
SILLABUS D'ENSEIGNEMENT THÉORIQUE : TOXICOLOGIE CLINIQUE

Module d'enseignement : LES STUPEFIANTS

Titre de l'enseignement : **LE CANNABIS**

A. Audience cible : Master 1

B. Durée de l'enseignement : 1 H

C. Mode d'évaluation : QCM, QROC

D. Objectifs pédagogiques

1. Décrire les différentes préparations à base de cannabis
2. Décrire les principaux cannabinoïdes naturels identifiés de *Cannabis sativa* (C.s)
3. Expliquer la biotransformation hépatique de *Cannabis sativa*
4. Expliquer le mécanisme de toxicité de *Cannabis sativa*
5. Décrire les effets recherchés par l'utilisateur
6. Décrire le syndrome de sevrage
7. Citer les milieux biologiques de détection des métabolites et les délais correspondants

E. Plan de l'enseignement

Introduction

- I. *Cannabis sativa* : culture et production
- II. Modes de consommation
- III. Toxicocinétique
- IV Mécanisme de toxicité
 - 1-les récepteurs
 - 2- mode d'action
- V. Signes d'intoxication
 - 1-effets recherchés par l'utilisateur
 - 2-toxicité par organe
 - 3- dépendance et tolérance
- VI. Toxicologie analytique.
- VII Prise en charge

Conclusion

Délégué : kouame Yann 79395226 kasseyan.los1@gmail.com

La plante, sa culture et sa composition

Le cannabis est une plante dicotylédone (ordre des Urticales, famille de Cannabinacées), herbacée, pouvant atteindre deux à quatre mètres lorsque les conditions sont favorables.

La plupart des botanistes considèrent qu'il n'existe qu'une espèce de " cannabis : *Cannabis sativa L.*, possédant de nombreuses variétés. Cette plante est connue sous le nom de «chanvre». Originaires des contreforts de l'Himalaya, elle s'est répandue avec les migrations humaines car elle est utilisée depuis des millénaires (en thérapeutique et dans le cadre de pratiques chamaniques). Avec le tabac, l'alcool et la caféine, il s'agit de l'une des drogues les plus consommées au monde, utilisée à la fois comme drogue et comme source de fibres.

Cannabis sativa existe sous de nombreuses formes différentes par leur morphologie, la durée de leur cycle végétatif ou leur composition chimique qualitative et quantitative en cannabinoïdes. Elles sont groupées, du point de vue de leurs utilisations, en deux ensembles :

- les variétés à fibre ou « textiles » ;
- les variétés communément désignées comme «chanvre indien» produisant une sécrétion — ou «résine» — au niveau des inflorescences femelles, qui se présente comme de fins cristaux adhérant notamment aux inflorescences et aux feuilles supérieures. Cette résine est riche en substances chimiques de la famille des cannabinoïdes. Les pieds femelles en livrent davantage que les pieds mâles.

La culture en intérieur qui permet de se soustraire plus facilement à la détection se généralise dans les pays occidentaux aussi bien au niveau individuel qu'en production de masse. Elle s'effectue dans des serres et, de plus en plus souvent, dans des sous-sols, ou encore des placards en appartement : les plantes sont alors cultivées dans de la terre ou en milieu hydroponique, sous de puissantes lampes.

Préparations à base de cannabis

1.1.2 Préparations à base de cannabis

Les usages et les dénominations diffèrent selon les lieux de production et le mode de préparation. Même si il est essentiellement fumé, le cannabis est souvent associé par les consommateurs à du tabac et de l'alcool. Nous distinguons ici encore deux catégories:

- La plante séchée ou herbe

-En mélange de **feuilles et de brindilles** (on le retrouve alors sous les noms d'herbe, de ganja, de marijuana, .)

-En mélange des **sommités fleuries des pieds femelles**, plus riche en résine et dépourvues de graines (connue sous le nom de **sinsemilla**).

Ces deux types possèdent une teneur en THC comprise généralement entre 6 et 10%



Cannabis séché prêt à être consommé (A)

Toutes ces préparations sont destinées à être fumées, soit mélangées à du tabac dans du papier à cigarette (« joint » ou « pétard ») soit pures (pipes à kif). Certains consommateurs les fument en utilisant des narguilés, pipes orientales à long tuyau communiquant avec un flacon d'eau aromatisée que la fumée traverse avant d'être inhalée

• **La résine:**

-**extraite de la plante**, on la retrouve sous forme de barrettes d'environ 3 grammes ou de pains d'environ 250 grammes. Appelé **haschisch, shit ou chichon**, leur teneur en THC peut aller jusqu'à 27%.



pains de résines de cannabis effectuée lors d'une saisie par les autorités.

Le haschich, est une poudre brunâtre ou jaunâtre obtenue par battage et tamisage des feuilles et des sommités florales sèches, puis compressée sous forme de « barrettes » dont la taille peut être très variable. Il est le plus souvent mélangé à divers ingrédients comme le henné au Maroc et au Liban ou le curry au Pakistan. Il n'est pas exceptionnel d'y rencontrer d'autres stupéfiants

comme le « crack » (cocaïne base).

Fumé en mélange avec du tabac, il est aussi consommé avec des aliments, incorporé dans des pâtisseries par exemple.

• *L'huile de cannabis:*

L'huile de cannabis est un liquide visqueux, brun-vert à noirâtre, d'odeur vireuse. Elle résulte de l'extraction de la résine par de l'alcool à 90° suivie d'une exposition au soleil pour évaporer l'alcool. Le liquide ainsi obtenu est solidifié par chauffage afin de rendre le produit commercialisable. L'huile contient environ 60% de THC. Lorsqu'elle est consommée telle quelle, elle possède des effets hallucinogènes.



huile de cannabis (C)

Les graines

Les graines de cannabis (chênevis) ne contiennent aucune substance psychoactive et sont utilisées pour la semence ou l'alimentation des oiseaux. Le pressage des graines qui ne contiennent presque pas de THC délivre une huile alimentaire riche en acides gras polyinsaturés ω -3 et ω -6-linoléniques [13].

le cannabis est généralement fumé avec du tabac roulé dans du papier à cigarette. C'est le mode de consommation le plus utilisé Certains utilisateurs qui recherchent un effet de défonce plus immédiat et plus important utilisent une pipe à eau. Dans de rares cas la résine est incorporée dans des pâtisseries on parle alors de space-cake.



cannabinoïdes de synthèse

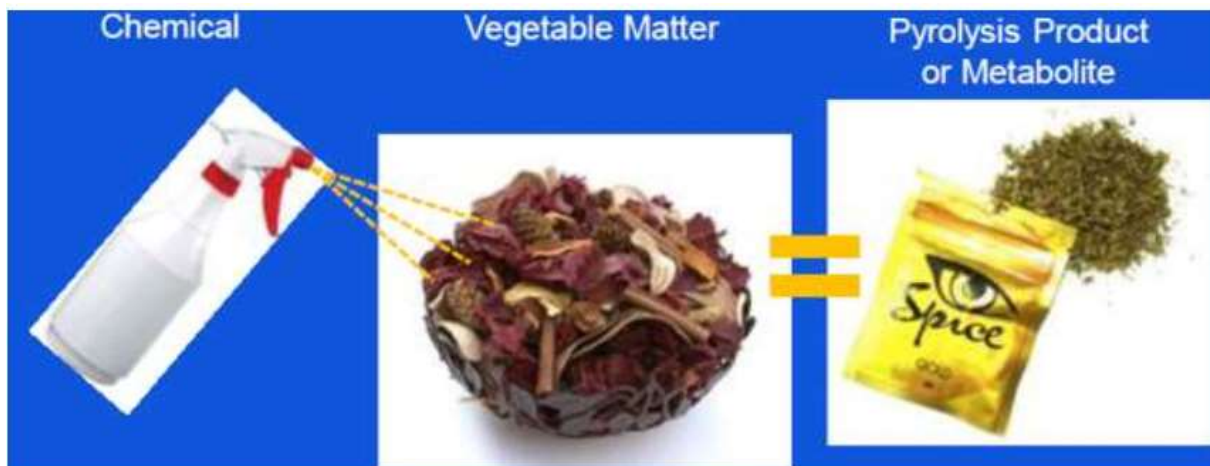
Spice



Un sachet de "Spice Diamond"

Exemples de formes commercialisées de cannabinoïdes de synthèses

Les cannabinoïdes de synthèse représentent un véritable danger car ils constituent de très puissants stimulants centraux et sont très hallucinogènes. Après synthèse chimique, les cannabinoïdes de synthèse sont mis en solution puis **pulvérisés sur un support végétal, destiné à être séché et broyé**. Le mélange ainsi obtenu, **appelé *spice***, est ensuite mélangé à du tabac et fumé.



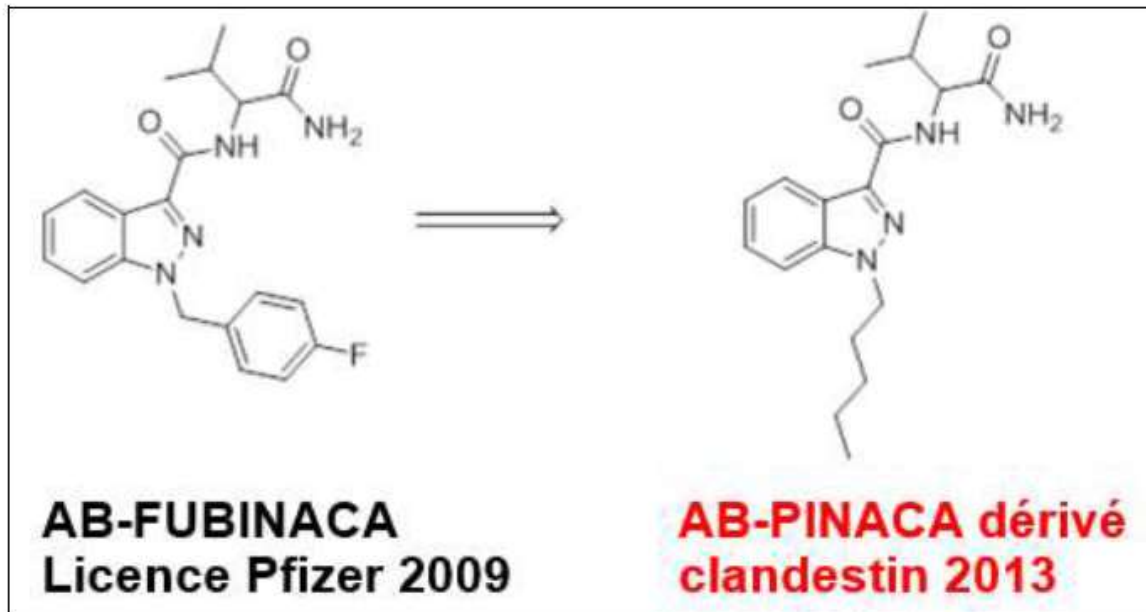
Le "spice" est mélangé à du tabac et fumé



Exemples de formes commercialisées de cannabinoïdes de synthèses

Ce **produit de synthèse** est apparu en 2004 et a été proposé à la vente en 2007 sur Internet. Présenté comme un encens ou comme un mélange de plantes exotiques ou d'herbes, il est vendu sous forme de sachets de quelques grammes. Des cannabinoïdes de synthèse comme **le JWH-018**, **le CP-47,49** et **le HU-210** y ont été identifiés. Ces produits possèdent des effets psychoactifs extrêmement puissants. Le *spice* a été inscrit en France sur la liste des stupéfiants en Février 2009. **Les cannabinoïdes de synthèse ont une affinité très forte avec les récepteurs cérébraux** du cannabis. La durée des effets aigus est souvent supérieure à celle du THC. **Face aux**

cannabinoïdes de synthèse, les tests urinaires ou salivaires utilisés pour le dépistage du cannabis sont totalement inopérants.



Du brevet Pfizer à la synthèse clandestine

2 Modes et accessoires de consommation

Le joint : en argot, c'est une **cigarette artisanale roulée à la main**, qui contient le plus souvent du **cannabis (herbe ou résine)** mais aussi parfois d'autres substances. Le mot proviendrait de « *to joint* » en anglais (rassembler, joindre un groupe) en raison du fait que le joint est souvent consommé en groupe. **Comme filtre** est inséré un petit bout de carton roulé mis à l'extrémité du joint. Il permet une meilleure tenue du joint. **Le cannabis sous forme de résine ou d'herbe** est en général mélangé avec du tabac pour faciliter sa combustion tout en atténuant son effet psycholeptique. Cette méthode d'inhalation est de loin la plus populaire puisqu'elle concerne plus de 90 % des utilisateurs.



Quelques exemples de joints typiques de taille variable préparés avec du cannabis pur ou un « mix » cannabis-tabac. Les filtres sont en carton ou en plastique. Photos : Giroud

En Côte d'Ivoire

Le cannabis est le stupéfiant le plus répandu sur le marché clandestin en Côte d'Ivoire. Son trafic porte uniquement sur l'herbe de cannabis, présenté sous forme de cigarettes de feuilles ou de sommités florifères. Les résines et les huiles de cannabis ne font pas partie des saisies. Les appellations sont diverses : « *Guedji, Gandja, joint, wassa* ». Les chiffres officiels des saisies des services de répression correspondaient à 751,2 kg en 1999 contre 1612 kg en 2007 avec un pic de 3777,3 kg en 2002, soit une moyenne annuelle de 1675,1 Kg sur la période 1999-2007. *Dano et al 2003* avaient rapporté une saisie annuelle de 1250,1 Kg sur la période 1991-1999, soit une progression de 34%. Dans leur étude visant à détecter les substances psychoactives dans l'urine des usagers dans la ville d'Abidjan, *Tigori-Sangaré et al. [10]* avaient montré que le cannabis était la substance la plus consommée.

Composition chimique

Près d'une soixantaine de **cannabinoides naturels** ont été identifiés dans la plante. Ce sont des **dérivés phénoliques non azotés du benzopyrane**.

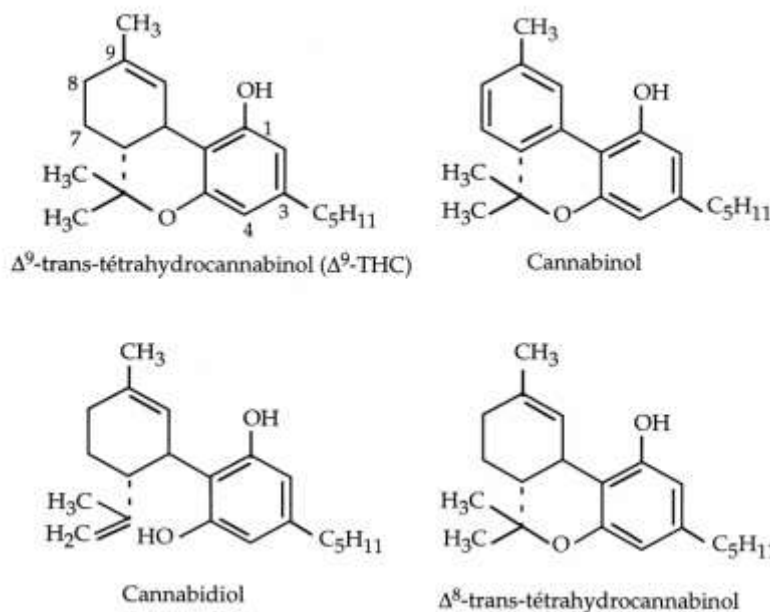
Le principal constituant actif du cannabis est le **Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC)** qui possède un **caractère psychotrope**. Sa formule brute est $C_{21}H_{30}O_2$, sa masse moléculaire est

de 314,4617 g.mol⁻¹. Il s'agit d'une molécule thermolabile avec une hydrosolubilité basse (2,8mg/L dans une eau à 23°C) mais possède une **bonne solubilité dans les solvants organiques tels que l'éthanol**, principalement utilisé dans la fabrication des huiles de cannabis. **Le THC est une molécule liposoluble**. Cette caractéristique a aussi pour effet **l'accumulation dans les graisses**, expliquant sa présence relativement longue dans l'organisme du consommateur.

Le THC est présent dans le cannabis sous la forme d'un précurseur non psychoactif, **l'acide (-)-Δ⁹-tétrahydrocannabinolique-A (THC-A)**. Ce précurseur peut influencer sur les réactions du système immunitaire, il possède des propriétés immunomodulatrices. Le THC-A est transformé par chauffage en **THC actif**, par exemple lors de la combustion d'une cigarette de cannabis. Cette transformation se produit aussi lors de la cuisson d'un aliment contenant du cannabis (par exemple un *space cake*, des biscuits au chocolat).

Un grand nombre de molécules apparentées au THC, appelées **(phyto)cannabinoïdes**, mais présentant une activité pharmacologique moindre ou différente, ont été détectées dans la plante de cannabis.

- **Le cannabinoïde (CBN)**, un produit de dégradation du THC, présente une activité psychotrope qui est dix fois moindre que celle du THC.
- **Le cannabidiol (CBD)**, le CBD présente des propriétés anticonvulsives, anti-anxiété, anti-psychotiques, anti-nauséuses et anti-rhumatismales,
- **cannabigérol, cannabivarine, cannabicyclol**.



Trois familles distinctes de molécules possèdent des propriétés pharmacologiques apparentées au THC :

- les **phytocannabinoïdes** présents dans la plante de cannabis ou qui en dérivent par chauffage ou décomposition.
- les **endocannabinoïdes** qui sont synthétisés non par les plantes mais par les cellules animales.
- des **molécules issues de la synthèse chimique** et qui sont capables de se lier aux cibles animales des phyto et endocannabinoïdes.

A côté des cannabinoïdes, la fumée de cannabis contient de très nombreuses autres substances (on en dénombre environ 460) : monoxyde de carbone, phénols, acroléine, acétaldéhyde, toluène, chlorure de vinyle, crésols, cyanures, acétone, ammoniac, benzopyrène, benzanthracène, diméthylnitrosamine, méthyléthylnitrosamine, etc.

Toxicocinetique

1. L'absorption

Lors de l'inhalation de la fumée d'une cigarette de cannabis, le THC présent dans celle-ci est **transporté du joint au sang grâce au système respiratoire**. Le THC passe dans le sang grâce aux échanges gazeux comme pour l'oxygène et le dioxyde de carbone. Il peut être détecté dans le **sang entre 3 et 10 min après la première inhalation**. Par la suite la concentration sanguine en THC va fortement diminuer, en raison de la forte lipophilie. Lors de l'inhalation, divers paramètres vont influencer la concentration en THC dans le plasma. Ainsi **la biodisponibilité** de celui-ci varie en **fonction de la durée de l'inhalation** (temps durant lequel la fumée se trouve dans les poumons) et de **la profondeur de l'inhalation** (plus la fumée se rapproche des alvéoles plus la quantité en THC va augmenter). Lors de l'administration par voie orale, le cannabis est mélangé à la préparation sous forme d'huile ou de beurre. Après ingestion le THC présent dans l'estomac va être dégradé. Mais en raison du faible pH de l'acide gastrique le Δ^9 -THC se **transforme en une molécule isomère le Δ^8 -THC**. Par la suite le THC va être lentement absorbé par l'intestin puis va être métabolisé par le foie comme lors de l'inhalation.

2. Distribution

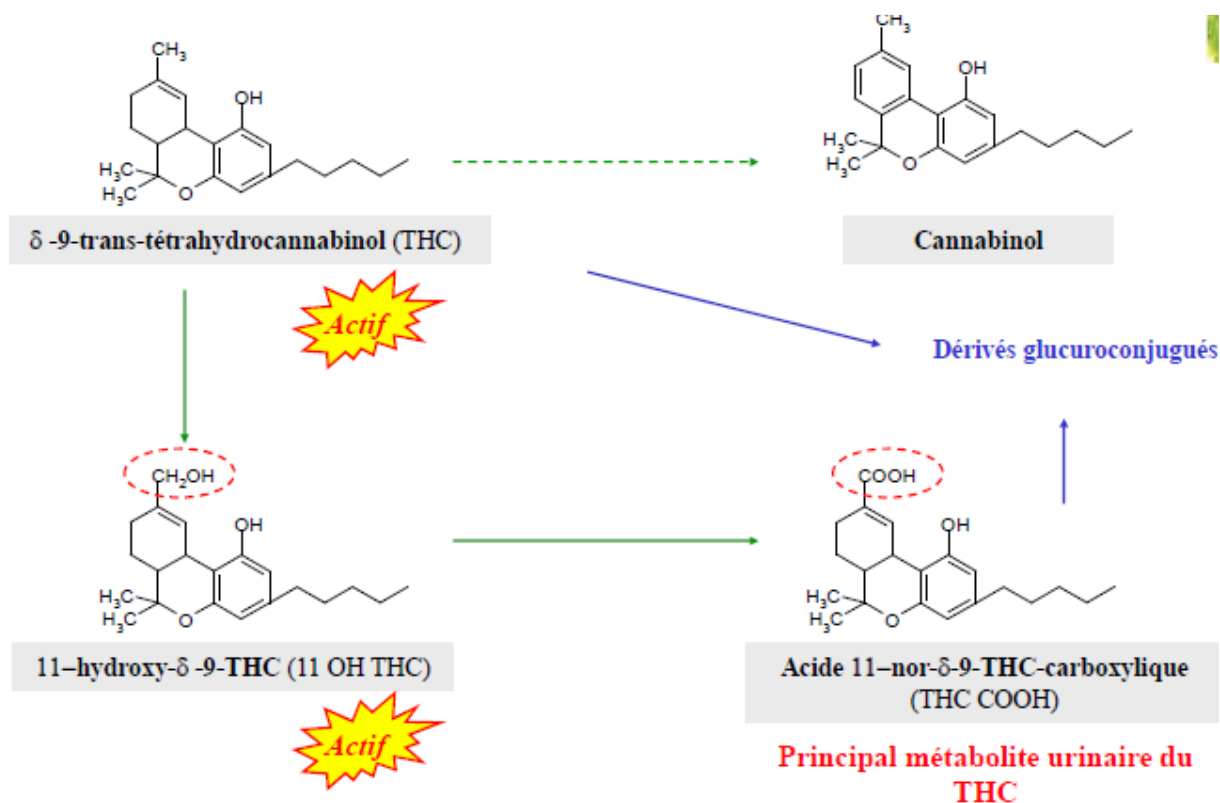
Le THC inhalé pénètre dans le système vasculaire via les alvéoles pulmonaires. Dans le sang, il va vite se **lier aux protéines plasmatiques**, puis diffuse dans tout l'organisme (foie, cœur, poumons.....). Ce phénomène explique la rapide décroissance de la concentration en THC dans le sang. En effet le THC étant une molécule très lipophile, diffuse dans les organes comme le cerveau ainsi que les tissus graisseux, grâce à sa forte lipophilie. Le THC emmagasiné par ceux-ci va être libéré dans tout l'organisme au fil du temps.

3. Métabolisme

Le THC est **métabolisé dans le foie** grâce à la **succession d'hydroxylation de carboxylation**

Lors de sa métabolisation c'est le carbone 11 ((R-CH₃) R correspondant à la molécule de THC) du THC (Δ -9-tétrahydrocannabinol) qui va être hydrolysé en R-CH₂OH, nous obtenons :

- le **11-OHTHC métabolite psychoactif**. Par la suite celui-ci va subir un carboxylation et ainsi nous obtenons
- le **11-nor-carboxy-THC (R-COOH)**, métabolite non psychoactif.
- Ensuite, le **THC-COOH sera glucuronidé**, lors de cette étape un acide osidique (acide glucuronique) se lie au groupement carboxyle du THCCOOH. Cet étape a pour but de rendre le composé plus soluble en milieux aqueux afin d'en faciliter



4. Elimination

Le THC est totalement éliminé de l'organisme après quelques semaines sous forme de métabolites acides. La durée d'élimination du THC et de ses métabolites est cependant variable en fonction de la consommation (régulière ou occasionnelle). L'élimination du THC demande beaucoup de temps, car en raison de sa grande affinité pour les tissus gras, celui-ci va s'y stocker et être lentement libéré dans l'organisme. C'est pourquoi, il est possible de retrouver du THCCOOH dans l'urine même après une ou deux semaines d'abstinence. Le THC est éliminé par l'urine, mais la plus grande concentration se retrouve dans les selles contrairement au THCCOOH qui se retrouve principalement dans l'urine mais aussi dans le sang. La demi-vie du THC et de ses métabolites est estimée entre 1 et 3 jours.

Mécanisme de toxicité

1. Récepteurs

Deux types de récepteurs ont été identifiés, CB1 et CB2

Le type CB1 est principalement retrouvé dans le système nerveux central et périphérique dans les cellules nerveuses. On retrouve aussi ce type de récepteurs dans les tissus périphériques comme les testicules, l'utérus, la vessie, l'intestin... mais en nombre bien plus réduit qu'au niveau du cerveau.

Le type CB2 est lui plutôt retrouvé dans les cellules du système immunitaire.

On comprend alors mieux de par cette distribution au niveau du corps que les récepteurs qui interviennent dans les effets psychotropes dans le cadre d'une utilisation du cannabis sont les récepteurs CB1.

2. Mode d'action

. Le mécanisme d'action du cannabis sur le fonctionnement des neurones, illustré par la figure

- **En l'absence de THC**, le récepteur est couplé à une protéine G inhibitrice. L'adénylate cyclase, une enzyme membranaire, joue pleinement son rôle en favorisant la synthèse d'AMP cyclique. Ce dernier intervient en activant une protéine kinase qui permet de maintenir le canal potassique en position fermée. Les ions potassium restent ainsi à l'intérieur du neurone.
- **En présence de THC**, la protéine G inhibitrice est « larguée » et n'est donc plus accolée au récepteur.

-une activation du système des **MAP** kinases conduisant à des effets à long terme affectant la **survie, la différenciation, la migration ou la prolifération cellulaire**

-une activation directe de **canaux potassiques** produisant une **hyperpolarisation pré-synaptique**.

-une inhibition de **l'adénylate cyclase**, enzyme de synthèse de **l'AMPc**; il s'en suit une inhibition de l'enzyme **protéine kinase A (PKA)** qui est alors incapable de phosphoryler les canaux potassiques et calciques. En conséquence, les premiers sont activés et hyperpolarisent la terminaison, les seconds sont inhibés et empêchent l'entrée de calcium indispensable à la libération des neurotransmetteurs.

Au final, l'activation du récepteur CB1 inhibe la transmission synaptique en produisant une hyperpolarisation qui s'oppose à l'arrivée du potentiel d'action et en gênant la libération des neurotransmetteurs. L'activation des récepteurs induit donc simultanément un signal activateur (MAP kinase) et un signal inhibiteur (AMPc) dont la force de réponse varie fonction du type cellulaire activé.

- **D'autres systèmes de transduction**, faisant intervenir une phospholipase C seraient également couplés aux récepteurs CB1 et conduiraient, lorsque le THC est présent, à **un accroissement des concentrations intracellulaires de calcium**. Toutes ces modifications métaboliques sont responsables de dysfonctionnements neuronaux dont une inhibition du relargage de certains neurotransmetteurs comme le glutamate, en diminuant les capacités d'exocytose.

On remarque aussi comme pour tous les schémas de dépendance aux autres drogues une **augmentation de la libération de dopamine** (voie de la récompense). Celle-ci s'explique: les neurones dopaminergiques ne possèdent pas de récepteurs CB1, mais ils sont inhibés par les neurones GABAergiques qui possèdent ce type de récepteurs. **Le cannabis va donc lever l'inhibition des neurones GABA et par voie de conséquence activer les neurones**

dopaminergiques. La mise en place d'une dépendance chez le fumeur s'active de cette manière. Cependant cette voie n'est pas la seule à être activée puisque l'activation des CB inhibe aussi la libération de la sérotonine calmant ainsi les nausées et les vomissements...

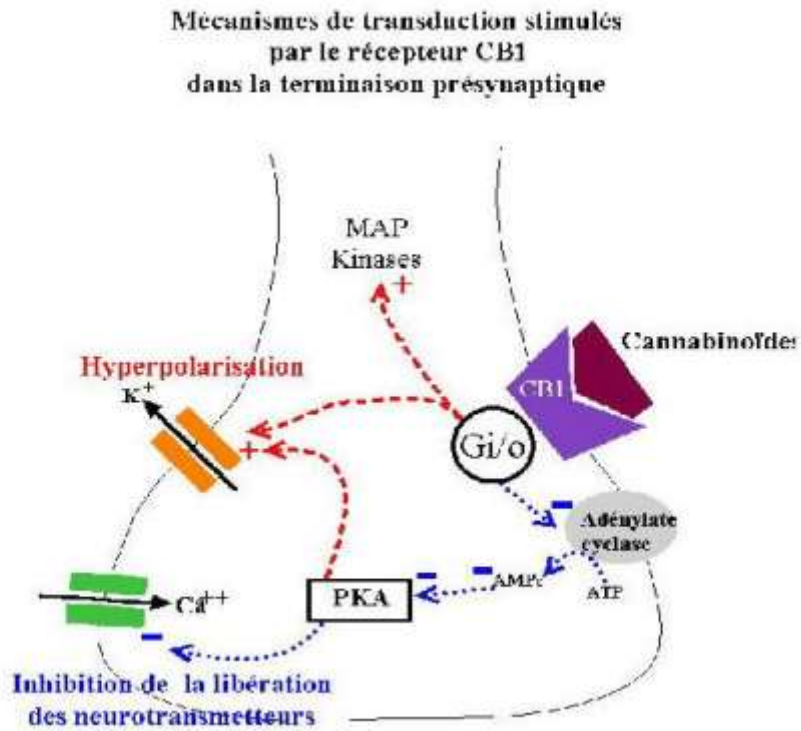
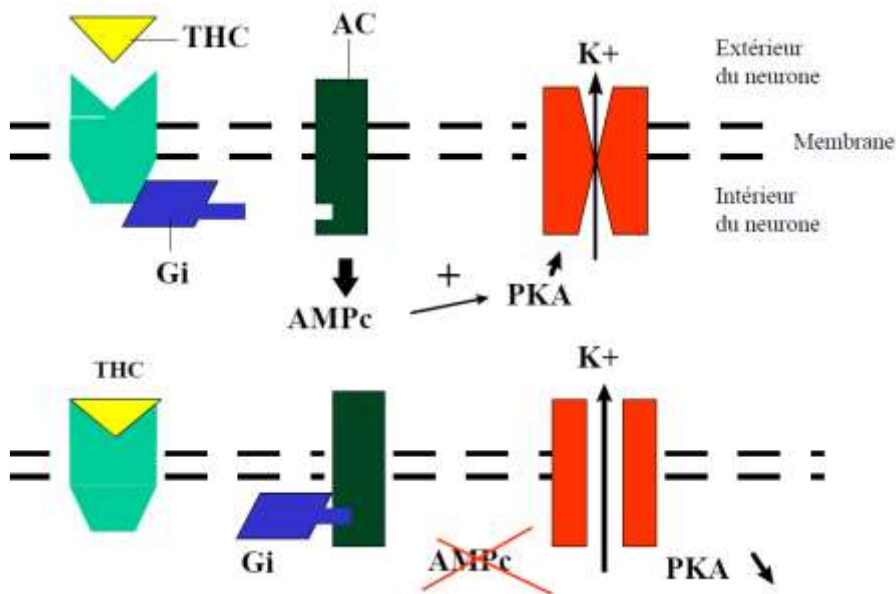


Figure: Modélisation moléculaire des mécanismes de transduction stimulés par le récepteur CB1 dans la terminaison pré synaptique



Les signes d'intoxication

Effets recherchés

D'une manière générale, les effets varient en intensité et en durée, en fonction du mode de consommation, des teneurs respectives en THC, du sujet, de son état physique et psychique. Les effets peuvent durer de quelques minutes (inhalation) et quelques heures (ingestion). Leur durée est tout autant variable.

Généralement :

- euphorie, hilarité, excitation ;
- relaxation, détente, sensation de flottement ;
- facilité d'introspection (disparition de l'inhibition) ;
- association d'idées créatives ;
- stimulation de l'appétit ;
- sommeil ;
- sensation d'extrême plaisir même face à des choses parfois futiles.

Des doses plus violentes peuvent induire une augmentation de la perception auditive et visuelle (diminution de l'inhibition latente), qui peut engendrer des hallucinations ou au contraire **amplifier les sensations durant un spectacle musical ou devant un film**, effet souvent recherché.

Effets indésirables

Après la consommation, l'utilisateur peut manifester les symptômes suivants :

- yeux rouges, mydriase ;
- tachycardie, hypertension/hypotension ;
- assèchement buccal (familièrement appelé « la pâteuse » ou « moquette » souvent caractérisée par un blanchiment de la langue) ;
- anxiété ;
- altération de la mémoire immédiate ;
- troubles de la perception du temps (quelques minutes semblent être des heures, ou l'inverse) ;
- paranoïa ;

- peut révéler une schizophrénie latente. Toutefois, ce n'est pas la cause immédiate de la schizophrénie. Il s'agit davantage d'un facteur précipitant. En effet, les effets hallucinogènes des drogues peuvent entraîner le début de troubles psychotiques. Le risque est important chez les personnes vulnérables à cette maladie.
- Des vomissements sont possibles (surtout avec le haschich) mais sont surtout provoqués par les produits coupants ou l'angoisse due à la perte de repères.

Effets cognitifs

Le cannabis altère la mémoire immédiate, la concentration, le rappel des souvenirs ou des mots, et peut donc diminuer les capacités d'apprentissage. En l'état actuel des connaissances, la mémoire ne semble pas affectée au-delà du temps des effets du cannabis, c'est-à-dire quelques heures. Cette amnésie est multipliée en cas de consommation associée avec de l'alcool.

Des universitaires américains ont découvert que le cannabis perturbe les processus de mémorisation du cerveau en désorganisant le fonctionnement électrique de l'hippocampe, structure clé du cerveau pour l'activation de la mémoire. Le cannabis aux doses usuellement présentes chez ses consommateurs supprime les oscillations électriques, essentielles dans le processus d'apprentissage et de mémorisation. Les processus cognitifs sont désorganisés.

Effets psychiques

L'usage de cannabis peut traduire un mal-être psychique – parfois insoupçonné – pouvant se transformer en paranoïa, crises d'angoisses, sentiment d'oppression. Il existe aussi quelques cas de psychose cannabique aiguë.

Au niveau neuro-psychiatrique, la substance peut diminuer l'attention, aggraver ou révéler des troubles psychiques comme n'importe quel psychotrope. Un syndrome amotivationnel (démotivation) peut apparaître, ainsi que : manque d'estime de soi, intempérance, dépression et tendances suicidaires. Il existe une corrélation entre l'usage prolongé du cannabis et la dépression chez certains patients mais il reste difficile de dire si le cannabis produit la dépression ou si la dépression favorise une consommation chronique... Différentes études, suggèrent des liens entre schizophrénie ou psychose et cannabis (Lien entre schizophrénie et consommation de cannabis).

Adolescence

Selon une étude, il n'y aurait aucune différence sur le plan cérébral entre ceux qui ont régulièrement fumé de la marijuana au cours de leur adolescence et ceux qui n'en ont jamais fait usage. Une autre étude affirme plutôt que les personnes prédestinées à la schizophrénie voient leurs symptômes précipités lorsqu'elles commencent à consommer pendant l'adolescence. **La consommation intensive de dérivés concentrés, comme l'huile de haschisch, favorise, particulièrement à l'adolescence, l'apparition des troubles psychotiques.**

Effets comportementaux

Des troubles de comportement sont observés chez l'animal de laboratoire qui y est exposé, y compris chez des espèces très éloignées des mammifères comme l'araignée. Le cannabis est un des produits dont les effets ont été testés sur des araignées dès les années 1950. Comme pour d'autres drogues, les araignées qui y sont exposées, même à de faibles doses, ont produit des toiles tout à fait anormales. Plus la toxicité du produit est élevée, plus l'araignée laisse de manques dans sa toile.

Manifestation somatiques

La toxicité aiguë du cannabis est faible : la notion de dose « mortelle » ou d'overdose n'existe pas. Il n'existe pas de manifestations somatiques susceptibles de mettre l'utilisateur de cannabis en péril. Cela le distingue de drogue comme l'alcool, les opiacées, la cocaïne ou les amphétamines.

Appareil digestif

Des signes spontanément résolutifs apparaissent parfois lorsque le cannabis est consommé par voie orale : **crampes et douleurs gastriques, sensation de ballonnement, troubles du transit.**

Appareil respiratoire

Les effets sont d'ordre allergique (asthme, bronchoconstriction, irritation avec toux)

Fonction cardiaque

Les modifications du rythme sont inconstants et variables ; elles peuvent exposer à des risques de troubles du rythme chez des sujets insuffisants cardiaques consommant de fortes quantités de cannabinoïdes.

Spermatogenèse

Une consommation d'importante quantité de cannabis (4 à 20 joints par jour), induirait une diminution significative de la concentration du sperme en spermatozoïdes avec diminution concomitante de la mobilité et augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux

Pouvoir cancérigène

La fumée de cigarettes de cannabis contient de nombreuses substances toxiques qui se sont révélées carcinogènes à l'égard de cultures cellulaires

Dépendance et tolérance au cannabis

Tolérance

Le développement d'une tolérance lors de la consommation de cannabis a donné lieu à une importante polémique, qui n'est d'ailleurs pas véritablement close car divers phénomènes se conjuguent : habileté de l'usager à inhaler plus intensément le produit, induction enzymatique diminuant les taux de THC mais augmentant ceux de son métabolite actif, diminution de la sensibilité des récepteurs aux cannabinoïdes. **On considère qu'une tolérance au cannabis se développe lors d'un usage chronique prolongé, et ce d'autant que les variétés utilisées sont concentrées en THC. Elle demeure pourtant quantitativement faible.** Elle est croisée avec l'alcool, les tranquillisants, mais aussi les morphiniques.

Dépendance

L'arrêt brutal d'une consommation chronique de cannabis induit des signes de sevrage. Ils surviennent environ 12 à 24 heures après la dernière prise, pour s'intensifier pendant un à deux jours avant de disparaître spontanément en trois à cinq jours. Ces signes se caractérisent par de **l'anxiété, de l'irritabilité, de l'agitation, des insomnies, de l'anorexie,** et une altération transitoire de l'état général dans un syndrome pouvant rappeler un épisode grippal. L'ensemble évoque les signes de sevrage au décours d'un usage prolongé de benzodiazépines.

En revanche, il n'y a généralement pas de signes spécifiques succédant à l'arrêt d'une consommation modérée de cannabis.

Aspects analytiques

Choix des milieux biologiques

Le choix du milieu doit tenir compte du contexte et des informations recherchées.

Milieux biologiques utilisables pour mettre en évidence une consommation de cannabis

	Cannabinoides majoritaires	Délai maximum de détection	indications
Urines	THC-COOH (inactif)	Consommation occasionnelle : 2 à 7 j Régulière : 7 à 21 jours	Dépistage d'une consommation
Salive	THC (actif)	2 à 10 heures	Dépistage d'une consommation récente
Sueur	THC	Très variable	Peu d'intérêt
Cheveux	THC	infini	Révélation et suivi dans le temps d'un usage régulier
sang	THC 11-OH THC (actif) THC-COOH	2 à 10 heures	Confirmation Identification dosage

D'après le tableau, les milieux à privilégier selon les circonstances

Conduite automobile :

Depistage : urines, la salive

Confirmation : sang

Medecine du travail : les urines

Lutte antidopage : les urines et la salive (utile)

Soumission chimique : le sang, les cheveux

Homicide : le sang

Cadavre : le sang

dépistage

Le cannabis est l'une des drogues qui reste le plus longtemps dans l'organisme car le THC, la substance psychotrope contenue dans le cannabis est liposoluble, et a la particularité de se fixer dans les graisses et de se dissoudre ensuite très lentement. Compte tenu de l'élimination très lente du THC, la consommation périodique de cannabis à une semaine d'intervalle aboutit à une accumulation de la substance dans le système. À long terme, les conséquences pour la santé de ce stockage sont encore mal connues.

On estime que la demi-vie d'élimination du THC est d'environ 4 jours, Le choix du ou des milieux biologiques est dépendant du contexte et de l'objectif de l'investigation.

Sang

Le sang est le liquide biologique le plus approprié dans tout contexte médico-légal, incluant les accidents de la voie publique, visant à mettre en évidence ou à confirmer un usage récent de cannabis. En effet, seule l'analyse du sang par des méthodes spécifiques permet de différencier principes actifs et métabolites dépourvus d'effets psychoactifs et d'effectuer parallèlement une analyse quantitative dont les résultats peuvent donner lieu à interprétation.

De nombreuses méthodologies sont potentiellement utilisables pour la recherche des cannabinoïdes dans le sang.

les méthodes chromatographiques : la chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse (GC-MS)

Urines

Elles apparaissent à ce jour comme le prélèvement le plus approprié pour effectuer le dépistage rapide d'une consommation de cannabis. Ce milieu biologique est donc utilisé dans de nombreuses circonstances : accidents de la voie publique, dépistage de toxicomanies en milieu de travail, suivi de toxicomanes bénéficiant d'un traitement de substitution, lutte antidopage.

Les méthodes les plus fréquemment employées sont la technique enzymatique EMIT (*Enzyme multiplied immunoassay technique*) et l'immunopolarisation de fluorescence, toutes deux automatisables. La mise en œuvre d'une technique de dépistage ayant conduit à un résultat positif dans les urines doit toujours être suivie d'une technique de confirmation

Plusieurs méthodologies peuvent être utilisées pour confirmer la présence de cannabinoïdes dans l'urine : chromatographie sur couche mince, chromatographie en phase liquide, la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GCMS) qui possède les meilleures performances en termes de sensibilité et de spécificité

Dans le cadre d'un test urinaire, la durée de détection du THC dépendra de la fréquence de consommation, ainsi que de l'état de santé et du métabolisme individuel du consommateur. Chez un usager occasionnel, le métabolite du cannabis pourra être détecté jusqu'à 2 semaines. Chez le consommateur chronique (*plusieurs joints par jour*) la durée de dépistage du THC peut aller de 30 jours à plus de deux mois après la dernière consommation.

Salive

Elle constitue un bon milieu de dépistage en raison de son accès facile autorisant un recueil non invasif surtout de la présence de D9-THC reflétant une consommation récente

Cheveux

Ils incorporent la plupart des xénobiotiques présents dans le sang et la sueur. En France, les cheveux figurent désormais parmi les milieux biologiques pouvant être prélevés dans le cadre de la lutte antidopage

Pour la confirmation.

La mise en œuvre d'une technique de dépistage ayant conduit à un résultat positif doit toujours être suivie d'une technique de confirmation [22]. En effet, dans toute technique immunologique, les anticorps présentent des réactivités croisées avec des composés apparentés, et parfois même avec des composés de structure très différente.

Les techniques de confirmation font obligatoirement appel à des méthodes séparatives, parmi lesquelles nous citerons la chromatographie liquide et la chromatographie gazeuse.

La chromatographie liquide, couplée à un détecteur à barrette de diodes, est un outil analytique précieux en toxicologie.

La chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse est actuellement considérée comme étant la méthodologie de référence. De nombreuses techniques reposant sur cette méthodologie et applicables pour le sang ont été développées. Parmi ces méthodes, celle de Kintz et coll. se distingue par une très bonne sensibilité (limite de quantification de 1 ng/ml)

et une excellente spécificité. En France, cette technique est recommandée par la Société Française de Toxicologie Analytique pour la confirmation de la présence de cannabis dans le sang des conducteurs.

Interprétation des résultats

L'apparition de conjonctives injectées peut être observée dès que la concentration plasmatique atteint 5 ng/ml.

Les effets psychiques commencent à survenir pour des concentrations d'environ 9 ng/ml. Quinze minutes après le début d'une inhalation de 19 mg de delta-9 THC, les concentrations sanguines observées sont de l'ordre de 50 à 70 ng/ml [37]. Les effets sur le système nerveux central semblent être à leur maximum lorsque le delta-9 THC et son métabolite carboxylé sont à concentrations équivalentes. Six heures après la prise, les concentrations plasmatiques de delta-9 THC sont très faibles, de l'ordre de 2 à 3 ng/ml [26].

13

Dans le domaine de la sécurité routière, il peut être très utile de pouvoir évaluer le moment de la dernière exposition à la drogue. Plusieurs formules ont été proposées, utilisant les rapports de concentrations sanguines du THC et du THC-COOH. Celle qui semble fournir les meilleurs résultats est la suivante, établie par Huestis [17] :

$$\text{Log T (en h)} = [0,576 \times \log (\text{THC-COOH/THC})] - 0,176$$

Une étude rétrospective a permis à Daldrup [10] d'établir une relation entre les concentrations en cannabinoïdes et l'inaptitude à conduire un véhicule. Le CIF (Cannabis Influence Factor) est déterminé ainsi :

$$\text{CIF} = [\text{THC} / 314,5 + 11\text{-OH-THC} / 330,5] / [\text{THC-COOH} \times 0,01 / 344,5]$$

Lorsque la valeur du CIF est égale ou supérieure à 10, il considère que la capacité à conduire un véhicule est affectée.

Législation sur le *cannabis*

La détention, le commerce, la promotion et la consommation de cannabis sont interdits dans la majorité des pays du monde au cours du XX^e siècle : la convention unique sur les stupéfiants de 1961 proscrivant la culture cannabis dans tous les pays signataires est indéniablement une retombée du *Marihuana Tax Act* de 1937 aux États-Unis d'Amérique. Néanmoins, les raisons historiques de cette interdiction semblent avoir été différentes de part et d'autre de l'Atlantique.

Depuis les années 2000, certains pays ont commencé à distinguer l'usage médical du cannabis de sa consommation récréative, comme c'est déjà le cas pour les autres substances psychotropes, en particulier les opiacés. C'est le cas de trois Pays : Le Canada, les États-Unis et les Pays-Bas.

Au Canada et aux États-Unis, le choix a été fait de tolérer la distribution de cannabis médical par l'intermédiaire de Centres de Compassion, comme il en existe au Québec, à Montréal et à Québec par exemple. Le patient doit au préalable être admis sur contrôle de sa maladie par le Centre Compassion. Le patient peut ensuite librement choisir la posologie et la qualité des produits mis à sa disposition pour se soigner. Néanmoins, la situation aux États-Unis reste controversée; une récente décision au niveau fédéral a contredit la politique de tolérance. **Par le référendum du 4 novembre 2008, le Massachusetts a dépénalisé la marijuana et le Michigan en a autorisé une utilisation médicale.**

Aux Pays Bas, la situation est différente. Le Ministère de la Santé a depuis 2005 mis sur le marché trois qualités de cannabis médical, contenant des teneurs de tétrahydrocannabinol (THC) standardisées allant de 6% à 18%, et des teneurs en cannabidiol non psychoactif (CBD) allant jusqu'à 7,5%. Ces médicaments, présentés sous forme naturelle, sont produits par la Société Bedrocan et distribués en pharmacie sur prescription médicale.

La culture, la possession pour usage privé et la distribution sont généralement réglementées. Les lois varient néanmoins d'un pays à l'autre. **En CI, le commerce de marijuana est un délit puni de fortes amendes et de peines de prison.**

Dans de nombreux pays, la police exerce un pouvoir discrétionnaire, mettant en garde les usagers ou confisquant le cannabis, même en petites quantités

