fluid using the Drugwipe device and confirmation by GC/MS after Intercept device collection, *J Anal Toxicol* 2005; 28:724-7.
- Kintz P, Brunet B, Muller JF, Serra W, Villain M, Cirimele V, Mura P. Evaluation of the Cozart DDSV test for cannabis in oral fluid. *Ther Drug Monit* 2009; 31:131-4.
- Lee D, Huestis MA. Current knowledge on cannabinoids in oral fluid. *Drug Test Anal* 2014;6:88-111.
- Niedbala S, Kardos K, Salamone S, Fritch D, Bronsgeet M, Cone EJ. Passive smoke exposure and oral fluid testing, *J Anal Toxicol* 2004; 28:546-52.
- Samyn N, Verstraete A, van Haeren C, Kintz P. Analysis of drugs in saliva. *Forensic Sci Rev* 1999; 11:1-19.
- Verstraete A. Oral fluid testing for driving under the influence of drugs: history, recent progress and remaining challenges. *Forensic Sci Int* 2005;150:143-50.
- Lee D, Milman G, Barnes AJ, Goodwin RS, Hirvonen J, Huestis MA. Oral fluid cannabinoids in chronic, daily Cannabis smokers during sustained, monitored abstinence. *Clin Chem*. 2011; 57:1127-36
- Odell M, Frei M, Gerastomoulos D, Chu M, Lubman D. Residual cannabis levels in blood, urine and oral fluid following heavy cannabis use. *Forensic Sci Int* 2015; 249:173-80

Références cocaïne

- Ellefsen KN, Concheiro M, Pirard S, Gorelick DA, Huestis MA. Oral fluid cocaine and benzoylecgonine concentrations following controlled intravenous cocaine administration. *Forensic Sci Int* 2016; 260:95-101.
- Cone EJ, Kumor K, Thompson LK, Sherer M. Correlation of saliva cocaine levels with plasma levels and with pharmacologic effects after intravenous cocaine administration in human subjects. *J Anal Toxicol* 1988; 12:200-6.
- Scheidweiler KB, Spargo EA, Kelly TL, Cone EJ, Barnes AJ, Huestis MA. Pharmacokinetics of cocaine and metabolites in human oral fluid and correlation with plasma concentrations after controlled administration. *Ther Drug Monit* 2010; 32 :628-37.
- Jufer R, Walsh SL, Cone EJ, Sampson-Cone A. Effect of repeated cocaine administration on detection times in oral fluid and urine. *J Anal Toxicol* 2006; 30:458-62.
- Cone EJ, Oyler J, Darwin WD. Cocaine disposition in saliva following intravenous, intranasal, and smoked administration. *J Anal Toxicol* 1997; 21(6):465-75.
- Langel K, Gjerde H, Favretto D, Lillsunde P, Øiestad EL, Ferrara SD, Verstraete AG. Comparison of drug concentrations between whole blood and oral fluid. *Drug Test Anal* 2014;6461-71.
- Gjerde H, Langel K, Favretto D, Verstraete AG. Detection of illicit drugs in oral fluid from drivers as biomarker for drugs in blood. *Forensic Sci Int* 2015; 256:42-5.
- Langel K, Engblom C, Pehrsson A, Gunnar T, Ariniemi K, Lillsunde P. Drug testing in oral fluid- evaluation of sample collection devices. *J Anal Toxicol*. 2008; 32: 393-401.
- Quintela O, Crouch DJ, Andrenyak DM. Recovery of drugs of abuse from the Immunalysis Quantisal oral fluid collection device. *J Anal Toxicol*. 2006; 30: 614-6.
- Jenkins AJ, Oyler JM, Cone EJ. Comparison of heroin and cocaine concentrations in saliva with concentrations in blood and plasma. *J Anal Toxicol*. 1995;19: 359-74.
- Lund HM, Øiestad EL, Gjerde H, Christophersen AS. Drugs of abuse in oral fluid collected by two different sample kits--stability testing and validation using ultra performance tandem mass spectrometry analysis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2011; 879:367-77.
- Concheiro M, Gray TR, Shakleya DM, Huestis MA. High-throughput simultaneous analysis of buprenorphine, methadone, cocaine, opiates, nicotine, and metabolites in oral fluid by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 2010;398:915-24.

Références amphétamines

- Verstraete A. Le dépistage salivaire. In Mura P et Kintz P, éditeur. *Drogues et accidentalité*. Paris: EDP Sciences ; 2011. p. 235-255.
- Navarro M, Pichini S, Farré M, Ortuno J, Roset PMN, Segura J, de la Torre R. Usefulness of saliva for measurement of 3'4-methylenedioxymethamphetamine and its metabolites : correlation with plasma drug concentrations and effect of salivary pH. *Clin Chem* 2001; 47: 1788-95.

- Langel K, Gjerde H, Favretto D, Lillsunde P, Oiestad EL, Ferrara SD, Verstraete AG. Comparison of drug concentrations between whole blood and oral fluid. *Drug Test Anal* 2014; 6: 461-71.
- Samyn N, De Boeck G, Wood M, Lamers CT, De Waard D, Brookhuis KA, Verstraete AG, Riedel WJ. Plasma, oral fluid and sweat wipe ecstasy concentrations in controlled and real life conditions. *Forensic Sci Int* 2002; 128: 90-7.
- Oiestad EL, Johansen U, Christoffersen AS. Drug screening of preserved oral fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 2007 ; 53 : 300-9.
- Simonin J, Salquebre G, Cirimele V, Kintz P. Criblage de 4 classes de stupéfiants dans la salive par LC-MS/MS. *Ann Toxicol Anal*. 2007; 19: 10.
- Concheiro M, de Castro A, Quintela O, Cruz A, Lopez-Rivadulla M. Determination of illicit and medicinal drugs and their metabolites in oral fluid and preserved oral fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bional Chem*. 2008; 391: 2329-38.
- Badawi N, Simonsen KW, Steentoft A, Bernhoft IM, Linnet K. Simultaneous screening and quantification of 29 drugs of abuse in oral fluid by solid-phase extraction and ultraperformance LC-MS/MS. *Clin Chem*. 2009; 55: 2004-18.
- Simoes SS, Ajenjo AC, Franco JM, Viera DN, Dias MJ. liquid chromatography/tandem mass spectrometry for the qualitative and quantitative analysis of illicit drugs and medicines in preserved oral fluid. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2009; 23: 1451-60.
- Wille SM, Raes E, Lillsunde P, Gunnar T, Laloup M, Samyn N et al. Relationship between oral fluid and blood concentrations of drugs of abuse in drivers suspected of driving under the influence of drugs. *Ther Drug Monit*. 2009; 31: 511-9.
- Schepers RJ, Oyler JM, Joseph RE Jr, Cone EJ, Moolchan ET, Huestis MA. Methamphetamine and amphetamine pharmacokinetics in oral fluid and plasma after controlled oral methamphetamine administration to human volunteers. *Clin Chem*. 2003; 49: 121-32.

Références opiacés

- Samyn N, Verstraete A, van Haeren C, Kintz P. Analysis of drugs in saliva. *Forensic Sci Rev* 1999; 11:1-19.
- Verstraete A. Oral fluid testing for driving under the influence of drugs: history, recent progress and remaining challenges. *Forensic Sci Int* 2005;150:143-50.
- Presley, Lehrer, et al. *Forensic Sci. Int.* 2003, 133: 22-25
- Toennes SW, Kauert GF, Steinmeyer S, Moeller MR. Driving under the influence of drugs -- evaluation of analytical data of drugs in oral fluid, serum and urine, and correlation with impairment symptoms. *Forensic Sci Int*. 2005 10; 152:149-55.
- Niedbala S, Kardos K, Salamone S, Fritch D, Bronsgeet M, Cone EJ. Passive smoke exposure and oral fluid testing, *J Anal Toxicol* 2004; 28 :546-52.
- Kim, Barnes, Oyler et al. Plasma and oral fluid pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral codeine administration. *Clin Chem*. 2002 ; 48: 1486-96
- Jenkins, Oyler, Cone. Comparison of heroin and cocaine concentrations in saliva with concentrations in blood and plasma. *J Anal. Toxicol*. 1995 ; 19: 359-74

- Vindenes V, Lund HME, Andersen W, Gjerde H, Ik Dahl SE, Christophersen AS, Oiestad EL. Detection of drugs of abuse in simultaneously collected oral fluid, urine and blood from Norwegian drug drivers. *Forensic Sci Int* 2012 ; 219 : 165-71
- Pepin G, Cheze M, Dumestre-Toulet V, Eysseric H, Labat L. Conduite automobile et opiacés : bases bibliographiques pour un consensus de la Société française de toxicologie analytique – *Toxicol Anal Clin* 2015 ;27:153-64
- Wille S, Di Fazio V, Samyn N. « La salive dans les investigations toxicologiques : considérations pratiques et analytiques in *Traité de Toxicologie Médico-Judiciaire*
- Van der Linden T, Wille S, Ramirez-Fernandez M, Verstraete A, Samyn N. Roadside drug testing: comparison of two legal approaches in Belgium. *Forensic Sci Int* 2015; 249: 148-55
- Flood J, Khaliq T, Bishop K, Griggs D. The New Substance Abuse and Mental Health Services Administration Oral Fluid Cutoffs for Cocaine and Heroin-Related Analytes Applied to an Addiction Medicine Setting: Important, Unanticipated Findings with LC-MS/MS. *Clinical Chemistry - Drug Monitoring and Toxicology* 2016; 62: 773–80
- Montesano C, Simeoni MC, Curini R, Sergi M, Lo Sterzo C, Compagnone D. Determination of illicit drugs and métabolites in oral fluid by microextraction on packed sorbent coupled with LC-MS/MS. *Anal Bioanal Chem.* 2015 ;407: 3647-58
- Langel K, Gjerde H, Favretto D, Lillsunde P, Leere Oiestadt E, Ferrara D, Verstraete A. Comparison of drug concentrations between whole blood and oral fluid. *Drug Test Analysis* .2014; 6:461- 71
- Barroso M, Gallardo E, Vieira DN, Queiroz JA, Lopez-Rivadulla M. Bioanalytical procedures and recent developments in the determination of opiates/opioids in human biological samples. *Anal Bioanal Chem* 2011; 400: 1665- 90

Fait à Paris, le 11 mai 2016

Ont participé à ce groupe de travail :

Pascal Kintz (responsable du projet), IML Strasbourg
 Jean-Claude Alvarez, APHP, Garches
 Jean-Christophe Boyer, CHU Nîmes
 Marjorie Chèze, Toxlab, Paris
 Véronique Dumestre-Toulet, Toxgen, Bordeaux
 Hélène Eysseric, CHU Grenoble
 Jean-Pierre Goullé, Université Rouen
 Laurence Labat, APHP, Paris
 Anne-Sophie Lemaire-Hurtel, CHU Amiens
 Patrick Mura, CHU Poitiers
 Anne-Laure Pélissier, APHM, Marseille
 Gilbert Pépin, Toxlab, Paris
 Alain Verstraete, CHU Ghent, Belgique