

Séance thématique

Cannabis et sécurité routière

Effets du cannabis oral et du dronabinol sur la capacité à conduire*

C. Giroud (1), M. Augsburger (1), B. Favrat (2, 3), A. Menetrey (4), M.-A. Pin (2), L.-E. Rothuizen (5), M. Appenzeller (5), T. Buclin (5), S. Mathieu (6), V. Castella (6), A. Hazekamp (7), P. Mangin (1, 3, 6),

Résumé. Deux études épidémiologiques successives ont montré que le cannabis était en première position des substances psychoactives détectées dans le sang des conducteurs soupçonnés de conduire sous l'influence de produits psychotropes. Une étude croisée d'administration contrôlée de cannabinoïdes par voie orale, randomisée, en double aveugle, a été réalisée avec huit sujets sains masculins, tous consommateurs occasionnels de cannabis et âgés de 22 à 30 ans. Trois traitements et un placebo ont été administrés à chaque sujet à deux semaines d'intervalle : 20 mg de dronabinol, 16,5 mg de Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) et 45,7 mg de THC sous la forme de décoctions de cannabis dans le lait. Les participants ont été soumis à des examens cliniques, des questionnaires, un test psychotechnique (test des panneaux routiers) et à un test sur simulateur de conduite. Des échantillons de sang ont été prélevés et les profils cinétiques ont été comparés aux résultats des différents tests effectués. Comparativement au cannabis fumé, les concentrations individuelles mesurées dans le sang évoluent dans une gamme de faibles valeurs (< 13,1 ng/mL pour le THC, < 24,7 ng/mL pour le 11-OH-THC et < 99,9 ng/mL pour le THC-COOH). Deux sujets ont été victimes de troubles anxieux passagers suggérant que la survenue d'un tel événement chez les

Summary. Two retrospective epidemiologic studies have shown that cannabis is the main psychoactive substance detected in the blood of drivers suspected of driving under the influence of psychotropic drugs. An oral administration double-blind crossover study was carried out with eight healthy male subjects, aged 22 to 30 years, all occasional cannabis smokers. Three treatments and one placebo were administered to all participants at a two week interval: 20 mg dronabinol, 16.5 mg D9-tétrahydrocannabinol (THC) and 45.7 mg THC as a cannabis milk decoction. Participants were asked to report the subjective drug effects and their willingness to drive under various circumstances on a visual analog scale. Clinical observations, a psychomotor test and a tracking test on a driving simulator were also carried out. Compared to cannabis smoking, THC, 11-OH-THC and THC-COOH blood concentrations remained low through the whole study (<13.1 ng THC/mL, <24.7 ng 11-OH-THC/mL and <99.9 ng THC-COOH/mL). Two subjects experienced deep anxiety symptoms suggesting that this unwanted side-effect may occur when driving under the influence of cannabis or when driving and smoking a joint. No clear association could be found between these adverse reactions and a susceptibility gene to propensity to anxiety and psychotic symptoms (genetic

(1) Laboratoire de toxicologie et chimie forensiques, institut universitaire de médecine légale (IUML), rue du Bugnon 21, CH 1005 Lausanne, Suisse.

(2) Policlinique médicale universitaire de Lausanne.

(3) Unité de médecine du trafic, IUML, Lausanne.

(4) Debiopharm SA, Lausanne.

(5) Division de pharmacologie et toxicologie cliniques, CHUV, Lausanne.

(6) Laboratoire de génétique forensique, IUML.

(7) Division de pharmacognosie, Institut de biologie, Université de Leyde, Pays-Bas.

Tirés à part : C. Giroud, à l'adresse (1) ci-dessus.

E-mail : christian.giroud@chuv.ch

consommateurs de cannabis au volant doit être envisagée pour expliquer certains comportements routiers inadéquats. Aucune association évidente n'a été trouvée entre l'apparition de ces effets indésirables et un marqueur génétique de vulnérabilité aux troubles anxieux et psychotiques (polymorphisme génétique de la catéchol-O-méthyltransférase). Les questionnaires ont montré que le refus de conduire est d'autant plus fort que l'urgence de la course était moindre et que ce refus s'atténuait avec le temps pour rejoindre le placebo lorsque l'effet ressenti et les taux de cannabinoïdes actifs dans le sang devenaient négligeables. Les résultats des tests des panneaux routiers et surtout de poursuite de trajectoire sur simulateur de conduite ont été nettement péjorés par la prise de cannabis ou de dronabinol. Le facteur d'influence cannabique (CIF) qui dépend du rapport molaire des concentrations des cannabinoïdes actifs aux cannabinoïdes inactifs a permis une bonne estimation de la période pendant laquelle les sujets ressentaient fortement les effets du cannabis et avaient leurs performances psychotechniques et de conduite affectées négativement par la prise de cannabis ou de dronabinol.

Mots-clés : Cannabis, Dronabinol, THC, Conduite automobile, Psychose, Catéchol-O-méthyltransférase.

polymorphism of the catechol-O-methyltransferase). The questionnaires have shown that the willingness to drive was lower when the drivers were assigned an insignificant task and was higher when the mission was of crucial importance. The subjects were aware of the effects of cannabis and their performances on the road sign and tracking test were greatly impaired, especially after ingestion of the strongest dose. The Cannabis Influence Factor (CIF) which relies on the molar ratio of active and inactive cannabinoids in blood provided a good estimate of the fitness to drive.

Key-words: Cannabis, Dronabinol, THC, Driving, Psychosis, Catéchol-O-méthyltransférase.

Effects of oral cannabis and dronabinol on driving capacity. C. Giroud, M. Augsburger, B. Favrat, A. Menetrey, M.-A. Pin, L.-E. Rothuizen, M. Appenzeller, T. Buclin, S. Mathieu, V. Castella, A. Hazekamp, P. Mangin. *Ann Pharm Fr* 2006, 64: 161-172.

Introduction

Un dérivé ou un extrait de cannabis (par ex. le spray oromucosal Sativex® commercialisé par GW/Bayer) et/ou un cannabinoïde de synthèse (par ex. le dronabinol (Marinol®)) pourraient entrer prochainement dans la pharmacopée suisse. Le cannabis est aussi un ingrédient de certains aliments du commerce (par ex. l'huile de chanvre) et est consommé dans un but récréatif ou abusif sous forme de décoctions et de gâteaux. De nombreuses études épidémiologiques, psychotechniques, sur simulateurs de conduite ou en circulation réelle ont montré que l'inhalation de cannabis compromettait de manière significative la capacité à conduire, surtout lorsque cette substance était associée à de l'alcool [1]. Récemment, une étude australienne a révélé que les consommateurs invétérés de cannabis présentaient un risque dix fois plus élevé d'être impliqués dans un accident de circulation avec lésion corporelle ou décès d'un des passagers ou du conducteur

que les conducteurs abstinentes [2]. En Suisse, c'est la tolérance zéro qui s'applique depuis 2005 pour les conducteurs pris en flagrant délit de conduite sous l'influence de produits stupéfiants. Un seuil analytique de 1,5 µg/L augmenté d'un intervalle de confiance de 30 % (soit une valeur seuil analytique de 2,2 µg/L) a été adopté pour les mesures du Δ⁹-tétrahydrocannabinol (THC) dans le sang complet. Deux études épidémiologiques successives ont également mis en exergue la fréquence élevée et relativement constante de l'imprégnation cannabique chez les conducteurs suisses romands suspectés de conduire sous l'influence de produits psychotropes [3, 4]. Une seconde approche a été sélectionnée pour évaluer les effets du cannabis sur la capacité à conduire, après ingestion de THC sous forme de dérivé synthétique (dronabinol) ou d'extraits de plante (décoctions). En effet, les conséquences d'une prise orale de THC sur la capacité à conduire restent peu connues et méritaient d'être étudiées. Un essai clinique contre placebo a donc été réalisé pour comparer les effets sur la volonté de conduire

Effets du cannabis oral et du dronabinol sur la capacité à conduire

dans des situations variées et sur les performances de tests psychotechniques ou sur simulateur de conduite d'une prise orale de THC. Trois traitements ont été évalués avec huit sujets sains tous mâles : 20 mg de dronabinol et deux décoctions de chanvre contenant en moyenne 16,5 ou 45,7 mg de THC dans 200 ml de lait. Les effets subjectifs et objectifs et les cinétiques des cannabinoïdes principaux ont été comparés entre traitements et contre un placebo [5].

Matériels et méthodes

Une étude croisée, randomisée en double aveugle et approuvée par les autorités suisses et le comité d'éthique de l'université de Lausanne, a été réalisée chez huit volontaires sains masculins, consommateurs occasionnels de cannabis et âgés de 22 à 30 ans. Les trois traitements (quatre gélules contenant chacune 5 mg de dronabinol, deux décoctions dans le lait d'inflorescences de cannabis contenant 16,5 (dose moyenne) ou 45,7 mg (dose forte) de THC) et le placebo (gélules identiques au Marinol® mais ne contenant que l'excipient huileux et une décoction dans le lait d'un thé de cannabis contenant des traces de THC seulement) ont été administrés à chaque sujet, à deux semaines d'intervalle. Les inflorescences ont été fragmentées, traitées thermiquement pour transformer le THC-A en THC, puis extraites pendant 20 min dans le lait. Le lait a été ensuite filtré pour enlever les fragments végétaux, tiédi, puis conditionné dans des flacons thermos jusqu'à son ingestion par les volontaires. Une aliquote a été prélevée pour déterminer la teneur en THC des différentes préparations par HPLC-DAD/Fluorescence [6]. Les cannabinoïdes (THC, 11-OH-THC et THC-COOH libres) ont été dosés dans le sang par GC/MS après extraction sur phase solide [7, 8]. Une série d'observations cliniques, et d'évaluation des effets subjectifs et de la motivation à conduire dans diverses circonstances ont été réalisées, notamment au moyen de questionnaires. Des tests psychotechniques (test des panneaux routiers) et de conduite sur simulateur ont été effectués parallèlement. Le moment de la prise a été évalué au moyen des modèles proposés par M.-A. Huestis [9] et les résultats confrontés aux temps

réels. La cinétique du Facteur d'Influence Cannabique (CIF) [10] calculé selon le modèle proposé par T. Daldrup a été comparée à celles des effets subjectifs et à l'évolution des performances obtenues sur simulateur (test de poursuite de trajectoire). Le simulateur est constitué d'un écran, d'un volant et de deux pédales. Le sujet doit accomplir deux tâches distinctes. D'abord, il doit maintenir un véhicule symbolisé par un cercle sur la voie de circulation à l'aide du volant. Le circuit est rectiligne au début, par la suite il s'incurve à droite et à gauche et enfin des bifurcations menant à des culs-de-sac apparaissent. Le sujet doit maintenir son véhicule sur la voie principale et éviter les voies sans issue. La seconde tâche est constituée par des signaux rouges ou vert apparaissant en haut, à gauche et à droite de l'écran. La pédale gauche doit être appuyée lorsqu'un signal rouge apparaît à gauche de la voie alors que l'apparition d'un signal vert à droite doit être immédiatement suivi de l'enfoncement de la pédale de droite. Pour distraire l'attention du conducteur, des signaux parasites, verts ou rouges, apparaissent de part et d'autre de la trajectoire suivie. Le conducteur est instruit de ne pas réagir à ces signaux perturbateurs. Plusieurs signaux peuvent apparaître simultanément et le conducteur doit réagir à l'ensemble des signaux et aussi longtemps que ceux-ci sont visibles. Le temps de décision, le nombre d'erreurs, la précision du suivi de trajectoire sont automatiquement enregistrés.

Le test des panneaux routiers est plus simple à effectuer. Sur un écran TV figurent 20 paires de signaux routiers montrés en ordre dispersé. Une flèche clignotante pointe sur un signal et le sujet doit découvrir son jumeau le plus rapidement possible. Sous le signal jumeau figure un numéro qui existe également sur un écran tactile à touches. La touche correspondante doit être pressée, puis le jumeau du signal localisé à la droite du signal trouvé doit être recherché, et ainsi de suite. Le laps de temps requis pour effectuer le test est mesuré. Ces tests sont ceux préconisés par la Société Suisse de Psychologie de la Circulation (SPC ; www.vfv-spc.ch). Si le test des panneaux routiers évalue l'orientation visuelle des sujets, celui de poursuite de trajectoire est sensible aux perturbations de la coordination psychomotrice des volontaires. Un marqueur génétique (poly-

morphisme génétique valine¹⁵⁸méthionine de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT)) associé à une plus grande susceptibilité aux troubles anxieux et aux symptômes psychotiques a été déterminé chez les huit sujets participant à l'étude. La substitution du codon de la valine par la méthionine sur les deux allèles entraîne une diminution de l'activité enzymatique de quatre fois environ avec pour conséquence une baisse du métabolisme des catécholamines et des catéchol-œstrogènes et un doublement du risque d'apparition de troubles anxieux [11]. Les porteurs du génotype valine/valine ont une plus grande probabilité de développer des symptômes psychotiques et schizophréniformes s'ils consomment du cannabis [12].

Résultats et discussion

Épidémiologie

En Suisse romande, les cannabinoïdes sont les substances psychoactives les plus fréquemment

détectées chez les conducteurs soupçonnés de conduite sous l'influence de produits psychoactifs, l'alcool mis à part. Cette situation est restée inchangée au cours de ces dix dernières années (fig. 1). Pour la période 2003-2004, l'association alcool-cannabinoïdes constituait environ 1/3 des cas positifs au THC dans le sang, un autre 1/3 étant formé par des poly-toxicomanes et le dernier tiers par des consommateurs exclusifs de cannabis. Parmi ces derniers, 21 % concernaient des accidents de circulation et 79 % des conducteurs arrêtés à la suite d'une conduite erratique. Lorsque le THC est associé à de l'alcool, une image inverse est obtenue avec les accidents constituant la majorité des cas (58 %). Aucune différence significative n'a été observée entre les concentrations de THC mesurées dans le sang des conducteurs impliqués dans des accidents (valeur médiane : 3 ng THC/mL) ou arrêtés en raison d'un comportement qui laissait supposer l'usage de produits psychotropes (valeur médiane : 4 ng THC/mL). Les victimes d'accident et les conducteurs au parcours erratique présentaient un

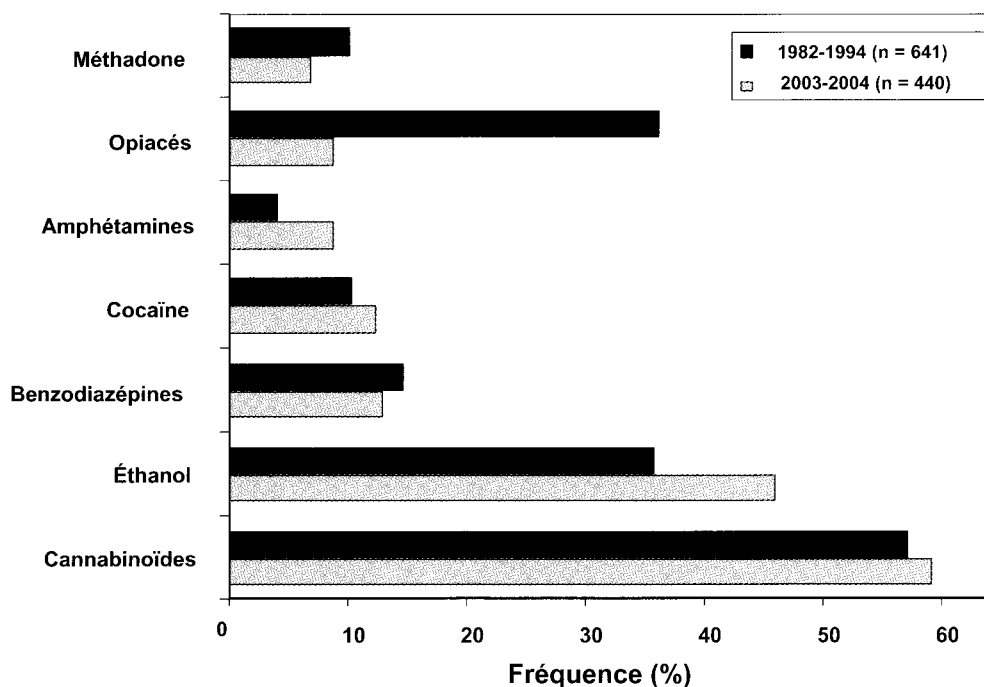


Figure 1. Comparaison des fréquences des classes de substances psychoactives détectées chez des conducteurs suspectés de conduire sous l'influence de produits psychotropes pour les périodes allant de 1982 à 1994 et de 2002 à 2003. Les cannabinoïdes sont les substances les plus fréquemment détectées.

Drivers suspected of driving under the influence of psychotropic drugs. Comparison by class of psychoactive agents for 1982-1994 and 2002-2003. Cannabinoids are the most frequently detected drugs.

Effets du cannabis oral et du dronabinol sur la capacité à conduire

degré d'imprégnation alcoolique similaire (valeur médiane : 1,3 g/kg pour les accidentés et 1,0 g/kg pour les « erratiques »). Ces données ne se différencient guère de celles qui ont été collationnées pour les membres de l'UE (voir l'article de E. Raes et A.G. Verstraete pour la situation en Europe).

Étude clinique

Effets secondaires indésirables

Deux sujets (sur huit participants) qui ont présenté des troubles psychotiques et anxieux passagers après ingestion de 20 mg de dronabinol ou d'une décoction de cannabis contenant une dose similaire de THC ont du être retirés de l'étude [13]. Cette observation suggère que l'apparition d'un *bad trip* en fumant un joint ou en dégustant un *space-cake* au volant est un événement qui est de l'ordre du probable. En effet, les études de prévalence montrent que 0,5-6 % des conducteurs admettent avoir fumé du cannabis avant d'avoir pris le volant. Une proportion encore plus élevée (4-12 %) est retrouvée chez les conducteurs impliqués dans des accidents avec ou sans blessés [2]. Dans une étude britannique récente, sur 23 sujets mâles consommateurs réguliers de cannabis recrutés pour participer à une étude sur simulateur de conduite, dix (45,5 %) indiquaient fumer du cannabis en conduisant [14]. Une susceptibilité génétique pouvait être invoquée pour expliquer une vulnérabilité différenciée aux troubles psychotiques ou anxieux provoqués par le THC. Un marqueur génétique (la catéchol-o-méthyltransférase COMT) associé à une plus grande susceptibilité aux troubles anxieux et à l'apparition de symptômes psychotiques a donc été déterminé chez les huit sujets participant à l'étude. En effet, il a été démontré que les individus caractérisés par le génotype méthionine¹⁵⁸méthionine présentaient une plus grande propension à l'anxiété [11]. Des liens ont également été établis entre consommation de cannabis et anxiété [15] ainsi qu'entre comportement routier et degré d'anxiété [16]. Le cannabis, qui contient des substances anxiogènes et anxiolytiques [17], ou le dronabinol, qui est anxiogène [18], en particulier à dose élevée [19], pouvait donc, par le biais de leur action sur l'anxiété, interagir avec la capacité à conduire, et ceci d'autant plus que les conducteurs sont géné-

tiquement prédisposés aux troubles anxieux. Les investigations pharmacogénétiques préliminaires dont les résultats sont présentés dans le *tableau 1* n'ont toutefois pas révélé de lien direct entre le marqueur génétique de prédisposition à l'anxiété de la COMT et l'apparition des épisodes anxieux provoqués par l'ingestion de cannabis. Trois sujets porteurs du génotype méthionine/méthionine lié à une plus grande vulnérabilité aux troubles anxieux n'ont pas expérimenté une telle pathologie induite par le cannabis ou le dronabinol alors que les deux sujets victimes d'un épisode anxieux sont porteurs du génotype valine/valine et valine/méthionine pour lesquels un lien entre apparition de symptômes psychotiques et consommation précoce de cannabis a été établi [12]. Ces résultats montrent qu'il n'y a pas d'association évidente entre le génotype de la COMT et une propension accrue à développer des troubles anxieux sous

Tableau 1. — Polymorphisme génétique valine¹⁵⁸méthionine et anxiété. Selon [11], le risque d'épisodes anxieux est doublé chez les porteurs des allèles méthionine/méthionine (Met/Met) du codon en position 158 du gène de la Catéchol-O-MéthylTransférase (COMT). Selon [12], les porteurs de l'allèle valine ont une propension plus grande à développer des symptômes psychotiques et des désordres schizophréniformes en cas de consommation précoce de cannabis. Dans cette étude, aucun lien évident n'a été détecté entre le polymorphisme de la COMT et les épisodes anxieux et les troubles psychotiques.

Valine¹⁵⁸ methionine genetic polymorphism and anxiety. According to [11], the risk of anxious episodes is increased two-fold in subjects with methionine/methionine (Met/Met) alleles of the codon at position 158 of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. According to [12], subjects with the valine allele are more prone to develop psychotic symptoms and schizophreniform disorders if they consume cannabis early. In this study, there was no evident link between COMT polymorphism and episodes of anxiety and psychotic disorders.

Sujet	Génotype	Troubles anxieux ayant conduit au retrait du sujet
101	Val/Val	Non
102	Val/Met	Oui
103	Met/Met	Non
104	Met/Met	Non
105	Val/Val	Non
106	Met/Met	Non
107	Val/Val	Oui
108	Val/Met	Non

cannabis pour le collectif de participants mâles testés. Toutefois, il a été montré que l'association COMT/anxiété existait surtout chez les patients de sexe féminin. Des études supplémentaires devraient donc être menées pour mettre en évidence un lien univoque entre gène(s) défavorable(s), anxiété et troubles psychotiques induits par le cannabis. Un collectif de patients plus large, ou de sexe féminin ainsi que d'autres gènes de vulnérabilité (par ex. le gène CNBR1 codant pour le récepteur aux cannabinoïdes [20]) pourraient être testés. Cette variabilité génétique pourrait expliquer en partie la raison pour laquelle les participants de l'étude ont réagi de manière diversifiée aux effets du cannabis, aussi bien en terme d'effets secondaires que d'altération des performances psychomotrices.

Cinétiques du THC, 11-OH-THC et du THC-COOH dans le sang

Les concentrations moyennes de THC, 11-OH-THC et THC-COOH évoluent dans un domaine de faibles valeurs allant jusqu'à 8,4 µg/L pour le THC, 12,8 µg/L pour le 11-OH-THC (principal métabolite actif) et 66,2 µg/L pour le THC-COOH (métabolite non psychoactif). Ces valeurs maximales sont observées après ingestion de la dose la plus forte (45,7 mg de THC). Des concentrations mesurables des cannabinoïdes psychoactifs (THC > 0,3 ng/mL, 11-OH-THC > 0,8 ng/mL) sont enregistrées au cours des dix premières heures qui suivent l'administration. Les concentrations de THC-COOH surpassent celles des cannabinoïdes actifs et restent mesurables (THC-COOH > 0,1 ng/mL) pendant les 24 heures de l'étude. Sur le plan individuel, de larges différences sont observées entre les sujets participant à l'étude et ceci pour un même traitement [21]. La figure 2 montre les profils cinétiques du THC, du 11-OH-THC et du THC-COOH du sujet 107 après ingestion de quatre gélules de 5 mg de dronabinol et d'une décoction placebo de thé de cannabis (2A) ou après ingestion d'une décoction dans le lait contenant 16,5 mg de THC et quatre gélules placebo contenant uniquement l'excipient huileux (2B). Le pic de 11-OH-THC est décalé et légèrement inférieur à celui du THC. Les concentrations de THC-COOH excèdent celles des cannabinoïdes actifs et atteignent 32 µg/L après ingestion de la

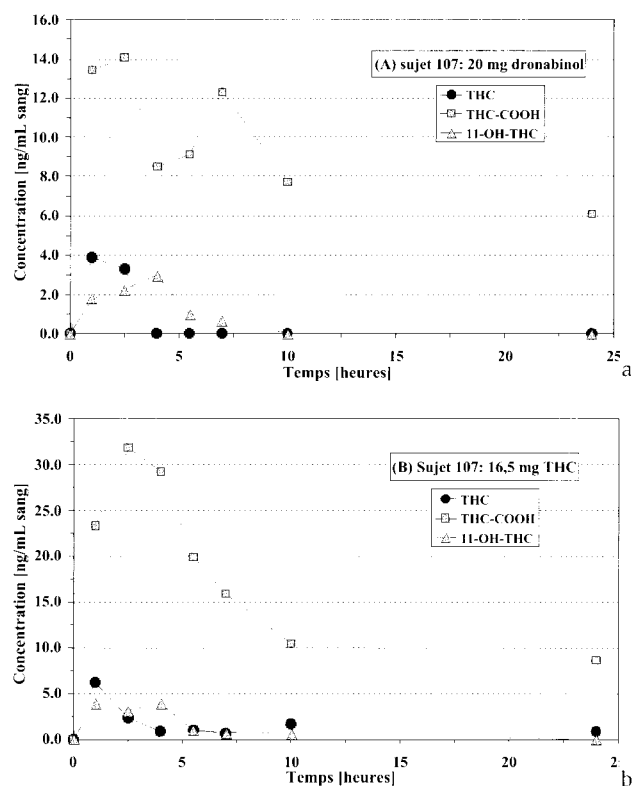


Figure 2. Profils cinétiques du THC, 11-OH-THC et THC-COOH chez le sujet 107 après ingestion de quatre gélules de Marinol® contenant chacune 5 mg de dronabinol (THC de synthèse) et d'un placebo constitué par une décoction dans le lait préparée à partir d'un thé de cannabis contenant des traces de THC (2A) et après administration d'une décoction dans le lait contenant 16,5 mg de THC et un placebo constitué par quatre gélules contenant uniquement l'excipient huileux du dronabinol (2B).

Kinetic patterns of THC, 11-OH-THC and THC-COOH in 107 subjects after ingestion of four capsules of Marinol® each containing 5 mg dronabinol (THC) and a placebo composed of a concoction in milk prepared from a cannabis tea containing traces of THC (2A) and after administration of a concoction in milk containing 16,5 mg THC and a placebo composed of four capsule containing only the excipient (2B).

décoction contre 14 µg/L après ingestion des gélules de dronabinol. Dans ce dernier cas, pour le THC-COOH, deux pics sont visibles qui pourraient être la conséquence du délitement progressif des capsules de Marinol® et/ou d'une résorption erratique discontinue. Ces résultats contrastent avec les données rapportées pour le cannabis fumé qui indiquent qu'au cours des premières heures, le taux de THC dépasse très largement celui du 11-OH-THC et également excède la concentration de THC-COOH [22]. Plusieurs études anciennes ont montré que le 11-OH-THC était psychoactif, de manière égale ou supérieure

Effets du cannabis oral et du dronabinol sur la capacité à conduire

à sa molécule parente (THC) [23-25] et que l'effet ressenti pouvait être parfois désagréable [25]. La proportion élevée de 11-OH-THC détectée chez les différents sujets ayant ingéré du THC sous forme de décoctions ou de gélules de dronabinol pourrait expliquer en partie la fréquence élevée d'apparition de symptômes indésirables, en particulier de symptômes anxieux. De manière générale, l'inhalation est la voie d'administration préférée des consommateurs de cannabis, que le but soit récréatif ou médical.

Questionnaires d'évaluation de la motivation à conduire dans différents scénarios fictifs

Les questionnaires ont montré en moyenne que la motivation à conduire, en condition fictive, est influencée par l'urgence de la mission proposée et la dose consommée. Le refus de conduire est moindre pour les déplacements urgents ou d'importance vitale que pour les courses sans enjeu manifeste. Par exemple, après ingestion de 20 mg de dronabinol ou de 16,5 mg de THC sous forme de décoction, le refus de conduire un ami à une fête reste très élevé pendant un laps de temps de huit heures alors qu'il est modéré lorsqu'il s'agit de conduire un enfant malade à l'hôpital (fig. 3). La motivation à conduire rejoint celle du placebo lorsque l'effet subjectif du cannabis ou du dronabinol devient négligeable. Les sujets sont donc conscients d'être sous l'emprise du cannabis et semblent capables de peser le risque d'accident contre l'urgence de la course. Ce comportement diffère totalement de celui qui est observé pour les conducteurs pris de boisson qui ne sont pas capables de juger de la gravité de leur état et d'évaluer les risques d'accident à bon escient [26]. Cette hypothèse est confortée par le fait que les sujets admettent que leurs performances à la conduite évaluées sur une échelle visuelle analogique continue de 0 à 10 sont diminuées, l'amplitude de cette diminution évolue parallèlement à celle du niveau d'intoxication ressenti. Si ces observations sont pertinentes et s'appliquent sans doute aux consommateurs occasionnels, il se pourrait que des conclusions fort différentes émergent avec des usagers invétérés. En effet, dans l'étude britannique mentionnée auparavant [14], plus de la moitié des participants recrutés pour un test sur simulateur indiquaient qu'ils conduiraient après avoir fumé

du cannabis indépendamment des circonstances et motifs de la course. Lorsque interrogée au sujet du risque d'accidents, la grande majorité des sujets était d'avis que fumer ou non du cannabis ne faisait aucune différence.

Résultats des tests des panneaux routiers et sur simulateur de conduite

Comparées aux résultats obtenus sous placebo, les performances moyennes des tests des panneaux routiers et de poursuite de trajectoire ont été significativement diminuées pendant la dizaine d'heures qui a suivi l'administration, particulièrement après avoir ingéré la dose de THC la plus forte (45,7 mg) (fig. 4). Ce laps de temps correspond à la période pendant laquelle les concentrations cumulées moyennes de THC et de son métabolite actif (11-OH-THC) évoluent entre 20,7 et 0,4 ng/mL. Au niveau individuel, tous les sujets testés ont vu leurs performances au test de poursuite de trajectoire fortement réduites, surtout après ingestion de la dose la plus forte. L'effet ressenti était parfois si fort que plusieurs sujets ont dû renoncer à conduire pendant la période d'influence maximale des cannabinoïdes. Les sujets ont parfois été victimes de nausées sans doute déclenchées et renforcées par l'ingestion de cannabis et la vision d'une route sinueuse. La proportion élevée de 11-OH-THC dans le sang, en raison d'un effet de premier passage hépatique important, pourrait partiellement expliquer la fréquence élevée d'effets secondaires indésirables. Toutefois, de tels effets sont aussi observés après injection IV de THC [27].

Si la capacité de contrôle de la trajectoire a été profondément affectée par l'ingestion de cannabinoïdes (fig. 4a), les autres paramètres mesurés (réactions erronées aux signaux lumineux et temps de décision) ont été moins perturbés. Après ingestion de THC ou de dronabinol, le temps de décision s'accroît d'environ 20 % puis retrouve sa durée initiale après dix heures (fig. 4b) alors qu'il reste inchangé après prise du placebo. Ce résultat montre que les tâches automatiques de coordination psychomotrice sont profondément affectées par l'ingestion de cannabis. Des études similaires effectuées avec le cannabis fumé ont abouti aux mêmes conclusions [28, 29]. Les résultats obtenus avec le test des panneaux routiers sont moins spectaculaires

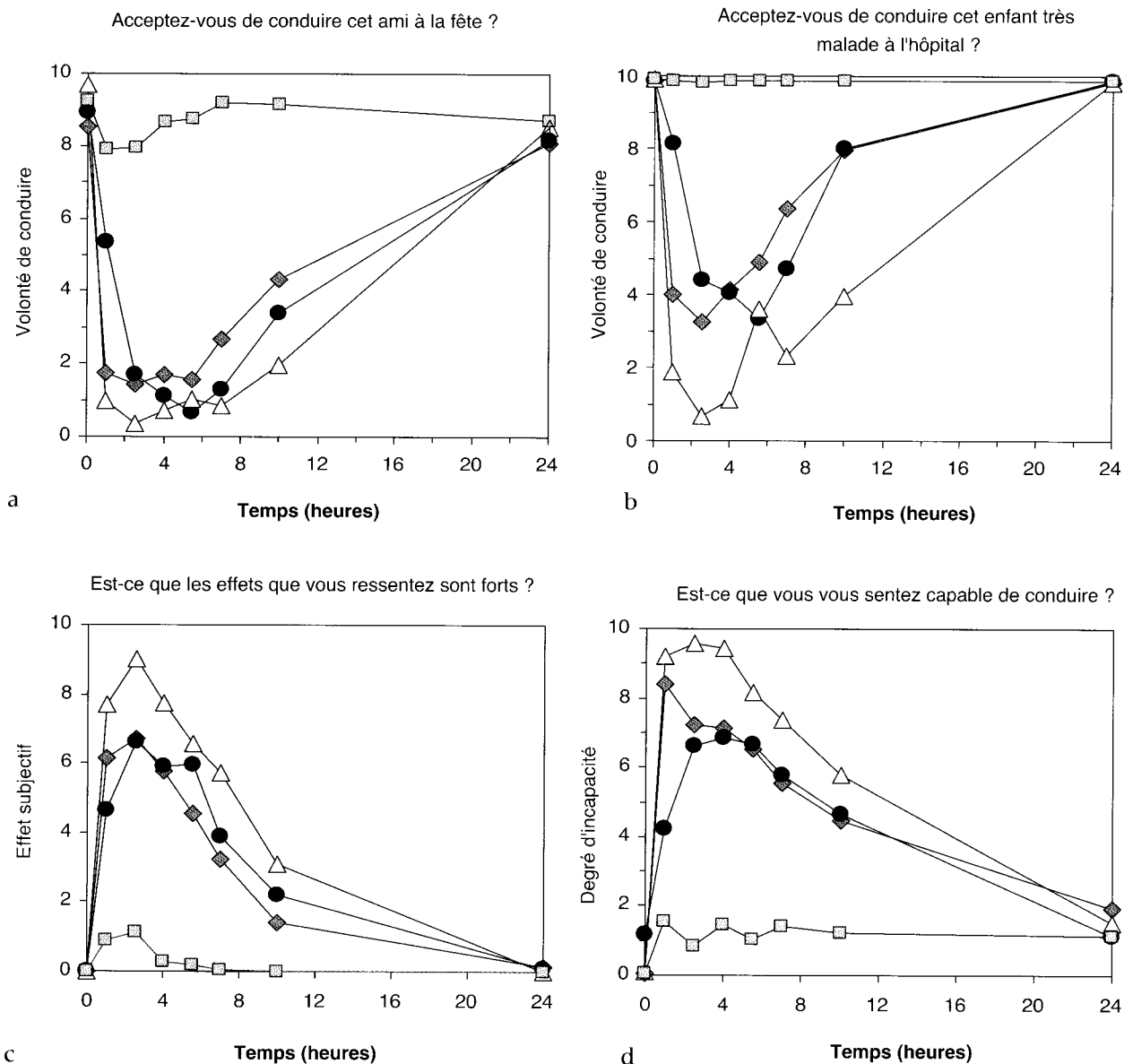


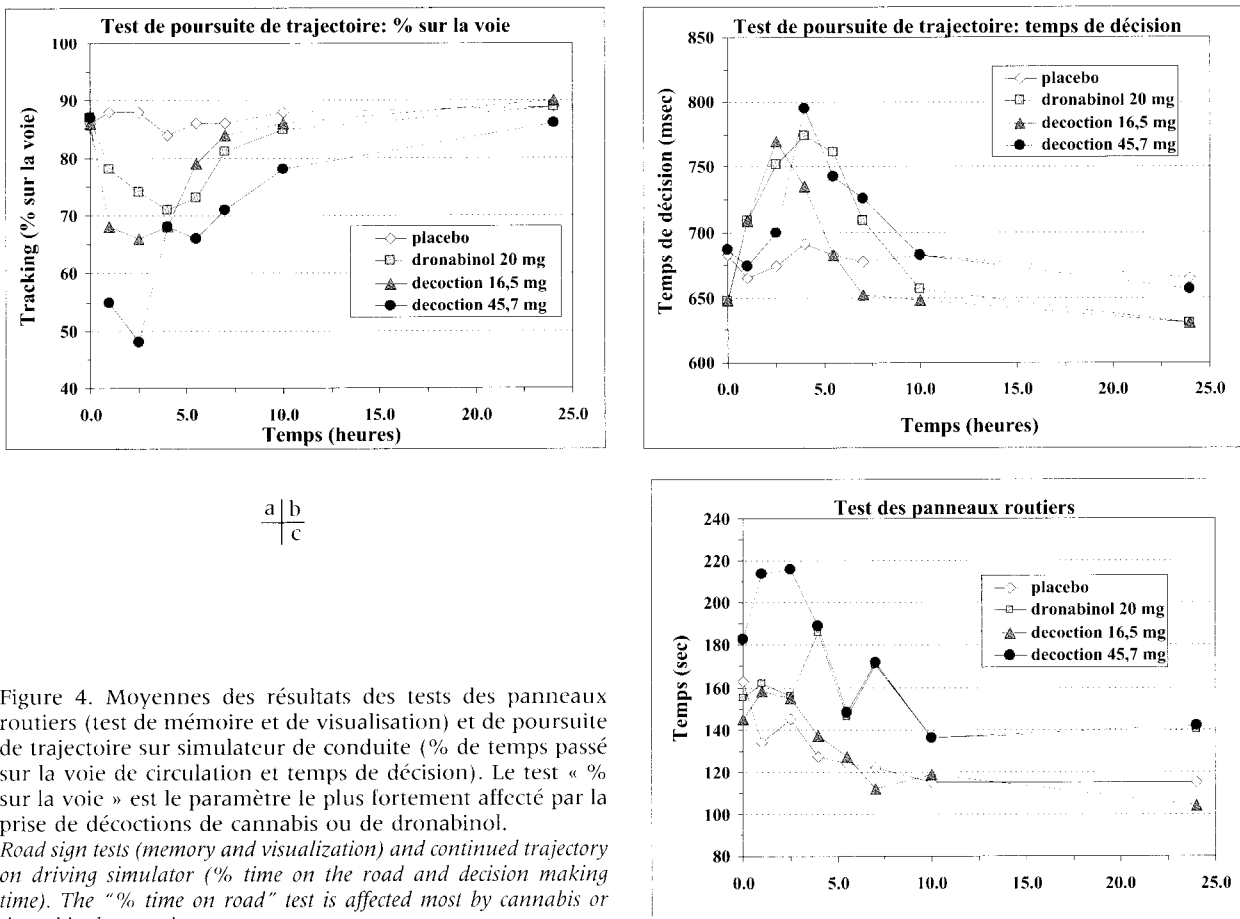
Figure 3. Évaluation de la volonté de conduire sous différentes circonstances présentant un enjeu majeur (conduire un enfant malade à l'hôpital) ou mineur (conduire un ami à une fête) à l'aide de questionnaires sur une échelle visuelle analogique continue allant de 0 à 10. Les effets subjectifs et le degré d'incapacité à conduire sont aussi évalués selon le même principe. La moyenne des résultats individuels sont présentés. Les trois traitements sont : décoction contenant 16,5 mg de THC (◆), décoction contenant 45,7 mg de THC (△), 20 mg de dronabinol (●) et le placebo (□).

Evaluation of desire to drive under diverse circumstances of major (drive a sick child to hospital) or minor (drive a friend to a party) importance using a linear scale questionnaire (score 0-10). Subjective effects and inability to drive were also evaluated using the same scale. Results are means for individuals. The three treatments were: concoction containing 16.5 mg THC (◆), concoction containing 45.7 mg THC (△), 20 mg dronabinol (●) and placebo (□).

(fig. 4c). Toutefois, les tests statistiques (Kruskal-Wallis) montrent que les différences entre traitements et placebo sont significatives et que la dose la plus forte se différencie clairement des autres conditions. Ce test de recherche visuelle

s'inspire d'un jeu de mémoire et fait appel aux capacités de visualisation et de mémorisation à court terme. Les résultats indiquent que ces paramètres sont affectés négativement par l'ingestion de cannabinoïdes, ils suggèrent qu'un

Effets du cannabis oral et du dronabinol sur la capacité à conduire



a | b
— | —
c

Figure 4. Moyennes des résultats des tests des panneaux routiers (test de mémoire et de visualisation) et de poursuite de trajectoire sur simulateur de conduite (% de temps passé sur la voie de circulation et temps de décision). Le test « % sur la voie » est le paramètre le plus fortement affecté par la prise de décoctions de cannabis ou de dronabinol.

Road sign tests (memory and visualization) and continued trajectory on driving simulator (% time on the road and decision making time). The “% time on road” test is affected most by cannabis or dronabinol concoctions.

conducteur, sous l’influence du cannabis, pourrait omettre de tenir compte des dangers signalés par les panneaux routiers.

La valeur du CIF a été calculée à partir des concentrations moyennes mesurées dans cette étude. La figure 5 montre l’évolution de ce facteur après prise de 20 mg de dronabinol ou ingestion d’une dose équivalente de THC sous la forme d’une décoction. Le CIF est comparé au degré d’intoxication moyen perçu par les huit sujets et aux résultats moyens du test de poursuite de trajectoire. À l’image des résultats obtenus avec la décoction la plus fortement dosée (45,7 mg THC) [5], les valeurs de CIF supérieures à 10 correspondent assez bien avec les sensations d’intoxication les plus fortes et des performances au test de « tracking » significativement péjorées. Ces données sont en accord avec celles de T. Daldrup qui a montré qu’un conducteur avec un CIF égal à 10 était aussi incapable de conduire qu’un chauffeur présentant une alcoolémie de 1,1 g/kg [10, 30].

L’estimation du moment de l’ingestion à partir des modèles mathématiques proposés par Huestis *et al.* [9] qui se basent sur les concentrations de cannabinoïdes dans le plasma a montré qu’un nombre élevé de valeurs se situaient en dehors des intervalles de confiance des modèles [5]. Toutefois, les auteurs ont proposé récemment une adaptation de leurs modèles pour tenir compte des cinétiques particulières relevées après ingestion de cannabinoïdes. Les modèles incluent, à l’opposé des précédents, une étape d’hydrolyse enzymatique des cannabinoïdes conjugués dans le plasma (exposé présenté à la TIAFT, Séoul, 2005).

Conclusion

Cette étude montre un effet défavorable de la prise orale de cannabis sur la capacité à conduire notamment sur la poursuite de trajectoire.

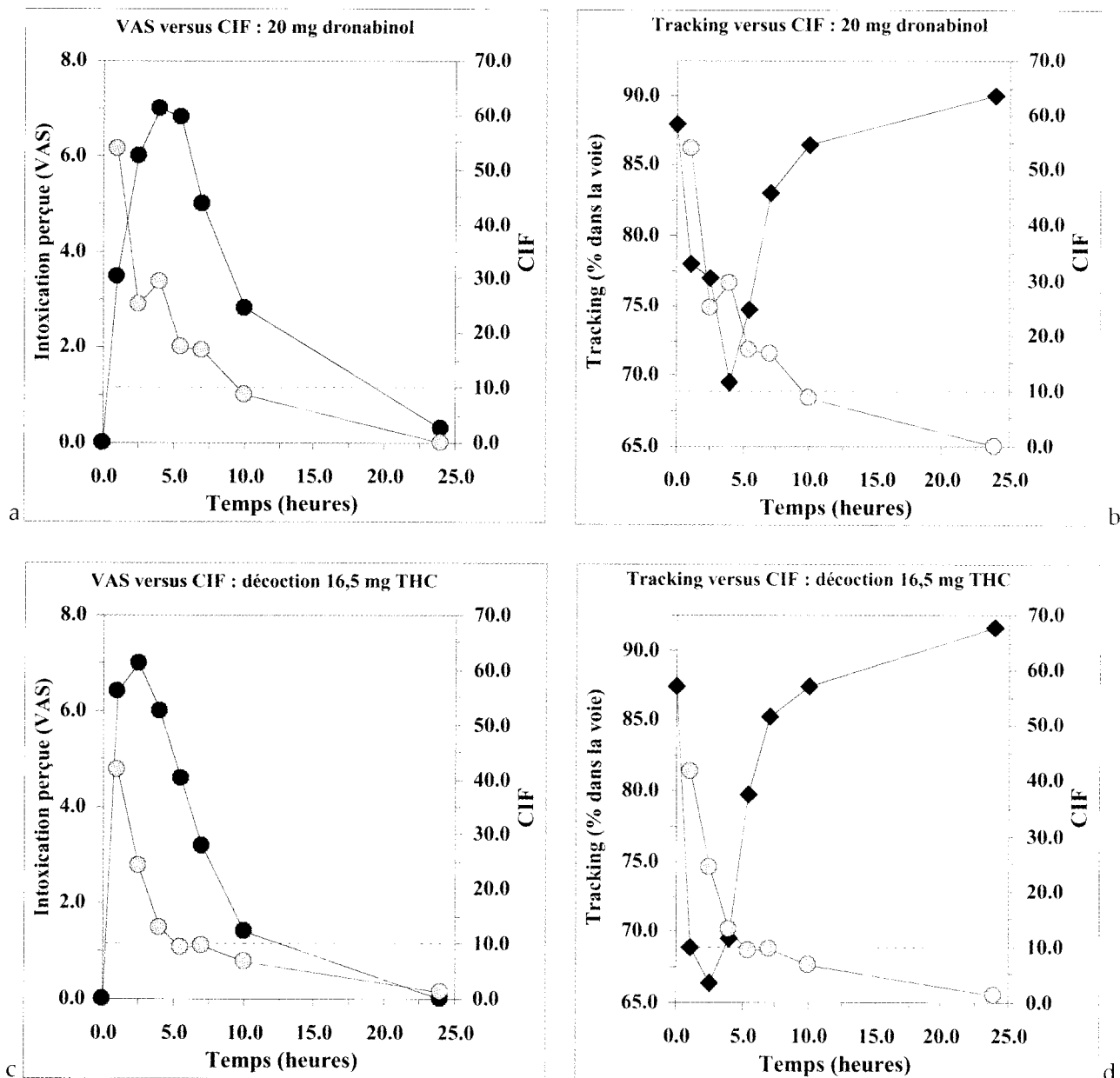


Figure 5. Comparaison des profils cinétiques moyens des effets subjectifs (intoxication ressentie) (●), du [%] de temps passé sur la voie de circulation (test sur simulateur de conduite) (◆) et du Facteur d'Influence Cannabique (CIF) (rapport molaire $([THC]+[11-OH-THC])/([THC-COOH]*0,01)$) (○) après ingestion de 20 mg de dronabinol (et d'une décoction placebo de cannabis) ou d'une décoction de cannabis contenant 16,5 mg de THC dans 200 mL de lait (et de quatre gélules placebo contenant l'excipient du dronabinol). Les valeurs de CIF supérieures à 10 correspondent à la période pendant laquelle les sujets ressentent fortement les effets des cannabinoïdes et ont leurs performances au test de poursuite de trajectoire fortement diminuées.

Mean kinetic patterns of subjective effects(●), [%] time on the road (driving simulator) (◆) and cannabis influence factor (CIF) (molar ratio $([THC]+[11-OH-THC])/([THC-COOH]*0.01)$) (○) after ingestion of 20 mg dronabinol (and a cannabis placebo) or a decoction of cannabis containing 16.5 mg THC in 200 mL milk (and four capsules of placebo containing the dronabinol excipient). CIF values greater than 10 correspond to the period when the subjects were greatly affected by the cannabinoids and their performance was greatly diminished.

L'effet perdure au moins dix heures après l'ingestion et dépend de la dose administrée. Des investigations supplémentaires sont souhaitables

pour évaluer les effets de doses comparables à celles qui sont inhalées en fumant des joints confectionnés à partir de variétés de cannabis à forte

Effets du cannabis oral et du dronabinol sur la capacité à conduire

teneur en THC chez des consommateurs réguliers de cannabis. La détection d'individus à risque présentant une plus grande susceptibilité aux effets psychotiques et anxiogènes du cannabis et probablement aussi une aptitude à conduire d'autant plus réduite, en raison d'un polymorphisme génétique particulier, doit être poursuivie.

Remerciements

L'Office Fédéral de la Santé Publique Suisse est chaleureusement remercié pour son soutien financier (contrat 02.001036 au LTCF/IUML). M. Jérôme Tinguely est remercié pour la préparation des gélules placebo. Le Dr Frank Sporkert est remercié pour ses conseils prodigués au cours de cette rédaction. Le Dr Marc Bollmann est remercié pour ses conseils enthousiastes, humoristiques et son délicieux chocolat.

Références

1. Walsh JM, de Gier JJ, Christopherson AS, Verstraete AG. Drugs and driving. *Traffic Inj Prev* 2004; 5: 241-53.
2. Blows S, Ivers RQ, Connor J, Ameratunga S, Woodward M, Norton R. Marijuana use and car crash injury. *Addiction* 2005; 100: 605-11.
3. Augsburger M, Rivier L. Drugs and alcohol among suspected impaired drivers in Canton de Vaud (Switzerland). *Forensic Sci Int* 1997; 85: 95-104.
4. Augsburger M, Donze N, Menetrey A, et al. Concentration of drugs in blood of suspected impaired drivers. *Forensic Sci Int* 2005; 153(1): 11-5.
5. Ménétrey A, Augsburger M, Favrat B, et al. Assessment of driving capability through the use of clinical and psychomotor tests in relation to blood cannabinoid levels, following oral administration of 20 mg dronabinol or of a Cannabis decoction made with 20 or 60 mg Delta-9-THC. *J Anal Toxicol* 2005; 29: 327-38.
6. Hazekamp A, Giroud C, Peltenburg A, Verpoorte R. Chromatographic and spectroscopic data of cannabinoids from Cannabis sativa L. J. Liq. *Chromatogr. Relat. Technol.* 2005; 28: 2361-82.
7. Huang W, Moody DE, Andrenyak DM, et al. Simultaneous determination of delta9-tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol in human plasma by solid-phase extraction and gas chromatography-negative ion chemical ionization-mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2001; 25: 531-7.
8. Giroud C, Menetrey A, Augsburger M, Buclin T, Sanchez-Mazas P, Mangin P. Delta(9)-THC, 11-OH-Delta(9)-THC and Delta(9)-THCCOOH plasma or serum to whole blood concentrations distribution ratios in blood samples taken from living and dead people. *Forensic Sci Int* 2001; 123: 159-64.
9. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. II. Models for the prediction of time of marijuana exposure from plasma concentrations of delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) and 11-nor-9-carboxy-delta 9-tetrahydrocannabinol (THCCOOH). *J Anal Toxicol* 1992; 16: 283-90.
10. Daldrup T, Meininger I. Begutachtung der Fahrtüchtigkeit unter Cannabis im Strafverfahren. In: Krüger HP, ed. Cannabis im Strassenverkehr. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1998: 181-204.
11. Olsson CA, Anney RJ, Lotfi-Miri M, Byrnes GB, Williamson R, Patton GC. Association between the COMT Val158Met polymorphism and propensity to anxiety in an Australian population-based longitudinal study of adolescent health. *Psychiatr Genet* 2005; 15: 109-15.
12. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1117-27.
13. Favrat B, Menetrey A, Augsburger M, et al. Two cases of "cannabis acute psychosis" following the administration of oral cannabis. *BMC Psychiatry* 2005; 5: 17.
14. Terry P, Wright KA. Self-reported driving behaviour and attitudes towards driving under the influence of cannabis among three different user groups in England. *Addict Behav* 2005; 30: 619-26.
15. Smith JD, Schmidt NB, Bobadilla L, Taylor J. Social anxiety and problematic cannabis use: evaluating the moderating role of stress reactivity and perceived coping. *Behav Res Ther* 2005; 14.
16. Fuller R. Towards a general theory of driver behaviour. *Accid Anal Prev* 2005; 37: 461-72.
17. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 1982; 76: 245-50.
18. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1558-72.
19. Porter AC, Felder CC. The endocannabinoid nervous system: unique opportunities for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther* 2001; 90: 45-60.

20. Witkin JM, Tzavara ET, Nomikos GG. A role for cannabinoid CB1 receptors in mood and anxiety disorders. *Behav Pharmacol* 2005; 16: 315-31.
21. Ménétrey A, Augsburger M, Rothuizen LE, et al. Profils cinétiques du delta-9-tetrahydrocannabinol, du 11-hydroxy-delta-9-tetrahydrocannabinol et de l'acide 11-nor-delta-9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylique chez le sujet volontaire sain après administration orale de décoctions de cannabis ou de dronabinol. *Annal Toxicol Anal* 2004; 16: 231-43.
22. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol* 1992; 16: 276-82.
23. Perez-Reyes M, Timmons MC, Lipton MA, Davis KH, Wall ME. Intravenous injection in man of 9-tetrahydrocannabinol and 11-OH-9-tetrahydrocannabinol. *Science* 1972; 177: 633-5.
24. Perez-Reyes M, Timmons MC, Lipton MA, Christensen HD, Davis KH, Wall ME. A comparison of the pharmacological activity of delta 9-tetrahydrocannabinol and its monohydroxylated metabolites in man. *Experientia* 1973; 29: 1009-10.
25. Lemberger L, Martz R, Rodda B, Forncey R, Rowe H. Comparative pharmacology of Delta9-tetrahydrocannabinol and its metabolite, 11-OH-Delta9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Invest* 1973; 52: 2411-7.
26. Lubin RA. Influences of alcohol upon performance and performance awareness. *Percept Mot Skills* 1977; 45: 303-10.
27. Naef M, Russmann S, Petersen-Felix S, Brenneisen R. Development and pharmacokinetic characterization of pulmonary and intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2004; 93: 1176-84.
28. Ramaekers JG, Robbe HW, O'Hanlon JF. Marijuana, alcohol and actual driving performance. *Hum Psychopharmacol* 2000; 15: 551-8.
29. Robbe HW. Marijuana's impairing effects on driving are moderate when taken alone but severe when combined with alcohol. *Hum Psychopharmacol* 1998; 13: 70-8.
30. Daldrup T, Reudenbach G, Kimm K. [Cannabis and alcohol in traffic]. *Blutalkohol* 1987; 24: 144-56.