

Cannabis et risques accidentels routiers

La police scientifique dépiste les conduites addictives

Bernard Marc, Christine Fuché, Alain Gond, Johan Leclerc et Chakib Riad

Résumé Depuis les années 1990, l'altération des performances des conducteurs sous l'influence de stupéfiants et dans les accidents de la route est bien établie. Une étude en 2007 dans l'Oise a permis d'évaluer la prévalence du delta(9)-tétrahydrocannabinol (THC) chez 99 conducteurs suspects de conduite sous l'influence des stupéfiants (CSI). Sur 84 prélèvements sanguins analysés (GC/SM), 76 (soit 90,4 %) étaient positifs pour les composants actifs du THC avec une concentration moyenne de 6,29 ng/mL pour le THC et de 2,48 ng/mL pour le 11-OH THC. Une seconde étude a porté sur l'analyse par GC/MS de 160 échantillons sanguins collectés en 2007 et 2008 chez des conducteurs suspects de CSI, avec quantification du cannabidiol. Pour une concentration sanguine moyenne de 4,64 ng/mL pour le THC et de 2,46 ng/mL pour le 11-OH THC, celle du cannabidiol était de 3,33 ng/mL. La différence des concentrations sanguines élevées de THC et du cannabidiol atteste de l'utilisation de « skunk ». Ces résultats permettent de comprendre les effets constatés chez les utilisateurs de cannabis dont témoignent les conséquences médico-légales actuellement observées.

Mots-clés **THC, cannabidiol, GC/SM, conduite sous influence, accidents routiers, médecine légale d'urgence, toxicologie analytique.**

Abstract **Police forensic scientists depist drivers addictive behaviours**
Mainly since 1990's, the role of drug in driver impairment and motor vehicle crashes has been established. A study in 2007 in Oise department allowed to estimate delta(9)-tetrahydrocannabinol (THC) prevalence in 99 drivers suspected of driving under the influence of drug (DUID). Among 84 records analyzed (GC/MS), 76 (90.4%) were found positive for active THC components. Median blood level by GC/MS was 6.29 ng/mL for THC and 2.48 ng/mL for 11-OH THC. A second study analyzed by GC/MS 160 blood samples collected in 2007 and 2008 from drivers suspected of DUID with cannabidiol dosage. When median blood level was 4.64 ng/mL for THC and 2.46 ng/mL for 11-OH-THC, median cannabidiol blood level was 3.33 ng/mL. Discrepancies between high THC and cannabidiol blood concentrations indicate « skunk » use. Cannabidiol dosage helps to understand clinical effects observed in cannabis users and assessed by forensic consequences currently observed.

Keywords **THC, cannabidiol, GC/MS, driving under influence, road accidents, emergency forensic unit, analytical toxicology.**

L'implication des stupéfiants dans le risque accidentel routier a éveillé l'attention de bon nombre d'équipes de toxicologues dans le monde entier, en particulier au milieu des années 1990 [1-3]. En 1996, en Seine-Saint-Denis, 63 conducteurs accidentés ou décédés, âgés de 18 à 34 ans, avaient été prélevés par les Urgences médico-judiciaires du CHU Jean Verdier (Bondy, 93). Dans cette tranche d'âge à risque, le dépistage urinaire s'était révélé positif au cannabis dans 36,5 % des cas, aux opiacés dans 7,9 % et à la cocaïne dans 12,7 %, avec une consommation de deux stupéfiants dans 24 % des cas, et d'alcool et de cannabis dans 17,5 % [3]. Néanmoins, l'affirmation du risque routier lié aux stupéfiants et particulièrement au cannabis ne reposait pas encore sur des données statistiques suffisantes, mais les résultats des expériences étaient convergents.

En France, en 2001, l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) a dirigé des travaux sur le cannabis et ses effets sur le comportement et la santé [4]. Ces travaux ont précédé de peu tout le cadre législatif qui

s'est mis en place réellement à partir de 2001. Dans le cadre de mesures pour la sécurité routière, le décret d'application du 27 août 2001 a permis d'appliquer les mesures de la loi du 18 juin 1999 et a initié le dépistage systématique des conducteurs impliqués dans un accident mortel ou ayant provoqué des dommages corporels pour rechercher la présence et le dosage des stupéfiants [5].

En 2003, vu l'importance du phénomène constaté, l'Assemblée nationale a voté une loi réprimant la conduite sous l'emprise de stupéfiants : la loi n° 2003-87 du 3 février 2003 relative à la conduite sous l'influence de substances de plantes classées comme stupéfiants a été traduite dans l'article L. 235-1 du code de la route, immédiatement consolidée par le décret n° 2003-293 du 31 mars 2003 relatif à la Sécurité routière et modifiant le code de procédure pénale et le code de la route [6-7].

À cette période, les dépistages urinaires réalisés à la demande des officiers ou agents de police judiciaire sur « toute personne impliquée dans un accident de la circulation lorsqu'il y a eu mort ou dommage corporel ou sur toute

personne auteur présumé d'une infraction susceptible d'entraîner la suspension du permis de conduire ou relative à la vitesse, au port du casque ou au port de la ceinture de sécurité », selon les termes de l'article L. 235-2 du code de la route, ont impliqué largement les services d'urgence et notamment les Urgences médico-judiciaires [8].

Les résultats à grande échelle de l'étude SAM (« Stupéfiants et accidents mortels de la circulation routière ») menée en France de 2001 à 2003 ont montré que 7 % des conducteurs impliqués dans des accidents mortels étaient positifs au cannabis. À partir de ces cas de conducteurs impliqués dans des accidents mortels, cette étude avait fait une estimation de la prévalence du cannabis (au-delà du seuil de détection de 1 ng/mL) de 2,9 % parmi l'ensemble des conducteurs « circulants » [9].

L'étude SAM a également mis en évidence que le risque de responsabilité augmentait avec la concentration sanguine en THC, établissant que le sur-risque d'être responsable de l'accident passe de 1,6 si le conducteur se situe en dessous de 1 ng/mL de THC, à 2,1 s'il est au-delà de 5 ng/mL [9]. Enfin, cette étude a aussi montré que 20,9 % des conducteurs impliqués dans des accidents mortels de 2001 à 2003 avaient une alcoolémie au-delà du seuil légal [9].

D'autres études collaboratives ont apporté des informations sensiblement similaires, confirmant en France [10-11] comme dans les autres pays européens [12] l'importance du cannabis comme facteur de risque accidentogène routier.

Les cannabinoïdes sont les constituants naturels du cannabis. Le principal d'entre eux est le delta-9-tétrahydrocannabinol ou Δ -9-THC, agent psycho-actif, mais ils comprennent aussi le cannabinoïde (CBN) et le cannabidiol (CBD). Le Δ -9-THC est rapidement métabolisé ; il est hydroxylé en un métabolite actif, le 11-hydroxy- Δ 9-tétrahydrocannabinol (11-OH-THC), ensuite oxydé en un produit inactif, le 11-nor-9-carboxy- Δ 9-tétrahydrocannabinol (THC-COOH), qui est conjugué à l'acide glucuronique et principalement excrété dans l'urine.

Les effets cliniques du cannabis, comme l'anxiété, les perturbations de la perception sensorielle, les troubles de la mémoire et des performances psychomotrices, l'augmentation du rythme cardiaque, de la pression artérielle, peuvent avoir de sérieuses conséquences lorsque la dose utilisée est supérieure au seuil de tolérance clinique variable selon chaque individu. Ses effets maxima persistent pendant 4 à 6 heures après l'administration, bien que les concentrations en Δ -9-THC dans le sang soient faibles.

Les concentrations de Δ -9-THC dans le plasma déclinent à des valeurs de 2 à 3 ng/mL au cours des 3 à 4 heures après l'absorption par fumée. Les concentrations aussi basses des composants actifs justifient l'utilisation de méthodes analytiques sensibles pour la détection et la détermination du Δ -9-THC et de ses métabolites. Les techniques les plus efficaces pour une détermination qualitative et quantitative dans les liquides biologiques sont les techniques de chromatographie, soit gazeuse, soit liquide, avec détection par spectrométrie de masse ou par les différents modes d'ionisation.

Le Δ -9-THC et ses deux métabolites (11-OH-THC et THC-COOH) sont présents dans le sang. La concentration et les effets du cannabis augmentent avec les différentes préparations du cannabis, allant de l'herbe à l'huile en passant par la résine. Leur présence est mise en évidence par l'analyse des échantillons sanguins prélevés sur des individus appréhendés pour conduite sous l'influence de drogues, lorsque le dépistage urinaire par technique immuno-chromatographique a été effectué. Cette vérification a été réalisée



Cannabis sativa (Köhler F.E., *Köhler's Medicinal Plants*, Gustav Pabst (ed.), 1887).

dans nos études par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS) et confiée à l'un des experts du Centre Technique de la Sécurité Intérieure (CTSI).

Nous avons également voulu observer d'une part la prévalence du cannabis chez les conducteurs contrôlés, dans différentes circonstances, accidentelles ou non, les concentrations de THC et des métabolites actifs, et d'autre part la distorsion éventuelle entre les concentrations de THC et de cannabidiol dans le sang. En effet, le cannabidiol, connu pour avoir des effets relaxants, est presque absent de certaines nouvelles variétés de plants de cannabis, de plus en plus fréquemment rencontrés. Cette absence occasionne notamment des troubles d'excitation psychique liés au cannabis, des comportements à risque ou violents qui dénotent par rapport aux anciennes conceptions des effets de la marijuana.

Les deux études présentées dans cet article ont reposé sur des prélèvements urinaires et sanguins réalisés sur des conducteurs prélevés principalement en 2007, dans l'Oise et le Val d'Oise, par une même équipe des Urgences médico-judiciaires du centre hospitalier de Compiègne (UMJ CH Compiègne), avec la même méthodologie de prélèvements rapides et la même méthodologie analytique, par méthode de référence, confiée au CTSI.

Matériel et méthodes

Deux études ont été menées – la première en 2007, la seconde en 2007-2008 –, reposant l'une et l'autre sur l'analyse toxicologique par méthode de référence (GC/MS) chez des conducteurs prélevés pour conduite sous l'influence de stupéfiants.

Les examens, les dépistages et les prélèvements ont tous été effectués dans les plus brefs délais après l'infraction commise ou l'accident dans lequel le conducteur était

impliqué. Si les effectifs de ces études n'atteignent pas ceux des études collaboratives déjà citées [9-11], la méthodologie de recueil des échantillons au plus près de l'accident ou de l'infraction, 24 h/24, est un de leurs intérêts spécifiques, ce recueil précoce étant souvent défaillant dans d'autres études. Les dépistages urinaires et prélèvements sanguins à très brève échéance ont été possibles du fait que les Urgences médico-judiciaires (UMJ) assurent un fonctionnement 24 h/24. Pour une part, ces dépistages et prélèvements ont également été réalisés lors d'opérations de contrôles routiers, organisées par les services de Police et de Gendarmerie. Durant ces contrôles, le médecin était présent, dans un véhicule comportant un cabinet d'examen et pouvait assurer le dépistage urinaire, l'examen clinique si le dépistage urinaire se révélait positif et le prélèvement sanguin, tout cela dans des délais ne dépassant pas 30 minutes par rapport aux faits. Le médecin légiste clinicien intervenait donc aux côtés des officiers de police judiciaire impliqués dans ces contrôles. En ce qui concerne les patients accidentés, le médecin légiste clinicien était requis pour réaliser le dépistage, et éventuellement l'examen et le prélèvement pour les patients admis aux urgences, lorsqu'ils étaient conducteurs impliqués dans un accident corporel.

Étude n° 1

La première étude a inclus 99 conducteurs, auteurs d'infractions routières ou impliqués dans des accidents mortels ou corporels, âgés de 18 à 57 ans, qui ont été examinés, dépistés (urine) et prélevés (sang) par les médecins des UMJ du centre hospitalier de Compiègne (Oise), à la demande des services de Police et de Gendarmerie du ressort du Tribunal de grande instance (TGI) de Compiègne. La population a été une population générale de conducteurs, non ciblée sur des sorties de lieux à risque (ex : discothèques, « rave parties », etc.).

La répartition des âges par tranches de cinq ans par rapport à l'âge légal minimal d'obtention du permis a été utilisée pour analyser les résultats : 18 à 22 ans inclus, 23 à 27 ans inclus, 28 à 32 ans inclus, 33 à 38 ans inclus, etc.

Pour cette première étude, nous disposons de résultats qui ont été comparés également aux mesures de l'alcoolémie par voie sanguine, ou bien à celles de l'éthylométrie réalisée par les officiers et agents de police judiciaire, de manière à juger de l'influence relative des différents toxiques pouvant avoir eu une action sur la vigilance et la conduite.

Dans tous les cas, lorsque le test urinaire immunochromatographique réalisé était positif pour un des stupéfiants détectés, des échantillons sanguins ont été prélevés par les médecins légistes des UMJ dans les 10 minutes suivant la lecture du test urinaire. L'extraction et la quantification du Δ -9-THC et du 11-nor-9-carboxy- Δ 9-THC (THC-COOH) et pour la détection du 11-hydroxy- Δ 9-THC (11-OH-THC) dans le sang ont été réalisées par la méthode de référence de chromatographie phase gazeuse et spectrométrie de masse. La même méthode a été utilisée pour les opiacés, les amphétamines et la cocaïne. Le mode analytique précis est décrit dans le paragraphe « Matériel et méthodes analytiques sanguines ».

Étude n° 2

Dans la série présentée qui réunit des conducteurs prélevés à la fois sur le département de l'Oise (60) et sur celui

du Val d'Oise (95) dans les années 2007-2008 et lors d'opérations de contrôles, si le dépistage était positif pour l'urine, la plupart des conducteurs ont eu un prélèvement sanguin moins de 45 minutes après le contrôle par la Police ou la Gendarmerie. L'ensemble de ces prélèvements sanguins a fait l'objet d'une analyse toxicologique par un des experts du CTSI, avec une méthode analytique identique à celle exposée pour la première partie de cette étude. Les cas positifs, après dosage sanguin du cannabis, issus de l'étude n° 1 (76 cas) figurent parmi les 160 cas regroupés dans l'étude n° 2.

Les prélèvements sanguins ont été effectués comme la loi le prescrit avec un examen clinique simultané qui doit être réalisé par le médecin requis. Les examens cliniques ont souvent montré des modifications du comportement des personnes prélevées, une augmentation des constantes cardiaques et circulatoires. Ces éléments étaient cliniquement évocateurs, soit d'une intoxication massive et d'une consommation très régulière du produit, soit de l'utilisation de dérivés cannabiques très concentrés. De fait, les conducteurs prélevés ont rarement indiqué avoir consommé du cannabis en grande quantité peu de temps avant l'examen. De plus, rares étaient ceux utilisant une forme très concentrée du cannabis comme l'huile par exemple. Par contre, on sait que des variétés hybrides peuvent avoir un potentiel bien plus élevé de provocation de troubles induits.

Ce type de cannabis où les effets psycho-actifs sont particulièrement nets est connu sous le nom de « skunk » (mouffette) ou « mad weed » (semence folle), plantes hybrides dont on connaît les approvisionnements à partir de l'Afghanistan, du Maroc, de la Hollande et de la Thaïlande. Il est connu pour contenir un très haut niveau de THC. Selon le site Wikipedia, la « skunk » est une variété de cannabis ayant une forte concentration de THC, développée durant les années 1970 aux États-Unis. Le nom qui signifie « mouffette » en français ne lui a pas été attribué à cause de sa forte odeur comme on pourrait le croire, mais en raison d'un sobriquet donné aux cultivateurs. Le croisement original nommé skunk est issu à 75 % de *Cannabis sativa* (de la Colombian Gold à 50 % et de l'Acapulco Gold à 25 %) et 25 % de *Cannabis indica* (d'Afghanistan). Cet hybride a été si bien stabilisé que ses propriétés se conservent au fil des générations de plants. La « super skunk », encore plus active, est une variété de cannabis issue du croisement de plusieurs skunks de qualité et de plants afghans. Le croisement est issu à 75 % de *Cannabis sativa* et 25 % de *Cannabis indica*. Sa concentration en THC est encore plus élevée. Alors que le cannabis standard contient usuellement de 1 à 5 % de THC, la skunk peut en contenir jusqu'à 30 %, et ses utilisateurs ont été décrits dans la littérature médicale et scientifique comme présentant des troubles intenses de paranoïa ou des troubles cardio-vasculaires graves, très proches de ceux connus chez des utilisateurs de cocaïne.

La concentration en produits actifs type cannabidiol, connu pour ses actions cardio-vasculaires et relaxantes, est la plus haute dans la résine de cannabis, alors que la skunk et le cannabis herbeux importé ont les concentrations les plus faibles de ce produit actif.

Les concentrations très élevées de cannabis mesurées dans des échantillons sanguins analysés par les experts du CTSI, provenant de conducteurs impliqués dans des infractions routières ou des accidents de tous types, ont attiré notre attention.

L'extraction et la quantification des métabolites actifs du cannabis (THC et 11-OH-THC) par GC/MS étaient couplées

à l'extraction et à la quantification du cannabidiol (CBD), composant naturel du cannabis, pour vérifier l'hypothèse d'une consommation allant de plus en plus vers des produits très psycho-actifs, dépourvus d'effets relaxants. Les méthodes analytiques de référence ont été réalisées sur les prélèvements effectués à l'issue de dépistages urinaires positifs (cf. « Matériel et méthodes de dépistage urinaire ») par les médecins légistes cliniciens des UMJ chez des individus appréhendés pour conduite sous l'influence de stupéfiants, avec des prélèvements réalisés le plus rapidement possible entre le contrôle de Police ou de Gendarmerie et la prise du stupéfiant.

Matériel et méthodes de dépistage urinaire

Le dépistage urinaire a été réalisé en utilisant le test Nal von Minden®, un test immuno-enzymatique pour le dépistage des stupéfiants dans l'urine (figure 1). Ce test utilise une méthode qualitative immuno-chromatographique révélant la présence éventuelle de drogues ou de leurs métabolites dans l'urine humaine. Il est basé sur le principe de la compétition entre les toxiques présents dans l'urine et leurs conjugués respectifs, fixés par une liaison avec un anticorps spécifique. Le choix s'est porté sur ce test en raison de la lecture rapide de résultats précis dès 1 à 2 minutes, avec une manipulation facile et une lecture simple. Les seuils de détection ont été ceux fixés selon le standard international de la SAMHSA/NIDA⁽¹⁾ et correspondent également aux niveaux retenus par le code de la route français dans son décret n° 2001-751 :

- 50 ng/mL pour le cannabis,
- 300 ng/mL pour les opiacés,
- 300 ng/mL pour la cocaïne,
- 1 000 ng/mL pour les amphétamines.

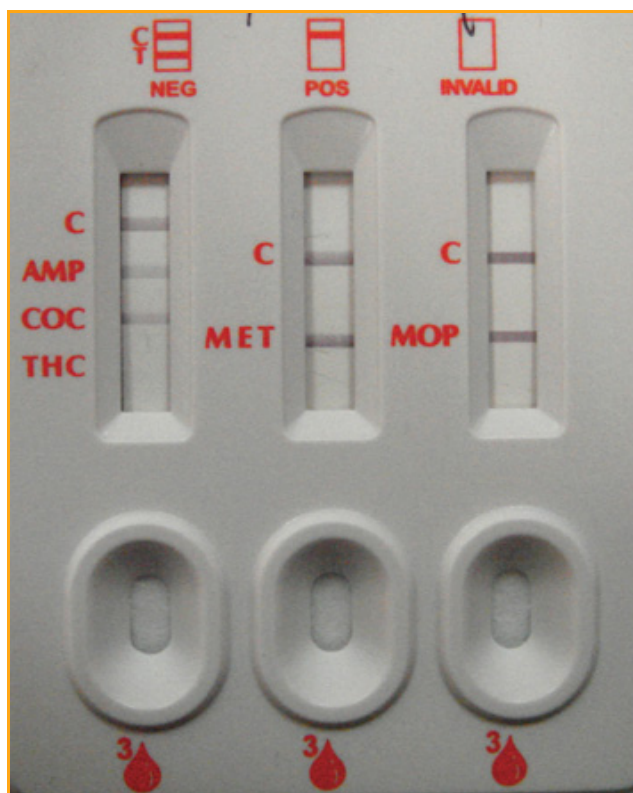


Figure 1 - Test de dépistage des stupéfiants Nal von Minden®. Le test présenté ici est positif au THC (absence de la ligne de test spécifique).

Ces tests ont été de plus retenus parce qu'ils avaient reçu une certification de chaque produit par la Commission européenne et un enregistrement auprès de la FDA (« Food and Drug Administration »). Les tests urinaires ont été interprétés par des médecins légistes habitués à leur lecture. Sur la multi-cassette utilisée, cinq métabolites pouvaient être recherchés spécifiquement : méthamphétamine, amphétamine, cocaïne, tétrahydrocannabinol, enfin morphine et opiacés (figure 1).

Les multi-cassettes utilisées dispose d'un contrôle de qualité (ligne rouge de contrôle « C » sur la figure 1). Après avoir déposé trois gouttes d'urine (environ 180 µL) dans chacun des trois puits de la multi-cassette, la lecture du test peut se faire rapidement (1 à 5 min). À partir du moment où la ligne rouge de contrôle est présente indiquant que le test est valide, la lecture du test se fait sur l'existence d'une ligne de test T pour toute drogue spécifique. Le résultat négatif est caractérisé par l'existence d'une ligne de test, ce qui indique que la quantité de drogues présente dans l'échantillon est inférieure au seuil de détection, voire totalement absente. Lorsque le test est positif, une ligne rouge de contrôle apparaît et aucune ligne de test n'apparaît en regard du métabolite qui est détecté.

Matériel et méthodes analytiques sanguines

Les analyses sont effectuées majoritairement par un des experts du CTSI. L'appareillage utilisé pour cette étude est un couplage GC/MS modèle 5972 HP, équipé d'un injecteur automatique HP 7673. L'ensemble est géré par un système informatique HP KAYAC sous Windows NT 4.0, avec le logiciel HP « Chemstation ». Les bases de données spectrales utilisées sont : WILEY, PMW-TOX, NIST, soit environ 280 000 composés de référence.

Les spécifications techniques sont les suivantes : colonne HP 5MS, four : 70 °C en 1 min, puis 15 °C/min jusqu'à 190 °C, et 25 °C/min jusqu'à 310 °C, injecteur à la température de 260 °C, volume injecté 2 µL et gaz vecteur hélium N60.

La programmation électronique de débit est réglée pour une pression initiale de 19,6 psi, le détecteur est une source d'ionisation opérant en mode « impact électronique » à une énergie de 70 eV.

Après filtrage avec filtre de masse quadripolaire, l'acquisition est réalisée en mode « SCAM » avec une dynamique de balayage de 50 à 500 unités de masse atomique (uma) pour la plupart des métabolites toxiques. L'acquisition des données est effectuée en mode « SIM » pour le dosage spécifique des cannabinoïdes.

En ce qui concerne la recherche analytique des stupéfiants, la méthode analytique comprend une extraction sur colonne AccuBOND EVIDEX SPE C18 (3 mL/200 mg). Sur 1 mL de plasma issu de 3 mL de sang centrifugé (3 mn) ont été ajoutés 6 µL du mélange THC D₃ (10 µg/mL)/11-OH-THC D₃ (10 µg/mL)/THC-COOH D₃ (10 µg/mL), 5 µL d'étalon phénobarbital C₁₃ (0,5 µg/mL), 20 µL d'étalon cocaïne D₃ (10 µg/mL), 20 µL d'étalon morphine D₃ (10 µg/mL), 20 µL d'étalon 6-MAM (6-monoacétylmorphine) D₃ (10 µg/mL), 10 µL d'étalon MDMA (3,4-méthylène-dioxy-méthylamphétamine) D₅ (10 µg/mL) et 4 µL d'étalon nalorphine (50 µg/mL).

L'extraction est faite avec des lavages et des éluions par méthanol. Puis l'extrait est porté à sec, repris par 50 µL de solvant et analysé sur un couplage GC/MS.

Pour les cannabinoïdes et les opiacés, l'extrait est évaporé à sec et repris par 50 µL de BSTFA-TMCS⁽²⁾.

L'échantillon est chauffé à 70 °C pendant 20 minutes pour formation des dérivés TMS.

Résultats

Étude n° 1

La population de l'étude n° 1 réalisée par les UMJ du CH de Compiègne en 2007 chez les conducteurs impliqués dans des accidents et des infractions routières comprenait 97 % d'hommes. Elle était répartie de la manière suivante en fonction de l'âge : 65 % entre 18 et 27 ans, 27 % entre 28 et 42 ans et 8 % entre 43 et 58 ans.

Sur les 99 prélèvements pour dépistage réalisés sur l'urine ainsi que les éthylométries également réalisées, 15 étaient sous les seuils de détection, soit 15,1 %.

La détection urinaire pour le cannabis et ses métabolites, rappelons-le, était positive au-delà d'un seuil de 50 ng/mL de THC-COOH dans l'urine. En ce qui concerne les résultats urinaires, le cannabis à lui seul était le premier des produits stupéfiants illicites détecté avec une prévalence de 63,6 %. Il a également été le premier produit retrouvé (alcool et stupéfiants) chez les conducteurs de moins de 38 ans et particulièrement dans la population des moins de 28 ans.

Parmi les conducteurs dépistés positifs sur le cannabis dans l'urine et impliqués dans des accidents de la route ou des infractions au code de la route, 9 sur 84 dépistés positifs étaient également positifs pour une autre drogue, soit 9,09 % de la population, et un autre également positif à deux autres drogues en plus du cannabis, soit 1,01 %.

L'association de positivité du test urinaire au cannabis et d'une éthylométrie au-delà des seuils légaux a été retrouvée dans trois cas sur 99, soit 3,03 %. Une alcoolémie sanguine ou une éthylométrie supérieure aux seuils légaux a été retrouvée sans dépistage urinaire positif des stupéfiants dans sept autres cas, soit 7,07 %.

Dans tous les cas, avec l'utilisation du dépistage positif urinaire et de la méthodologie de prélèvement rapide mise en place, nous avons observé une corrélation entre les tests urinaires positifs et un dosage positif sanguin par GC/MS pour le THC, le 11-OH-THC ou le THC-COOH. Puisque le THC-COOH n'est pas un métabolite actif, et que les dispositions légales sur la conduite après usage de stupéfiants ne considéraient comme positifs que les résultats sanguins supérieurs à 1 ng/mL pour le THC et le 11-OH-THC, 76 résultats sur les 84 prélèvements sanguins réalisés (soit 90,4 %) ont été considérés à la fois positifs dans le sang et dans l'urine pour les composants actifs du THC (THC et 11-OH-THC).

Chez des personnes pour lesquelles l'éthylométrie ou l'alcoolémie étaient positives, la concentration moyenne en alcool (convertie en alcoolémie si besoin) était de $1,19 \pm 0,37$ g/L, avec des extrêmes à 0,58 et 1,8 g/L. Dans le cas où il s'agissait d'une association alcool et cannabis, la concentration moyenne en alcool était de 1,57 g/L. Le dosage positif de cannabis a été respectivement associé à l'alcool dans trois cas, à la cocaïne dans un cas, aux opiacés dans trois cas et aux amphétamines dans deux cas. Il s'est rarement agi d'associations multiples de stupéfiants dans cette population de conducteurs, en dehors d'un cas où trois produits à potentiel addictif ont été retrouvés.

Parmi les résultats extrêmement importants, il faut noter que la concentration sanguine moyenne de THC mesurée par technique de référence analytique GC/MS était de $6,29 \pm 4,32$ ng/mL, avec des extrêmes à 1,01 et 19,83 ng/mL,

et que la concentration moyenne de 11-OH-THC, autre métabolite actif du cannabis, était de $2,48 \pm 1,14$ ng/mL, avec des extrêmes à 1,11 et 5,06 ng/mL.

Il est important d'insister sur le fait que ces niveaux sont bien plus élevés que ceux usuellement adoptés par les recommandations du code de la route, qui sont de considérer comme positifs les conducteurs présentant simplement dans le sang des niveaux supérieurs ou égaux à 1 ng/mL pour le THC ou le 11-OH-THC, et qui caractérisent l'infraction de conduite après usage de stupéfiants définie au code de la route. De plus, les concentrations moyennes en métabolite inactif du cannabis, le THC-COOH, traduisant l'usage habituel du cannabis – concentrations mesurées par la technique de référence chromatographie en phase gazeuse –, ont atteint $48,61 \pm 40,62$ ng/mL, avec des extrêmes à 4,24 et 221,15 ng/mL, ce qui souligne le fait que la plupart des conducteurs dépistés positifs pour le cannabis étaient également des consommateurs très réguliers, avec les effets de concentration et de libération tissulaire retardée (relargage) connus pour le produit stupéfiant et ses métabolites.

Étude n° 2

L'identification analytique et la quantification du cannabidiol, qui est un autre composant actif du cannabis, connu pour ses activités relaxantes, y compris anti-ischémiantes et modératrices du rythme cardiaque, donc opposées aux effets du THC, particulièrement nets dans des hybrides comme la skunk, ont été également réalisées, selon les méthodologies de prélèvement et d'analyse précédemment décrits.

Une série de 160 échantillons sanguins collectés en 2007 et 2008 chez des conducteurs prélevés après dépistage urinaire positif de cannabis a fait l'objet d'analyse toxicologique et de quantification par méthode de référence (GC/MS). Dans cette série, après quantification par méthode de référence, la concentration sanguine moyenne de THC était de $4,64 \pm 6,02$ ng/mL, avec des extrêmes à 0,1 et 48,4 ng/mL, et la concentration sanguine moyenne de 11-OH-THC était de $2,46 \pm 2,64$ ng/mL, avec des extrêmes à 0,09 et 15,03 ng/mL. Parallèlement, la concentration sanguine moyenne en cannabidiol (CBD) était de $3,33 \pm 4,37$ ng/mL, avec des extrêmes à 0,06 et 36,29 ng/mL.

La différence moyenne entre les dosages du THC et du 11-OH-THC était de 2,18 ng/mL, soit un pourcentage moyen de différence de $19,1 \pm 109$ %. La corrélation des courbes THC et 11-OH-THC est particulièrement bonne, comme le montre la *figure 2*.

La différence moyenne entre les dosages du THC et du CBD était de 1,31 ng/mL, soit un pourcentage moyen de différence de $15,1 \pm 40$ %. À l'inverse de ce qui a été observé pour le THC et le 11-OH-THC, le décrochage des courbes entre les concentrations sanguines en Δ -9-tétrahydrocannabinol et en cannabidiol était particulièrement important lorsque les valeurs de THC augmentaient, comme le montre la *figure 3*.

Les courbes de corrélation ont apporté des résultats significatifs pour apprécier les concentrations de CBD et de THC constatées chez les consommateurs de cannabis ayant été prélevés. Les différences observées entre les valeurs qui devraient normalement suivre des courbes parallèles et tout particulièrement les différences importantes constatées chez des consommateurs avec des concentrations de THC particulièrement élevées semblent corrélées, comme les

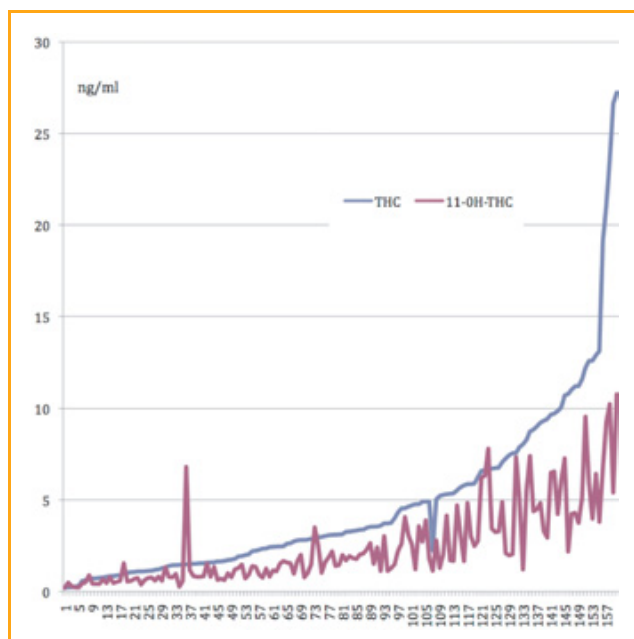


Figure 2 - Corrélation THC/11-OH-THC.

Courbes comparées des dosages sanguins THC et 11-OH-THC (série de 160 prélèvements) par méthode CG/SM.

effets cliniques constatés, à l'usage de dérivés du cannabis orientés vers des concentrations très élevées de THC et très faibles en cannabidiol, comme la skunk ou le mad weed, hybrides du *Cannabis sativa* connus pour leur concentration très basse en cannabidiol.

Conclusion

Les deux études, fondées sur les prélèvements chez des conducteurs dépistés positivement pour une conduite sous l'influence de stupéfiants, ayant occasionné ou non un accident, apportent une image sociétale très récente (2007-2008) et fiable (les prélèvements ont tous été effectués moins de 45 minutes après les faits, avec dépistage préalable par test urinaire validé) d'un phénomène qui nous interpelle.

La première constatation, quelques années après l'étude épidémiologique SAM (2001-2003) est que le cannabis était bien, en 2007-2008, le premier toxique impliqué dans la toxicologie routière en France, avant l'alcool, au moins pour les 18-37 ans, donc les vingt premières années après l'obtention possible du permis de conduire. La complexité de la procédure (dépistage urinaire par un médecin, puis examen clinique et prélèvement) a certainement freiné beaucoup d'unités de Police et de Gendarmerie dans l'application des mesures du code de la route. Nos résultats portent essentiellement sur 2007, période à laquelle le dépistage salivaire n'était pas utilisé. Son apparition a beaucoup changé la faisabilité de la procédure. On doit néanmoins rappeler l'impérative nécessité de prélever au plus tôt par rapport aux faits ou à l'infraction les conducteurs dépistés positifs. La toxicologie chez le vivant est indéniablement une urgence pour les procédures médico-judiciaires.

La seconde constatation, initialement observée cliniquement chez des personnes dépistées positives au cannabis – constatation reposant sur les perturbations du comportement et des constantes cardio-vasculaires – est l'exposition à des doses de produit actif de plus en plus fortes (consommations de cannabis plus importantes, cannabis plus

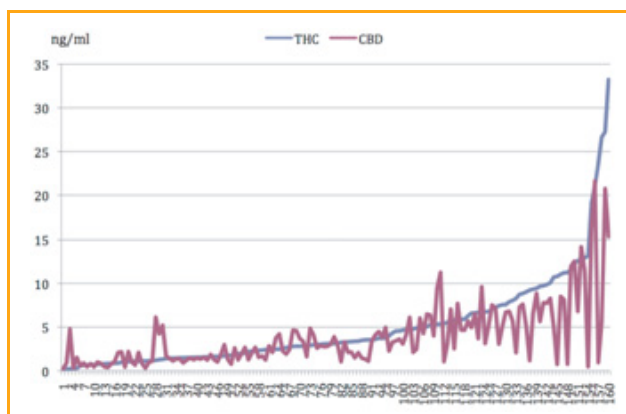


Figure 3 - Concentration de THC et de cannabidiol dans le sang.

Courbes comparées des dosages sanguins de THC et cannabidiol (série de 160 prélèvements) par méthode CG/SM.

concentré en produit actif). La recherche d'un produit très psycho-actif est décrite dans la plupart des études internationales les plus récentes [13-15]. Nos constatations n'ont donc pas d'originalité. Par contre, les dosages simultanés du THC, du 11-OH-THC et du cannabidiol, tous trois métabolites actifs du cannabis, sont très rarement publiés et nous n'avons pas connaissance dans la littérature médicale de ces trois dosages chez des conducteurs impliqués dans des accidents routiers ou des infractions au code de la route [9-10].

Enfin, les résultats de notre étude n° 2 [12] nous encouragent dans l'idée d'utiliser le dosage de cannabidiol pour comprendre les effets constatés chez les utilisateurs de cannabis traduits par des conséquences criminelles (agressivité sous l'influence du cannabis) [16-18] ou médico-légales (décès par surdosage en cannabis, maintenant observés par toutes les équipes médico-légales) [19-20].

Notes et références

- (1) SAMHSA : Substance Abuse and Mental Health Services Administration ; NIDA : National Institute on Drug Abuse.
- (2) BSTFA : bis(triméthylsilyl)-trifluoroacétamide ; TMCS : triméthylchlorosilane.
- [1] Robertson M.D., Drummer O.H., Responsibility analysis: a methodology to study the effect of drugs in driving, *Accid. Anal. Prev.*, **1994**, 26, p. 243.
- [2] Berghaus G., Sheer N., Schmidt P., Effects of cannabis on psychomotor skills and driving performance, a meta-analysis of experimental studies, in: Kloeden C.N., AJM, Road Accident Research Unit, the University of Adelaide, *Proceedings of 13th International conference on alcohol, drugs and traffic safety*, Adelaide, **1995**, p. 403.
- [3] Marc B., Bontemps V., Baudry F., Ricard B., Ghaith A., Garnier M., Drugs of abuse in urine of young adult drivers involved in road accidents in a Paris suburb (year 1996), *J. Clin. Forensic Med.*, **2000**, 7(2), p. 77.
- [4] *Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ?*, Éditions Inserm, Expertise collective, Paris, **2001**, p. 165.
- [5] Décret n° 2001-751 du 27 août 2001 relatif à la recherche de stupéfiants pratiquée sur les conducteurs impliqués dans un accident mortel de la circulation routière, modifiant le décret n° 2001-251 du 22 mars 2001 relatif à la partie réglementaire du code de la route modifiant le code de la route, *JO* du 28 août **2001**.
- [6] Loi n° 2003-87 du 3 février 2003 relative à la conduite sous l'influence de substances de plantes classées comme stupéfiants (NOR : JUSX0205970L).
- [7] Décret n° 2003-293 du 31 mars 2003 relatif à la sécurité routière et modifiant le code de procédure pénale et le code de la route.
- [8] Leclerc J., Infractions routières et influence des stupéfiants. Expérience des UMJ du CH de Compiègne. Résultats sur 18 mois (janvier 2006 à juin 2007), *Mémoire de capacité de pratiques médico-judiciaires*, Université Jules Verne, Amiens, **2007**.
- [9] Laumon B., Gadegbeku B., Martin J.-L., Biecheler M.-B., The SAM Group, Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study, *BMJ*, **2005**, 331, p. 1371.
- [10] Mura P., Kintz P., Ludes B., Gaulier J.M., Marquet P., Martin-Dupont S., Vincent F., Kaddour A., Goullé J.P., Nouveau J., Moulisma M., Tilhet-Coartet S., Pourrat O., Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects:

results of a French collaborative study, *Forensic Sci. Int.*, **2003**, 133(1-2), p. 79.

- [11] Mura P., Chatelain C., Dumestre V., Gaulier J.M., Ghysel M.H., Lacroix C., Kergueris M.F., Lhermitte M., Moulsmas M., Pépin G., Vincent F., Kintz P., Use of drugs of abuse in less than 30-year-old drivers killed in a road crash in France: a spectacular increase for cannabis, cocaine and amphetamines, *Forensic Sci. Int.*, **2006**, 160(2-3), p. 168.
- [12] Drummer O., Gerostamoulos J., Batziris H., Chu M., Caplehorn J., Robertson M.D., Swann P., The involvement of drugs in drivers of motor vehicles killed in Australian road traffic crashes, *Accid. Anal. Prev.*, **2004**, 36(2), p. 239.
- [13] Ramaekers J.G., Berghaus G., Van Laar M., Drummer O.H., Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use, *Drug Alcohol Dependence*, **2004**, 73, p. 109.
- [14] Marc B., Leclerc J., Zander T., Fuché C., Collot D., Leroy N., Gond A., Driving under influence in France (2007): performance of accurate emergency forensic procedures with drug-urine detection (Nal von Minden®) assessed by blood GC/MS, *2nd World conference on magic bullets/Ehrlich II*, Nüremberg (All.), oct. **2008**.
- [15] Marc B., Leclerc J., Fuché C., Collot D., Leroy N., Gond A., Is cannabidiol an accurate marker for cannabis use? Analysis of 2007-2008 blood GC/MS analysis from drivers under influence, *2nd World conference on magic bullets/Ehrlich II*, Nüremberg (All.), oct. **2008**.
- [16] Linskey M.T. et al., Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence, *Arch. Gen. Psychiatr.*, **2004**, 61, p. 1026.
- [17] McRae L. et al., Characteristics of cocaine and marijuana-dependent subjects presenting for medication treatment trials, *Addict. Behav.*, **2007**, 32(7), p. 1433.
- [18] Verdejo-Garcia A. et al., The differential relationship between cocaine use and marijuana use on decision-making performance over repeat testing with the Iowa gambling task, *Drug Alcohol Depend.*, **2007**, 90(1), p. 2.
- [19] Kocabay G., Yildiz M., Duran N.E., Ozkan M., Acute inferior myocardial infarction due to cannabis smoking in a young man, *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*, **2009**, 10(9), p. 669.
- [20] Parakh P., Adverse health effects of non-medical cannabis use, *Lancet*, **2010**, 375(9710), p. 196.



B. Marc



C. Fuché



J. Leclerc

Bernard Marc (*auteur correspondant*) est praticien hospitalier en médecine légale et expert près la Cour d'appel d'Amiens en toxicologie, Centre hospitalier (CH) de Compiègne*.

Christine Fuché est responsable du département Chimie et **Alain Gond** expert auprès du Centre Technique de la Sécurité Intérieure, Versailles**.

Johan Leclerc est praticien hospitalier en médecine d'urgence et médecin légiste aux Urgences du CH Montdidier et Urgences Médico-Judiciaires du CH Compiègne*.

Chakib Riad est praticien hospitalier, capacitaine en pratiques médico-judiciaires, Unité de Médecine Légale, CH Compiègne*.

* Unité de Médecine Légale, Centre hospitalier de Compiègne, 8 avenue Henri Adnot, F-60321 Compiègne Cedex.
Courriel : b.marc@ch-compiegne.fr

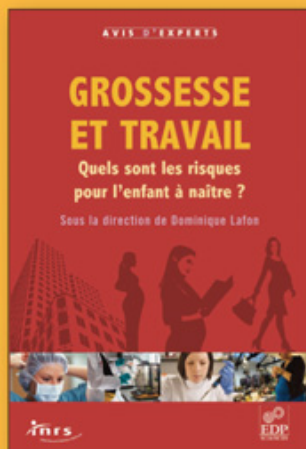
** Centre Technique de la Sécurité Intérieure, 168 rue de Versailles, F-78150 Le Chesnay.
Courriel : christine.fuche@interieur.gouv.fr

Grossesse et travail

Quels sont les risques pour l'enfant à naître ?

Sous la direction de Dominique Lafon

Chaque année, près de 530 000 enfants naissent de mères ayant eu une activité professionnelle durant leur grossesse et la majorité d'entre eux sont en bonne santé. Pourtant, malgré toutes les mesures prises, un certain nombre de grossesses présente des complications dont certaines atteignent l'enfant : avortement, mort fœtale, naissance prématurée, retard de croissance intra-utérin, malformations congénitales, retard de développement psychomoteur. La part tenue par les expositions professionnelles sur ces issues fait régulièrement l'objet d'interrogations.



Ce livre offre un état des connaissances de l'impact des expositions professionnelles sur le déroulement de la grossesse, particulièrement les effets engendrés sur l'enfant à naître. L'ouvrage aborde de nombreux risques : chimiques, biologiques, rayonnements ionisants, ondes électromagnétiques, travail physique, bruit, stress, horaires irréguliers ou de nuit. La réglementation est détaillée ainsi que les résultats des études épidémiologiques consacrées à diverses professions. L'expérience originale du Québec sur ce thème est rapportée. Des propositions sont émises afin d'améliorer la prise en charge de ces risques en milieu professionnel.

Cet ouvrage a été coordonné par Dominique Lafon, médecin-toxicologue à l'INRS, en charge des questions d'assistance concernant les risques des expositions professionnelles lors de la grossesse et regroupe des participations d'experts de divers horizons : médecins du travail, épidémiologistes, toxicologues, physiologistes, juristes, pédiatres, neurologues, gynécologues-obstétriciens, anatomopathologistes, chercheurs, statisticiens et ingénieurs de prévention.

Collection "Avis d'expert" - Paru le 25 mai 2010
978-2-7598-0510-5 / 562 pages / 52 €



www.edpsciences.org

BON DE COMMANDE
à renvoyer à :
EDP Sciences - BP 112
91944 Les Ulis Cedex A

Titre	Prix SCF	Quantité	Total
Grossesse et travail	49,40 €	x	= €
Frais de port*	4 livres	5 livres ou plus	+ €
France métropolitaine	+ 4 €		
DOM et Europe	+ 7 €		
TOM et reste du monde	+ 9 €		
	2 livres		
	+ 5 €		
	3 livres		
	+ 6 €		
	+ 7 €		
	+ 9 €		
	+ 11 €		
	+ 12 €		
	+ 13 €		
	+ 15 €		
		Gratuit	
TOTAL GÉNÉRAL			= €

* Aucune commande ne pourra être expédiée sans ajout des frais de port.

Nom / Prénom :
Adresse :
Tél :
Code Postal : Ville : Pays :

Paiement au choix : par chèque à l'ordre d'EDP Sciences (à joindre à la commande) par carte bancaire : Visa Eurocard American Express

N° de carte :
Date d'expiration : / CCV (3 derniers chiffres au dos de la carte) :

Date : / /
Signature :