

ASSISES NATIONALES DES MÉDECINS AGRÉÉS POUR LE CONTRÔLE DE L'APTITUDE À LA CONDUITE

ALCOOL ET STUPÉFIANTS

Place des marqueurs biologiques dans l'évaluation



Dr Patrick Daimé -- Paris 06 décembre 2024



L'intervenant et ses liens d'intérêt

Dr Patrick Daimé

Médecin Généraliste

Addictologue : Ex-Praticien hospitalier CHU de Rouen

Vice-président de l'Association Addictions France

Co-Président Promotion Santé Normandie

Membre de la Commission d'Appel de la Préfecture de Rouen

Représentant de l'Association Addictions France au Conseil National de la Sécurité Routière

Conseiller Ordinal en Seine-Maritime

Aucun autre lien d'intérêt

Dr Patrick Daimé Association Addictions France

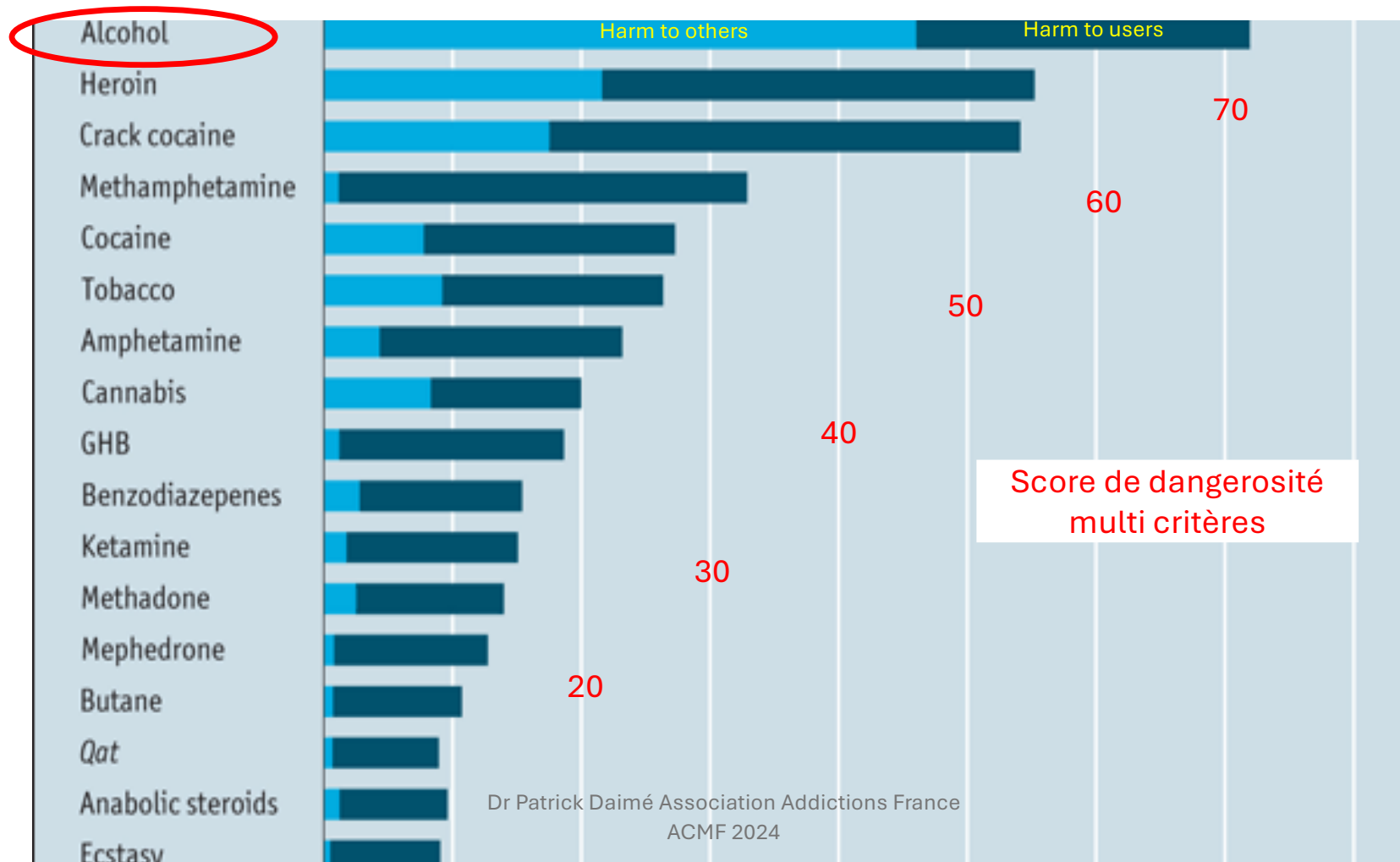
ACMF 2024

Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis

David J Nutt, Leslie A King, Lawrence D Phillips,
on behalf of the Independent Scientific Committee on Drugs

Lancet 2010; 376: 1558–65

Dangerosité des Drogues



Alcool et accidents mortels ONISR 2024



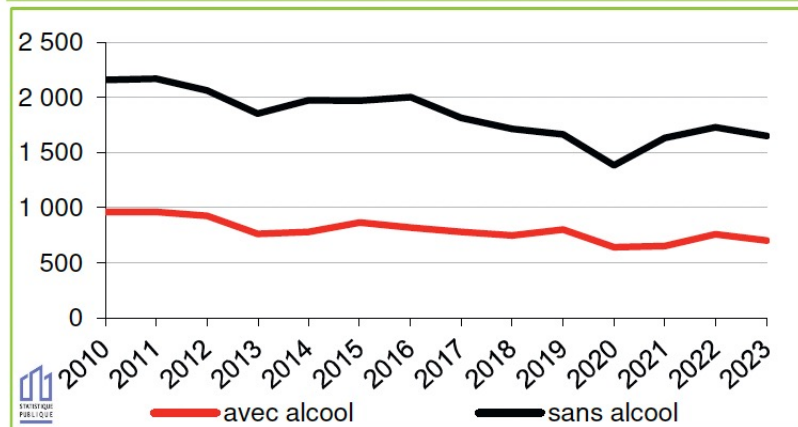
L'alcool

Dans 29 % des accidents mortels, un conducteur est alcoolisé (30 % en 2022). Cette part s'élève à 46 % la nuit.

Evolution moyenne annuelle*	2022 à 2023	2019 à 2023	2010 à 2019
Tués dans acc avec alcool	- 7,5 %	- 3,2 %	- 2,1 %
Tués dans acc sans alcool	- 4,6 %	- 0,2 %	- 2,9 %
Tous tués	- 3,1 %	- 0,6 %	- 2,3 %

* Lecture : entre 2010 et 2019, le nombre de tués dans un accident avec alcool a diminué en moyenne de 2,1 % par an.

Évolution du nombre de personnes tuées par an dans un accident avec ou sans alcool



Nombre de personnes tuées dans les accidents...

	2010	2015	2019	2020	2021	2022	2023
avec alcool	963	866	799	642	652	759	702
sans alcool	2 160	1 971	1 665	1 387	1 633	1 731	1 652
Total taux d'alcool connu	3 123	2 837	2 464	2 029	2 285	2 490	2 354
Ensemble de la mortalité	3 991	3 461	3 244	2 541	2 944	3 267	3 167

Part de mortalité des accidents avec alcool...

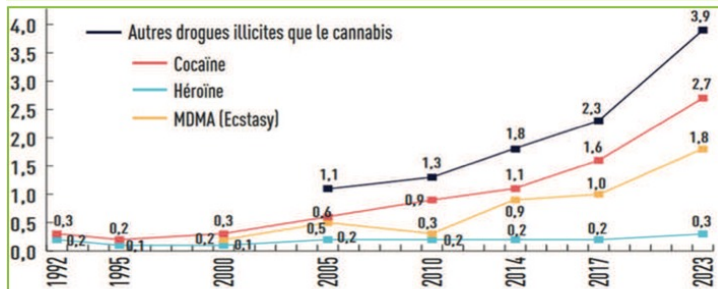
Stable Depuis 40 ans !

	2010	2015	2019	2020	2021	2022	2023
parmi les accidents au taux d'alcool connu	31 %	31 %	32 %	32 %	29 %	30 %	30 %
parmi l'ensemble des accidents mortels	24 %	25 %	25 %	25 %	22 %	23 %	22 %

Lecture : en 2023, 2 354 personnes ont été tuées dans un accident où l'alcoolémie était connue. Parmi elles, 702 l'ont été dans un accident avec alcool. $702/2354 = 30 \%$.

Parmi l'ensemble des 3 167 personnes tuées en 2023, les 702 qui l'ont été dans un accident avec alcool en représentent : $702/3167 = 22 \%$.

Evolution de l'usage au cours des 12 derniers mois des principales drogues illicites hors cannabis entre 1992 et 2023 parmi les 18-64 ans (en %)



Autres drogues illicites : cocaïne en poudre, crack (cocaïne base ou fumée, MDMA (ecstasy) ; champignons hallucinogènes, LSD, amphetamines, héroïne.

Source : Tendances Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2023, OFDT 2024

La sécurité routière en France - bilan de l'année 2023 - ONISR 2024

Part de la mortalité dans les accidents avec stupéfiants...

	2010	2015	2019	2020	2021	2022	2023
parmi les accidents où l'information stupéfiants est connue	26 %	23 %	23 %	21 %	21 %	21 %	18 %
parmi l'ensemble des accidents mortels	13 %	14 %	15 %	15 %	15 %	15 %	13 %

Lecture : en 2023, 2 174 personnes ont été tuées dans un accident où l'information sur la consommation de stupéfiants était connue. Parmi elles, 402 l'ont été dans un accident avec présence de stupéfiants. 402/2174 = 18 %.

Parmi l'ensemble des 3 167 personnes tuées en 2023, les 402 qui l'ont été dans un accident avec présence de stupéfiants en représentent : 402/3167 = 13 %.

Stupéfiants et accidents mortels ONISR 2024

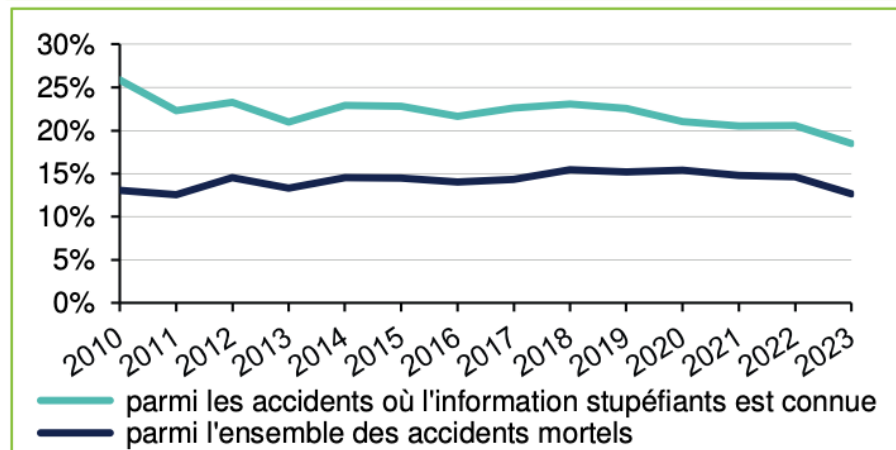


Dans 18 % des accidents mortels, un conducteur est positif aux stupéfiants. Cette part atteint 26 % la nuit au cours du week-end.

Evolution moyenne annuelle*	2022 à 2023	2019 à 2023	2010 à 2019
Tués dans acc avec stup.	- 15,9 %	- 5,0 %	- 0,6 %
Tués dans acc sans stup.	- 4,1 %	+1,1%	+1,4%
Tous tués	- 3,1 %	- 0,6 %	- 2,3 %

* Lecture : entre 2010 et 2019, le nombre de tués dans un accident avec stupéfiant a diminué en moyenne de 0,6 % par an.

Évolution de la proportion de personnes tuées dans un accident avec stupéfiants



49 % des conducteurs positif aux stupéfiants le sont aussi à l'alcool ONISR 2023

Substances psycho actives et accidents mortels SAM/ActuSAM



Tableau 15 : Prévalences et OR bruts de responsabilité liés à la conduite sous influence (n=4059 conducteurs impliqués dans un accident mortel ayant fait l'objet d'une procédure réglementaire de recherche d'alcool et de stupéfiants et d'une détermination de la responsabilité experte) (données Voiesur 2011)

Concentrations sanguines	Effectifs	Conducteurs		OR	IC 95 %
		Responsables	Non responsables		
	4059	2569	1490		
Cannabis THC ≥ 1 ng/ml	325	10,7%	3,4%	3,45	2,84 – 5,82
Amphétamines ≥ 50 ng/ml	10	0,4%	0,1%	(5,22)	0,62 – 41,2
Cocaïne ≥ 50 ng/ml	12	0,4%	0,1%	(6,40)	0,83 – 49,6
Opiacés ≥ 20 ng/ml	43	1,3%	0,6%	2,21	1,06 – 4,61
Alcool ≥ 0,5 g/l	788	29,5%	2,1%	19,7	20,1 – 56,3

Avec ces ORs bruts, il apparait que le risque d'être responsable d'un accident mortel est très élevé pour les conducteurs sous influence d'alcool (x 19,7). Il est multiplié par 3,45 sous l'influence du cannabis, et par 2,2 sous l'influence des opiacés. Les risques associés à l'influence des amphétamines et à la cocaïne sont élevés, mais non significativement différents de 1. A noter que les intervalles de confiance correspondants sont très larges du fait de la faible prévalence de ces produits.

Tableau 20 : Sur-risques de responsabilité du conducteur liés à une conduite sous influence (seuils réglementaires) : OR ajustés sur l'ensemble des co-facteurs* et prévalences (n=4047**, données Voiesur 2011, accidents mortels) Actu SAM 2011

	Prévalence chez les non responsables	Prévalence chez les responsables	OR	IC 95%
THC < 1 ng/l	96,7%	89,3%	1	
1 ≤ THC < 3 ng/l	2,0%	5,0%	1,35	0,86 -2,14
3 ≤ THC < 5 ng/l	0,3%	2,3%	3,59	1,36 -9,48
THC ≥ 5 ng/l	0,9%	3,4%	1,59	0,85 -2,97
Toutes doses THC ≥ 1 ng/ml	3,3%	10,7%	1,65	1,16 -2,34
Alc < 0,5 g/l	97,9%	70,6%	1	
0,5 ≤ Alc < 0,8 g/l	0,4%	2,3%	6,40	2,70 -15,2
0,8 ≤ Alc < 1,2 g/l	0,8%	5,9%	8,30	4,52 -15,2
1,2 ≤ Alc < 2 g/l	0,5%	11,0%	24,4	11,9 -50,1
Alc ≥ 2 g/l	0,3%	10,2%	44,4	18,1 -109
Toutes doses ALC ≥ 0,5 g/l	2,1%	29,4%	17,8	12,1 -26,1
OPI < 20 ng/ml	99,4%	98,7%	1	
OPI ≥ 20 ng/ml	0,6%	1,3%	2,21	1,02 -4,78

Effet / Dose
 Cannabis -
 Alcool +++

* Co-facteurs inclus dans le modèle : âge, sexe, catégorie de véhicule, moment de l'accident

** Statuts alcool et stupéfiant connus, responsabilité experte déterminée et âge connu (2562 cas et 1485 témoins)

Le Tableau 21 contient les estimations des risques attribuables calculés à partir des estimations ajustées précédentes. En considérant le THC en quatre catégories, le test global est significatif, mais on ne met pas en évidence un effet-dose, contrairement à l'alcool pour lequel cet effet-dose est très net. A noter que parmi les conducteurs qui dépassent le seuil réglementaire pour l'alcool, plus de 70% égalent ou dépassent le seuil de 1,2g/l.

SAM 2002 - Actu SAM 2011

En l'absence de conducteur sous influence d'alcool **27,8 % des accidents mortels seraient évités**
 En l'absence de conducteur sous influence de cannabis **4,2 % des accidents mortels seraient évités**
 En l'absence de conducteur sous influence d'opiacés **0,7 % des accidents mortels seraient évités**

44 % des décès interviennent dans un accident avec au moins un conducteur sous influence, d'alcool, de stupéfiants, ou les deux.

Parmi les conducteurs positifs aux stupéfiants 50 % le sont aussi pour l'alcool

Tableau 21 : Fractions de risque attribuables à une conduite sous influence (seuils réglementaires) obtenues à partir des OR ajustés sur l'ensemble des co-facteurs* (n=4047, données Voiesur 2011, accidents mortels)** Actu SAM 2011

	Risque attribuable	IC 95%
THC ≥ 1 ng/ml	4,20%	3,71 % - 4,75 %
ALC ≥ 0,5 g/l	27,7%	26,0 % - 29,4 %
OPI ≥ 20 ng/ml	0,7%	0,5 % - 1,0 %

* Co-facteurs inclus dans le modèle : âge, sexe, catégorie de véhicule, moment de l'accident

** Statuts alcool et stupéfiant connus, responsabilité experte déterminée et âge connu (2562 cas et 1485 témoins)

Études SAM « Stupéfiants et Accidents Mortels » (2002) - Actu SAM 2011

28 % des accidents mortels sont imputables à l'alcool

L'alcool multiplie le risque d'accident mortel par 17,8 Effet dose marqué ++

Le cannabis multiplie le risque d'accident mortel par 1,65 Effet dose peu ou pas marqué

L'association alcool + cannabis multiplie le risque d'accident mortel par 28

Dans les accidents mortels 28 % des conducteurs sont positifs à l'alcool et

11 % sont positifs aux stupéfiants (++) nuits et WE) **positifs au cannabis dans 79 % des cas** (ONISR 2023)

et positifs à l'alcool dans 50 % des cas.

Les opiacés « sur-risque » modéré lié à la diminution de la vigilance

Opiacés prescrits / illicites / de synthèse (nitazènes) ; MSO : patient « stabilisé » ?

Les substances psycho actives stimulantes (ecstasy, MDMA, cocaïne, cathinones, ...) induisent des risques liés à la désinhibition, au sentiment de puissance et confiance en soi, euphorie, impulsivité, agressivité, idées délirantes, panique, prises de risques, ..., **Dette de sommeil post consommation !**

LSD, Kétamine, ... induisent des risques par modification des perceptions, effets hallucinogènes / Dissociatifs, ...

Qui est le conducteur alcoolisé ?

Dans la majorité des cas, **ce n'est pas un patient alcoolo dépendant** notamment en termes de dépendance physique : « Les condamnations pour conduite en état alcoolique représentent plus de la moitié du total des condamnations pour délit en matière de circulation routière et **près des trois-quarts des conduites sous l'emprise de l'alcool sont imputables à des consommateurs non dépendants** – c'est-à-dire « non malades » de l'alcool – s'adonnant à des consommations à risque et / ou excessives, de manière épisodique ou répétée ». (Rapport parlementaire Juillet 2009 M. JL WARSMANN)

Importance ++ en matière de prévention et de réduction des risques et des dommages

Le conducteur alcoolisé : Typiquement un homme, jeune, vivant seul, conduisant en fin de semaine, le soir / la nuit, ... et non dépendant de l'alcool.

L'accidentologie routière imputable à l'alcool et aux substances psycho actives

et

la réglementation

(Arrêtés 2015, 2016 et 2022)

(Classe 4 de la liste des affections incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire)

imposent de prendre en compte ces consommations

dans l'évaluation de l'aptitude à la conduite.

Du Repérage au Diagnostic : Les outils



➤ **Anamnèse** (Antécédents/ contexte socioculturel/ profil/ ...)

dont les Consommations Déclarées (Produits / Doses (standards ?), ...)

Rapportées au jour ou à la semaine ; L'appréciation Fréquence / Quantité permet d'approcher les niveaux de mésusage, de risques, ...

➤ **Clinique**

Examen clinique attentif souvent négatif ; signes tardifs,

Questionnaires (CAGE/DETA ; AUDIT/AUDITc ; FACE ; (alcool) CAST (cannabis) ; ...)

Simple, peu coûteux, fiables ; Outils de repérage plus que de diagnostic ;

➤ **Biologie / Imagerie**

Prélèvement, Labo., Coût, Sensibilité / spécificités des marqueurs ; Temporalité de leur positivité, ...

Manque de spécificité (GGT, VGM, stéatose) ou **Manque de sensibilité** (CDT), ...

Interactions avec certaines situations personnelles (paramètres personnels, comorbidités, ...) ;

Fiabilité / reproductibilité des recherches et des dosages, ...

**La biologie,
Mais pas que ... !**

Autant d'éléments à prendre en compte !

Marqueurs biologiques et sécurité routière

Dans le cadre de la sécurité routière les marqueurs biologiques peuvent être utilisés notamment pour :

➤ **Participer à l'évaluation de l'aptitude à la conduite automobile**

Dépister l'usage/mésusages de substance(s) psycho active(s) susceptible(s) de modifier l'aptitude à la conduite automobile / Favoriser accidents et morbi-mortalité routière

➤ **Dépister voire quantifier l'usage d'une substance :**

- Susceptible de modifier les capacités de conduite et/ou
- Encadrée / interdite par la réglementation et la législation (contrôle routier, dépistage en entreprise, lutte contre le dopage, ...)
- Dans le cadre d'une situation médico-légale

➤ **Participer à la recherche des responsabilités :**

Accidents /situations médico-légales

Marqueurs biologiques et sécurité routière

Les milieux usuels de recherche d'un marqueur biologique

- L'air expiré **Consommation récente**
- La salive **Consommation récente**
- Le sang **Consommation récente**
- Les urines **Consommation ± récente (alcool ≠ cannabis)**
- Les cheveux, ... **Traçabilité prolongée des consommations**

L'objet de la recherche peut-être :

- **La substance** elle-même, **ses métabolites**, **une substance modifiée** ou induite par la consommation du produit recherché, ... ;
- La recherche peut-être **qualitative** (preuve d'usage) et/ou **quantitative** (appréciation du degré d'imprégnation, de la temporalité de la consommation, des risques induits, ...)

La quantification d'une substance **doit être interprétée en fonction de la situation de l'utilisateur, du contexte d'usage, du produit, et de ses paramètres personnels** (Genre/Âge ; Poids/IMC ; Fonctionnement Hépatique/Rénal/... ; Interactions médicamenteuses éventuelles ; ...)

! Les chiffres donnés le sont à titre indicatif ; variables selon divers paramètres !

Marqueurs biologiques et sécurité routière

Alcool : les marqueurs directs et indirects de la consommation
(Perturbations de l'aptitude à la conduite : Désinhibition / Altération de la vigilance)

Directs

- **Éthanolémie** (sang)
- **Éthanolurie** (urines)
- **Éthanol dans l'air expiré**

- **Éthylglucuronide (EtG)**(sang, urines, cheveux)
- **Phosphatidyléthanol (Peth)** (sang)

Indirects (sang)

- **Gamma glutamyl transférase (GGT)**
- **Volume globulaire moyen** (volume des hématies)
- **Transaminases ALAT / ASAT**
- **Transferrine désialylée** (carbohydrate déficient transferrin : CDT)

Marqueurs biologiques et sécurité routière



Dosage de l'éthanol dans les différents milieux:

- **Éthanolémie** (alcoolémie) : **c'est un indicateur d'alcoolisation très récente,**

La diminution de l'alcoolémie est de l'ordre de 0,10 à 0,15 grammes/ litre/ heure

Alcoolémie légale < 0,5 g/l de sang (0,2 g/l de sang en cas de permis probatoire)

Contravention si alcoolémie supérieure ou égale à 0,5 g/l et inférieure à 0,8 g/l

Délit si supérieure ou égale à 0,8 g/l.

- **Éthanolurie** : **permet de confirmer une consommation d'alcool quand celui-ci n'est plus présent dans le sang ; peu utilisée en pratique ; 5 à 10 % de l'éthanol consommé est éliminé sous forme inchangée dans l'air expiré, les urines et la sueur mais il n'y a pas de corrélation entre les taux mesurés dans l'urine et l'imprégnation alcoolique.**

- **Éthanol dans l'air expiré** : **reflet direct du taux d'alcoolémie**, exprimé en milligrammes par litre d'air expiré, **seuil légal inférieur à 0,25 mg/l d'air expiré (0,10 si permis probatoire).**

Éthylotest chimique pour estimer la légalité du taux

Éthylomètre électronique donnant une mesure du taux d'alcool dans l'air expiré // Taux sang.

Marqueurs biologiques et sécurité routière



Dosage de métabolites de l'alcool

Éthylglucuronide (EtG)

Le métabolisme de l'alcool est essentiellement hépatique (90%) : Voie de l'alcool déshydrogénase ++ et voies accessoires (MEOS/ CYP450) ; Élimination directe (5 %) air, salive, sueur et urines

Élimination sous forme d'éthylglucuronide (éthanol/ acide glucuronique) de l'ordre de 0,5%

- **Dans le sang** c'est un marqueur de consommation récente d'alcool (24h) ;
- **Dans les urines** il peut être recherché pendant plusieurs jours (3-5j) après consommation (1-2 verres)
Seuil de positivité selon laboratoire : 100 à 500 ng/ml Rapport Etg/créatine/dilution) (coût 43,00 €)
- **Dans les cheveux** le dosage peut être particulièrement intéressant sensibilité 95 %, spécificité 97 % et **permettrait de reconnaître**, sans influence des sexe, âge, IMC, inductions enzymatiques, ...
- Etg < 7 pg/mg = non-consommation ou absence de consommation régulière
- EtG > 9 pg/mg et < 25-30 pg/mg **consommations < à 60 g éthanol/j**
- EtG > 25-30 pg/mg **consommations > à 60 g éthanol/j**

Les traitements cosmétiques (teintures, frictions, lissages, ...) peuvent **constituer des obstacles à ce dosage** et induisent des risques d'erreurs tant par excès que par défaut.

Le dosage de l'EtG dans les cheveux apparaît comme un marqueur de consommation chronique permettant de détecter les consommations à risque dès 20 à 30 g d'éthanol par jour sur une période de plusieurs semaines mais **dosage long et compliqué, pratiqué par peu de laboratoires... et onéreux !**

Marqueurs biologiques et sécurité routière

Dosage de métabolites de l'alcool

Phosphatidyléthanol (PEth)

C'est un phospholipide qui se forme en présence d'éthanol.

Sa demi-vie de 3 à 5 jours permet la détection d'une **consommation d'éthanol au cours des 3 dernières semaines.**

Instable in vitro (tube de sang) il peut/doit être transféré sur un papier buvard (stable 6 mois)

En cas d'alcoolémie positive il peut se former in vitro.

Sa sensibilité (86-95%) est supérieure à celle de la CDT et sa spécificité est de 100%

Les seuils (sang/buvard) actuellement retenu pour l'interprétation :

- < 20 µg/l consommation inférieure à 2 doses standard d'alcool par jour (20 g d'éthanol)
- > 20 et < 200 µg/l consommation de 2 à 4 doses de standard de alcool par jour
- > 200 µg/l consommation supérieure à 4 doses standard par jour

Dosage effectué notamment au laboratoire de toxicologie du CHU de Lille ; prélèvement de sang total sur tube citraté, acheminé sans délai (< 24h) et réfrigéré. (Coût = 80 € (Buvard) à 135 € (BHN250-M114))

Taux divisé par 2 tous les 10 jours environ

Études complémentaires et standardisation du dosage en cours

Marqueurs biologiques et sécurité routière

Dosage de marqueurs modifiés par la consommation d'alcool

Le volume globulaire moyen (VGM) 85-95 μm^3

Dépasse 100 μm^3 au cours des consommations élevées d'alcool.

Durée de vie de l'hématie d'environ 120 jours d'où une **variation très lente du VGM** lors des consommations d'alcool.

Peut mettre plusieurs mois à revenir à la normale (délai de remplacement des hématies) après arrêt des consommations.

Sensibilité de l'ordre de 40 % ;

Il convient d'éliminer notamment une anémie, une carence en folates ou vitamine B12 ;

Spécificité de l'ordre de 60 %, faux positifs par anémie macrocytaire, réticulocytose, hépatopathie chronique, tabagisme, certaines prises médicamenteuses, ...

Marqueurs biologiques et sécurité routière



Dosage de marqueurs modifiés par la consommation d'alcool

Gamma-glutamyl transférase (GGT)

Ce marqueur bien connu du grand public est une enzyme membranaire qui s'élève avec les consommations chronique d'alcool;

Sa **sensibilité est variable, de l'ordre de 70 %** pour les valeurs de référence habituelles des laboratoires ;

La spécificité de ce marqueur est faible outre la consommation d'alcool, les hépatopathies (cytolyse, cholestase, ...), l'obésité, le diabète, l'hyperthyroïdie, la prise de certains médicaments, les inductions enzymatiques, ..., peuvent être source d'augmentation qui peut aussi être idiopathique dans un certain nombre de cas.

En l'absence d'hépatopathie constituée la baisse des gamma GT est régulière après un sevrage avec une normalisation en 4 à 8 semaines.

Marqueurs biologiques et sécurité routière

Dosage de marqueurs modifiés par la consommation d'alcool

Transaminases : **ASAT** (aspartates aminotransférases) / **TGO** (glutamyl-oxaloacétate-transférase)
ALAT (alanines aminotransférases) / **TGP** (glutamyl-pyruvate-transaminase)

Les ASAT (TGO) sont retrouvées dans le foie, le cœur, les muscles, le myocarde, et également les globules rouges.

Les ALAT (TGP) se trouvent essentiellement dans le foie. L'augmentation témoigne d'une **cytolyse** hépatique.

L'élévation de ces transaminases n'est fréquente chez les consommateurs d'alcool qu'en cas **d'atteinte hépatique** (hépatopathie alcoolique ++). L'élévation le plus souvent limitée < à 10 X Nle

L'ALAT (TGP) n'est pas un bon marqueur de la consommation d'alcool (peu spécifique).

L'ASAT (TGO) est un meilleur marqueur d'atteinte hépatique due à l'alcool.

Lors d'une **hépatite alcoolique**, l'élévation de ces enzymes est fréquente : **les ASAT sont plus élevées que les ALAT. L'élévation prépondérante des ASAT évoque une origine alcoolique,**

Un rapport ASAT/ALAT, supérieur à 2 est en faveur de l'étiologie alcoolique.

Marqueurs biologiques et sécurité routière

Dosage de marqueurs modifiés par la consommation d'alcool

Transferrine désialylée (Carbohydrate Déficient Transferrin : CDT)

Glycoprotéine modifiée (perte de chaîne glucidique/acide sialique) en présence d'alcool (quantité et durée)

Sensibilité de l'ordre de 73 % pour les valeurs de référence habituelles des laboratoires ;
Bonne spécificité de l'ordre de 85%-90% ; Possibles faux positifs lors de : cirrhose, notamment cirrhose biliaire primitive, hépatite C chronique, carcinome hépato cellulaire, grossesse,...

Une valeur supérieure au seuil de référence du laboratoire traduit une consommation d'au moins **50 à 60 g d'alcool /j pendant au moins 15 jours*** dans les six semaines précédentes.

*Plus de 2,5 à 3 fois les recommandations de santé publique

Si abstinence diminution après environ 15 jours et normalisation après 1 mois.

Le couplage classique CDT+GGT+VGM permet une spécificité de plus de 90 % .

Marqueurs biologiques et sécurité routière



Substances illicites

Arrêté du 13 décembre 2016 fixant les modalités du dépistage des substances témoignant de l'usage de stupéfiants

Art. 1er. – Les épreuves de dépistage prévues aux articles R. 235-3 et R. 235-4 du code de la route consistent, à partir d'un recueil salivaire ou urinaire, à rechercher la présence d'une ou plusieurs substances témoignant de l'usage de stupéfiants appartenant aux quatre familles suivantes : **cannabiniques, amphétaminiques, cocaïniques, opiacés.**

Art. 2. – **Le recueil salivaire** s'effectue dans les conditions prévues dans la notice du test de dépistage utilisé. **Le recueil urinaire** s'effectue dans un flacon muni d'un couvercle en assurant l'étanchéité, sans additif, incassable et d'une contenance au moins égale à 100 millilitres

Les articles suivants précisent les seuils minima de détection pour :

- les analyses urinaires
- les analyses salivaires
- les analyses sanguines

Marqueurs biologiques et sécurité routière



Tableaux de durées de positivité des drogues et substances recherchées

« Centre Marmottan », « Drogues info service » (Février 2019), ...

Ces tableaux offrent un panorama des durées moyennes de détection et des seuils retenus par la communauté scientifique pour les principales drogues et les traitements de substitution.

Les durées de positivité indiquées ne sont que des indications permettant d'avoir des repères.

Il n'existe aucun moyen de connaître précisément la durée de positivité d'une drogue car de nombreux facteurs peuvent la faire varier. (type de produit, mode de consommation, ancienneté, intensité et fréquence des consommations, poly-consommation, paramètres personnels,...)

En fonction des drogues et des modes d'usage employés, une substance ne devient détectable que quelques minutes ou quelques heures après sa consommation.

Définitions utiles :

- **Usage occasionnel** : au moins un usage dans l'année
- **Usage régulier** : plus d'une fois par semaine (au moins 10 consommations dans le mois)
- **Usage quotidien** : tous les jours
- **Usage intensif et quotidien** : plusieurs usages par jour, tous les jours et sur une durée longue

Durées de Positivité des Drogues

Centre Marmottan

Drogues Info Service

Technoplus

...
...

Chiffres donnés à titre indicatif !

TABLEAU DES DUREES DE POSITIVITE

Ce tableau offre un panorama des durées moyennes de détection et des seuils retenus par la communauté scientifique pour les principales drogues et les traitements de substitution.

Les durées de positivité indiquées dans ce tableau ci-dessous ne sont que des indications permettant d'avoir des repères. Il n'existe aucun moyen de connaître **précisément** la durée de positivité d'une drogue car de nombreux facteurs peuvent la faire varier.

La notion d'usage régulier correspond à une consommation plusieurs jours par semaine.

En fonction des drogues et des modes d'usage employés, une substance ne devient détectable que quelques minutes ou quelques heures après sa consommation.

Drogue	Substances recherchées	Milieu de détection (seuil)*	Durée de positivité
Amphétamines (dont méthamphétamine et ecstasy)	d-amphétamine d-méthamphétamine	Sang	2-4 jours
		Urine (1000 ng/ml)	2-4 jours
Cannabis	delta-9-THC (THC) 11-carboxy-THC (THC-COOH)**	Sang	THC : 2 à 8 heures usage intensif et quotidien : jusqu'à 1 mois après l'arrêt de la consommation THC-COOH : jusqu'à 72h
		Urine (50 ng/ml)	usage occasionnel : 3 à 5 jours usage régulier : 30 à 70 jours
		Salive (15 ng/ml)	usage occasionnel : 6 à 8 heures usage intensif et quotidien : jusqu'à 24h, voire jusqu'à 8 jours
Cocaïne et crack	benzoylecgonine	Sang	quelques heures (< à 24 heures)
		Urine (300 ng/ml)	usage occasionnel : 2 à 4 jours usage intensif et quotidien pendant plusieurs mois : 10 à 14 jours
Opiacés : héroïne***, morphine, codéine	morphine	Sang	quelques heures (< à 24 heures)
		Urine (300 ng/ml)	1 à 2 jours
		Salive	quelques heures (< à 12 heures)
Méthadone	méthadone	Sang	Non communiqué
Buprénorphine	norbuprénorphine	Sang	Quelques heures
		Urine (200 ng/ml)	1 à 2 jours
LSD	n-desméthyl-LSD	Sang	Quelques heures
		Urine	1 à 2 jours
GHB**** et GBL	GHB	Sang	Quelques heures
		Urine	Quelques heures (< à 12 heures)

(*) Seuil de positivité pour des tests qualitatifs standards (test immunochimiques).

(**) 11-carboxy-THC (THC-COOH) est un métabolite qui reste dépitabile plus longtemps que le THC.

(***) La présence d'héroïne peut aussi être retrouvée par la présence de monoacétylmorphine (6-MAM), qui n'est présente que quelques heures dans l'organisme.

(****) Le GHB est une substance naturellement présente dans l'organisme. Des doses anormales de GHB ne peuvent être retrouvées que pendant les quelques heures suivant l'absorption.

Marqueurs biologiques et sécurité routière



Dosage des stupéfiants dans la salive

Toxicologie médico-légale (2017) Elodie Saussereau ;
Laboratoire de toxicologie CH du Havre

Paramètres	CANNABIS	COCAINE	AMPHETAMINES	OPIACES
Analytes à rechercher	THC (THC-COOH≈ 1-20 pg/mL)	cocaïne benzoyl-ecgonine (BE)	amphétamine méthamphétamine MDA et MDMA	morphine 6-MAM codéine dihydrocodéine codéthylène pholcodine oxycodone
Concentrations observées	THC : 10 - 100 ng/mL	cocaïne 2 - 50 ng/mL BE 50 - 200 ng/mL	50 - 1000 ng/mL	morphine 30 - 500 ng/mL 6-MAM 1 - 4000 ng/mL codéine 5 - 2000 ng/mL
Fenêtre de détection	4 - 6 h	<u>IV :</u> coc = 24h BE = 72 h <u>Sniff et crack :</u> coc = 12 h BE = 24 h	24 h amphétamine : jusqu'à 48 h	morphine 24 h 6-MAM 8 h codéine 36 h oxycodone 48 h dihydrocodéine 24 h

Marqueurs biologiques et sécurité routière



CANNABIS et métabolites

Nombreux cannabinoïdes dont le **Δ-9-tétrahydrocannabinol (THC)** principe actif aux effets psychotropes et classé stupéfiant. Métabolisme hépatique en 11OH- Δ-9-tétrahydrocannabinol (**11OH-THC**) actif et en acide 11nor-carboxy- Δ-9-tétrahydrocannabinol (**THC-COOH**) inactif.

Très lipophile **le stockage tissulaire est important avec relargage progressif.**

Les taux sanguins sont habituellement inférieurs à 5 ng/ml exception faite des très gros fumeurs.

Les taux sanguins et urinaires de THC et des métabolites sont largement influencés par le type de produit et le mode de consommation.

Si le THC est ingéré le 11OH-THC est > au THC dans le sang ;

15 à 30 % du THC est éliminé sous forme de THC-COOH dans les urines.

Le THC est recherché essentiellement dans le sang et la salive ;

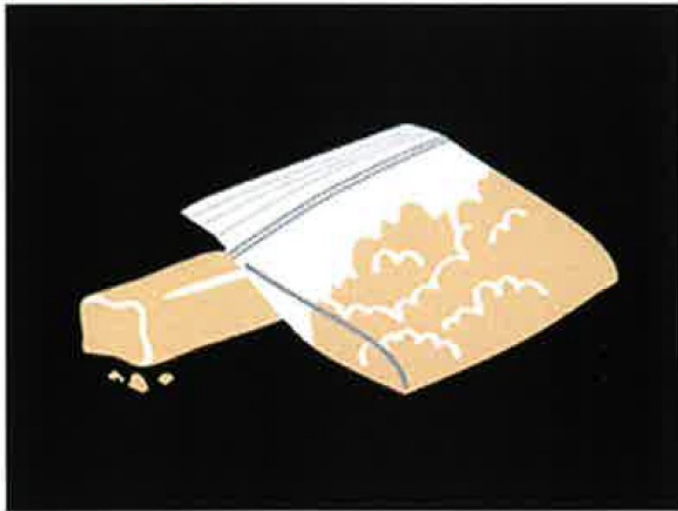
Le 11OH-THC est recherché dans le sang ; Le THC-COOH dans le sang et les urines ;

- Pour un usage occasionnel le **test salivaire ne renseigne que si prise dans les 8 à 10h précédentes**
- **Des faux + sont signalés** avec certains médicaments (ibuprofène, ..., éfavirenz, savon pour bébé, ..)
- Les tests urinaires ne permettent pas de préciser le moment de la dernière prise ni le mode de consommation. **Le THC-COOH peut y être retrouvé de quelques jours à plusieurs mois.**
- THC et 11OH THC + dans les urines = consommation récente.

Marqueurs biologiques et sécurité routière

« Drogues info service » Tableau de durée de positivité des drogues (Février 2019)

Cannabis



Substances recherchées

delta-9-THC (THC) et 11-carboxy-THC (THC-COOH)

Durée de présence

- dans les urines

Usage occasionnel : 3 à 5 jours

Usage régulier : 30 à 70 jours

- dans le sang

Usage occasionnel

THC : 2 à 8 heures

THC-COOH : jusqu'à 72h

Usage intensif et quotidien

THC : jusqu'à plus d'un mois après la dernière consommation

THC-COOH : jusqu'à plus d'un mois après la dernière consommation

- dans la salive

Usage occasionnel : 6 à 8 heures

Usage régulier : jusqu'à 24h

Usage intensif et quotidien : jusqu'à 8 jours

Marqueurs biologiques et sécurité routière



OPIACÉS

Différents types de substances doivent être considérés : **licites / prescrits / vente libre / illicites**

- Analgésiques opioïdes forts (niveau 3) : Morphine et dérivés
- Analgésiques opioïdes faibles (niveau 2) : Codéine - Tramadol
- Médicaments antitussifs (vente libre) Codéine, Éthylmorphine, Pholcodine, Codéthylline, ...)
- Médicaments de substitution aux opiacés : Méthadone, Buprénorphine
- Opiacés illicites : héroïne, rachacha, nouveaux opiacés de synthèse,
- Tous les opioïdes naturels sont détectés dans la salive (codéine, morphine, hydromorphone, oxycodone...), **la morphine étant le métabolite commun**, ne permet pas d'identifier le produit d'origine ;
- La 6 mono acétylmorphine «**6 MAM**» (Sg et U) est **spécifique de l'héroïne** ;
- Si traitement par codéine, rapport morphine/codéine > 1 = consommation d'héroïne
- Les nouveaux opioïdes de synthèse (nitazènes) ne sont pas détectables dans la salive
- Buprémorphine et méthadone ne sont pas détectées par les tests salivaires

Faux positifs :

- Tests opiacés positifs avec graines de pavot, naloxone, rifampicine, fluoroquinolones,...
- Test buprénorphine positif avec morphinique, codéine, méthadone, tramadol, sulpiride, ...
- Test de méthadone positif avec quétiapine, vérapamil, ...

Marqueurs biologiques et sécurité routière

« Drogues info service » Tableau de durée de positivité des drogues (Février 2019)

Codéine



Substance recherchée

morphine

Durée de présence

- **dans la salive** : entre 9 et 12 heures
- **dans les urines** : entre 24 et 48 heures
- **dans le sang** : jusqu'à 8 heures

Marqueurs biologiques et sécurité routière

« Drogues info service » Tableau de durée de positivité des drogues (Février 2019)

Héroïne, rachacha



Substance recherchée
morphine

Durée de présence

- **dans la salive** : 12 à 24 heures
- **dans les urines** : 48 à 72 heures
- **dans le sang** : jusqu'à 24 heures

Marqueurs biologiques et sécurité routière

« Drogues info service » Tableau de durée de positivité des drogues (Février 2019)

Méthadone



Substance recherchée

méthadone ou EDDDP métabolite inactif (= prise de méthadone)

Durée de présence

- **dans les urines** : 3 à 7 jours
- **dans le sang** : jusqu'à 48 heures

La Méthadone n'est pas retrouvée dans les tests salivaires.

Marqueurs biologiques et sécurité routière

« Drogues info service » Tableau de durée de positivité des drogues (Février 2019)

Buprénorphine



Substance recherchée
norbuprénorphine

Durée de présence

- **dans les urines** : 1 à 2 jours
- **dans le sang** : jusqu'à 8 heures

La Buprénorphine n'est pas retrouvée dans les tests salivaires.

Marqueurs biologiques et sécurité routière



Amphétamines et substances dérivées (nombreuses et en évolution permanente)

Ingérées le plus souvent elles sont aussi sniffées et injectées ;

Dérivées de l'amphétamine, elles ont des propriétés proches de celle-ci ;

Les kits de dépistage urinaire détectent l'ecstasy ou MDMA, les amphétamines, la métamphétamine (thérapeutique (méthylphénidate) ou illicite) et les dérivés de l'éphédrine (décongestionnants nasaux) qui peuvent positiver les tests salivaires ;

Selon les kits utilisés de **nombreux faux + sont possibles** : bupropion, prométhazine, chlorpromazine, metformine, fénofibrate, eurapidil, labétalol, supplément énergétique pour sportifs (bodybuilding) DMAA (diméthylamylamine) (1MR, Mesomorph, Jack3D, ...)

Amphétamine et métamphétamine apparaissent en 20 minutes dans les urines où elles sont détectables jusqu'à 72 heures ; jusqu'à 4 jours pour la MDMA. (selon intensité d'usage)

Nombreuses nouvelles drogues de synthèse, **cathinones**, (Khat ou synthèse).

La méphédronne est métabolisée en éphédrine détectable 4 à 8h dans les urines.

Le dosage quantitatif des cathinones est complexe.

Marqueurs biologiques et sécurité routière

« Drogues info service » Tableau de durée de positivité des drogues (Février 2019)

Amphétamine, méthamphétamine



Substances recherchées

d-amphétamine et d-méthamphétamine

Durée de présence

- dans la salive : jusqu'à 50 heures

- dans les urines

Amphétamine : jusqu'à 4 jours

Méthamphétamine : plus de 7 jours

- dans le sang : entre 2 et 4 jours

Marqueurs biologiques et sécurité routière

« Drogues info service » Tableau de durée de positivité des drogues (Février 2019)

Ecstasy - MDMA



Substance recherchée

MDA

Durée de présence

- dans la salive : jusqu'à 12 heures
- dans les urines : jusqu'à 72 heures
- dans le sang : jusqu'à 8 heures

Marqueurs biologiques et sécurité routière



COCAÏNE et métabolites

Chlorhydrate de Cocaïne (neige), **Crack** (+ bicarbonate), **Free Base** (+ ammoniacale), Fumables
Volontiers coupée avec des diluants et /ou adultérants, multiples et divers...

La cocaïne est essentiellement sniffée ou injectée ;

Le crack est le plus souvent consommé par inhalation ;

La cocaïne est rapidement transformée (hydrolyse) en **benzoylecgonine** et **ecgonine** ;

Le délai d'apparition dans le sang est de l'ordre de 5 minutes ;

La détection de la consommation et la détermination du profil du consommateur peuvent être importantes en matière d'aptitude dans certains postes de travail et la conduite automobile.

L'anhydro-ecgoninéméthylester est un marqueur spécifique du crack (combustion)

L'ecgonine est en faveur d'un usage chronique

Le cocaéthylène, métabolite actif traduit la consommation concomitante de cocaïne et d'alcool ;
il est détectable dans le sang, les urines et les cheveux.

Marqueurs biologiques et sécurité routière

« Drogues info service » Tableau de durée de positivité des drogues (Février 2019)

Cocaïne et crack



benzoylecgonine

Durée de présence

- **dans la salive** : jusqu'à 24 heures

- **dans les urines**

usage occasionnel : 2 à 4 jours

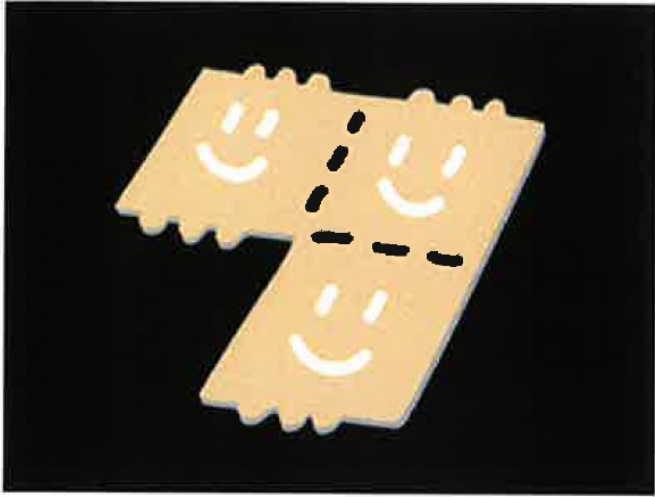
usage intensif et quotidien pendant
plusieurs mois : 10 à 14 jours

- **dans le sang**

quelques heures (moins de 24 heures)

Marqueurs biologiques et sécurité routière

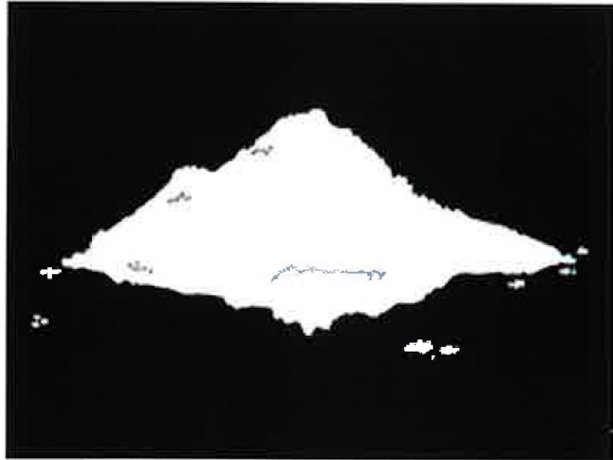
« Drogues info service » Tableau de durée de positivité des drogues (Février 2019)

<p>LSD</p>  The image shows three yellow, rectangular blotter papers with a scalloped edge, each featuring a white smiley face. They are arranged in a triangular pattern on a black background. A dashed white line is drawn across the papers, separating them into two groups: two papers on the top and one paper on the bottom.	<p>Substance recherchée <u>n-desméthyl-LSD</u></p> <p>Durée de présence - dans les urines : 1 à 2 jours - dans le sang : quelques heures</p>
--	--

Marqueurs biologiques et sécurité routière

« Drogues info service » Tableau de durée de positivité des drogues (Février 2019)

GHB et GBL (acide gamma-hydroxy butyrique et gamma-butyrolactone)



Substance recherchée

GHB

Durée de présence

- dans les urines : quelques heures (moins de 12h)

- dans le sang : quelques heures

N2O - Protoxyde d'Azote

Hilarant, euphorisme, onirisme,
Distorsions auditives et visuelles,
Hallucinations, Troubles de la vigilance, ...
Perturbe le fonctionnement de la vitamine B12

Substance recherchée

- dans le sang: quelques heures (dosage peu fiable)

Homocystéine augmentée (+ sensible)

Acide méthyl-malonique augmenté (+ spécifique)

Marqueurs biologiques et sécurité routière



Les marqueurs biologiques ne constituent que l'un des éléments permettant une évaluation de la situation d'une personne au regard de sa consommation de substances psycho actives et de l'appréciation de son aptitude à la conduite automobile.

Il conviendra de prendre en compte outre le produit, les paramètres contextuels et personnels :

Les possibilités de recueil et de prélèvement, l'accessibilité et la disponibilité de laboratoires pour réaliser des examens plus ou moins complexes (fiabilité, reproductibilité, délais de résultats raisonnables, techniques standardisées), des valeurs seuils validées, ..., sans oublier le coût des examens imputés aux usagers ; **Attention à « la double peine et aux inégalités sociales » ;**

Ne pas négliger leur utilité comme outils :

- de dialogue, de la prise de conscience à la motivation au changement,
- du suivi à l'évaluation du changement,
- de réduction des risques et des dommages,
- d'accès aux soins, ...

Ne pas attendre des marqueurs biologiques ce qu'ils ne peuvent nous dire et en particulier ce qui nous préoccupe tous :

ils sont incapables de prédire le risque de récurrence.

ASSISES NATIONALES DES MÉDECINS AGRÉÉS POUR LE CONTRÔLE DE L'APTITUDE À LA CONDUITE ALCOOL ET STUPÉFIANTS

Place des marqueurs biologiques dans l'évaluation

MERCI à Toutes et à TOUS



Dr Patrick Daimé -- Paris 06 décembre 2024

Patrick.Daime@addictions-france.org / daime.patrick@orange.fr



Quelques références bibliographiques et sources

- Allorge D, Gaulier J M ; Un nouveau bio marqueur d'alcoolisation : le dosage sanguin du phosphatidyléthanol- Institut de biochimie et biologie moléculaire toxicologie génopathies CHU Lille
- Arrêté du 18 décembre 2015 fixant la liste des affections médicales incompatible avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire...
- Arrêté du 13 décembre 2016 fixant les modalités du dépistage des substances témoignant de l'usage de stupéfiants
- Arrêté du 28 mars 2022 fixant la liste des affections médicales incompatibles ou compatibles avec ou sans aménagements ou restrictions pour l'obtention, le renouvellement ou le maintien du permis de conduire ...
- Boulamery A, Simon N; Apport des dosages biologiques dans les addictions Traité d'addictologie 2è Ed.2016
- Chapiron B Actualisation des principaux résultats de l'étude SAM - Stupéfiants et Accidents Mortels (ActuSAM) ; IFSTTAR Alcool au volant - la réglementation ; Sécurité Routière ;
- CH Haguenau Guide des Examens de Biologie Médicale 2024 Recherche de toxiques et stupéfiants (Urines) ;
- Conduites Addictives et sécurité routière Assailly J P ; Traité d'addictologie 2è Ed.2016
- Contrôles et dépistages de consommations de substances psychoactives en milieu professionnel 2018 Association Addictions France
- Drogues Info Service
- Giorgio MT Consommation d'alcool ou de stupéfiants : l'analyse des cheveux retrace l'histoire de l'addiction dans le temps
- Gomez V, Allorge D, Gaulier JM (*UF de Toxicologie – Centre de Biologie-Pathologie, CHU de LILLE*) L'analyse des cheveux peut contribuer au suivi d'addictologie après une intoxication par une Nouvelle Substance Psychoactive
- Nouveaux marqueurs biologiques de la consommation d'alcool Angulo Aguilar A , Bamert L , Sporket F, Bertholet N ; Rev Med Suisse 2019 ; 15 : 1173-6
- Observatoire national interministériel de la sécurité routière (ONISR) ; Bilan de l'accidentalité de l'année 2023
- Sausseureau E Toxicologie médico-légale (2017); Laboratoire de toxicologie CH du Havre
- Sausseureau E, Lacroix C, Goullé JP - Laboratoire de pharmacocinétique et de Toxicologie ; Groupe Hospitalier du Havre L'éthylglucuronide : Marqueur biologique de l'alcoolisation -
- Substance abuse and mental health service administration (samsha) advisory. The role of biomarkers in the treatment of alcohol use disorders. 2012 Revision;11
- Wurst FM, Skipper GE, Weinmann W. Ethyl glucuronide the direct ethanol metabolite on the threshold from science to routine use. Addiction 2003;98:51-61.