



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Conduite automobile et opiacés : bases bibliographiques pour un consensus de la Société française de toxicologie analytique



Driving under the influence of opiates

Gilbert Pepin^{a,*}, Marjorie Cheze^a,
Véronique Dumestre-Toulet^b, Hélène Eysseric^{c,d},
Laurence Labat^e

^a Laboratoire TOXLAB, 7, rue Jacques-Cartier, 75018 Paris, France

^b Laboratoire TOXGEN, 11, rue du Cdt-Cousteau, 33100 Bordeaux, France

^c Laboratoire de pharmacologie toxicologie, CHU de Grenoble, CS 10217, 38043 Grenoble cedex 9, France

^d Laboratoire de médecine légale, université Grenoble-Alpes, Grenoble, France

^e Biologie du médicament et toxicologie, groupe Cochin, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

Disponible sur Internet le 21 août 2015

MOTS CLÉS

Conduite automobile ;
Opiacés ;
Héroïne ;
Morphine ;
Codéine ;
Codéthyline ;
Dihydrocodéine ;
Oxycodone et
pholcodine

Résumé Dans le cadre de l'interprétation des résultats d'analyses d'opiacés dans un contexte routier, les substances à prendre en compte sont l'héroïne, la morphine, la codéine, l'oxycodone, la codéthyline, la dihydrocodéine et la pholcodine car elles sont toutes susceptibles de positiver un dépistage salivaire ou urinaire. Toutes ces substances sont classées comme stupéfiants à l'état pur mais la législation française concernant leur prescription et délivrance sous forme de médicaments varie selon leurs dosages et indications. Les voies d'administration sont multiples de la voie injectable pour l'héroïne et la morphine, à la voie orale pour toutes les spécialités pharmaceutiques. Chaque opiacé a ses propres métabolites, cependant la morphine est un métabolite commun à la plupart, excepté l'oxycodone et la dihydrocodéine. 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 température (+4 °C ou –20 °C) semble avoir peu d'impact sur la conservation. Les méthodes de dosage reposent sur des techniques en chromatographie liquide ou gazeuse couplées à une détection par spectrométrie de masse. L'héroïne est très rapidement métabolisée en 6-acétylmorphine. Ce métabolite spécifique de l'héroïne n'est plus détectable 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

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : contact@labotoxlab.com (G. Pepin).

de la pholcodine entre 48 et 72 heures. Si la loi française impose actuellement un seuil minimal de détection de la morphine à 20 µg/L, la SFTA recommande un seuil de quantification plus bas à 5 µg/L pour tous les opiacés y compris la 6-acétylmorphine. Il est actuellement admis que les opiacés perturbent la capacité à conduire de par leur effet dépressur sur le système nerveux central et le relâchement des muscles lisses. Toutefois leur impact est variable selon la substance (héroïne > morphine > codéine = oxycodone > codéthylène = dihydrocodéine > pholcodine). D'après la littérature, il semble raisonnable de proposer un seuil de dangerosité potentielle à 10 µg/L au moment des faits pour la morphine dans le sang total, le seuil de dangerosité pour les autres opiacés n'étant pas suffisamment documenté. Les ratios sang/salive pour les opiacés sont très variables selon les individus, néanmoins les durées de détection sont comparables dans ces deux milieux. La 6-acétylmorphine est également plus souvent détectée dans la salive que dans le sang.

© 2015 Société Française de Toxicologie Analytique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Driving;
Opiates;
Heroin;
Morphine;
Codeine;
Ethylmorphine;
Dihydrocodeine
oxycodone and
pholcodine

Summary In the context on driving under the influence of drugs, the list of the main opiates that could lead to a positive result by immunochemical screening tests are heroin, morphine, codeine, oxycodone, codethyline, dihydrocodeine and pholcodine. All these substances are classified as narcotics in their pure form, but the French legislation concerning their prescription and delivery in the form of medications varies according to their dosages and indications. Routes of administrations are multiple. It could be intravenous for heroin and morphine and oral route for other opiates and over-the-counter medications. Each opiates has its own metabolites, however morphine is a metabolite shared by all opiates, except oxycodone and dihydrocodeine. Heroin and 6-acetylmorphine are spontaneously degraded by esterase present in the blood. Opiates are stable with fluoride, and storage's temperature does not show significant impact on opiates stability between +4 °C and -20 °C. Methods for opiates identification and dosage are based on chromatography and mass spectrometry. Heroin is rapidly metabolized in 6-acetylmorphine. This metabolite, which is a positive proof of heroin use, is still detectable up to 2 hours. After administration, morphine can be detected up to 6–20 hours, codeine up to 6–16 hours, codethyline and oxycodone up to 6–10 hours, dihydrocodeine up to 10–12 hours, and pholcodine up to 48–72 hours. The French law requires a minimum detection limit for morphine at 20 µg/L in blood. However, the SFTA recommend a lower limit, and minimum quantification limit at 5 µg/L of blood for all opiates including 6-acetylmorphine. It is widely established that opiates impair driving ability by the result of depression on the central nervous system and in smooth muscle relaxation. However, their impact is correlated with the substance used (heroin > morphine > codeine = oxycodone > codethyline = dihydrocodeine > pholcodine). According to the scientific literature, we can propose a cut-off for impairment at 10 µg/L for morphine. No other impairment cut-off could be proposed at this time without more studies. Ratios between blood and saliva for opiates are unpredictable among individuals and thus, no correlation can be clearly established. However, the detection windows in blood and saliva are similar. Moreover, 6-acetylmorphine is more often detected in saliva than in blood.

© 2015 Société Française de Toxicologie Analytique. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'héroïne est l'opiacé le plus répandu et le plus consommé sur le marché européen des drogues illicites. Elle se consomme fumée, sniffée ou par injection. La plus courante est l'héroïne brune (base) qui provient d'Afghanistan. La forme chlorhydrate correspond à l'héroïne blanche, elle est plus rare et vient le plus souvent d'Asie du Sud-Est. L'utilisation d'opium reste peu répandue.

D'autres opiacés utilisés à des fins thérapeutiques sont détournés du système de distribution pharmaceutique. En 2014, 14 nouveaux opiacés de synthèse ont été saisis dans l'Union européenne mais ne sont pas actuellement pris en compte dans la recherche des stupéfiants au volant.

Depuis 2010, on enregistre en Europe et en France une baisse importante des saisies et du nombre d'infractions lié à l'offre d'héroïne alors même que les prix sont en baisse.

La pureté de l'héroïne, commercialisée dans la rue, au niveau du consommateur, varie de 13 à 23 % pour un prix variant de 30 à 60 euros le gramme.

L'âge moyen du conducteur/consommateur situé autour de 35 ans est plus élevé que pour les autres drogues. L'utilisateur est majoritairement masculin (à environ 85 %) [1].

La dangerosité de la prise d'héroïne au volant peut provenir non seulement de l'héroïne elle-même, mais des agents psychotropes avec laquelle elle est adulterée tel l'alprazolam (Xanax®) ayant entraîné pour les toxicomanes consommateurs des pertes brutales de contrôle du véhicule avec des accidents de la circulation en série [2].

La part d'accidents de la circulation due aux opiacés licites déviés de leur usage thérapeutique, particulièrement les antitussifs, n'est pas précisément connue. Citons le Néocodion® sous forme de comprimés qui est le produit phare en matière de détournement d'emploi de produits codéinés – médicament dont la délivrance se fait sans ordonnance.

D'après l'étude européenne DRUID [3], la prévalence estimée des substances psychoactives chez les conducteurs est de 0,07 % pour les opiacés illicites et de 0,35 % pour les médicaments opiacés et opioïdes.

Présentation des composés et mode de consommation

Tous les dérivés opiacés sont classés sur la liste des stupéfiants en tant que substances pures (arrêté du 22 février 1990 et annexes). Cependant, plusieurs spécialités contenant de la codéine, dihydrocodéine, éthylmorphine ou pholcodine en association et avec des doses maximales sont inscrites sur la liste I des substances vénéneuses ou bénéficient d'une exonération.

Héroïne [2,4–6]

L'héroïne est un opiacé hémisynthétique de dénomination commune internationale diacétylmorphine ou diamorphine ($C_{21}H_{23}NO_5 = 369,4 \text{ g/mol}$).

Il existe deux types d'héroïnes commercialisées :

- l'héroïne dite « pure » (80 à 99 %) qui se présente sous la forme d'une poudre blanche de chlorhydrate d'héroïne. Elle est connue sous le nom de « Blanche » ;
- l'héroïne « impure » ou héroïne brune surnommée « *Brown Sugar* » ou « *Brown* », qui se présente sous la forme d'une poudre beige ou brune. La plus consommée en Europe est sous forme base ou souvent sous forme chlorhydrate peu purifié. Ce type d'héroïne contient également le plus souvent de la 6-acétylmorphine et morphine (produits de dégradation de l'héroïne), de l'acétylcodéine (impureté de synthèse), de la papavérine, noscapine, méconine (autres alcaloïdes de l'opium), du paracétamol, de la caféine, du bicarbonate et des sucres (adulterants les plus fréquents) et parfois de la quinine, talc, plâtre, autres médicaments non dénués de toxicité.

L'héroïne est classée stupéfiant (arrêté du 22 février 1990). Elle s'administre par voie intraveineuse le plus souvent car plus « efficace » et plus économique, mais

aussi par voie sous-cutanée, ou par voie nasale « sniff » ou encore en inhalation « chasser le dragon ».

Morphine [2,4–7]

La morphine est un analgésique prescrit dans les douleurs intenses et/ou rebelles. Son usage peut également être illicite (trafic de médicaments). Sa dénomination commune internationale est : morphine ($C_{17}H_{19}NO_3$, $H_2O = 303,4 \text{ g/mol}$).

La morphine existe sous forme de quatre sels : acétate, chlorhydrate, sulfate et tartrate. Le sel de sulfate est le plus fréquent et a l'aspect de poudre cristalline blanche ou incolore.

Son administration peut se faire par voie orale sous forme de sulfate de morphine à libération immédiate (solution buvable unidose Oramorph®, gélules Actiskénan®, comprimés Sevredol®) ou à libération prolongée (comprimés Moscontin®, gélules Skénan® LP) ou par voie injectable, chlorhydrate ou sulfate de morphine (voie sous-cutanée, intramusculaire et intraveineuse). Il faut également signaler les spécialités contenant de l'opium comme la Lamaline® (gélules ou suppositoires, antalgique), Izalgi® (gélules, antalgique) et Colchimax® (antigoutteux) qui peuvent positiver un test « opiacés » urinaire ou salivaire.

Le chlorhydrate de morphine peut être administré par injection intraveineuse par le personnel médical d'urgence suite à un accident grave, ce qui peut compliquer l'interprétation des résultats en cas d'analyse de contrôle.

Toutes les spécialités à base de morphine sont inscrites sur la liste des stupéfiants (arrêté du 22 février 1990).

Codéine [2,4–7]

La codéine est un antitussif et un analgésique moins puissant que la morphine. Sa dénomination commune internationale est codéine ou méthylmorphine ($C_{18}H_{21}NO_3$, $H_2O = 317,4 \text{ g/mol}$). La codéine se trouve naturellement dans l'opium et est produite commercialement par O-méthylation de la morphine.

Elle est employée comme analgésique central en association avec des antalgiques périphériques (aspirine, paracétamol) mais aussi comme sédatif de la toux associée à des expectorants. Elle se trouve sous forme de sels chlorhydrate, sulfate ou phosphate dans des sirops, des comprimés et des suppositoires.

Le dictionnaire Vidal de 2015 présente environ 40 spécialités contenant de la codéine. La codéine est utilisée comme antitussif dans de nombreux sirops (Codedrill®, Codenfan®, Néo-codion®, Paderyl®, Euphon®, Dinacode®, Eucalyptine®, Thiopectal®, Tussipax®, Polery®, Sp LeBrun®, Pulmosérum®) ou encore en association dans de nombreuses spécialités antalgiques souvent avec du paracétamol (Algicalm®, Algisedal®, Claradol®, Codoliprane®, Compralgy®, Dafalgan Codéiné®, Gaosédal®, Klipal®, Lindilane®, Migralgine®, Novacétol®, Prontalgine®, Anta-rène Codéiné®, Sedaspir®). Il faut citer en particulier le Néo-codion® en comprimés (25 mg de codéine), délivré sans ordonnance, et parfois utilisé à doses massives par des toxicomanes en manque d'héroïne.

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).

Éthylmorphine ou codéthyline [1,2,7,8]

La codéthyline ou éthylmorphine est un opiacé hémisynthétique (formule : $C_{19}H_{23}NO_3 = 313,39 \text{ g/mol}$) que l'on retrouve dans des préparations antitussives (toux sèche) soit seule (Clarix®, Sirop Peters®, Vegetoserum®), soit associée à la codéine (Tussipax®) et sous forme sirop, solution buvable ou comprimés. Les concentrations en éthylmorphine sont comprises entre 0,5 mg/mL et 1 mg/mL pour les formes liquides (flacons de 150 à 250 mL) et 10 mg pour les comprimés de Tussipax®. Les sirops Peters® et Vegetosérum® ont par ailleurs des titres alcooliques élevés, 14° et 20° respectivement. Ces spécialités, hormis le Tussipax® en solution buvable classé sur la liste I, sont délivrées sans ordonnance par le pharmacien. La codéthyline est un précurseur métabolique de la morphine.

Dihydrocodéine [2,4,7,8]

Préparée par hydrogénation de la codéine, la dihydrocodéine (formule : $C_{18}H_{23}NO_3 = 301,4 \text{ g/mol}$) est prescrite pour ses propriétés antalgiques dans les douleurs d'intensité moyenne par voie orale. Son action serait 10 fois moins puissante que celle de la morphine. En 2015, il existe en France une seule spécialité pharmaceutique commercialisée sous le nom de Dicodin®, comprimés à libération prolongée contenant 60 mg de tartrate de dihydrocodéine. Le Dicodin® est classé sur la liste I des substances vénéneuses.

Oxycodone [2,4,7–9]

L'oxycodone ou dihydrone est un analgésique semisynthétique dérivé de la thébaine (formule : $C_{18}H_{21}NO_4 = 315,3 \text{ g/mol}$). L'oxycodone est utilisée comme analgésique contre les douleurs moyennes à sévères, les douleurs chroniques et les douleurs liées au cancer et à d'autres affections débilitantes et terminales (agoniste morphinique de palier 3) et également lorsque d'autres antalgiques de niveau plus faible ne sont pas efficaces. L'oxycodone existe sous forme de sel de chlorhydrate à l'aspect de poudre blanche cristalline.

Plusieurs spécialités sont inscrites au Vidal 2015 [7] sous les noms d'Oxycontin®, d'Oxynorm®, d'Oxynormoro® ou de générique à des dosages compris entre 5 et 120 mg. Les formes galéniques proposées sont des gélules, des comprimés à libération prolongée, des comprimés orodispersibles, une solution buvable et une solution injectable par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Toutes les spécialités à base d'oxycodone sont inscrites sur la liste des stupéfiants.

Lorsqu'ils sont utilisés de façon illicite, les comprimés peuvent être avalés, broyés puis ingérés, reniflés ou dissous dans de l'eau et injectés.

Pholcodine [4,7–9]

La pholcodine ou morpholyéthylmorphine (formule : $C_{23}H_{30}N_2O_4, H_2O = 416,5 \text{ g/mol}$) est un antitussif d'action centrale dont la structure chimique obtenue par

hémisynthèse est proche de la codéthyline. C'est un dérivé morphinique entraînant une dépression des centres respiratoires plus faible que celle induite par la codéine.

La pholcodine est utilisée uniquement pour son action de dépresseur des centres respiratoires. Alors que vingt-sept spécialités antitussives à base de pholcodine étaient inscrites au dictionnaire Vidal 2008 sous la forme de sirops, pâtes et suppositoires, il ne reste plus que six spécialités (sirops Biocalyptol®, Dimetane®, Hexapneumine®, Polery®) inscrites sur le eVidal 2015. La délivrance de sirops contenant de la pholcodine est en effet soumise à prescription médicale (liste I des substances vénéneuses) depuis mai 2011 car la pholcodine pourrait être à l'origine d'accidents lors de certaines anesthésies utilisant des curares [10].

La posologie quotidienne est de 10 à 60 mg chez l'adulte sans dépasser 90 mg.

Métabolisme et principaux paramètres pharmacocinétiques des opiacés

Morphine

L'administration de morphine peut se faire par voie orale ou intraveineuse en usage dévié par broyage de comprimés.

Par voie orale, la morphine est absorbée en grande partie par le tractus gastro-intestinal. Sa biodisponibilité absolue (rapport à la voie intraveineuse) est décrite proche de 25 %. La concentration maximale est atteinte vers 45 minutes et la liaison aux protéines plasmatiques estimée vers 30 %. Son volume de distribution est de l'ordre de 2 à 5 L/kg [11].

Les paramètres pharmacocinétiques décrits chez le volontaire sain après injection de morphine (équivalent 5 mg) montrent une concentration plasmatique maximale entre 274 et 574 µg/L [11]. Après absorption par voie orale (équivalent 10 mg), les concentrations maximales décrites sont atteintes après 30 à 60 minutes pour des concentrations inférieures à 20 µg/L [11,12]. Les demi-vies d'élimination décrites entre 2 et 3 heures pour la morphine sont de plus de 10 heures pour les formes glucuronoconjuguées.

Les transporteurs et les enzymes responsables du métabolisme de la morphine et de ses principaux métabolites sont à l'origine d'une variabilité pharmacocinétique interindividuelle importante qui peut modifier la biodisponibilité et les paramètres pharmacocinétiques.

Dans la littérature sont largement décrits :

- le rôle des transporteurs localisés dans les différents tissus (foie, intestin, reins et barrière hématoencéphalique). Le plus connu est la P-glycoprotéine (P-gp) présente au niveau biliaire et intestinal et transporteur d'efflux connu de la morphine. En 2003, Kharasch suggérait son implication à l'origine des modifications d'absorption, de biodisponibilité et en conséquence d'effets cliniques alors que son rôle ne pouvait être démontré de façon significative au niveau de la barrière hématoencéphalique [12] ;
- l'enzyme uridine diphosphate glucuronotransférase 2B7 (UGT 2B7) active dans le foie, les reins et le cerveau. Soixante pour cent de la morphine est glucuronoconjuguée sous forme de morphine 3glucuronide (M3G) et 6 à 10 % sous forme de morphine 6glucuronide (M6G),

métabolite 50 fois plus actif que la molécule mère. La M6G est décrite avec une pharmacocinétique différente de la morphine au point de vue distribution, métabolisme et profil d'élimination. Un faible volume de distribution de M6G probablement lié à une moindre lipophilie existe et explique que le métabolite se distribue moins bien dans les tissus [13];

- la voie principale d'élimination étant rénale, l'augmentation de polarité des glucuronides limite la diffusion à travers les membranes et nécessite l'intervention de transporteurs type «Multidrug Resistance Protein» (rôle de MRP2 et MRP3 pour le M3G et M6G) [14].

Sur des modèles animaux, les MRP2 localisés côté apical des entérocytes et sur les membranes hépatocytaires peuvent faciliter les sécrétions biliaires et intestinales du M3G inactif et les MRP3 localisés côté basolatéral des hépatocytes facilitent le transport des deux formes glucuronides du foie vers le compartiment sanguin. Au regard de la littérature, il n'y a pas encore de telles descriptions chez l'homme pouvant influencer la pharmacodynamie et pharmacocinétique de la morphine [15];

- interviennent également des enzymes de phase I, avec la métabolisation des opioïdes via les isoenzymes des cytochromes et un polymorphisme génétique décrit sur l'isoforme cytochrome P450 2D6 (CYP 2D6). Ainsi, l'action de la codéine est dépendante de son métabolisme en morphine par le CYP 2D6 et il est maintenant connu que certaines personnes dites «CYP 2D6 métaboliseurs ultra-rapides» transforment la codéine en morphine plus rapidement que d'autres, entraînant des concentrations en morphine dans le sang plus élevées que les concentrations usuelles et des cas de dépressions respiratoires parfois mortelles [15]. Jusqu'à environ 6,5% des Caucasiens sont des métaboliseurs CYP 2D6 ultra-rapides, mais la prévalence diffère selon le groupe racial ou ethnique;
- par l'intermédiaire du CYP 3A4, la morphine est desméthylée et se transforme en normorphine (environ 5%), métabolite actif éliminé dans les urines [16].

Héroïne

L'héroïne ou diacétylmorphine est administrée principalement par voie veineuse (2 à 20 mg), par voie nasale (sniff) ou fumée. La concentration maximale est observée très rapidement, de l'ordre de 5 minutes après l'injection. On observe également cette cinétique très rapide pour le métabolite principal, produit d'une estérase, la 6-acétylmorphine avec une demi-vie de 6 à 25 minutes. La liposolubilité de l'héroïne, plus élevée que celle de la morphine, lui confère une activité plus rapide et plus puissante et un volume de distribution plus important (25 L/kg).

La 6-acétylmorphine (concentration de l'ordre d'une dizaine de nanogrammes par litre) subit une déacétylation hépatique et se transforme en morphine, de demi-vie plus longue. Dans les urines, la 6-acétylmorphine est détectable seulement avec une fourchette de 24 heures après la consommation. Moins de 1% de la dose d'héroïne consommée est retrouvée dans l'urine sous forme de 6-acétylmorphine.

Soixante pour cent de la dose administrée par voie parentérale se retrouve sous forme M3G et 6 à 10% sous forme M6G. Par N-desméthylation de la morphine, la normorphine

est formée en quantité limitée (5% de la dose administrée per os). D'autres métabolites mineurs comprenant la morphine 3,6 diglucuronide et la codéine peuvent être également détectés. Ce dernier métabolite que l'on peut retrouver chez les consommateurs proviendrait de la présence de 6-acétylcodéine, présent en tant qu'impureté dans l'héroïne.

Plus récemment, Thaulow et al. en 2014 décrivent l'interaction entre l'éthanol consommé de façon concomitante avec l'héroïne qui inhibe deux étapes du métabolisme de l'héroïne : l'hydrolyse du 6-acétylmorphine en morphine et la glucuronidation de la morphine en M3G et M6G [17]. Cette interaction pharmacocinétique complète l'interaction pharmacodynamique déjà bien connue entre l'éthanol et l'héroïne.

Codéine

Chez l'homme, environ 20% de la codéine est déméthylée en norcodéine et en morphine au niveau hépatique via le CYP 2D6. Une grande majorité de la codéine est retrouvée sous forme glucuronoconjugée. Elle est administrée en général aux doses de 15 à 60 mg par prise (60 à 240 mg en posologie journalière) pour un pic observé entre 2 et 4 heures, une demi-vie d'élimination entre 1,2 et 3,9 heures et des concentrations sanguines entre 10 et 200 µg/L. Le volume de distribution se situe entre 2,5 et 3,5 L/kg [9].

Éthylmorphine ou codéthyline

Comme l'héroïne et la codéine, c'est un précurseur métabolique de la morphine. Dans les urines, on peut retrouver lors de sa consommation de l'éthylmorphine, de la morphine, ses métabolites et ses conjugués mais également de la noréthylmorphine et sa forme glucuronée. Sa demi-vie d'élimination est décrite entre 2 et 3 heures [9,18].

Dihydrocodéine

La dihydrocodéine subit le même type de métabolisme que la codéine, se transforme en dihydromorphine (CYP 2D6), nordihydrocodéine (CYP 3A4) et nordihydrocodéine-6 glucuronide [19]. Après une dose orale unique de 60 mg, la concentration maximale plasmatique de 0,15 mg/L est observée à 1,8 heure. Son volume de distribution est de 1 et 1,3 L/kg. Sa demi-vie d'élimination est décrite entre 3,4 et 4,5 heures.

Oxycodone

Le métabolite majoritaire N-déméthylé de l'oxycodone est la noroxycodone (CYP 3A4 et CYP 3A5). Chez l'homme, l'oxymorphone, formée par O-déméthylation de l'oxycodone (CYP 2D6) correspond à 13% du métabolisme. La noroxymorphone, second métabolite peut être formé soit par O-déméthylation de la noroxycodone (CYP 2D6) ou par N-déméthylation de l'oxymorphone (CYP 3A4 et CYP 2D6). L'oxycodone et les métabolites ont une élimination principalement urinaire et sans métabolisme de phase II à l'exception de l'oxymorphone [20,21]. Après une prise orale de 15 mg, les concentrations maximales sont décrites entre 31 et 45 µg/L pour l'oxycodone, 18 et

Tableau 1 Fenêtres de détection sanguines des opiacés et stabilités dans le sang.

	Temps de demi-vie plasmatique	Fenêtre de détection sanguine	Stabilité à 4 °C
Héroïne	4–6 min	< 5–10 min	Très rapidement dégradée dans le sang total (environ 50 % en 10 minutes) [25]
6-acétylmorphine	6–25 min	1–2 h	Perte d'environ 5 % par semaine en présence de d'oxalate ou EDTA et NaF Perte de 10 à 30 % par semaine en l'absence de NaF [26]
Morphine	2–4 h	6–20 h	Perte de 5 à 15 % la première semaine et de 10 à 22 % en un mois. Meilleure stabilité en présence de NaF [26] Stable pendant 11 mois dans le sang et le plasma à +4 °C et –20 °C [27]
Codéine	1,2–3,9 h	6–16 h	Extraits instables à température ambiante > 24 h [27] Perte de 5 à 15 % la première semaine et de 10 à 22 % en un mois. Meilleure stabilité en présence de NaF à 4 mg/mL [26]
Éthylmorphine (codéthyline)	2–3 h	6–10 h	–
Oxycodone	1,8–3,7 h	6–10 h	Bonne stabilité dans le plasma [28]
Dihydrocodéine	3,4–4,5 h	10–12 h	Bonne stabilité dans le plasma [29]
Pholcodine	35–75 h	48–72 h	–

34 µg/L pour la noroxycodone et inférieures à 5 µg/L pour tous les autres métabolites avec des demi-vies de l'ordre de 2,5 heures pour l'oxycodone et environ de 10 heures pour la noroxymorphone [22].

Pholcodine

De nombreux métabolites de phase I ont été décrits après N-déméthylation, N-désalkylation ou réduction du noyau morphinique. La pholcodine reste un précurseur pauvre de la morphine. La pholcodine ainsi que l'ensemble de ses métabolites (à l'exception de la morphine) se retrouvent sous forme libre [23]. Après une dose orale de 20 à 60 mg de pholcodine, des concentrations maximales sont rapidement observées après un temps situé entre 0,4 et 2,8 heures, avec une demi-vie d'élimination longue, d'environ 50 heures [24]. Des valeurs similaires pour ces paramètres pharmacocinétiques sont décrites après des administrations chroniques de pholcodine.

Fenêtre de détection des opiacés et stabilité dans le sang

L'héroïne est très rapidement métabolisée et n'est plus détectable dans le sang au-delà de 10 minutes, et la 6-acétylmorphine, son métabolite spécifique, 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 (Tableau 1).

L'héroïne et la 6-acétylmorphine sont spontanément dégradées dans le sang par des estérases. Les autres opiacés sont stables en présence de fluorures (Tableau 1). 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.

Recommandations analytiques et seuils de quantification

Les techniques immunochimiques (CEDIA, Elisa, par exemple) sont des techniques réservées au dépistage. Elles ne peuvent pas se substituer à une analyse par chromatographie couplée à la spectrométrie de masse pour identifier et doser des opiacés dans le sang.

Bien que la technique requise par l'article 10 de l'arrêté du 5 septembre 2001 pour les examens effectués dans le cadre de la circulation routière soit la « chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse » (CPG-SM), les techniques analytiques ont grandement évolué depuis. Il est ainsi évident pour l'expert averti que toutes les techniques de chromatographie couplée à la spectrométrie de masse sont scientifiquement recevables pour la détermination (identification et dosage) des opiacés et autres stupéfiants dans le sang (ou la salive), et ceci comprend : la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse tandem, la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (quadripolaire ou à trappe d'ions), de masse tandem (triple quadripolaire ou à trappe d'ions), de masse haute résolution, de masse à temps de vol, etc.

Les auteurs pensent donc qu'à l'heure actuelle, le terme générique de « chromatographie couplée à la spectrométrie

Tableau 2 Seuils de quantification des opiacés.

	Seuil de quantification minimum recommandé (µg/L)	LDQ (µg/L)	Technique	Références
Héroïne	5	5	LC-MS	[25]
6-acétylmorphine		5	LC-MS	[25,30–32]
		2,5	Q-trap	
		2	UHPLC-MS/MS	
		0,5	UPLC-MS/MS	
Morphine		10	LC-MS	[25,27,31–33]
		10	LC- Q-trap	
		2	UPLC-MS/MS	
		2,5	UPLC-MS/MS	
		0,86	UPLC-MS/MS	
Codéine		2,5	Q-trap	[30,32]
		2,5	UPLC-MS/MS	
Éthylmorphine (codéthyline)		6,3	UPLC-MS/MS	[32,33]
		2,5	UPLC-MS/MS	
Oxycodone		2,5	Q-trap	[30,32,33]
		1,6	UPLC-MS/MS	
		1	UPLC-MS/MS	
Dihydrocodéine		15	Q-trap	[30,32]
		2,5	UPLC-MS/MS	
Pholcodine		2,5	UPLC-MS/MS	[32]

de masse » au sens le plus large devrait être retenu comme recommandation analytique pour la recherche des opiacés et des stupéfiants en général dans le cadre de la conduite automobile.

Le temps de rétention chromatographique et des preuves d'identification spectrales reconnues par la communauté scientifique (par exemple un minimum deux ions caractéristiques, ou deux transitions en mode MRM, ou la masse exacte) sont nécessaires. L'utilisation de standards deutérés pour la quantification est recommandée dans la mesure du possible.

L'accréditation du laboratoire effectuant les analyses de confirmation est recommandée et a minima l'utilisation d'une méthode entièrement validée et la participation régulière réussie à des évaluations externes de qualité.

La réglementation actuelle prévoit un seuil minimum de détection de 20 µg/L en morphine dans le sang.

Les limites de détection étant déterminées à partir de critères différents d'un laboratoire à l'autre, il est préférable de s'en tenir aux limites de quantification qui sont déterminées selon des critères homogènes (Tableau 2). Nous recommandons pour l'ensemble des opiacés un seuil de quantification de 5 µg/L a minima. L'identification de la 6-acétylmorphine, quelle que soit sa concentration, est une preuve formelle de la consommation d'héroïne.

Effets sur la conduite automobile des opiacés

Les opioïdes agissent sur les récepteurs morphiniques entraînant un effet dépressur sur le système nerveux central

et un relâchement des muscles lisses ce qui est particulièrement dommageable pour la conduite automobile car ils induisent une perte de l'attention, des réflexes, de la réalité et de la conscience du danger et des obstacles.

Plusieurs aspects sont à prendre en compte dans cette problématique :

- chaque opiacé présente des caractéristiques propres en termes d'affinité sur les différents types de récepteurs avec pour conséquence une variabilité des effets observés selon la substance (héroïne > morphine > codéine = oxycodone > codéthyline = dihydrocodéine > pholcodine) ;
- l'usage ponctuel ou chronique des opiacés entraîne des effets variables :
 - en début de traitement (2 à 4 semaines) des effets néfastes pour la conduite automobile peuvent être majorés, qui seront atténués par la suite,
 - le phénomène de tolérance, largement décrit pour les opiacés, incite un individu à augmenter les doses (et donc la concentration sanguine) pour obtenir l'effet recherché,
 - il existe une très grande susceptibilité interindividuelle vis-à-vis des opiacés ;
- l'association de l'éthanol à un opiacé entraîne systématiquement une potentialisation des effets.

Selon les recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'octobre 2014 [34], « Les antalgiques opiacés induisent une sédation et des troubles du comportement notoires, qui peuvent empêcher le patient de percevoir l'altération de ses capacités de conduite et lui faire prendre des risques inconsidérés. De plus, il existe une grande variabilité



Figure 1. Pictogrammes figurant sur les spécialités françaises.

interindividuelle dans la sensibilité à ce type de médicament. La capacité de conduire doit donc faire l'objet d'une évaluation médicale soigneuse, en particulier en phase de mise en place du traitement ».

Selon la classification ANSM, des différents médicaments en fonction de leur risque pour la conduite, tous les opiacés sont classés en niveau de risque 2 (Fig. 1), excepté la codéine à faible dose [35].

Héroïne

Ses effets varient selon la dose et selon que le mode d'utilisation est ponctuel ou chronique [2]. De faibles doses induisent :

- une action analgésique accompagnée de sédation, somnolence et sommeil et une action dépressive des centres respiratoires pouvant conduire à des malaises ;
- une action psychodysleptique avec euphorie voire dysphorie et une élévation du seuil de perception douloureuse ;
- une hypotension et une bradycardie diminuant les performances du myocarde sans modifier le débit ;
- une action toxicomanogène avec dépendance physique et psychique ainsi qu'un myosis peu dépendant de l'accoutumance et altérant la vision.

Les effets psychiques et physiologiques de l'héroïne sont identiques à ceux de la morphine mais plus brutaux avec une dépression respiratoire plus marquée. On estime que son action est trois fois plus forte que celle de la morphine.

À fortes doses, l'héroïne provoque des bouffées délirantes, hallucinatoires et des phases d'excitation motrice parfois convulsives rendant extrêmement dangereuse l'utilisation de machines dans la mesure où celle-ci est encore possible. Le risque de surdose mortelle est important.

Une utilisation chronique peut provoquer, outre des troubles physiques importants, des troubles psychosomatiques particulièrement marqués chez les toxicomanes :

- une perturbation continue du psychisme avec réactions paranoïaques ;
- de grandes variations de l'état de conscience ;
- des comportements asociaux, agressifs, dépressifs voire même suicidaires ;
- un syndrome de manque induisant un comportement particulièrement instable voire agressif.

Morphine

Le principal effet indésirable de la morphine ayant un effet direct sur l'accidentalité est la dépression centrale entraînant sédation et altération de la vigilance. Le myosis peut

aussi être gênant pour l'accommodation visuelle, particulièrement de nuit.

Selon les travaux de Strand et al. [36], une dose unique de morphine de 5 mg entraîne peu d'effets alors qu'une plus forte dose entraîne une altération des capacités de conduite. Il existe peu d'études sur les effets à long terme d'un traitement chronique par la morphine sur la conduite : il faut une évaluation individuelle de tels patients.

Oxycodone

Comme tous les analgésiques agonistes des opiacés, l'augmentation des doses augmente l'analgésie, à la différence des analgésiques mélangés agonistes/antagonistes ou non-opioides, où il y a une limite à l'effet analgésique avec l'augmentation des doses. Le plafond de l'efficacité analgésique est imposé par les effets indésirables, les plus sérieux pouvant inclure la somnolence et la dépression respiratoire.

Codéine, pholcodine

Les effets indésirables de la codéine sont comparables aux autres opiacés mais plus modérés. La pholcodine, dérivée de la codéine, possède une action psychodysleptique encore plus faible. On peut estimer que leur influence sur la conduite automobile est dans l'ensemble assez faible à dose thérapeutique et maximale au pic plasmatique.

Leur association à l'alcool entraîne une forte majoration des effets dépressifs et sédatifs, d'où une dangerosité accrue.

La codéine à la dose de codéine-base inférieure à 20 mg par unité de prise possède un pictogramme de niveau 1 (Fig. 1) tandis que la codéine à la dose de codéine-base supérieure ou égale à 20 mg par unité de prise possède un pictogramme de niveau 2 (Fig. 1), depuis mars 2009 [35].

Selon Strand et al. [36], la plus faible dose de codéine altérante est de 25 mg et des doses de 50 mg toutes les 6 heures ne sont pas sans risque.

D'après les conclusions de l'étude européenne « DRIVING Under Influence of Drugs » (DRUID) parues en 2012 [37], la combinaison de codéine et paracétamol n'entraîne pas d'altération chez le volontaire sain même à haute dose, en revanche de plus faibles doses peuvent avoir un effet chez les personnes âgées.

Durée d'action des opiacés

La durée d'action des opiacés influant sur l'aptitude à la conduite automobile est mentionnée dans le Tableau 3. La différence entre la durée d'action et la durée de détection

Tableau 3 Durée d'influence sur la conduite de machines après une dose thérapeutique^a (ou usuelle) [2].

Héroïne (diacétylmorphine)	3–4 h
6-acétylmorphine	
Morphine	2–6 h
forme LP	8–12 h (voire 24 h)
Codéine	4–6 h
Codéthyline	4–6 h
Dihydrocodéine forme LP	8–12 h
Oxycodone	8–12 h
Pholcodine	8–16 h

LP : à libération prolongée.

^a Chiffres à pondérer par des facteurs d'accoutumance et de sensibilité individuelle.

sanguine est due à plusieurs facteurs dont, principalement, l'affinité aux récepteurs, l'intensité des effets analgésiques et psychodysléptiques, la sensibilité des méthodes d'analyse, la détection de métabolites.

Études récentes de prévalence des opiacés dans l'accidentologie routière

Le nombre d'interpellations pour usage d'opiacés en 2010 en France correspondait à 5,4 % de l'ensemble des interpellations pour usage de stupéfiants [38], en revanche aucune publication récente ne précise le pourcentage des opiacés parmi le nombre de délits routiers liés aux stupéfiants mais il est probablement encore inférieur.

D'après l'étude européenne DRUID [39], la prévalence estimée des substances psychoactives chez les conducteurs est de 0,07 % pour les opiacés illicites et de 0,35 % pour les médicaments opiacés et opioïdes.

Les travaux d'un panel d'experts du Royaume-Uni [40] relatent un risque de blessure grave ou de décès chez les conducteurs testés positifs en opiacés illicites (présence de 6-acétylmorphine ou morphine supérieure à celle de codéine) avec un *Odds-Ratio* (OR) entre 2 et 10. Le risque de blessure grave ou de décès chez les conducteurs testés positifs en opiacés médicaux (y compris la méthadone) est à un OR entre 4,8 et 9. L'OR dépend du délai après le début du traitement en opioïdes : il est calculé comme plus élevé pendant les 4 premières semaines de traitement (toujours > 1) et plus faible en cas de traitement chronique. La morphine et la dihydrocodéine semblent moins problématiques que le tramadol ou la codéine.

D'après Verstraete et Legrand [41], les études épidémiologiques concernant les opiacés sont limitées et contradictoires : certaines trouvent un risque significatif élevé d'accident. En termes de responsabilité dans la survenue d'accident, 3 études parmi 5 ne trouvent pas d'augmentation de risque de responsabilité. Ce sont les premières semaines de traitement qui posent un problème. Le risque relatif des usagers d'opioïdes d'être impliqués dans un accident entraînant un décès, des blessures ou des

dommages matériels est respectivement à un OR de 1,44, 1,89 et 4,76.

Les travaux de Gomes et al. en 2013 [42] mettent en évidence une relation entre dose d'opioïdes et risque d'accident routier au Canada : à partir d'une étude cas/témoins de 5300 accidentés ayant reçu une dose d'opioïde, il est démontré une corrélation entre la dose d'opioïde et le risque d'accident routier. À faible dose, l'OR est de 1,21 ; il augmente à forte dose jusqu'à 1,42 puis redescend à très forte dose à 1,29.

Enfin, une autre étude canadienne de 2014 [43] s'est intéressée à l'impact des opioïdes sur la responsabilité de conducteurs de camions impliqués dans des accidents mortels. Leur prévalence est estimée de 0,1 à 0,2 % en moyenne par an et l'OR est de 2,8 pour les conducteurs hommes consommant un opioïde analgésique.

Seuil de dangerosité

La Norvège a été le premier pays à appliquer des seuils législatifs de « déficience » pour les substances psychoactives autres que l'éthanol en se basant sur des concentrations sanguines correspondant au même degré d'incapacité que ceux définis pour l'éthanol [44]. Les limites proposées sont basées sur une incapacité obtenue après une dose unique de la substance chez un sujet naïf. Concernant la morphine, après une dose de 15 mg, la concentration maximale dans le sang total est estimée à 46 µg/L. Par comparaison avec les seuils d'incapacité définis pour l'éthanol à 0,02, 0,05 et 0,12 %, les concentrations de morphine sont respectivement définies à 9 µg/L, 24 µg/L et 61 µg/L.

Le seuil recommandé par la législation de la Pologne et des Pays-Bas est fixé actuellement à 20 µg/L.

Au Royaume-Uni [40], des seuils plus élevés sont préconisés à 80 µg/L pour la morphine ou à 40 µg/L si elle est associée à une alcoolémie supérieure à 0,2 g/L. En revanche, il est estimé qu'il n'existe pas assez de données à l'heure actuelle pour définir des seuils de dangerosité pour les autres opiacés comme la codéine, la dihydrocodéine et l'oxycodone.

Les seuils préconisés étant variables d'un pays à l'autre et en l'absence de résultats consensuels concernant la corrélation entre la concentration sanguine versus l'effet sur l'aptitude à la conduite, nous proposons de fixer comme seuil de dangerosité, la concentration thérapeutique minimale en morphine de 10 µg/L [2].

Contamination et réactions croisées

Il n'y a pas d'études publiées à ce jour concernant la contamination. On peut en déduire qu'il n'y a pas de contamination passive pour les opiacés étudiés.

Réactivité croisée : les données provenant des cinq fabricants de tests d'immunoessais montrent qu'il existe une réactivité croisée pour les molécules opiacées, qui sont toutes détectées avec des seuils de sensibilité variable d'un fabricant à l'autre.

Les données obtenues concernent l'urine, sauf pour un fabricant qui a également indiqué ses résultats pour la salive.

Tableau 4 Ratio des concentrations salivaires et plasmatiques après consommation d'opiacés.

	Ratio salive/plasma théorique [45]	Ratio salive/plasma mesuré in vivo [45,46]
Héroïne	2,81 (IV)	0,02–0,87 (IV)
6-acétylmorphine	Nd	0,35–5,51
Morphine	1,22 (IM)	0,17–0,25 (IM)
Codéine	3,32	3 ± 1,57 (PO) 0,87–1,13 (IM)
Éthylmorphine (codéthyline)	—	—
Dihydrocodéine	—	—
Pholcodine	—	—
Oxycodone	—	—

Tableau 5 Comparaison des concentrations salivaires et plasmatiques après consommation de codéine et durée de détection dans la salive [46].

	60 mg de codéine ingérée (µg/L)	120 mg de codéine ingérée (µg/L)	Ratio salive/plasma	Durée de détection de la codéine dans la salive
[C] moyenne plasma	214,2	474,3	3	
[C] moyenne salive	638,4	1599,3	2,5	21 h (LD = 2,5 µg/L)

Tableau 6 Comparaison des concentrations salivaires et plasmatiques après ingestion de 60 mg de codéine par 3 individus [47].

	[C] salive (µg/L)	[C] plasma (µg/L)	Ratio S/P
T + 1 h	785 307 1184	137 108 36	5,7 2,8 32,3
T + 3 h	785 360 253	63 32 25	12,411,310,0
T + 9 h	45 223 450	4 8 10	9,8 26,9 44,6
T + 24 h	Nd	Nd	—

Tableau 7 Comparaison des concentrations salivaires et plasmatiques après consommation d'héroïne et durée de détection dans la salive [48].

	Héroïne fumée (2,6 mg) (µg/L)	Héroïne fumée (2,6 mg) (µg/L)	Héroïne IV (10 mg) (µg/L)	Héroïne IV (12 mg) (µg/L)	Durée de détection de l'héroïne dans la salive
[C] max plasma	159	51	72	141	
[C] max salive	3534	20 580	6	30	Fumée : 2–24 h IV : 1 h (LD = 1 µg/L)
Salive/plasma	22,20	403,50	0,08	0,21	

Les tests CEDIA sont par ailleurs positifs par de nombreux médicaments non opiacés (par exemple : clomipramine, cyamémazine, lévopranolol, naloxone, ofloxacine, rifampicine).

Corrélation sang–salive

Les ratios sang/salive pour les opiacés sont très variables selon les individus et les voies d'administration

(Tableaux 4–7), et ne permettent pas d'établir de lien précis entre la concentration sanguine et la concentration salivaire. Néanmoins, les durées de détection sont comparables dans ces deux milieux.

La 6-acétylmorphine est détectée plus souvent dans la salive que dans le sang ce qui est un atout pour la salive. Les résultats d'une étude menée sur 100 cas réels de conduite sous influence en Norvège, dont 28 positifs aux opioïdes, illustrent cette différence (Tableau 8).

Tableau 8 Nombre de cas détectés sur 28 positifs aux opioïdes en fonction des milieux biologiques prélevés [49].

<i>n</i>	Détecté dans la salive	Détecté dans le sang	Détecté dans le sang et la salive
6-acetylmorphine	26	0	0
Morphine	22	15	15
Codéine	20	5	5

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. Rapport européen sur les drogues. Tendances et évolution; 2014 [Document consulté sur le site: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/OEDT2014EDRrap.pdf/> le 19 juin 2015].
- [2] Pépin G, Eysseric H. Héroïne, morphine et autres opioïdes. In: Mura P, Kintz P, editors. Drogue et accidentalité. Paris: EDP sciences; 2011. p. 127–81.
- [3] Schulze H. Document «Driving under the influence of drugs, alcohol and medicines in Europe—findings from the DRUID project». Lisbon: EMCDDA; 2012 [Consulté sur le site: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/druid> le 19 juin 2015].
- [4] Moffat AC, Osselson MD, Widdop B. Clarke's analysis of drugs and poisons 2004. London: The Pharmaceutical Press; 2004.
- [5] O'Neil M. The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 14th ed. Whitehouse Station, N.J.: Merck; 2006.
- [6] Sweetman SC, editor. Martindale, the complete drug reference. 36th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
- [7] eVIDAL® 2015—Version: 2015.06.0 en ligne <http://www.evidal.fr/Document> consulté sur le site le 15 juin 2015.
- [8] Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 8th ed. Foster city, California: Biomedical publications; 2008.
- [9] Staub C, Augsburger M. Opiacés. In: Kintz P, editor. Traité de toxicologie médico-judiciaire. Paris: Elsevier; 2012. p. 385–409.
- [10] Communiqué de presse «Pholcodine» du 4 mai 2011, ANSM [consulté sur le site <http://www.ansm.sante.fr/var/ansm-site/storage/original/application/38adc853d390ef1fb4c0d6aa42e8e85d.pdf> le 20 juin 2015].
- [11] Hoskin PJ, Hanks GW, Aherne GW, et al. The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1989;27(4):499–505.
- [12] Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, et al. Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of morphine. Clin Pharmacol Ther 2003;74(6):543–54.
- [13] Romberg R, Olofsen E, Sarton E, et al. Pharmacodynamic effect of morphine-6 glucuronide versus morphine on hypoxic and hypercapnic breathing in healthy volunteers. Anesthesiology 2003;99(4):788–98.
- [14] Zelcer N, van de Wetering K, Hillebrand M, et al. Mice lacking multidrug resistance protein 3 show altered morphine pharmacokinetics and morphine-6 glucuronide antinociception. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102(20):7274–9.
- [15] Lloret Linares C, Declèves X, Oppert JM, et al. Pharmacology of morphine in obese patients. Clin Pharmacokinet 2009;48(10):1–17.
- [16] Lugo RA, Kern SE. Clinical pharmacokinetics of morphine. J Pain Palliat Care Pharmacother 2002;16(4):5–18.
- [17] Thaulow CH, Hoiseith G, Andersen JM, Handal M, Morland J. Pharmacokinetic interactions between ethanol and heroin: a study on post-mortem cases. Forensic Sci Int 2014;242:127–34.
- [18] Aasmundstad TA, Xu BQ, Johansson I, Ripel A, Bjorneboe A, Christophersen AS, et al. Biotransformation and pharmacokinetics of ethylmorphine after a single oral dose. Br J Clin Pharmacol 1995;39:611–20.
- [19] Ammon S, Hofmann U, Griese EU, Gugeler N, Mikus G. Pharmacokinetics of dihydrocodeine and its active metabolite after single and multiple oral dosing. Br J Clin Pharmacol 1999;48:317–22.
- [20] Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, Burke BE, Reder RF, Goldenheim PD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. Clin Pharmacol Ther 1996;59:52–61.
- [21] Howard S. Opioid metabolism. Mayo Clin Proc 2009;84(7):613–24.
- [22] Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. Clin Pharmacol Ther 2006;79(5):461–79.
- [23] Maurer HH, Fritz CF. Metabolism of pholcodine in man. Arzneimittelforschung 1999;40(5):564–6.
- [24] Chen ZR, Bochner F, Somogyi A. Pharmacokinetics of pholcodine in healthy volunteers: single and chronic dosing studies. Br J Clin Pharmacol 1988;26(4):445–53.
- [25] Jones JM, Raleigh MD, Pentel PR, Harmon TM, Keyler DE, Remmel RP, et al. Stability of heroin, 6-monoacetylmorphine, and morphine in biological samples and validation of an LC-MS assay for delayed analyses of pharmacokinetic samples in rat. J Pharma Biomed Anal 2013;74:291–7.
- [26] Papoutsis I, Nikolaou P, Pistos C, Dona A, Stefanidou M, Spiliopoulou C, et al. Stability of morphine, codeine, and 6-acetylmorphine in blood at different sampling and storage conditions. J Forensic Sci 2014;59(2):550–4.
- [27] Taylor K, Elliott S. A validated hybrid quadrupole linear ion-trap LC-MS method for the analysis of morphine and morphine glucuronides applied to opiate deaths. Forensic Sci Int 2009;187:34–41.
- [28] Fang WB, Lofwall MR, Walsh SL, Moody DE. Determination of oxycodone, noroxycodone and oxymorphone by high-performance liquid chromatography–electrospray ionization–tandem mass spectrometry in human matrices: in vivo and in vitro applications. J Anal Toxicol 2013;37(6):337–44.
- [29] Tang W, Liu X, Qiu X, Yuan S, Wang J, Chen H. A simple and sensitive liquid chromatography method for the determination of low dihydrocodeine concentrations in human plasma: its application in Chinese healthy volunteers. Arzneimittelforschung 2011;61(7):411–6.
- [30] Steuer AE, Forss AM, Dally AM, Kraemer T. Method development and validation for simultaneous quantification of 15 drugs of abuse and prescription drugs and 7 of their metabolites in whole blood relevant in the context of driving under the influence of drugs—Usefulness of multi-analyte calibration. Forensic Sci Int 2014;244:92–101.
- [31] Anzillotti L, Odoardi S, Strano-Rossi S. Cleaning up blood samples using a modified “QuEChERS” procedure for the

- determination of drugs of abuse and benzodiazepines by UPLC-MS/MS. *Forensic Sci Int* 2014;243:99–106.
- [32] Fernández MM, Wille SM, Kummer N, Di Fazio V, Ruysinckx E, Samyn N. Quantitative analysis of 26 opioids, cocaine, and their metabolites in human blood by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Ther Drug Monit* 2013;35(4):510–21.
- [33] Oiestad EL, Johansen U, Oiestad AM, Christophersen AS. Drug screening of whole blood by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2011;35(5):280–93.
- [34] VIDAL 2015. Document «Médicaments et conduite automobile» consulté sur le site <http://www.vidal.fr/infos-pratiques/id10450.htm#medicaments> le 19 juin 2015.
- [35] Document «Mise au point médicaments et conduite automobile. Actualisation – 2009» [consulté sur le site http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/faff1e402339cd443a9894792f20d31d.pdf le 19 juin 2015].
- [36] Strand MC, Fjeld B, Arnestad M, Mørland J. Document "Psychomotor relevant performance: 1. After single dose administration of opioids, narcoanalgesics and hallucinogens to drug naïve subjects, 2. In patients treated chronically with morphine or methadone/buprenorphine. DRUID deliverables"; 2011 [consulté sur le site : http://www.druidproject.eu/Druid/EN/deliverables/list/downloads/Deliverable_1.1.2_C.pdf?__blob=publicationFile&v=1 le 19 juin 2015].
- [37] Schulze H. Document "Final report: work performed, main results and recommendations. DRUID deliverables"; 2012 [consulté sur le site http://www.druid-project.eu/Druid/EN/Dissemination/downloads_and_links/Final_Report.pdf le 19 juin 2015].
- [38] Obradovic I. La réponse pénale à la conduite sous influence (alcool et stupéfiants) [consulté sur le site <http://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/reponse-penale-conduite-sous-influence-tendances-91-decembre-2013/> le 19 juin 2015].
- [39] Schulze H. Document "Driving under the influence of drugs, alcohol and medicines in Europe—findings from the DRUID project". Lisbon: EMCDDA; 2012 [consulté sur le site : <http://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/druid> le 19 juin 2015].
- [40] Wolff K, et al. Document "Driving under the influence of drugs: report from the expert panel on drug driving"; 2013 [consulté sur le site : https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/167971/drug-driving-expert-panel-report.pdf le 19 juin 2015].
- [41] Verstraete A, Legrand SA. Document "Drug use, impaired driving and traffic accidents". 2nd ed. Lisbon: EMCDDA; 2014 [consulté sur le site <http://www.emcdda.europa.eu/publications/insights/2014/drugs-and-driving> le 19 juin 2015].
- [42] Gomes T, Redelmeier DA, Juurlink DN, Dhalla IA, Camacho X, Mamdani MM. Opioid dose and risk of road trauma in Canada: a population-based study. *JAMA Intern Med* 2013;173(3):196–201.
- [43] Reguly P, Dubois S, Bédard M. Examining the impact of opioid analgesics on crash responsibility in truck drivers involved in fatal crashes. *Forensic Sci Int* 2014;234:154–61.
- [44] Vindenes V, Jordbru D, Knapskog AB, Kvan E, Mathisrud G, Slørdal L, et al. Impairment based legislative limits for driving under the influence of non-alcohol drugs in Norway. *Forensic Sci Int* 2012;219:1–11.
- [45] Marquet P, et al. Dosage des drogues illicites dans la salive : revue de la littérature. *Toxicorama* 1996;8(1):5–14.
- [46] Kim I, Barnes AJ, Oyler JM, et al. Plasma and oral fluid pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral codeine administration. *Clin Chem* 2002;48(9):1486–96.
- [47] Kintz P, Tracqui A, Ludes B. Place de la salive dans le dépistage des conduits toxicophiles. *J Med Leg Droit Med* 1997;40(4):273–7.
- [48] 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(6):359–74.
- [49] Vindenes V, Lund HME, Andersen W, Gjerde H, Ik Dahl SE, Christophersen AS, et al. Detection of drugs of abuse in simultaneously collected oral fluid, urine and blood from Norwegian drug drivers. *Forensic Sci Int* 2012;219:165–71.