



HAL
open science

Cannabis et grossesse

Coline Lacharme

► **To cite this version:**

| Coline Lacharme. Cannabis et grossesse. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00632621

HAL Id: dumas-00632621

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00632621>

Submitted on 14 Oct 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2011

CANNABIS ET GROSSESSE

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

LACHARME Coline

Née le 11 Février 1986 à MÂCON

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE
GRENOBLE**

LE 13 OCTOBRE 2011

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury et directeur de thèse : Pr GODIN-RIBUOT Diane

Membres du jury : Dr BRIANCON-MARJOLLET Anne

Dr LEHMANN Audrey

Dr AZENCOTT-LAZZARONI Véronique

UFR de Pharmacie de Grenoble



DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

ATER (n=5)

DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
GRATIA Séverine	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBFA)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
ROSSI Caroline	ATER	Anglais Master ISM (JR)
RUFFIN Emilie	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La servè)
SAPIN Emilie	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=7)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GEN, ESRF)
DUCAROUGE	Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET :	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Ontogénèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 19/05/2011

Rédacteur : F. GIGLIOTTI ; Bureau de la Scolarité Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2010-2011

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (J.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (L.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

DEDICACES

A ma famille :

A mon papy chou, parti trop tôt.

A mamie Madeleine pour nos moments de complicité, nos restos et nos cinés.

A mamie Tonine qui est toujours d'une grande sagesse et de très bon conseil.

A papa, je passe trop de temps à râler après toi, j'en oublie de te dire à quel point je suis fière de toi. Je t'aime.

A maman, ma confidente, mon amie, mon minimoy.... Je t'aime tellement ! Je serais perdue sans toi.

A mes sœurs, mes modèles. Chacune à votre façon vous m'avez apporté. Notre union fait notre force.

A mes beaux-frères, je vous ai à l'œil ;)

A ma belle famille pour leur accueil toujours chaleureux et toujours très « bio ».

A Winnie et Luna pour avoir vécu cette thèse avec moi depuis leur panier !

A mon chat, mon amour. Merci pour la mise en page.... Et surtout merci de partager ma vie.

A mes amis :

Les chambériens, vive le 73 !

A Célia, il s'en est écoulé du temps depuis l'orchestre ! Marraine de la Loul ce n'est pas rien. Tu feras toujours partie de ma vie.

A Maud, on a grandi ensemble. Nostalgie de nos sessions Sapey et de nos concerts privés dans ton salon. Merci de m'avoir fait rencontrer l'homme de ma vie.

A Delphino, pour ton enseignement tout au long de mes études, j'espère avoir été un bon disciple. A nos moments de stress partagés, tu m'as toujours comprise.

A Mélanie, pour tous ces moments passés à parler de nos vies. C'est toujours un plaisir de te retrouver.

Les grenoblois

A Mandine, 6 ans de cours passés à tes côtés (au premier rang = petit putois) !! Ta force m'a toujours étonnée. Tu pourras toujours compter sur moi.

A Emilie et Clarisse pour ces moments fous...Soirées pharma mais aussi grands n'importe quoi.

A Adibou mon binôme de TP le plus déjanté.

A Tiphaine, pour tous ces moments partagés, soirées pharma et repas du mercredi, courgettes/quinoa : c'est bon pour la santé....

A Anne Claire : mon chef préféré.

Un grand merci à toute l'équipe de la pharmacie Oualid, j'ai passé 6 mois merveilleux à vos côtés, ça me manque déjà !

REMERCIEMENTS

► A Mme GODIN-RIBUOT, pour avoir encadré mon travail, pour votre disponibilité et pour la confiance que vous m'avez accordée.

► A Mme BRIANCON-MARJOLLET, pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

► A Audrey LEHMANN, pour ta disponibilité sans faille depuis notre rencontre. Merci d'avoir répondu présent pour faire partie de ce jury.

► A Véronique LAZZARONI, pour ton implication dans ton rôle de membre du jury.

CANNABIS ET GROSSESSE

TABLE DES MATIERES

Introduction	13
I/ Le cannabis	14
1) Historique	14
2) Présentation botanique	15
3) Chimie et pharmacocinétique	17
4) Consommation	21
5) Usages thérapeutiques	24
5.1) Le Marinol®	25
5.2) Le Cesamet®	25
5.3) Le Sativex®	26
5.4) Autres	27
II/ Pharmacologie du cannabis	28
1) Neurobiologie et clinique de l'addiction	28
1.1) Histoire	28
1.2) Définitions	29
1.3) Bases neurobiologiques de l'addiction	32
2) Le système endocannabinoïde du SNC	40
2.1) Les récepteurs aux cannabinoïdes	40
2.1.1) Le récepteur CB1	40
2.1.2) Le récepteur CB2	41
2.2) Les cannabinoïdes endogènes	42
2.2.1) L'anandamide	42
2.2.2) Le 2-arachidonoylglycérol (2-AG)	43
2.2.3) Autres endocannabinoïdes	44
2.2.4) La désactivation des endocannabinoïdes (eCBs)	44
2.3) Mécanisme d'action des cannabinoïdes	45
2.4) Cannabis et dépendance	48
3) Effets liés à la consommation de cannabis	51
3.1) Signes cliniques aigus	51
3.2) Effets liés à une consommation régulière et répétée de cannabis	53

III/ Grossesse et cannabis	56
1) La grossesse, rappels physiologiques	56
2) Effets de la consommation de cannabis sur la descendance chez l'homme	62
2.1) Au cours de la grossesse jusqu'à l'accouchement	62
2.1.1) Tératogénicité	62
2.1.2) Croissance fœtale et âge gestationnel (ou conséquences somatiques)	63
2.2) Effets comportementaux	66
2.2.1) Nouveaux nés	66
2.2.2) De 1 jusqu'à 3 ans	67
2.2.3) De 3 jusqu'à 5 ans	67
2.2.4) De 5 à 6 ans	67
2.2.5) De 9 à 12 ans	68
2.2.6) De 13 à 16 ans	69
3) Epidémiologie de la consommation de cannabis durant la grossesse	70
4) Prise en charge et traitements	71
5) Etat des lieux du dispositif médico-social existant et de ses missions	79
6) Exemple d'une association : « le Pélican » à Chambéry	81
6.1) Le centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA)	82
6.2) Le centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD)	84
7) Rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre le cannabis	86
7.1) Prévenir	87
7.2) Informer	89
7.3) Ecouter	89
7.4) Orienter	90
Conclusion	91
Bibliographie	93

LISTE DES ABREVIATIONS

2-AG : 2-arachidonoylglycérol
AA : acide arachidonique
ACTH : hormone corticotrope hypophysaire
AEA : arachidonoyléthanolamide
AMM: autorisation de mise sur le marché
ANPAA : association nationale de prévention en alcoologie et addictologie
AVT : aire tegmentale ventrale
CAARUD : centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques chez les usagers de drogues
CBD: cannabidiol
CBN : cannabinoïde
CCAA : centre de cure ambulatoire en alcoologie
CIM : classification internationale des maladies
CRH ou **CFR**: *corticotropin releasing hormone*
CSAPA : centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie
CSST : centre spécialisé de soins aux toxicomanes
DA : dopaminergique
DL : diacylglycérol lipase
DR : dernières règles
DSM IV : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
eCBs : endocannabinoïdes
ELSA : équipe de liaison et de soins en addictologie
EM : entretien motivationnel
FAAH : *fatty acid amide hydrosylase*
FDA : *food and drugs administration*
GPCR : récepteur couplé à la protéine G
HAS : haute autorité de santé
HHS : hypothalamo-hypophyso-surrénalien
INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale
MAG ou **MGL** : monoacylglycerol lipase
MHPCD: *the maternal health practices and child developpement study*
MILDT : mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie
OFDT : observatoire français des drogues et toxicomanies
OPPS: *the ottawa prenatal prospective study*
PE : phosphatidyléthanolamine
PI : phosphatidylinositol
PLD : phospholipase D
RCB1 : récepteur CB1
RCB2 : récepteur CB2
SA : semaine d'aménorrhée
SD : semaine de développement
SNC : système nerveux central
TCC : thérapie cognitivo-comportementale
THC : tétrahydrocannabinol

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Tige mâle et tige femelle du chanvre

Figure 2 : Structure chimique des principaux cannabinoïdes présents dans *Cannabis sativa*

Figure 3 : Transformation de l'acide THC en THC (réaction de décarboxylation)

Figure 4 : Principales voies métaboliques du Δ^9 -THC

Figure 5 : Concentrations en Δ^9 -THC et effets physiques et psychiques « ressentis » par le sujet en fonction du temps, après consommation d'un « joint » contenant 9 mg de Δ^9 -THC

Figure 6 : Le MARINOL®

Figure 7 : Le CESAMET®

Figure 8 : Le système de récompense : les voies dopaminergiques, mésolimbiques et mésocorticales

Figure 9 : Activité des neurones dopaminergiques

Figure 10 : Importance du conditionnement et de l'anticipation

Figure 11 : Régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Figure 12 : La synthèse de l'anandamide

Figure 13 : La synthèse du 2-arachidonoyl-glycérol

Figure 14 : Le catabolisme des endocannabinoïdes

Figure 15 : Illustration du rôle des eCBs et des récepteurs CB1 dans la régulation synaptique rétrograde

Figure 15 : Déroulement de la grossesse

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Paramètres cinétiques du THC

Tableau 2 : Principales caractéristiques des différents milieux biologiques de mise en évidence d'une consommation de cannabis

Tableau 3 : Estimation du nombre de consommateurs de substances psycho-actives en France métropolitaine parmi les 12-75 ans

Tableau 4 : Evolution de l'expérimentation de cannabis, cocaïne, tabac et de l'ivresse alcoolique entre 2000 et 2008 chez les jeunes de 17 ans (%)

Tableau 5 : Evolution de l'usage régulier de cannabis, alcool et tabac entre 2000 et 2008 chez les jeunes de 17 ans (%)

Tableau 6 : Substances à base de cannabinoïdes disponibles en thérapeutique dans certains pays dont le Canada

Tableau 7 : Critères d'addiction d'après Goodman (1990)

Tableau 8 : Définition de l'abus de substances psychoactives d'après l'association Américaine de psychiatrie

Tableau 9 : Définition de « l'utilisation nocive pour la santé » d'après l'Organisation Mondiale de la Santé

Tableau 10 : Définition de la dépendance d'après le Manuel Diagnostic et Statistique des Troubles Mentaux

Tableau 11 : Affinité des peptides opioïdes endogènes pour les récepteurs

Tableau 12 : Embryogénèse

Tableau 13 : Morphogénèse et organogénèse

Tableau 14 : Développement fœtal

Introduction

Le cannabis a été l'une des premières plantes cultivée par l'homme. Employé pour confectionner des habits, des récipients divers et surtout des cordages, son utilisation s'est ensuite étendue à la médecine. Mais l'inconstance de ses effets thérapeutiques a conduit à sa disparition de la plupart des pharmacopées occidentales.

Les propriétés surprenantes du chanvre furent ensuite de mieux en mieux connues et son emploi en tant que drogue s'est alors répandu.

Retrouvé aujourd'hui sur presque tous les continents, le cannabis connaît un succès croissant. Il est le produit illicite le plus consommé en France. Parmi la population générale, les femmes enceintes forment un pourcentage non négligeable de consommatrices.

Le cannabis suscite des controverses et il est difficile de trancher quant à sa dangerosité. Ceci a poussé à une multiplication de travaux afin de définir le réel impact de sa consommation sur la santé, pour l'homme et sa descendance.

Dans cette thèse, nous présenterons dans un premier temps le cannabis. De façon générale nous décrirons ses caractéristiques botaniques et chimiques. Puis, nous exposerons les différentes façons de le consommer, en tant que drogue mais aussi en tant que médicament.

Par la suite, nous étudierons la réalité de la dépendance au cannabis, grâce à la description des structures neurobiologiques de l'addiction, ainsi qu'à la présentation du système endocannabinoïde de notre système nerveux central. Puis nous détaillerons les signes cliniques aigus, ainsi que les effets liés à une consommation régulière et répétée de cannabis.

La dernière partie de cette thèse aborde le cas particulier des femmes enceintes. Elle nous permet d'explorer les conséquences à plus ou moins long terme d'une exposition in-utéro au cannabis. Puis nous verrons quels traitements et quels moyens de prise en charge existent pour ces futures mères, ceux-ci nécessitant un travail pluridisciplinaire entre les différents acteurs de santé susceptibles d'intervenir à tout moment de la grossesse.

Enfin nous envisagerons le rôle du pharmacien d'officine, qui par des actions de prévention et par l'information des femmes enceintes, peut aider à l'initiation d'une prise en charge précoce de ces patientes.

I/ Le cannabis

1) Historique

Depuis les temps les plus reculés l'homme a utilisé les fibres du chanvre pour faire des cordes et des ficelles.

Des évidences archéologiques montrent que vers 8000 ans avant J-C, le chanvre faisait partie de l'agriculture primitive, dans le territoire actuel de la Turquie. Il se peut que ce soit l'une des premières plantes cultivée par l'homme. Les fibres de chanvre étaient alors utilisées pour faire des habits, et surtout des cordages.

L'utilisation des graines de chanvre dans l'alimentation, sous forme d'huile, remonte à 6000 ans avant J-C en Chine. [1]

De nombreux récits évoquent l'utilisation du chanvre en médecine. Originnaire d'Asie centrale, la plante diffuse en Chine au XV^e siècle avant notre ère. Utilisé dans le traitement des douleurs rhumatismales, pour les maux de tête, mais aussi pour l'aliénation mentale, le chanvre s'étend ensuite à l'Inde où il est employé pour ses propriétés excitantes, entre 2000 et 14000 avant J-C. Plus tard, dans ce pays, la médecine ayurvédique l'utilise alors pour traiter les névralgies et les migraines.

Ce sont les Scythes qui introduisent le chanvre dans le bassin méditerranéen au XIII^e siècle avant J-C, avant la guerre de Troie. [2]

Dès le IX^e siècle, des textes arabes parlent des propriétés enivrantes des feuilles de cannabis. En 1090, une secte secrète : l'ordre des Ismaéliens, dont les membres effectuent des missions de sacrifice, utilisaient un breuvage à base de résine de cannabis avant chaque massacre. Leur réputation et leur cruauté firent d'eux les « assassins » en Europe, nom dérivé de l'arabe *haschischim* qui veut dire mangeur de haschich.

La consommation de cannabis en Europe n'est devenue très populaire qu'en 1798, lors de la campagne d'Egypte de Napoléon. Malgré le décret de Napoléon interdisant l'utilisation du chanvre, ce sont ses soldats qui furent responsables de sa propagation en France et dans la plupart des pays Européens.

La consommation de cannabis connaît un apogée culturel au milieu du XIX^e par le biais d'artistes tels que Théophile Gautier, Charles Beaudelaire, Arthur Rimbaud et Georges Sand... convaincus qu'un tel usage améliorerait leurs performances artistiques. [1]

Le cannabis sera aussi exploité par la médecine pour le traitement de l'épilepsie, des migraines, des convulsions, des spasmes et des algies diverses. Mais son activité thérapeutique inconstante, la difficulté à trouver des doses optimales ainsi que l'apparition d'analgésiques et d'hypnotiques de synthèse conduisent à sa disparition de la plupart des pharmacopées occidentales dans la première moitié du XX^e siècle. [3]

2) Présentation botanique

Le chanvre, *cannabis sativa*, appartient à la famille des cannabacées, qui comprend deux genres : *humulus* (houblon) et *cannabis*. (Figure 1)

Cette plante herbacée dressée mesure 1 à 3 mètres. Elle est dioïque et annuelle.

Sa tige est cannelée, ses feuilles sont palmées, découpées en 5 à 9 lobes inégaux, dentées et pubescentes. Elles sont opposées, composées de 5 à 7 segments à la base de la tige et alternes simples ou 3-segmentées dans la partie supérieure.

Les pieds mâles sont grêles et fleurissent en premier : les inflorescences sont groupées en panicules. Les inflorescences femelles sont compactes, en cyme, mêlées de bractées foliacées.

Les fleurs sont petites et verdâtres.

Le fruit est un akène ovoïde, d'environ 3 mm de long, lisse et grisâtre, nommé chènevis.[3] [4] [5]

Observée au microscope, la feuille de chanvre montre de nombreux poils tecteurs. Ces poils présents sur les deux faces de la feuille, sont à paroi lisse et à extrémité recourbée. Certains ont la base renflée par la présence de cystolithes (cristaux de carbonate de calcium).

La présence de poils sécréteurs (rare dans le cas des feuilles) sert à l'identification du cannabis, mais n'est pas un indicateur de la qualité ou de la teneur en tétrahydrocannabinol (THC) de la plante. [3]

On considère qu'il y a deux principales variétés de cannabis :

Cannabis sativa var. *vulgaris*, le chanvre à fibre et *cannabis sativa* var. *indica*, le chanvre à résine.

Pour certains, il n'y aurait qu'une variété, mais des différences climatiques expliquant la présence de différents types de chanvre. En effet dans un climat tempéré, le chanvre sera un

chanvre textile, à fibre, pauvre en résine et dans un climat chaud on retrouvera un chanvre type résine, riche en cette dernière. [4]

D'une autre manière, la teneur en Δ^9 – tétrahydrocannabinol, molécule psycho-active du chanvre, peut servir à différencier les chimiotypes de *Cannabis sativa*, d'une manière générale, le « type drogue » du « type fibre ». [6]

Figure 1 : tige mâle et tige femelle du chanvre. Celle de gauche est alourdie par les graines (chènevis)[7]



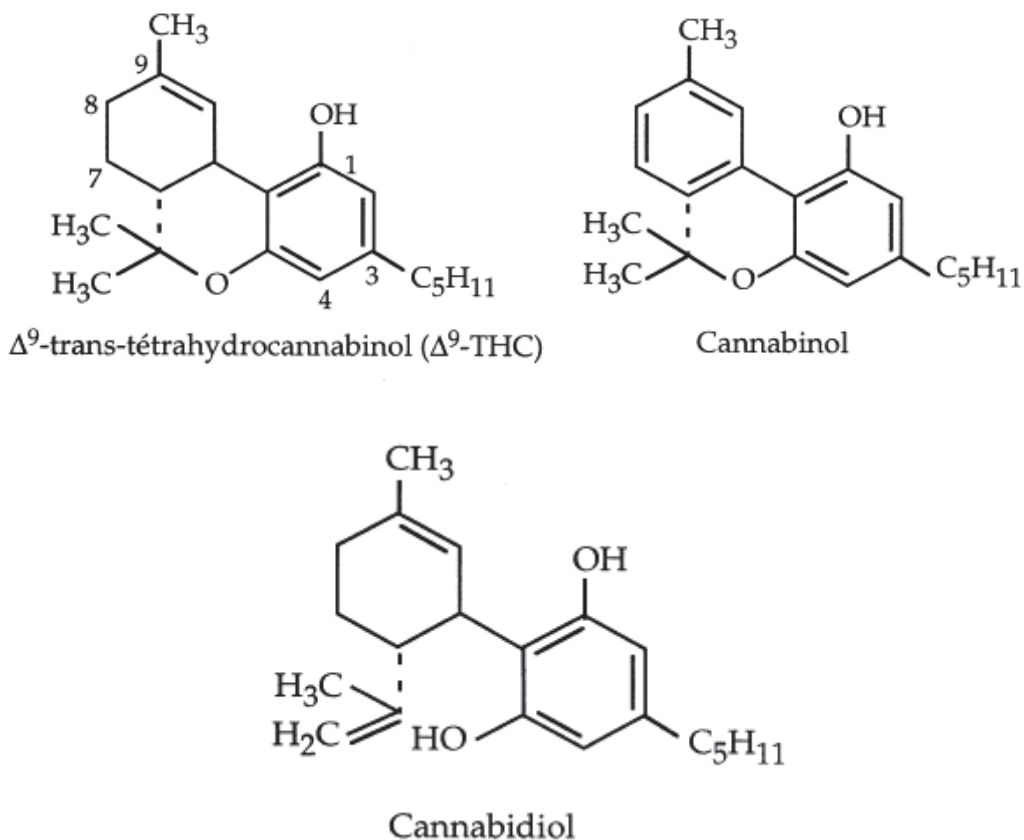
3) Chimie et pharmacocinétique

Une centaine de composés ont été isolés et identifiés dans le chanvre. On y retrouve des huiles essentielles formées de terpènes volatils, des flavonoïdes, des composés azotés, des sucres, des acides gras et surtout une classe de substances particulières : les cannabinoïdes. Ces molécules terpénophénoliques présentes dans les feuilles sont au nombre de 80, dont les quatre principaux représentants sont :

- le Δ^9 - tétrahydrocannabinol ou THC ou dronabinol
- l'acide tétrahydrocannabinolique ou acide THC
- le cannabinoïde ou CBN
- le cannabidiol ou CBD

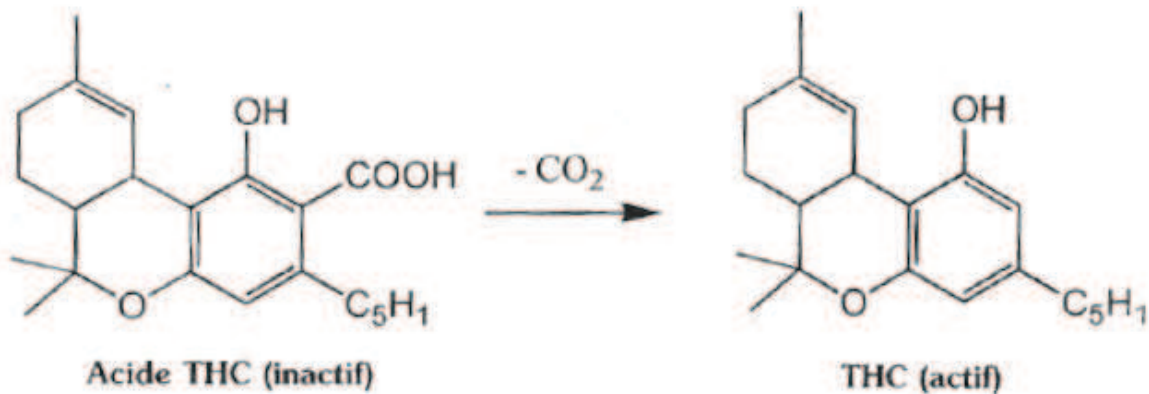
(Figure 2)

Figure 2 : Structure chimique des principaux cannabinoïdes présents dans *Cannabis sativa* [6]



L'activité psychotrope du cannabis est liée au THC, obtenu à partir de l'acide tétrahydrocannabinolique (inactif) par une réaction de décarboxylation. Cette réaction peut être obtenue par simple chauffage, c'est d'ailleurs pourquoi le cannabis est le plus souvent fumé, afin que la substance psycho-active soit libérée. (Figure 3)

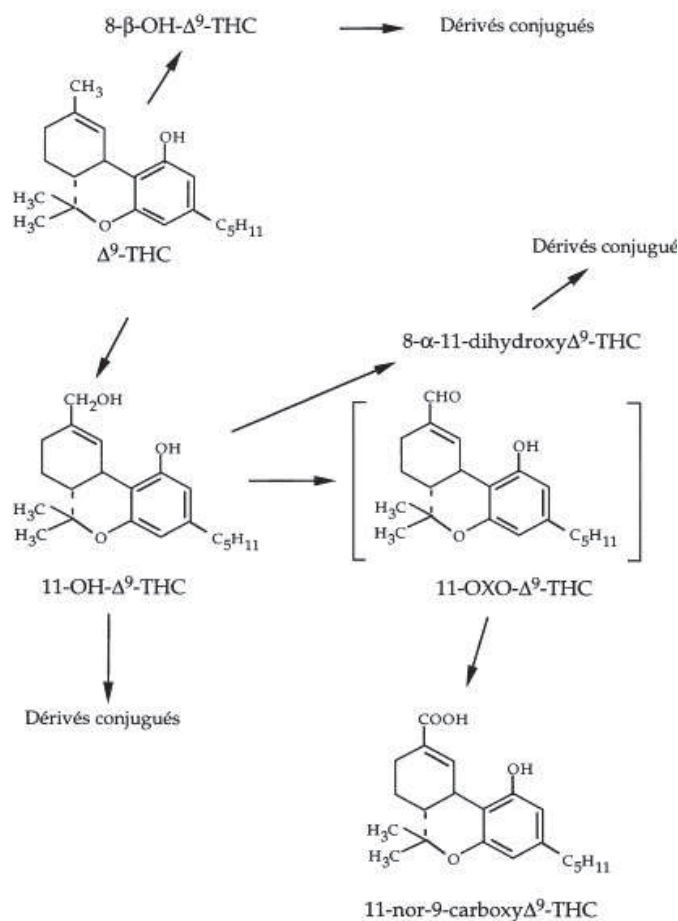
Figure 3 : Transformation de l'acide THC en THC (réaction de décarboxylation)



Le Δ^9 - tétrahydrocannabinol est une substance lipophile, malgré la présence d'un groupement phénol, qui passe aisément la barrière hémato-encéphalique et se loge dans les tissus gras. Il est métabolisé au niveau des microsomes hépatiques en dérivés hydroxylés, neutres ou acides. Ces métabolites sont :

- le 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol, métabolite psychoactif. Son principal transporteur dans le sang est l'albumine, alors que le Δ^9 - tétrahydrocannabinol est essentiellement lié aux lipoprotéines, de poids moléculaires beaucoup plus élevés. De ce fait, la pénétration du 11-OH Δ^9 -THC dans le cerveau est plus importante que celle du Δ^9 -THC (Schou et coll.1977)
- le 8- β ,11- dihydroxy- Δ^9 - tétrahydrocannabinol, et le 8- α ,11- dihydroxy- Δ^9 - tétrahydrocannabinol, composés hydroxylés non psychoactifs
- le 11-nor-9-carboxy- Δ^9 - tétrahydrocannabinol, obtenu par oxydation du 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol. Cet acide ne possède pas d'activité pharmacologique. (figure 4)

Figure 4: Principales voies métaboliques du Δ^9 -THC (Garrett, 1979)[6]



L'élimination des cannabinoïdes s'effectue par voie rénale (15 à 20%), digestive (30 à 65%), et sudorale.

La vitesse d'élimination va dépendre bien entendu de l'individu mais aussi de la fréquence de consommation, et de la dose inhalée ou ingérée.

La demi-vie du THC et de ses premiers métabolites est de 50 heures. Le THC va disparaître rapidement du sang alors que ses effets psychoactifs seront toujours marqués.

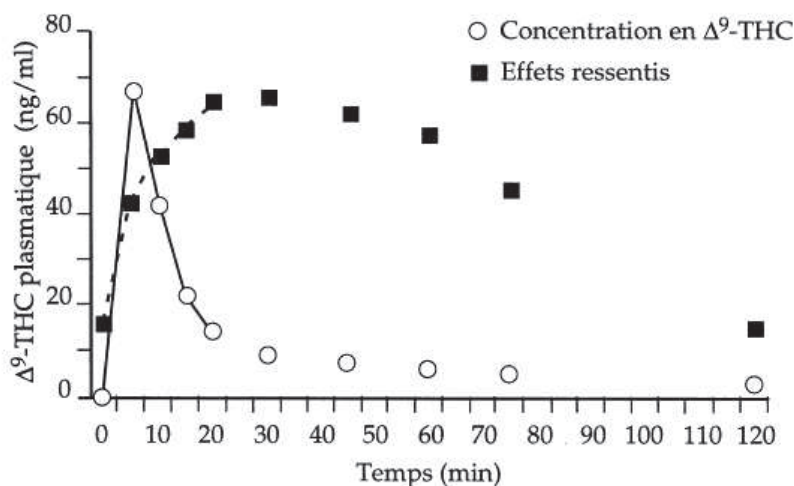
Par inhalation, le pic plasmatique est atteint au bout de 7 à 10 minutes. L'effet d'euphorie ne durera pas plus de 3 heures. La forte biodisponibilité par voie inhalée (20%) est expliquée par la lipophilie du Δ^9 -THC qui est rapidement piégé dans la bordure de surfactant des poumons.

Par voie orale, la manifestation des effets est plus lente (2 à 3 heures) mais dure plus longtemps, entre 6 et 8 heures. La biodisponibilité du THC est seulement de 6% par voie orale et l'effet est 3 fois moins puissant. (Tableau 1 et Figure 5)

Tableau 1 : Paramètres cinétiques du THC (Selden et al. 1990; Godot 1992) [8]

	inhalation	ingestion
résorption (%)	10 à 50	1 à 10
pic plasmatique (minutes)	7 à 8	45
pic plasmatique moyen (ng/ml)	usage isolé : 8 à 10 usage chronique : 50 à 200	2 à 4
effet maximum (minutes)	20 à 30	2 à 3
volume de distribution (l/kg)	5 à 15	
liaison protéique (%)	99	
métabolisme	presque total (99% de la dose de THC) hépatique par systèmes microsomiaux, avec hydroxylation en alcools variés (dont certains psychoactifs) réduits par des deshydrogénases	
élimination (%)	fécale : 30 à 50 en trois jours, avec cycle entéro-hépatique urinaire : 10 à 15 en trois jours, avec filtration rénale et réabsorption (les 20% demeurant dans l'organisme sont éliminés en deux à trois mois chez un usager chronique)	
demi-vie terminale (h)	usage isolé : 25 à 60 usage chronique : 20 à 30	

Figure 5 : Concentrations en Δ^9 -THC (cercles ouverts) et effets physiques et psychiques « ressentis » par le sujet (carrés pleins) en fonction du temps, après consommation d'un « joint » contenant 9 mg de Δ^9 -THC (d'après Harder et coll., 1997)[6]



Les métabolites du TCH peuvent rester longtemps emprisonnés dans les tissus graisseux, avec une libération subséquente dans le sang. Ainsi, alors que le THC peut être mesuré jusqu'à 6 jours dans le plasma et jusqu'à 48 à 72 heures dans les urines, après une seule consommation, ses métabolites (dérivés carboxyliques) sont encore détectés dans les urines quelques jours après absorption chez les consommateurs occasionnels et 2 à 3 mois chez les gros consommateurs.

Au laboratoire, la mise en évidence de la conduite addictive au cannabis se fait grâce à un dépistage urinaire (méthode immunologique), confirmée ensuite par un prélèvement sanguin (méthode chromatographique). L'analyse de matrices kératinisées telles que les cheveux, ou d'autres matrices telles que la salive ou la sueur, apporte des informations complémentaires. Cependant ces dernières présentent encore de nombreuses difficultés analytiques. (Tableau 2)

Tableau 2 : Principales caractéristiques des différents milieux biologiques de mise en évidence d'une consommation de cannabis

	Cannabinoïdes majoritaires	Délai maximum de détection	Domaine d'intérêt	Méthodologies disponibles
Urines	THC-COOH (inactif)	Consommation occasionnelle : 2 à 7 jours Consommation régulière : 7 à 21 jours	Dépistage d'une consommation	Oui Nombreux tests rapides
Salive	THC (actif)	2 à 10 heures	Dépistage d'une consommation récente	Non Pas de tests rapides
Sueur	THC	Très variable	Peu d'intérêt	Non Pas de tests rapides
Cheveux	THC	Infini	Révélation et suivi d'un usage régulier	Oui CPG-SM
Sang	THC 11-OH THC (actif) THC-COOH	2 à 10 heures	Confirmation, identification, dosage	Oui CPG-SM

GC-MS : chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse ; THC : Δ^9 -THC ; (in)actif : (dé)pourvu d'effets psychoactifs

[3] [5] [6] [9] [10] [11]

4) Consommation

Le chanvre « à résine » est consommé sous plusieurs formes :

- L'herbe (ou marijuana), appelée encore « foin » ou « chiendent » est constituée des sommités fleuries et de feuilles séchées de la plante, réduites en poudre. Elle titre en moyenne 7 % de THC (pour les produits saisis en France entre 2000 et 2005). Certaines variétés ont des teneurs beaucoup plus élevées : 15 à 20% pour la *sinsemillia*, cultivée dans des conditions particulières (sommités femelles d'une variété privée de graine).

L'herbe est le plus fréquemment fumée sous forme de joint ou « pétard », mélangée à du tabac, mais peut aussi être fumée pure (pipe à kif) ou encore mâchée ou infusée.

- La résine (ou haschisch), appelée encore « hasch » ou « shit », est obtenue par battage et tamisage des feuilles et des sommités florales sèches, puis compressée sous forme de « barrettes »

Ces barrettes solides de couleur marron (Maroc), rouge (Liban) ou noire (Afghanistan), renferment un taux de THC compris entre 7 et 12%.

On la fume mélangée à du tabac, sous forme de joint ou de bang, ou bien directement dans une pipe spécifique appelée « shilom », « shotgun » ou encore « hash cannon ».

Cette résine peut aussi être ingérée, incorporée à des pâtisseries (space-cake) ou plus traditionnellement sous forme de confiture épaisse appelée « dawamesk ».

- 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. C'est une forme peu répandue en Europe, extrêmement concentrée en THC (> 50%).

[3] [5] [6] [2] [12] [8]

La France est l'un des pays de l'union Européenne qui compte le plus d'expérimentateurs et d'usagers de cannabis selon l'OFDT (observatoire français des drogues et toxicomanies).

En 2005, on recensait 1,2 millions de consommateurs réguliers (au moins dix fois par mois), dont 550 000 fumaient quotidiennement. Le nombre d'usagers consommant une fois par an était estimé à 3,9 millions la même année, et le nombre d'expérimentateurs à 12,4 millions.

En 2008, la proportion de consommateurs est nettement supérieure chez les jeunes de 17 ans par rapport aux adultes et concerne d'avantage les garçons que les filles. Environ 42% déclaraient avoir déjà pris du cannabis, et 7% étaient des utilisateurs réguliers (contre 11% en 2005). Expérimentation et usage sont en légère régression depuis 2002 et la proportion des 15-75 ans considérant la substance dangereuse dès l'expérimentation est passée de 52% à 60% entre 1999 et 2008. (Chiffre à rapporter au nombre de personnes âgées de 12 à 75 ans, soit 46 millions en 2005) (Tableaux 3, 4 et 5) [13]

Tableau 3 : Estimation du nombre de consommateurs de substances psycho-actives en France métropolitaine parmi les 12-75 ans.

	Produits illicites				Produits licites	
	Cannabis	Cocaïne	Ecstasy	Héroïne	Alcool	Tabac
Expérimentateurs	12,4 M	1,1 M	900 000	360 000	42,5 M	34,8 M
dont usagers dans l'année	3,9 M	250 000	200 000	//	39,4 M	14,9 M
dont usagers réguliers	1,2 M	//	//	//	9,7 M	11,8 M
dont usagers quotidiens	550 000	//	//	//	6,4 M	11,8 M

// : non disponible

NB : le nombre d'individus de 12-75 ans en 2005 est d'environ 46 millions.

Ces chiffres sont des ordres de grandeur et doivent de ce fait être lus comme des données de cadrage. En effet, une marge d'erreur existe même si elle s'avère raisonnable. Par exemple, 12,4 millions d'expérimentateurs de cannabis signifie que le nombre d'expérimentateurs se situe vraisemblablement entre 12 et 13 millions.

Tableau 4 : Evolution de l'expérimentation de cannabis, cocaïne, tabac et de l'ivresse alcoolique entre 2000 et 2008 chez les jeunes de 17 ans (%)

	2000	2002	2005	2008	Tendance 2005-2008
Cannabis	45,6	50,2	49,4	42,2	↘
Cocaïne	0,9	1,6	2,5	3,3	↗
Ivresse	56,4	56,1	56,6	59,8	↗
Tabac	77,6	77,2	72,2	70,7	↘

Tableau 5 : Evolution de l'usage régulier de cannabis, alcool et tabac entre 2000 et 2008 chez les jeunes de 17 ans (%)

	2000	2002	2005	2008	Tendance 2005-2008
Cannabis	10,0	12,3	10,8	7,3	↘
Alcool	10,9	12,6	12,0	8,9	↘
Tabac	41,1	39,5	33,0	28,9	↘

Cependant, la consommation de cannabis reste sous-estimée. En effet, les enquêtes internationales en population générale tend à sous-représenter les personnes les plus marginalisées (car moins souvent scolarisées dans le cadre d'enquêtes en milieu scolaire par exemple), alors que ces personnes représentent une proportion importante d'usagers de produits psycho-actifs, selon l'INSERM.

Une sous-estimation de la consommation déclarée de cannabis existe aussi de part le mode de recueil de données mais aussi de part le biais de mémoire. En effet le recueil de données implique une relation étroite entre l'enquêteur et le consommateur, et l'on observe

donc un nombre moins important de déclarations pour des enquêtes réalisées en face à face par rapport aux enquêtes téléphoniques ou questionnaires auto-administrés par exemple, méthodes plus neutres et plus distancées.

Les attitudes à l'égard du cannabis ont évolué vers une plus grande tolérance et il semble juste de considérer que cette tolérance entraîne une meilleure déclaration de sa consommation (études menées par l'OFDT entre 1989 et 1999).

Quant au biais de mémoire, il est considéré que plus le délai entre le moment de la consommation de cannabis et le moment où l'enquête est réalisée est long, plus la sous-déclaration serait importante, que ce soit un oubli d'une consommation ou une appréciation erronée d'événements tels que l'âge de la première consommation (Bauman et Phongsavan, 1999 ; Johnson et Gerstein, 1998) [6]

5) Usages thérapeutiques

Dans certains pays, la possession de petites quantités de cannabis, destinées à usage médical ou récréatif, est autorisée comme aux Pays-Bas, en Espagne, en Belgique ou dans certaines régions de la Suisse. On peut aussi se procurer du cannabis médical dans les pharmacies du Pays-Bas. Aux Etats-Unis, onze états ont autorisé l'usage médical du cannabis, bien que la loi de ces états soit en contradiction avec la loi fédérale des USA.

Au Canada il est possible d'obtenir une autorisation exceptionnelle afin d'utiliser du cannabis illégal à des fins thérapeutiques. Le ministère canadien de la santé (Health Canada) peut aussi vendre du cannabis aux patients refusant d'en cultiver personnellement.

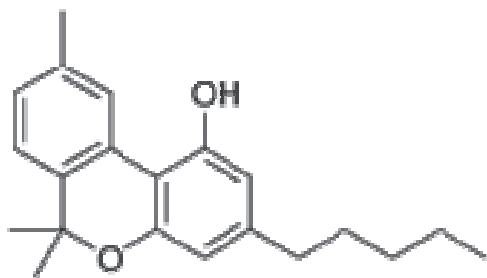
Il existe aujourd'hui trois spécialités à base de cannabis (extrait ou synthèse). Il s'agit du Marinol®, du Cesamet® et du Sativex® (Tableau 6). Tous les trois sont des agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes et les effets indésirables communs les plus fréquemment retrouvés sont : un état de somnolence (33%), une sensation de bouche sèche (9%), une ataxie (8%), des étourdissements (6%) et des risques d'hypotension orthostatique (4%).[14]

5.1) Le Marinol®

En 1985, la FDA (Food and Drugs Administration) autorise l'usage médical du Marinol® (Figure 6). Il s'agit de dronabinol (Δ^9 – tétrahydrocannabinol) de synthèse dissout dans de l'huile de sésame, sous forme de gélules dosées à 2,5mg, 5mg ou 10mg. Ce médicament produit par United pharmaceuticals, filiale de Solvay, obtient une AMM pour le traitement des nausées et vomissements provoqués par le traitement des cancers par chimiothérapie, chez des patients ne répondant pas aux traitements habituels.

En 1992 l'AMM s'étend au traitement de l'anorexie, associée à une perte de poids, chez les patients atteints du SIDA.[15] [16]

Figure 6 : Le MARINOL®



Le Marinol® est disponible sur le marché américain, au Canada, en Allemagne et en Autriche.

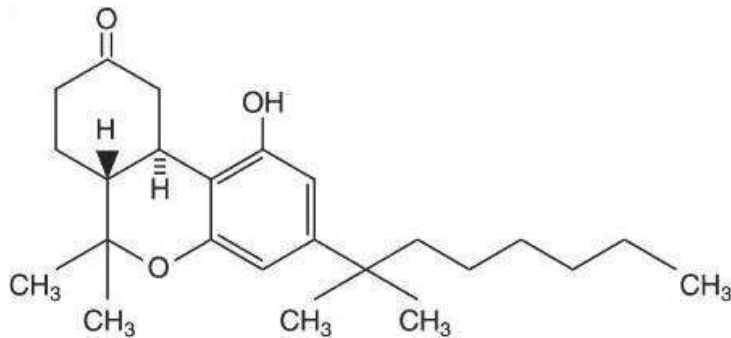
5.2) Le Cesamet®

En 1985, la FDA autorise également l'usage du Cesamet® (Figure 7). Il s'agit ici d'un dérivé synthétique du dronabinol, appelé nabilone. Il se présente sous forme de gélules dosées à 0,5mg et 1mg, et est indiqué dans le traitement des nausées et vomissements induits par chimiothérapie anti-cancéreuse.

Cependant, ce médicament produit par Eli Lilly & Cie, ne fut jamais mis sur le marché américain et Lilly abandonna sa fabrication en 1989.

En 2006, il bénéficia toutefois d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché, toujours pour les mêmes indications, grâce à la firme Valeant Pharmaceuticals International qui avait racheté le médicament en 2004.

Figure 7 : Le CESAMET®



Le Cesamet® est également disponible au Royaume Uni et dans d'autres pays de l'union Européenne.[15]

5.3) Le Sativex®

En 2005, le Sativex® obtient une autorisation de mise sur le marché au Canada, avec pour indication le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques de la sclérose en plaque chez les adultes. Il s'agit d'un spray buccal de 5,5ml composé de dronabinol (2,7mg/ml) et de nabilone (2,5mg/ml). Le patient vaporise lui-même le Sativex®, au moyen d'une pompe doseuse, sous la langue ou à l'intérieur de la joue pour obtenir un soulagement fiable de la douleur. La vaporisation confère une plus grande souplesse posologique que la prise de comprimés par voie orale et est bien adaptée à la nature variable de la douleur neuropathique dont souffrent les personnes atteintes de sclérose en plaque.

Il est produit par GW Pharmaceuticals, firme britannique, et distribué au Canada par Bayer. [15, 17, 18]

Tableau 6 : Substances à base de cannabinoïdes disponibles en thérapeutique dans certains pays dont le Canada. [17]

Cannabinoïdes	Présentation	Indications	Posologie	Nom commercial	Remarques
Marijuana	Plante	Principalement douleurs chroniques	Individuelle	–	Nécessite autorisation spéciale de Santé Canada
Dronabinol	Gélules de 2,5, 5 et 10 mg	Nausées et vomissements liés à la chimiothérapie anticancéreuse ; anorexie	2,5 à 5 mg toutes les 12 h max. 20 mg/j	Marinol	Utilisé également dans les douleurs chroniques
Nabilone	Gélules de 0,5 et 1 mg	Nausées et vomissements liés à la chimiothérapie anticancéreuse	1 à 2 mg toutes les 12 h max. 6 mg/j	Cesamet	Utilisé également dans les douleurs chroniques
THC/cannabidiol	Vaporisateur sous la langue contenant THC (2,7 mg) et cannabidiol (2,5 mg) par 100 µl	Traitement d'appoint pour le soulagement de la douleur neuropathique en présence de sclérose en plaques chez les adultes	Commencer par une vaporisation toutes les 4 h ou moins. Dose moyenne: 5 vap./j	Sativex	Irritation dans la bouche chez 20 à 25% des patients

5.4) Autres

Il existe actuellement d'autres investigations en phase clinique II ou III, il s'agit notamment du médicament Cannador®, qui bénéficie des travaux de l'Institut pour la Recherche Clinique de Berlin. Il s'agit de capsules, composées de dronabinol (2/3) et d'un autre cannabinoïde : le cannabidiol (CBD) (1/3). Les essais portent sur le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques de la sclérose en plaque, (raideur et spasmes musculaires), la cachexie chez les patients atteints de cancers, mais aussi la gestion de la douleur post-opératoire. [19] [20]

Les médicaments à base de cannabis font aussi l'objet de recherche pour de nouvelles applications cliniques :

- Nausées et vomissements
- Sclérose en plaque et autres pathologies neurologiques (maladie de Huntington par exemple)
- Perte d'appétit et de poids chez les patients atteints de cancer ou du SIDA
- Douleurs
- élévation de la pression intra-oculaire (glaucome notamment)
- Insomnies, dépression et anxiété
- Epilepsie
- Asthme

[14]

II/ Pharmacologie du cannabis

1) Neurobiologie et clinique de l'addiction

1.1) Histoire

L'addiction trouve son étymologie dans le terme latin *addicere*, utilisé par le tribunal romain antique. *Addicere*, « dire à », était utilisé au sens de donner, d'attribuer quelqu'un à quelqu'un d'autre en esclavage. L'addiction désignait la contrainte par le corps de celui, qui ne pouvant s'acquitter de sa dette, était mis à disposition du plaignant par le juge. Il se voyait condamné à payer sa faute avec son corps et par son comportement.

De nos jours, l'accent est mis sur la contrainte, sur ce phénomène compulsif et irrépensible dont l'individu se sent la proie, et sur la perte de liberté (Rigaud, Jacquet, 1994).

C'est dans les pays anglo-saxons que le terme d'addiction va apparaître en psychiatrie, désignant initialement les toxicomanes, puis réunissant progressivement d'autres catégories cliniques présentant des similitudes, notamment au niveau comportemental. [11] [21]

Goodman propose en 1990 une définition opératoire de l'addiction (Tableau 7), retenue par de nombreux auteurs parce qu'elle offre une facilité d'intégration aux troubles appartenant aux addictions et ne fait pas la distinction entre la dépendance physique et psychique. Le terme addiction est ici employé d'une manière descriptive, désignant la répétition d'actes susceptibles de provoquer un plaisir, mais marqués par la dépendance à un objet matériel ou à une situation, et consommés avec « avidité ». [21]

Tableau 7 : Critères d'addiction d'après Goodman (1990)

<p>A - Echecs répétés de résister à l'impulsion d'entreprendre un comportement spécifique.</p> <p>B - Sentiment de tension augmentant avant de débiter le comportement.</p> <p>C - Sentiment de plaisir ou de soulagement en entreprenant le comportement.</p> <p>D - Sentiment de perte ou de contrôle pendant la réalisation du comportement.</p> <p>E - Au moins cinq des items suivants :</p> <ol style="list-style-type: none">1. Fréquentes préoccupations liées au comportement ou aux activités préparatoires à sa réalisation.2. Fréquence du comportement plus importante ou sur une période de temps plus longue que celle envisagée.3. Efforts répétés pour réduire contrôler ou arrêter le comportement.4. Importante perte de temps passé à préparer le comportement, le réaliser ou récupérer de ses effets.5. Réalisation fréquente du comportement lorsque des obligations occupationnelles, académiques, domestiques ou sociales doivent être accomplies.6. D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison du comportement.7. Poursuite du comportement malgré la connaissance de l'exacerbation des problèmes sociaux, psychologiques, ou physiques persistants ou récurrents déterminés par ce comportement.8. Tolérance : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence du comportement pour obtenir l'effet désiré ou effet diminué si le comportement est poursuivi avec la même intensité.9. Agitation ou irritabilité si le comportement ne peut être poursuivi. <p>F - Certains symptômes de trouble ont persisté au moins un mois, ou sont survenus de façon répétée sur une période prolongée.</p>
--

1.2) Définitions

L'addiction se caractérise par l'impossibilité répétée de contrôler un comportement, et par la poursuite de celui-ci en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives. Ce comportement vise à produire du plaisir ou à écarter une sensation de malaise interne.

On distingue trois grands types de comportements dans la consommation de substances psychoactives : l'usage, l'abus (ou usage nocif) et la dépendance.

► L'usage consiste en la consommation de substances psychoactives n'entraînant ni complications somatiques, ni dommages. D'après cette définition, l'usage n'est donc pas considéré comme pathologique et ne nécessite pas de soins, contrairement à l'abus et la dépendance qui sont inscrits dans des problématiques de prise en charge aussi bien sanitaires que sociales. Le caractère illicite de la substance consommée n'entre pas en compte comme critère de pathologie.

Bien que l'usage soit considéré comme n'entraînant pas de dommages, il peut comporter des risques, déterminés par : les propriétés pharmacologiques du produit, les modalités de la consommation (les situations ou lieux de la consommation) et la personnalité du consommateur.

► L'abus ou l'usage nocif est caractérisé par une consommation répétée, induisant des dommages dans des domaines divers tels que la santé physique et mentale, mais aussi dans les relations, personnelles et sociales, alors même que l'individu n'est pas encore dépendant.

Les définitions les plus acceptées sont celles de l'association Américaine de psychiatrie reprises par le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM IV) (Tableau 8) et celles de l'Organisation Mondiale de la Santé reprise dans la Classification Internationale des Maladies (CIM 10) (Tableau 9).

Tableau 8: Définition de l'abus de substances psychoactives d'après l'association Américaine de psychiatrie:

<p style="text-align: center;">ABUS DE SUBSTANCES PSYCHO-ACTIVES DSM IV (1994)</p> <p><i>A - Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois</i></p> <p>1 - Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères).</p> <p>2 - Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance).</p> <p>3 - Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance).</p> <p>4 - Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).</p> <p><i>B - Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance</i></p>

Tableau 9: Définition de « l'utilisation nocive pour la santé » d'après l'Organisation Mondiale de la Santé :

<p>UTILISATION NOCIVE POUR LA SANTE (CIM 10)</p> <p><i>Mode de consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable à la santé. Les complications peuvent être physiques ou psychiques.</i></p> <p>Le diagnostic repose sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une ou de plusieurs substances a entraîné des troubles psychologiques ou physiques. Ce mode de consommation donne souvent lieu à des critiques et à souvent des conséquences sociales négatives. La désapprobation par autrui, ou par l'environnement culturel, et les conséquences sociales négatives ne suffisent toutefois pas pour faire le diagnostic. On ne fait pas ce diagnostic quand le sujet présente un syndrome de dépendance, un trouble spécifique lié à l'utilisation d'alcool ou d'autres substances psychoactives.</p> <p>L'abus de substances psychoactives est caractérisé par une consommation qui donne lieu à des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux mais cette définition ne fait pas référence au caractère licite ou illicite des produits.</p>

► La dépendance peut être caractérisée par une impossibilité de s’abstenir de consommer (Tableau 10). On distingue de manière générale la dépendance psychique et la dépendance physique.

La dépendance psychique (ou addiction) se traduit par le besoin de consommer afin de maintenir ou retrouver une sensation de bien être, mais aussi afin d’éviter la sensation de mal être et d’angoisse provoquée par l’absence de substance. Ce besoin de consommer va pousser l’individu à rechercher de façon compulsive sa substance, contre la raison et la volonté.

Cette dépendance psychique a pour traduction principale le « *craving* », expression d’un besoin majeur et incontrôlable.

La dépendance physique est quant à elle définie par un besoin irrépissible de consommer afin de pallier au syndrome de manque lié à la privation du produit. Cette dépendance physique se caractérise par l’existence d’un syndrome de sevrage, qui se manifeste par des signes physiques en cas de manque, et l’apparition d’une tolérance, correspondant à une « adaptation à la consommation », et conduisant à une augmentation quotidienne de celle-ci par l’individu concerné.

La dépendance physique n’est pas obligatoire pour porter le diagnostic de dépendance.

Tableau 10 : Définition de la dépendance d’après le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux

Dépendance DSM IV (1994)
<i>Mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de 12 mois :</i>
1 - existence d'une tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
a. besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
b. effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance
2 - existence d'un syndrome de sevrage, comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
a. syndrome de sevrage caractéristique de la substance
b. la même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage
3 - la substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu.
4 - un désir persistant ou des efforts infructueux sont faits pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.
5 - un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.
6 - d'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.
7 - l'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.

[11] [22] [23] [24]

1.3) Bases neurobiologiques de l'addiction

Le cerveau de l'homme est constitué par la « superposition » de structures correspondant à des niveaux très différents d'intégration et de transformation des informations. L'hypothalamus, qui contrôle « l'équilibre intérieur » de notre organisme, par le biais d'afférences reliées à l'hypophyse, régule l'activité endocrine, notamment la réponse au stress, l'activité sexuelle et les besoins élémentaires tels que la faim, la soif.

L'hypothalamus, siège du contrôle des émotions, est étroitement interconnecté au système limbique, pilier dans le fonctionnement de la mémoire (en particulier pour les événements récents) et dans la faculté d'apprentissage. Le système limbique régulerait aussi certaines réactions comportementales complexes telles que l'agressivité, la docilité, les comportements alimentaire et sexuel, les sentiments de peur et de colère, les réactions de plaisir et enfin, il serait la source des motivations. [25] [26]

La dépendance ne relève pas d'un simple problème de volonté mais bel et bien d'une altération des mécanismes cérébraux qui contrôlent les comportements de consommation. Il s'agit d'un dysfonctionnement pathologique du cerveau.

Ces altérations neurobiologiques corrélées aux comportements addictifs se situent principalement sur le système dopaminergique mésocorticolimbique, appelé aussi « système de récompense et de punition » ou « de plaisir et de souffrance ». (Figure 8)

a) Le circuit mésolimbique implique des neurones dopaminergiques, appelés neurones A10, situés dans le tronc cérébral, au niveau de l'aire tegmentale ventrale (AVT). Ces fibres dopaminergiques se projettent à partir de l'AVT, via le faisceau médian, vers des zones du cerveau antérieur (système limbique), incluant le noyau accumbens, l'amygdale et l'hippocampe.

Le noyau accumbens est composé de trois parties qui sont bien distinctes aussi bien au niveau anatomique que pharmacologique. Il s'agit de l'écorce, du cœur et du pôle rostral. La partie la plus intéressante est l'écorce (shell), structure dans laquelle les taux extracellulaires de dopamine sont augmentés lors de l'administration de drogues.

L'amygdale joue un rôle prépondérant dans le processus de récompense et d'apprentissage.

L'hippocampe est quant à lui indispensable aux fonctions de mémoire et d'apprentissage.

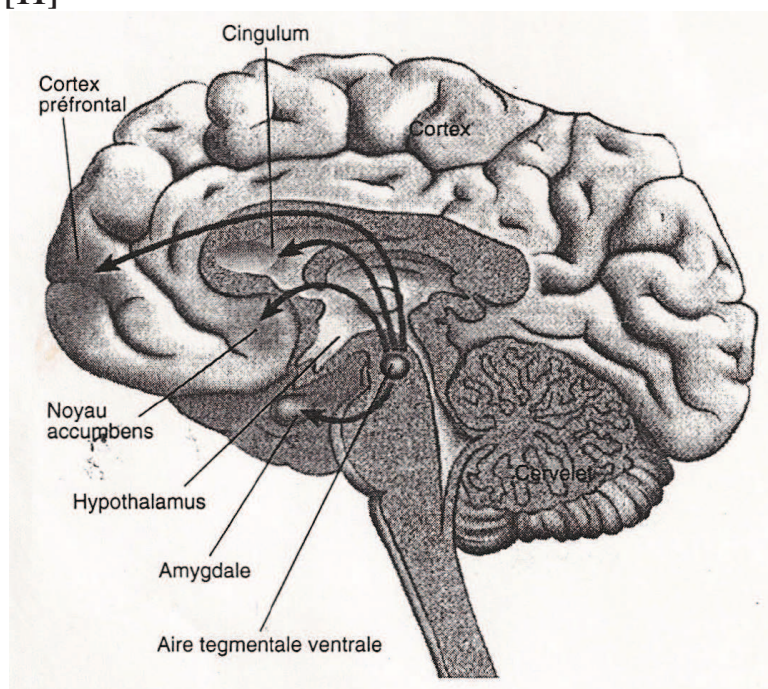
Le circuit mésolimbique est impliqué dans les effets de renforcement, la mémoire et les réponses conditionnées liées aux conséquences motivationnelles et émotionnelles : du manque et/ou du besoin d'affection, de relations et aussi de drogues.[11] [27] [28] [29]

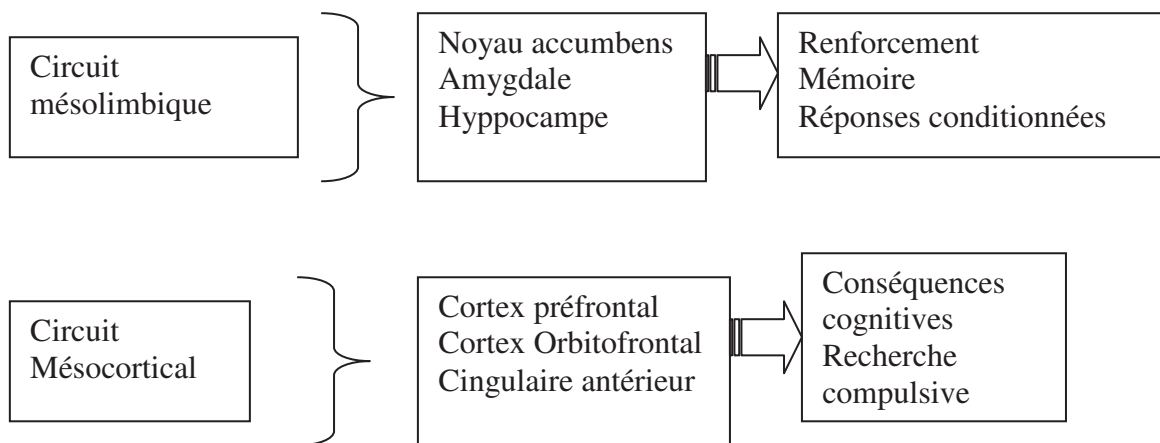
Un effet de renforcement correspond à l'effet de « récompense » provoqué par la consommation de produits et leur action sur les voies dopaminergiques. En effet lorsqu'un stimulus est intégré dans le cortex, s'il n'est pas suivi d'un effet de « récompense » ou de « punition », alors cet effet finira par s'abolir. Dans le cas contraire, il finira par créer un souvenir plus ou moins intense. Dans le cas de la dépendance aux drogues, l'expérience va créer des souvenirs de plaisir tenaces et quasiment impossibles à « effacer » de la mémoire. Ceci va expliquer le fait que le sujet ressent un besoin psychique irrésistible de réitérer l'expérience.[25] Le renforcement est dit « positif » lorsque le stimulus induit un effet agréable et induit par conséquent sa répétition. Il sera dit « négatif » si le stimulus a pour but de soulager une sensation désagréable.

b) Le circuit mésocortical inclut quant à lui des projections de l'aire tegmentale ventrale vers le cortex préfrontal (qui reçoit des afférents dopaminergiques issus de l'AVT et renvoie des efférents glutamatergiques), le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire.

Le circuit mésocortical est impliqué dans les conséquences cognitives de l'imprégnation émotionnelle et dans la recherche compulsive de produits en ce qui concerne la prise de drogues, au détriment d'autres intérêts et désirs.

Figure 8: Le système de récompense : les voies dopaminergiques, mésolimbiques et mésocorticales. [11]





Rôle de la dopamine :

La dopamine est le neurotransmetteur clé du système de récompense. En effet, toute substance susceptible d'entraîner une dépendance active le circuit dopaminergique mésocorticolimbique, ce qui a pour conséquence l'augmentation de la concentration extracellulaire de dopamine dans le noyau accumbens. Les récompenses naturelles, comme la majorité des drogues addictives, stimulent la libération dopaminergique par les neurones de l'AVT dans le nucleus accumbens. Cependant, dans le cas de l'administration de drogues, la libération de dopamine est beaucoup plus longue que dans celle des récompenses naturelles. [30]

Il existe schématiquement deux manières d'activer la voie dopaminergique (Adès 1997, Kreck 1997, Tassin 1997) :

- de façon directe par l'intermédiaire de substances qui agissent en augmentant la libération de dopamine (c'est le cas des amphétamines, de l'alcool, de la nicotine), ou bien en inhibant sa recapture au niveau des terminaisons nerveuses (comme la cocaïne, l'ecstasy et la Met-amphétamine).
- soit de façon indirecte par une levée d'inhibition du fonctionnement de la voie dopaminergique mésocorticolimbique. En effet, les neurones à dopamine étant inhibés par les neurones au GABA, une inhibition des neurones GABAergiques, provoquée par les opioïdes, l'héroïne, le THC, vont provoquer une activation des neurones dopaminergiques (par levée de l'inhibition exercée par le système GABA sur le système DA), conduisant à une concentration plus importante de dopamine dans le noyau accumbens.

Il existe un seuil autour duquel fluctue l'activité des neurones dopaminergiques. Le niveau de base dopaminergique est propre à chacun et c'est en fonction de son seuil que le cerveau va rechercher la récompense et ressentir la satisfaction (au dessus du seuil) ou le manque (en dessous du seuil). Le risque est l'élévation chronique de ce seuil de base, qui va augmenter la probabilité de se retrouver en dessous et donc pousser l'individu à la recherche de drogue afin de pallier à l'état de malaise qui en découle. On assiste à un déplacement de l'équilibre homéostatique, ce qui a pour conséquences la modification des seuils émotionnels et la diminution de la sensation de plaisir « normalement » produite par la consommation de la substance (Figure 9). Cette diminution du plaisir s'accompagne d'une augmentation de la sensation de malaise quand la drogue n'est plus dans l'organisme, ce qui va pousser les consommateurs à utiliser la drogue non plus pour obtenir les effets positifs de celle-ci, mais pour pallier à cet état de mal être émotionnel.[11] [23] [22]

Les drogues, qui agissent de façon plus directe sur le système dopaminergique que les récompenses naturelles (aliments, boissons, sexe...), vont élever plus rapidement et plus durablement le taux de dopamine. Cependant, la réponse à la prise de drogue n'est pas influencée par un phénomène d'habituation, à l'opposé des récompenses naturelles. Chaque nouvelle prise de produit entraînera une libération de dopamine et c'est lors de ce moment durant lequel les taux de dopamine sont artificiellement élevés, que l'homme va mémoriser tous les éléments de l'environnement (lieux, rituels accompagnant la consommation, compagnons...) comme étant associés à la récompense. C'est ainsi qu'après une exposition répétée au produit, on observe l'induction de la libération de la dopamine avant même l'obtention de la récompense. Il y a association entre les indices environnementaux et le plaisir déclenché par la consommation.[30] [31]

A l'inverse, lorsque ces indices ne sont pas suivis de l'administration de substance, on observe une diminution de l'activité de base du circuit, cette dernière pouvant être interprétée comme une déception ou un manque (Figure 10).

Figure 9 : Activité des neurones dopaminergiques [32]

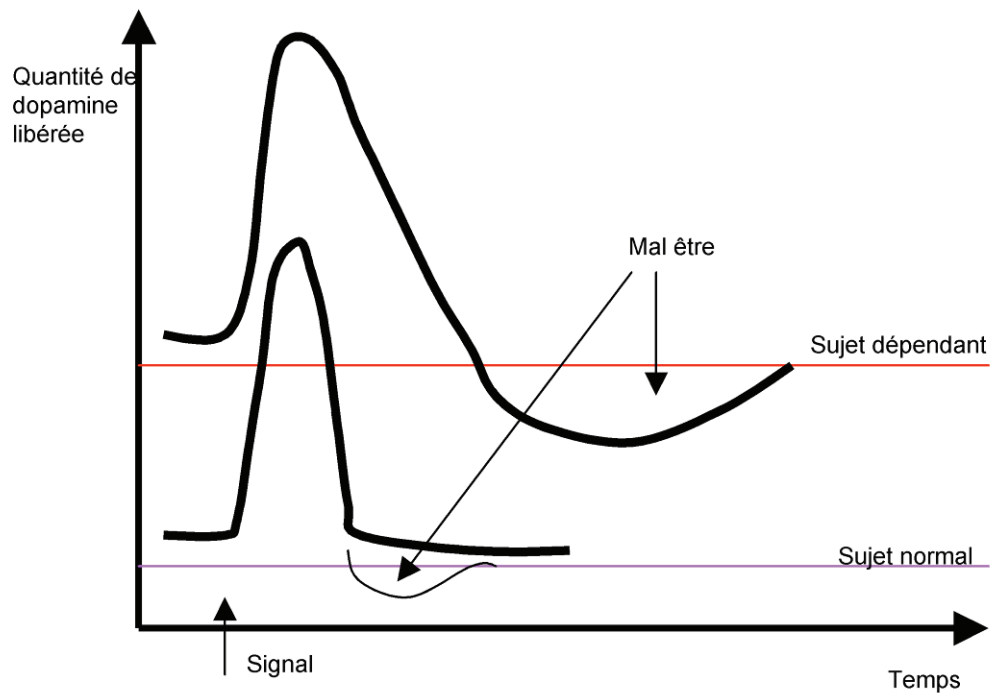
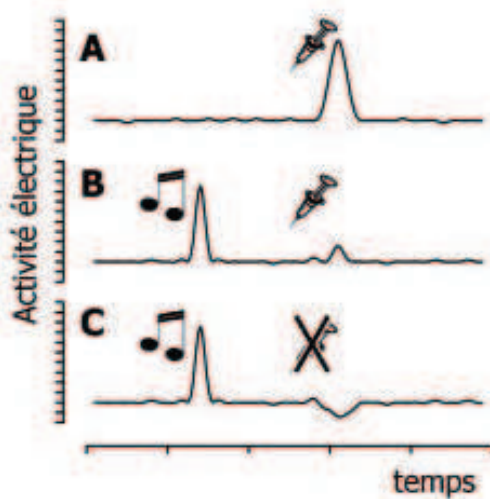


Figure 10: Importance du conditionnement et de l'anticipation [22]



- A : Chez un animal naïf, lorsque la substance est administrée (seringue) et produit son effet, une augmentation de l'activité électrique est mesurée dans l'aire tegmentale ventrale du rongeur.
- B : Lorsque l'animal a été préalablement exposé à une modification de son environnement (signal sonore, par exemple) prédisant la consommation de la substance, l'augmentation de l'activité électrique est observée dès que l'environnement est modifié, avant même que la substance ne lui ait été donnée. On en conclut que le rongeur associe les effets de la consommation aux modifications de son environnement, indices extérieurs de l'arrivée imminente des effets psychotropes.
- C : Une baisse significative de l'activité électrique de base est en outre enregistrée, après l'augmentation liée à l'exposition aux indices environnementaux (signal sonore), si la substance n'est pas donnée au rongeur (seringue barrée). Cette observation est interprétée comme le signe biologique du manque.

Les drogues d'abus activent la réponse de l'axe HHS aux stressseurs variés, en activant de plus en plus le système endocrinien alors que la dépendance progresse. La sensibilisation de l'axe HHS ainsi que les sécrétions élevées et/ou répétées de cortisone vont être des facteurs de vulnérabilité. Cette vulnérabilité, due au stress, est liée à l'activation accrue des neurones dopaminergiques mésolimbiques par les hormones de stress.

Plusieurs études ont permis d'avancer l'hypothèse que le CRF jouerait un rôle dans le processus d'addiction :

- ▶ L'utilisation chronique de drogues psychoactives augmenterait le taux extracellulaire de CRF dans la région de l'amygdale (Schippenberg et al. 1996 ; Koob 1996). Les glucocorticoïdes libérés stimuleraient alors la voie dopaminergique en augmentant la synthèse de dopamine et en inhibant sa recapture (Piazza et al. 1991, 1992)
- ▶ Le taux de CRP augmenterait aussi dans la région de l'amygdale lors d'un arrêt brutal d'administration de drogues, participant ainsi aux effets d'anxiété et aux états aversifs observés lors d'un sevrage (Zhou et al. 1996). [36] [37] [38] [39]

Ainsi donc, la suppression des glucocorticoïdes va diminuer les concentrations extracellulaires de dopamine dans l'accumbens et en particulier dans le schell, en ce qui concerne les niveaux de base mais aussi lors d'administration de drogues d'abus.

Ces effets sont inversés par l'administration de cortisone agissant sur les récepteurs glucocorticoïdes (récepteurs de type II), largement distribués dans le cerveau et dans les transmissions dopaminergiques.

Le sevrage aigu aux drogues va quant à lui augmenter la libération de CRF dans la région de l'amygdale. Les antagonistes des récepteurs au CRF vont bloquer l'apparition de symptômes anxieux associés au sevrage aigu.

Il apparaît donc que le stress aigu ou chronique soit un facteur pivot dans plusieurs théories sur la motivation dans le domaine d'abus de substances et que le système CRF soit impliqué dans la dépendance et dans le besoin de consommer aboutissant à la dépendance. [11] [34]

Dépendance et système opioïde

La plupart des substances renforçantes (telles que l'alcool, le Δ -9-THC), agissent aussi par l'intermédiaire de l'augmentation des opioïdes endogènes. En effet, la consommation de drogues d'abus stimulerait la libération de peptides opioïdes dans des régions du cerveau associées à la récompense et au phénomène de renforcement.

Rappels sur le système opioïde endogène :

Le système opioïde endogène est impliqué dans de nombreuses fonctions telles que :

- la réponse aux stimuli douloureux et stressants
- les phénomènes de récompense et de renforcement
- les fonctions homéostatiques d'adaptation telles que la régulation de la température corporelle, les besoins en nourriture et en eau.

Il existe 3 familles distinctes de peptides opioïdes, définies par leur précurseur :

- Les enképhalines (proenképhaline) : principalement la met-enképhaline et la leu-enképhaline
- Les endorphines (pro-opiomelanocortine) : principalement la β -endorphine
- Les dynorphines (prodynorphine)

On distingue trois types de récepteurs aux opioïdes : μ (MOR), δ (DOR) et κ (KOR).

Les différents peptides endogènes ont une sélectivité particulière pour les différents récepteurs (Tableau 11). Ainsi la dynorphine A va avoir une affinité importante pour le récepteur κ , alors que les enképhalines vont interagir avec μ et δ (avec une préférence pour ce dernier). La β -endorphine va quant à elle être un meilleur ligand pour μ .

Tableau 11 : Affinité des peptides opioïdes endogènes pour les récepteurs [40]

	Récepteur μ	Récepteur δ	Récepteur κ
β -endorphine	+++	+++	+++
Leu-enképhaline	+	+++	-
Met-enképhaline	++	+++	-
dynorphine	++	+	+++

L'interaction des endorphines et enképhalines avec les récepteurs μ et δ va avoir pour conséquence la libération de dopamine au niveau de l'AVT et du noyau accumbens, circuits particulièrement impliqués dans les phénomènes de récompense et de renforcement.

Ainsi, bien que les preuves suggèrent que la libération de dopamine est suffisante pour induire un phénomène de récompense et de renforcement, des mécanismes non-dopaminergiques ont été amenés à être explorés, comme le rôle du système opioïde endogène dans l'activation des voies de récompense et son implication dans l'acquisition et le maintien du comportement addictif. [11] [23] [40] [41] [42]

2) Le système endocannabinoïde du SNC

Le Δ -9-THC est le cannabinoïde doté de la plus forte activité pharmacologique parmi les composants du cannabis.

En raison de sa forte lipophilie, les chercheurs pensaient que le Δ -9-THC agissait en influençant la fluidité de la membrane des neurones, et non pas en se fixant à des récepteurs spécifiques. Cette opinion a prévalu jusqu'à la fin des années 80, puis le développement d'analogues structuraux du Δ -9-THC a permis de cloner deux récepteurs cannabinoïdes : le récepteur CB1 (RCB1) en 1990 et le récepteur CB2 (RCB2) en 1993.

Les recherches ont abouti par la suite (30 ans plus tard) à la découverte de tout un système cannabinoïde endogène.

2.1) Les récepteurs aux cannabinoïdes

Ces deux récepteurs se différencient surtout en ce qui concerne leur mécanisme de traitement du signal et leur répartition tissulaire.

Ils se situent dans la membrane cellulaire où ils sont couplés à la protéine G et à l'enzyme adénylate cyclase. L'activation des récepteurs aux cannabinoïdes va être à l'origine d'une inhibition de l'adénylate cyclase, limitant ainsi la transformation d'ATP en AMP cyclique. Parallèlement, d'autres phénomènes sont observés, comme par exemple des interactions au niveau de certains canaux ioniques.

2.1.1) Le Récepteur CB1

Les RCB1 sont des récepteurs membranaires classiques à 7 hélices transmembranaires, couplés à la protéine G. Ils sont également couplés négativement au système adénylate cyclase par la protéine G_i et à des canaux calciques. Ce sont les GPCR (récepteurs couplés à la protéine G) les plus abondants et les plus disséminés dans le SNC. Ils sont particulièrement nombreux dans les structures anatomiques impliquées dans la mémoire et la coordination motrice.

On les retrouve :

- dans les ganglions de base (substance noire, globus pallidus, noyau caudé et putamen) et dans le cervelet, ceci expliquant les effets inhibiteurs sur les performances locomotrices et la coordination
- dans le cortex préfrontal et l'hippocampe, rendant compte des effets sur la mémoire à court terme et les fonctions cognitives
- dans certaines parties de la moelle épinière et dans l'aire péri-aqueducule grise, régions impliquées dans le traitement des signaux de la douleur
- dans l'amygdale qui participe au contrôle des émotions
- dans l'hypothalamus (en densité moyenne) qui intervient dans le système endocrinien
- au niveau du noyau accumbens, faisant partie du système de récompense. Bien que la densité soit faible, cette région n'est pas épargnée par cette distribution
- en infime proportion au niveau de plusieurs parties du corps dont les appareils génitaux mâles et femelles, le tissu adipeux, les voies aériennes, le système cardiovasculaire.

Leur faible présence au niveau du bulbe rachidien, structure contrôlant entre autre la respiration pulmonaire et la circulation sanguine, explique l'absence d'effets létaux du cannabis, même à de très fortes doses.

2.1.2) Le récepteur CB2

Les récepteurs CB2 sont eux aussi des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à des protéines G. Ils possèdent 44% d'homologie avec les récepteurs CB1.

Ils se rencontrent dans l'ensemble du système immunitaire, au niveau des ganglions lymphatiques, des lymphocytes, des cellules hématopoïétiques, dans la rate, le thymus, les amygdales et plus récemment, ils ont été mis en évidence dans le cerveau.

L'une des fonctions du RCB2 au niveau du système immunitaire s'exprime par la libération de cytokines responsables de la réaction d'inflammation et par la régulation de ce système.

Des recherches d'intérêt thérapeutique sont entreprises dans l'espoir de développer des composés médicaux se liant spécifiquement aux RCB2 et pouvant ainsi exercer des fonctions thérapeutiques sans entraîner d'effets psychotropes simultanés.

[15] [43] [44] [45] [46]

2.2) Les cannabinoïdes endogènes

La découverte des récepteurs aux cannabinoïdes a conduit par la suite à la mise en évidence de ligands endogènes pour ces récepteurs, appelés endocannabinoïdes (eCBs).

Tous les endocannabinoïdes identifiés sont des dérivés (amide, ester, éther) d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne. Leur structure chimique diffère totalement de celle du THC.

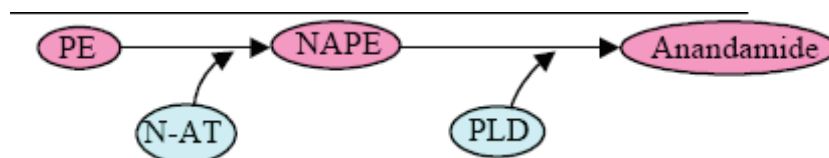
Ils sont considérés comme de véritables neurotransmetteurs à l'exception qu'ils ne sont pas stockés dans des vésicules pré-synaptiques, mais élaborés exclusivement « à la demande » dans les neurones et les astrocytes, après stimulation de récepteurs conduisant à l'hydrolyse de leurs précurseurs. Leur niveau de base est à peine détectable puisqu'ils sont produits où et quand c'est nécessaire et aussitôt inactivés par les enzymes hydrolytiques.

2.2.1) L'anandamide

Le premier endocannabinoïde fut identifié dans un cerveau de porc en 1992 par Devane & al. Ce ligand endogène : l'arachidonoyléthanolamide (AEA) fut baptisé anandamide d'après le mot du Sanscrit *amanda* signifiant bonheur, béatitude.

Sa synthèse consiste en la transformation du phosphatidyléthanolamine (PE) en N-arachidonoyl PE, catalysée par la N-acétyltransférase. Puis le N-acétyltransférase est transformé en anandamide par une phospholipase D spécifique (figure 12).

Figure 12 : La synthèse de l'anandamide



NAPE : n-arachidonoyl PE ; N-AT : N-acétyl transférase PE : phosphatidyl éthanolamine PLD : phospholipase D

Malgré sa structure différente du phytocannabinoïde Δ -9-THC, l'AEA se lie aux récepteurs cannabinoïdes. L'AEA montre une affinité légèrement supérieure, mais cependant faible pour les récepteurs CB1 alors que le Δ -9-THC possède une affinité à peu près équivalente pour RCB1 et RCB2.

Cependant, dans les deux cas de figure, THC et AEA ont une affinité plus faible au niveau des RCB2 que des RCB1.

L'AEA partage aussi avec le Δ -9-THC des propriétés pharmacologiques exercées dans le SNC et le système périphérique.

Malgré sa faible affinité pour les récepteurs spécifiques, l'AEA est capable d'induire des effets biologiquement similaires à ceux induits par le Δ -9-THC, tels que l'hypothermie, l'analgésie et la diminution de l'activité locomotrice. Il n'est alors pas surprenant de retrouver de grandes concentrations d'AEA dans des régions à forte densité de RCB1, notamment l'hippocampe, le striatum, le cervelet et le cortex.

L'AEA joue un rôle de régulation sur les neurotransmetteurs et ceux-ci exercent en retour un effet sur sa libération. Cependant les réponses pharmacologiques induites par l'AEA sont peu intenses et brèves car il est rapidement désactivé lors de sa recapture au niveau des neurones.

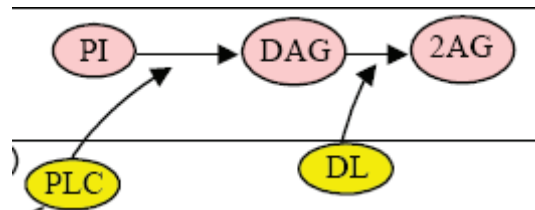
2.2.2) Le 2-arachidonoylglycérol (2-AG)

L'AEA se comportant comme un agoniste des récepteurs CB1, certains se sont posés la question de l'existence d'un autre endocannabinoïde plus sélectif pour les récepteurs CB2.

Le 2-AG a alors été découvert à partir de l'intestin canin. Il possède une faible affinité pour RCB1 et RCB2.

Sa synthèse consiste en la transformation du phosphatidylinositol (PI) en 1,2-diacylglycérol par une phospholipase C spécifique. Par la suite le 1,2-diacylglycérol est converti en 2-AG par la diacylglycérol lipase (Figure13).

Figure 13 : La synthèse du 2-arachidonoyl-glycérol



2-AG : 2-arachidonoylglycérol ; DAG : diacylglycérol ; DL : diacylglycérol lipase
PI : phosphatidylinositol ; PLC : phospholipase C

2.2.3) Autres endocannabinoïdes

A l'AEA et au 2-AG se sont ajoutées d'autres molécules appartenant elles aussi à une classe d'acides gras insaturés. Parmi elles l'oléamide, molécule possédant des actions semblables à celle de l'anandamide. L'oléamide ne peut se lier aux récepteurs CB1 ou CB2 que lorsqu'il se trouve en grande concentration, ce qui n'est jamais possible dans des conditions physiologiques.

D'autres cannabinoïdes moins connus ont aussi été identifiés :

- le N-palmitoylethanolamide
- le docosatetraenylethanolamide
- l'homo- γ -linoenylethanolamide.

2.2.4) La désactivation des endocannabinoïdes (eBCs)

Comme vu précédemment, à la différence des neurotransmetteurs « classiques », les eCBs sont synthétisés localement « à la demande », puis aussitôt libérés par la cellule nerveuse. Ils sont par la suite recaptés par les neurones et rapidement inactivés.

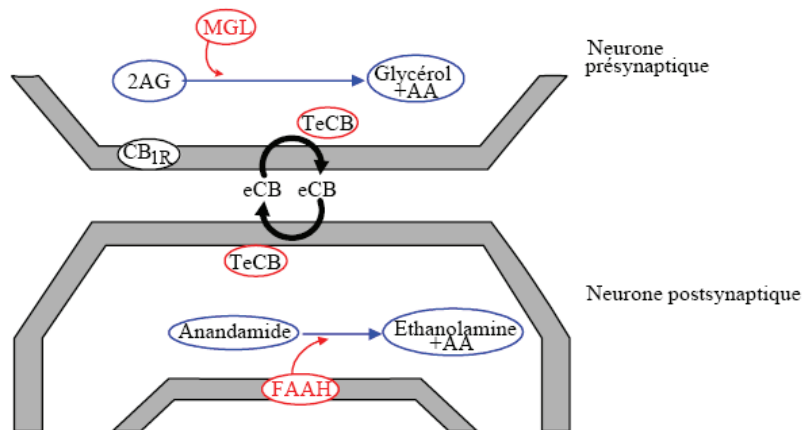
L'AEA et le 2-AG, du fait de leur structure, peuvent traverser passivement la membrane cytosolique des neurones. Leur passage peut aussi être facilité par des protéines transporteuses dont l'action ne va pas être gouvernée par un gradient de Na⁺ entre le milieu extracellulaire et intracellulaire. Cette réintroduction des eCBs dans les neurones est faite d'une diffusion facilitée impliquant un transporteur mais n'engageant pas de dépense d'énergie.

Une fois réintégrés dans les neurones, les eCBs sont dégradés par des enzymes spécifiques : la monoacylglycerol lipase (MAG ou MGL) et la fatty acid amide hydrosylase (FAAH).

La MGL présente dans les terminaisons pré-synaptiques munies de récepteurs CB1, transforme le 2-AG en glycérol et acide arachidonique (AA).

La FAAH, enzyme limitante, est quant à elle présente dans les neurones post-synaptiques où elle est ancrée aux membranes intracellulaires. Elle transforme l'AEA en éthanolamine et AA (Figure 14).

Figure 14 : Le catabolisme des eCBs



AA : acide arachidonique ; 2-AG : 2-arachidonoylglycérol ; CB1R : récepteur cannabinoïde de type 1 ; FAAH : fatty acid amide hydrolase ; MGL : monoacylglycérol lipase ; TeCB : transporteurs des eCB

[15] [43] [44] [45] [47]

2.3) Mécanisme d'action des cannabinoïdes

Les cannabinoïdes agissent via des récepteurs spécifiques sur les voies de signalisation intracellulaire suivantes:

- ▶ L'inhibition de l'action enzymatique de l'adénylate cyclase ayant pour conséquence la diminution d'AMP cyclique et donc la diminution de l'activité cellulaire dépendant d'elle.
- ▶ La modulation de la perméabilité de certains canaux ioniques avec :
 - une stimulation des canaux potassiques provoquant une hyperpolarisation s'opposant à l'arrivée du potentiel d'action
 - une inhibition des canaux calciques favorisant ainsi leur fermeture et inhibant par conséquent le relargage des neurotransmetteurs.

L'effet global résultant de ces actions, est une inhibition de l'activité cellulaire.

Fonctionnement de la synapse :

La localisation majoritairement pré-synaptique des récepteurs CB1 suggère qu'ils soient impliqués dans la modulation de la libération des neurotransmetteurs au niveau synaptique.

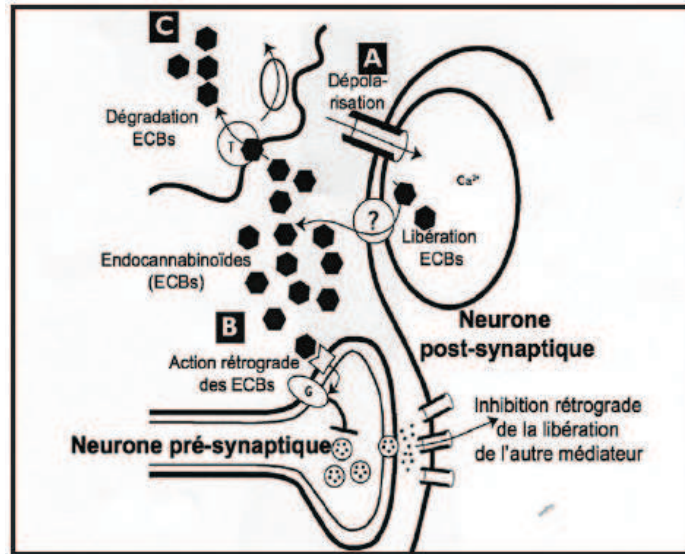
L'activation des récepteurs CB1 pré-synaptiques par les cannabinoïdes, agissant comme des messagers rétrogrades, est à l'origine d'une inhibition des canaux Ca^{+} et une ouverture des canaux K^{+} , entraînant une diminution de l'activité neuronale.

En conséquence, l'activation des RCB1 pré-synaptiques entraîne une diminution de l'activité neuronale et de la libération des neurotransmetteurs se traduisant par une « mise sous silence » transitoire et réversible des neurones et synapses exprimant ces récepteurs (Figure 15)

Les eCBs sont alors capables, du fait de leur production « à la demande » et de leurs propriétés chimiques particulières, d'intervenir « à contre-courant » de la transmission synaptique, afin de moduler de manière transitoire ou durable la libération des neurotransmetteurs. D'où leur nom de « messagers rétrogrades », qui en réponse à une dépolarisation post-synaptique vont réduire pendant quelques dizaines de secondes la libération de neurotransmetteurs.

Les eCBs diffusent aussi au-delà des synapses et agissent ainsi sur les synapses environnantes. Ce sont de véritables messagers diffusibles, impliqués dans la régulation à court et à long terme de la transmission synaptique (plasticité synaptique).

Figure 15 : Illustration du rôle des eCBs et des récepteurs CB1 dans la régulation synaptique rétrograde [46]



(A) Excitation d'un neurone post-synaptique : dépolariation, entrée de calcium et sortie d'endocannabinoïdes (ECBs) par un mécanisme restant mal connu (?). (B) Fixation des ECBs, via la protéine G (G), sur certains récepteurs présynaptiques de neurones aboutissant à une inhibition de la libération d'autres neurotransmetteurs (par exemple, le GABA). (C) Captation des ECs par des transporteurs (T) et dégradation par des enzymes spécifiques.

L'action des cannabinoïdes sur certains systèmes biologiques peut se faire par une action directe, par boucle de rétro-contrôle, mais aussi par co-localisation. Il s'agit de distinguer l'effet physiologique résultant de l'impact des cannabinoïdes sur les neurones exprimant sur leur versant pré-synaptique les RCB1 et l'effet résultant de la modulation induite par ces neurones sur d'autres systèmes de neurotransmission qui eux, n'expriment pas les RCB1.

Il faut noter que, le fait que l'activation des RCB1 entraîne une inhibition de l'activité des neurones spécifiques, ne signifie pas que les eCBS, ou dérivés du cannabis, soient nécessairement inhibiteurs des fonctions cérébrales.

Un exemple frappant de ces effets complexes est l'activation des cellules dopaminergiques de la voie mésolimbique observée après administration de THC.

Les cannabinoïdes diminuent d'une manière générale les niveaux corticaux de GABA. Certains inter-neurones GABAergiques expriment les récepteurs CB1. Leur stimulation conduit à une inhibition de l'activité inter-neuronale GABAergique dont on connaît par ailleurs l'action inhibitrice.

L'effet dopamino-libérateur du THC s'explique alors via son action sur les récepteurs CB1 colocalisés sur les inter-neurones GABA de l'AVT. Ces inter-neurones ayant pour

fonction habituelle le freinage de la libération de dopamine, leur inhibition s'accompagne d'une augmentation de la concentration de dopamine dans le noyau accumbens.

Ceci explique au moins partiellement les effets du cannabis, notamment son action sur les fonctions cognitives comme l'apprentissage et la mémoire.

Les cannabinoïdes interagissent avec d'autres neuromédiateurs notamment le système glutamatergique. Les récepteurs CB1 sont situés au niveau pré-synaptique des neurones glutamatergiques hippocampiques où ils exercent un effet inhibiteur de la libération de glutamate. Ceci explique en partie la participation du THC dans l'altération des processus mnésiques impliquant l'hippocampe.

Les autres neuromédiateurs régulés par le système endocannabinoïde à part le glutamate, le GABA et la dopamine, déjà cités sont : la noradrénaline, la sérotonine et l'acétylcholine.

[44] [43] [46] [47] [48]

2.4) Cannabis et dépendance

Diverses procédures expérimentales ont été développées pour étudier la dépendance aux drogues. Parmi elles, la procédure d'auto-administration intra-veineuse va permettre d'évaluer les effets renforçants d'une drogue.

L'avantage d'utiliser les effets renforçants d'une drogue afin de rendre compte de ses propriétés addictives, est que la définition des effets renforçants ne fait intervenir aucune interprétation quant aux états hédoniques internes du produit, par exemple en terme de plaisir ressenti.

Les propriétés renforçantes peuvent donc être mesurées relativement aisément et objectivement sur les animaux notamment grâce à cette procédure d'auto-administration, mais aussi grâce à la technique de préférence conditionnée de lieu.

La procédure d'auto-administration intra-veineuse de drogues chez le rat consiste à mettre l'animal en situation de s'injecter activement une drogue toxicomanogène par voie intra-veineuse, en quelques sortes à volonté, sans intervention de l'expérimentateur. Pour ce faire, un cathéter est installé en sous-jugulaire chez le rongeur, qui par la suite est entraîné à s'administrer le psychotrope d'intérêt en appuyant sur un levier. L'administration de drogue constitue la réponse qui va renforcer le comportement d'appui (le renforcement positif). Plusieurs variantes de cette procédure existent comme par exemple dans l'étude du renforcement constant où un nombre constant d'appuis est requis pour libérer la drogue. On

peut aussi augmenter le nombre d'appuis nécessaires afin d'obtenir la drogue dans l'étude du renforcement progressif.

Les propriétés renforçantes ainsi mesurées chez l'animal ne peuvent prétendre couvrir entièrement les caractéristiques de l'addiction humaine, mais de nombreux travaux ont montré que ces modèles possédaient une très bonne validité prédictive permettant de prédire de manière assez fiable quelles substances sont susceptibles de provoquer un syndrome d'addiction chez l'homme.

C'est en partie en raison de cette bonne validité prédictive des modèles animaux et de la difficulté de ceux-ci à mettre en évidence les effets renforçants du cannabis que l'existence même d'une dépendance psychologique primaire au cannabis a longtemps été controversée.

Des études récentes sont venues contredire les résultats initiaux en raison de nouvelles procédures expérimentales mais aussi de la mise à disposition de nouveaux agonistes cannabinoïdes synthétiques et surtout de la synthèse d'antagonistes sélectifs pour les récepteurs CB1.

Plusieurs études rapportent l'absence de signes de manque après une administration chronique de THC aux rongeurs, pigeons, chiens et singes, même à de très fortes doses (Diana et al., 1998; Aceto et al., 2001). Cependant, une étude récente a montré l'apparition de symptômes de sevrage après l'arrêt brutal de l'administration chronique d'un agoniste cannabinoïde (WIN 55,212-2) chez les rongeurs à l'issue de 4 jours consécutifs de prise (Aceto et al., 2001). Ceci s'explique par les différences pharmacocinétiques qu'il existe entre le THC et cet agoniste. Le THC étant extrêmement lipophile, il diffusait très mal dans les solutés hydrophiles et parvenait difficilement à sa cible.

Lors de l'administration chronique de THC chez l'animal, l'utilisation d'un antagoniste spécifique CB1 (SR141716) précipite de nombreuses manifestations somatiques de sevrage. Chez le rongeur ces signes correspondent entre autre à une posture voutée, un tremblement du corps, une hypo-locomotion... Les doses de TCH requises pour induire la dépendance chez les rongeurs sont très hautes et le syndrome de sevrage induit par le SR141716 est observé après une administration chronique de THC à des doses de 10 à 100mg/kg/jour (Aceto et al., 1996, 2001; Hutcheson et al.,1998; Ledent et al., 1999; Tzavara et al., 2000).

Une autre caractéristique des produits addictifs est le développement d'une tolérance. L'administration chronique d'agonistes CB1 conduit à la tolérance dans la plupart des réponses. Cette tolérance se produit chez les rongeurs, les pigeons, les chiens et les singes (Abood et Martin, 1992). Le développement de la tolérance aux cannabinoïdes est rapide et peut survenir dès la deuxième administration (Abood et Martin, 1992).

Une autre caractéristique commune aux drogues d'abus entraînant un syndrome de sevrage est l'élévation des niveaux de CRP extracellulaires au niveau du système mésolimbique. L'augmentation du taux de CRP est observée chez les animaux dont le sevrage au THC est précipité par l'antagoniste SR141716, par rapport aux animaux non-dépendants traités par celui-ci (Rodriguez de Fonseca et al., 1997). Cette altération de la fonction du CRP au niveau du système limbique sert de médiateur aux symptômes de stress et aux aspects négatifs accompagnant le syndrome de sevrage.

Ainsi, chez l'homme et l'animal, un phénomène de tolérance au cannabis est observé. On retrouve par ailleurs une dépendance physique, impliquant des signes de sevrage, dont les principaux observés chez l'homme sont : l'irritabilité, la nervosité, l'anxiété, des troubles du sommeil, des troubles de l'appétit, et d'autres troubles somatiques dont la sévérité est suffisante pour induire une rechute. Ces symptômes apparaissent entre le premier et le troisième jour après l'arrêt de la consommation, atteignant un pic entre le deuxième et le sixième jour et s'éteignant en 4 à 14 jours. Malgré cela, certains auteurs expliquent que ces symptômes peuvent être interprétés comme des signes de sevrage mais pourraient tout aussi bien refléter la résurgence de symptômes préexistants ou encore des signes d'anxiété liés à la perspective de ne plus ressentir les effets désirés suite à la consommation. Il est donc important de rappeler que ces signes de sevrage décrits pour le cannabis, même s'ils font l'objet d'une certaine réserve, sont semblables à ceux observés pour le tabac et l'alcool, qui sont quant à eux largement démontrés aussi bien scientifiquement que cliniquement. Par ailleurs, le nombre croissant de demande d'aide au sevrage cannabique témoigne de l'importance du phénomène de la dépendance et de la difficulté pour les usagers de mettre un terme à leur consommation.

On accepte donc, d'un point de vue scientifique, diagnostique et clinique, l'existence d'une réelle dépendance au cannabis. Cette dépendance ne concerne cependant qu'environ 10% des consommateurs réguliers de cannabis, ce qui est beaucoup moins fréquent que la dépendance tabagique. La gravité de la dépendance cannabique est directement liée à l'importance de la consommation. [6] [31] [43] [44] [49] [50] [51] [52] [53]

3) Effets liés à la consommation de cannabis

3.1) Signes cliniques aigus

Les effets aigus de la consommation de cannabis apparaissent en 7 à 10 minutes et durent en moyenne 2 à 3 heures pour une forme inhalée et de 6 à 8 heures lorsqu'il est ingéré.

Les signes d'une intoxication aiguë au cannabis ou « ivresse cannabique » n'apparaissent pas selon un ordre déterminé. Les différentes phases (high, correspondant à la phase « planante » et coming down) vont s'entremêler et certaines prédomineront en fonction de facteurs individuels et environnementaux. Ces effets vont être variables d'un sujet à un autre et pour un même sujet, d'une expérience à une autre.

► Effets psychoactifs :

Ils se manifestent par un ensemble de signes qui constituent l'ivresse cannabique à savoir :

- une euphorie légère, une modification de l'humeur générale, accompagnée de gaieté allant jusqu'à l'hilarité, de locacité voire de logorrhée.
- des modifications du vécu corporel, incluant une sensation de bien être et de satisfaction, une impression de calme et de relaxation, un sentiment d'insouciance.
- des perturbations de la sphère intellectuelle se traduisant par une sociabilité accrue, une sensation de stimulation intellectuelle donnant lieu à des idées « magiques ». On retrouve aussi une distorsion de l'image de soi avec une confiance en soi accrue et une désinhibition, notamment sexuelle.
- une perception du temps et de l'espace altérée avec un sentiment d'intemporalité et d'allongement du temps présent.
- une sensation d'exacerbation des sens, marquée par une accentuation des perceptions sensorielles surtout auditives mais aussi visuelles (sons et couleurs plus intenses), des impressions tactiles plus fortes.
- des altérations de l'attention et de la mémoire à court terme (dite de travail) se traduisant par une difficulté à se souvenir des mots, des images, des histoires et des sons.
- une perturbation des performances psychomotrices incluant une diminution de l'attention et de la concentration, une diminution des réflexes et une augmentation du temps de réaction, des troubles de la coordination des mouvements et une réduction de la capacité à accomplir des tâches complexes.

Tous ces effets sont liés à la quantité de THC administrée (nombre de joints fumés et concentration de ces derniers en THC).

Lorsque l'intoxication est plus importante, à forte dose ou chez des sujets inexpérimentés, le cannabis peut entraîner un certain nombre de réactions négatives, parmi lesquelles :

- des manifestations dépressives, une anxiété, une altération du jugement, une désorientation et une confusion. Plus rarement des troubles paranoïdes peuvent apparaître, ainsi que des hallucinations majoritairement auditives et visuelles. Des attaques de panique et des angoisses de dépersonnalisation sont également observées, mais ces phénomènes sont rares et il est difficile d'établir un lien causal direct avec le cannabis.

► Effets somatiques :

On retrouve :

- une augmentation de la fréquence et du débit cardiaque et cérébral, observée environ 10 minutes après la prise de cannabis. Ces effets s'estompent quand l'usage se prolonge. Chez les personnes en bonne santé, il existe peu de répercussions cliniques de ces effets cardio-vasculaires. Cependant chez les patients coronariens, la tachycardie peut être responsable de palpitations ou d'une réduction de la tolérance à l'effort. Cette tachycardie contribue parfois à majorer l'anxiété chez certains consommateurs. La vasodilatation des artères périphériques peut expliquer la survenue fréquente d'une hypotension orthostatique, d'une hypersudation ou de céphalées.
- une action bronchodilatatrice immédiate et transitoire. Elle s'estompe avec l'usage prolongé. On observe par la suite des conséquences inflammatoires bronchiques liées au cannabis fumé ainsi qu'une hyperréactivité bronchique secondaire se traduisant par la survenue d'une toux. Ces effets sont liés d'une part à l'action directe du Δ -9-THC et d'autre part au potentiel irritant des produits de combustion (goudrons associés).
- des effets oculaires dont une hyperhémie conjonctivale (« yeux rouges ») par vasodilatation et irritation conjonctivale, ainsi qu'une mydriase inconstante et modérée si elle existe, présente surtout en cas d'ingestion massive. En revanche la lenteur de la dilatation pupillaire aux effets de la lumière est souvent retrouvée.
- d'autres effets somatiques tels qu'une sécheresse buccale par diminution de la sécrétion salivaire, un effet orexigène (stimulation de l'appétit) pouvant s'expliquer en

partie par l'apparition d'une hypoglycémie, une myorelaxation se traduisant par un relâchement du tonus musculaire et des troubles digestifs dus à une réduction de la motricité intestinale.

- plus rarement peuvent survenir des nausées, des vomissements, des diarrhées et une rétention urinaire.

[11] [43] [44] [52] [54] [55] [56] [57]

3.2) Effets liés à une consommation régulière et répétée de cannabis

Ceci concerne moins de 10% des usagers. On s'intéresse aux conséquences induites par une consommation régulière voir massive de cannabis. Trois types de consommations quotidiennes nous intéressent ici : modérée (3 à 5 joints soit environ 1 gramme de THC), forte (5 à 6 joints soit 0,9 à 1,2 grammes de THC) ou intensive (Plus de 1,2 grammes de THC).

► Conséquences psychiques :

Le syndrome antimotivationnel associe apragmatisme, apathie, perte de la capacité de projection dans l'avenir, perte d'élan vital, désintérêt, émoussement des affects, manque d'ambition, diminution de l'efficacité intellectuelle et intolérance aux frustrations, réduction du champ relationnel et des capacités de communication. Lors de ce syndrome, on ne retrouve pas de troubles du cours de la pensée (les pensées demeurent cohérentes), ni de discordance. Le sujet a parfaitement conscience de l'état de passivité et de refus d'investissement qu'il présente. Ce syndrome est réversible à l'arrêt de la consommation. [44] [52] [58]

► Conséquences somatiques :

- Manifestations cardiovasculaires :

La prise prolongée de quantités importantes de Δ -9-THC peut entraîner un ralentissement de la fréquence cardiaque se traduisant par une hypotension et une bradycardie attribuées généralement à la réduction du tonus sympathique central. Les effets chronotropes

des cannabinoïdes sont opposés en fonction des modalités de prise : tachycardie en prise aiguë et bradycardie en usage chronique.

Deux cas d'artériopathies associées à la consommation de cannabis par inhalation sont reportés dans une publication récente (Disdier & coll., 1999). De nombreux constituants du cannabis autres que le Δ -9-THC y sont incriminés, notamment le monoxyde de carbone, et les hydrocarbures aromatiques polycycliques déjà décrits dans la survenue de lésions endothéliales et artérosclérotiques lors du tabagisme.

[6] [11] [43]

- Manifestations broncho-pulmonaires :

Les manifestations broncho-pulmonaires lors d'une exposition chronique chez les grands fumeurs de cannabis sont proches de celles du tabagisme chronique. On retrouve une bronchite chronique, avec toux chronique, expectorations et râles sibilants. La voix des fumeurs peut aussi être enrrouée en raison d'une laryngite chronique. L'atteinte bronchique inflammatoire se manifeste par un épaissement de la membrane basale, un œdème sous-muqueux, une perte de l'épithélium cilié et une augmentation intra-alvéolaire de polynucléaires neutrophiles et d'interleukine.

Les goudrons issus de la combustion de cannabis sont retrouvés en plus grande quantité par rapport à ceux issus de la fumée de tabac (environ 50mg contre 12mg). De plus dans ces goudrons de cannabis, la concentration en produits carcinogènes (benzopyrène, benzanthracène, nitrosamines, aldéhydes) est également plus importante. La fumée de marijuana entraîne une exposition des poumons aux goudrons nettement supérieure à la fumée de tabac (plus de 80% pour le cannabis contre 68% pour le tabac), du fait de la profondeur de l'inhalation (plus importante pour le cannabis) et de l'effet broncho-dilatateur du THC favorisant la rétention des goudrons au niveau des voies aériennes.

Cependant ces résultats sont à pondérer avec le fait que les fumeurs de tabac consomment de plus grandes quantités que les usagers, même chroniques, de cannabis. De plus, il est difficile de distinguer les effets du cannabis de ceux du tabac dans la mesure où les joints contiennent souvent les deux produits, et que les fumeurs de cannabis fument généralement des cigarettes.

Les données actuelles montrent qu'une consommation intensive de cannabis entraînerait, dans les mêmes proportions que le tabagisme chronique, des risques de cancers bronchiques ainsi que des cancers des voies aérodigestives supérieures (bouche, pharynx, larynx et œsophage). [6] [44] [52] [55] [58] [59]

- Manifestations endocriniennes :

Les anomalies endocriniennes sont bien répertoriées chez l'animal : chez le rat mâle, on note lors de l'administration à hautes doses de THC, une diminution de la sécrétion de testostérone avec une atrophie testiculaire, des perturbations de la production de sperme, de sa mobilité, de sa viabilité, ainsi que des modifications du comportement sexuel. Chez la femelle, le cycle ovulatoire est altéré.

Chez l'humain, les résultats sont contradictoires, en partie parce qu'ils ne sont pas constants d'une étude à une autre, mais aussi parce que les changements observés sont à la limite de la normale et que leurs conséquences cliniques, notamment une hypofertilité, sont discutées. Il n'existe donc pas actuellement de preuve convaincante d'une conséquence endocrinienne clinique importante chez les usagers chroniques de cannabis.

[6] [11] [54]

- Manifestations immunologiques :

Il semble que le cannabis ait des propriétés immunomodulatrices. Les anomalies de l'immunité rapportées sont une inhibition de la blastogénèse des lymphocytes, une diminution des lymphocytes T, une détérioration de la fonction des macrophages, une diminution de la sécrétion des cytokines et une modification de l'activité des cellules tueuses. Bien qu'il soit conseillé aux scientifiques qui préconisent l'usage de cannabis à visée orexigène et antalgique chez les patient atteints du sida ou de certains cancers, de prendre en compte cette perturbation immunitaire, de nouvelles études sont nécessaires afin d'affirmer ou infirmer l'association du cannabisme avec la survenue de complications infectieuses.

[6] [11] [44] [60]

III/ Grossesse et cannabis

1) La grossesse, rappels physiologiques

Le développement pré- natal peut être divisé en plusieurs périodes :

- une période pré-embryonnaire, correspondant à une période de division cellulaire, ayant lieu durant la première et la deuxième semaine après la fécondation
- une période embryonnaire se déroulant de la deuxième à la huitième semaine de développement
- une période fœtale, de la neuvième à la trente-huitième semaine de développement.

Dans les deux premières semaines après la fécondation, le blastocyte se développe et se niche dans la muqueuse utérine lors de l'implantation. Pendant la période embryonnaire, la majorité des organes se forme jusqu'à la huitième semaine et l'embryon prend une forme humaine. La période fœtale se déroulant pendant les sept derniers mois se caractérise par une croissance et une maturation des organes déjà mis en place (Figure 16).

► Période pré-embryonnaire :

Pendant les 24 premières heures qui suivent la fécondation, le zygote commence à subir un ensemble de divisions appelé segmentation, qui a pour effet de partager le zygote en de nombreuses cellules-filles appelées blastomères.

Après 3 jours, l'embryon se compose d'une masse sphérique de cellules ressemblant à une mûre ou morula. Les cellules de la morula vont être non seulement à l'origine de l'embryon et de ses membranes, mais aussi à celle du placenta et de ses structures annexes.

Dès le stade de 8 cellules, les blastomères vont acquérir une adhérence différentielle, aboutissant à la ségrégation de certaines au centre de la morula, constituant une masse cellulaire interne appelée embryoblaste (car elle va être à l'origine de l'embryon) et d'autres à l'extérieur de la morula formant en périphérie une masse cellulaire externe appelée trophoblaste, constituant la première source des membranes du placenta.

Vers le cinquième jour après fécondation, la morula comprenant alors 30 cellules, absorbe des liquides et se creuse, formant une cavité appelée blastocèle. A ce stade, l'embryon est appelé blastocyste.

La morula atteint la cavité utérine entre le 3^{ème} et le 4^{ème} jour de développement. Au 5^{ème} jour, le blastocyste éclot de son enveloppe originale et va pouvoir interagir directement avec l'endomètre fortement développé et riche en glandes nourricières et vaisseaux sanguins.

Au début de la deuxième semaine, l'embryoblaste se partage en deux feuillets : l'épiblaste et l'hypoblaste. Une cavité appelée cavité amniotique se développe ensuite dans l'épiblaste et une couche de cellules dérivée de celui-ci forme la membrane amniotique. Le reste de l'épiblaste et l'hypoblaste constituent le disque embryonnaire didermique, situé entre la cavité amniotique et le blastocèle. Les cellules de ce disque vont être à l'origine de l'embryon et d'une partie des membranes extra-embryonnaires.

La nidation, correspondant à l'implantation du blastocyste dans la muqueuse utérine, se déroule lors de la deuxième semaine. La zone de contact formée entre l'endomètre et le chorion, (membrane formant l'enveloppe externe du blastocyste), située entre l'amnios (membrane mince et résistante dérivant du bouton embryonnaire formant la poche des eaux) et la muqueuse utérine, constitue le placenta, organe d'échanges de gaz et de nutriments entre le sang maternel et l'embryon (Tableau 12).

C'est au cours de cette période qu'a été mise en évidence expérimentalement avec des radiations ionisantes la loi dite « du tout au rien ». En effet, si l'on considère que l'œuf est susceptible d'échanges avec le milieu environnant, et que sa nutrition est assurée par les sécrétions utérines, un agent exogène excrété ou présent dans cet environnement peut donc l'atteindre ou provoquer des lésions. La loi dite « du tout au rien » montre que lors d'une exposition aux radiations ionisantes, soit les cellules non atteintes compensent et réparent les lésions, soit le développement cesse et la grossesse s'arrête. Cependant, cette loi n'a pas été démontrée pour des substances chimiques.

[61] [62] [63] [64] [65] [66]

► Période embryonnaire :

Elle commence par la gastrulation correspondant au passage d'un disque embryonnaire à deux feuillets à un disque embryonnaire à trois feuillets tissulaires : l'ectoblaste, le mésoblaste et l'entoblaste définitif. L'hypoblaste est « remplacé » par une nouvelle couche de cellules appelée entoblaste ou entoblaste définitif. Entre l'épiblaste et l'entoblaste naissant se développe un troisième feuillet appelé mésoblaste intra-embryonnaire. Une fois que l'entoblaste et le mésoblaste intra-embryonnaire sont constitués, l'épiblaste prend un nouveau nom : l'ectoblaste.

La fin de la gastrulation est relayée par deux mécanismes menés parallèlement, qui aboutissent à la forme définitive du fœtus :

- la morphogénèse qui donne à l'embryon la forme et le volume du fœtus
- l'organogénèse qui donne place aux principales ébauches d'organes.

(Tableau 13)

Une agression de l'œuf à cette période peut entraîner la mort embryonnaire ou une malformation congénitale qui sera fonction de la nature et de la date de l'agression. En effet, durant cette période, l'embryon va évoluer rapidement et considérablement, et à tout moment on va distinguer des cellules en voie de prolifération et d'autres en voie de différenciation. La complexité et la précision des mécanismes alors mis en jeu vont expliquer la grande sensibilité de l'embryon à cette période. Chaque organe va passer par une période critique maximale définie par rapport aux calendriers de développement, et le type de malformation rencontrée va alors dépendre de l'organe le plus vulnérable au moment de l'exposition.

Cette période embryonnaire va de ce fait, être celle où le risque tératogène est le plus élevé. Néanmoins, un agent tératogène ne va pas provoquer en général toutes les malformations possibles, même si de nombreux organes se développent en même temps.

[61] [62] [63] [64] [65] [66]

► Période fœtale :

Elle débute au troisième mois, lorsque l'embryon devient fœtus, et dure jusqu'à la naissance.

La morphogénèse étant quasiment terminée, il s'agit surtout d'une phase marquée par des phénomènes de croissance et de maturation histologiques et enzymatiques des organes déjà en place. Toutefois, quelques organes poursuivent leur différenciation (le cervelet, le SNC et l'appareil urogénital) et sont ainsi susceptibles d'être affectés par un agent tératogène.

(Tableau 14)

[63] [64] [62] [65] [66]

Figure 16 : Déroulement de la grossesse [63] [67]

Deux premières semaines:

Période de prolifération cellulaire qui conduit du stade de zygote à celui de morula puis blastocyste et enfin à la formation d'un disque embryonnaire à 2 feuillets. Les anomalies de développement ne remontent pas à cette période car les systèmes et les structures du corps ne sont pas encore développées. Les tératogènes entraînent généralement une perte embryonnaire totale.

Période embryonnaire:

La gastrulation, la délimitation et la formation des organes se déroulent entre la 3^{ème} et la 8^{ème} semaine. Il s'agit de la période la plus active du développement et de la différentiation. L'embryon est alors très vulnérable. Des anomalies majeures du développement peuvent être générées à cette période.

Période fœtale:

La croissance des organes déjà mis en place se fait pendant la période qui s'étend du 3^{ème} au 9^{ème} mois (enfant à terme). Des anomalies du développement peuvent être générées à cette période mais sont généralement moins graves. Elle peut entraîner un retard de croissance, un retard mental, des anomalies oculaires, auriculaires, dentaires ou des organes génitaux externes

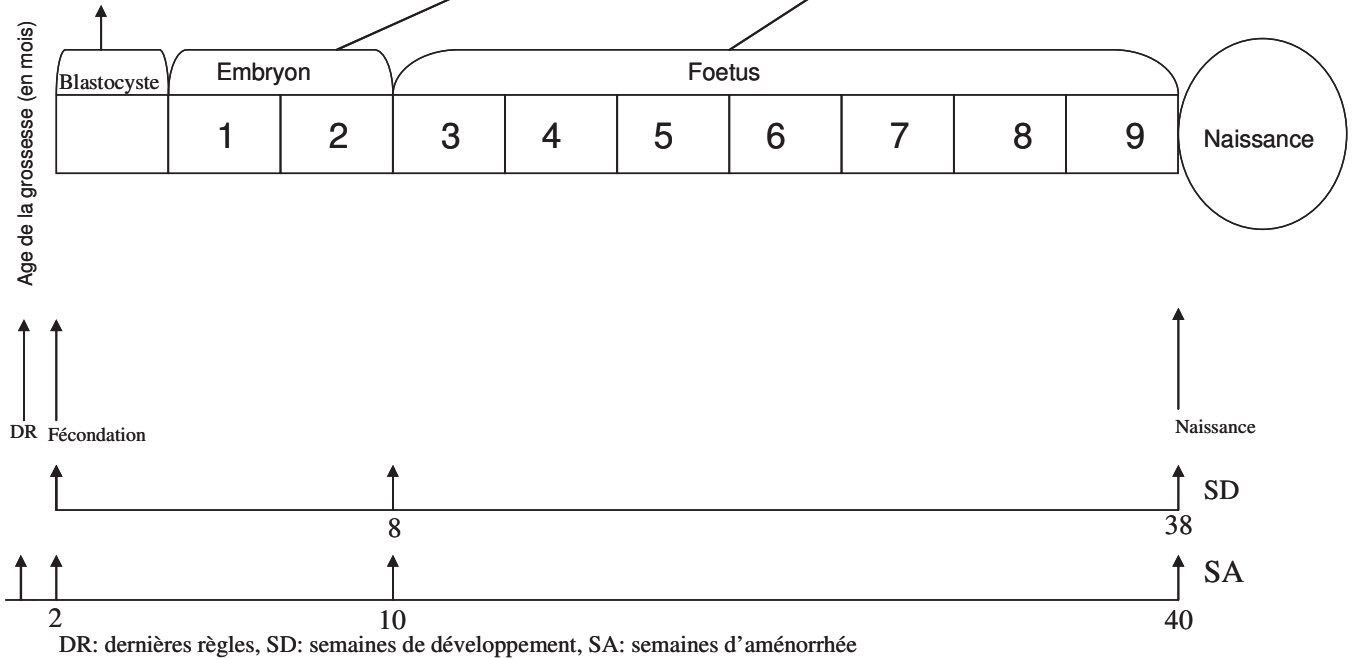


Tableau 12 : Embryogénèse [62] [68]

Semaines d'aménorrhées (SA)	Age du fœtus (en semaines)	Topographie	Oeuf	E M B R Y O G E N E S E (4 premières semaines)
3 ^{ème}	1 ^{ère}	Transit tubaire Entrée utérine J3 Implantation J5	2 blastomères Morula J4 Blastocyste J5 Bouton embryonnaire	
4 ^{ème}	2 ^{ème}	Nidation	Entoblaste (feuillet ventral) Ectoblaste (feuillet dorsal) Embryon didermique Cavité amniotique	
5 ^{ème}	3 ^{ème}		Gastrulation: embryon tridermique Neurulation (formation du tube neural) Circulation placentaire	

Tableau 13 : Morphogénèse et organogénèse [62] [68]

SA	Semaines de grossesse	Morphogénèse	Organogénèse	M O R P H O G E N E S E & E M B R Y O G E N E S E
6 ^{ème}	4 ^{ème}	Bourgeons des membres, supérieurs puis inférieurs Bourgeons faciaux	Métamérisation (bourgeonnement du mésoblaste, va engendrer les somites et les vertèbres) Tube cardiaque (bat à 23 jours) Séparation trachée/intestin Foie 3 vésicules cérébrales (à l'origine du SNC)	
7 ^{ème}	5 ^{ème}	4 arcs brachiaux (structures embryonnaires transitoires fondamentales pour la morphogénèse de la région cervicofaciale)	Pancréas Mésonéphros (rein transitoire) 5 vésicules cérébrales	
8 ^{ème}	6 ^{ème}	Développement des membres Coalescence des bourgeons faciaux	Hernie ombilicale physiologique (6 à 10 semaines) Diverticule urétral (à l'origine des voies excrétrices intra et extra-rénales) Ebauche gonadique indifférenciée	
9 ^{ème}	7 ^{ème}	Segment distal des membres Palais antérieur	Métanéphros (rein définitif) Cœur à 4 cavités Testicules ou ovaires	
	Fin du 2 ^{ème} mois	Rotation des membres Palais postérieur	Diaphragme membraneux	

NB: seul l'appareil génital poursuit sa différenciation durant le 3^{ème} mois.

Tableau 14 : Développement fœtal [62] [68]

SA	Semaines de grossesse	Développement	Poids en grammes	D E V E L O P P E M E N T F O E T A L
14 ^{ème}	12 ^{ème}	Cerveau et moelle épinière, structure définitive Organes génitaux externes identifiables	19	
18 ^{ème}	16 ^{ème}	Face complète, poumons et reins définitifs, début de différenciation des organes des sens, délimitation du disque placentaire	100	
19 ^{ème}	17 ^{ème}	Lumière du vagin, vernix caseosa (protection de la peau du fœtus), myélinisation de la moelle	150	
24 ^{ème}	22 ^{ème}	Développement du cortex	400	
28 ^{ème}	26 ^{ème}	Perception de la lumière	1000	
32 ^{ème}	30 ^{ème}	Testicules dans le scrotum Sens du goût	1600	
34 ^{ème}	32 ^{ème}	Maturité pulmonaire	2200	

2) Effets de la consommation de cannabis sur la descendance chez l'homme

2.1) Au cours de la grossesse jusqu'à l'accouchement

Le $\Delta 9$ -THC, principale molécule psychoactive du cannabis, passe la barrière placentaire et peut rester dans le corps jusqu'à 30 jours avant excrétion, prolongeant ainsi l'exposition fœtale. Les concentrations retrouvées dans le sang fœtal sont au moins égales à celles observées chez la mère.

Les concentrations en monoxyde de carbone retrouvées lors de l'inhalation de cannabis sont aussi à prendre en compte, sachant que la marijuana produit des niveaux de monoxyde de carbone cinq fois supérieurs à ceux produits par la cigarette. Ceci a pour conséquence une augmentation de la carboxy-hémoglobine pouvant affecter l'oxygénation fœtale ainsi que son développement.

[6] [11] [69] [70]

2.1.1) Tératogénicité

A ce jour, aucune preuve n'a été trouvée d'un effet tératogène lié à la consommation de marijuana. D'après des études rétrospectives et prospectives de recherche de malformations, il n'est pas apparu d'augmentation statistiquement significative de risque malformatif majeur ou mineur chez les enfants nés de mères consommatrices de marijuana par rapport aux enfants non exposés.

Malgré la présence de rapports montrant l'apparition d'anomalies physiques chez les enfants nés de gros consommateurs, la non spécificité de ces anomalies ainsi que la présence de facteurs confondants, tels que l'alcool et le tabac, dont le risque tératogène est connu, mais aussi l'état de risque relatif lié à la mère (antécédents, âge...), ne permettent pas d'incriminer spécifiquement et de manière sûre le cannabis.

[6] [71] [72] [73]

2.1.2) Croissance foétale et âge gestationnel (ou conséquences somatiques)

Il s'agit tout d'abord d'évaluer le degré d'exposition du fœtus au cours de la grossesse, à savoir la quantité consommée et la durée de l'exposition. Dans la majorité des études, les futures mères consommatrices de cannabis sont classées en 3 groupes :

- les usagers « légers », fumant moins d'une fois par semaine
- les usagers « modérés », fumant plus d'une fois par semaine, mais moins d'une fois par jour
- les usagers « lourds ou sévères », fumant une fois ou plus par jour.

Par la suite il a fallu distinguer la consommation pour chaque trimestre de grossesse pris séparément. Nous retiendrons d'une manière globale que pour chaque type de consommateur, on observe de manière générale une diminution de la consommation au fur et à mesure de l'avancement de la grossesse. [74]

Certaines études rapportent que la consommation de cannabis peut être responsable d'une diminution de la perfusion uro-placentaire, pouvant être à l'origine d'échecs ou de difficultés d'implantation embryonnaire, d'avortements spontanés, ainsi que d'un risque de placenta praevia, d'une augmentation des contractions et des complications durant le travail obstétrical [11] [75]. De plus les manifestations cliniques liées à la consommation de cannabis associées aux changements physiologiques, voire aux situations physio-pathologiques pouvant coexister durant la grossesse, peuvent entraîner de graves complications, notamment dans la prise en charge anesthésique. [72]

D'autres anomalies concernant le développement intra-utérin ont été rapportées. Chez les nourrissons nés de mères consommant de façon régulière et répétée du cannabis (6 fois par semaine ou plus), on retrouve :

- une diminution de la durée de gestation de 0,8 semaine, soit une prématurité.
- Cependant, certains se sont posé la question de la pertinence de ce résultat d'un point de vue clinique. Mais si l'on considère que l'effet observé est lié à la dose absorbée, alors ce résultat (0,8 semaine) peut prendre des proportions cliniquement plus importantes si des doses plus importantes de drogue sont consommées (O'connel et fried, 1984)

- une diminution du poids de naissance de 79 à 105 grammes (O'Connell et Fried, 1984, 1991 et Zuckerman & al. 1989)
- une diminution de la taille de naissance d'environ 0,5 centimètres (Zuckerman & al. 1989)
- une diminution du périmètre crânien (Zuckerman & al. 1989 et Hingson & al. 1982)

Par ailleurs, en ce qui concerne les enfants nés de mères fumeuses légères à modérées, c'est-à-dire ayant une consommation occasionnelle, aucune différence significative n'a été notée en ce qui concerne la durée de gestation, le poids de naissance, la taille et le périmètre crânien des nouveaux-nés.

[6] [74] [75] [70] [76] [77] [69]

Malgré le nombre important d'études publiées concernant les conséquences fœtales et néo-natales d'un usage maternel de cannabis, les résultats restent parfois contradictoires et parfois non statistiquement significatifs. Cette difficulté à s'accorder sur les résultats est due en partie à la pauvreté ou l'absence d'informations, quant à la quantité et la durée d'exposition au cannabis. D'une manière générale, il est difficile de connaître et de suivre la consommation d'une substance illicite et par conséquent il existe une sous-estimation de la prévalence réelle de la consommation de cannabis durant la grossesse. Pour palier à cela, dans certaines études, la déclaration de consommation de cannabis par les futures mères est confirmée au moyen de tests urinaires. [78]

De plus, l'absence de contrôle de certaines variables confondantes est aussi à prendre en compte, comme l'usage d'autres substances psychoactives telles que le tabac, l'alcool, la cocaïne, l'héroïne, l'ecstasy, des opioïdes divers, la caféine...exposant à des conséquences à plus ou moins long terme, mais aussi d'autres substances parfois associées à l'insu du consommateur.

D'autres éléments sont à prendre en compte comme pouvant altérer l'estimation des effets: l'amplitude, la durée et les modalités de consommation, les différences sociales et génétiques des populations sélectionnées. Le choix des sujets s'effectue souvent dans des milieux où le niveau socio-économique est bas et présentant des conditions pré et post-natales dont on sait qu'elles peuvent modifier l'interprétation des résultats.[6] [70]

Bien que la littérature concernant les effets de la consommation de cannabis durant la grossesse ne cesse de croître, il reste un certain nombre de limites, incluant la difficulté à fournir des estimations de l'ampleur de l'usage du cannabis maternel, et l'incapacité à

contrôler des facteurs qui peuvent potentiellement confondre les résultats concernant l'usage de cannabis durant la grossesse.

Voici une liste non exhaustive des facteurs confondants retrouvés dans les principales études publiées à ce sujet:

Concernant les mères	<ul style="list-style-type: none"> - Age - Race - Antécédents médicaux - Etat de santé général - Exposition à des polluants extérieurs - Poly-addiction
Concernant le statut social	<ul style="list-style-type: none"> - Niveau socioéconomique - Niveau d'éducation - Statut matrimonial - Mode de vie - Travail - Accès aux soins
Concernant la grossesse	<ul style="list-style-type: none"> - Primipare - Gémellaire - Désirée - Découverte tardive - Gain de poids/ alimentation - Accès aux soins
Concernant le cannabis	<ul style="list-style-type: none"> - Manière de consommer - Amplitude, durée de la consommation - Répartition de la consommation selon les trimestres - Autres substances mélangées
Concernant l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Rétrospective ou prospective - Taille de l'échantillon - Difficulté de recueil des informations concernant les substances licites et illicites chez femmes enceintes - Usage de tests urinaires

[6] [70] [71] [73] [74] [77] [78]

2.2) Effets comportementaux

Actuellement, seules deux études de cohortes prospectives, initiées au début des années 1980, ont mis l'accent sur les conséquences possibles de la consommation prénatale de cannabis sur la descendance, et ce au-delà de l'âge scolaire. Ces études ont suivi des dyades mères-enfants exposées in-utéro de manière variable au cannabis et ont permis d'évaluer les conséquences neurocomportementales et cognitives de cette exposition.

La première étude : l'OPPS ou *the ottawa prenatal prospective study*, ayant débuté en 1978, a eu pour but d'examiner l'association entre la consommation de marijuana pendant la grossesse et les effets sur les enfants, de l'enfance jusqu'à l'adolescence, dans les domaines de la croissance, du développement cognitif et du comportement. L'étude a porté sur un échantillon composé de sujets de race blanche et de classe socio-économique moyenne. Les données sur les naissances ont été recueillies auprès de 682 femmes, et 180 enfants ont été choisis pour être suivis au-delà de la période néonatale.

La seconde étude : la MHPCD ou *the maternal health practices and child development study*, ayant été initiée en 1982, a mis l'accent sur les conséquences d'une exposition prénatale à la marijuana, l'alcool et la cocaïne, chez les enfants allant des âges de l'enfance jusqu'au début de l'adolescence (10 ans). La moitié des sujets était afro-américaine et l'autre moitié caucasienne, d'un niveau socio-économique bas. Après contrôle de l'utilisation d'autres drogues, les résultats trouvés sur le plan cognitif et comportemental ont été similaires.

[11] [74] [75]

2.2.1) Nouveaux-nés

Chez les nouveaux-nés de mères consommatrices de cannabis durant la grossesse (avec une moyenne de 5 cigarettes par semaine), des anomalies du comportement ont été retrouvées à un, sept, neuf et trente jours de vie. On retrouve :

- des tremblements, associés à des sursauts exagérés, spontanés ou en réponse à des stimuli minimes
- une atténuation de la réponse visuelle aux stimuli lumineux

- des troubles du sommeil, avec une altération des pleurs. L'enfant passe moins de temps calme et endormi, avec un sommeil moins profond et des réveils plus fréquents, les pleurs sont parfois inconsolables.
- la mise des mains à la bouche est plus fréquente (traduisant un syndrome de sevrage, notamment retrouvé lors d'une addiction de la mère aux opiacés)
- la possibilité pour l'enfant de pousser un cri strident, typiquement retrouvé chez les nouveaux-nés exposés in-utéro.

[6] [11] [70] [71] [74] [75]

2.2.2) De 1 jusqu'à 3 ans

Entre l'âge de un à deux ans, les enfants exposés en période prénatale ne présentent ni trouble du langage, ni diminution des performances mentales, ni anomalies du comportement, alors que ces effets sur les différents paramètres de développement ont été clairement mis en évidence pour l'alcool et le tabac.

[6] [11] [74] [75]

2.2.3) De 3 jusqu'à 5 ans

On retrouve chez les enfants de 3 ans exposés in-utéro, une série d'altérations cognitives, touchant notamment la mémoire à court terme (baisse dans les scores de mémoire), mais aussi les capacités d'abstraction, les capacités attentionnelles ainsi que le raisonnement verbal. On retrouve par ailleurs une persistance des atténuations de la perception visuelle aux stimuli lumineux.

[6] [11] [74] [75] [79]

2.2.4) De 5 à 6 ans

Entre 5 et 6 ans, aucune altération statistiquement significative n'a été retrouvée sur le plan cognitif et au niveau du langage chez les enfants exposés in-utéro par rapports aux non exposés. Aucune différence n'a été notée en ce qui concerne les tests de QI.

Par ailleurs, il a été mis en évidence des déficits attentionnels et mnésiques, ainsi qu'une hyperactivité et une impulsivité, notamment retrouvées chez les garçons, avec des troubles du comportement émotionnel. Ces problèmes ont été trouvés grâce à l'utilisation de

tests d'attention soutenue, de résolutions de tâches visuelles ainsi que des tâches de mémoire. Cependant certains notent que les instruments utilisés pourraient ne pas être suffisants pour identifier des nuances dans le neuro-comportement, et estiment qu'il serait nécessaire d'être capable de détecter des altérations neuropsychologiques plus subtiles.

De plus, dans ces études la prise en compte de certains facteurs de confusion n'est pas explicite, comme l'attention portée à l'enfant et à son apprentissage, le niveau d'éducation, les conditions de vie.

[6] [11] [70] [74] [75] [79]

2.2.5) De 9 à 12 ans

Entre 9 et 12 ans, on retrouve chez les enfants exposés in-utéro au cannabis, une impulsivité accrue, une augmentation de l'hyperactivité et de l'inattention. Des troubles de l'apprentissage touchant la lecture et la compréhension ont également été mis en évidence. Ils auraient un impact négatif sur les performances scolaires, malgré des résultats de QI restant inchangés par rapport aux enfants non exposés. Le déficit attentionnel est mis en avant afin d'expliquer ce retentissement scolaire.

Certaines anomalies ont été retrouvées, touchant les fonctions exécutives, ces dernières concernant l'intégration visuelle, les capacités de planification, d'analyse, de synthèse et de jugement. Ces anomalies traduisent une atteinte du cortex préfrontal et de ses connexions, où on le rappelle, de nombreux récepteurs CB1 sont présents chez le fœtus et le nouveau-né.

L'exposition in-utéro au cannabis entraînerait aussi un comportement impulsif, avec un déficit d'inhibition de réponse, pouvant se traduire par une incapacité à inhiber des comportements sociaux inadaptés, aux conséquences parfois non négligeables et une augmentation de problèmes de délinquance.

Des problèmes émotionnels ont été notés, se traduisant par des symptômes dépressifs ainsi qu'une anxiété accrue, le tout ayant aussi un impact négatif sur les performances scolaires.

[11] [74] [75] [79] [80] [81]

Certaines contradictions ou certains résultats non statistiquement significatifs parfois retrouvés dans les études, concernant en particulier les performances et les déficits scolaires, peuvent être expliqués par un certain nombre de facteurs confondants et de variables

environnementales, qui sont en plus grand nombre au fur et à mesure que l'enfant grandit et sont susceptibles d'affecter la réussite scolaire.

Parmi ces facteurs pouvant influencer le développement de l'enfant on retrouve :

- le sexe, l'âge, le niveau d'intelligence, le degré d'anxiété, le bien être général de l'enfant
- le statut socio-économique, la capacité intellectuelle des parents
- la taille de la famille, le genre d'interactions familiales, la présence ou non d'un père (ou d'une entité masculine), la présence ou non d'une dépression maternelle
- les facteurs de risques environnementaux, les caractéristiques du voisinage
- la confrontation à des événements stressants de la vie
- le soutien social

Quand aux facteurs confondants portant sur les études elles-mêmes, on retrouve les différences sociodémographiques des échantillons étudiés, les drogues, la différence entre les instruments (tests) utilisés afin d'évaluer les capacités intellectuelles et scolaires chez les sujets et la difficulté d'obtenir une évaluation adéquate et objective du comportement des enfants (par les parents, les professeurs et même les soignants).

[79] [80] [81]

2.2.6) De 13 à 16 ans

Des troubles cognitifs caractérisés par de faibles performances aux tâches impliquant la mémoire visuelle ainsi que la capacité d'analyse et d'intégration de données sont retrouvés chez 152 adolescents entre 13 et 16 ans, issus de mères dépendantes au cannabis, dans la cohorte de l'OPPS. [75] [82]

On retrouve par ailleurs une prédisposition à l'usage nocif voire à la dépendance au cannabis à l'adolescence chez les sujets qui ont été exposés in-utéro.

Il existe un risque d'initiation de consommation de tabac et de cannabis plus important chez les sujets exposés in-utéro, par rapport aux non exposés, de façon plus marquée chez les garçons. [11] [75]

3) Epidémiologie de la consommation de cannabis durant la grossesse

Dans de nombreux pays, les données épidémiologiques concernant la consommation de tabac pendant la grossesse sont bien connues, contrairement aux consommations d'autres produits tels que l'alcool, le cannabis ou la cocaïne, dont la prévalence reste sous-estimée voire inconnue. Par exemple en France, la prévalence de la consommation de cannabis chez la femme enceinte est inconnue aujourd'hui.

En général, la prévalence d'utilisation d'alcool ou d'autres drogues est estimée en extrapolant les données épidémiologiques existantes sur la population générale.

Richardson a mené une étude sur les mères toxicomanes et leurs nouveau-nés en Australie et a conclu que l'incidence de la toxicomanie atteignait 7 pour 1000 naissances totales.

En France, une étude a rapporté que l'incidence de la consommation occasionnelle ou régulière de cannabis chez les jeunes femmes (en âge de procréer) était de 41,2%.

Aux Etats-Unis, la prévalence de la consommation de cannabis chez les femmes enceintes varie de 10 à 27%, tandis qu'en Nouvelle Zélande, 5% des mères rapportent avoir fumé du cannabis durant leur grossesse.

Certaines données permettent de conclure que le cannabis reste actuellement la substance psychoactive illicite la plus consommée chez les femmes enceintes, malgré un recueil d'informations des consommations maternelles durant la grossesse difficile à obtenir, ceci s'expliquant par différents facteurs comme le manque d'informations par les futures mères sur leur consommation, le déni de celles-ci, ainsi qu'une peur des conséquences légales, mais aussi un sentiment de honte, de culpabilité vis-à-vis de leur futur enfant.

[6] [11] [69] [72] [83]

4) Prise en charge et traitements

► Prise en charge :

En France, on estime que 500 à 2500 grossesses de femmes toxicomanes sont menées à terme chaque année. Ces grossesses sont considérées à risque du fait de la consommation d'une ou plusieurs substances psychoactives, mais aussi du fait des conditions de vie parfois précaires, et du faible suivi prénatal des patientes. Ces grossesses ne sont pas toujours souhaitées et sont parfois découvertes tardivement (voire non reconnues ou déniées jusqu'à l'accouchement).

Ainsi il va être important d'améliorer la prise en charge des femmes enceintes dépendantes, notamment en améliorant le diagnostic tardif de la grossesse, mais aussi le suivi prénatal, en créant un cadre thérapeutique le plus tôt possible, prenant en compte la dimension de la grossesse mais aussi de la toxicomanie.

► Difficultés de la prise en charge :

Tout d'abord, comme mentionné ci-dessus, le diagnostic d'une grossesse chez les femmes dépendantes aux substances psychoactives est souvent tardif, ce qui réduit l'accès au suivi prénatal. Par la suite, lorsque celui-ci existe, il est souvent irrégulier et insuffisant, car à la différence des autres patients, la future mère est souvent stigmatisée et culpabilisée. Des représentations de vice, de pêché, de faiblesse, de manque de volonté sont toujours très présentes et compliquent l'accès aux soins. De plus, l'illégalité de la toxicomanie fait craindre aux patientes des problèmes avec la justice. Elles perçoivent souvent l'hôpital et/ou la maternité comme un lieu où la toxicomanie est stigmatisée, où la dépendance n'est pas ou que peu prise en compte et où leur grossesse est perçue comme gênante et irresponsable.

► Principes de la prise en charge :

Les professionnels de santé s'accordent à dire que la maternité induit des changements dans la vie d'une femme et va de ce fait être une période privilégiée pour poser les bases d'une prise en charge. Il ne s'agit pas seulement de l'arrivée d'un nouvel être, mais aussi la démarginalisation plus ou moins forcée par la société pour accueillir un enfant dans de bonnes conditions. Cet enfant sera un moteur pour de nombreuses mères, afin de faire face à leurs difficultés, avec l'aide des professionnels de santé.

La prise en charge de la situation maternité-toxicomanie doit être globale, abordant des dimensions médicales mais aussi psychologiques et sociales. La complexité de la situation et du lien entre conduites addictives, style de vie, fonctionnement psychique de la future mère, sont autant de variables qui ne peuvent se limiter qu'à la prise en charge de la toxicomanie. C'est pour cela que la démarche de prise en charge doit être pluridisciplinaire, mettant en jeu un partenariat entre différents professionnels de santé. Il s'agit là d'une véritable collaboration interdisciplinaire entre obstétriciens, sages-femmes, infirmières, puéricultrices, pédiatres, assistantes sociales, psychiatres et intervenants spécialisés, chacun dans son domaine étant amené à intervenir à des moments divers de la grossesse. [84] [85] [86] [87] [88]

Cette démarche peut être orchestrée au niveau hospitalier par les équipes de liaison et de soins en addictologie (ELSA), qui vont être en contact avec les différents services concernés et permettre un lien entre eux. L'accompagnement va ainsi s'inscrire dans la durée, en tenant compte de ce qui a déjà été fait et des projets en cours, définissant ainsi des objectifs thérapeutiques, qui pourront être élaborés ou réajustés par l'ELSA. Les objectifs d'une manière globale (et non spécifiques de la situation de maternité) vont être :

- de mieux prendre en charge, au niveau des urgences ou autres motifs initiaux d'entrée à l'hôpital, la problématique des personnes présentant une conduite addictive
- de repérer et dépister les comportements d'abus et de dépendance chez les patients hospitalisés ou se présentant aux urgences, notamment chez les jeunes et les femmes enceintes
- proposer à ces personnes, pour lesquelles une conduite addictive a été découverte, un bilan, une prise en charge spécifique et une orientation
- proposer si nécessaire des hospitalisations afin d'effectuer des bilans et des soins de dépendance
- s'assurer de la mise en place d'un suivi médico-psycho-social
- développer les relations avec les structures existantes en ambulatoire

Les ELSA n'assurent pas une prise en charge à long terme des personnes dépendantes, cependant, elles peuvent intervenir en aval d'une hospitalisation afin d'éviter toute rupture des soins et favoriser ainsi un relais de prise en charge à la ville. [11]

Les objectifs d'une prise en charge dans une situation spécifique telle que la maternité chez les femmes dépendantes aux drogues, vont être d'intervenir au moment opportun afin de

diminuer au maximum les risques pour le fœtus, aider la future mère à abandonner ses habitudes de toxicomanie et la préparer à l'accueil de l'enfant.

Pour cela il va falloir :

- renforcer les formations du personnel soignant, leur permettant de mieux accueillir, dépister, traiter et orienter les mères dépendantes
- apprendre à chaque professionnel de santé à rester dans ses compétences, différencier les rôles, ce qui contribuera à une articulation souple des interventions respectives des soignants
- intervenir auprès des patientes et aborder de façon systématique lors d'un examen obstétrical, mais pas seulement, la question de l'abus de substances psychoactives, en assurant à la mère de sa totale discrétion tant vis-à-vis de son entourage que des autorités judiciaires ou administratives (en effet, avant l'accouchement l'illégalité de l'usage de drogues n'autorise aucune dérogation au secret médical)
- permettre un suivi précoce et régulier
- limiter les indications de sevrage aux cas les plus favorables, en prévenant les risques de sevrage brutal
- favoriser une substitution pendant la grossesse et quelques mois après l'accouchement (lorsqu'un traitement substitutif existe !)
- élaborer avec les patientes un projet et évaluer pendant la grossesse les capacités de la patiente à faire face aux difficultés
- favoriser tout au long de la grossesse le rôle maternel de la patiente, l'accompagner vers la maternité
- favoriser la relation mère-enfant et éviter la séparation à la naissance (sauf lors de syndromes de sevrage sévères)

Ainsi, grâce à un partenariat construit, la collaboration entre ces professionnels de santé assure un lien, une continuité de prise en charge avant et après l'accouchement.

[84] [85] [86]

Cependant, peu de services offrent une prise en charge spécifique de la grossesse des femmes dépendantes aux substances psychoactives. L'enjeu est donc d'augmenter la sensibilisation des professionnels concernés, d'améliorer le maillage des territoires en structures d'addictologie et coordonner les actions de tous ces partenaires, afin d'assurer pour chaque patient une trajectoire de soins fluide et optimale.[87]

► Traitements :

Il existe plusieurs méthodes d'approche permettant de traiter une dépendance aux drogues. Le traitement de la toxicomanie peut inclure l'utilisation de médicaments, une thérapie comportementale, ou l'association des deux.

Le traitement va dépendre des besoins individuels et du type de drogue consommé. La gravité de la toxicomanie, et les actions déjà engagées précédemment peuvent aussi intervenir sur l'approche du traitement.

Les meilleurs programmes vont avoir pour but de fournir une combinaison de thérapies et autres services pour répondre aux besoins d'un patient en particulier, s'adaptant à des facteurs tels que l'âge, la race, la culture, le sexe, la grossesse...

La toxicomanie étant un trouble chronique caractérisé par des rechutes occasionnelles, un traitement à court terme n'est généralement pas suffisant, et pour beaucoup, le traitement est un processus à long terme, qui implique de multiples interventions et un suivi régulier.

En ce qui concerne le cannabis, comme tout processus thérapeutique en addictologie, la prise en charge pluridisciplinaire se fera en fonction du contexte global, et sera individualisée en fonction du stade motivationnel du patient.

Les programmes de soins courts concernent les aspects médicaux, psychologiques et sociaux du patient. Ils permettent à la personne dépendante de prendre conscience de ses difficultés grâce à des protocoles de soins individualisés, allant du simple conseil aux thérapies brèves (s'inspirant des thérapies cognitives et comportementales). Ces programmes courts constituent une offre de soins adaptée aux usagers de cannabis.

Les programmes de prise en charge au long court, concernant eux aussi les aspects médicaux, psychologiques et sociaux du patient, vont consister en premier lieu à un sevrage en ambulatoire (parfois hospitalier), avec une psychothérapie individuelle ou collective, une thérapie corporelle et un traitement médicamenteux des complications somatiques et psychiatriques associées au sevrage.

Quant aux pharmacothérapies, elles restent pour le moment de l'ordre de la recherche, aucun traitement n'ayant été validé dans cette indication.[6] [55]

► Prise en charge en ambulatoire :

Les premières consultations permettront :

- d'évaluer la situation environnementale ainsi que la psychologie du patient, puis d'évaluer l'usage de cannabis dans ce contexte
- de connaître la motivation du patient afin de lui proposer un projet adapté : l'abstinence ou une consommation contrôlée, avec une prise en charge ambulatoire +/- hospitalière si nécessaire

[6] [55]

► Prise en charge psychothérapeutique :

- Thérapies cognitivo-comportementales

La MILDT (*Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie*) définit la TCC comme étant « une technique de soins basée sur l'analyse, l'évaluation et la modification des facteurs individuels et environnementaux qui influent sur les comportements, les manifestations physiologiques et les schémas de pensée d'un individu. Elle vise à remplacer, par le biais d'un apprentissage, un comportement pathologique - notamment une conduite de dépendance - par un autre comportement ».

La TCC est un outil essentiel pour aider la personne dépendante à anticiper les problèmes et développer des stratégies d'adaptation efficaces face à eux, en agissant sur ses pensées, ses envies et les situations à risque de rechute.

Elle va permettre au patient :

- d'améliorer la maîtrise de soi
- de gérer ses émotions pour ne plus utiliser le cannabis comme un « antidote » à ses difficultés émotionnelles, ses états de colère, d'angoisse ou de tristesse
- d'explorer les conséquences positives et négatives de sa consommation de drogue
- de développer une auto-surveillance afin de savoir reconnaître les symptômes de manque et les situations à risque de rechute et par la suite développer des stratégies pour y faire face.

[55] [89]

- Entretien motivationnel

« *L'entretien motivationnel s'est développé à partir de la notion simple que la manière de parler à quelqu'un à propos d'un changement de comportement a une influence*

sur sa volonté de parler librement de comment et pourquoi il (elle) pourrait changer »
Stephen Rollnick.

Défini par William Miller et Stephen Rollnick, tous les deux psychologues, l'entretien motivationnel est une méthode de communication directive, centrée sur le patient, visant au changement de comportement par l'exploration et la résolution de l'ambivalence.

Souvent confondu en France avec les interventions brèves (qui sont plutôt informatives et confrontantes), l'entretien motivationnel s'utilise dans toutes les situations nécessitant le changement, l'abandon d'un comportement habituel. Il a pour but de faire émerger la motivation intrinsèque du patient en faveur d'un changement, en développant l'ambivalence initialement présente puis en la résolvant grâce au processus de changement, et permet de faire diminuer la résistance au changement.

Les TCC complètent l'entretien motivationnel.

[55] [90] [91]

- **Thérapies avec système de récompense**

Les patients peuvent gagner des bons de récompense en échange de tests urinaires négatifs et d'une participation active au suivi. Ces primes sont censées améliorer la compliance et la motivation du patient. Certains travaux ayant comparé les psychothérapies à base d'entretiens motivationnels aux thérapies combinées (TCC et entretien motivationnel) et aux psychothérapies combinées avec bons de récompense, ont montré que les psychothérapies combinées incluant un système de récompense sont plus efficaces sur la durée de l'abstinence. Cependant, bien que le système de bons soit bénéfique à court terme, l'avantage diminue avec le temps s'il n'est pas associé à une autre prise en charge psychothérapeutique, notamment de type cognitivo-comportemental.

[55] [89]

► **Pharmacothérapies :**

- **Traitement du syndrome de sevrage**

La prescription médicamenteuse en cas de sevrage cannabique n'est pas systématique. On va chercher à prévenir ou traiter les signes du sevrage au cannabis, qui sont une irritabilité et des troubles du sommeil, par un anxiolytique de type hydroxyzine (Atarax®) et/ou un hypnotique de courte durée d'action. Des substituts nicotiques peuvent être associés. D'autres aides médicamenteuses peuvent être proposées au moment du sevrage :

- le bupropion (Zyban LP®), qui a montré son efficacité dans le sevrage tabagique, agirait sur certains aspects cliniques du syndrome de sevrage. Cependant son efficacité vis-à-vis du cannabis n'a pas été confirmée
- le divalproate de sodium (Dépakote®), diminuerait les envies irréprouvables de cannabis lors du sevrage, mais sans améliorer l'irritabilité et l'anxiété. Ce médicament n'est pas prescrit systématiquement lors d'un sevrage cannabique. Son utilisation se limite aux patients dont le diagnostic d'une dépression bipolaire a été posé.

- Prévention des rechutes et maintien de l'abstinence

Aucune molécule n'a pour l'instant d'autorisation de mise sur le marché pour cette indication.

[6] [55]

Chez la femme enceinte :

Des recommandations spécifiques sur la prise en charge psychothérapeutique et médicamenteuse de la femme enceinte dépendante au cannabis ne sont pas disponibles aussi explicitement que pour le tabac, l'alcool ou autres drogues comme l'héroïne, la cocaïne, ou la dépendance aux opiacés. Voici les éléments recueillis pour la prise en charge de l'addiction au cannabis pendant la grossesse, à partir des éléments cités ci-dessus et en s'inspirant de la prise en charge de la femme enceinte fumeuse.

Les traitements pharmacologiques n'étant pas spécifiques du sevrage ou du maintien de l'abstinence cannabique, les traitements psychothérapeutiques ont une place centrale dans la prise en charge de ces patientes, les principales thérapies testées récemment étant les TCC et les entretiens motivationnels.

L'utilisation de substituts nicotiques est possible à tout moment de la prise en charge de la patiente, avec une prescription adaptée. Il s'agit de patchs n'excédant pas le dosage de 14 microgrammes/24h, et ne devant pas être portés plus de 12 à 14 heures par jour. Cependant le rapport bénéfice/risque est à évaluer au troisième trimestre de la grossesse au cas par cas. Le risque encouru reste cependant négligeable par rapport à celui associé à la consommation de joints. L'utilisation de patchs permet de limiter l'exposition du fœtus au monoxyde de carbone et aux goudrons.

La nicotémie est diminuée de 2 à 3 par rapport à celle liée au tabagisme actif, qu'en est-il de celle liée à la proportion de tabac présente dans le joint ?

Cette aide pharmacologique n'est cependant à envisager que si une approche psychologique et/ou comportementale n'est pas suffisante ou refusée, mais il est conseillé dans chaque cas de figure de l'utiliser en association avec cette approche.

Par ailleurs, la prescription d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine est possible afin de traiter l'anxiété générale de la patiente. Si le sevrage est associé à des troubles du sommeil, l'atarax® peut être prescrit au coucher.

La phytothérapie peut également être proposée. Sachant qu'elle reste une prise en charge légère, cela constitue plus une aide psychologique que pharmacologique.

Les psychothérapies visant l'abandon du cannabis doivent être considérées comme étant l'intervention de première intention chez les femmes enceintes qui fument des joints. Les substituts nicotiques et/ou les pharmacothérapies ne sont envisagés que si ces méthodes échouent.

[6] [92] [93]

Dans la majorité des cas, les femmes enceintes ayant un suivi prénatal régulier ou se présentant à la maternité pour leur accouchement, ne se confient pas au personnel soignant sur leur consommation de cannabis. Il s'agit souvent de jeunes femmes fumant un joint « de temps en temps », de façon récréative. Elles ne perçoivent pas forcément la nécessité d'en informer les sages-femmes et infirmières lors des interrogatoires qui ont lieu systématiquement lors des examens obstétricaux. Il est rare qu'il y ait une grosse dépendance au cannabis seul, et lorsque la prise en charge d'un syndrome de sevrage est nécessaire chez la mère ou le nourrisson, il reflète la plupart du temps d'une polyaddiction.

La majorité des femmes qui consomment du cannabis fument aussi du tabac, de façon parfois plus soutenue. A l'hôpital ou à la maternité, il leur sera proposé une prise en charge tabacologique (présence de sages-femmes tabacologues) et une prise en charge psychothérapeutique si elles le souhaitent. Les traitements médicamenteux de substitution, comme la Méthadone®, sont réservés aux femmes dépendantes aux opiacés ou drogues intraveineuses.

[86]

5) Etat des lieux du dispositif médico-social existant et de ses missions

Hors hôpital, le dispositif médico-social en addictologie est constitué de structures réparties de manière hétérogène sur le territoire actuel. Elles sont spécialisées en toxicomanie ou en alcoologie, et animées par des équipes qui participent à l'accompagnement des usagers tout au long de leur parcours de soins. Elles assurent le repérage précoce et l'accueil de la personne en difficulté et de son entourage, ainsi que son suivi psychologique et social, jusqu'à l'insertion.

Le dispositif médico-social spécialisé de prise en charge des personnes ayant une conduite addictive se compose actuellement :

► De centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (les CSAPA).

Les CSAPA remplacent les centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) et les centres de cure ambulatoire en alcoologie (CCAA) en les rassemblant sous un statut juridique commun.

Les CSST au nombre de 270 en 2007, avaient pour missions d'assurer la prise en charge médico-psychologique et socio-éducative des usagers de drogues, mais aussi l'accueil, l'orientation, l'information de ces patients et le soutien à leur environnement familial.

Les CCAA, au nombre de 230 en 2007, étaient chargés d'assurer le diagnostic, l'orientation et la prise en charge des personnes présentant une consommation d'alcool à risque ou dépendance alcoolique. Leur mission comprenait aussi l'accompagnement social de ces personnes et de leur entourage.

Ainsi pour tenir compte de l'organisation du dispositif jusqu'ici structurée autour de l'alcool d'un côté et des drogues de l'autre, les CSAPA peuvent conserver une spécialisation. Cependant, elles doivent être capables de traiter toutes les problématiques réunies sous le terme d'addiction.

En tant qu'établissement médico-social, les CSAPA se caractérisent par :

- leur proximité grâce à un maillage territorial leur permettant d'être au plus près des personnes en difficultés là où elles se trouvent

- leur pluridisciplinarité avec une équipe constituée de différents professionnels de santé ainsi que de travailleurs sociaux, permettant une prise en charge médicale, psychologique, sociale et éducative
- un accompagnement dans la durée, assurant un suivi du patient et de son entourage tout au long de son parcours de soins.

Les CSAPA assurent l'accueil, l'information, l'évaluation médicale, psychologique et sociale et l'orientation de toute personne se présentant comme ayant une consommation à risque, un usage nocif ou une dépendance aux substances psychoactives.

Elles permettent aussi :

- la réduction des risques associés à la consommation de substances
- le diagnostic et la prestation de soins dans le cadre d'une prise en charge médicale et psychologique
- la prescription et le suivi de traitements médicamenteux
- la prise en charge sociale et éducative, comprenant l'accès aux droits sociaux et l'aide à l'insertion ou réinsertion.

► De consultations pour jeunes consommateurs de cannabis (et autres substances psychoactives). En 2007, on en dénombre 280 au total. Elles permettent une meilleure prise en compte des demandes des jeunes en difficulté avec leur consommation. Elles favorisent l'accès à des professionnels et offrent une évaluation et des aides, notamment en apprenant aux jeunes à adopter des comportements favorables pour leur santé et leur bien être. Ce dispositif a pour vocation de se fondre dans les CSAPA, pour en constituer l'un des services.

► De centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques chez les usagers de drogues (CAARUD). L'objectif de ces centres est de prévenir ou réduire les effets négatifs liés à la consommation de stupéfiants (parfois en association avec d'autres substances psychoactives). Cela permet d'améliorer la situation sanitaire et sociale des consommateurs qui ne sont pas encore engagés dans une démarche de soins.

[94] [95]

6) Exemple d'une association : « LE PELICAN » à Chambéry

L'association le Pélican a été créée en 1980 dans le but « d'aider toute personne concernée directement ou indirectement par une conduite addictive ».

Les missions du Pélican sont :

- l'accueil et l'accompagnement des personnes présentant une conduite addictive
- l'accueil des familles : soutien, guidance, consultations familiales,
- la prévention des addictions et des conduites à risque,
- la réduction des risques.

L'équipe du Pélican se compose de :

- 5 personnes responsables de la direction et de l'administration (directeur, directeurs adjoints, cadre administrative et assistante de direction)
- 5 médecins (de ville et hospitaliers)
- 6 infirmières
- 4 psychologues
- 9 éducateurs
- 5 travailleurs sociaux (assistantes sociales, animatrices et chargés de missions)
- 2 agents d'accueil
- 1 agent de service

► Présentation des établissements :

Le Pélican gère deux établissements médico-sociaux :

- Un centre de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA)
- Un centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD)

6.1) Le centre de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA)

Depuis deux ans, l'association Le Pélican, centre de soins spécialisé pour toxicomanes (CSST), s'est transformé en CSAPA, reprenant l'activité du CCAA d'Albertville. L'association accueille à présent les personnes présentant tout type d'addiction.

Ainsi, les personnes utilisant une drogue illicite comme produit principal, sont vues dans tous les services du Pélican, en conformité avec l'activité historique et fondatrice du Pélican.

Cependant, les personnes utilisant l'alcool sont dans la grande majorité vues au Pélican Tarentaise, qui a intégré l'activité du Centre en Alcoologie (CCAA) d'Albertville.

Les lieux d'intervention du centre de soins:

1) A Chambéry : Le Pélican, siège de l'Association et du CSAPA.

Le pélican accueille, informe et oriente toute personne ayant une conduite addictive, et son entourage. Il propose des soins et un accompagnement pour toute personne usager de drogues. Ses interventions sont pluridisciplinaires : sociales, éducatives, psychologiques et médicales. Le Pélican assure aussi une consultation « jeunes consommateurs ». Il reçoit dans des horaires bien définis, des personnes de 14 à 21 ans, seules ou accompagnées, quel que soit leur produit de consommation ou leur niveau de dépendance.

2) En Tarentaise : Le Pélican Tarentaise, Service Médico-Social d'Addictologie, à Albertville

La prise en charge est du même type qu'au Pélican Chambéry. En effet, le pélican Tarentaise accueille, informe et oriente lui aussi, toute personne ayant une conduite addictive, et son entourage. Il propose des soins et un accompagnement pour toute personne usager de drogues et alcoolo-dépendante.

Il assure en parallèle des permanences à Moûtiers, Bourg St Maurice et dans les stations.

3) Les antennes :

- Antenne à Aix-les-Bains
- Antenne dans l'Avant Pays Savoyard
- Antenne en Maurienne

Les antennes d'Aix-les-bains et de l'Avant Pays Savoyard proposent une permanence d'accueil et d'orientation pour toute personne ayant une conduite addictive, et son entourage.

L'antenne en Maurienne assure les mêmes fonctions que le Pélican et le Pélican Tarentaise, à savoir l'accueil, l'information et l'orientation de toute personne ayant une conduite addictive, et son entourage. Elle propose des soins et un accompagnement pour toute personne usager de drogues et alcool-dépendante. Elle joue un rôle dans la prévention des risques liés au tabac et à l'alcool, ainsi que les autres conduites addictives à risque.

4) La Maison Dacquin : pôle de prévention des conduites addictives, gérée par le Pélican, en lien avec l'Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie (ANPAA73), à Chambéry.

La Maison Dacquin joue un rôle dans :

► La prévention des conduites addictives, grâce à :

Une prévention individualisée auprès des jeunes consommateurs (consultations cannabis, consultations alcool et tabac, cyberaddictions,...)

Une prévention collective, en Savoie, en milieu scolaire et dans les entreprises (participation aux Comités d'Education à la Santé et la Citoyenneté, formation de personnes relais, actions dans les quartiers, soirées-débats).

► La mutualisation et l'appui méthodologique. Un Comité Départemental de pilotage réunit les principaux acteurs de la prévention dans le champ de la santé, l'éducation, le droit et le social. Ensemble ils échangent leur savoir-faire et leurs compétences.

► La gestion d'outils de prévention sur le thème « adolescence et conduites à risque ». La maison Dacquin met à disposition des expositions réalisées par un collectif savoyard d'acteurs de prévention.

5) Les appartements thérapeutiques et relais

Le CSAPA met à disposition 4 logements thérapeutiques à Chambéry. Ces appartements s'adressent à des personnes majeures (célibataires, en couple avec ou sans enfant). Ils sont accessibles à des personnes sous traitement de substitution ou abstinentes. Le résident s'engage dans une démarche de soins et d'autonomie sociale qui va se traduire dans un travail psychologique régulier, un suivi médical, un accompagnement socio-éducatif rapproché.

Les durées de séjour sont variables d'un patient à un autre et sont organisées en fonction du projet qui lui est propre.

Un bilan mensuel d'évaluation avec l'équipe est proposé au patient, permettant d'actualiser le projet en permanence

6) Les centres de détention

Des interventions éducatives hebdomadaires ont lieu à la maison d'arrêt de Chambéry et au centre de détention d'Aiton

6.2) Le centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD)

Le CAARUD, établissement médico-social de l'association « Le Pélican », se nomme « La Boutique du Pélican »

Les missions principales de la boutique sont :

- De réduire les risques et les dommages liés à la consommation de drogues licites ou illicites et ce pour la santé individuelle et collective.
- De créer des liens avec les usagers de drogues afin de les accompagner et d'être présent aux différentes étapes de leur parcours.
- De faciliter l'accès aux structures sanitaires et sociales aux usagers de drogues.

Les lieux d'intervention:

► Au sein de l'établissement

- La boutique

La boutique est un lieu d'accueil, d'écoute et de soutien des usagers. On y respecte leur anonymat.

Elle assure :

- La distribution et la promotion de matériel d'hygiène et de prévention (kits d'injection, seringues, cupules stériles, tampons alcoolisés, filtres stériles, pailles, garrots, récupérateurs, ainsi que préservatifs ...).
- La récupération du matériel d'injection usagé.

De nombreuses informations sont disponibles pour les usagers de drogues :

- Des conseils infirmiers sur la préparation de l'injection, l'injection et sur les soins post injection
- Une sensibilisation face aux risques liés aux produits et au matériel non stérile
- Des informations sur les risques infectieux liés aux modes de consommations.

La boutique informe les patients sur les traitements disponibles et est en mesure de les orienter et de les accompagner vers des services de soins généraux ou spécialisés.

- Le centre de soins

En accord avec les professionnels du centre de soins, l'équipe de la Boutique met à disposition du matériel de réduction des risques dans la salle d'attente du Pélican.

► Hors de l'établissement

La boutique du Pélican joue son rôle de réduction de risques hors les murs par un travail de rue (visites à domiciles et de squats).

Elle intervient aussi en milieu festif où elle va à la rencontre d'une population potentiellement consommatrice de produits psycho-actifs.

7) Rôle du pharmacien d'officine

En tant que pharmacien d'officine, nous sommes régulièrement confrontés aux personnes ayant un problème de consommation de substances psychoactives, licites ou illicites (y compris le tabac ou les médicaments détournés de leur usage). Auprès des femmes enceintes nous pouvons jouer un rôle important en termes d'éducation pour la santé.

Chez les jeunes femmes en âge de procréer et chez les femmes enceintes, la consommation de cannabis est devenue un véritable problème de santé sanitaire.

L'aveu de la consommation de cannabis chez les femmes enceintes n'est pas évident. Leur peur d'être stigmatisées, jugées ou encore étiquetées peut les amener à refuser de se confier et à ne pas accepter notre aide. L'apparition d'un sentiment de culpabilité de la mère, parfois présent dès la connaissance de la grossesse, et pouvant être renforcé par nos propos ou nos actes rend nos interventions plus délicates.

► Il est important dans un premier temps de redéfinir la place qu'occupe le cannabis dans notre société.

Le cannabis est une drogue « à part ». En effet, sa consommation se banalise et est de plus en plus fréquente. Cette drogue est devenue plus accessible tant au niveau financier qu'au niveau de sa facilité d'accès et bien qu'elle reste une drogue illégale et illicite en France, ce n'est pas, ou plus le cas dans de nombreux pays voisins.

Les tabous autour du cannabis sont nombreux, mais il est temps de les lever. Chez les femmes enceintes, son usage croissant en fait un problème de santé publique qui doit être abordé !

► Comment le pharmacien peut-il agir dans la lutte contre le cannabis, en particulier chez les femmes enceintes ?

Nous sommes un accès sans contrainte à un professionnel de santé reconnu. De par notre proximité, notre accessibilité et notre disponibilité, nous constituons une porte d'entrée naturelle, proche et identifiée dans le parcours de soins. Grâce aux contacts fréquents avec nos patients, à la relation de confiance instaurée avec eux, et grâce aussi à notre crédibilité, nous

pouvons et nous devons toujours tenter d'ouvrir le dialogue avec les personnes ayant un problème avec leur consommation quelle qu'elle soit. Nous pourrions ainsi :

- les prévenir
- les informer
- les écouter
- les orienter vers des structures de prise en charge spécialisées.

[87] [96]

7.1) Prévenir

Dans les salles d'attente des cabinets médicaux, dans les hôpitaux, de nombreuses affiches « zéro alcool » et « zéro tabac » sont désormais présentes et l'information autour de ces sujets est disponible et accessible pour les femmes enceintes. En ce qui concerne les autres drogues, comme le cannabis, les informations se font plus rares.

Pourquoi ne pas diffuser au sein des pharmacies d'officine, au même titre que pour l'alcool et le tabac durant la grossesse, des « dépliants », des affiches, voire des spots télévisés de lutte contre le cannabis. Ces supports pourraient contenir des informations sur le cannabis, sur ses effets à plus ou moins long terme. Un feuillet pour la femme enceinte pourrait aussi être créé, informant la future mère des risques encourus face à une telle consommation.

[97]

En ce qui concerne le cannabis, nous ne pouvons pas jouer notre rôle préventif comme cela se fait avec les autres drogues (vente de seringues, de stéribox® et de préservatifs).

En effet, inhalé ou ingéré, le cannabis n'expose pas à des risques de transmissions de VIH ou d'hépatites comme les drogues administrées par voie intra-veineuse, et il ne s'utilise pas dans les mêmes conditions « extrêmes » que les autres drogues (rave parties...).

Notre rôle de suivi et de conseil lors d'un sevrage cannabique se retrouve aussi limité par l'absence de traitement pharmacologique ou de traitement de substitution spécifique à cette drogue.

Malgré cela, il est concevable que d'autres actes de délivrance puissent s'accompagner de conseils sur la consommation de cannabis. Par exemple :

● Lors de la délivrance d'un test de grossesse :

La grossesse n'étant pas encore avérée et ne sachant pas si elle est désirée ou non par la patiente (et si elle sera poursuivie), il semble délicat d'aborder la question du cannabis dans le cas présent. De plus, les conseils sur le mode d'emploi de ce dispositif, ainsi que les actions à entreprendre selon le résultat du test sont les conseils prioritaires à donner.

● Lors de la délivrance de substituts nicotiques :

- Si nous n'avons pas la connaissance d'une grossesse chez la patiente, il semble délicat de la questionner sur cette éventualité. Interroger sur la consommation de tabac, afin d'évaluer le dosage du patch à délivrer, est devenu un acte banal et incontournable. Mais ceci est loin d'être le cas pour le cannabis, parce que le sujet reste délicat.
- Si la grossesse est avérée et « visible », aborder la question du cannabis de but en blanc semble peu faisable. Cela pourrait braquer la patiente, dont la démarche pour diminuer ou stopper sa consommation de tabac durant sa grossesse est déjà à féliciter et à encourager.

Conseiller la patiente sur le dosage qui lui correspond, ainsi que sur la durée de pose du patch est un acte prioritaire. En effet, elle ne doit pas garder son patch 24 heures d'affilée mais au maximum 12 à 14 heures par jour, et le dosage ne doit pas excéder 14mg/h. Par la suite, lui rappeler qu'un suivi médical est toujours préférable (suivi régulier du sevrage, examen médical et soutien psychologique).

● Lors de la délivrance de compléments alimentaires pour les femmes enceintes :

Une telle délivrance, qu'elle fasse l'objet ou non d'une prescription médicale, peut s'accompagner de conseils sur l'hygiène de la grossesse.

Il faut informer la patiente sur son alimentation, lui rappelant les besoins essentiels durant sa grossesse, puis lui rappeler quelques astuces simples sur l'hygiène, comme les précautions à prendre pour ne pas contracter de maladies infectieuses telles que la toxoplasmose ou la listériose.

Il est aussi nécessaire de mettre en garde la future mère face à l'utilisation de médicaments, notamment ceux qu'elle prenait habituellement avant la grossesse.

Enfin, dans la mesure du possible, lui rappeler qu'il ne faut pas consommer d'alcool, ni de tabac, ni de cannabis durant la grossesse.

[98]

7.2) Informer

Afin d'augmenter la sensibilisation de nos patientes sur l'utilisation de cannabis durant la grossesse, nous devons les informer des risques et des conséquences pour elles et leur(s) enfant(s).

Pour cela il est nécessaire d'améliorer nos connaissances à ce sujet. Pour ce faire, il existe une nécessité d'effectuer de nouvelles études, sur de plus grands échantillons, en tenant compte des multiples sources de biais, afin d'évaluer plus précisément les effets comportementaux et psychiques sur le fœtus.

D'après la Haute Autorité de Santé, chaque femme enceinte doit être informée sur les risques liés à la consommation de substances psychoactives pendant la grossesse.

Dans la mesure du possible, il faut donc informer les femmes enceintes des risques obstétricaux encourus lors d'une consommation de cannabis (risques accrus d'accouchement prématuré), ainsi que des risques pour le fœtus (petit poids de naissance, diminution de la taille et du périmètre crânien) et pour le nouveau-né (troubles du comportement à plus ou moins long terme) lors d'une exposition in-utéro.

La grossesse ou le désir d'une grossesse est un moment privilégié pour amorcer des changements, notamment en ce qui concerne la consommation de substances psychoactives. Il s'agit d'une période propice au sevrage, avec des chances de réussite importantes. Il est donc important d'expliquer à la patiente l'intérêt d'un arrêt total de sa consommation, insistant sur le fait qu'il n'existe pas de quantité sans risque, ni de période de la grossesse où le bébé est protégé.

[99]

7.3) Ecouter

Notre disponibilité et notre accessibilité pousse parfois les patients à ce confier sur leur vie, leurs problèmes. Nous devons être capables d'écouter ces personnes avec respect, empathie et non-jugement. L'existence d'une zone de confidentialité est donc très importante dans la perspective d'un entretien pharmaceutique. Cette zone peut être étendue à une salle où le patient désireux de se confier pourrait le faire dans une totale intimité et à l'abri des oreilles indiscretes.

Il s'agit de favoriser l'expression des patients, à l'aide de questions ouvertes et non moralisatrices. Nous leur proposons une écoute et les accompagnons dans leur réflexion. Une relation de confiance peut être instaurée et notre engagement auprès du patient doit lui être signalé. Cependant nous devons rester dans la limite de nos compétences et faire le lien avec d'autres acteurs de santé.

7.4) Orienter

Notre rôle consiste aussi à orienter les patients en difficulté avec leur consommation de cannabis, pour une meilleure prise en charge.

Nous pouvons les diriger :

- Vers leur médecin généraliste. Il s'agit de la porte d'entrée la plus fréquemment empruntée par les usagers de drogues. Cependant la qualité de réponse apportée par les médecins de villes est très hétérogène. Celle-ci varie d'une forte implication (pour une minorité de médecins généralistes, devenus des spécialistes implicites en addictologie) à un refus catégorique de prise en charge [87].
- Vers des structures spécialisées en addictologie. Chaque pharmacien doit ainsi connaître les structures de soins et les différents intervenants en toxicomanie dans son secteur.

Pour les patients qui refusent de consulter, informons-les de la permanence de plateformes téléphoniques dédiées aux addictions, leur proposant :

- un soutien adapté aux besoins de chacun,
- des informations sur : les effets, les risques, la loi et les lieux d'accueil ainsi que des conseils de prévention,
- une orientation vers des professionnels compétents.

L'existence de divers sites internet leur permettront aussi de trouver de nombreuses informations liées à leur problème ainsi que les coordonnées de médecins addictologues et de structures spécialisées.

THESE SOUTENUE PAR : LACHARME Coline

TITRE : Cannabis et Grossesse

CONCLUSION :

Le cannabis est actuellement la drogue la plus consommée par les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes. Bien que les résultats sur les paramètres de croissance fœtale et la tératogénicité paraissent peu inquiétants au niveau clinique, les conséquences psychologiques et comportementales sur l'enfant à moyen et long terme semblent plus préoccupantes.

Cependant ces données restent difficiles à évaluer du fait de la pauvreté des informations recueillies lors des études, ainsi que la présence de nombreux facteurs de confusions. Il existe une nécessité de réaliser de nouvelles études, sur de plus grands échantillons, tenant compte des multiples sources de biais. Ceci permettrait d'évaluer plus précisément les effets d'une exposition in-utéro au cannabis.

La prise en charge des femmes enceintes consommatrices de cannabis est complexe. En effet, il n'existe pas de traitement pharmacologique spécifique du sevrage cannabique et la plupart du temps il s'agit de traiter une polyaddiction.

Cependant la grossesse reste un moment privilégié pour débiter un sevrage, avec des chances de réussite importantes. Ainsi, au même titre que ce qui est fait actuellement par les professionnels de santé pour le tabac et l'alcool, il est nécessaire d'informer et de développer des programmes de prévention en ce qui concerne la consommation de cannabis chez les femmes enceintes.

Le pharmacien d'officine est régulièrement confronté à ce type de patiente. Son rôle est primordial dans la prévention et l'information aux femmes enceintes consommatrices de cannabis, que ce soit par le biais d'informations écrites (dépliants, tracts), de conseils donnés lors d'une délivrance, ou encore lors d'entretiens pharmaceutiques. Son rôle est aussi de savoir orienter ces patientes lorsqu'une prise en charge spécialisée est nécessaire. Il s'agit de travailler en équipe avec les réseaux médico-sociaux, qui proposent une prise en charge globale et individualisée aux patientes.

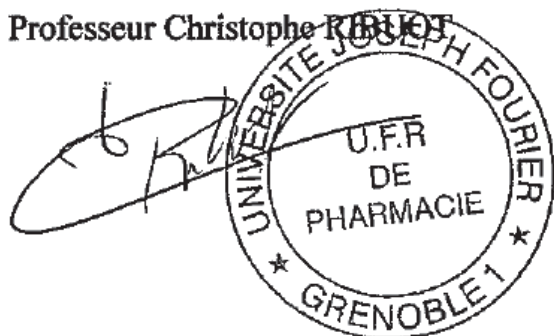
Certes le cannabis est un sujet encore tabou dans notre société, en particulier chez les femmes enceintes, mais notre rôle est d'aller au-delà de ces interdits, afin de pouvoir apporter des réponses et des solutions à ces femmes, et ce au plus tôt de leur grossesse.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 21 septembre 2011

LE DOYEN

Professeur Christophe RIBUOT



LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Diane GODIN-RIBUOT

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Diane".

Bibliographie

1. Hostettman, K., ed. *Tout savoir sur les plantes qui deviennent des drogues*. Favre ed. 2002. p. 14-27.
2. Pelt, J., ed. *Drogues et plantes magiques*. Fayard ed. 2002. p.171-197.
3. Bruneton, J., ed. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Lavoisier ed. Vol. 4. 2009. p. 533-541.
4. Reynaud, J., ed. *La flore du pharmacien*. Tec and Doc et EMI ed. 2002. p. 47-49.
5. D. Frohne, H.J.P., R. Anton, ed. *Plantes à risque, un ouvrage destiné aux pharmaciens, médecins, toxicologues et biologistes*. Lavoisier ed. Vol. 5. 2009. p. 94-96.
6. INSERM (2001) *Cannabis, quels effets sur le comportement et la santé?* Chapitres 1,2,3,6 et 7, p 1-163.
7. Becker, G., ed. *plantes toxiques*. Gründ ed. p. 56-57.
8. D. Richard, J.S., *Le cannabis*, in *Toxibase, revue documentaire*. 1995. 25 pages.
9. JP. Giroud, G.M., G. Meyniel, ed. *Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique*. Expansion scientifique française ed. Vol. 2. 1988. p. 1288-1291.
10. Katzung, B., ed. *Pharmacologie fondamentale et clinique*. Piccin ed. p. 567-570.
11. Reynaud, M., ed. *Traité d'addictologie*. Méd. Sciences & Flammarion ed. 2006. Chapitres 1, 4, 39, 71, 78 et 116, pages 3-778.
12. Peers, E., *Le cannabis: drogue ou médicament?* 1999, Faculté des sciences Pharmaceutiques et biologiques: Lille. p. 5-6.
13. Costes, J., ed. *Drogues, chiffres clés*. OFDT Saint-Denis ed. Vol. 3. Juin 2010. 6 pages.
14. Robson, P., *Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids*. The British Journal of Psychiatry, 2001. **178**(2): p. 107-115.
15. Grotenhermen, F., *Les cannabinoïdes et le système des endocannabinoïdes*. Cannabinoids, Septembre 2006. **1**(1): p. 10-15.
16. Canada, S. (Septembre 2010) *Marijuana, plante séchée pour administration par ingestion ou par d'autres moyens*. 28 pages.
17. Desroches, J., *Système cannabinoïde et douleur, quelle place en thérapeutique?*, in *Revue médicale suisse*. 2008. 13 pages
18. Guy, G., *Health Canada Grants Full Approval of Sativex for the Treatment of Spasticity Due to Multiple Sclerosis* 31/08/2010, GW Pharmaceuticals & Bayer Health Care Pharmaceuticals: Toronto, Canada.

19. Holdcroft, A., *A Multicenter Dose-escalation Study of the Analgesic and Adverse Effects of an Oral Cannabis Extract (Cannador) for Postoperative Pain Management*. *Anesthesiology*, 20/05/2006. **104**(5): p. 1040-1046.
20. Russo, E.B., *Cannabinoid medicines and the need for the scientific method*. *Cannabinoids*, 2007. **2**(2): p. 16-19.
21. Fernandez, L. and M. Catteduw, eds. *Cliniques des addictions; Théories, évaluation, prévention et soins*. Nathan Université ed. 2002. p. 19-72.
22. Hermans, E., *Neurobiologie du désir et du plaisir: implication du circuit de la récompense*. Louvain médical, 2009. **128**(8): p. 131-136.
23. Reynaud, M., P. Parquet, and G. Lagrue, eds. *Les pratiques addictives; Usage, usage nocif et dépendance aux substances psychoactives*. Odile Jacob ed. 2000. p. 21-158.
24. D.Jutras, M.L., *Neurobiologie de la toxicomanie: avancées récentes et nouvelles stratégies d'intervention*. *Drogues, santé et société*, 12/2009. **8**(2): p. 27-73.
25. Richard, D., ed. *Drogues et dépendances*. Flammarion ed. Vol. 2. 2001. p. 71-92.
26. Thines, L., F. Lemarchand, and J. Francke, eds. *Atlas interactif de neuroanatomie*. Masson ed. 2008. p 38-39.
27. Brust, J.C.M., ed. *Aspects neurobiologiques de l'addiction*. Elsevier Masson ed. Vol. 2. 2007. p. 23-51.
28. Pirlot, G., ed. *Psychanalyse des addictions*. Armand Colin ed. 2009. p. 177-200.
29. Guffens, J., ed. *Actes du colloque THS6, Toxicomanies, Hépatites, Sida: 1- Addictions et toxicomanies*. Frison-Roche ed. 2004. p. 97-102.
30. Reynaud, M., ed. *Addictions et psychiatrie*. Masson ed. 2005. p 49-54.
31. Seutin, V., J. Scuvée-Moreau, and E. Quertemont, eds. *Regards croisés sur le cannabis*. Mardaga ed. 2010. p 37-56.
32. CEIP. www.centres-pharmacodépendance.net. [cited 2011 Juillet].
33. Duval, F., *Endocrinologie et psychiatrie*. Encyclopédie médico-chirurgicale, 2003. **37-640-A-10**: 28 pages.
34. Zullino, D., et al., *Anxiété, addiction, stress: mécanismes communs*. *Revue médicale Suisse*, 2002. **594**.
35. Rostène, W., *Claude Fortier: une grande histoire de la neuroendocrinologie*. *M/S: Médecine Sciences*, 2005. **21**(5): p. 551-555.
36. Reynaud, M., ed. *Les pratiques adictives: Usage, usage nocif et dépendance aux substances psychoactives*. Odile Jacob ed. 2000.
37. JM.Guffens, ed. *Actes du colloque THS6, Toxicomanies, hépatites, sida: 1) Addictions et toxicomanie*. Frison-Roche ed. 2008. p. 97-101.

38. Edwards, S. and G.F. Koob, *Neurobiology of dysregulated motivational systems in drug addiction*. *Future Neurol*, 2010. **5**(3): p. 393-401.
39. Koob, G., *Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward, and emotional memory*. *Pharmacopsychiatry*, 2009. **42**(Suppl 1): p. S32-S41.
40. Beaulieu, P., ed. *Pharmacologie de la douleur*. Les presses de l'université de Montréal ed. 2005. p. 39-78.
41. Gianoulakis, C., *Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism*. *Revue de psychiatrie et de neuroscience*, 2001. **26**(4): p. 304-318.
42. Tritsch, D., D. Chesnoy-Marchais, and A. Feltz, eds. *Physiologie du neurone*. Doin ed. Vol. 2ème 2dition. 1998. p. 579-604.
43. Reynaud, M., ed. *Cannabis et santé: Vulnérabilité, dépistage, évaluation, prise en charge*. méd-sciences Flammarion ed. Vol. 1ère édition. 2004. p. 28-107.
44. Palazzolo, J. and L. Roure, eds. *Le cannabis: du plaisir au risque, tout comprendre pour mieux prendre en charge*. Méd-line ed. 2005. p. 43-82.
45. Ollat, H. and S. Pirot, *Système endocannabinoïde central*. *Neuropsychiatrie: tendances et débats*, 2008. **33**: p. 25-35.
46. Scheen, A., V. Seutin, and L.V. Gaal, *Le système endocannabinoïde dans le cerveau... Et ailleurs*. *La Revue médicale de Liège*, 2008. **63**(5): p. 364-371.
47. Ducobu, J., *Le système endocannabinoïde et la régulation du métabolisme*. *La revue médicale de Bruxelles*, 2005. **26**(3): p. 159-163.
48. Pertwee, R., *The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids*. *British journal of pharmacology*, 2008. **153**: p. 199-215.
49. Reynaud, M., D. Bailly, and J. Vénisse, eds. *Médecine et addictions: peut-on intervenir de façon précoce et efficace?* Masson ed. 2005. chapitre 22, p193-199.
50. Maldonado, R. and F.R.d. Fonseca, *Cannabinoid addiction: Behavioral models and neural correlates*. *The journal of neuroscience*, 2002. **22**(9): p. 3326-3331.
51. Foll, B.L., et al., *Quels futurs traitements pour la dépendance au tabac et au cannabis?* *Bull Acad Natl Med.*, 2008. **192**(1): p. 45-57.
52. Rodin Foundation. *Le cannabis*. [cited 2011 19 juillet]; Available from: www.rodin-foundation.org.
53. Cascone, P., *Dépendance au cannabis chez l'adolescent en rupture de formation*. 2007, Faculté de psychologie et des sciences de l'éducation: Genève.

54. T.Banks, S.Carstairs, and C.Kenny, eds. *Le cannabis: rapport du comité spécial du sénat sur les drogues illicites. Version abrégée*. Les presses de l'université de Montréal ed. 2003. p. 51-133.
55. Lejoyeux, M., ed. *Addictologie*. Elsevier-Masson ed. 2009. 22-185.
56. M.Mallaret, *Effets somatiques liés à la consommation de cannabis*. Revue Toxibase. **12**: p. 30-40.
57. INSERM, ed. *Cannabis: quels effets sur le comportement et la santé?* Inserm ed. 2001. Chapitre 10, p215-233.
58. Coffigneau, P. and J. Palazzolo, eds. *Des mots du corps aux maux de l'âme: le concept d'harmonisation*. Ellébore ed. 2005. 249-255.
59. Sasco, A. and H.Besson, *Cancer et cannabis*. Revue Toxibase. **12**: p. 41-44.
60. Brust, J., ed. *Aspects neurobiologiques de l'addiction*. Elsevier-Masson ed. Vol. 2. 2007. p. 273-314.
61. Larsen, W., ed. *Embryologie humaine*. De Boeck ed. 1996. p. 1-92.
62. Lansac, J., C. Berger, and G. Magnin, eds. *Obstétrique*. Masson ed., ed. *C.p.l. praticien*. Vol. 4ème édition. 2003. p. 3-15.
63. Cochard, L., ed. *Atlas d'embryologie humaine de Netter*. Masson ed. 2002. p. 1-18.
64. Pons, J. and K. Perrouse-Menthonnex, eds. *Soigner la femme enceinte*. Mason ed., ed. *Abreges*. 2005. p. 63-77.
65. Abeille, M., C. Cordon, and E. Creteur, eds. *Modules aide-soignant : 3/ Les soins*. Masson ed. 2007. p. 26-27.
66. Nguyen, S. and R. Bourouina, eds. *Manuel d'anatomie et de physiologie*. Lamarre ed. Vol. 4ème édition. 2008. p. 350-359.
67. Encha-Razavi, F. and E. Escudier, eds. *Pass' santé: unité foeto-placentaire*. Elsevier-Masson ed. 2011. p. 1-9.
68. Université de Fribourg, Lausanne et Berne. *Embryologie humaine*. [cited 2011 24 juillet]; Available from: www.embryology.ch
69. Chiriboga, C., *Foetal alcohol and drug effects*. The Neurologist, 2003. **9**(6): p. 267-279.
70. Prescrire, R., *Cannabis et grossesse: syndromes de sevrage à la naissance et doutes sur des effets à long terme*. La revue Prescrire, 2011. **31**(333): p. 509-513.
71. Abel, E.L., *Effects of prenatal exposure to cannabinoids*. NIDA Res Monogr, 1985. **59**: p. 20-35.
72. Kuczkowski, K., *Marijuana in pregnancy*. Annals Academy of Medicine, 2004. **33**: p. 336-339.

73. Tennes, K., et al., *Marijuana: prenatal and postnatal exposure in the human*. NIDA Res Monogr, 1985. **59**: p. 48-60.
74. Fried, P., *The consequences of marijuana use during pregnancy: a review of the human literature*. Journal of cannabis therapeutics, 2002. **2**(3/4): p. 85-104.
75. L.Karila, et al., *Conséquences à court et long terme d'une exposition prénatale au cannabis*. J Gynécol Obstet Biol Reprod, 2006. **35**: p. 62-70.
76. CRAT. *Cannabis*. [cited 2011 03 Août]; Available from: www.lecrat.org.
77. Fergusson, D., et al., *Maternal use of cannabis and pregnancy outcome*. BJOG, 2002. **109**: p. 21-27.
78. English, D., et al., *Maternal cannabis use and birth weight: a meta-analysis*. Addiction, 1997. **92**(11): p. 1553-1560.
79. Richardson, G., et al., *Prenatal alcohol and marijuana exposure: Effects on neuropsychological outcomes at 10 years*. Neurotoxicology and Teratology, 2002. **24**: p. 309-320.
80. Goldschmidt, L., N. Day, and G. Richardson, *Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10*. Neurotoxicology and Teratology, 2000. **22**: p. 325-336.
81. Goldschmidt, L., et al., *Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10*. Neurotoxicology and Teratology, 2004. **26**: p. 521-532.
82. Amar, M.B., *Pharmacologie du cannabis et synthèse des analyses des principaux comités d'experts*. Drogues, santé et société, 2004. **2**(2).
83. Lamy, S. and F. Thibaut, *[Psychoactive substance use during pregnancy: a review]*. Encephale, 2010. **36**(1): p. 33-38.
84. Franchitto, M., E. Peyrefort, and G. Tellier, *Toxicomanie, femmes enceintes, maternité: une nécessaire évolution de la prise en charge*. Equipe Mobile de Toxicomanie - groupe hospitalier COCHIN - Port Royal.
85. Woensel, G.V. and A. Beyra-Vanneste, *Maternité et toxicomanie: état des connaissances*. Revue de la Médecine Générale, 2000. **171**: p. 124-134.
86. Nacache, D., *Toxicomanie et grossesse*. Médecin coordinateur Réseau Ville-Hôpital Toxicomanie, Edouard Herriot, 1998.
87. FFA, M. Reynaud, and A. Morel, eds. *Livre blanc de l'addictologie Française: 100 propositions pour réduire les dommages des addictions en France*. 2011. p. 13-33.
88. Luttenbacher, C., *La maternité chez les femmes toxicomanes: l'impact des dimensions normatives et de la culture professionnelle chez les professionnels de santé*. Déviance et Société, 1999. **23**(3): p. 313-340.

89. NIDA, ed. *Principles of drug addiction treatment: A research-based guide*. 2nd Edition ed. p. 2-51.
90. Magalon, D., *L'entretien Motivationnel*. Centre de traitement des addictions-Hôpital Sainte Marguerite-Marseille.
91. Languerand, E. *AFDEM: Association Francophone de Diffusion de l'Entretien Motivationnel*. [cited 2011 18 Août]; Available from: www.entretienmotivationnel.org
92. Wong, S., A. Ordean, and M. Kahan, *Consommation de substances psychoactives pendant la grossesse*. JOGC, 2011. **256**: p. 386-399.
93. VIDAL Equipe., ed. *VIDAL, le dictionnaire*. VIDAL ed. Vol. 85 édition. 2009.
94. Ministère de la santé et des solidarités, *Circulaire N°DGC/6B/DHOS/02/2007/203 relative à l'organisation du dispositif de prise en charge et de soins en addictologie*. 2007.
95. Ministère de la santé de la jeunesse et des sports., *Circulaire N°DGC/MC2/2008/79 relative à la mise en place des CSAPA et à la mise en place des schémas régionaux médico-sociaux en addictologie*. 2008.
96. Adenot, I., et al., eds. *Pharmacien d'officine, un métier au coeur du système de soins*. Ordre National des Pharmaciens ed. 2004. 1-20.
97. Vaucelle, C.D., *Les conséquences foetales de l'exposition de cannabis durant la grossesse*. 2009: Genève. 58 pages.
98. Comité, National de l'Enfance, eds. *L'enfant du premier âge: le livre bleu*. 2010. p. 40-47.
99. INPES, *La consommation de substances psychoactives*. Fiche Action N°7, 2010: p. 1-4. [cited 2011 20 Août]; Available from: www.inpes.santé.fr.



Serment des Apothécaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

LACHARME Coline

CANNABIS ET GROSSESSE

Thèse pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie - Grenoble

Résumé :

Utilisé depuis des temps immémoriaux, soit pour fabriquer des textiles et des cordages, soit en médecine, le chanvre est aujourd'hui surtout connu pour ses propriétés stupéfiantes.

Le cannabis est la substance illicite la plus consommée dans notre société, chez les adolescents, les jeunes adultes et chez les femmes enceintes.

Attribués au Δ -9-tétrahydrocannabinol, principale molécule active, les effets psychotropes aigus du cannabis, sont bien connus. Cependant l'apparition d'une dépendance, ainsi que l'existence de conséquences somatiques néfastes lors d'une consommation régulière font encore débat.

En ce qui concerne la consommation de cannabis durant la grossesse, elle exposerait le futur enfant à un certain nombre de complications développementales ainsi qu'à des troubles comportementaux et psychiques pouvant avoir des conséquences à long terme.

Ainsi, au même titre que ce qui est fait pour le tabac et l'alcool, il paraît nécessaire d'informer et de prévenir les femmes sur les risques d'une exposition de leur fœtus au cannabis.

Dans ce sens, le pharmacien d'officine a un rôle de prévention, d'information, d'écoute et d'orientation auprès des femmes enceintes consommatrices de cannabis. Il est temps de mettre en place ces actions et de lever le tabou présent autour de cette drogue.

Mots-clés :

Cannabis, Δ -9- tétrahydrocannabinol, dépendance, grossesse, exposition in-utéro, prise en charge, prévention

Composition du jury :

Pr. Diane GODIN-RIBUOT
Dr. Anne BRIANCON-MARJOLLET
Dr. Audrey LEHMANN
Dr. Véronique AZENCOTT-LAZZARONI

Date de soutenance :

13 Octobre 2011