



HAL
open science

Cannabis et grossesse

Marie-Astrid Bouyeure

► **To cite this version:**

| Marie-Astrid Bouyeure. Cannabis et grossesse. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00824948

HAL Id: dumas-00824948

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00824948v1>

Submitted on 22 May 2013

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.

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE ROUEN**

2013

N°

**THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

BOUYEURE Marie Astrid

Née le 13 décembre 1987 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 15 mars 2013

Cannabis et Grossesse

Président du jury : Monsieur le Professeur COSTENTIN Jean, PU-PH

Membres du jury : Monsieur le Professeur GUERBET Michel, PH

Monsieur le Docteur GUILLOPE Yves

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012
U.F.R. DE MEDECINE~PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSESEURS :	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
DOYENS HONORAIRES :	Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. FIGUET – C. THUILLEZ
PROFESSEURS HONORAIRES :	MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUTTRANCOURT - M.BENOZIO- J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.FIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER (<i>Surnombre</i>)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (<i>Surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatologie - Gastro
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique

M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIEMme Dominique **LANIEZ**

UFR Anglais

Mme Michèle **GUIGOT**

UFR Sciences humaines - Techniques d'expression

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique

M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
------------------------------	-------------

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI	Anglais
----------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Bérénice COQUEREL	Chimie Analytique
M. Johann PELTIER	Microbiologie

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINSILBER	UFR	Médecine générale
-----------------------------	-----	-------------------

M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
-------------------------	-----	-------------------

M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
-------------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS**MAITRES DE CONFERENCES****M. Sahil ADRIOUCH**Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 905)**Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE**Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 614)**M. Antoine OUVRARD-PASCAUD**

Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES**M. Mario TOSI**Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 614)**M. Serguei FETISSOV**

Physiologie (Groupe ADEN)

Mme Su RUAN

Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS :

Monsieur le Professeur Jean COSTENTIN,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury, d'avoir suivi ce travail, et un immense merci pour toutes vos connaissances que vous avez partagées avec nous, tout au long de nos études.

Monsieur le Professeur Michel GUERBET,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, merci pour vos cours de toxicologie qui entrent pleinement dans notre formation de pharmacien.

Monsieur le Docteur Yves GUILLOPE,

Merci à toi aussi d'avoir accepté de juger ma thèse, merci pour ta patience, tes connaissances et ta sollicitude pendant mes 6 mois de stage, merci aussi pour toutes tes aides et ton soutien.

Sans toi je n'aurais pas été le même pharmacien.

Je remercie mes chers parents,

Merci pour tout ; votre soutien, votre compréhension, votre gentillesse,

Mais aussi mes deux sœurs,

Merci pour ce que l'on a vécu ensemble, j'ai hâte de connaître la suite !!

Sans oublier mes grands-parents, qui ont su être là quand j'en ai eu besoin.

Je n'oublie pas non plus mes amis Marie, Claire, Marine, Noémie, Gwénaëlle, Julie, Cécile, ... et les autres.

Merci pour ces bons moments, ces soirées, ces souvenirs, il ne faut pas que ça s'arrête !

Et Mon Alexandre...

Table des matières :

1^{ère} partie : Généralités et rappels sur le cannabis	5
I. Epidémiologie	5
A. Consommation	5
B. Conséquences sanitaires	9
C. Conséquences sociales	10
D. Conséquences pénales.....	10
II. Botanique	11
A. La plante.	11
B. Modes de consommation.	13
III. Pharmacologie	14
A. les récepteurs et les ligands.....	14
1- les récepteurs CB1.	14
2. Les récepteurs CB2.	17
3. Schizophrénie et endocannabinoïdes.....	18
B. Utilisations thérapeutiques.	18
C. Pharmacocinétique.	20
1. Résorption et distribution.	20
2. Métabolisme et élimination.	22

IV. Effets du cannabis sur l'organisme.....	23
A. Effets somatiques.....	23
1. Effets bronchiques.....	23
B. Effets psychologiques et cognitifs.....	24
1. Effets sur l'humeur.....	24
2. Effets sur la perception.....	25
3. Effets cognitifs et psychomoteurs à plus ou moins long terme.....	25
C. Les effets psychiatriques.....	26
1. Psychose cannabique.....	26
2. Manifestations schizophréniques.....	26
 V. Rappels législatifs.....	 27
 2^{ème} partie : Cas particulier de la grossesse.....	 30
I. Rappels physiologiques sur la grossesse.....	30
A. Le développement de l'embryon.....	30
B. Le placenta.....	35
1. Ses rôles.....	35
2. La structure.....	35
3. La circulation sanguine.....	36

II. Effets de la consommation maternelle du cannabis sur l'enfant.	38
A. Sur l'embryon et le fœtus.	38
1. Tératogénicité.	38
2. La carboxyhémoglobine.	39
III. Les conséquences d'une consommation cannabique maternelle.	40
A. Usages et mésusages.	40
B. Conséquences obstétricales.	41
C. Conséquences développementales.	42
D. Conséquences cognitives et comportementales.	43
1. Chez le nouveau-né.	44
2. Chez les enfants âgés de 1 à 4 ans.	46
3. Chez les enfants de 5 à 6 ans.	47
4. Chez les enfants de 9 à 12 ans.	47
5. Chez les adolescents.	47
E. Conséquences émotionnelles.	48
F. Epidémiologie de la consommation du cannabis durant la grossesse.	49
IV. THC et lait maternel.	51
A. Rappels sur la lactation.	51
1. La mammogénèse.	51
2. La lactogénèse.	52

B. Tetra-Hydro-Cannabinol.....	55
3^{ème} partie : Le rôle des professionnels de santé.....	57
I. Matériel et méthode.....	57
II. Discussion.....	66
III. Le pharmacien d'officine.....	67
CONCLUSION :.....	68
Bibliographie :.....	69

1^{ère} partie : Généralités et rappels sur le cannabis

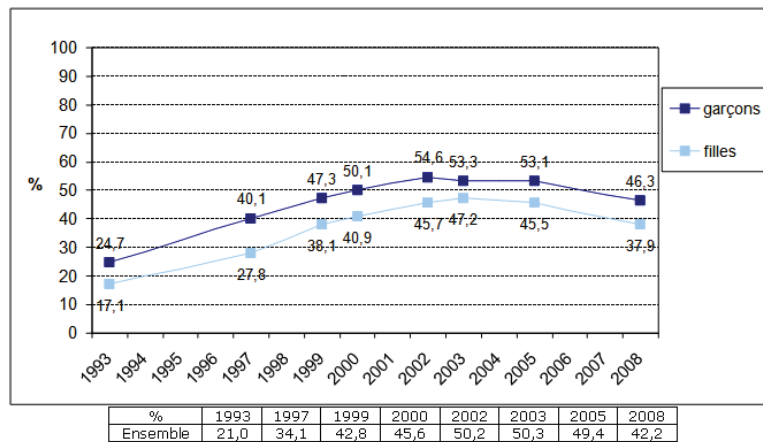
I. **Epidémiologie.**

A. Consommation.

Après le tabac et l'alcool, le cannabis est la substance psychoactive la plus consommée par les adolescents, les jeunes adultes, et les femmes enceintes; c'est de plus celle qui est expérimentée le plus tôt. En effet, en 2008, 42% des jeunes de 17 ans déclaraient avoir déjà consommé ce produit (i.e. au moins une fois au cours de la vie).

L'OFDT (Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies) a étudié la consommation du cannabis, par tranches d'âge, depuis 1993 et a communiqué des résultats dans l'étude ESCAPAD 2008 (1) . Celle-ci a été réalisée à partir de questionnaires distribués lors de la journée d'appel à la défense (journée de formation militaire obligatoire pour tous les jeunes de 18 ans) ce qui constitue un grand échantillonnage. Elle a permis de connaître les niveaux d'usage en 2008 et comment ils avaient évolués. On constate ainsi que le niveau d'expérimentation a doublé entre 1993 et 2008. Cette évolution s'avère linéaire entre 1993 et 2002 chez les garçons comme chez les filles. Entre 2002 et 2005, les niveaux de consommation ont stagnés. Depuis 2005, on observe une légère baisse. En 2008, les garçons et les filles sont respectivement 46,3% et 37,9% à avoir expérimenté le cannabis à l'âge de 17ans.

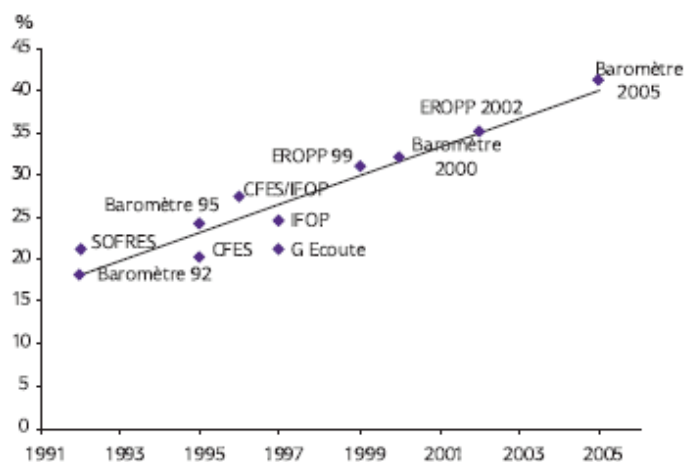
**Figure N°1 : USAGE AU COURS DE LA VIE DE CANNABIS PARMIS LES
17ANS , EVOLUTION DEPUIS 1993**



Sources : INSERM 1993 ; ESPAD 1999, INSERM-OFDT-MENRT ; ESCAPAD 2000-2002-2003-2005-2008, OFDT

Pour illustrer l'évolution de la consommation de cannabis chez les 18-44 ans, l'OFDT a comparé les résultats des différents sondages effectués depuis 1991 ; en 2005, 41,2% de cette population l'a expérimenté.

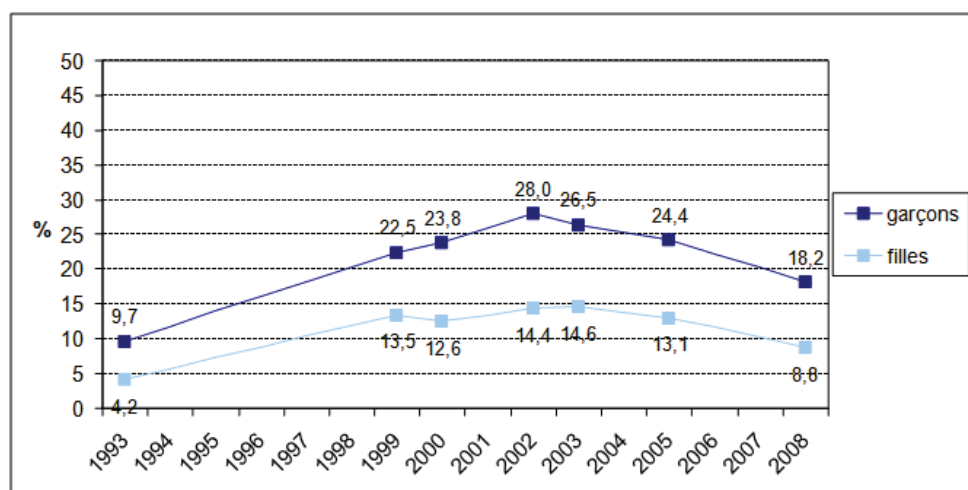
**Figure N°2 : USAGE DE CANNABIS AU COURS DE LA VIE PARMIS LES
18-44ANS, EVOLUTION DEPUIS 1992**



Sources : sondage 1992, SOFRES ; Baromètre 1992, 1995, 1996, 2000, CFES ; sondage 1997, IFOP ; sondage 1997, Publémétrie Grande Écoute ; EROPP 1999, 2002, OFDT ; Baromètre santé 2005, INPES.

Revenons à la population des jeunes de 17 ans, depuis l'année 1993, l'usage du cannabis au moins dix fois au cours de l'année s'est accru plus rapidement que l'expérimentation au cours de la même période : la proportion de tels usagers a plus que triplé en 9 ans (entre 1993 et 2002). Une baisse d'une telle consommation est observée depuis 2002 surtout chez les garçons ; tout d'abord faiblement jusqu'en 2005 puis plus nettement entre 2005 et 2008. Les garçons restent tout de même deux fois plus nombreux à déclarer un tel usage que les filles (18,2% contre 8,8% en 2008).

Figure N°3 : USAGE AU MOINS 10 FOIS AU COURS DE L'ANNEE DE CANNABIS PARMIS LES 17 ANS, EVOLUTION DEPUIS 1993

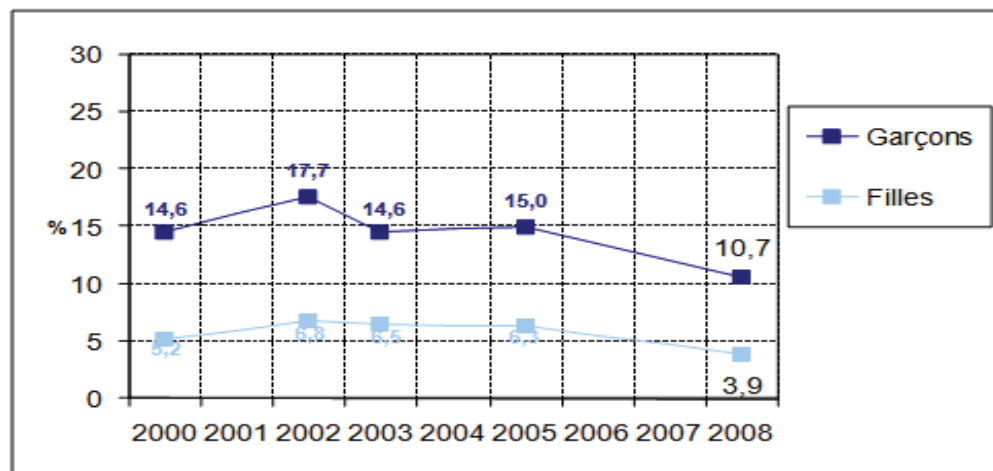


%	1993	1999	2000	2002	2003	2005	2008
Ensemble	7,0	18,1	18,3	21,3	20,7	18,9	13,6

Sources : INSERM 1993 ; ESPAD 1999, INSERM-OFDT-MENRT ; ESCAPAD 2000-2002-2003-2005-2008, OFDT

A l'âge de 17 ans, l'usage régulier de cannabis, qui correspond à une consommation d'au moins 10 joints au cours des trente derniers jours baisse depuis l'année 2002 et notamment depuis 2005. En 2008, 7,3% des adolescents se sont déclarés consommateurs réguliers. Ils étaient 10% en 2000.

**Figure N°4 : USAGE REGULIER DE CANNABIS PARMIS LES 17 ANS,
EVOLUTION DEPUIS 1993.**



%	2000	2002	2003	2005	2008
Ensemble	10,0	12,3	10,6	10,8	7,3

Sources : ESCAPAD 2000-2002-2003-2005-2008, OFDT

La baisse de consommation observée survient en dépit d'une disponibilité croissante du cannabis ; elle correspond peut être à une pédagogie nouvelle sur les méfaits de cette drogue qui commence à tracer son chemin.

En effet, l'utilisation d'internet, donc d'une ouverture au monde et aux marchés mondiaux du trafic favorise la consommation. Il est facile de commander des « graines » et ainsi de cultiver « son » de *Cannabis indica*. Il existe également une grande facilité pour se procurer de la résine de cannabis (haschich, shit...) ou de l'herbe par la mise en place de réseaux sociaux de ville et parfois même en milieu scolaire. Il existe une importante importation en provenance du Maroc (75% en Europe et 90% en France). Ainsi un consommateur peut il se fournir rapidement du cannabis et facilement, et ce à bas prix. Il est à noter que les concentrations en principe actif (Tétra-Hydro-Cannabinol THC) ont également augmentées, pouvant atteindre parfois 22% (en moyenne, les concentrations retrouvées dans les années 60-70 atteignaient 1%).

B. Conséquences sanitaires.

Par ses effets (que nous détaillerons plus tard) le cannabis est responsable d'une psychotoxicité, d'une toxicité pour l'appareil respiratoire par l'apport de goudrons, d'une toxicité tissulaire par l'apport de monoxyde de carbone (CO) ; cardiovasculaire, et cancérogène. Les conséquences les plus alarmantes sont d'ordre psychiatriques, avec une augmentation du risque de développement de schizophrénie, risque en relation avec la quantité de cannabis consommé et la précocité de cette consommation. Le nombre de schizophrènes dans la population générale est environ de 1%, il est multiplié par dix quand la consommation débute entre 12 et 15 ans (2).

En France, 66 000 000 d'habitants on s'attend à 660 000 schizophrènes (250 000 seulement sont suivis pour cette pathologie dans les hôpitaux spécialisés, 350 000 se trouvent donc dans la nature, non diagnostiqués comme tels, marginaux de la rue, les prisons en regorgent aussi...). Si le cannabis n'était pas présent dans notre société, on pourrait dénombrer 80 000 schizophrènes de moins (3).

Ainsi le cannabis est un facteur important à l'origine de la consommation de soins médicaux, avec un accroissement des hospitalisations dans les hôpitaux psychiatriques, une résistance aux traitements antipsychotiques, un allongement de la durée moyenne de séjour, un facteur de réactivation de troubles et une cause importante de la dangerosité du patient psychotique. Le cannabis est également responsable d'états dépressifs chez ces consommateurs, et participe à l'augmentation du nombre de suicide...

C. Conséquences sociales.

La situation sociale, familiale et scolaire apparait fortement liée à la consommation de produits illicites, dont le cannabis au coté de l'alcool, du tabac, de la cocaïne.... Les jeunes en apprentissage et ceux qui sont exclus de système scolaire dit « classique » sont plus nombreux à déclarer user quotidiennement du cannabis avec lequel ils déclarent trouver un apaisement à leur mal être. Malheureusement ce remède est pire que le mal car il l'aggrave. Il apparait une relation entre populations consommatrices et le niveau socio-économique du couple parental. Ainsi, les enfants de cadres ou d'agriculteurs fument moins que les enfants d'artisans ou de commerçants (1).

Outre ces relations qui ont été mises en évidence, une conséquence sociale malheureuse pour les jeunes consommateurs est l'isolement – plus malencontreux encore, à l'âge de la formation, de l'éducation en raison des perturbations cognitives majeures qu'il produit.

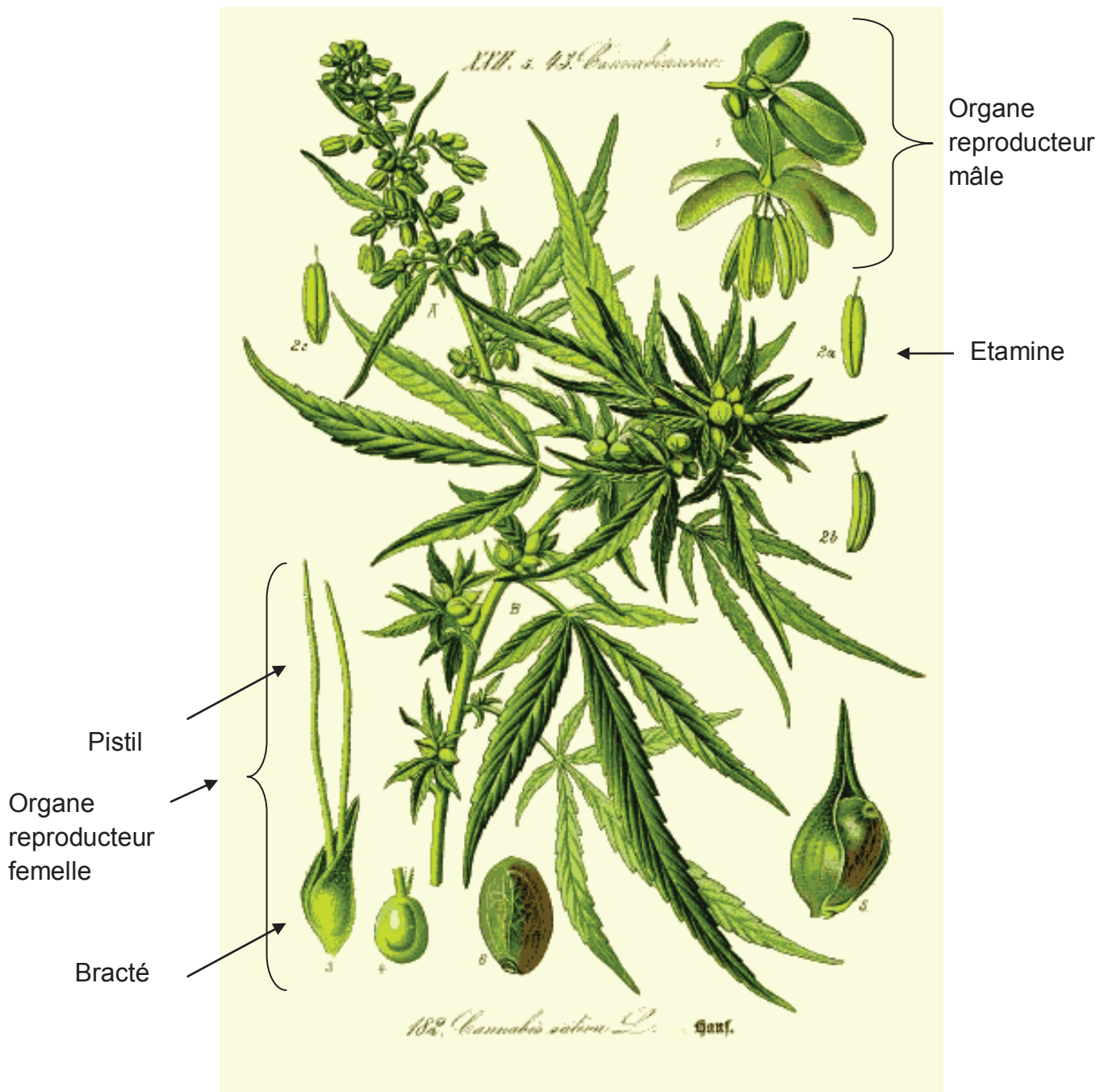
D. Conséquences pénales.

La consommation, la détention et/ou la vente de cannabis sous toutes ses formes est illégale en France. On note une nette augmentation de ce délit depuis les années 1990. En effet le nombre d'enregistrements suite à cette infraction a plus que triplé depuis cette époque.

Le prix moyen du gramme de résine est de 5 euros, celui de l'herbe est de 6,5 euros (4). Ce qui en fait une drogue accessible à tous, et malheureusement même aux plus jeunes en dépit de moyens financiers souvent limités. L'huile de cannabis est plus compliquée à obtenir, ce qui en fait un produit rare et donc plus chère que les autres formes.

II. Botanique.

A. La plante.



Le cannabis, le chanvre ou le chanvre cultivé (*Cannabis sativa L.*) est une plante de la famille des Cannabaceae. C'est une famille de l'ordre des Urticales, regroupant des plantes herbacées, à tiges dressées ou rampante, dépourvues de latex et renfermant notamment les genres *Cannabis* et *Humulus*.

Il s'agit d'une plante annuelle, apétale, adventice (espèce végétale étrangère à la flore indigène d'un territoire dans laquelle elle est accidentellement introduite et peut s'installer) et le plus souvent dioïque, c'est-à-dire que les fleurs mâles et les fleurs femelles se trouvent sur des pieds séparés. La hauteur de la plante varie de 60 cm à 6 m, dans des conditions optimales de culture, c'est-à-dire dans un sol sec, sablonneux et légèrement alcalin, on obtient principalement des pieds d'une hauteur de 3 m. Toutes les parties de la plante sont recouvertes de poils duveteux. La tige est droite, dressée, cannelée et plus ou moins ramifiée. Les feuilles sont caractéristiques : formées de folioles, elles sont palmatiséquées. Ces folioles sont à bords dentés, de couleur d'intensité variable, de longueur inégale et au nombre de cinq, sept ou neuf.

Le chanvre se décline en deux variétés : le chanvre textile et le chanvre indien (*indica*). Ils diffèrent par leur composition et notamment par la présence d'un principe actif psychotrope : le Tétrahydrocannabinol. Leurs fibres sont utilisées depuis plus de 10 000 ans pour la production de cordes et de toiles. L'espèce utilisée pour ses propriétés psychotropes est *Cannabis indica L.* C'est elle qui présente les concentrations les plus élevées en THC. La plante mâle comme la plante femelle sécrète une résine (ayant pour fonction de protéger les feuilles de la dessiccation). Cependant, il a été remarqué une importante teneur en THC dans les fleurs femelles et plus encore quand elles ne sont pas fécondées. Ainsi les pieds femelles sont-ils plus producteurs. Des manipulations et des sélections génétiques ont été pratiquées dans le but d'obtenir des plantes à haute teneur en THC.

B. Modes de consommation.

Le cannabis se fume soit sous forme d'herbe, communément appelée marijuana, soit sous forme de résine égrenée dans du tabac, (le haschich ou shit), mais également sous forme d'huile déposée sur une cigarette. L'herbe est constituée de la plante et/ou parties de plante séchée, alors que les globules de résine séparés par battage de la plante sont ultérieurement agglomérés dans divers ingrédients qui ne sont pas tous atoxiques, laissés à la discrétion du « fournisseur » ; on a été identifiés de la poudre de pneu, du cirage et même de la crotte de chameau (3). L'herbe se fume directement (joints) alors que la résine s'émiette dans du tabac (pétards). L'huile est un liquide visqueux, goudronneux obtenu par extraction de la résine ou des parties de plantes séchées, à l'aide d'un solvant organique ou de l'alcool, suivie de l'évaporation du solvant (ce qui conduit à la concentration du THC dans la résine).

Ces trois formes se différencient par leur teneur en THC, l'huile en est très riche ce qui en fait la forme la plus toxique avec une concentration pouvant atteindre 70%. La marijuana contient en moyenne 6% (22% maximum) et la résine 10% en moyenne (54% maximum observé).

Le mode de consommation est conditionné par la très faible hydrosolubilité du THC (dix millions de fois plus soluble dans les graisses que dans l'eau ; $\log P=7,8$). Ainsi le recours à la tisane à base d'herbe va nécessiter un très grand volume consommé avant de ressentir quelques effets.

L'herbe peut également participer à des recettes culinaires tels que des gâteaux « space cakes », le THC de la plante est captée par le corps gras, lui-même incorporé dans la pâtisserie. La perception des effets va en partie dépendre de la résorption intestinale et ainsi du bol alimentaire ... Un délai d'au moins 20 minutes après la prise est nécessaire pour ressentir les premiers effets.

Ces deux modes de consommation orales sont de plus soumis à l'effet de premier passage hépatique, responsable d'une métabolisation du THC en 11-Hydroxy-TétraHydro-Cannabinol, un autre composé plus hydrophile.

La voie respiratoire est la voie préférée des consommateurs soit sous forme de joints ou pétards que nous avons décrits ci-dessus soit au moyen d'une pipe à eau. Le mode de consommation le plus répandu est sans conteste le joint. Ce dernier permettant de fumer la résine ou l'huile. Par cette voie, le THC arrive plus rapidement et en plus grande quantité au cerveau. Ainsi les effets apparaissent ils plus rapidement.

III. Pharmacologie.

A. les récepteurs et les ligands.

Les principes actifs présents dans le Cannabis sont regroupés sous le terme de *cannabinoïdes* ; plus de 420 cannabinoïdes différents ont été caractérisés. Ils constituent le groupe des cannabinoïdes exogènes. Parmi ces produits, nous pouvons citer le cannabichromène, le cannabicyclole, le cannabivarol, la tétrahydrocannabivarine, le cannabidivarine... Le principal en regard à sa forte concentration et à l'intensité de ses effets sur l'organisme est le Δ^9 -Tétra-Hydrocannabinol (Δ^9 THC).

1- les récepteurs CB1.

Au sein de la très nombreuse population de récepteurs qui existent chez l'Homme, deux d'entre eux sont des cibles des cannabinoïdes : les récepteurs CB1 et CB2 (5) (6) .

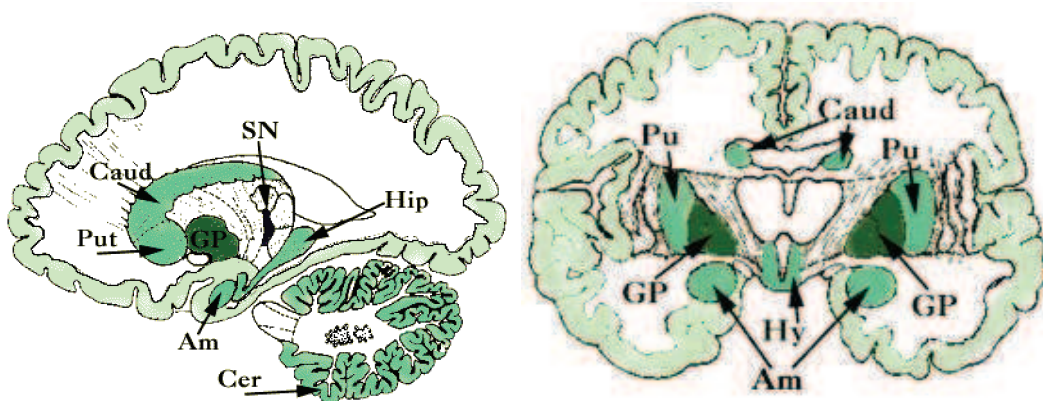
Le récepteur CB1, dit « central » du fait de son abondance dans le système nerveux central (SNC), est un récepteur à sept hélices transmembranaires, couplé à une protéine G. Il peut en réalité stimuler au moins six sous-types de protéine G différents, ce qui peut être responsable d'une stimulation ou d'une inhibition de plusieurs systèmes de régulation intracellulaire (par exemple, il peut y avoir une augmentation ou une diminution du taux d'AMP cyclique (5), ou du potassium (6), ou du calcium (7), ou bien encore une modulation dans la voie des MAP kinases (8)...).

Les récepteurs CB1 sont particulièrement nombreux dans les régions cérébrales impliquées dans la pathogénie de la schizophrénie (cortex préfrontal, cortex cingulaire antérieur et postérieur, ganglions de la base de l'hippocampe, et aire du tegmentum ventral) (9).

Sur la figure 5 suivante, les zones les plus foncées correspondent aux parties du cerveau les plus riches en récepteurs CB1 (10).

Figure N°5 : LOCALISATION DES RECEPTEURS CB1

(image, laboratoire de pharmacologie expérimentale et clinique de Rennes 1999)



Caud. : noyau caudé

SN. : substance noire

Hy. : hippocampe

GP. : globus pallidus

Am. : amygdale

Put. : putamen

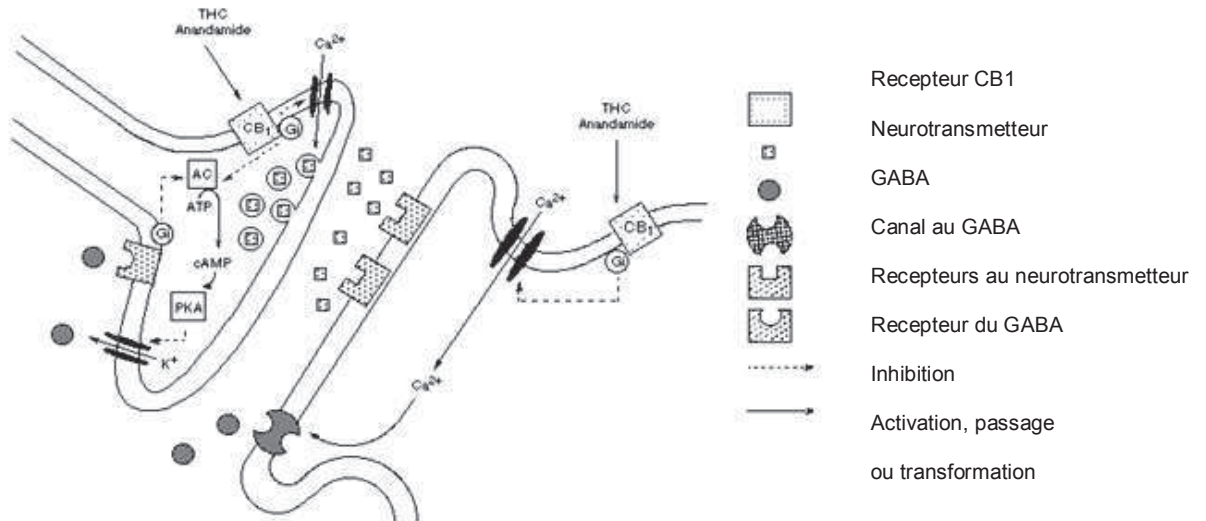
Cer. : cervelet

Leur stimulation est responsable de la modification de la libération de nombreux neuromédiateurs, telle celle du GABA au niveau de la substance noire, ou celle du glutamate et de l'acétylcholine au sein de l'hippocampe (11). Ces effets sont à l'origine d'une catalepsie, d'une freination de l'activité locomotrice, d'une hypothermie, d'une incoordination motrice, de troubles majeurs de l'apprentissage, d'un effet anxiolytique, d'effets cardiorespiratoires, d'une perturbation de la mémoire spatiale, etc.... (5) (6).

Dans certaines structures, la densité de ces récepteurs est beaucoup plus élevée que requis pour développer lors de leur stimulation la réponse maximale. Cela est à l'origine d'une très grande sensibilité au THC dont l'effet culminera alors que seule une faible proportion de récepteurs est stimulée, i.e pour une très faible concentration de THC. De plus, il est à noter qu'il n'existe pas de tolérance aux agonistes.

Les récepteurs CB1 n'existent pas dans l'organisme humain pour être stimulés par le THC. Des chercheurs se sont donc appliqués à découvrir quels étaient leurs ligands endogènes. Ils ont mis en évidence l'existence de substances appelées endocannabinoïdes, parmi ces derniers, nous pouvons citer : l'anandamide, le 2-arachidonylglycérol ether, le 2-arachidonylglycérol, le O-arachidonyl ethanolamine, le N-arachidonyldopamine... Ces médiateurs sont synthétisés et libérés par diffusion en temps réel par des neurones postsynaptiques en réponses aux différentes informations qu'ils reçoivent des neurones présynaptiques. Ils stimulent les récepteurs CB1 portés par les neurones présynaptiques et affectent la libération des médiateurs comme la dopamine ou le glutamate par ces derniers. Il s'agit d'un système de régulation rétrograde. Ce système de régulation très subtile se trouve particulièrement dérégulé par le THC qui va stimuler tous les récepteurs CB1, durablement et intensément.

Figure N°6 : MISE EN JEU DES RECEPTEURS CB1



2. Les récepteurs CB2.

Les récepteurs CB2, sont surtout « périphériques », il s'agit aussi de récepteurs à 7 hélices transmembranaires couplés aux protéines G. Certains sont associés aux cellules de l'immunité tels les monocytes, les lymphocytes B et T dans les amygdales ou encore dans la rate, où leur stimulation exerce des effets immunodépresseurs. Ces récepteurs jouent également un rôle dans la nociception et pourraient ainsi constituer une nouvelle cible pharmacologique dans le traitement de la douleur.

Il est à noter qu'il n'existe pas de récepteurs CB1 ou CB2 au niveau des centres respiratoires.

3. Schizophrénie et endocannabinoïdes.

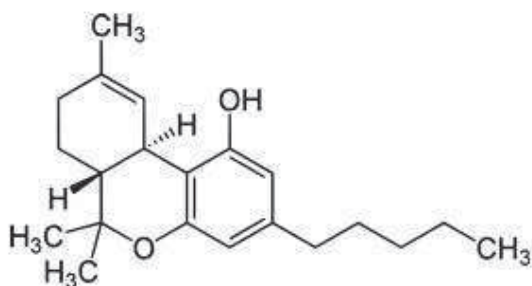
L'activation des récepteurs CB1 au niveau du cortex ou de l'hippocampe agit sur les transmissions dopaminergiques ou glutamatergiques, toutes deux impliquées dans la schizophrénie (12) (13). Des études post-mortem ont montré que la population de récepteurs CB1 est anormalement élevée au niveau du cortex chez les schizophrènes, indépendamment de la consommation de cannabis (14).

Il existe une augmentation du taux de l'anandamide dans le LCR (liquide céphalo-rachidien) de certains schizophrènes, traités ou non (15). Ces taux sont anormalement élevés chez les schizophrènes paranoïdes non traités ; ils sont inversement proportionnels à l'intensité de leurs troubles. Ce qui permet de penser que l'anandamide exercerait un rétrocontrôle négatif (donc inhibiteur) sur l'hyperdopaminergie rencontrée chez les schizophrènes (16). De plus il a été mis en évidence que le taux d'anandamide dans le LCR revient à la normale après la mise en place d'un traitement par anti-psychotiques dits classiques, c'est-à-dire antagonistes D2. On peut donc penser que la normalisation se fait par le blocage de ces récepteurs. En outre, les taux d'anandamide restent élevés chez les patients traités par antipsychotiques « atypiques », dénués d'effets extrapyramidaux, qui peuvent avoir d'autres cibles pharmacologiques que les récepteurs D2, par exemple les récepteurs 5HT_{2A}.

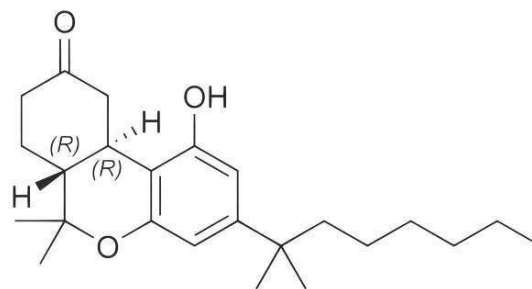
B. Utilisations thérapeutiques.

Le système cannabinoïde peut moduler un grand nombre de processus physiologiques humain se rapportant à la mémoire, aux réactions face à la douleur, au tonus musculaire, à la régulation de l'appétit...

Dans plusieurs pays comme le Canada, certains états des Etats Unis ou encore en Grande Bretagne ou en Belgique, des analogues synthétiques de métabolites du THC sont utilisés à des fins médicales. Ces deux analogues sont le dronabinol et le nabilone.



Dronabinol



Nabilone

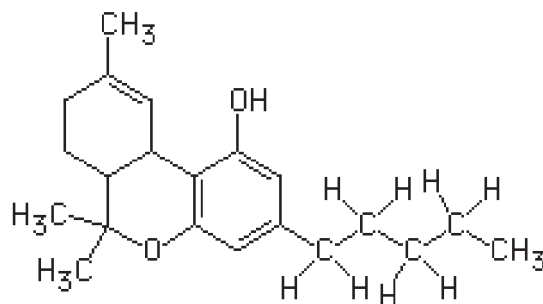
Il existe dans ces pays aujourd'hui trois spécialités pharmaceutiques commercialisées sous les noms de MARINOL®, CESAMET® et SATIVEX®.

- MARINOL® : gélules dosées à 2,5 ; 5 ou 10 mg de dronabinol. Ce médicament possède une AMM pour le traitement des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies quand les traitements utilisés habituellement se trouvent inefficaces. Dans les années 90, cette AMM s'étend au traitement de l'anorexie associée à une perte de poids chez les sujets atteints du SIDA (17).
- CESAMET® : gélules dosées à 0,5 et 1mg de nabilone, est un dérivé du dronabinol. Il est également indiqué dans le traitement des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anticancéreuses (17).
- SATIVEX® : spray buccal composé de dronabinol (2,7 mg/mL) et de nabilone (2,5 mg/mL). son AMM lui a été attribué pour le traitement des douleurs neuropathiques de la sclérose en plaques chez l'adulte. Le soulagement de la

douleur est obtenu après vaporisation de la solution grâce à une pompe doseuse sous la langue ou sur la muqueuse de la joue.

C. Pharmacocinétique.

Figure N°7 : STRUCTURE DU Δ9 TETRA HYDRO CANNABINOL



Il s'agit d'une structure tricyclique associant un terpène au résorcinol et à une chaîne alkyle.

1. Résorption et distribution.

Le THC se caractérise par sa très grande lipophilie / liposolubilité ce qui en fait la drogue qui se stocke le plus durablement dans l'organisme au sein des organes riches en lipides et dans les tissus adipeux. Cette lipophilie lui permet de traverser aisément la barrière hémato-encéphalique pour accéder au cerveau.

Après inhalation, le THC apparaît dans le torrent circulatoire ce qui lui permet d'atteindre ses cibles. Ces dernières seront stimulées de manière

dépendante de l'afflux sanguin. Plus celui-ci sera important et plus l'organe irrigué sera « servi » en THC. L'importance du flux sanguin n'est pas proportionnelle au poids de l'organe, ainsi, le cerveau, du seul fait de son poids ne devrait recevoir que 2% du débit sanguin cardiaque, il en reçoit en réalité plus de 25%. C'est ainsi que le THC accède intensément, puis diffuse de manière homogène, dans tout le cerveau et peut se fixer sur ses cibles, à savoir les récepteurs CB1, et exercer ses effets psychotropes. Le cerveau est très riche en lipides et constitue une réserve importante du THC ; ainsi ce dernier tout au long de sa période de relargage active en permanence les récepteurs.

« Un joint c'est une semaine dans la tête, des joints cela perdure des mois » (3).

Les tissus adipeux du corps ne seront servis qu'en second car leur irrigation est réduite. Cependant, ces tissus sont aussi un siège de réserve, des cannabinoïdes peuvent y être mis en évidence jusqu'à 4 semaines après la dernière consommation (18).

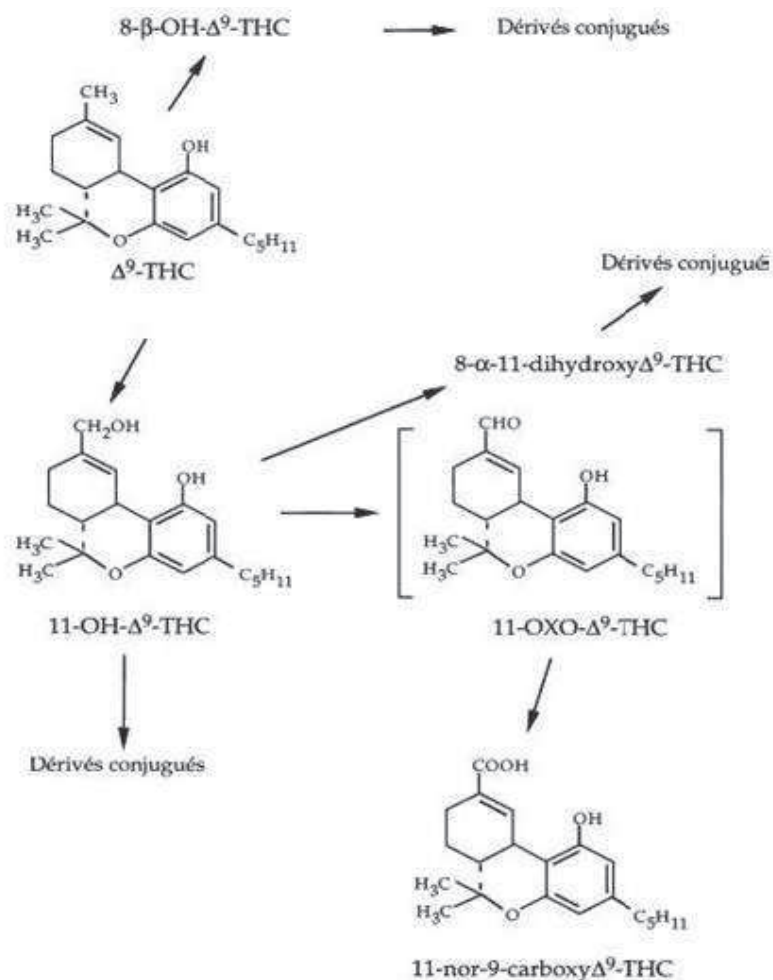
Par la voie respiratoire, les concentrations plasmatiques de THC atteintes sont plus importantes que celles obtenues après une administration par voie orale. En effet la résorption est faible au niveau gastrique et intestinal, elle est encore moindre si le consommateur n'est pas à jeûn. Le THC se retrouve dans le sang du système porte qui l'amène au foie où il sera en partie métabolisé. Seule une fraction atteint le torrent circulatoire général sous forme inchangée. Les effets psychotropes s'observent en moyenne 1h30 après l'ingestion.

Contrairement au délai observé après la consommation de « space cakes » ou de tisane, le pic plasmatique de THC obtenu par la consommation d'un joint s'observe 7 à 8 minutes après la première bouffée, où des concentrations variant de 5 à 200 µg/L sont atteintes. 15 à 50% du Δ^9 THC présent dans la fumée est retrouvé dans le sang. S'observe ensuite une phase de décroissance plasmatique, concomitante à un accroissement des concentrations cérébrales (19) . C'est alors que les effets centraux se développent, puis que s'opère un stockage lent suivi, d'un relargage au très long cours qui explique l'absence de signes et de manifestations d'abstinence.

2. Métabolisme et élimination.

Le métabolisme du THC s'effectue par les microsomes hépatiques et se réalise en deux étapes, menant à des composés pour les uns actifs et d'autres inactifs. Dans un premier temps, apparaissent le 11-hydroxy-THC (11-OH-THC) et le 8- β -hydroxy-THC (8- β -OH-THC) actifs ; puis, dans un second temps, est formé le 11-carboxy-THC (11-COOH-THC) inactif. L'élimination est rénale pour le 11-COOH-THC et digestive pour les autres composé. Ce dernier est le principal métabolite détectable dans les urines et ce jusqu'à plusieurs semaine après la dernière consommation cannabique chez un consommateur régulier (20). Une élimination par les glandes sudoripares et dans le lait maternel est également observée.

Figure N°8 : PRINCIPALES ETAPES METABOLIQUES DU THC



IV. Effets du cannabis sur l'organisme.

Les effets du cannabis apparaissent de façon plus rapide et plus intense lorsqu'il est fumé, l'intoxication persiste moins longtemps que s'il est résorbé par le système digestif. Ses effets dépendent du mode de consommation, de la dose mais aussi de l'humeur du consommateur, de ses attentes, du contexte.

A. Effets somatiques.

Certains effets apparaissent immédiatement après la consommation du cannabis comme un rougissement de la conjonctive de l'œil, une diminution de la température corporelle, un assèchement de la bouche, de la gorge, une légère augmentation du rythme cardiaque (21).

1. Effets bronchiques.

Comme la fumée du tabac, la fumée du cannabis est composée de substances irritantes et carcinogènes. La composition des fumées de cannabis et de tabac présente quelques similitudes bien que la fumée de cannabis contienne beaucoup plus de matières particulaires et de substances provoquant des modifications cellulaires retrouvées dans l'évolution de cancers.

La consommation chronique de cannabis contribue à l'atteinte de la fonction respiratoire et à l'apparition de bronchites. Les atteintes pulmonaires sont plus importantes chez les gros fumeurs qui inhalent le cannabis plus profondément et retiennent leur respiration, ce qui accroît le dépôt de matières

dangereuses au niveau des tissus tout en n'augmentant pas les effets psychoactifs (21) (22).

Les poumons se défendent contre les micro-organismes infectieux, les cellules tumorales et les corps étrangers par leurs macrophages. Ce sont les principales cellules immunitaires des poumons. Une étude a montré que les fumeurs habituels de cannabis présentent deux fois plus de macrophages pulmonaires que les non fumeurs. Cette population cellulaire est encore multipliée par deux lorsque le cannabis est associé au tabac (23). Mais simultanément la consommation du cannabis diminue la capacité des macrophages à détruire les champignons et les bactéries pathogènes. Ainsi le cannabis est un agent immunosuppresseur avec des effets cliniques pouvant être significatifs sur les systèmes de défense contre les agresseurs microbiens (24).

B. Effets psychologiques et cognitifs.

1. Effets sur l'humeur.

L'utilisation récréative du cannabis procure généralement un effet euphorisant. Elle s'accompagne d'une diminution de l'anxiété et d'une diminution d'attention chez certains, ou au contraire elle fait apparaître une tension et une dépression. Il apparaît fréquemment une sensation de déréalisation.

Cependant le cannabis a des effets beaucoup plus graves, en effet il peut induire des troubles anxieux graves sous forme d'anxiété sévère, de panique, de comportements paranoïaques voire psychotiques.

La consommation de cannabis entraîne de plus une altération et une mauvaise estime de soi qui peut fluctuer dans le temps, au rythme des consommations. Ce ressenti, associé à l'anxiété, semble être inaugural à l'abus du produit (25).

La consommation de cannabis est souvent associée à un « syndrome amotivationnel » caractérisé par un changement d'attitude, de personnalité, des difficultés à la poursuite d'études secondaires, une certaine instabilité sur le plan de l'emploi, elle a des effets nuisibles sur la stabilité de la famille (26)...

2. Effets sur la perception.

Il apparait une modification de la perception du temps qui semble passer plus vite, de l'espace. Il existe également une modification de la perception des couleurs (qui paraissent plus vives), des sons..., de la vision, une perte de l'attention sélective.

3. Effets cognitifs et psychomoteurs à plus ou moins long terme.

Plusieurs effets présentent une similitude avec ceux d'autres substances tel l'alcool ou les benzodiazépines: incoordination motrice ; troubles de la mémoire à court terme ; troubles de la concentration ; ralentissement des reflexes.... Ces effets sont dose(s)-dépendants et s'observent surtout lors des premières consommations. Plus la période de consommation du cannabis est longue et plus les déficits cognitifs sont prononcés.

Le THC suscite des troubles à long terme comme des difficultés à utiliser une information, difficultés à mener à bien une pensée complexe, dégradation de la mémoire à long terme, incapacité à planifier la journée. Le cannabis altère donc l'ambition, l'élaboration de projet et l'acquisition de nouvelles informations.

C. Les effets psychiatriques.

L'ensemble de ces effets est dose dépendant mais il dépend également de différents facteurs comme l'âge de consommation, la sensibilité, la fragilité individuelle, la présence d'une anxiété ou d'une dépression.

1. Psychose cannabique.

Des doses importantes de THC peuvent entraîner une psychose aiguë se manifestant par les symptômes tels que la confusion, le délire, l'amnésie, les hallucinations, l'anxiété, des agitations et hypomanies. Ces symptômes apparaissent surtout après une consommation importante et semblent régresser après une période plus ou moins longue d'abstinence.

2. Manifestations schizophréniques.

Le cannabis est responsable chez certains utilisateurs de l'apparition de troubles psychotiques graves à type de schizophrénie. Une seule utilisation exceptionnelle peut suffire à l'apparition de ces troubles. La consommation de cannabis aggrave l'évolution naturelle d'une schizophrénie installée, de plus la consommation répétée à l'adolescence est un facteur d'élévation du risque d'apparition, ultérieure d'une schizophrénie (27), (28), (2) . Ce risque est dose-dépendant et âge-dépendant. Le début des troubles schizophréniques est souvent plus précoce chez les consommateurs de cannabis (29). D'après une étude menée par Fergusson, qui a suivi jusqu'à l'âge de 21 ans 1265 nouveaux-nés, le risque d'apparition chez ces derniers de troubles psychotiques, lorsqu'il

existe une dépendance au cannabis, est 3,7 fois plus importante à 18 ans et 2,3 fois plus importante à 21 ans (30).

Dans leurs études, Fergusson et Arsenault ont aussi évalué la présence de troubles psychotiques à l'âge de 11 ans, c'est-à-dire avant la consommation de cannabis ; ce qui a permis de montrer que l'association entre usage de cannabis et augmentation du risque d'une psychose est indépendant de symptômes psychotiques préexistants (28) (30).

Selon S. ZAMIT, 13% des schizophrénies connues et traitées seraient déclenchées par une consommation cannabique en France, cela correspondrait à environ 78 000 malades.

V. Rappels législatifs.

Le Ministère de l'intérieur, de l'Outre Mer, des Collectivités territoriales et de l'Immigration rappelle que le cannabis est classé dans la catégorie des substances stupéfiants. Sa production, sa distribution et son usage sont interdits en France.

L'article L 3421-1 du Code de la Santé Publique (CSP) en interdit l'usage et prévoit une peine maximale d'un an d'emprisonnement (ce qui n'est jamais appliqué) et une amende de 3 750€. De plus, les individus ayant commis un tel délit doivent effectuer un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage des produits stupéfiants. En cas d'interpellation, le consommateur, pour éviter toutes sanctions pénales, doit accepter une aide psychologique, médicale et sociale. Le trafic est puni de cinq ans d'emprisonnement et de 75 000€ d'amende ; ces peines sont portées à 10 années d'emprisonnement et à 300 000€ d'amende quand l'incitation à la consommation concerne une personne mineure. Cette législation s'applique selon l'article L 3421-4 du CSP. La détention de produits

stupéfiants est quant à elle punie par 10 ans d'emprisonnement et par une amende pouvant atteindre 7 500 000€ selon l'article 222-37 du CSP (31).

Figure N°9 : LES DELITS:

INFRACTION	SANCTION ENCOURUE	ARTICLE/ TEXTE LEGISLATIF
Usage de produits stupéfiants	<ul style="list-style-type: none"> - Peine maximale: Un an d'emprisonnement et 3 750 euros d'amende - Peine complémentaire (en fait peine alternative): stage de sensibilisation aux dangers de l'usage des produits stupéfiants 	<ul style="list-style-type: none"> - Article L.3421-1 du Code de la santé publique - Loi du 5 mars 2007 relative à la prévention de la délinquance (sur la peine complémentaire)
Provocation à l'usage ou au trafic de stupéfiants , par la publicité ou l'incitation ou la présentation sous un jour favorable des produits classés stupéfiants; même si l'incitation a été sans effet	5 ans d'emprisonnement et 75 000 euros d'amende	Article L3421-4 du Code de la santé publique
<ul style="list-style-type: none"> - Provocation d'un mineur à l'usage de stupéfiants - <u>Circonstance aggravante</u>: provocation d'un mineur de moins de 15 ans ou faits commis dans un établissement scolaire ou aux abords 	<ul style="list-style-type: none"> - 5 ans d'emprisonnement et 100 000 euros d'amende - 7 ans d'emprisonnement et 150 000 euros d'amende 	<ul style="list-style-type: none"> - Article 227-18, alinéa 1 du Code pénal - Article 227-18, alinéa 2 du Code pénal
<ul style="list-style-type: none"> - Provocation d'un mineur au trafic de stupéfiants (transport, offre et cession) - <u>Circonstance aggravante</u>: provocation d'un mineur de moins de 15 ans ou faits commis dans un établissement scolaire ou aux abords 	<ul style="list-style-type: none"> - 7 ans d'emprisonnement et 150 000 euros d'amende - 10 ans d'emprisonnement et 300 000 euros d'amende 	<ul style="list-style-type: none"> - Article 227-18-1 alinéa 1 du Code pénal - Article 227-18-1 alinéa 2 du Code pénal
<ul style="list-style-type: none"> - Détention, transport, offre, cession, acquisition, emploi illicites de stupéfiants; - Facilitation de l'usage; - Importation ou exportation illicites 	10 ans d'emprisonnement et 7 500 000 euros d'amende	<ul style="list-style-type: none"> - Article 222-37 alinéa 1 du Code pénal - Article 222-37 alinéa 2 du Code pénal - Article 222-36 alinéa 1 du Code pénal

Figure N°10 : LES CRIMES:

INFRACTION	SANCTION ENCOURUE	ARTICLE/TEXTE LEGISLATIF
<p>- Production ou fabrication illicites de stupéfiants</p> <p>- Faits commis <u>en bande organisée</u></p>	<p>- 20 ans de réclusion criminelle et 7 500 000 euros d'amende</p> <p>- Peine de réclusion portée à 30 ans</p>	<p>- Article 222-35 alinéa 1 du Code pénal</p> <p>- Article 222-35 alinéa 2</p>
<p>Importation ou exportation illicites de stupéfiants en bande organisée</p>	<p>30 ans de réclusion criminelle et 7 500 000 euros d'amende</p>	<p>Article 222-36 alinéa 2 du Code pénal</p>
<p>Direction ou organisation d'un groupement ayant pour objet la production, la fabrication, l'importation, l'exportation, le transport, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi illicites de stupéfiants</p>	<p>Réclusion criminelle à perpétuité et 7 500 000 euros d'amende</p>	<p>Article 222-34 du Code pénal</p>
<p>Blanchiment de l'argent lors de la direction ou de l'organisation d'un groupement ayant pour objet la production, la fabrication, l'importation, (...) de stupéfiants</p>	<p>De 20 ans de réclusion à la réclusion criminelle à perpétuité et 7 500 000 euros d'amende</p>	<p>Article 222-38 alinéa 2 du Code pénal</p>

2^{ème} partie : Cas particulier de la grossesse.

Il est tout d'abord important de noter que la consommation de cannabis a des conséquences sur la reproduction. En effet, il diminue la production de spermatozoïdes ; il diminue sensiblement la sécrétion de testostérone chez l'homme, et de LH et FSH chez la femme. Cependant, il n'existe pas la preuve qu'il entraîne une hypofertilité chez l'homme ou chez la femme (32).

I. Rappels physiologiques sur la grossesse.

A. Le développement de l'embryon.

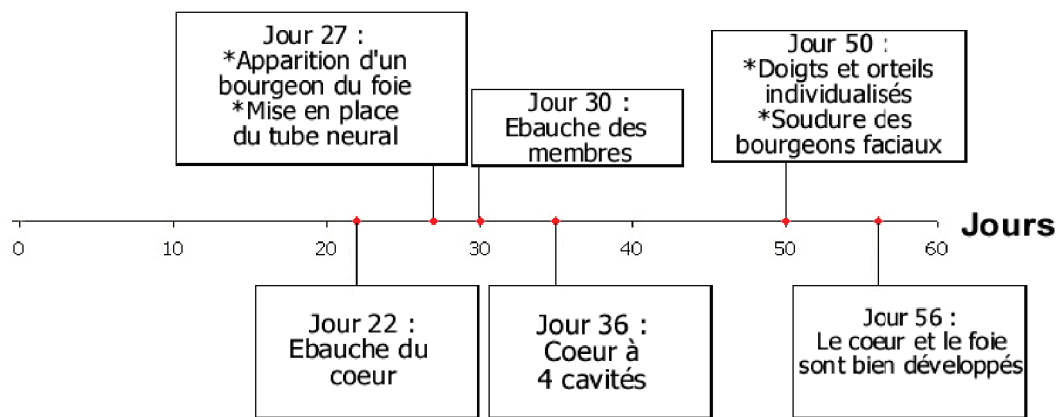
La gestation débute par la rencontre des gamètes maternelle et paternelle. Il y a alors formation d'un blastocyste qui s'implante dans l'utérus après quelques jours. Durant 9 mois (41 semaines d'aménorrhée), le produit de cette fécondation va évoluer selon différents stades.

Il y a tout d'abord une période pré-embryonnaire, de la 1^{ère} à la 3^{ème} semaine, qui correspond à la mise en place des trois feuillets embryonnaires ; puis la période embryonnaire, de la 4^{ème} à la 8^{ème} semaine d'aménorrhée, pendant laquelle se développent les différentes ébauches des organes (33). Cette période embryonnaire comporte deux mécanismes concomitants : la morphogénèse qui détermine la forme et le volume de l'embryon ; et l'organogénèse qui correspond à la formation des principaux organes .

La zone de contact entre l'endomètre et la membrane protectrice du blastocyste, le chorion, est le placenta. Il s'agit d'un organe d'échange des gaz,

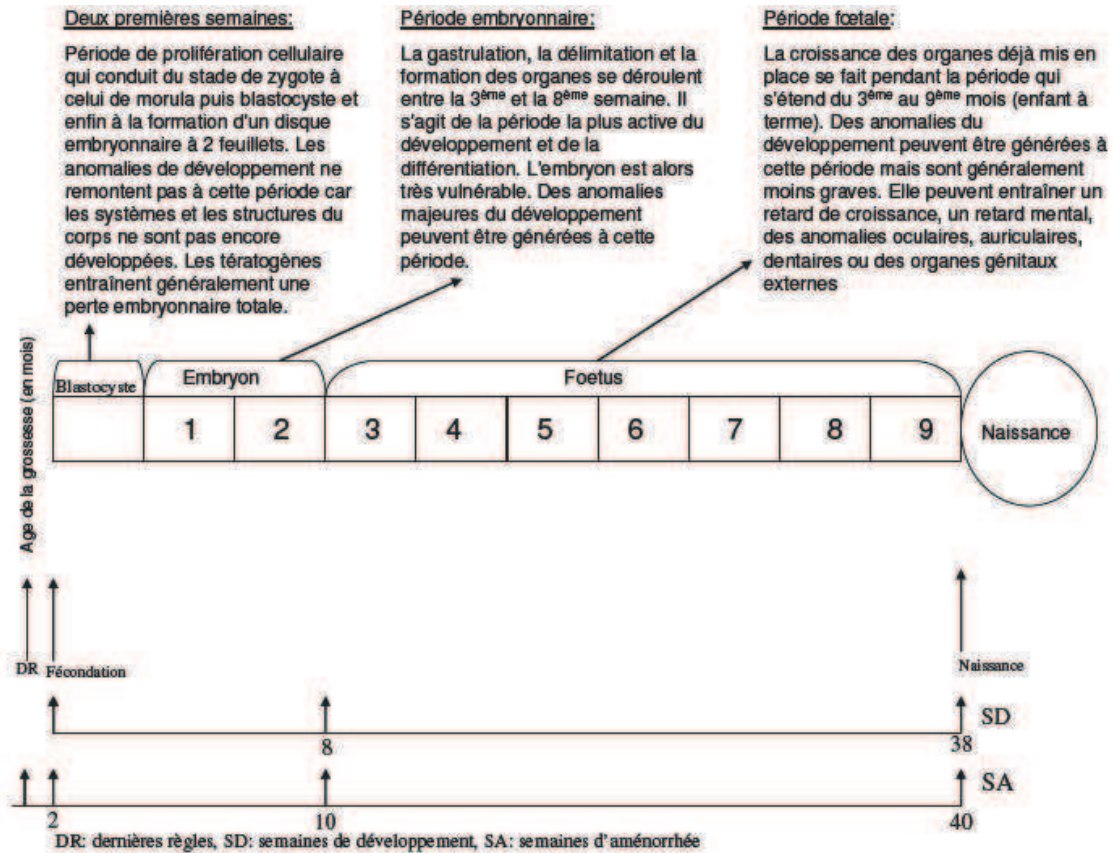
d'accès aux nutriments pour le fœtus à partir du sang maternel, et de rejet par le sang fœtal de déchets métaboliques dans la circulation maternelle.

Figure N°11 : CHRONOLOGIE DES PRINCIPAUX EVENEMENTS DE L'ORGANOGENESE



A partir de la 9^{ème} semaine, la période fœtale commence, elle se poursuivra durant les 7 mois suivants. Elle se caractérise par la croissance et la maturation des organes de l'embryon. Les modifications morphologiques sont moins remarquables.

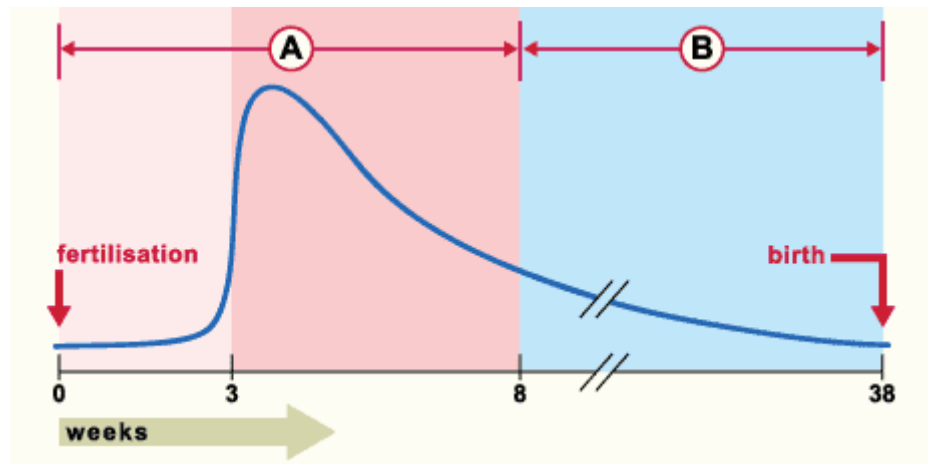
Figure N°12 : DEROULEMENT NORMAL D'UNE GROSSESSE.



C'est pendant la période embryonnaire que les risques de malformations sont plus grands. Celles-ci sont le plus souvent le fait de maladies infectieuses, de substances chimiques (dont certaines sont utilisées comme médicaments), ou de radiations ionisantes.

On parle alors d'embryopathies. L'embryon est particulièrement vulnérable pendant cette période d'intense multiplication cellulaire. La sensibilité aux agents nocifs est extrêmement réduite pendant les deux derniers trimestres de la grossesse (34).

**Figure N°13 : INCIDENCE DU RISQUE DE MALFORMATIONS
CONGENITALES**



A : période embryonnaire

B : période foetale

0-3: mort embryonnaire possible

3-8: période de sensibilité maximale aux malformations

8-38: déficits fonctionnels prédominants

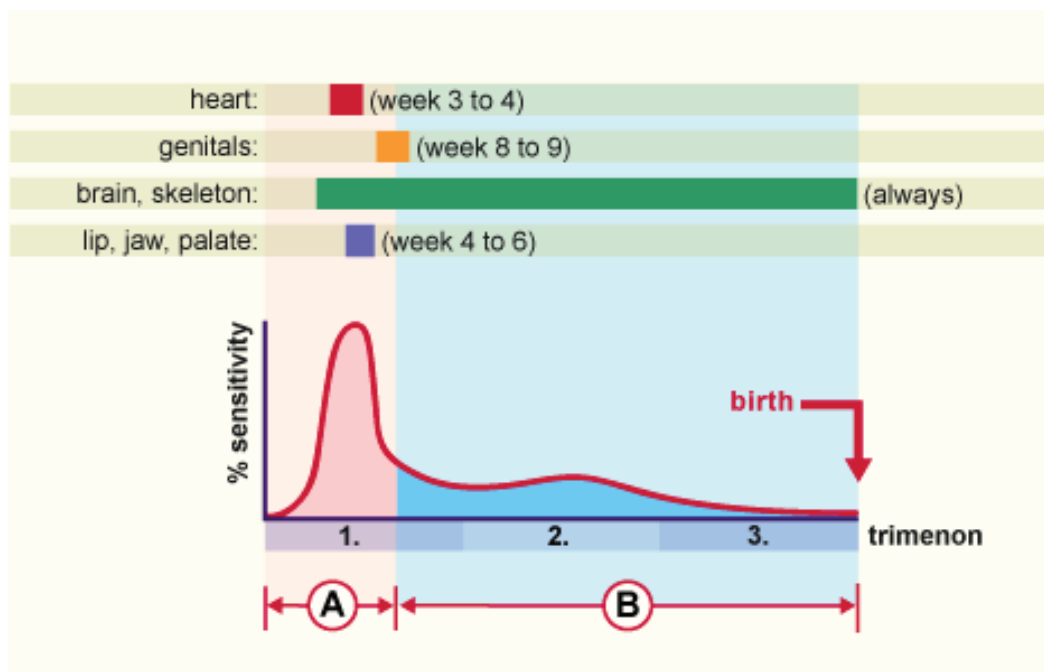
Le développement embryonnaire est régi par différents facteurs, génétiques, environnementaux et hormonaux. Parmi ces facteurs embryonnaires on peut citer :

- les IGF (Insuline Like Growth Factor) stimulant le métabolisme foetal et coordonnant le métabolisme foeto-placentaire,
- l'insuline foetale modulant l'expression des IGF foetaux et stimulant la production cellulaire foetale,
- les glucocorticoïdes foetaux, agissant sur la différenciation tissulaire et la maturation des organes,
- les interleukines, indispensables à l'implantation.

Il y a également des facteurs d'origine maternelle, bien que les hormones et facteurs de croissance d'origine maternelle ne traversent pas le placenta. Il est à noter que l'état général de la mère, une toxicomanie ou une maladie peuvent influencer la croissance embryonnaire et fœtale.

La figure suivante montre la sensibilité à des substances tératogènes avec le seuil de vulnérabilité de certains organes ; on remarque que pendant la période embryonnaire, le seuil de sensibilité est beaucoup plus élevé que pendant la période fœtale. Les barres au-dessus du diagramme représentent les périodes vulnérables de divers organes.

Figure N°14 : SENSIBILITE ET VULNERABILITE DES ORGANES AUX SUBSTANCES EXOGENES



B. Le placenta.

1. Ses rôles.

Le placenta a un rôle d'échange, de sécrétion et de barrière protectrice entre la mère et le fœtus.

Il est responsable des phénomènes suivants :

- des échanges materno-fœtaux, s'effectuant entre la paroi et les villosités ; il n'existe pas de communication directe entre la circulation sanguine maternelle et foetale. Dans ces échanges, on distingue les fonctions respiratoires et nutritionnelles. Le placenta permet l'apport d'oxygène indispensable à la vie du fœtus ; et l'élimination du dioxyde de carbone ; mais il assure aussi l'apport d'éléments nutritifs de la mère au fœtus et le rejet des déchets dans le sang maternel.

- l'hormone gonadotrophique chorionique, joue un rôle dans la nutrition et la préparation à la lactation. Le placenta prend le relais des ovaires au 3^{ème} trimestre de grossesse.

- la protection du fœtus, mais elle a des limites ainsi, certains virus le traversent, ce que ne font pas les bactéries ; il laisse également passer les anticorps maternels qui protégeront le nouveau-né durant ses premiers mois. Certains médicaments et substances exogènes le traversent et peuvent être responsables d'effets tératogènes (35).

2. La structure.

Il est constitué principalement de villosités, responsables des échanges entre le fœtus et la mère, de cotylédons (espaces séparant deux interdigitations

ou septa), d'une plaque basale tournée vers l'endomètre, d'une plaque chorale tournée vers le fœtus, du cordon ombilical et de l'amnios.

Les tissus maternels et fœtaux sont deux entités distinctes mais imbriquées l'une dans l'autre.

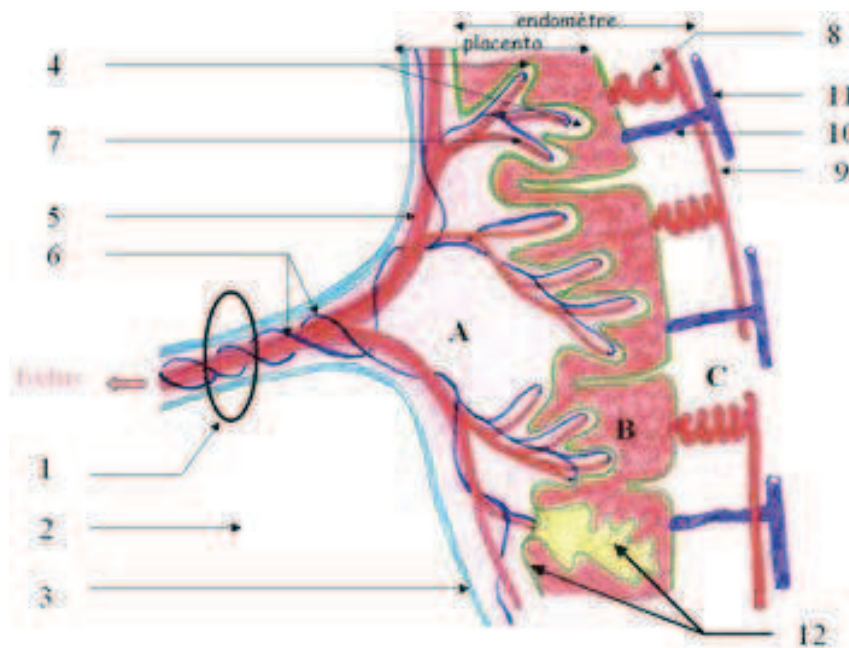
3. La circulation sanguine.

La circulation placentaire a la particularité de mettre en relation les circulations sanguines maternelle et fœtale, situées chacune de part et d'autre du placenta. Le débit est d'environ 500 mL/min. La pression artérielle, la volémie, le tabagisme, certains médicaments l'influencent.

La circulation fœtale est assurée par deux artères ombilicales par lesquelles le sang maternel arrive jusque dans les villosités, traverse la plaque chorale et arrive dans les capillaires. Une veine ombilicale unique remporte le sang fœtal dans la circulation maternelle.

Le sang maternel arrive au niveau des villosités par les artérioles spiralées et repart par les veines utérines.

Figure N°15 : STRUCTURE GENERALE DU PLACENTA



- 1 : cordon ombilical
- 2 : cavité amniotique
- 3 : amnios
- 4 : villosités
- 5°: veine ombilicale
- 6°: 2 artères ombilicales

- 7 : capillaires fœtaux
- 8 : artérioles spiralées
- 9 : artère maternelle
- 10 : veinules
- 11 : veines maternelles
- 12 : barrières placentaires

II. Effets de la consommation maternelle du cannabis sur l'enfant.

A. Sur l'embryon et le fœtus.

Des chercheurs ont mis en évidence la présence de récepteurs cannabinoïdes CB1 au niveau du placenta avec une forte expression au niveau de l'épithélium amniotique, des cellules réticulaires, de la couche déciduale maternelle et une expression modérée au niveau du cytotrophoblaste chorionique. Les récepteurs CB1 auraient également une localisation au niveau utérin et ovarien (36) (37).

Du fait de sa très grande lipophilie, le THC traverse aisément la barrière placentaire. Il est détectable dans la circulation sanguine pendant environ un mois après la consommation, ce qui augmente le temps d'exposition fœtale. De plus, les concentrations retrouvées dans le sang fœtal sont au moins égales à celles détectées dans la circulation maternelle (32). De plus, le THC, diminuerait la perfusion utéro-placentaire ; il pourrait être à l'origine de difficultés voir d'échecs à l'implantation de l'embryon dans la muqueuse utérine, d'un hydramnios (volume excessif de liquide amniotique), de fausses couches spontanées, de placenta praevia (fixation basse du placenta dans l'utérus) (38).

1. Tératogénicité.

Elle se définit comme la capacité qu'ont certaines substances, médicamenteuses ou non, d'entraîner des malformations ou des monstruosité chez le fœtus lors d'une exposition maternelle.

Un certain nombre d'études ne mettent pas en évidence un nombre plus important de malformations fœtales après une exposition au THC, par rapport aux

enfants nés de mères non consommatrices (39), (40), (41), (42), (43), (44) et (45). Pourtant, certaines études montrent que chez les femmes blanches ayant fumé de la marijuana pendant le 1^{er} trimestre de leur grossesse, s'observaient fréquemment, au moins 2 à 3 malformations mineures (46).

- L'augmentation du risque de laparoschisis (fermeture incomplète de la paroi abdominale avec formation d'une fente abdominale laissant passer les anses intestinales, qui flottent alors dans le liquide amniotique) (47).
- La présence d'anomalie du septum ventriculaire. Le risque est multiplié par 2 de façon statistiquement significative. Ce risque est encore plus grand quand la consommation excède 3 joints par semaine (48) (49).

Ces troubles n'ont donc pas un caractère systématique ; il faut de plus tenir compte des polytoxicomanies associant à minima tabac et alcool. L'ensemble des études fait conclure à l'absence d'une tératogénicité sévère.

Cependant, l'expression anormale d'un ARN messager (ARNm) du récepteur D2 amygdalien fœtal humain pourrait être à l'origine de problèmes émotionnels et cognitifs s'exprimant chez l'enfant et l'adolescent exposés in utero au cannabis (50).

2. La carboxyhémoglobine.

Le monoxyde de carbone (CO) est naturellement présent dans le sang, il est formé lors de la dégradation de l'hémoglobine ou d'autres hémoprotéines.

Toute combustion entraîne la formation de CO. Celle de la résine de cannabis mélangée au tabac, augmente de 200°C la température de cette ignition, accroissant de ce fait la formation de CO (environ cinq fois plus). Ce gaz est toxique par son affinité pour l'hémoglobine à laquelle il se lie de façon irréversible. Cette dernière, ayant fixée le CO devient incapable de fixer l'oxygène

dont elle est le transporteur. Le risque le plus important est donc le manque d'apport d'O₂ aux organes et notamment au cerveau.

Taux de carboxyhémoglobine (HbCO) :

- sujet sain : 1 à 4 %
- fumeur modéré : 5 à 6 %
- grand fumeur : 7 à 9 %

Dès la 22^{ème} semaine de gestation, la carboxyhémoglobine entraîne des effets néfastes sur la croissance foétale (51).

III. Les conséquences d'une consommation cannabique maternelle.

A. Usages et mésusages.

Les classifications permettent de définir le profil de consommation de substances psycho-actives des usagers dans le but de dépister les mésusages et d'aider à leur prise en charge.

« L'usage » d'une substance psycho-active correspond à une consommation socialement acceptée et dépourvue de complications ou de risques notables pour la santé du consommateur. Ce terme correspond à une consommation conviviale. Ce comportement est considéré comme étant à risque intrinsèquement mais également dans son insertion dans des polyconsommations généralement associées (tabac, alcool, autres drogues...). Dans certaines situations, l'usage n'est plus considéré comme « à risque » mais

« immédiatement nocif ». C'est le cas des jeunes consommateurs (moins de 15 ans), des femmes enceintes, lors de la conduite de véhicule...

La frontière entre usage et mésusage est très difficile à fixer avec le cannabis.

Le mésusage se définit comme une consommation mettant en danger le consommateur ou son entourage.

L'usage peut parfois, durant un certain temps, n'entraîner ni dommage ni complications repérables.

Il existe différents types de mésusage :

- l'usage à risque, susceptible d'entraîner des dommages à plus ou moins long terme, dont la dépendance ;
- l'usage nocif, caractérisé par une consommation excessive, répétée, entraînant des dommages physiques, psychiques, sociaux et judiciaires pour l'usager. Il existe différents facteurs qui vont pousser le consommateur à augmenter le nombre de joints fumés ; il s'agit notamment de la vulnérabilité individuelle qui va prendre en compte les difficultés à trouver sa place dans la société, dans son entourage, les troubles psychiques existants ou sous-jacents... Mais il s'agit aussi de facteurs environnementaux et sociaux (événements de vie, consommation des parents, fréquentations de consommateurs...).
- la dépendance, définie comme une perte de contrôle de la consommation, concerne 10 à 15% des usagers. La place du produit devient prépondérante et nécessaire à la réalisation de certaines activités. La personne ne peut se passer de son produit

B. Conséquences obstétricales.

Nous avons déjà cité dans les généralités, le risque d'échecs d'implantation embryonnaire, de fausses couches spontanées...

Mais il est également décrit un ensemble de complications au moment du travail obstétrical (52), (53) avec :

- une augmentation de 8% de travaux dystociques (=prolongés),
- une augmentation de 5% de travaux précipités,
- une augmentation de 4% de la quantité de liquides méconiaux (rencontré en cas de déficit du fonctionnement placentaire, le fœtus rejette alors dans le liquide amniotique son méconium, si ce liquide est inhalé par le fœtus, il peut être à l'origine d'une pneumopathie à la naissance.)

La consommation maternelle pourrait même interférer avec les produits anesthésiants utilisés pendant le travail (54).

C. Conséquences développementales.

Les premières études réalisées sur ce sujet datent de 1980. L'une d'entre elle porte sur une population de 1690 femmes enceintes. Elle montre que les femmes consommatrices pendant leur grossesse ont cinq fois plus de risque de donner naissance à un enfant ayant un état comparable à celui d'un enfant atteint du syndrome d'alcoolisme fœtal (SAF) (55).

Il est décrit dans plusieurs études qu'une consommation régulière de cannabis a des conséquences fœtales importantes (38), (39), (40), (42), (51), (56) et (57),

comme :

- une diminution de la croissance fœtale,
- une diminution du poids de naissance de 80 à 105 g,
- une diminution de la taille à la naissance de 0,5 cm,
- une diminution de la durée de gestation d'environ 0,8 semaine,
- une diminution du périmètre crânien.

Des relations dose/réponse ont été constatées pour de fortes consommations. Plus les consommations risqueront d'être importantes et plus les retentissements seront grands. Des études ont été réalisées pour mettre en évidence une augmentation de la prématurité, cependant, les résultats obtenus donnent des réponses contradictoires (32).

Les nouveaux nés de mères ayant eu une consommation légère ou modérée ne présenteraient pas de différences manifestes avec les bébés nés de mères non consommatrices. Les résultats des études sont contradictoires et ainsi statistiquement non significatifs

D. Conséquences cognitives et comportementales.

Les fonctions cognitives se développent progressivement en coïncidence avec la maturation des lobes frontaux (58). Ces derniers présentent trois grandes périodes de maturation : 0-2 ans, 7-9 ans et 16-19 ans. La première année permet le développement de la capacité à inhiber un comportement sur-appris ; entre 3 et 7 ans apparaissent une flexibilité cognitive et une capacité à planifier ; entre 6 et 10 ans est mise en place la capacité d'inhiber une tâche avec des informations sans rapport avec celle-ci. La fluence verbale (nombre de mots émis par minute par un patient parlant spontanément ou décrivant une scène imagée) est la dernière fonction à se développer au cours de la maturation, elle dépend des influences environnementales.

Le cortex préfrontal est le siège de nombreux récepteurs CB1, son développement et sa myélinisation sont plus tardifs que les autres régions, sa maturation dure jusqu'à la fin de l'adolescence. Une inhibition de réponse nécessite son intégrité.

1. Chez le nouveau-né.

A la naissance et durant les premiers jours de vie, il a été remarqué chez les nourrissons nés de mères consommatrices, quelques anomalies comportementales (32), (52), (54) et (59). Parmi celles-ci, on notera :

- une augmentation des tremblements,
- une diminution de la réponse visuelle aux stimuli lumineux,
- une augmentation de l'impulsivité,
- une altération des pleurs et notamment des pleurs dits « inconsolables ».

Ces signes pourraient disparaître après les premiers mois de vie.

Certains nourrissons ont présenté outre ces manifestations, un syndrome de sevrage. Il s'agit d'une manifestation plus fréquemment rencontrée lors d'une intoxication fœtale aux opiacés.

Les manifestations de ce syndrome sont largement décrites dans l'étude NENUPHAR (60). Cette étude a suivi le développement de 53 nouveau-nés (entre 1998 et 2002). Le point commun de ces nourrissons est leur exposition in utero à des substances psychoactives diverses, l'étude mettant en parallèle les symptômes qu'ils présentent. 40% de ces nouveau-nés ont été exposés au cannabis. Les autres substances en cause sont principalement les benzodiazépines (56%), la buprénorphine (22,6%), la méthadone (18,9%), l'héroïne (30,2%) ; avec parfois des polyintoxications.

13 de ces nourrissons ont présenté un syndrome de sevrage et l'un d'eux n'a été exposé qu'au cannabis ; la consommation de sa mère étant de trois joints par jour, pendant toute la durée de sa grossesse. Il a été remarqué parmi ces 13 cas une large consommation de cannabis par les mères. Les manifestations suivantes étaient observées :

- difficultés d'alimentation à J3,
- éternuements répétés,
- état d'excitation,

- score de Finnegan compris entre 8 et 11 pendant les 24 heures qui ont suivi la naissance.

Le test de Finnegan permet de déterminer un score à partir de critères cliniques. Le score obtenu permet au médecin de poser le diagnostic d'un syndrome de sevrage chez les nouveau-nés de mères ayant consommé des drogues pendant leur grossesse (cocaïne, amphétamines, solvants...). Chaque critère noté comme présent ou absent chez le nouveau-né est associé à un score, la somme totale permet de faire le diagnostic. Un score supérieur à 11 ou à 8 à deux reprises entraîne la mise en place d'un traitement.

Les critères cliniques considérés et le score qui leur est associé sont les suivants :

- cris aigus excessifs : 2
- cris aigus continus : 3
- sommeil calme pendant moins d'une heure après le biberon : 3
- sommeil calme pendant moins de deux heures après le biberon : 2
- sommeil calme pendant moins de trois heures après le biberon : 3
- reflexe de Moro exagéré : 2
- reflexe de Moro hyperactif : 3
- trémulations provoquées faibles : 1
- trémulations provoquées sévères : 2
- légères trémulations non provoquées : 3
- sévères trémulations non provoquées : 4
- tonus musculaire augmenté : 2
- mouvements myocloniques : 3
- convulsions généralisées : 5
- sueurs : 1
- hyperthermie inférieure à 38°C : 1
- hyperthermie supérieure à 38°C : 2
- marbrures : 1
- congestion nasale : 1
- éternuement : 2
- battement des ailes du nez : 2

- rythme respiratoire supérieure à 60/min : 1
- rythme respiratoire supérieure à 60/min + tirage : 2
- succion excessive : 1
- s'alimente mal : 2
- régurgitation : 2
- vomissements en jet : 3
- selles molles : 2
- selles liquides : 2

La présence fréquente de cannabis dans les urines des nouveau-nés de l'étude a conduit les chercheurs à s'interroger sur un éventuel rôle potentialisateur de la substance dans la survenue de syndrome de sevrage.

L'étude NENUPHAR met également en avant une fréquence élevée de pathologies cardiaques (souffle cardiaque, bradycardie...) chez les nouveau-nés essentiellement exposés in utéro aux benzodiazépines (64%), aux opiacés (43%) et au cannabis (43%).

2. Chez les enfants âgés de 1 à 4 ans.

Dans cette tranche d'âge, les enfants ne présentent pas de troubles du langage, pas d'altération des performances mentales ni d'anomalie du comportement (61). Cette absence de troubles marque une différence importante avec d'autres intoxications comme l'alcool ou le tabac. Cependant il est mis en exergue une altération du sommeil, une persistance des troubles de la réponse visuelle aux stimuli lumineux, une altération de la mémoire immédiate et du raisonnement verbal. Ce qui est démontré par une diminution du score de mémoire notamment à l'âge de 4 ans.

3. Chez les enfants de 5 à 6 ans.

Les troubles qui apparaissent durant ces deux années sont particulièrement marqués chez les garçons qui présentent une grande impulsivité, une instabilité émotionnelle, une baisse de l'attention, bien que le score de mémoire ne soit pas différent des autres enfants du même âge. Il est difficile d'imputer à cet âge ces troubles à la seule exposition au cannabis in utero ; il est important également de tenir compte du niveau socio-économique dans lequel évolue l'enfant, du niveau éducatif des parents et de l'entourage ainsi que de l'attention portée à l'enfant et à son apprentissage (32), (62) et (63).

4. Chez les enfants de 9 à 12 ans.

Les principaux troubles vont apparaître vers l'âge de 10 ans, avec des troubles du comportement et de la fonction d'exécution, des troubles de l'apprentissage. Les chercheurs supposent qu'il existe une relation entre l'exposition au cannabis et ces perturbations des processus cognitifs.

5. Chez les adolescents.

Cette période de la vie est souvent caractérisée par une grande fragilité ; c'est l'âge où les premiers joints vont souvent être consommés. Chez un sujet ayant été exposé in utero, on remarque une augmentation de ce risque de consommation, ainsi qu'un risque plus grand d'usage nocif, voire de dépendance au cannabis ; le risque est plus marqué chez les garçons (51), (64) et (65).

De plus, à l'adolescence, des troubles cognitifs persistent. Ils peuvent être mis en évidence dans les actes faisant intervenir la mémoire visuelle, la capacité d'analyse et l'intégration de données.

Il a également été mis en exergue des liens entre une exposition au cannabis in utero et un déficit d'inhibition comportemental, avec notamment une incapacité à inhiber un comportement social inadapté, l'existence de difficultés scolaires et sociales (66).

E. Conséquences émotionnelles.

L'amygdale est la région associée aux réponses émotionnelles. Cette structure interagit avec le système mésocortical dont le principal neuromédiateur est la dopamine. C'est une zone de contrôle des réponses émotives provoquées par différents stimuli. Des lésions au niveau de sa structure sont responsables d'une diminution ou d'une suppression de plusieurs comportements émotionnels et de réponses physiologiques, mais également d'une diminution de la peur et, peut avoir des conséquences sur l'agressivité et la mémoire.

Une exposition prénatale au cannabis entraîne de discrètes altérations moléculaires de l'amygdale et de l'hippocampe (51), par l'expression anormale des ARNm des récepteurs D2 amygdaliens fœtaux, à l'origine de problèmes émotionnels.

Les conséquences sont donc nombreuses avec notamment des perturbations neurobiologiques, des syndromes dépressifs...La population masculine semble la plus touchée.

F. Epidémiologie de la consommation du cannabis durant la grossesse.

La consommation de substances psychoactives est en augmentation continue en France et dans le monde entier. Les évaluations de consommation sont en général basées sur des questionnaires, leur interprétation doit donc être prudente. Les chiffres exacts de prévalence de la consommation de cannabis sont inconnus en France. Il en est de même pour les autres drogues tels la cocaïne ou encore l'alcool, néanmoins, la consommation de tabac est bien connue. En général, la consommation de ces substances psychoactives est extrapolée à partir des données épidémiologiques obtenues chez les femmes en âge de procréer et à partir des données de la littérature (67).

En France et plus généralement en Europe, pendant leur grossesse, on estime que :

- 17 à 28 % des femmes consomment du tabac (68),
- 15 % au moins consomment de l'alcool, dont 1,4 à 5 % plus de 14 verres d'alcool par semaine,
- 1,4 à 13,2 % consomment du cannabis,
- 1,8 à 4,4 % consomment de la cocaïne,
- 1,3 à 3,7 % des femmes consomment des opiacés.

Figure N°16 : CONSOMMATION DE CANNABIS DURANT LA GROSSESSE

(échantillon, de femmes en métropole)

	2003		2010		
	%	p	n	%	IC à 95%
Consommation de cannabis					
oui	-		158	1,2	1,0 – 1,4
non	-		13 610	98,9	98,7 – 99,1
			(13 768)		
Fréquence de consommation du cannabis⁽¹⁾					
moins d'1 fois/mois	-		64	49,6	41,0 – 50,4
1 à 2 fois/mois	-		22	17,1	10,6 – 17,7
3 fois/mois et plus	-		43	33,3	25,2 – 34,1
			(129)		
Consommation d'alcool					
jamais	-		10 644	77,2	76,5 – 77,9
1 fois par mois ou moins	-		2 370	17,2	16,6 – 17,8
2 à 4 fois par mois et plus	-		341	2,5	2,2 – 2,8
avant de se savoir enceinte	-		437	3,2	2,9 – 3,5
			(13 792)		

Dans ce tableau se trouvent synthétisés les résultats de l'enquête nationale périnatale en 2010, traitant des naissances en 2010 et de leur évolution depuis 2003. Ainsi, en 2010, 1% des femmes avouaient avoir consommé du cannabis durant leur grossesse, parmi lesquelles, 50% en consommaient moins d'une fois par mois et 30% au moins 3 fois par mois.

IV. THC et lait maternel.

A. Rappels sur la lactation.

Le phénomène de la lactation se divise en trois grandes étapes :

- la mammogénèse
- la lactogénèse
- la lactation.

1. La mammogénèse

Elle se définit comme étant l'ensemble des phénomènes aboutissant au développement et à la différenciation structurale des tissus mammaires. Elle débute pendant la vie fœtale, avec la migration de cellules de l'ectoderme formant les ébauches mammaires, avec la naissance des glandes mammaires, la mise en place des canaux I et II et du stroma.

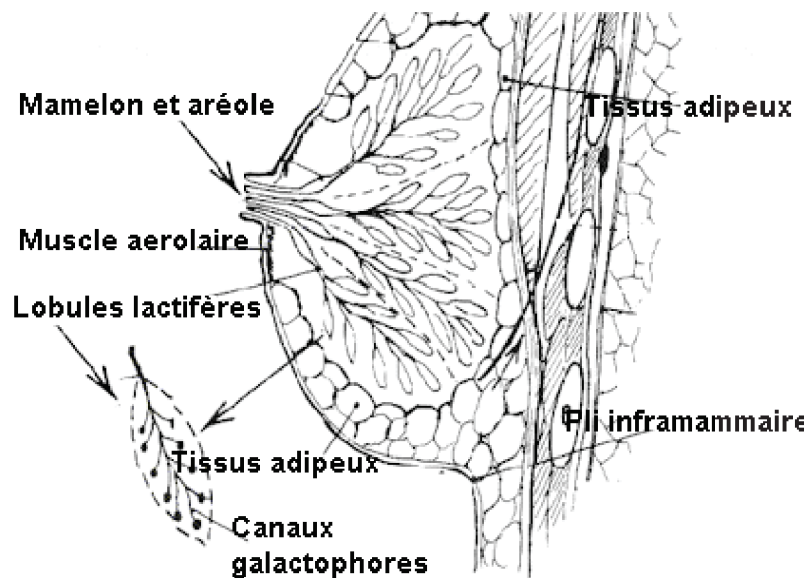
Avant la puberté, le nombre de ces cellules croît à la même vitesse que l'ensemble de l'individu. C'est au moment de la puberté qu'a lieu une accélération de la croissance des canaux et du stroma sous l'action des hormones stéroïdes sexuelles.

Durant la grossesse, on observe une croissance tubulaire, le branchement de nouveaux canaux et la formation d'éléments glandulaires appelés ACIMI, regroupés autour d'un canal excréteur, formant ainsi des lobules. La glande mammaire est constituée de 15 à 25 lobes qui entourent le mamelon.

La régulation de la mammogénèse est essentiellement hormonale, elle évolue sous l'action d'hormones mammogènes que sont la prolactine, la GH (Growth Hormon) et la HLP (Hormone Placentaire Lactogène). Les stéroïdes

sexuels interviennent également : les œstrogènes ont un effet direct sur la croissance cellulaire et sur la sensibilisation à la prolactine ; et la progestérone a une action sur la différenciation sécrétoire de la glande. D'autres hormones ont des rôles moins importants comme l'insuline, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes...

Figure N°17 : STRUCTURE INTERNE DU SEIN



2. La lactogénèse.

Durant le troisième trimestre de la grossesse, par différenciation structurale et fonctionnelle des cellules épithéliales, il y a mise en place des éléments nécessaires à la formation du lait et accumulation des éléments constitutifs du lait

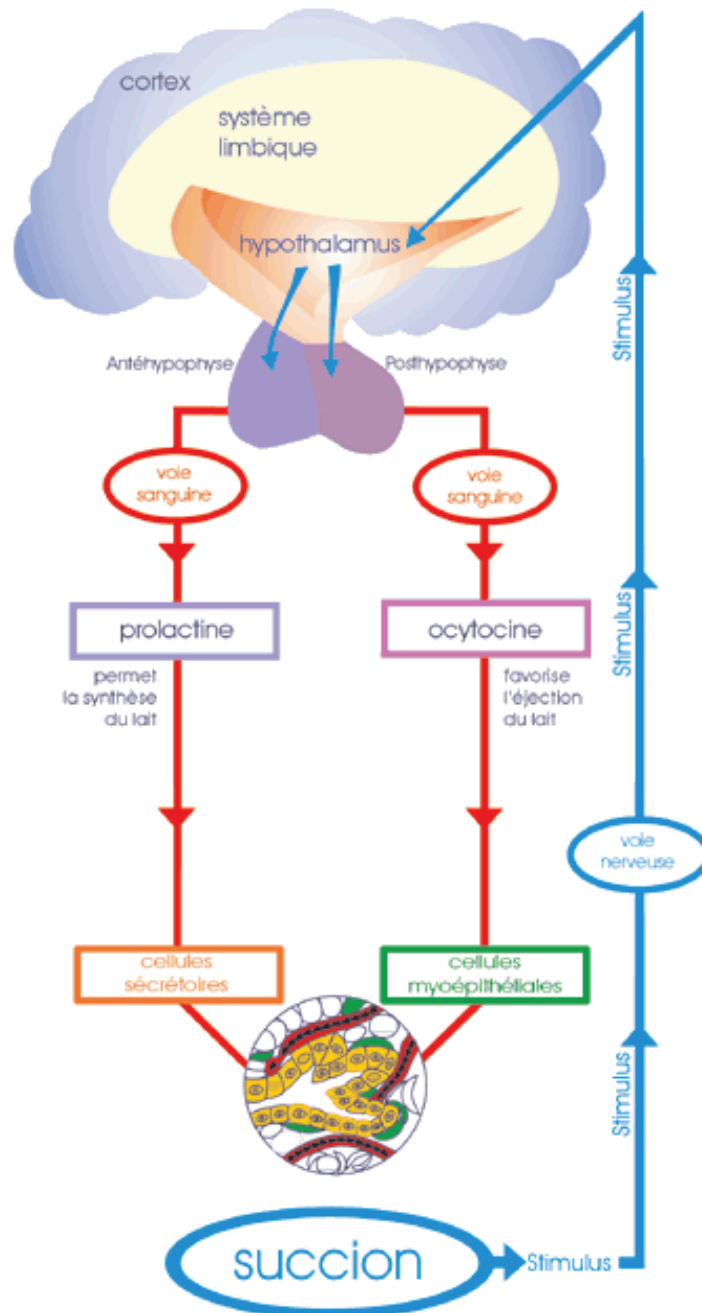
dans la lumière alvéolaire. C'est 2 à 3 jours après la naissance qu'il y a libération massive du lait.

Pendant la grossesse, la prolactine joue un rôle majeur de régulation, c'est elle qui stimule la synthèse des constituants du lait. Elle est elle-même soumise à une régulation hypophysaire, son effet est amplifié par le cortisol mais inhibé par la progestérone.

Au moment de l'accouchement, des taux élevés de prolactine et de cortisol sont observés, le taux de progestérone chute à la délivrance. C'est durant la première tétée que se met en place l'arc de régulation neuro-endocrinien.

L'éjection du lait se fait grâce à un réflexe neuro-endocrinien dont les stimuli sont la succion du mamelon par le nourrisson, la vue par la maman de son enfant, mais également la sécrétion d'ocytocine et de neuropeptide qui, arrivant dans le torrent circulatoire, permettent l'excrétion du lait.

Figure N°18 : REGULATION NEURO-HORMONALE DE LA LACTATION



Un réflexe simple, intégré dans l'hypothalamus, permet à partir de la stimulation mécanique due à la tétée, l'entretien de la synthèse du lait et de son éjection.

La composition du lait évolue dans le temps.

Le colostrum est le lait qui est formé pendant 2 à 3 jours après l'accouchement, sa composition est particulière, pauvre en vitamines hydrosolubles, mais très riche en vitamines liposolubles (A, D, E et K), en immunoglobulines et en protéines. Il devient « lait » en 10 à 15 jours.

Le lait est lui composé de :

- 85% d'eau,
- protéines et en majorité de caséines riches en calcium et en phosphore, d'enzymes diverses, d'immunoglobulines,
- sucre, principalement de lactose, mais aussi de galactose et d'autres oligosaccharides,
- de lipides, la glande mammaire étant productrice de triglycérides,
- d'électrolytes comme le sodium et le magnésium.

B. Tetra-Hydro-Cannabinol.

Le principal constituant du cannabis, le THC, est une molécule liposoluble qui va donc avoir une certaine « affinité » pour le lait maternel étant donné la présence de nombreux lipides. Plusieurs études ont été menées afin d'obtenir des résultats sur le passage du THC dans le lait maternel. Deux d'entre elles ont été menées sur les singes. Chao et son équipe et Franjo Grotenhermen sont arrivés à la même conclusion : le THC passe dans le lait.

Pour aboutir à ce résultat, ils ont administré de manière quotidienne une dose fixe de THC marqué. Ainsi ils mettent en évidence que 0,2% du THC administré se retrouve dans le lait maternel.

1g de cannabis dosé à 5% de THC entraîne la présence de 0,1mg de THC dans le lait maternel chaque jour. De plus il est à noter que l'usage chronique du cannabis entraîne l'accumulation du THC dans le lait.

Il a été également mis en évidence que les concentrations de THC observées chez les mères consommatrices étaient significativement plus élevées dans le lait maternel que dans le sang (jusqu'à 8,4 fois plus élevées que dans le plasma).

Ils émettent l'hypothèse qu'avec une concentration moyenne de 10 ng/mL de THC dans le plasma de la mère, et une concentration en moyenne 10 fois plus élevée dans le lait soit 100 ng/mL, un nourrisson se nourrit en moyenne de 700 mL de lait par jour, absorbe 0,07mg de THC.

De plus, le cannabis diminue le taux de prolactine et donc la production de lait (69).

Les effets de l'exposition du nouveau-né au cannabis via le lait maternel sont :

- une diminution du tonus musculaire,
- une diminution de la force de succion,
- une irritabilité.

3^{ème} partie : Le rôle des professionnels de santé.

Les professionnels qui interviennent auprès des parents et surtout auprès de la future maman et du fœtus sont surtout des sages-femmes, des médecins gynécologues, des médecins généralistes et des pharmaciens d'officine. Ces professionnels se doivent d'être informés des conséquences de la consommation des drogues durant la grossesse, de pouvoir aider la maman et de lui proposer des solutions adaptées telles que la mise en place d'un traitement substitutif (notamment en cas de consommation de tabac, d'héroïne...), d'un suivi psychologique, d'une aide au sevrage notamment pour l'alcool avec un traitement médicamenteux adapté.

I. Matériel et méthode.

Afin d'obtenir des données sur le dialogue établi auprès des futures mamans sur la consommation de substances illégales pendant la grossesse, nous avons, dans le cadre de cette thèse, réalisé un questionnaire dont les destinataires sont les sages femmes du service de gynécologie obstétrique du CHU de Rouen, dirigé par Monsieur le Professeur Marpeau.

Nous avons soumis à l'avis du Pr. Marpeau le questionnaire. C'est avec son autorisation qu'il a été diffusé auprès des sages femmes. Ce questionnaire avait pour but d'évaluer la consommation de cannabis des femmes enceintes suivies dans ce service, mais également d'évaluer l'attention que portent les sages-femmes aux toxicomanies maternelles. De plus, nous proposons aux sages femmes de mettre en place un test simple et non invasif de détection de la consommation du cannabis. En effet son principe actif majeur, le THC, est à l'origine de métabolites éliminés dans les urines, que nous pouvons détecter.

Nous avons exploré l'accueil que pourrait réserver les sages femmes à la mise en place d'un test de dépistage par bandelette urinaire.

Le questionnaire distribué aux sages femmes :

1°) Lors du 1^{er} rendez-vous que vous avez avec les femmes enceintes, établissez vous un dialogue autour de leurs éventuelles consommations de drogues (tabac, alcool, cannabis...) ?

- OUI
- Systematiquement
- NON
- En fonction de certains indices

2°) Quelle est selon vous la proportion de femmes consommant du cannabis dans votre patientèle ?

.....

3°) Êtes vous informé(e) des diverses conséquences que peut avoir la consommation maternelle de cannabis pour l'enfant à naître ?

- OUI
- PEU
- NON

4°) Leur parlez vous des conséquences que le cannabis peut entrainer sur le foetus ?

OUI

NON

.....

5°) Vous paraîtrait-il opportun de mettre en place un système de dépistage urinaire attestant de la consommation de cannabis ?

OUI

NON

.....

6°) Pensez-vous que l'ensemble de vos patientes accepterait de se soumettre à ce dépistage ?

OUI

NON

.....

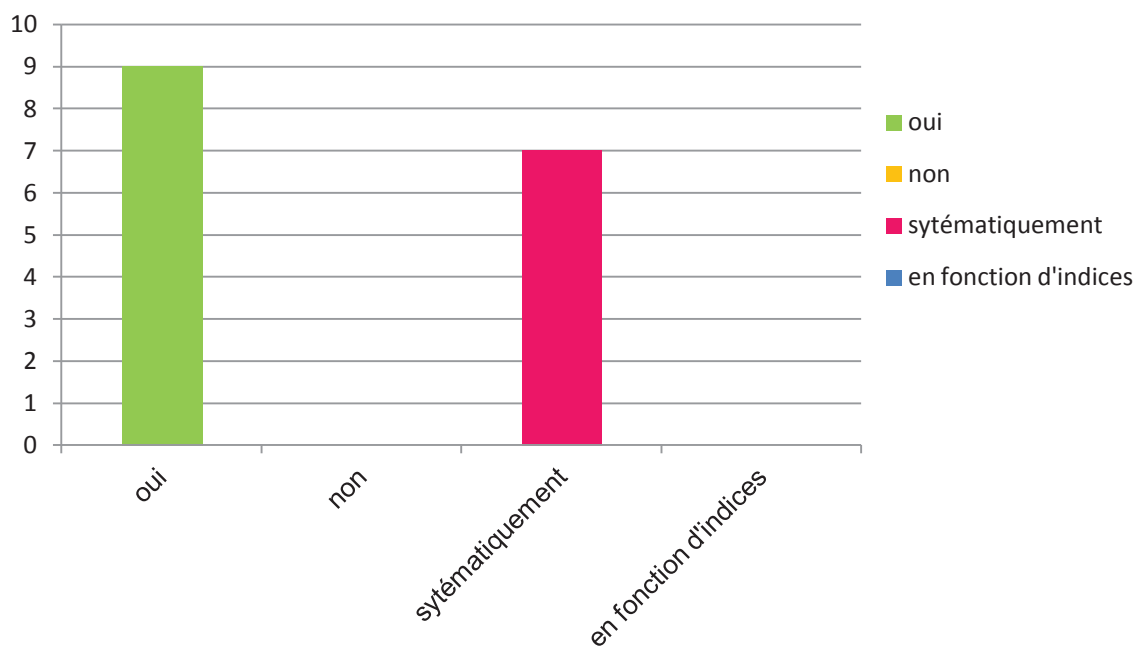
7°) Quels messages souhaiteriez-vous exprimer sur ce sujet ?

A. Résultats obtenus.

Parmi la quinzaine de questionnaires déposés dans le service de consultation de gynécologie, seuls 9 nous ont été rendus remplis, avec plus ou moins de détails et de commentaires. Notre échantillon est donc restreint.

Les résultats vont être étudiés dans l'ordre des questions posées.

Figure N 19 : DISCUSSION SUR LA CONSOMMATION DE DROGUE DE LA FEMME ENCEINTE



On constate que de façon permanente s'établi un dialogue entre les sages-femmes et leurs patientes sur leur consommation de drogues. Nous pouvons remarquer que ce dialogue n'est pas tout à fait systématique. Nous pouvons donc nous interroger sur l'origine de ce dialogue, est-ce la patiente qui parfois pose des questions ?

Dans un questionnaire, il est indiqué que les femmes consommant du cannabis abordent facilement le sujet et parlent aisément de leur dépendance.

La consommation évaluée par les maïeuticiens est très variable, dans les questionnaires remplis, ils l'estiment entre 0 et 25%. Ils indiquent que ce sont des résultats approximatifs car selon eux, une partie de leur patientèle reste muette sur le sujet. Un questionnaire n'a pas été rempli pour cette question, la personne qui l'a rempli nous indique qu'elle « n'en a aucune idée ».

D'après les résultats obtenus sur le nombre de patientes consommant du cannabis, nous pouvons établir les chiffres suivant :

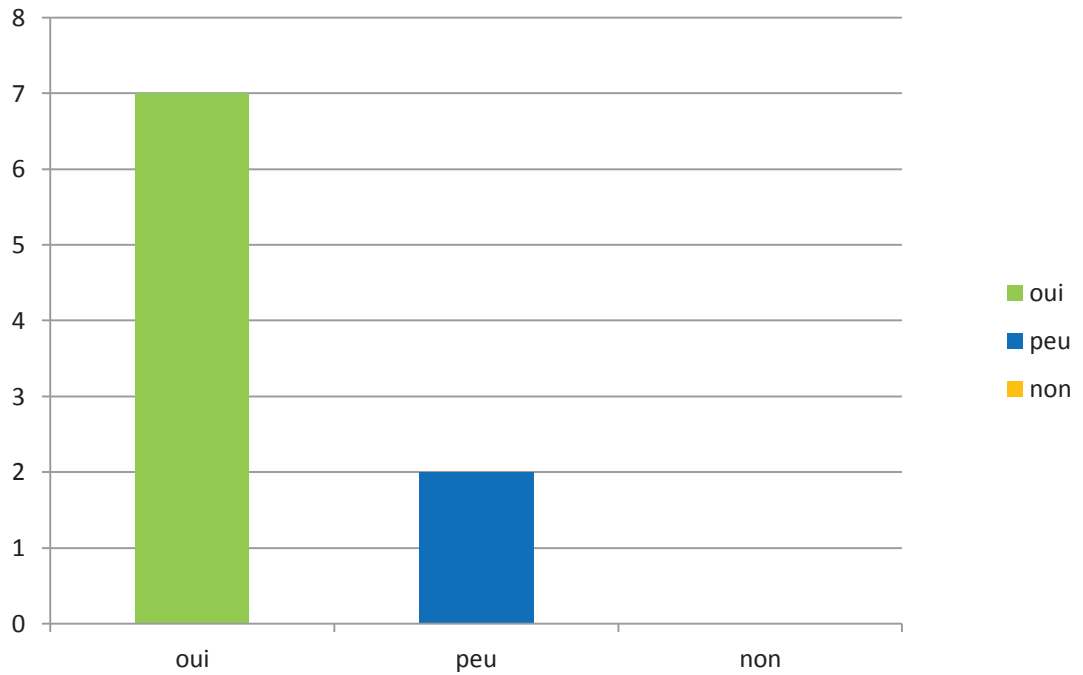
La moyenne obtenue est : $m = 8,9 \%$.

Ainsi, dans le service de gynécologie obstétrique du CHU de Rouen, les sages femmes estiment que 9 patientes sur 100 consomment régulièrement du cannabis durant leur grossesse.

La médiane obtenue est de 5% .

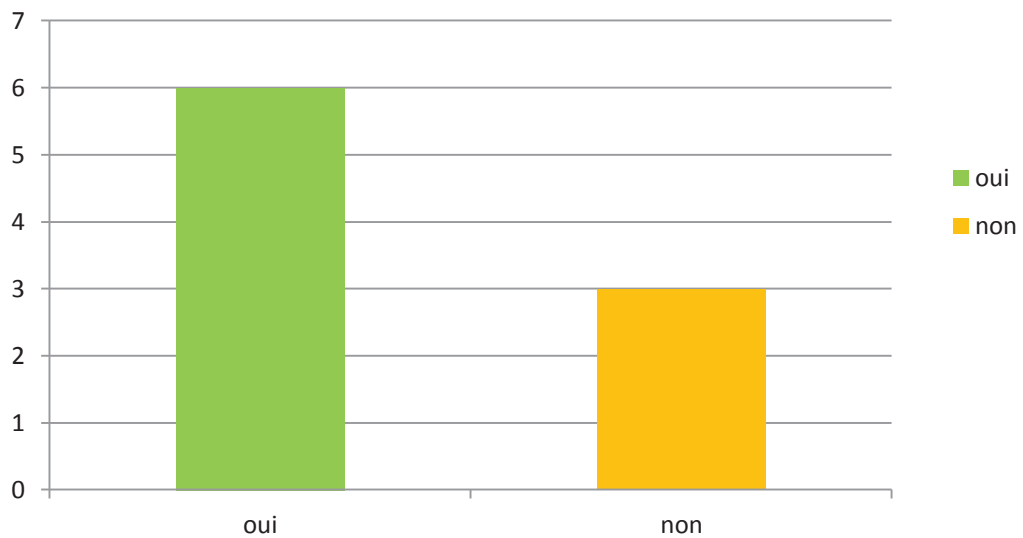
Comparant ces résultats à la valeur estimée de consommation pendant la grossesse en France, qui est comprise entre 1,4 et 13,2%, on constate que les résultats obtenus au CHU de Rouen sont représentatifs de la population française.

Figure N 20 : AUTO-ESTIMATION DU NIVEAU D'INFORMATION DES SAGES FEMMES SUR LE CANNABIS



77,8 % des sages-femmes considèrent être bien informées des conséquences que peut entraîner la consommation maternelle de cannabis. Ce qui indique que 22,2% estiment être peu ou mal informées.

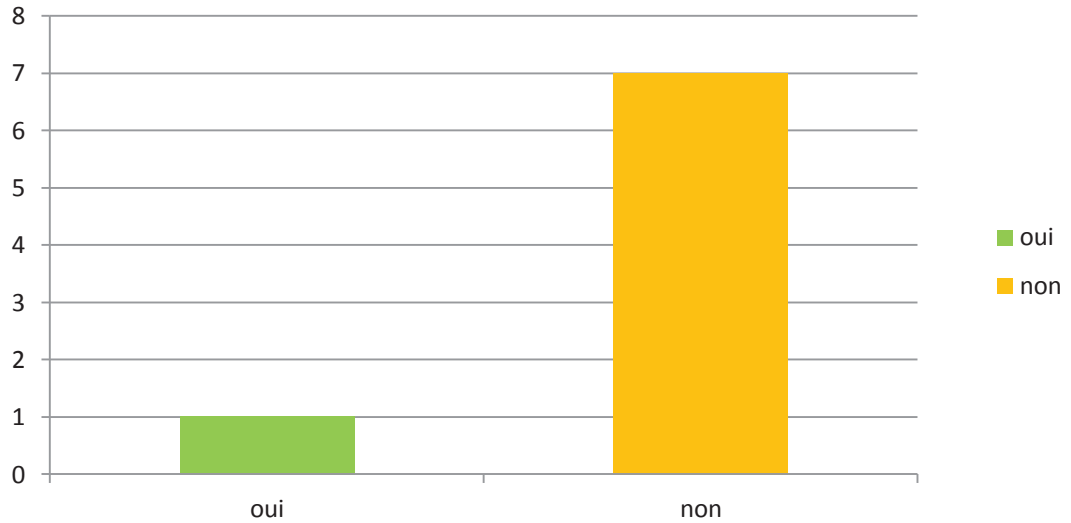
**Figure N 21 : EXPLICATION DES CONSEQUENCES
D'UNE CONSOMMATION DE CANNABIS**



Mis en parallèle avec les résultats obtenus sur la formation des sages femmes du service, deux tiers d'entre elles s'estiment capables de parler et d'expliquer les conséquences obstétricales et développementales de la consommation de cannabis (retard de croissance intra-utérin ; petit poids et petite taille de naissance, syndrome de sevrage à la naissance...). Parmi le tiers qui n'aborde pas le sujet, l'une d'elle indique qu'elle ne se sent pas du tout à l'aise avec le sujet du cannabis.

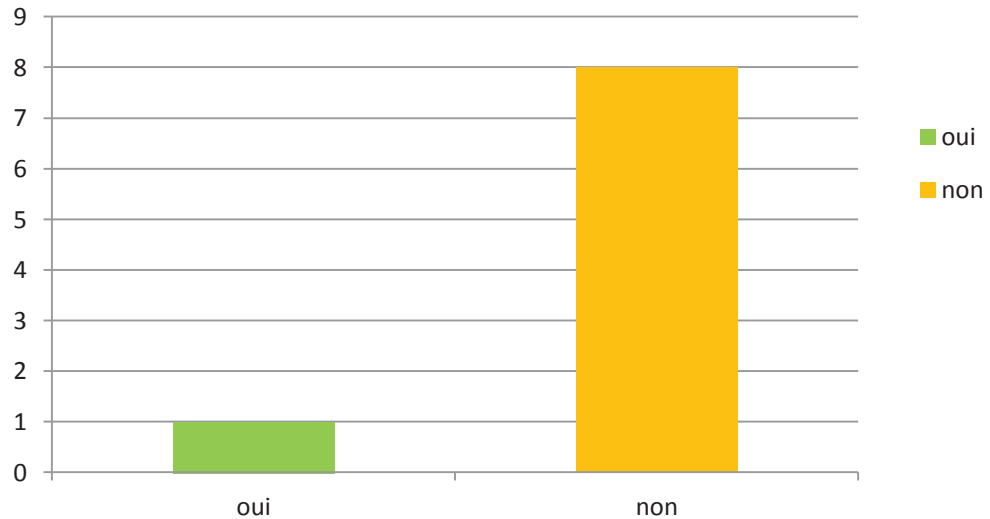
Selon certains des professionnels, les femmes consommatrices seraient plutôt bien informées des conséquences.

Figure N 22 : AVIS DES SAGES FEMMES SUR LA MISE EN PLACE D'UN DEPISTAGE URINAIRE SYSTEMATIQUE DE DROGUE



Sur un seul questionnaire a été émis un avis favorable à la pratique systématique d'un test urinaire lors de la première consultation de suivi obstétricale; en justifiant qu'il s'agirait d'un test rapide, non invasif, avec une mise en oeuvre aisée. La sage-femme propose également de le faire de manière systématique en cas de suspicion d'un RCIU (Retard de Croissance Intra Utérin). Une autre sage femme n'a émis aucun avis. Une autre a justifié son refus en indiquant qu'il s'agirait d'un « flicage » des patientes.

Figure N 23 : REPONSE A LA QUESTION : " PENSEZ-VOUS QUE L'ENSEMBLE DE VOS PATIENTES ACCEPTERAIT DE SE SOUMETTRE A CE DEPISTAGE?"



Selon les maïeuticiennes du service de gynécologie obstétrique du CHU de Rouen, les patientes refuseraient de se soumettre au test de dépistage.

Plusieurs membres de l'équipe des sages femmes ont abordé le sujet des consommations associées du cannabis et du tabac. Ainsi elles expriment l'idée de réaliser des fiches et des affiches d'information sur la consommation de cannabis qui pourraient être laissées dans les salles d'attente des consultations.

II. Discussion.

Ce questionnaire était un outil ayant pour but, premièrement, d'obtenir des informations sur la consommation de cannabis estimée lors des consultations obstétricales. Comme nous l'avons noté, ce résultat est comparable à ceux obtenus dans les études réalisées sur une population beaucoup plus importante. Dans un second temps, il nous a donné une idée sur la formation et les connaissances des sages-femmes sur les troubles résultant de la consommation maternelle de cannabis. Il nous permet également de connaître leur avis en vue d'améliorer la prise en charge et notamment le dépistage.

Certains des professionnels interrogés se disent prêts à se former tant sur la mise en place du dialogue concernant les consommations de drogues pendant la grossesse, que sur l'explication et les connaissances des risques encourus.

Pour cela, ils aimeraient être aidés de campagnes de sensibilisation sur la consommation maternelle de cannabis. Ces dernières pourraient reposer sur plusieurs supports comme des affiches mises en place dans les salles d'attente ou des fascicules disponibles auprès des médecins, sages-femmes, pharmaciens ou encore auprès des associations de lutte contre les toxicomanies (par exemple le réseau Toxenville à Rouen...).

Ces différents supports pourraient faire connaître les principaux risques encourus par le fœtus, mais également par l'enfant et l'adolescent qu'il deviendra, en insistant notamment sur les retards de croissance intra-utérins, les retards d'apprentissage dus aux difficultés de concentration, mais également en insistant sur le risque d'apparition de troubles psychotiques.

III. Le pharmacien d'officine.

La grossesse est une période propice aux conseils auprès des futures mamans. C'est en effet un moment clé pour les sensibiliser aux substances, et notamment les médicaments, qui s'avèreraient être dangereux pour elles et pour leur enfant. Le pharmacien est le professionnel de santé qui peut naturellement établir un dialogue sur ce sujet.

Il est difficile mais pas impossible pour le pharmacien d'officine de se renseigner sur les habitudes des futurs parents concernant leur consommations toxiques (alcool, tabac, cannabis, héroïne...) mais également sur les conditions d'hygiène de consommation (utilisation de seringues stériles...). Quand le dialogue est établi et que la future maman fait part de sa consommation, le rôle du pharmacien est de la mettre en garde sur les problèmes qu'engendre une telle consommation (difficultés à l'accouchement, RCIU...), mais aussi d'éviter qu'apparaisse chez elle un sentiment de culpabilité, ce qui rend son intervention très délicate.

Par sa proximité, son accessibilité et par son écoute, le pharmacien doit s'efforcer d'établir un dialogue avec les patientes ayant un problème de consommation de drogue. Après les avoir écoutées, il doit les informer des risques encourus et les orienter vers des structures spécialisées.

Une grossesse en cours ou un projet de grossesse est un moment propice à la mise en place d'un sevrage avec des chances de réussite importantes. Il faut donc insister sur l'intérêt d'un arrêt complet de la consommation de drogue, en insistant sur le fait que la moindre quantité de cannabis consommée est dangereuse et que chaque étape de la grossesse est un moment important du développement du fœtus.

Il n'est pas facile de mettre fin à une consommation de cannabis car il n'existe pas de médicament d'aide au sevrage contrairement à l'héroïne (Subutex®, Methadone®), à l'alcool (Revia®, Aotal®) ou au tabac (Champix®, Zyban®, Niquitin®, Nicopass®...).

CONCLUSION :

La prise en charge d'une consommatrice de cannabis devrait faire appel à une équipe de professionnels pluridisciplinaires associant le médecin généraliste, le médecin addictologue, le pharmacien d'officine, parfois l'assistante sociale. Dans le cas d'une femme enceinte, les sages-femmes sont les premières à établir le dialogue dans ce contexte de grossesse, ainsi que le médecin gynécologue-obstétricien, les infirmières et le pédiatre qui prendra en charge le nouveau-né. Dans certains cas pourrait aussi intervenir les médecins psychiatres.

La loi Hôpital Patients Santé Territoire, votée en 2009, précise les nouvelles missions des pharmaciens d'officine. Ils doivent participer aux soins de premiers secours, à la coordination des soins entre professionnels de santé, au service public de la permanence des soins... Ils doivent également mettre en place au sein de leurs officines des entretiens afin de participer à l'éducation thérapeutique et à l'accompagnement des patients dans la compréhension de leur(s) pathologie(s) et la mise en place de leur traitement.

Actuellement le suivi des médicaments anticoagulants AVK, et le suivi de la prise en charge des patients asthmatiques sont les premiers thèmes choisis pour ces entretiens thérapeutiques.

Pourquoi, dans ce cadre, n'y aurait-il pas un entretien privilégié avec les femmes enceintes permettant de les sensibiliser sur les iatrogénies et les substances fœto-toxiques ?

Bibliographie :

1. **Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies.** Les drogues à 17 ans, résultats de l'enquête ESCAPAD 2008. *Tendance*. juin 2009.
2. **Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM.** Causal association between cannabis and psychosis : examination of the evidence. *Br J Psychiatry*. 2004, Vol. 184, pp. 110-117.
3. **Costentin J.** *Halte au cannabis!* Paris : Odile Jacob, 2006. p. 155.
4. Conseils Aides et Action contre la Toxicomanie. *www.caat.online.fr*. [En ligne] <http://www.caat.online.fr/drogues/cannabis1.htm>.
5. **Glass M, Feider CC.** Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors augments. *J. Neurosci*. 1997, Vol. 17, pp. 5327-5333.
6. **Prather PL, Martin NA, Breivogel CS, Childers RS.** Activation of cannabinoid receptors in rat brain by WIN 55212-2 produces coupling to multiple G protein-subunits with different potencies. *Mol. Pharmacol*. 2000, Vol. 57, pp. 1000-1010.
7. **Mackie K, Lay Y, Westenbroeck R, Mitchell R.** Cannabinoids activate an inwardly rectifying potassium. *J. Neurosci*. 1995, Vol. 15, pp. 6552-6561.
8. **Bouaboula M, Poinot - Chazel C, Bourrie B, Canax X, Rinaldi I, Carmona M, Le Fur G, Casellas P.** Activation of mitogen - activated protein kinase by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1. *Biochem. J*. 1995, Vol. 312, pp. 637-641.
9. **Howlett A.C., Barth T.I., Bonner T.I. et coll.** International Union of Pharmacology XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. 2002, Vol. 54, pp. 161-202.
10. **Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC.** Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1990, Vol. 87, pp. 1992-1936.

11. **Gifford AN, Bruneus M, Gatley SJ, Lan R, Makriyannis A, Volkow ND.** Large receptor reserve for cannabinoid actions in the central nervous system. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 1999, Vol. 288, pp. 478-483.
12. **Ollat H, Pirot S.** Système endocannabinoïde central. *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats* . 2008, Vol. 33, pp. 25-35.
13. —. Système endocannabinoïde et maladie de Parkinson. *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats*. 2008, Vol. 34, pp. 23-29.
14. **Newel KA, Deng C, Huang XF.** Increased cannabinoid receptor density in the posterior cingulate cortex in schizophrenia. *Exp Brain Res.* 2006, Vol. 172, pp. 556-560.
15. **Leweke FM, Giuffrida A, Wunster U et coll.** Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *NeuroReport.* 1999, Vol. 10, pp. 1665-1669.
16. **Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW et al.** Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology.* 2004, Vol. 29, pp. 2108-2114.
17. **Grotenhermen F.** les cannabinoïdes et le système des endocannabinoïdes. *Cannabinoïds.* 2006, Vol. 1, pp. 10-15.
18. **Johansson E, Noren K, Sjoval J, Halldin MM.** Determination of delta 1-tetrahydrocannabinol in human fat biopsies from marijuana users by gas chromatography-mass spectrometry. *Biomed. Chromatogr.* 1989, Vol. 3, pp. 35-38.
19. **Gunasekaran N, Long LE, Dawson BL, Hansen GH, Richardson DP, Li KM, Arnold JC, Mc Gregor IS.** Reintoxication : the release of fat stored delta 9 THC into blood is enhanced by food deprivation or ACTH exposure. *BR J Pharmacol.* 2009, Vol. 158, pp. 1330-7.
20. **Smith ML, Barnes AJ, Huestis MA.** Identifying new cannabis use with creatinine-normalized THCCOOH concentrations and time intervals between specimen collection. *J Anal Toxicol.* 2009, Vol. 33, pp. 185-9.
21. **Institue of medicine.** *Marijuana and health.* Washington DC : s.n., 1988.

22. **Agurell S, Leander K.** Stability, transfer and absorption of cannabinoid constituents of cannabis (hashish) during smoking. *Acta Pharm Suec.* 1971, Vol. 8, pp. 391-402.
23. **Barbers RG, Gong H Jr, Tashkin DP, Oishi J, Wallace JM.** Differential examination of bronchoalveolar lavage cell in tobacco cigarette and marijuana smokers. *Am Rev Resp Dis.* 1987, Vol. 135, pp. 1271-5.
24. **Zacny JP, Chait LD.** Breathhold duration and response to marijuana smoke. *Pharmacol Biochem Behav.* 1989, Vol. 33, pp. 481-4.
25. **Abernathy TJ, Massad L, Romano-Dwyer L.** The relationship between smoking and self-esteem. *Adolescence.* 1995, Vol. 30, pp. 899-907.
26. **Newcomb M, Bentler PM.** Consequences of Adolescent Drug Use: Impact on the lives of young adults. *Sage Publication.* 1988.
27. *Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts.* **Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U.** Huddinge, Sweden : s.n., 1987. Vol. 2, pp. 1483-6.
28. **van Os J, Bak M, Hanssen M et coll.** Cannabis use and psychosis : a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol.* 2002, Vol. 156, pp. 319-327.
29. **W, Hall.** Is cannabis use psychotogenic ? *Lancet.* 2006, Vol. 367, pp. 193-195.
30. **Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR.** Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med.* 2003, Vol. 33, pp. 15-21.
31. www.drogues.gouv.fr. *Mission Interministerielles de la Lutte contre La Drogue et la Toxicomanie.* [En ligne] 2012. <http://www.drogues.gouv.fr/que-dit-la-loi/ce-que-dit-la-loi-en-matiere-de-drogues/usage/>.
32. *Cannabis: quels effets sur le comportement et la santé?* **Etiemble J, Aquatias S, Arditi J, Bailly I, Biecheler MB, Bouaboula M, Coqus JC, Gremy I, Laqueille X, Marldonado R, Mallaret M, Manzoni O, Mura P, Reynaud M, Venance L.** [éd.] INSERM 2001. 2001.

33. **Universités de Fribourg, Lausanne et Berne (Suisse).** Cours d'embryologie en ligne à l'usage des étudiants et étudiantes en médecine. [En ligne] <http://www.embryology.ch/francais/iperiodembry/resumeperiod01.html>.
34. **O'Rahilly R, Müller F .** *Developmental stages in human embryos.* Washington DC : s.n., 1987.
35. **Larousse.** *Encyclopédie médicale.* s.l. : Larousse.
36. **Ameri A.** The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol.* 1999, Vol. 58, pp. 315-48.
37. **Park B, Gibbons HM, Mitchell MD, Glass M.** Identification of the CB1 cannabinoid receptor and fatty acid amide hydrolase (FAAH) in the human placenta. *Placenta.* 2003, Vol. 24, pp. 990-5.
38. **Karila L, Cazas O, Danel T, Reynaud M.** Conséquences à court et long terme d'une exposition prénatale au cannabis. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 2006, Vol. 35, pp. 62-70.
39. **Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, et al.** The association of marijuana use outcome of pregnancy. *Am J Public Health.* 1983, Vol. 73, pp. 1161-4.
40. **Fried PA, O'Connell CM.** A comparaison of the effects of prenatal exposure to tobacco, alcohol, cannabis and caffeine in birth size and subsequent growth. *Neurotoxicol Teratol.* 1987, Vol. 9, pp. 79-85.
41. **Tennes K, Blackard C.** Maternal alcohol consumption, birth weight, and minor physical anomalies. *Am J Obstet Gynecol.* 1980, Vol. 138, pp. 774-80.
42. **Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, Parker S, Vinci R, Aboagye K, Fried LE, et al.** Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med.* 1989, Vol. 23, pp. 762-8.
43. **Witter FR, Niebyl JR.** Marijuana use in pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Perinatol.* 1990, Vol. 7, pp. 36-8.
44. **Day N, Sambamoorthi U, Taylor P, et coll .** Prenatal marijuana use and neonatal outcome. *Neurotoxicol Teratol.* 1991, Vol. 13, pp. 329-34.

45. **Astley SJ, Clarren SK, Little RE, Sampson PD, Daling JR.** Analysis of facial shape in children gestationally exposed to marijuana, alcohol, and/or cocaine. *Pediatrics*. 1992, Vol. 1, pp. 67-77.
46. **Cornelius MD, Taylor PM, Geva D.** Prenatal tobacco and marijuana use among adolescents: effects of offsprings gestational age, growth and morphology. *Pediatrics*. 1995, Vol. 95, pp. 738-43.
47. **Torfs CP, Velie EM, Oechsli FW, Bateson TF, Curry CJ.** A population-based study of gastroschisis: demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. *Teratology*. 1994, Vol. 1, pp. 44-53.
48. **Briggs GG et coll.** *Drugs in pregnancy and lactation*. 8th ed. Philadelphie : Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
49. **English DR et coll.** Maternal cannabis use and birth weight : a meta-analysis. *Addiction*. 1997, Vol. 92, pp. 1553-1560.
50. **Wang X, Dow-Edwards D, Keller E, Hurd YL.** Preferential lumbar expression of the cannabinoid receptor mRNA in the human foetal brain. *Neuroscience*. 2003, Vol. 118, pp. 681-94.
51. **Hurd YL, Wang X, Anderson V, et al.** Marijuana impairs growth in mid-gestation fetuses. *Neurotoxicol Teratol*. 2005, Vol. 27, pp. 221-9.
52. **Fried PA.** Marihuana use by pregnant women: neurobehavioral effects in neonates. *Drug Alcohol Depend*. 1980, Vol. 6, pp. 415-424.
53. **Chedru MF, Cohen B, Couteron JP, Cytrynowicz J, Delile JM et al.** *Repérage précoce de l'usage nocif du cannabis*. s.l. : INSERM, 2007.
54. **Fried PA.** Marihuana use by pregnant women and effects on offspring: an update. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 1982, Vol. 4, pp. 451-4.
55. **Hingson R, Alpert JJ, Day N, et al.** Effects of maternal drinking and marijuana use on foetal growth and development. *Pediatrics*. 1982, Vol. 70, pp. 539-46.

56. **Kanit M, Sana M, Bani T, Laqueille X.** Cannabis et grossesse: actualités et expériences cliniques. *ScienceDirect*. 2009, Vol. 167, pp. 483-562.
57. **Fergusson DM, Hordwood LJ, Northstone K, ALSPAC Study Team.** Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Maternal use of cannabis and pregnancy outcome. *BJOG*. 2002, Vol. 1, pp. 21-7.
58. **Anderson V, Harvey S, Jacob R.** Executive Function Following Focal Frontal Lobe Lesions: Impact of Timing of Lesion on Outcome. *ScienceDirect*. 2001, Vol. 43, pp. 792-805.
59. **KM, Kuczkowski.** Marijuana in pregnancy. *Ann Acad Med Singapore*. 2004, Vol. 33, pp. 336-9.
60. **Lacrois L, Hurault C, Saivin S, Raoul V, Berrebi A, Souchet E, Desboeufs K, Montastruc JL, Damasse-Michel Ch.** Exposition in utero à des substances psychoactives: résultats de l'étude NENUPHAR. 2007.
61. **Day NL et coll.** Effect of prenatal marijuana exposure on the cognitive development of offspring at age three. *Neurotoxicol teratol*. 1994, Vol. 16, pp. 169-175.
62. **Prescire, Equipe de rédaction.** Cannabis et grossesse: syndrome de sevrage à la naissance et doute sur les effets à long terme. *Prescrire*. juillet 2011, Vol. 31, 333.
63. **Richardson GA, Ryan C, Willford J, Day NL, Goldschmidt L.** Prenatal alcohol and marijuana exposure: effects on neuropsychological outcomes at 10 years. *Neurotoxicol Teratol*. 2002, Vol. 24, pp. 309-20.
64. **Porath AJ, Fried PA.** Effects of prenatal cigarette and marijuana exposure on drug use among offspring. *Neurotoxicol teratol*. 2005, Vol. 27, pp. 267-277.
65. **Fried PA et coll.** Differential effect on cognitive functioning in 13- to 16- years olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol*. 2003, Vol. 25, pp. 427-436.

66. **Fried PA, Watkinson B.** Differential effects on facets of attention in adolescents prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol.* 2001, Vol. 23, pp. 421-430.
67. **Lamy S, Thibaut F.** Etat des lieux de la consommation de substances psychoactives par les femmes enceintes. *Encephale.* 2010, Vol. 36, pp. 33-38.
68. **Delcroix M, Kouchner B.** *Que sais-je? La grossesse et le tabac.* [éd.] Paris: PUF. 2002. Vol. 3490.
69. **Djulus J, Moretti M, Koren G.** Marijuana use and breastfeeding. *Canadian Family Physician.* 2005, Vol. 51, pp. 349-350.

Résumé :

Le cannabis est une drogue dont la consommation ne cesse d'augmenter, chez les jeunes notamment, mais également chez les femmes enceintes. Pour elles, comme pour leur(s) futur(s) enfant(s), cette consommation est à risque et peut avoir des conséquences à court terme, avec l'apparition de malformations fœtales, mais aussi à long terme avec des problèmes de mémoire, de concentration, d'apprentissage et un risque augmenté de développer une psychose schizophrénique. Dans un tel contexte, le pharmacien d'officine et les sages femmes ont un rôle de prévention, d'écoute et de soutien.

Mots clés : Cannabis, Grossesse, Fœtus, Tabac, THC, Sage-femme, Pharmacien.

Nom – Prénom de l'étudiant :

.....

Nom du Président de Jury :

.....

Date de soutenance de la thèse :

.....

Mention :

.....

Vu, le Président de Jury,

Vu, le Directeur de la Section Pharmacie
de l'U.F.R. Médecine-Pharmacie de Rouen,

Résumé:

Le cannabis est une drogue dont la consommation ne cesse d'augmenter, chez les jeunes notamment, mais également chez les femmes enceintes. Pour elles, comme pour leur(s) futur(s) enfant(s), cette consommation est à risque et peut avoir des conséquences à court terme, avec l'apparition de malformations fœtales, mais aussi à long terme avec des problèmes de mémoire, de concentration, d'apprentissage et un risque augmenté de développer une psychose schizophrénique. Dans un tel contexte, le pharmacien d'officine et les sages femmes ont un rôle de prévention, d'écoute et de soutien.

Mots clés : Cannabis, Grossesse, Fœtus, Tabac, THC, Sage-femme, Pharmacien.