

# Cannabis et sécurité routière : résultats de l'étude Vigicann chez des consommateurs occasionnels et chroniques

J.C. Alvarez, I.A. Larabi, M. Ribot, C. Mayer,  
A. Knapp, M.A. Quera-Salva, I. Vaugier, N. Simon, S. Hartley

Service de Pharmacologie - Toxicologie,  
Plateforme Spectrométrie de masse, Inserm U1173  
Faculté de Médecine Paris Ile-de-France Ouest  
Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines  
Centre Hospitalier Universitaire de Garches, France



# Cannabis et sécurité routière

- Cannabis = 90% des stupéfiants retrouvés dans les contrôles de sécurité routière
- SAM (2001-2003) publié en 2011 sur plus de 10 000 conducteurs impliqués dans un accident mortel de la route :
  - Cannabis présent dans 7% des conducteurs
  - 2,8% associé à l'alcool
  - Conduite sous cannabis : augmentation du risque d'être responsable d'un accident mortel odds-ratio (OR) = 3,32, [IC<sub>95</sub>% : 2,63-4,18]
  - Relation concentration/effet :
    - OR = 2,18 si THC < 1 ng/mL
    - OR = 4,72 si THC > 5 ng/mL
  - Risque passe à 14 fois plus si association cannabis et alcool
  - Correspond à environ 200 décès par an...

## Cannabis et sécurité routière

- Plusieurs possibilités pour dépister la présence de THC chez un conducteur dans la législation française :
  - salivaire par tests de dépistage notamment chez les sujets vivants,
  - sanguine par un dosage en particulier pour accidentés
- Nombreuses études ont évalué les tests de dépistage sur la route, parallèlement à des dosages salivaires ou sanguins à l'instant T d'un contrôle routier
- Pas d'étude contrôlée sur la relation entre dépistage salivaire et concentration sanguine
- Pas d'étude sur la modélisation du THC et l'étude d'une relation PK/PD sur la vigilance et l'aptitude à conduire
  - sur 24h en fonction du type de consommateurs et de la dose consommée <sup>3</sup>

## Objectif

- Étude pilote en cross-over, randomisée, en double aveugle, contrôlée, utilisant une dose faible de 10 mg de THC par voie inhalée et une dose plus forte de 30 mg versus placebo (mélange de chanvre textile et chanvre indien de plus de 10 ans) afin de :
  - Tenter de modéliser concentrations sanguines de THC et métabolites
  - Évaluer le lien entre la positivité au test salivaire (et non la concentration) et la concentration sanguine en THC
  - Évaluer les effets et sa durée sur le temps de réaction et l'aptitude à conduire en fonction des habitudes de consommation.
  - Déterminer une éventuelle relation PK/PD

## Critères d'inclusion/non-inclusion

- **Inclusion** : Homme de 18 à 30 ans, consommateur soit occasionnel soit chronique depuis plus d'un an (dépistage urinaire obligatoirement positif à l'inclusion)
- **Non-inclusion:**
  - Prise médicaments psychotropes dans le mois précédant (screening urinaire négatif)
  - Prise de stupéfiants autres que THC dans les 3 jours (dépistage urinaire négatif)
  - Toute autre dépendance qu'au cannabis
  - Tout antécédent psychiatrique type psychose (consultation psychiatrique à chaque épreuve)

# Volontaires

- 2 groupes de patients (étudiants) :
  - consommateurs occasionnels : exactement 1-2 joints/semaine
  - consommateurs chroniques : exactement 1-2 joints/jour
    - données déclaratives contrôlées par dosage capillaire
- Chaque volontaire fait 3 périodes : placebo, 10 ou 30 mg de manière randomisée
- Arrivée vendredi matin 8h. Fin samedi 10h avec hospitalisation en unité de sommeil

# Méthodologie

- Au début de chaque période avant de commencer : dépistage salivaire stupéfiant (DrugWipe 5S®) et recherche alcool sanguin négatif



- Recueil urinaire pour recherche à posteriori des médicaments psychotropes urinaires (benzodiazépines, antidépresseurs, neuroleptiques, anti-H1, atropine, scopolamine, doxylamine, kétamine...)
- À T0 : Pose cathéter pour prélèvement sanguin pour dosage THC, 11-OH-THC et THC-COOH



- Technique de dosage en LC/MS/MS validée et accréditée par le COFRAC

## Méthodologie (2)

À T0 :

- 1. Test de vigilance (PVT), évalue temps de réaction
  - Temps pour appuyer sur bouton lorsque une lumière s'allume dans un délai de temps aléatoire
  - Durée test 10 minutes
  - Temps de réaction compris entre 100 et 500 ms (<100 impossible, >500=lapse)
  - Résultats exprimé en temps moyen de réaction réciproque ou mRRT (inverse du temps de latence, en  $s^{-1}$ )





## Méthodologie (3)

- 2. Test simulation de conduite type York (York Computer Technologies, Canada)
  - I. Ordinateur avec logiciel, écran de 20 pouces, un volant de jeux vidéo, un accélérateur et un frein.
  - II. 1 test dure 30 min.
  - III. Conduite très monotone altérée de façon répétée, mais imprévisible :
    - I. Rafales de vent obligeant le conducteur à faire corrections de trajectoire. L'ordinateur prend une mesure de la position sur la route 24 fois par seconde (moyenne et écart type de la position )
    - II. Croisements occasionnels de véhicules à éviter
    - III. Changement de limitation de vitesse à prendre en compte (70 à 100 km/h)

Résultat exprimé en déviation standard de la position centrale (SDLP)

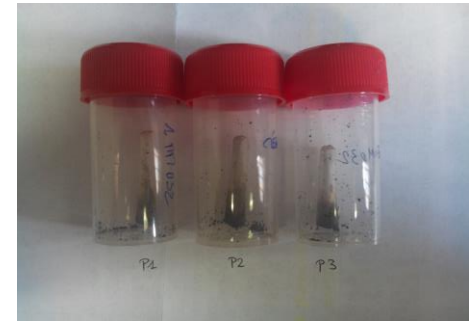


## Méthodologie (4)

- Préparation joint contenant placebo, 10 ou 30 mg de THC au laboratoire (saisies policières analysées) par personne non participante (randomisation des sessions)
- Utilisation tabac 1g d'Amsterdamer (forte odeur afin de cacher l'odeur et garder ainsi le double aveugle)



- Consommation joint standardisée : bouffée de 2s toutes les 40s ; total 15 bouffées, reste du mégot récupéré pour déterminer dose réellement ingérée



## Méthodologie (5)

- Dosage CO alvéolaire avant et 30 minutes après fin du joint pour évaluer l'intensité d'aspiration sur le joint



- 11 Prélèvements de sang : 5min, 15 min, 30min, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 10h, 12h et 24h après fin du joint
- Test salivaire DrugWipe 5S<sup>®</sup> idem prélèvement de sang, systématiquement jusqu'à 6h, arrêt si 2 tests successifs négatifs. Dernier test à 24h, négatif pour autoriser la sortie.

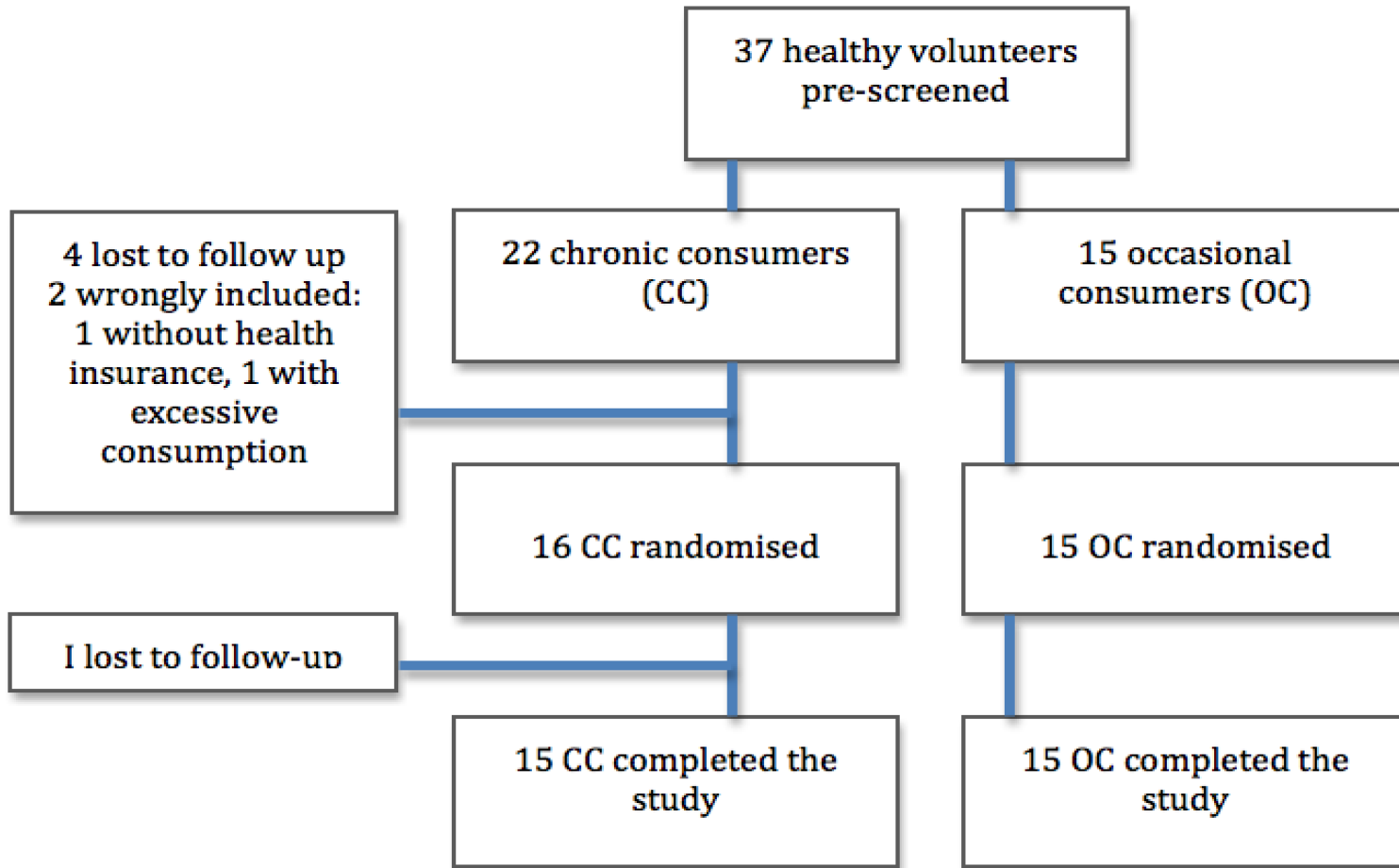


- 7 tests sur simulateurs de conduite et tests de vigilance 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 12h, 24h après consommation

## Méthodologie (6)

- Analyse non-compartmentale de la relation concentration de THC, 11-OHTHC, THCCOOH versus temps
  1. Modèle construit pour description des concentrations
  2. Covariables susceptibles d'expliquer variabilité interindividuelle ont été analysées: âge, BMI, polymorphisme génétique CYP 2C9, type de consommation...
- Différents modèles de pharmacodynamie ont été testés.
- Analyse par régression linéaire de la relation PK/PD
- Analyse par régression logistique de la réponse positive à un test salivaire et différentes covariables (concentration sanguine en THC, groupe, poids, consommation de tabac, CO expiré, consommation d'alcool déclaré et paramètres PK du THC)

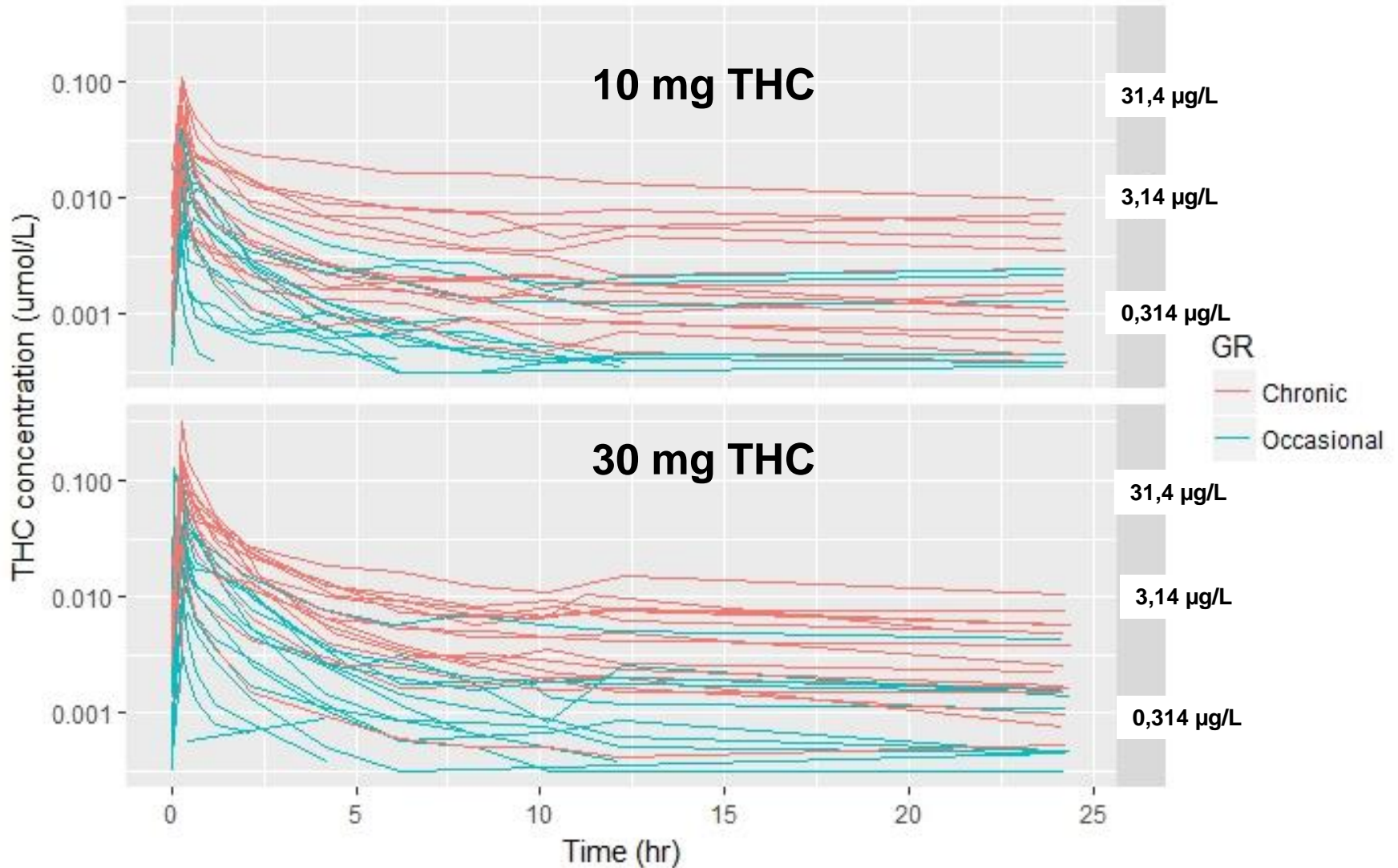
## Résultats : participants



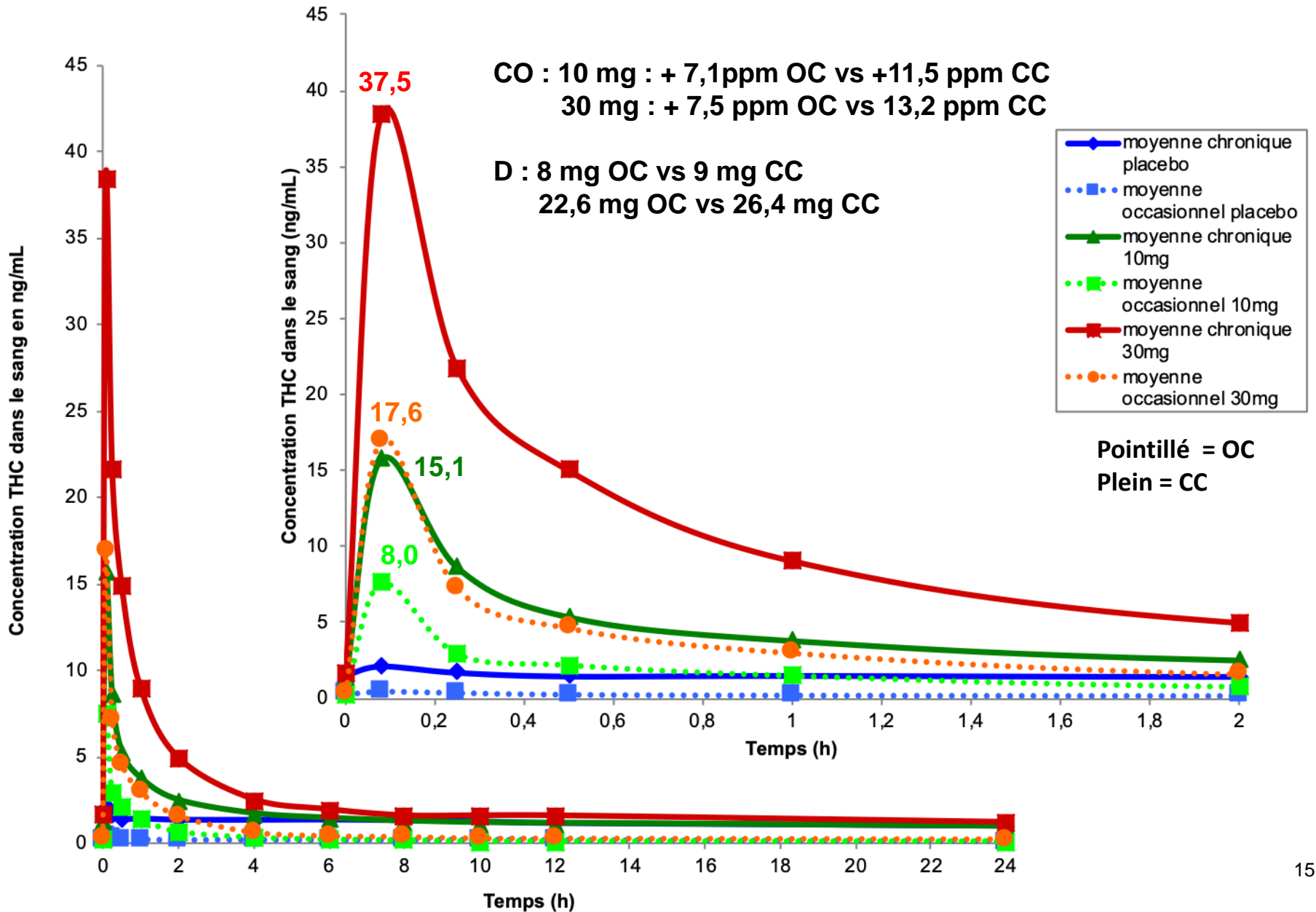
Presence of cannabinoids in hair analysis	Total	OC	CC	p
THC pg/mg, median [IQR]	33.9 [22.3-108.2]	23.7 [6.8-36.7]	42.1 [30.2-258.6]	p=0.02
Cannabinol pg/mg, median [IQR]	10.4 [3-27.6]	3.0 [2.5-11.1]	15.8 [8.7-47.5]	p=0.01
Cannabidiol pg/mg, median [IQR]	53.4 [11.3-198.3]	24.5 [6.3-86.7]	82.2 [37-212.8]	ns (p=0.14)

# Résultats : THC (ng/mL) = f(t) (spaghetti plot)

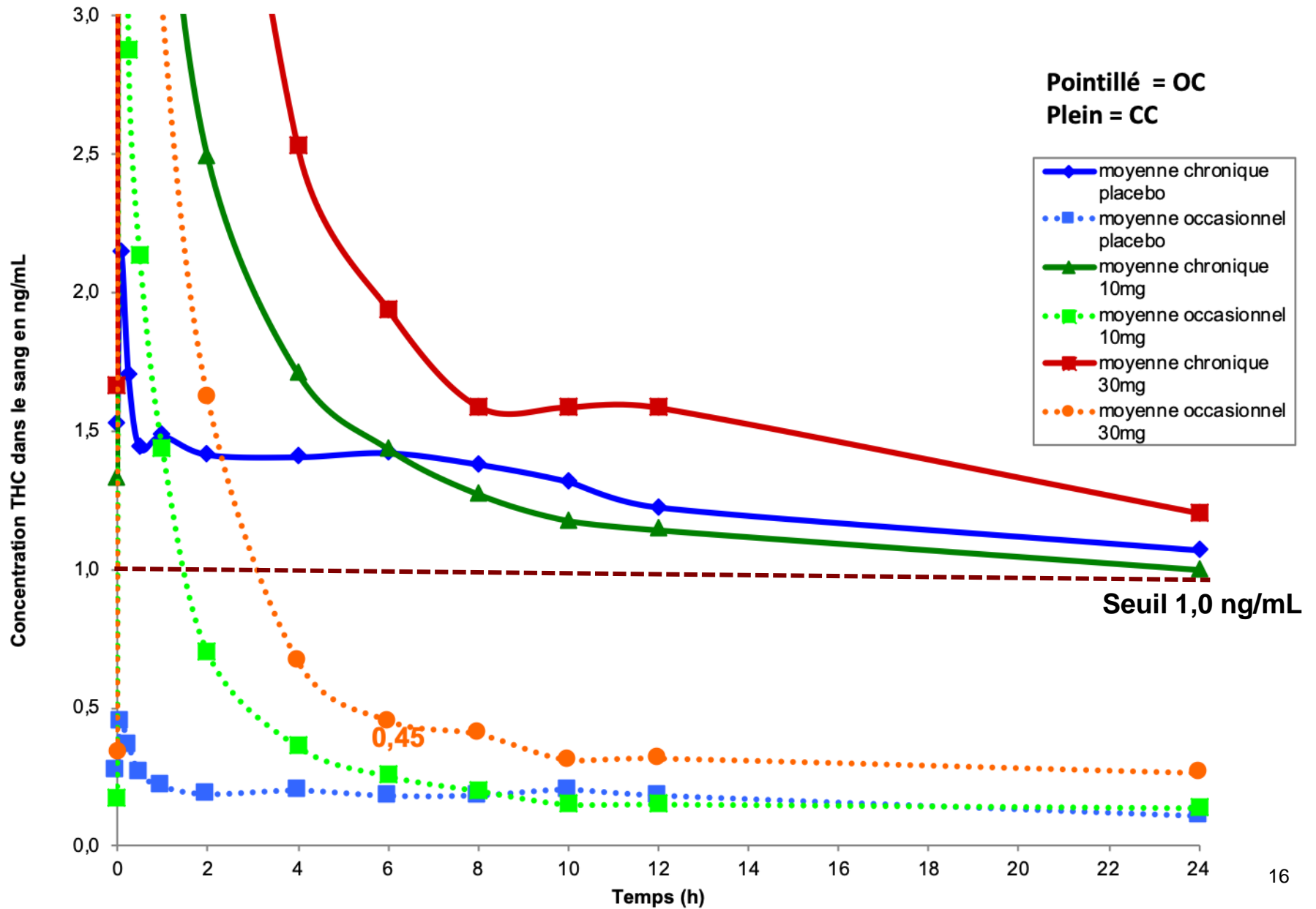
682 dosages disponibles pour modèle



# Résultats sanguins : THC en ng/mL

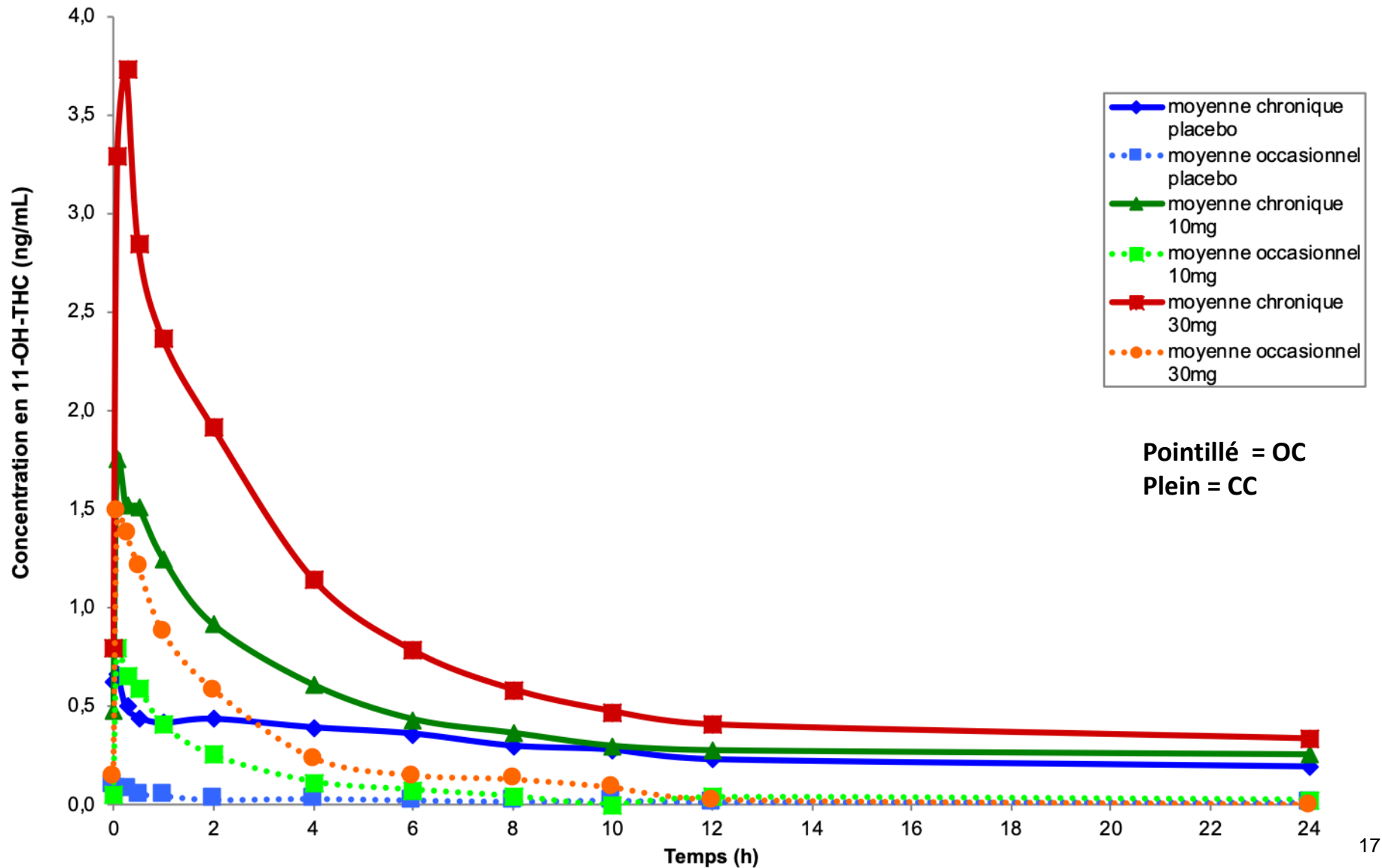


# Résultats sanguins : THC en ng/mL

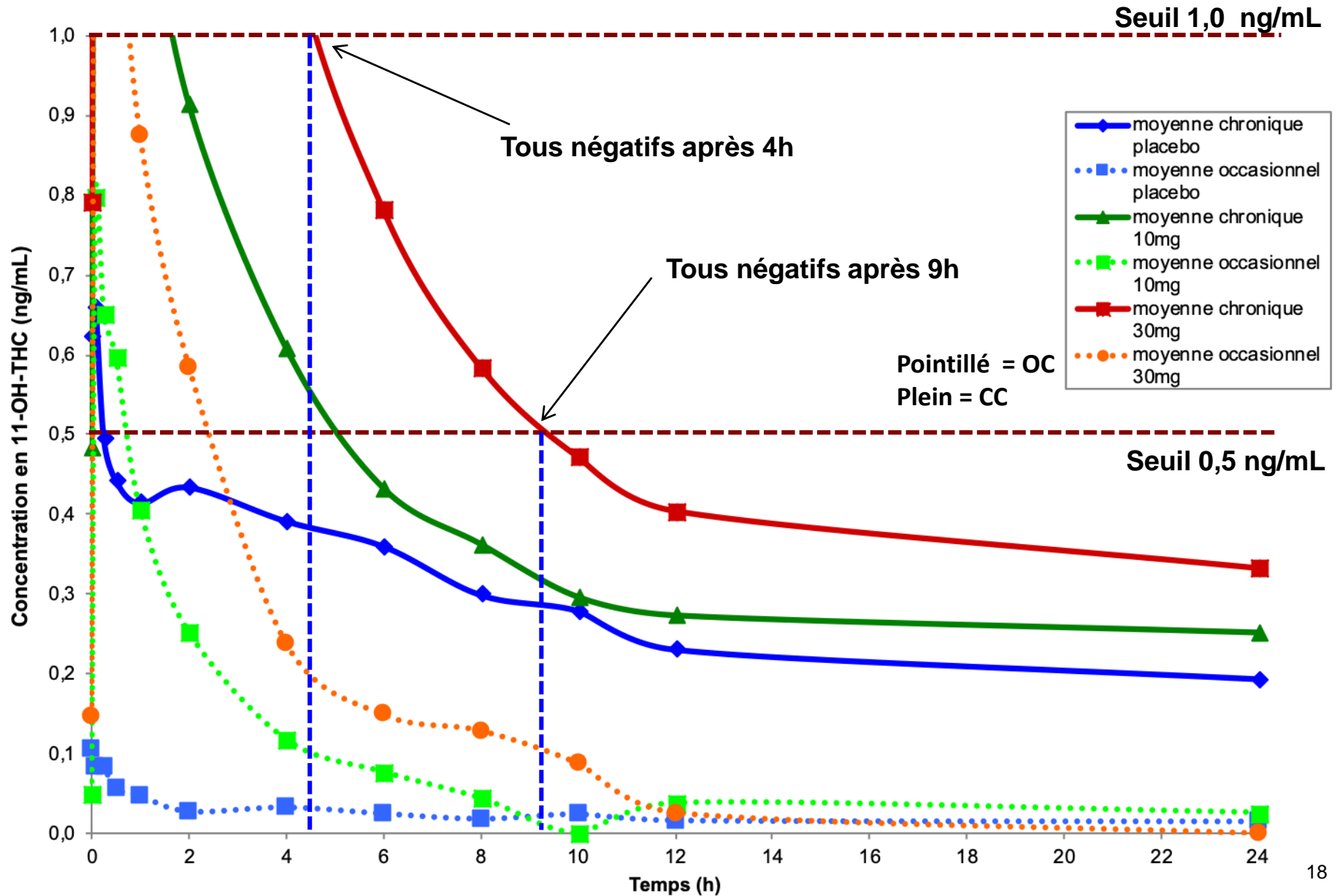




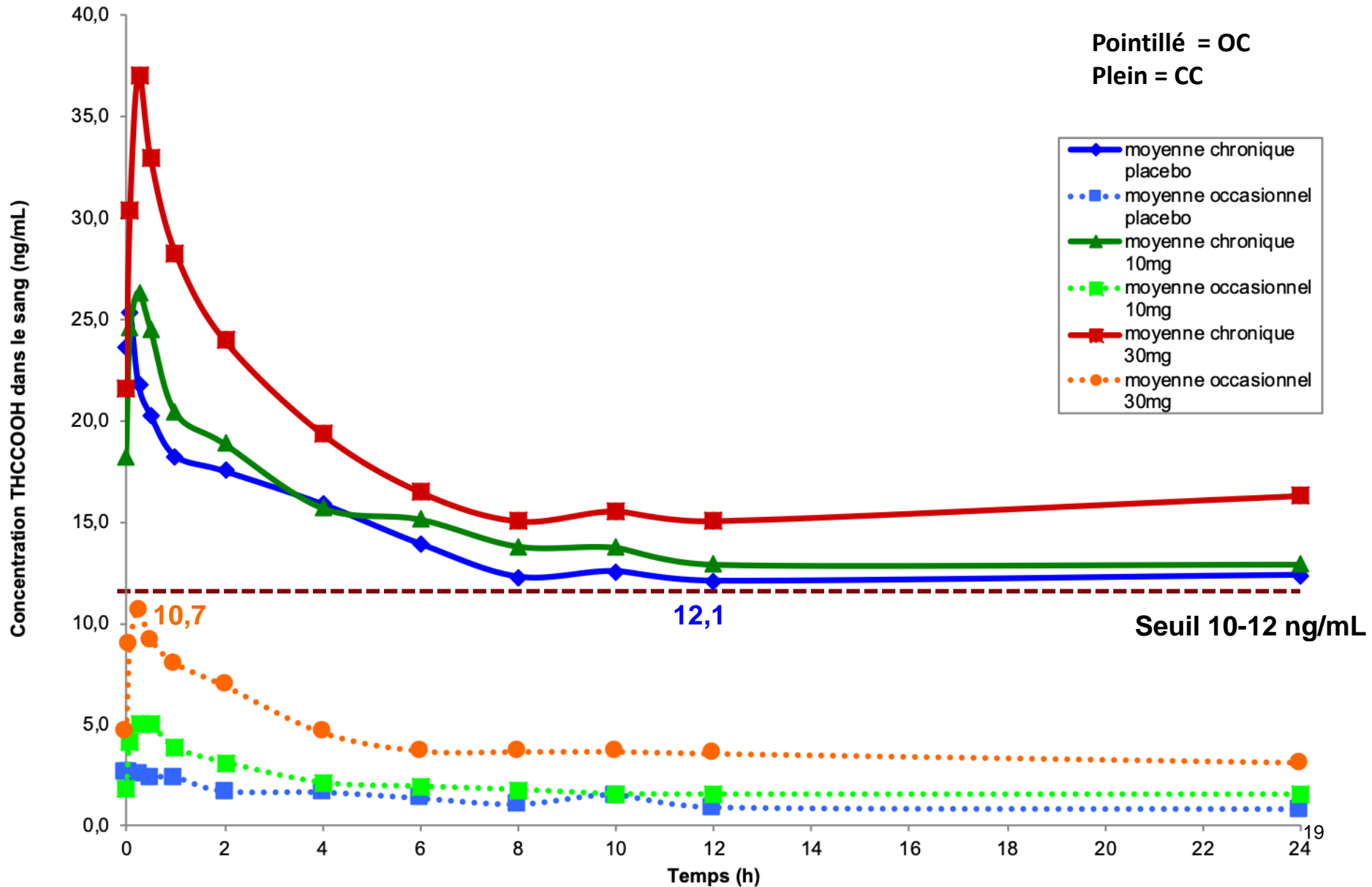
# Résultats sanguins : 11-OH-THC en ng/mL



# Résultats sanguins : 11-OH-THC en ng/mL



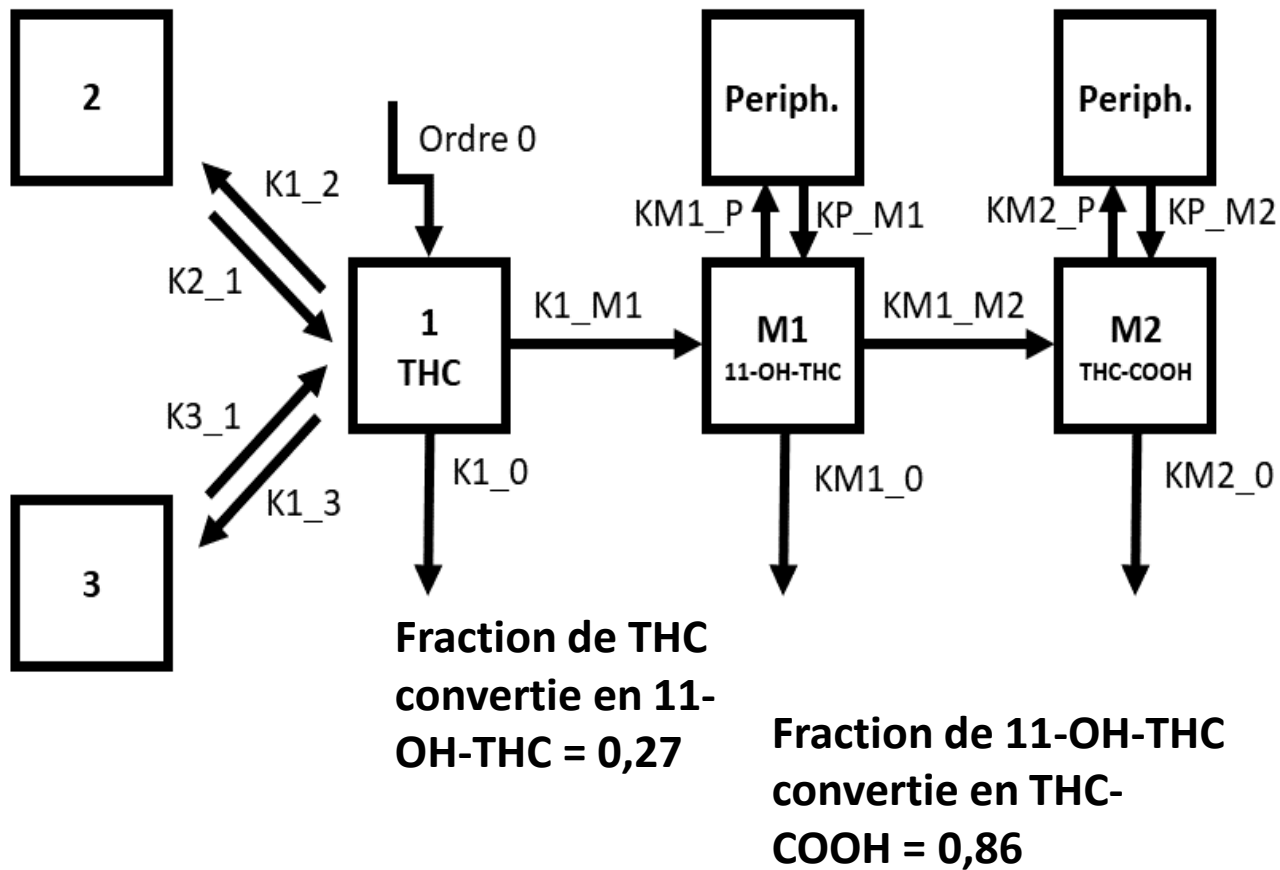
# Résultats sanguins : THC-COOH en ng/mL



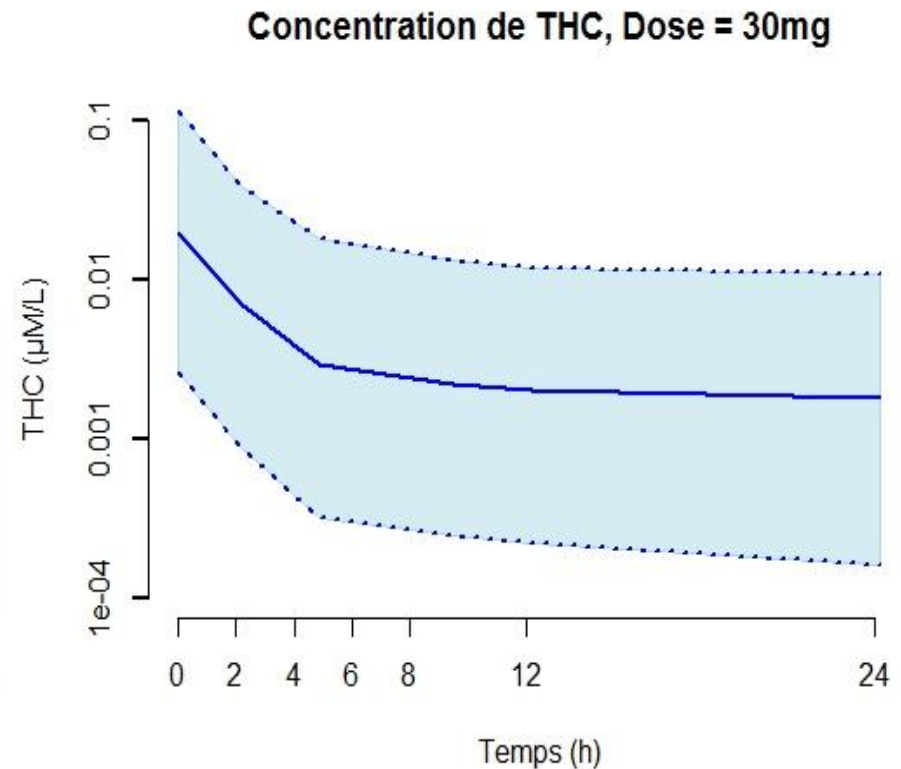
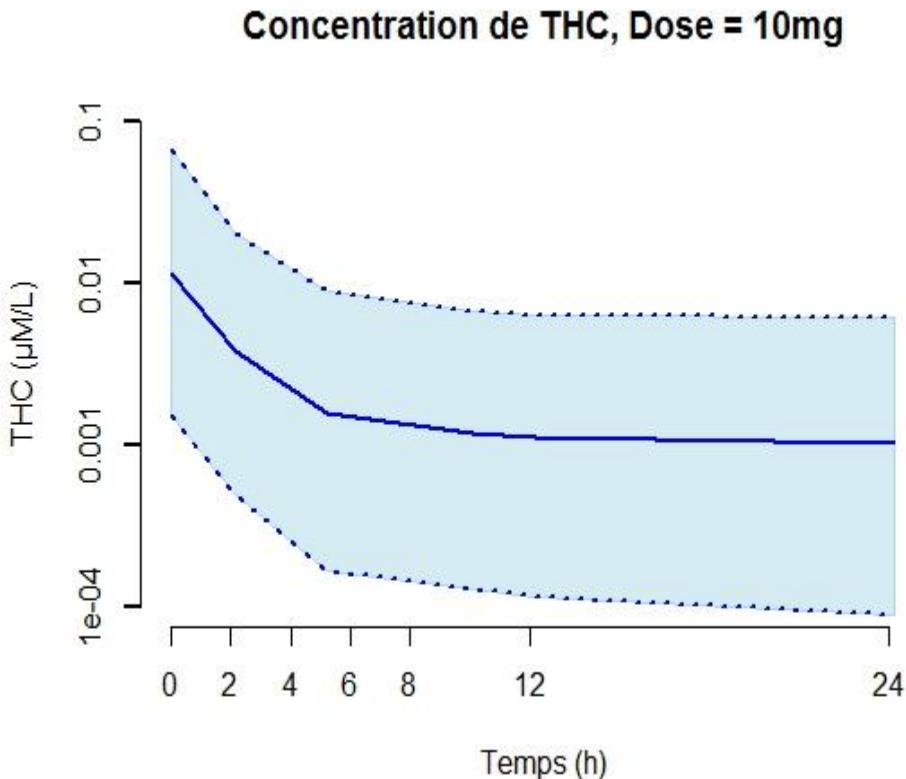
## Résultats : pharmacocinétique (modélisation)

- Modèle à 3 compartiments permet meilleure estimation des concentrations de THC, avec absorption d'ordre zéro :  $C_{\max}$  à la fin de l'administration (voie pulmonaire  $\neq$  IV )
- 11-OH-THC et THCCOOH : modèle à deux compartiments
- Paramètres PK :
  - THC :
    - $T_{1/2\alpha} = 5,18$  min,  $T_{1/2\beta} = 1,06$  h,  $T_{1/2\gamma} = 37,18$ h (persistance 8 jours)
    - Volume de distribution central élevé de 440 L
  - 11-OH-THC :
    - $T_{1/2}$  formation = 2,2h,  $T_{1/2\alpha} = 20$  min,  $T_{1/2\beta} = 4,32$  h (persistance 21h)
- Parmi les covariables testées (âge, BMI, CO, CYP 2C9...), seul le type de consommation (occasionnel et chronique) est significatif :
  - Biodisponibilité relative ( $F_{\text{rel}}$ ) : 2,41 fois plus importante pour les consommateurs chroniques que les occasionnels

# Résultats : pharmacocinétique (modélisation)



## Résultats : modélisation concentration THC = f(t)



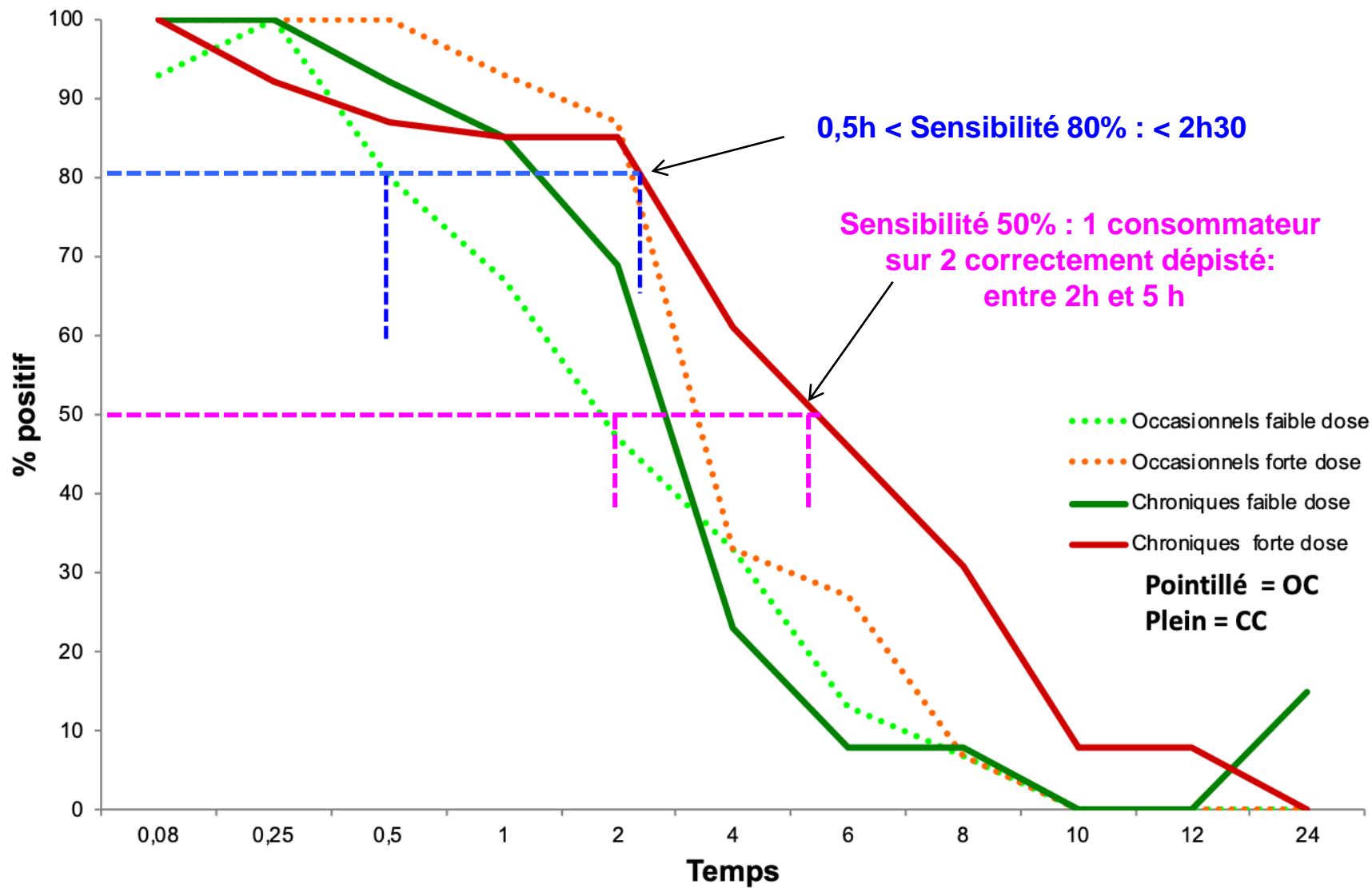
$F_{rel}$  diminuée de 0,68 pour la dose 30 mg par rapport à la dose de 10 mg

Relation dose/concentration non linéaire

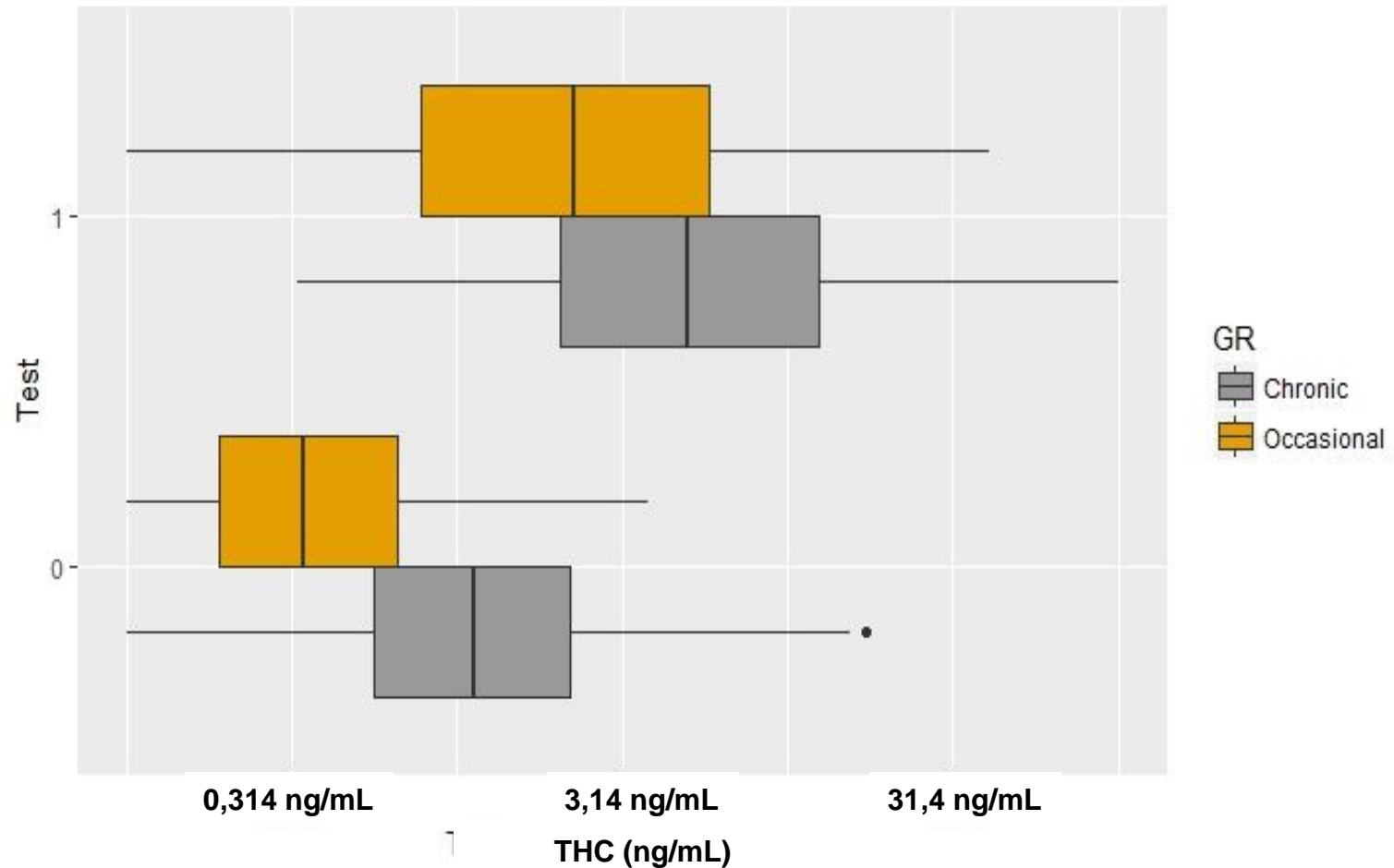
Saturation d'une des étapes cinétiques ? Jamais retrouvé dans la littérature mais modélisation à plusieurs doses jamais réalisée

⇒ Études doses / concentrations avec plusieurs doses

# Résultats sensibilité tests salivaires



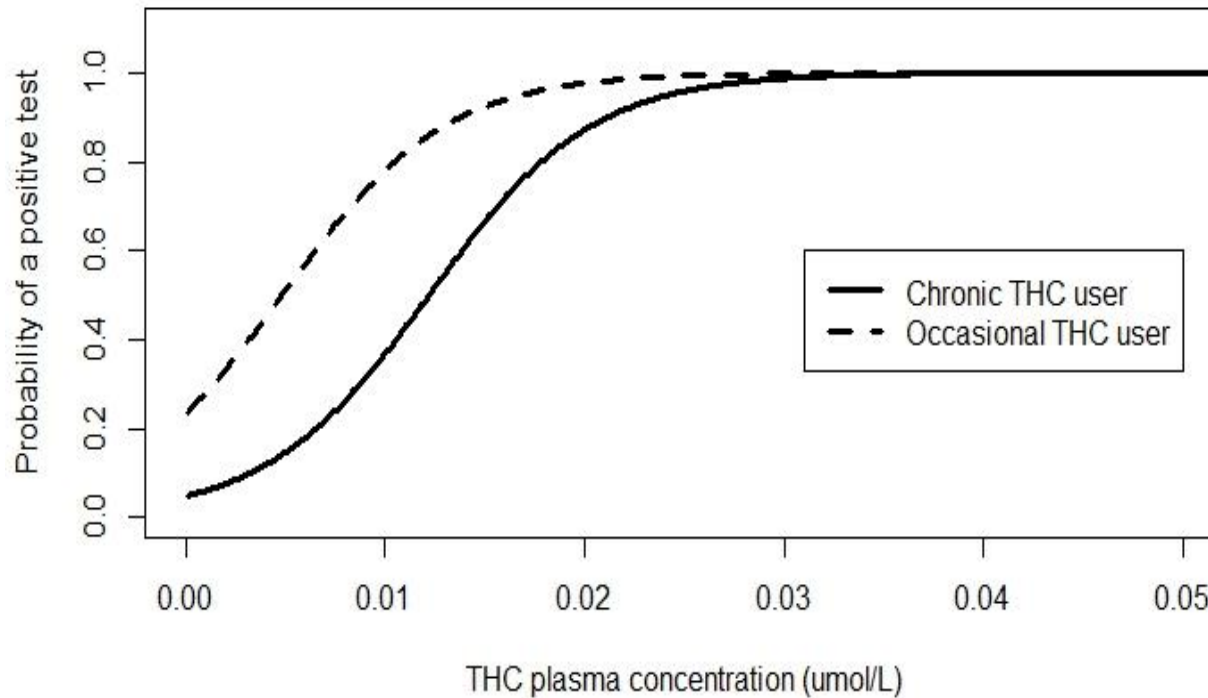
# Résultats : test salivaire (modélisation)



**Le modèle qui décrit le mieux la positivité d'un test salivaire inclut la concentration sanguine de THC et le groupe**



# Résultats : test salivaire (modélisation)



**Pour une même dose consommée, un OC a plus de chance d'être détecté positif au test salivaire qu'un CC**

## Effet sur le temps de réaction: mRRT

**Emax** : allongement temps réaction de 11% à 27% (en fonction groupe et dose) :

- Effet plus marqué chez OC vs CC
- Effet dose (30 mg > 10 mg)
- Maximal 5h
- Pas de relation avec PK

**Durée totale :**

- Durée plus longue chez OC (9-10h) vs CC (7h)
- Pas d'effet dose sur la durée

S Hartley, N Simon, A Larabi, I Vaugier, F Barbot, MA Quera-Salva, Alvarez JC.

Effect of smoked cannabis on vigilance and accident risk using simulated driving in occasional and chronic users and the pharmacokinetic / pharmacodynamic relationship. Clin Chem, 2019, 65(5): 684-693.

# Effet sur la conduite: SDLP

## Emax :

- Effet plus marqué chez OC vs CC (35% vs 25%)
- Pas d'effet dose
- Maximal 5h CC et 8h OC

Effet déjà présent sous « placebo » chez OC

## Durée totale :

- Durée plus longue chez OC (13h) vs CC (8h)
- Aucune relation PK/PD

S Hartley, N Simon, A Larabi, I Vaugier, F Barbot, MA Quera-Salva, Alvarez JC.

Effect of smoked cannabis on vigilance and accident risk using simulated driving in occasional and chronic users and the pharmacokinetic / pharmacodynamic relationship. Clin Chem, 2019, 65(5): 684-693.



**Merci de  
votre  
attention**