

OPIACES et SALIVE

Gilbert Pépin, Gaëlle Duffort, Marc Deveaux

XIII CONGRES ANNUEL de la SFTA

Pau, 10 juin 2005



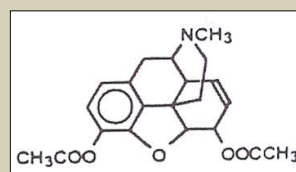
Laboratoire TOXLAB - 7, rue Jacques Cartier, 75018 PARIS

I- OPIACES ET OPIOIDES : différents usages

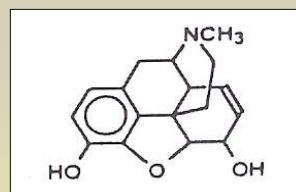
Opiacés : dérivés de l'opium extraits du pavot – Opiacés naturels : morphine, codéine – Opiacés d'hémisynthèse : héroïne, codéthyline, pholcodine...

Opioïdes : dérivés de synthèse : buprénorphine, méthadone, dextropropoxyphène...

1- Usage illicite : héroïne =
diacétylmorphine (I.V, sniffée, fumée)



2- Usage médical : morphine (I.V, V.O) analgésique utilisé dans le traitement des douleurs chroniques



STUPÉFIANT: règle des 28 jours



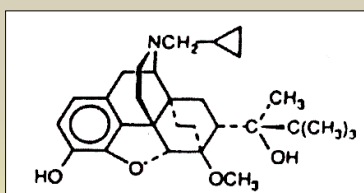
Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31/03/99

I- OPIACES ET OPIOIDES : différents usages

3- Traitements de substitution, délivrés sous contrôle médical (V.O, sublinguale, sirops unidoses) :

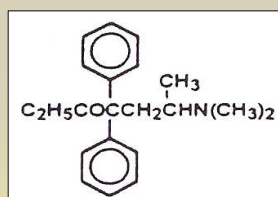
Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31/03/99.

buprénorphine



Prescription limitée à 28 jours.
Délivrance fractionnée de 7 jours.

méthadone



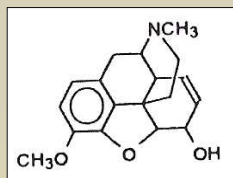
Prescription limitée à 14 jours.
Délivrance fractionnée de 7 jours.



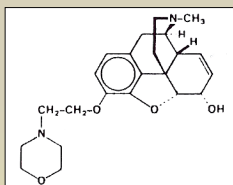
I- OPIACES ET OPIOIDES : différents usages

4- Libres de prescription : antitussifs : codéine (utilisée par le toxicomane en manque), pholcodine, codéthyline, dextrométhorphan, noscapine...

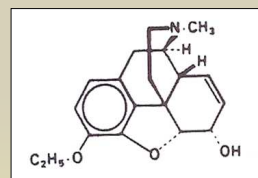
(60 spécialités répertoriées au VIDAL)



Codéine



Pholcodine



Codéthyline



NB : l'attention est attirée chez les conducteurs de véhicules sur les risques de somnolence liés à l'emploi de médicaments opiacés.

II- EFFETS SUR LA CONDUITE AUTOMOBILE

(d'après JP ANGER)

➤ **Héroïne, morphine (Utilisation ponctuelle)**

Relâchement des muscles lisses : perte de l'attention, des réflexes, de la réalité, de la conscience du danger et des obstacles.

- analgésie accompagnée de sédation, somnolence et sommeil,
- action dépressive sur les centres respiratoires,
- malaise, hypotension, bradycardie, arrêt cardiaque possible
- myosis : altération de la vision.



➤ **En utilisation chronique**

- grandes variations de l'état de conscience,
- comportements asociaux, instables, agressifs, dépressifs voire suicidaires (!)
- → **dangerosité comportementale chez le conducteur.**

➤ **Héroïne + alcool : ⚠ dépression centrale et sédation.**

➤ **Tous ces effets peuvent provoquer la perte de contrôle du véhicule.**



II- EFFETS SUR LA CONDUITE AUTOMOBILE



Keycup.com

➤ **Codéine, Pholcodine :**

Effets dépresseurs et sédatifs qui contre-indiquent la conduite automobile.

➤ **Buprénorphine :** action analgésique supérieure à celle de la morphine, ➡ sa prescription est donc, **en théorie**, incompatible avec la conduite automobile.

En association avec l'alcool : analgésie + endormissement + hallucinations éventuelles → risque majeur pour le conducteur et son environnement.

➤ **Méthadone :** effets sédatifs marqués, altérations de la perception visuelle → conduite automobile risquée (!)



III- METHODES DE DOSAGE DES OPIACES ET OPIOIDES DANS LA SALIVE

Molécules	Techniques analytiques	Références
Héroïne	GC/MS, GC/MS/MS	Cone et al.,95 - Jenkins et al.,95 Niedbala et al., 2001
6-MAM	GC/MS, GC/MS/MS	Cone et al.,95 - Toennes et al., 2005 Presley et al., 2003
Morphine	GC/MS, RIA, HPLC/DAD	Cone et al.,95 - Toennes et al., 2005 Cone,90 Chen et al.,88
Codéine	RIA, GC/NPD, GC/MS	Cone,90 Sharp et al.,83 Toennes et al., 2005
Buprénorphine	RIA, LC/MS	Cone et al.,91 Hoja et al.,96
Méthadone	GC/FID, GC/MS	Lynn et al.,77 Toennes et al., 2005
Pholcodine	HPLC/DAD	Chen et al.,88



III- LIMITES DE DETECTION PUBLIEES DES OPIACES ET OPIOIDES DANS LA SALIVE

Molécules (dose)	Technique analytique	Limite de détection dans la salive (ng/ml)	Durée de détection dans la salive (h)	Durée de détection dans le sang (h)
Héroïne	GC/MS	1	5 à 30 min.	5 à 10 min.
6-MAM	GC/MS	1	30 min. à 8 h	30 min. à 2h
Morphine	RIA	0,6	12 à 24	6 à 20
Codéine	RIA	0,6	24 à 36	12 à 16
Buprénorphine	RIA	0,02	8	4 à 6
Méthadone	GC/MS	10	24	24 à 48

Samyn N., et al. Analysis of drugs of abuse in saliva. Forensic Sci Rev 1999 ; 11 : 1-19



Craigmedical.com

IV- ELEMENTS DE PHARMACOCINETIQUE

a) Etude Bibliographique

Diffusion et dosage des opiacés et opioïdes dans la salive d'après Marquet P. et al.
Dosage des drogues illicites dans la salive: revue de la littérature. *Toxicorama* 1996 ; 8(1): 5-14

Molécules	pKa	Liaison aux prot. Plasm. (%)	Salive/ Plasma théorique	S/P mesuré in vivo	Concentrat° max. salive (ng/ml)
Héroïne (IV)	7,6	ND	2,81	0,02 à 0,87	6 à 30
6-MAM	ND	ND	ND	0,35 à 5,51	18 à 141
Morphine (IM)	8,1	65	1,22	0,17 à 0,25	11 à 38
Codéine (orale)	8,2	7	3,32	3 ± 1,57	500
Codéine (IM)				0,87 à 1,13	184 à 308
Buprénorphine (IM)	8,3	96	0,15	0,05 à 0,41	0,5
Méthadone (IM)	8,3	84	0,58	3 à 10	5000
Méthadone (orale)				0,51 ± 0,13	500

ND : non déterminé



Remarque : Ratios S/P théorique très variables de 0,15 à 3,32



b) ETUDES EXPERIMENTALES IN VIVO

1°) CODEINE

Plasma and oral fluid pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral **codeine** administration (Kim, Barnes, Oyler, et al. *Clin. Chem.* 2002, 48 (9): 1486-96)

Doses orales de 60 et 120 mg/70 kg administrées à 19 volontaires.

Analyses par GC/MS. Les pics moyens de codéine étaient :

- dans le plasma de $214,2 \pm 27,6$ ng/ml (60 mg) et $474,3 \pm 77$ ng/ml (120 mg)

- dans la salive de $638,4 \pm 64,4$ ng/ml (60 mg) et $1599,3 \pm 241$ ng/ml (120 mg)

Le ratio salive/plasma était relativement constant ~ 4, de 1 à 12h suivant l'administration.



La durée de détection moyenne de la codéine dans la salive était de 21h (pour une LD: 2,5 ng/ml)

En résumé :

	Ingestion de 60 mg de codéine	Ingestion de 120 mg de codéine	Ratio salive/plasma	Durée de détection dans la salive
Concentrations moyennes dans le plasma	214,2 ng/ml	474,3 ng/ml	3	
Concentrations moyennes dans la salive	638,4 ng/ml	1599,3 ng/ml	2,5	21 h (LD : 2,5 ng/ml)



2°) HEROINE

Comparison of **heroin** and cocaine concentrations in saliva with concentrations in blood and plasma (*Jenkins, Oyler, Cone. J. Anal. Toxicol. 1995, 19(6): 359-74*)

3 doses d'héroïne fumées et injectées (IV) administrées à des volontaires. Sang et salive étaient collectés périodiquement après l'administration et analysés par GC/MS pour recherche **d'héroïne, 6-MAM et morphine**. L'héroïne et la 6-MAM étaient détectées dans le premier échantillon de salive collecté (t = 2 min.) après l'administration par les 2 voies.

- **Héroïne fumée** : pic d'héroïne atteint au bout de 2 min, **concentrations salivaires** de 3534 ng/ml (2,6 mg administré) à 20 580 ng/ml (5,2 mg); Les concentrations diminuaient lentement: tps de détection de 2 à 24h.

- **Héroïne IV** : pic d'héroïne atteint entre 2 et 5 min., **concentrations salivaires** de 6 ng/ml (10 mg HCl administré) à 30 ng/ml (12 mg); elles diminuaient rapidement pour atteindre la LD (1 ng/ml) en 60 min.



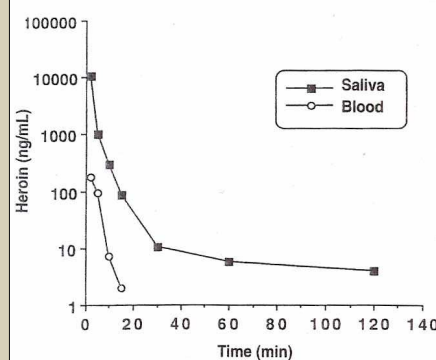
En résumé :

	héroïne fumée (2,6 mg)	héroïne fumée (5,2 mg)	héroïne IV (10 mg)	héroïne IV (12 mg)	Durée de détection héroïne dans la salive
Pics plasmatiques dans le plasma	159 ng/ml	51 ng/ml	72 ng/ml	141 ng/ml	
Pics plasmatiques dans la salive	3534 ng/ml	20580 ng/ml	6 ng/ml	30 ng/ml	2 à 24 h (fumée) 1h (IV) (LD : 1 ng/ml)

Remarque : les auteurs expliquent les concentrations élevées en héroïne dans la salive après administration fumée par une contamination de la cavité buccale.



Concentrations moyennes en héroïne dans la salive et le sang de 2 sujets ayant fumé 10,5 mg d'héroïne base



Ratios salive/sang en fonction du temps écoulé depuis la prise chez ces 2 sujets ayant fumé 10,5 mg d'héroïne base

Temps (min.)	Ratio Salive/Sang sujet 1	Ratio Salive/Sang sujet 2
2	39,1	159,9
5	17,9	5,4
10	32,1	74,1
15	36,4	0

Remarque : Grande variabilité individuelle ou problème de dépôt de particules de fumée

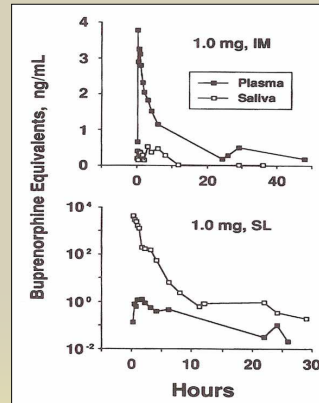


3°) BUPRENORPHINE

Elevated drug saliva levels suggest a « depot-like » effect in subjects treated with sublingual **buprenorphine**. (Cone, Dickerson, Darwin, Fudala, Johnson. NIDA. Res. Monogr. 1991, 105: 569)

➤ Après **administration IM** de 1 mg de buprénorphine, les concentrations salivaires mesurées par RIA étaient moins élevées que les concentrations plasmatiques.

➤ Après **administration sublinguale** de 1 mg de buprénorphine, les concentrations salivaires étaient très élevées pendant les 12h suivant l'administration.



Les concentrations élevées en buprénorphine dans la salive après administration sublinguale peuvent être expliquées par une contamination de la cavité buccale.



c) ENQUETE SUR UN LIEU DE TRAVAIL (USA)

6-MAM

High prevalence of **6-acetylmorphine** in morphine-positive oral fluid specimens (Presley, Lehrer, et al. Forensic Sci. Int. 2003, 133: 22-25)

77218 échantillons salivaires ont été collectés sur des lieux de travail, pendant 10 mois et analysés :

- RIA (screening) : LD=30 ng/ml,
- GC/MS/MS (confirmation) : LD morphine et codéine=30 ng/ml, LD 6-MAM=3 ng/ml

Recherche de **6-MAM** a en GC/MS/MS uniquement sur les échantillons positifs en morphine.

- 107 échantillons (0,14%) contenaient uniquement de la codéine (328 ± 54 ng/ml)
- 48 échantillons (0,06%) contenaient de la morphine, parmi eux, 32 (0,04%) étaient positifs à la 6-MAM.

Dans ces 32 échantillons, les concentrations salivaires moyennes étaient :

- morphine : 755 ± 201 ng/ml (30 à 4595 ng/ml)
- 6-MAM : 416 ± 168 ng/ml (3 à 4095 ng/ml)
- codéine : 196 ± 36 ng/ml (30 à 777 ng/ml)



CONCLUSION

Opiacés, opioïdes et conduite automobile

Dépression du SNC, perte des réflexes,
sédation → DANGER

Les avantages de la salive :

1. Prélèvement non invasif
2. Collecte assez facile, économique et rapide à réaliser par du personnel non médical
3. Prélèvement pouvant être effectué sous contrôle visuel des autorités policières ou autres (réduisant le risque de substitution ou d'adultération)



CONCLUSION

Les inconvénients de la recherche d'opiacés et opioïdes dans la salive :

1. Tests souvent positifs par la prise d'opiacés licites tels que codéine, pholcodine, codéthyline... (surtout l'hiver). En cas de test positif : **nécessité absolue de confirmer** le test rapide (screening) par une analyse en CPG/SM afin de déterminer s'il s'agit d'opiacé **licite** ou **illicite**
2. Ratio concentrations salivaires / concentrations plasmatiques très variables (sauf codéine par VO)
3. Durée de détection moins longue que dans l'urine
4. Des concentrations salivaires fonction du mode de consommation et de prélèvement (selon A. Verstraete)



→ Résultats des différentes études sur route : A. Verstraete