

1 **Les analyses médico-légales de salives : état actuel de l'expertise vis-**
2 **à-vis l'analyse des drogues**

3 Alexandra Doyon* B.Sc., Laurence Paradis-Tanguay B.Sc., Frank Crispino
4 Ph. D. et André Lajeunesse Ph. D.

5 *Département de Chimie, biochimie et physique, Université du Québec à Trois-Rivières,*
6 *3351, boul. des Forges, Trois-Rivières, Québec, Canada, G9A 5H7*

7 Alexandra Doyon*

8 Université du Québec à Trois-Rivières, 3351, boul. des Forges, C.P. 500,
9 Trois-Rivières, Québec, Canada, G9A 5H7

10 * Auteur de correspondance. Adresse électronique: doyon.alexandra@gmail.com

11 Laurence Paradis-Tanguay

12 Université du Québec à Trois-Rivières, 3351, boul. des Forges, C.P. 500,
13 Trois-Rivières, Québec, Canada, G9A 5H7

14 Adresse électronique : laurence.paradis-tanguay@uqtr.ca

15 Frank Crispino

16 Université du Québec à Trois-Rivières, 3351, boul. des Forges, C.P. 500,
17 Trois-Rivières, Québec, Canada, G9A 5H7

18 Bureau : 3154 CIPP

19 Numéro de téléphone : 819 376-5011, poste 3845

20 Adresse électronique : Frank.Crispino@uqtr.ca

21 André Lajeunesse

22 Université du Québec à Trois-Rivières, 3351, boul. des Forges, C.P. 500,
23 Trois-Rivières, Québec, Canada, G9A 5H7

24 Bureau : 3158 CIPP

25 Numéro de téléphone : 819 376-5011, poste 3311

26 Adresse électronique : andre.lajeunesse@uqtr.ca

27 **Remerciements**

28 Les auteurs aimeraient remercier Simon Baechler pour son apport dans l'interprétation
29 du rapport de vraisemblance ainsi que Emmanuel Milot pour ses commentaires
30 concernant la révision de cet article.

31 Les analyses médico-légales de salives : état actuel de l'expertise

32 vis-à-vis l'analyse des drogues

33 Résumé

34 Un sujet de plus en plus préoccupant est la conduite avec les capacités affaiblies
35 par les drogues. L'urine et le sang sont les principales matrices biologiques
36 utilisées pour le dépistage, mais le caractère intime ou invasif de leur
37 prélèvement constitue un désavantage majeur. Aussi, depuis la dernière décennie,
38 la salive a été largement étudiée. D'ailleurs, elle est déjà utilisée dans plusieurs
39 pays pour le dépistage des drogues. Celles de plus grand intérêt sont les
40 amphétamines, la 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine (MDMA), la cocaïne,
41 le cannabis, les opiacés et les benzodiazépines. Les analyses préliminaires font
42 appel à des méthodes immunoenzymatiques, alors que celles de confirmation
43 utilisent des méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse.
44 Différents facteurs interviennent dans l'interprétation des résultats, entre autres
45 au niveau de la corrélation entre les concentrations salivaires et plasmatiques. La
46 problématique soulevée est de déterminer si la salive peut devenir une alternative
47 aux matrices biologiques utilisées actuellement et/ou un complément aux
48 évaluations de conduite avec les capacités affaiblies.

49 **Mots-clés:** drogues; salive; prélèvement; analyses dans la salive; rapport de
50 vraisemblance

51

52 Abstract

53 One area of growing concern is driving while impaired with drugs. Urine and
54 blood are the main biological matrices used for screening, but the private or
55 invasive character of their collection represents a major disadvantage. Thus, for

56 the last decade, oral fluid has been studied to a great extent. Besides, it is already
57 used in many countries for drug screening tests. Those of most interest are
58 amphetamines, 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA), cocaine,
59 cannabis, opiates and benzodiazepines. Presumptive initial tests involve enzyme
60 immunoassays whereas confirmation analyses use chromatographic methods
61 coupled to mass spectrometry. Various factors are involved in the interpretation
62 of results, among others the correlation between salivary and plasmatic
63 concentrations. The main issue raised is to determine whether oral fluid can
64 become an alternative to common biological matrices normally used and/or a
65 complement to drug recognition expert evaluations.

66 **Keywords:** drugs; oral fluid; collection; oral fluid testing; likelihood ratio

67

68 **Introduction**

69 Un sujet de plus en plus préoccupant de nos jours est la conduite avec les capacités
70 affaiblies qui constitue une infraction criminelle au Canada [1]. La conduite sous
71 l'influence de l'alcool est très connue et réprouvée, laissant celle sous l'influence de
72 drogues illicites ou de médicaments au second plan. Pourtant, cette dernière devient de
73 plus en plus importante au fil des années. En effet, la Société de l'assurance automobile
74 du Québec (SAAQ) a recensé un taux de 31 % de décès sur les routes, entre 2008 et
75 2012 au Québec, pour lesquels la consommation de drogues était en jeu [2].

76 À ce jour, la matrice biologique la plus utilisée pour le dépistage de drogues est
77 l'urine, mais le sang est aussi couramment employé [3]. Par contre, ces matrices
78 présentent certains désavantages; la possibilité de falsifier les tests et l'impossibilité
79 d'établir si la consommation est récente dans le cas de l'urine ou encore, un inconfort et
80 un risque d'infection dans celui du sang. Le caractère intime ou invasif du prélèvement,
81 pour l'urine et le sang respectivement, demeure le principal inconvénient [3, 4]. Aussi,
82 un intérêt grandissant s'est développé pour des matrices biologiques alternatives comme
83 la sueur, les cheveux et la salive [5]. Les premières études portant sur le dépistage de
84 drogues dans la salive remontent aux années 1970 [6]. Bien que récente, la popularité de
85 cette matrice n'a cessé d'augmenter depuis les dix dernières années. Ceci est
86 principalement dû à son caractère non invasif et sa facilité de prélèvement, lequel peut
87 se faire directement sur les lieux du contrôle, comparativement au sang ou à l'urine. De
88 plus, la salive indique une consommation récente [5, 7].

89 Les domaines d'application du dépistage de drogues ou médicaments dans la
90 salive sont variés : milieu de travail où la consommation peut représenter un danger au
91 niveau de la sécurité (clinique, conduite professionnelle, construction...) ou pour le

92 suivi auprès des employés et des postulants, prison et établissement correctionnel,
93 milieux judiciaire, médical (suivi d'une thérapie médicamenteuse...), scolaire et sportif,
94 accessibilité aux assurances et conduite avec les capacités affaiblies [3, 4, 8-12].

95 Actuellement, les principales drogues d'intérêt dans la salive sont :
96 amphétamines, 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine (MDMA), cocaïne, opiacés
97 (héroïne, codéine), benzodiazépines et cannabis [13]. Les analyses préliminaires dans la
98 salive sont généralement basées sur des méthodes immunoenzymatiques, alors que la
99 confirmation s'effectue plutôt par des méthodes chromatographiques (gazeuses ou
100 liquides) couplées à la spectrométrie de masse (CG/SM, CG/SM-SM, CLHP/SM,
101 CLHP/SM-SM) [9, 12, 14]. Plusieurs méthodes ont été étudiées dont certaines ont été
102 validées. Les premiers tests sur le terrain pour le dépistage de drogues ont été
103 développés à partir des années 1990 et comprenaient l'Avitar OralScreen™, le Cozart®
104 RapiScan et le Securetec DrugWipe® [6]. En 2005, une douzaine de tests étaient
105 disponibles.

106 La salive est déjà utilisée dans plusieurs états et pays comme matrice de
107 dépistage pour les drogues, par exemple, l'Australie, la France et la Floride, et certains
108 utilisent même des tests sur le terrain [5, 6, 15]. Pour le Canada, la Société canadienne
109 des sciences judiciaires (S.C.S.J.) étudiait, en 2014, la fiabilité de trois tests salivaires
110 sur le terrain, dont le Securetec DrugWipe® 5 S et le DrugTest® 5000 [16]. Ainsi, le
111 gouvernement fédéral songerait à autoriser ces analyses chez les conducteurs, décision
112 appuyée par des groupes tels que MADD Canada (*Mothers Against Drunk Driving*).
113 Compact, simple et rapide, ce type de dispositifs coûterait dans les 30 \$ CAN [16, 17].

114 Présentement, la détection de consommation de drogues au volant s'effectue par
115 des agents évaluateurs qui soumettent les conducteurs à des évaluations de conduite
116 avec les capacités affaiblies, sans nécessairement passer par une mesure du taux présent

117 dans le sang, puisqu'aucun seuil légal n'existe. La seule détection d'un produit prohibé
118 est donc suffisante, justifiant la mise à disposition de tests indicateurs pour le terrain
119 [1, 6, 12].

120 Cet article présente l'état actuel de l'expertise des drogues dans la salive afin de
121 déterminer si celle-ci peut devenir une alternative aux autres matrices biologiques
122 présentement utilisées pour le dépistage de drogues et/ou un complément aux
123 évaluations de conduite avec les capacités affaiblies effectuées par des agents
124 évaluateurs. Les méthodes de prélèvement et d'analyse seront approfondies avant
125 d'aborder la problématique de l'interprétation des résultats.

126 **Expertises dans la salive**

127 *Méthodes de prélèvement*

128 Il est possible de faire un prélèvement au niveau d'une glande salivaire spécifique, mais
129 c'est davantage le prélèvement de la salive totale qui est utilisé pour le dépistage de
130 drogues pour trois raisons principales: il est simple à réaliser, ne demande aucune
131 formation particulière et est plus représentatif de la cavité buccale [8, 11]. Ainsi, le
132 prélèvement de la salive totale peut se faire de différentes façons, et ce, avec ou sans
133 stimulation du débit salivaire [5]. Parmi ces méthodes se distinguent l'expectoration,
134 l'égouttage, la succion, l'ultrafiltration et l'utilisation d'un matériau absorbant [5, 11].
135 Différents facteurs influencent le choix de la méthode de prélèvement, dont la facilité
136 d'utilisation, la stabilité et le rendement de la drogue suite au prélèvement ainsi que la
137 sensibilité et les possibles effets de matrice lors des analyses, sans oublier la
138 participation et l'attitude du donneur [5]. Autant la méthode de collecte que le collecteur
139 utilisé peuvent influencer la concentration des drogues dans la salive ainsi que la
140 composition de la salive en général [3, 8]. Cette étape est très importante puisque son

141 efficacité va influencer tout le reste du processus, même si la méthode d'analyse est très
142 sensible [6].

143 Un rinçage à l'eau suivi d'un temps d'attente d'environ 10 minutes est
144 nécessaire avant de procéder à la collecte afin que l'équilibre se refasse dans la cavité
145 buccale [4]. Le donneur doit n'avoir ni mangé, ni mâché, ni bu (à l'exception de l'eau)
146 un certain temps avant [8, 18]. La collecte elle-même dure quelques minutes [19].

147 *Sans stimulation*

148 L'expectoration, bien qu'utilisée, n'est pas une méthode très répandue principalement à
149 cause de son aspect déplaisant, de la viscosité et de la présence de débris ou de bactéries
150 dans l'échantillon [4, 8]. Ainsi, le prélèvement se fait surtout à l'aide de collecteurs de
151 salive, entre autres pour le dépistage chez les conducteurs [5]. Ceux-ci impliquent ou
152 non une stimulation du débit salivaire.

153 *Avec stimulation*

154 La stimulation du débit salivaire peut devenir nécessaire lorsque le donneur souffre de
155 sécheresse buccale, par exemple suite à la consommation d'amphétamines, de cocaïne
156 ou de cannabis ou à cause d'un trouble médical ou du stress [5, 6]. Cela permet
157 d'obtenir un échantillon plus volumineux et parfois non dilué (selon le collecteur). La
158 stimulation peut être mécanique (mâcher de la gomme ou de la paraffine, cracher) ou
159 chimique (acide citrique), cette dernière permettant d'avoir de plus grands volumes [9].
160 De façon générale, une méthode de collecte avec stimulation entraîne une diminution de
161 la concentration de la drogue d'intérêt dans la salive possiblement par l'augmentation
162 de la quantité de salive (effet de dilution) ou la modification du pH (plus acide), ce qui,
163 au final, influence le ratio entre les concentrations salivaires et plasmatiques ([S]/[P])

164 [3, 5, 9, 13]. Par contre, le pH salivaire est plus constant par une méthode avec
165 stimulation, réduisant l'intravariabilité de ce ratio.

166 *Collecteurs de salive*

167 Les collecteurs de salive se composent généralement d'un matériau absorbant, qui va
168 absorber la salive directement dans la bouche du donneur, et d'un tube pour transporter
169 et entreposer l'absorbant [5]. Ils peuvent également stimuler la production de salive ou
170 indiquer si le volume collecté est suffisant [4, 11]. Globalement, il y a deux types de
171 collecteurs selon qu'ils contiennent ou non une solution tampon, déterminant si
172 l'échantillon recueilli est pur ou dilué [5]. La composition de ce tampon peut interférer
173 dans les analyses effectuées par la suite. Afin d'extraire la salive de l'absorbant, il suffit
174 de mélanger, d'appliquer une pression sur celui-ci ou de centrifuger [5]. Différents
175 facteurs influencent le choix d'un collecteur tels que le rendement, la stabilité, le
176 volume de salive et le facteur de dilution.

177 Le principal facteur influençant le rendement est la fixation de la molécule
178 d'intérêt au collecteur ou au matériau absorbant qui est d'autant plus forte que la
179 molécule est lipophile comme dans le cas du THC [5, 6, 11, 20]. La stabilité, facteur
180 aussi très important, varie selon le collecteur et les conditions d'entreposage [5]. La
181 plupart des collecteurs montrent une bonne stabilité à -18°C. Des inhibiteurs ou des
182 additifs peuvent être ajoutés pour la conservation, tels que l'azotate de sodium ou le
183 fluorure, mais des précautions sont nécessaires afin que cela n'interfère pas dans les
184 analyses [8]. Le volume de salive diffère d'un collecteur à un autre et peut être inférieur
185 à ce qui est prévu [5]. Par contre, afin de calculer la concentration dans la salive à partir
186 d'un échantillon, il est important de connaître le volume exact récolté. Certains auteurs

187 proposent donc d'utiliser le poids du collecteur [5, 20]. Évidemment, plus le volume est
188 faible, plus la méthode d'analyse doit être sensible [4].

189 Contrairement à l'urine, il est plus facile d'assurer l'intégrité des échantillons de
190 salive, bien qu'il existe des adultérants permettant d'y effacer toutes traces de drogues
191 [3]. Aussi, pour vérifier si l'échantillon est valide et suffisant, le niveau
192 d'immunoglobulines G (IgG) dans la salive serait un bon indicateur puisqu'il est
193 transféré du sang vers la salive [21, 22].

194 Finalement, la concentration des drogues dans la salive est assujettie à une intra-
195 et intervariabilité rendant difficile l'établissement de standards de référence pour la
196 salive contrairement au sang [8].

197 *Méthodes de prétraitement*

198 Comparativement au sang et à l'urine, la salive nécessite une préparation minimale des
199 échantillons avant leur analyse puisqu'elle contient moins de protéines [9]. De plus, la
200 salive ne nécessite pas d'hydrolyse enzymatique pour déconjuguer les drogues, car ce
201 sont les molécules mères qui sont analysées. Par contre, la préparation des échantillons
202 pour une analyse chromatographique est plus importante [9]. La présence plus grande
203 de mucine et la viscosité sont deux raisons expliquant l'utilité d'un prétraitement [20].
204 Ainsi, deux méthodes sont couramment utilisées, soit l'extraction liquide-liquide et
205 l'extraction sur phase solide [5]. En revanche, des facteurs comme les substances
206 endogènes dans la salive et la composition de la solution tampon du collecteur
207 compliquent le prétraitement et peuvent causer des effets de matrice, influençant la
208 sensibilité, la précision et l'exactitude des analyses chromatographiques [6, 20].
209 Finalement, pour une analyse en chromatographie en phase gazeuse, une dérivatisation
210 chimique est souvent nécessaire comme dans le cas du THC pour rendre les molécules

211 plus volatiles [12].

212 *Méthodes de dosage*

213 L'analyse de la salive est considérée comme exacte, efficace et robuste [18]. Les
214 méthodes de détection des drogues dans les spécimens biologiques comprennent, en
215 général, la chromatographie sur couche mince, le CG/SM, le CLHP ainsi que
216 l'électrophorèse capillaire [9]. Dans le cas de la salive, l'analyse préliminaire s'effectue
217 surtout par des méthodes immunoenzymatiques qui permettent d'avoir des résultats
218 rapides, bien que qualitatifs, alors que la confirmation se fait principalement par des
219 méthodes chromatographiques permettant de quantifier précisément les concentrations
220 des drogues [5, 9]. Ainsi, généralement, seuls les échantillons positifs après une analyse
221 préliminaire sont envoyés pour confirmation [18]. Les espèces analysées dans la salive
222 sont les molécules mères plutôt que les métabolites puisqu'elles y sont plus abondantes,
223 à moins que le métabolisme soit très rapide comme dans le cas de la cocaïne [4, 5]. Les
224 deux types d'analyse sont revus dans les sections suivantes. Les analyses préliminaires
225 dans la salive peuvent s'effectuer soit sur le terrain ou en laboratoire [4].

226 *Analyse préliminaire sur le terrain*

227 Pour les analyses de salive sur le terrain, des méthodes immunochromatographiques
228 sont plutôt utilisées [12]. Des systèmes combinant un collecteur de salive et un test de
229 dépistage sont offerts pour différentes familles de drogues depuis la fin des années 1990
230 [5]. Ceux-ci peuvent soit indiquer une mesure électronique ou nécessiter une
231 intervention humaine pour interpréter le résultat (bandes de couleur) [4]. Actuellement,
232 il n'y a pas de consensus concernant l'application de ces tests. Différentes études
233 menées par l'Union européenne (Roadside Testing Assessment (ROSITA et

234 ROSITA-2) et Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines (DRUID))
235 ont évalué la fiabilité et la faisabilité de ces dispositifs. Pour l'instant, ces systèmes
236 manqueraient de fiabilité, de sensibilité et de spécificité, bien qu'une légère
237 amélioration aurait été observée lors de la dernière étude pour certaines familles de
238 drogues [5, 7]. Le THC semble être le plus problématique, mais les tests étaient conçus
239 pour détecter son métabolite, THC-COOH [5].

240 Selon Townsend, en 2008, un objectif principal est de développer des méthodes
241 *user-friendly* pour l'utilisation par des agents évaluateurs sur le terrain [9]. Depuis 2014,
242 plusieurs tests sont maintenant disponibles sur le marché dont le DrugWipe® S
243 commercialisé par la compagnie Securetec [23]. Les caractéristiques de ce test pour le
244 terrain sont abordées plus particulièrement puisqu'il est déjà utilisé dans d'autres pays
245 et qu'il fait partie de ceux à l'étude par la Société canadienne des sciences judiciaires
246 [16]. Le DrugWipe® S, fait pour la détection des drogues dans la salive, se présente en
247 plusieurs versions pouvant détecter une à plusieurs drogues, soit les benzodiazépines,
248 les amphétamines, la méthamphétamine, le cannabis, la cocaïne et les opiacés. Ces tests
249 sont conçus pour être simples d'utilisation, ainsi ils nécessitent peu de formation et ne
250 requièrent pas l'intervention d'un médecin. Ce sont des tests immunologiques
251 qualitatifs. Il faut donc toujours procéder à une analyse de confirmation suite à ceux-ci.
252 De plus, toutes les lignes de contrôle doivent apparaître, sinon le test est considéré
253 comme invalide. En plus d'être compacts, les DrugWipe® sont hygiéniques et
254 possèdent des tampons d'échantillonnage indiquant que l'échantillon de salive prélevé
255 est suffisant. Les tests sont aussi rapides, nécessitant approximativement dix minutes, ce
256 qui s'ajoute à leurs avantages pour une utilisation sur le terrain [24, 25].

257 *Analyse préliminaire en laboratoire*

258 Tel que mentionné précédemment, l'analyse préliminaire fait appel à des méthodes
259 immunoenzymatiques puisque cela nécessite une préparation minimale des échantillons.
260 Elles permettent également d'avoir une grande spécificité et une grande sensibilité grâce
261 aux anticorps et un grand nombre d'échantillons peuvent être analysés simultanément
262 [9, 14]. Des troussees sont conçues expressément pour cette utilisation et leur
263 fonctionnement est basé sur la technique *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA)
264 [4]. Elles donnent de bons résultats pour plusieurs drogues (amphétamines,
265 buprénorphine, cocaïne, méthadone, autres opiacés). Toutefois, il y a un manque de
266 spécificité pour le THC [10].

267 Les méthodes immunoenzymatiques peuvent être compétitives ou non
268 compétitives [9]. Le plus souvent, les méthodes compétitives sont utilisées, autant pour
269 les tests sur le terrain qu'en laboratoire.

270 Par ces méthodes, les taux de faux positifs et de faux négatifs sont diminués
271 [19]. Différents facteurs peuvent causer un faux positif, par exemple une exposition
272 passive et une contamination buccale [12]. D'un autre côté, le faible volume de salive
273 récolté pourrait causer un faux négatif. Ceux-ci sont relativement peu évalués puisque
274 ce sont les tests préliminaires positifs qui sont généralement soumis à une analyse de
275 confirmation. Finalement, les analyses préliminaires ne permettent pas de détecter
276 également toutes les drogues d'une même classe comme pour les benzodiazépines, ce
277 pour quoi le dispositif doit avoir une bonne sensibilité.

278 *Test de confirmation en laboratoire*

279 Tel que mentionné précédemment, la confirmation se fait principalement par des

280 méthodes chromatographiques en phase liquide ou gazeuse couplées à la spectrométrie
281 de masse [4, 5]. Toutefois, la chromatographie en phase gazeuse nécessite au préalable
282 une dérivatisation chimique, alors que la chromatographie en phase liquide est soumise
283 à des effets de matrice. À ce jour, il n'y a pas de consensus concernant les méthodes de
284 confirmation [19]. Celles-ci se font surtout dans le sang ou le plasma, puisqu'il y a une
285 bonne corrélation entre les concentrations et les effets pharmacologiques, ou dans la
286 salive, puisqu'elle permet de confirmer une consommation récente [5, 10]. De plus, la
287 corrélation est davantage prononcée entre le sang et la salive qu'entre le sang et l'urine
288 du moins, pour le temps de détection, expliquant l'intérêt pour la salive [6].

289 Pour celle-ci, le faible volume d'échantillon et les faibles concentrations peuvent
290 rendre difficile l'analyse de confirmation [4]. Donc, il s'agira de trouver une méthode
291 assez sensible permettant d'analyser simultanément un grand nombre de composés dans
292 le petit volume disponible [5]. Parmi les méthodes utilisées pour la salive, il y a le
293 CG/SM, le CG/SM-SM, le CLHP/SM ou le CLHP/SM-SM [10, 14]. Les méthodes
294 CL/SM et CLHP/SM sont les plus répandues principalement à cause des faibles
295 volumes d'échantillons et de la sensibilité nécessaire [4]. Afin d'avoir une meilleure
296 sensibilité, différentes méthodes ont été proposées : spectrométrie de masse en tandem,
297 CG/SM par ionisation chimique négative et CG bidimensionnelle [5]. Une meilleure
298 sensibilité est très importante dans le cas du THC particulièrement au niveau de la
299 distinction entre une exposition active et passive. Dans cette situation, la présence de
300 THC-COOH, bien que peu abondante, dans la salive confirme le premier cas [3].
301 Cependant, il est nécessaire de déterminer les limites de concentrations pour faire cette
302 distinction, mais les concentrations salivaires en THC sont tellement faibles suivant une
303 administration passive que cela ne peut expliquer un résultat positif [4, 18]. Une
304 meilleure sensibilité doit aussi être atteinte pour l'analyse des benzodiazépines [6].

305 Autant pour les analyses préliminaires que pour les analyses de confirmation, il
306 n'existe pas de consensus concernant les seuils de positivité (concentration minimale
307 confirmant la présence d'une drogue) dans la salive [4]. À ce jour, plusieurs valeurs
308 seuils ont été proposées, mais il est nécessaire que des valeurs standards soient
309 approuvées et utilisées de façon consensuelle [9, 20, 26].

310 *Avantages et inconvénients*

311 Les avantages et les inconvénients des méthodes d'analyse salivaire se répartissent en
312 deux catégories : ceux liés à l'utilisation de la matrice salivaire et ceux reliés à
313 l'utilisation des tests salivaires [9, 21, 24, 26-29].

314 Insérer tableaux 1 et 2

315 **Problématique d'interprétation**

316 Le ratio des concentrations salivaires et plasmatiques doit être décrit plus en détail,
317 puisque la corrélation entre ces concentrations est difficile à interpréter, avant d'aborder
318 des facteurs intervenant dans l'interprétation des résultats des analyses salivaires.

319 *Ratio des concentrations salivaires et plasmatiques*

320 Suite à l'administration d'une drogue, il y a un certain délai avant qu'elle ne soit
321 détectable dans la salive tout comme dans le cas du sang [18]. De plus, il est attendu que
322 les concentrations salivaires soient représentatives de celles plasmatiques pour une
323 drogue sous sa forme libre [19].

324 Une fois les concentrations salivaires obtenues, elles sont généralement
325 comparées à celles plasmatiques en vue de calculer le ratio [S]/[P] [30]. Pour une même

326 drogue chez un même individu ainsi qu'entre les individus, ce rapport devrait
327 idéalement demeurer constant, mais ce n'est pas ce qui est observé [31]. L'importance
328 de connaître le ratio $[S]/[P]$ est de pouvoir exprimer les concentrations salivaires en
329 concentrations plasmatiques, de façon similaire à l'air expiré (haleine) suivant un
330 alcootest [11]. Ce ratio est assujéti à une intra- et une intervariabilité. Différents
331 facteurs, en plus des propriétés propres aux substances elles-mêmes, peuvent expliquer
332 ces variations et influencer l'interprétation des résultats comme le pH de la salive, le
333 débit salivaire, la méthode de prélèvement, l'influence de la substance elle-même sur le
334 pH salivaire et la voie d'administration [12, 32]. Par exemple, les substances basiques
335 (amphétamine, cocaïne, opiacés...) présentent généralement des concentrations
336 salivaires supérieures à celles plasmatiques (phénomène d'*ion trapping*) causant un
337 ratio supérieur à 1, et inversement pour les substances acides, principalement à cause du
338 pH salivaire [3, 4].

339 ***Facteurs intervenant dans l'interprétation des résultats***

340 La Figure 1 montre les étapes d'une analyse de drogues dans la salive de la collecte
341 jusqu'à l'interprétation des résultats ainsi que les différents facteurs pouvant influencer
342 cette dernière.

343 Insérer figure 1

344 Ainsi, Haeckel a identifié les six facteurs les plus importants, au niveau du transfert de
345 la drogue du sang vers la salive, pouvant influencer le ratio $[S]/[P]$: mécanisme de
346 transport, masse de la molécule, solubilité, pKa, affinité pour les protéines et débit
347 salivaire [3, 30]. Ensuite, la méthode de prélèvement et la contamination buccale sont

348 importantes à considérer dans l'interprétation [9, 11, 27]. De plus, le ratio $[S]/[P]$ est
349 assujetti à une intravariabilité [30].

350 La contamination buccale provoque des pics de concentration salivaire et fait en
351 sorte que ceux-ci ne soient pas représentatifs des concentrations plasmatiques. Par
352 contre, après un certain temps d'attente, les concentrations salivaires et plasmatiques
353 sont plus fortement corrélées et le ratio $[S]/[P]$ est plus constant.

354 Finalement, d'autres facteurs comprennent le volume collecté souvent inconnu,
355 le rendement du collecteur et la stabilité de la drogue [22]. L'interprétation est aussi
356 limitée par les connaissances actuelles sur les drogues dans la salive [27].

357 ***Rapport de vraisemblance***

358 Afin d'évaluer la valeur probante des résultats obtenus pour les tests salivaires avec
359 transparence, il est proposé d'utiliser le rapport de vraisemblance d'une hypothèse de
360 consommation de stupéfiants confrontée à celle de non-consommation. Le rapport de
361 vraisemblance (*likelihood ratio (LR)*) est extrait du théorème de Bayes. Ce dernier
362 permet de déterminer une cote ou une probabilité *a posteriori* de l'hypothèse testée à
363 partir de sa cote ou probabilité *a priori*. La cote *a priori* est obtenue en faisant le ratio
364 des probabilités *a priori* des deux hypothèses adverses [33].

365 L'équation 1 illustre le théorème de Bayes avec le calcul des cotes, le terme central
366 correspondant au *LR*.

367 Insérer équation (1)

368 En considérant que H est la situation selon laquelle une personne a consommé de la
369 drogue et \bar{H} , celle où la personne n'en a pas consommée et que E représente un test
370 préliminaire positif et \bar{E} , un test négatif, le calcul du *LR* peut être adapté pour les tests

371 de dépistage de drogues dans la salive. La sensibilité du test correspond à la probabilité
372 que le test soit positif si la personne a consommé de la drogue. Elle se détermine en
373 faisant le ratio entre les vrais positifs et l'ensemble des résultats devant être positifs. La
374 sensibilité dépend donc des faux négatifs (résultat négatif alors qu'il devrait apparaître
375 comme positif). Dans ce cas, la présence de drogue n'est pas détectée. Quant à la
376 spécificité, elle correspond à la probabilité que le test soit négatif si la personne n'a pas
377 consommé de la drogue. Elle se détermine en faisant le ratio entre les vrais négatifs et
378 l'ensemble des résultats devant être négatifs. Elle tient donc compte des faux positifs,
379 car ce sont des tests qui réagissent en indiquant la présence de drogue, alors qu'elle est
380 en réalité absente. Pour le calcul du LR , la sensibilité ($P(E|H)$) est placée au numérateur
381 et le complément de la spécificité ($1-P(\bar{E}|\bar{H})$), au dénominateur. Aussi, il a été pris en
382 considération que les tests de confirmation ne donnent aucun faux positif ou faux
383 négatif. Les résultats de ces tests constituent les données réelles de consommation
384 (Réalité). Le tableau 3 résume les différentes possibilités de résultats pour les tests
385 salivaires.

386 Insérer tableau 3

387 Par exemple, le calcul du LR est appliqué à des données fictives présentées au tableau 4
388 (Équations (2), (3) et (4)).

389 Insérer tableau 4

390 Insérer équation (2)

391 Insérer équation (3)

392 Insérer équation (4)

393 Le rapport de vraisemblance se calcule donc facilement, mais il est important de

394 comprendre la signification des valeurs obtenues. Plus un LR est grand, plus il supporte
395 l'hypothèse formulée (H) par rapport à l'hypothèse alternative (\bar{H}). Ainsi, d'après les
396 hypothèses formulées précédemment, un LR de 23 supporte 23 fois plus l'hypothèse
397 d'une consommation inférée (H) sur la base d'autres éléments (comportement de
398 l'individu, épreuve de coordination des mouvements, etc.) que d'une non-
399 consommation (\bar{H}). Dans un cas où le LR est plus petit que 1, c'est l'hypothèse inverse
400 qui est soutenue, alors que lorsqu'il est exactement égal à 1, ni l'une ni l'autre des
401 hypothèses n'est favorisée par le résultat obtenu par le test [34].

402 Il est important de souligner que le LR ne fait que renforcer une probabilité a
403 priori déterminée par l'agent évaluateur suite à son évaluation en 12 étapes de la
404 conduite avec les capacités affaiblies [29, 34]. Cette évaluation et les tests de dépistage
405 s'avèrent donc complémentaires. À titre illustratif, le tableau 5 présente des LR obtenus
406 à partir d'une étude impliquant divers tests de dépistage en laboratoire pour les
407 amphétamines, les benzodiazépines, le cannabis, la cocaïne et les opiacés [26].

408 Insérer tableau 5

409 À l'exception des valeurs indéterminées de LR dans le tableau, les valeurs actuellement
410 obtenues sont relativement petites comparativement à des LR généralement attendus
411 dans d'autres disciplines forensiques (exemple : ADN). Ainsi, même s'il est
412 actuellement improbable d'envisager des LR au-delà du millier, une évaluation de la
413 robustesse de ces tests est nécessaire, plus particulièrement pour les valeurs
414 indéterminées. Ces dernières sont essentiellement dues au défaut d'échantillonnage des
415 tests effectués (n entre 22 et 40). En effet, une meilleure analyse de la référence citée
416 pour le tableau 5 montre que non seulement des valeurs finies de LR sont toujours
417 obtenues pour des échantillons plus volumineux, mais aussi que les plus faibles

418 échantillons ne permettent pas de détecter de faux positifs, expliquant des *LR* aberrants.
419 Cette observation est renforcée par des sensibilités de l'ordre de 25 %, soulignant un
420 grand nombre de faux négatifs dans ces cas.

421 Pour corriger la situation, il semble nécessaire de récolter des données
422 supplémentaires de façon à accroître les échantillons et de s'assurer que tous les cas de
423 figure sont rencontrés.

424 Finalement, l'intégration du *LR* dans ce type d'analyses permettra aussi
425 d'intégrer les facteurs susceptibles d'influencer les résultats des tests, comme les
426 mécanismes de transport, la masse de la molécule, la liposolubilité, le pKa, l'affinité
427 pour les protéines, le débit salivaire, la méthode de prélèvement et la contamination
428 buccale.

429 **Conclusion**

430 Depuis les dix dernières années, la salive a été largement étudiée comme matrice
431 biologique alternative pour le dépistage des drogues, en particulier chez les conducteurs.
432 Nonobstant la problématique concernant la fumée passive, principalement dans le cas
433 du cannabis, les principaux avantages de la salive comprennent son caractère non
434 invasif, sa facilité de prélèvement et la possibilité d'indiquer une consommation récente
435 de même qu'une préparation minimale en vue de son analyse comparativement à l'urine
436 ou au sang. La collecte de la salive s'effectue généralement à l'aide de collecteurs, avec
437 ou sans stimulation, qui influencent les concentrations des drogues retrouvées dans la
438 salive. Les méthodes d'analyse prédominantes, autant pour les analyses préliminaires
439 que celles de confirmation, ont été présentées, de même que les tests salivaires sur le
440 terrain. Dans tous les cas, une analyse de confirmation doit toujours suivre un test
441 préliminaire positif. Les divers facteurs intervenant au niveau de l'interprétation des

442 résultats notamment en ce qui concerne la corrélation entre les concentrations salivaires
443 et plasmatiques comprennent, entre autres les mécanismes de transport, la masse de la
444 molécule, la liposolubilité, le pKa, l'affinité pour les protéines, le débit salivaire, la
445 méthode de prélèvement et la contamination buccale.

446 Au niveau législatif, les benzodiazépines sont des médicaments licites dont la
447 consommation peut tout de même entraîner une conduite avec les capacités affaiblies.
448 Leur utilisation est d'autant plus préoccupante que la population vieillit. Ainsi, la
449 législation devra tenir compte de ces exceptions dont font partie les benzodiazépines.

450 Présentement, au Canada, aucun test salivaire sur le terrain n'est disponible pour
451 la conduite avec les capacités affaiblies par les drogues. Par contre, la Société
452 canadienne des sciences judiciaires en étudiait l'utilisation en 2014. Le rapport du
453 *Drugs and Driving Committee* n'est toujours pas publié à ce jour. L'application du
454 théorème de Bayes aux résultats obtenus pour certains tests salivaires sur le terrain et
455 l'interprétation du rapport de vraisemblance ont démontré un potentiel pour ce type de
456 dépistage, appuyé par les nombreux avantages qu'il représente.

457 Références

- 458 1. Beirness DJ, Simpson HM, Desmond K. Sondage sur la sécurité routière 2002 -
459 Les drogues et la conduite [Internet]. Ottawa (ON) : La Fondation de recherches
460 sur les blessures de la route; 2003 [cité le 6 avril 2015]. Disponible sur :
461 [http://www.tirf.ca/publications/PDF_publications/RSM_02_drouges_et_la_cond](http://www.tirf.ca/publications/PDF_publications/RSM_02_drouges_et_la_conduite.pdf)
462 [uite.pdf](http://www.tirf.ca/publications/PDF_publications/RSM_02_drouges_et_la_conduite.pdf)
- 463 2. Gouvernement du Québec. Drogue au volant [Internet]. [cité le 6 avril 2015].
464 Disponible sur :
465 http://www.saaq.gouv.qc.ca/securite_routiere/comportements/drogues/index.php
- 466 3. Allen KR. Screening for drugs of abuse: which matrix, oral fluid or urine?. *Ann*
467 *Clin Biochem*. 2011;48(6):531-541.
- 468 4. Drummer OH. Drug Testing in Oral Fluid. *Clin Biochem Rev*.
469 2006;27(3):147-159.
- 470 5. Kintz P. *Traité de toxicologie médico-judiciaire*. Paris (FR):Elsevier Masson
471 SAS; 2012. Chapitre 8, La salive dans les investigations toxicologiques :
472 considérations pratiques et analytiques; 219-255.
- 473 6. Verstraete AG. Oral fluid testing for driving under the influence of drugs:
474 history, recent progress and remaining challenges. *Forensic Sci Int*.
475 2005;150(2-3):143-150.
- 476 7. Wylie FM, Torrance H, Seymour A, Buttress S, Oliver JS. Drugs in oral fluid:
477 Part II. Investigation of drugs in drivers. *Forensic Sci Int*. 2005;150(2-3):199-
478 204.

- 479 8. Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, De Palo EF. Saliva specimen: A new
480 laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta*.
481 2007;383(1-2):30-40.
- 482 9. Townsend S, Fanning L, O'Kennedy R. Salivary Analysis of Drugs - Potential
483 and Difficulties. *Anal Lett*. 2008;41(6):925-948.
- 484 10. Mura P, Kintz P. Drogues et accidentalité. Les Ulis (FR): EDP Sciences; 2011.
485 Chapitre 4, Cannabis; 75-101.
- 486 11. Kidwell DA, Holland JC, Athanaselis S. Testing for drugs of abuse in saliva and
487 sweat. *J Chromatogr B*. 1998;713(1):111-135.
- 488 12. Toennes SW, Steinmeyer S, Maurer HJ, Moeller MR, Kauert GF. Screening for
489 Drugs of Abuse in Oral Fluid - Correlation of Analysis Results with Serum in
490 Forensic Cases. *J Anal Toxicol*. 2005;29(1):22-27.
- 491 13. Drummer OH. Review: Pharmacokinetics of illicit drugs in oral fluid. *Forensic*
492 *Sci Int*. 2005;150(2-3):133-142.
- 493 14. Samyn N, Areschka V, Kintz P. Place de la salive et des cheveux dans le
494 dépistage d'un usage de stupéfiants en milieu professionnel. *Ann Toxicol Anal*.
495 2002;14(1):33-42.
- 496 15. Cone EJ. Legal, workplace, and treatment drug testing with alternate biological
497 matrices on a global scale. *Forensic Sci Int*. 2001;121(1-2):7-15.
- 498 16. de Grandpré H. Ottawa songe à permettre les détecteurs de drogue au volant. La
499 Presse [Internet]. 24 novembre 2014 [cité le 6 avril 2015]. Disponible sur:

- 500 <http://www.lapresse.ca/actualites/politique/politique-canadienne/201411/23/01->
501 [4821780-ottawa-songe-a-permettre-les-detecteurs-de-drogue-au-volant.php](http://www.lapresse.ca/actualites/politique/politique-canadienne/201411/23/01-4821780-ottawa-songe-a-permettre-les-detecteurs-de-drogue-au-volant.php)
- 502 17. Hall J. Drug use tests for Canadian drivers coming soon. *Hamilton Spectator*
503 [Internet]. 3 novembre 2014 [cité le 8 avril 2015]. Disponible sur:
504 <http://www.ourwindsor.ca/news-story/4957748-drug-use-tests-for-canadian->
505 [drivers-coming-soon/](http://www.ourwindsor.ca/news-story/4957748-drug-use-tests-for-canadian-drivers-coming-soon/)
- 506 18. Cone EJ. Oral Fluid Testing: New Technology Enables Drug Testing Without
507 Embarrassment. *CDA Journal*. 2006;34(4):311-315.
- 508 19. Siegel JA, Saukko PJ. *Encyclopedia of Forensic Sciences*. Pologne (PL):
509 Elsevier Ltd.; 2013. Toxicology/Drugs of Abuse; 343-345.
- 510 20. Samyn N, Laloup M, De Boeck G. Bioanalytical procedures for determination
511 of drugs of abuse in oral fluid. *Anal Bioanal Chem*. 2007;388(7):1437-1453.
- 512 21. Niedbala RS, Kardos KW, Fritch DF, Kardos S, Fries T, Waga J, Robb J, Cone
513 EJ. Detection of Marijuana Use by Oral Fluid and Urine Analysis Following
514 Single-Dose Administration of Smoked and Oral Marijuana. *J Anal Toxicol*.
515 2001;25(5):289-303.
- 516 22. Crouch DJ. Oral fluid collection: The neglected variable in oral fluid testing.
517 *Forensic Sci Int*. 2005;150(2):165-173.
- 518 23. Securetec Detektions-Systeme AG. Product List [Internet]. Neubiberg (GE):
519 2014 [cité le 15 avril 2015]. Disponible sur:
520 [http://www.securetec.net/cms/upload/Produkte/DrugWipe/DrugWipeProduct_lis](http://www.securetec.net/cms/upload/Produkte/DrugWipe/DrugWipeProduct_list_April2014.pdf)
521 [t_April2014.pdf](http://www.securetec.net/cms/upload/Produkte/DrugWipe/DrugWipeProduct_list_April2014.pdf)

- 522 24. Securetec Detektions-Systeme AG. DrugWipe® 5 S - Instructions for Use
523 [Internet]. Neubiberg (GE): 2013 [cité le 15 avril 2015]. Disponible sur:
524 http://www.securetec.net/cms/upload/Produkte/DrugWipe/Drugwipe_Salivatest
525 [_S502G_Instructions_70074_v05_EN_Email.pdf](http://www.securetec.net/cms/upload/Produkte/DrugWipe/Drugwipe_Salivatest_S502G_Instructions_70074_v05_EN_Email.pdf)
- 526 25. Securetec Detektions-Systeme AG. Drug test saliva [Internet]. [cité le 15 avril
527 2015]. Disponible sur: [http://www.securetec.net/en/products/drug-test/drug-test-](http://www.securetec.net/en/products/drug-test/drug-test-saliva/drug-test-saliva-drugwipe-s-.html)
528 [saliva/drug-test-saliva-drugwipe-s-.html](http://www.securetec.net/en/products/drug-test/drug-test-saliva/drug-test-saliva-drugwipe-s-.html)
- 529 26. Mura P, Kintz P. Drogues et accidentalité. Les Ulis (FR): EDP Sciences; 2011.
530 Chapitre 9, Le dépistage salivaire; 235-255.
- 531 27. Cone EJ, Huestis MA. Interpretation of Oral Fluid Tests for Drugs of Abuse.
532 *Ann NY Acad Sci.* 2007;1098(1):51-103.
- 533 28. Mura P, Kintz P. Drogues et accidentalité. Les Ulis (FR): EDP Sciences; 2011.
534 Chapitre 12, Réponses aux questions les plus souvent posées; 341-346.
- 535 29. Gendarmerie royale du Canada. Évaluation de l'expert en reconnaissance de
536 drogues (ERD) [Internet]. [cité le 16 avril 2015]. Disponible sur:
537 <http://www.rcmp-grc.gc.ca/ts-sr/dree-eert-fra.htm>
- 538 30. Haeckel R. Factors Influencing the Saliva/Plasma Ratio of Drugs. *Ann NY Acad*
539 *Sci.* 1993;694:128-142.
- 540 31. Jusko WJ, Milsap RL. Pharmacokinetic Principles of Drug Distribution in
541 Saliva. *Ann NY Acad Sci.* 1993;694:36-47.
- 542 32. Aps JKM, Martens LC. Review: The physiology of saliva and transfer of drugs
543 into saliva. *Forensic Sci Int.* 2005;150(2):119-131.

- 544 33. Aitken C, Roberts P, Jackson G. Fundamentals of probability and statistical
545 evidence in criminal proceedings: guidance for judges, lawyers, forensic
546 scientists and expert witnesses. Londres (UK): Royal Statistical Society; 2010.
547 Chapitre 2, Basic Concepts of Probabilistic Inference and Evidence; 35-52.
- 548 34. Robertson B, Vignaux GA. Interpreting evidence: evaluating forensic science in
549 the courtroom. Royaume-Uni (UK): John Wiley & Sons; 1995. Chapitre 2,
550 Interpreting scientific evidence; 9-29.

551 **Liste des figures**

552 Figure 1. Représentation des étapes d'une analyse de drogues dans la salive et des

553 facteurs influençant l'interprétation des résultats (Reproduction avec autorisation de

554 [27])

555

556 **Liste des tableaux**

557 Tableau 1. Avantages et inconvénients de l'utilisation de la salive pour la détection de
558 drogues

559 Tableau 2. Avantages et inconvénients des tests pour la détection de drogues dans la
560 salive

561 Tableau 3. Représentation des résultats des tests comparativement à la réalité

562 Tableau 4. Données fictives de tests de dépistage d'une drogue en fonction d'une
563 consommation connue

564 Tableau 5. Rapport de vraisemblance (LR) pour différents tests et diverses drogues

565 Tableau 1. Avantages et inconvénients de l'utilisation de la salive pour la détection de
566 drogues

Avantages	Inconvénients
Simple	Concentration variable à cause du volume et de la composition
Non invasif	Volume variable et limité
Moins de composés endogènes pouvant interférer dans les analyses	Composition variable
Concentrations salivaires plus élevées pour certaines drogues	Influence du pH sur la concentration
Indique une consommation récente	
Moins de risques de falsification	

567 Tableau 2. Avantages et inconvénients des tests pour la détection de drogues dans la
568 salive

Avantages	Inconvénients
Simple	Concentrations faibles à détecter
Rapide	Contamination buccale possible
Présence d'un médecin non indispensable	Méthode de détection sensible nécessaire
Faisabilité sur le terrain	
Hygiénique	
Peu de volume nécessaire	
Préparation minimale	
Objectivité comparativement à une évaluation humaine	

569 Tableau 3. Représentation des résultats des tests comparativement à la réalité

	Test Positifs	Négatifs
Réalité		
Positifs	Vrais positifs	Faux négatifs
Négatifs	Faux positifs	Vrais négatifs

570 Tableau 4. Données fictives de tests de dépistage d'une drogue en fonction d'une
571 consommation connue

	Test	Positifs	Négatifs	Totaux
Réalité				
Positifs		89	6	95
Négatifs		3	71	74
Totaux		92	77	169

572 Tableau 5. Rapport de vraisemblance (LR) pour différents tests et diverses drogues

	Nombre de tests (n)	LR
Amphétamines		
DrugWipe	726	22,5
OraLab	187	41,7
OraLine	22	Indét.
OralStat	44	15,8
Oratect	29	Indét.
RapiScan	40	2
SalivaScreen	37	Indét.
DrugTest	582	7,4
Benzodiazépines		
Total	242	6,1
DrugWipe	165	6,1
RapiScan	40	2,3
SalivaScreen	37	11,3
Cannabis		
DrugWipe	722	4,2
OraLab	170	105
OraLine	22	Indét.
OralStat	44	5,0
Oratect	29	0
RapiScan	44	2,2
SalivaScreen	37	3,2
DrugTest	591	5,6
Cocaïne		
DrugWipe	725	18,1
Opiacés		
DrugWipe	725	21,1

573 Basé sur les données de Mura P, Kintz P. Drogues et accidentalité. Les Ulis (FR): EDP

574 Sciences; 2011. Chapitre 9, Le dépistage salivaire; 235-255.

575

576 **Liste des équations**

577
$$O(H|E) = \frac{P(E|H)}{P(E|\bar{H})} \cdot O(H) \quad (1)$$

578
$$\text{Sensibilité} = P(E|H) = \frac{89}{95} = 0,94 \quad (2)$$

579
$$\text{Spécificité} = P(\bar{E}|\bar{H}) = \frac{71}{74} = 0,96 \quad (3)$$

580
$$LR = \frac{P(E|H)}{P(E|\bar{H})} = \frac{P(E|H)}{1-P(\bar{E}|\bar{H})} = \frac{0,94}{1-0,96} = 23 \quad (4)$$