



HAL
open science

Troubles psychiatriques chez le consommateur de cannabis : l'aide au diagnostic par l'analyse capillaire ?

Émeric Pain

► **To cite this version:**

Émeric Pain. Troubles psychiatriques chez le consommateur de cannabis : l'aide au diagnostic par l'analyse capillaire ?. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00843132

HAL Id: dumas-00843132

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00843132v1>

Submitted on 10 Jul 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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

TROUBLES PSYCHIATRIQUES CHEZ LE
CONSOMMATEUR DE CANNABIS

L'aide au diagnostic par l'analyse capillaire ?

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN
MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

Emeric PAIN

Né le 20 Juillet 1984 à Lyon 4^e (69)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Le 7 JUIN 2013

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Madame le Professeur Françoise STANKE

Membres :

Monsieur le Professeur Patrice FAURE
Madame le Docteur Helène EYSSERIC
Monsieur le Docteur François PAYSANT
Monsieur le Docteur Yann BARGUIL

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
2011-2012

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie; radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique; médecine d'urgence
CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophtalmologie
CHIROSSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique

DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Eric	Nutrition
FRANCOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie; transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI	Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOUL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique

MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlogie
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile
PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benoît	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI	Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET	Jean-Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERGENT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectieuses; maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

**Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier
2011-2012**

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Cytologie et histologie
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT	Raphaël	Thérapeutique; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie; transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie-obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie

PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie

Remerciements

J'exprime toute ma reconnaissance et adresse mes sincères remerciements aux membres du jury :

Madame le Professeur Françoise STANKE,

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir assurer la présidence de cette thèse. J'espère que vous trouverez dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de ma plus grande estime.

Monsieur le Professeur Patrice FAURE,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de juger mon travail. Soyez assuré de mon grand respect et de ma profonde gratitude.

Madame le Docteur Hélène EYSSERIC,

Je suis honoré de vous compter parmi mes juges. Je vous prie de bien vouloir accepter mes sincères remerciements.

Monsieur le Docteur François PAYSANT,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Soyez assuré de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Yann BARGUIL,

Yann, vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail, merci pour votre implication tout au long de ce projet, vos conseils, votre suivi. Soyez assuré de mon respect le plus sincère et de toute ma reconnaissance.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance aux personnes qui ont contribué à l'élaboration de ce travail :

Au **Docteur Gervolino**,

pour votre aide précieuse et votre temps que vous m'avez accordés dans l'interprétation et la présentation des résultats.

A **Marie José Constans**,

documentaliste au CHT de Nouméa, pour vos recherches et votre aide dans l'élaboration de la bibliographie.

A **tous les médecins des CMS de Nouvelle-Calédonie**,

pour avoir consacré un peu de leur temps pour la recherche de patients pour l'étude.

A **Violaine** pour les nombreuses relectures et le temps que tu as consacré à corriger ce travail, A **Francis** pour la mise en page et la présentation impeccable.

A **Estelle** pour la relecture et la correction des fautes d'orthographe.

Pour finir, un grand merci à toutes les personnes qui m'ont soutenu et suivi tout au long de mes études :

A **Virginie**,

ton amour, ton soutien et ta présence à mes côtés m'encouragent chaque jour. Ta patience aura été mise à rude épreuve tout au long de cette thèse. Je suis heureux et c'est grâce à toi. Je te dédie ce travail, à tous les bons moments à venir. Je t'aime Virginie.

A **mes parents**,

sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Je vous remercie pour l'amour que vous savez nous donner à chaque instant, les valeurs que vous nous avez transmises.

A mes sœurs,

qui ont toujours été là pour moi et m'ont guidé depuis tout petit. Pour tous ces instants heureux passés ensemble et ceux à venir, je vous aime.

A mon grand-père Léon,

qui me témoigne son affection et ses encouragements chaque jour

et mes grands-parents,

qui me regardent de là-haut et qui j'en suis sûr sont fiers de moi,

A mes beaux frères, ma belle sœur, neveux et nièces,

A tous mes amis présents depuis parfois si longtemps : avec Amaury, Julien, Régis, Mickaël dans la cour d'école, Florent, Sophie, Sylvain, Thibault, Marjorie aux collège et lycée Jean Perrin, à tous les potes du CHA et ces longues années de médecine, Maxence lors des premières années, au 8 cours Gambetta, à mes sous conférenciers Edouard et Aurélien, à Martin, Souch, Jean, à Gauthier et notre magnifique voyage à Madagascar en 4^e année, à Tatiana ma traductrice lors de notre voyage au Pérou en 6^e année, à Louis et Marie, à la famille Jordan, à mes co-internes Maël, Anne, Tiphaine, Caroline, Pr Lucet, Axelle, sans oublier bien sûr les NQNA de Nouvelle-Calédonie et tous nos potes restés là-bas.

A tous les médecins rencontrés depuis le début de mes études et qui m'ont donné le goût de ce formidable métier, Ahmed, Philippe, Claudine, aux différentes équipes hospitalières de mes différents lieux de stage qui ont tous contribué à ma formation.

Merci beaucoup

Tables Des Matières

Table des graphiques	4
Table des tableaux.....	4
Table des figures.....	4
Table des annexes	5
1. INTRODUCTION.....	8
2. GENERALITES	10
2.1. La Nouvelle Calédonie	10
2.1.1. Présentation	10
2.1.2. Géographie de la Nouvelle Calédonie	10
2.2. Le Cannabis.....	12
2.2.1. Historique	12
2.2.1.1. Antiquité.....	12
2.2.1.2. Du Moyen-Age au siècle des Lumières.....	12
2.2.1.3. XIXème Siècle.....	13
2.2.1.4. XXème Siècle.....	13
2.2.2. Botanique	14
2.2.3. Modes de consommation	15
2.2.4. Composition chimique	16
2.2.5. Pharmacocinétique du cannabis.....	17
2.2.5.1. Absorption du THC.....	17
2.2.5.2. Distribution du THC	18
2.2.5.3. Métabolisme du THC.....	19
2.2.5.4. Elimination.....	20
2.2.5.4.1. Epuration plasmatique.....	20
2.2.5.4.2. Elimination dans les selles et urines	21
2.2.6. Système endocannabinoïde et récepteurs CB	21
2.2.7. Effets psychiques du cannabis	25
2.2.7.1. Aigus	25
2.2.7.2. Consommation régulière.....	26
2.2.8. Effets somatiques	27
2.2.9. Méthodes de détection du cannabis.....	29
2.2.9.1. Méthodes immunochromatographiques.....	29
2.2.9.2. Méthodes Chromatographiques	32
2.2.9.2.1. Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG).....	32
2.2.9.2.2. Chromatographie en phase liquide (HPLC).....	34
2.2.9.3. Spectrométrie de masse	36
2.2.9.4. Cas particulier du cheveu	37
2.2.10. Consommation du cannabis en France.....	39
2.2.10.1. Consommation chez les adolescents.....	41
2.2.10.2. Consommation chez l'adulte.....	43
2.2.10.3. Consommation de cannabis : niveaux, géographie.....	43
2.2.11. Production de Cannabis / Offre en France	44
2.2.12. Perception du cannabis en France.....	47
2.2.13. Cannabis et Nouvelle Calédonie.....	49
2.2.14. Cannabis et santé publique.....	51

2.2.15.	<i>Cannabis et addiction</i>	52
2.2.16.	<i>Cannabis et Législation</i>	53
2.2.16.1.	Délit d'usage.....	53
2.2.16.2.	Trafic.....	54
2.2.16.3.	Drogues au volant.....	54
2.3.	PSYCHOSE et DELIRE CHRONIQUE.....	56
2.3.1.	<i>Généralités : épidémiologie et facteurs de risque</i>	56
2.3.2.	<i>Circonstances du diagnostic</i>	56
2.3.3.	<i>Symptômes schizophréniques</i>	57
2.3.4.	<i>Formes cliniques</i>	59
2.3.5.	<i>Schizophrénie et système des Cannabinoïdes Endogènes</i>	59
2.3.6.	<i>Schizophrénie et addiction</i>	60
2.3.7.	<i>Troubles psychiatriques liés au cannabis</i>	61
2.3.8.	<i>Psychopathologie du fumeur de cannabis</i>	63
2.3.8.1.	Modalités de consommation	63
2.3.8.2.	Addiction et comorbidités	64
2.3.9.	<i>Effets du cannabis chez le schizophrène</i>	64
2.3.10.	<i>Effets du cannabidiol</i>	66
2.4.	Cannabis et médecin généraliste	67
2.4.1.	<i>Addiction et médecin généraliste</i>	67
2.4.2.	<i>Orientation de la consultation</i>	68
2.4.3.	<i>Recherche des pratiques addictives</i>	69
2.4.4.	<i>Outils d'aide au dépistage de consommation nocive de cannabis</i>	70
2.4.5.	<i>L'alliance thérapeutique entre médecin généraliste et patient consommateur de cannabis</i>	72
2.4.6.	<i>Distance thérapeutique en médecine générale</i>	73
2.4.7.	<i>Connaître les étapes du changement de comportement en médecine générale chez un patient consommateur de cannabis</i>	74
2.4.7.1.	Stade pré-contemplation.....	74
2.4.7.2.	Stade contemplation	74
2.4.7.3.	Stade détermination.....	75
2.4.7.4.	Stade action.....	75
2.4.7.5.	Stade maintenance.....	75
2.4.7.6.	Stade Rechute.....	75
2.4.8.	<i>Prise en charge spécifique des consommateurs de cannabis en médecine générale en France</i>	76
2.4.8.1.	Lieux d'accueil	77
2.4.8.2.	Lignes téléphoniques.....	79
3.	Matériels et méthodes	80
3.1.	MATERIELS.....	81
3.1.1.	<i>Population de l'étude</i>	81
3.1.2.	<i>Consentement du patient</i>	82
3.1.3.	<i>Prélèvements effectués</i>	82
3.2.	METHODES.....	83
3.2.1.	<i>Test urinaire</i>	83
3.2.2.	<i>Préparation du cheveu avant analyse</i>	84
3.2.3.	<i>Chromatographie en phase liquide</i>	84
3.2.4.	<i>Spectrométrie de masse</i>	85
4.	RESULTATS	87
4.1.	Patients	87

4.2. Analyses des prélèvements capillaires	89
4.2.1. Dosage du THC	89
4.2.2. Dosage du CBD	89
4.2.3. Ratio THC/CBD	90
5. DISCUSSION	92

Table des graphiques

Graphique 1. Estimation du nombre de consommateurs de cannabis en France métropolitaine parmi les 11-75 ans en millions de personnes en 2005 et 2011	40
Graphique 2. Expérimentation de cannabis par sexe à 17 ans de 1993 à 2005 en France (en %)	42
Graphique 3. Evolution des quantités saisies de cannabis depuis 1996 (en kg)	46

Table des tableaux

Tableau 1. Effets somatiques chroniques du cannabis.....	28
Tableau 2. Principales caractéristiques des différents milieux biologiques pour la mise en évidence d'une consommation de cannabis.....	39
Tableau 3. Consommations régulières d'alcool et de cannabis et quotidiennes de tabac suivant l'âge et le sexe parmi les personnes âgées de 18 à 64 ans en France (en %)	47
Tableau 4. Tableau de paillasse de l'HPLC	85
Tableau 5. Tableau d'analyse de la spectrométrie de masse	86
Tableau 6. Répartition des patients selon les groupes	87
Tableau 7. Age moyen des patients des différents groupes	88
Tableau 8. Répartition des sexes des patients en fonction des groupes.....	88
Tableau 9. Concentration de THC moyen en ng/mg en fonction des groupes	89
Tableau 10. Concentration de CBD moyen en ng/mg en fonction des groupes	90
Tableau 11. Rapport THC/CBD moyen en fonction des groupes.....	91

Table des figures

Figure 1. Action rétrograde des endocannabinoïdes sur l'élément pré-synaptique.....	24
Figure 2. Principe du dosage d'un antigène par ELISA compétition	31
Figure 3. Schéma d'un appareil de CPG.....	33
Figure 4. Principe de fonctionnement de l'HPLC	34

Table des annexes

Annexe 1.	Situation dans le monde et carte de la Nouvelle Calédonie	99
Annexe 2.	Illustration du cannabis.....	100
Annexe 3.	Formule chimique des principaux cannabinoïdes	101
Annexe 4.	Localisation des CB1 dans le système nerveux central et effets pharmacologiques corrélés	102
Annexe 5.	Différents législations sur la consommation et la détention de cannabis en Europe.....	103
Annexe 6.	Questionnaires dépistage de pratiques addictives	104
Annexe 7.	Formulaire de consentement à l'intention des consommateurs de cannabis	108
Annexe 8.	Tableau résultats	110

Liste des Abréviations

AVP : Accident de la Voie Publique

BDA : Bouffée Délirante Aiguë

CB : Cannabinoïdes

CBD : Cannabidiol

CBN : Cannabinoïde

CCAA : Centre de Cure Ambulatoire d'Alcoologie

CPG-SM : Chromatographie phase Gazeuse - Spectrométrie de Masse

CHS : Centre Hospitalier Spécialisé

CHT : Centre Hospitalier Territorial

CIM : Classification Internationale des Maladies

CJC : Consultations Jeune Consommateur

CSAPA : Centre de Soins et d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CSST : Centre de Soins Spécialisés en Toxicomanie

DSM : Diagnostic and Statistical Manual

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

ESCAPAD : Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation A la Défense

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

Kg : Kilogramme

L : Litre

LCR : Liquide Céphalo Rachidien

mL : millilitre

μL : microlitre

ng : nanogramme

nm : nanomètre

OCRTIS : Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants

OFDT : Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies

ONU : Organisation des Nations Unies

PC : Psychose Chronique

PP : PharmacoPsychose

SIDA : Syndrome de L'ImmunoDeficiencie Acquisse

T : Témoins

TA : Troubles Autres

THC : TétraHydraCannabinol

UNESCO : United Nation Educational Scientific and Cultural Organisation

USA : United States of America

1. INTRODUCTION

L'idée de réaliser une thèse de médecine générale concernant la toxicologie a émergé lors de mon expérience personnelle vécue pendant le semestre de stage chez le praticien. En effet, le médecin généraliste est confronté lors de son exercice quotidien à des patients usagers de drogues. Son rôle est d'aider, d'orienter la prise en charge de ses patients. J'ai eu la chance de pouvoir réaliser une thèse sur le cannabis lors de mon stage réalisé au CHT de Nouméa.

Le cannabis est l'une des plantes les plus anciennement cultivées par l'homme, tant pour son intérêt agricole que pour les propriétés médicinales. Son utilité l'a fait conserver par tous les peuples au travers des migrations à partir des régions centrales d'Asie. On le trouve aujourd'hui répandu dans presque toutes les régions du globe sauf dans les régions constamment froides ou dans les forêts primaires humides.

Selon l'INSERM, des études montrent que la consommation de cannabis a augmenté au cours des années 1990 et 2000. Puis jusqu'en 2005, l'analyse montre une tendance à la stabilisation des chiffres de consommation quelle que soit sa fréquence (expérimentale ou répétée).

La France figure parmi les pays les plus consommateurs en Europe. En 2011, près de 13 millions de personnes âgés de 12 à 75 ans déclarent avoir consommé du cannabis au moins une fois dans leur vie (1).

Le terme de "schizophrénie", introduit par Bleuler en 1911, désigne un ensemble hétérogène de signes mentaux, caractérisé par la présence d'une dissociation mentale, d'affects émoussés ou inappropriés, d'hallucinations et de délire. La prévalence du trouble est d'environ 1% dans tous les pays. L'incidence maximale se situe entre 15 et 35 ans. L'étiologie de la schizophrénie demeure mal connue, même

si la majorité des auteurs s'accordent actuellement sur un modèle intégratif avec interaction de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux, qui conduirait à l'apparition de la maladie (2).

La schizophrénie est une maladie grave, par les troubles du comportement qu'elle implique (10% de décès par suicides, 40 à 50% des patients consomment régulièrement du haschich) et par le handicap fonctionnel qu'elle engendre. Seulement 20 à 30% des malades exercent une activité professionnelle. Elle peut débiter par un tableau de bouffée délirante aiguë qui est caractérisée par l'apparition d'un délire en quelques jours. Habituellement, on considère que l'évolution du trouble doit être supérieure à six mois pour porter le diagnostic de schizophrénie (3).

Depuis les années 1990, les études épidémiologiques montrent que la prévalence à vie pour un patient schizophrène de présenter un trouble de la consommation d'une substance psychoactive est d'environ 50% (4). Ils consomment, en dehors du tabac, dans l'ordre décroissant, de l'alcool, du cannabis puis d'autres substances psychoactives (5). Une revue de la littérature montre que la prévalence d'un trouble de la consommation de cannabis dans les services de psychiatrie est particulièrement élevée chez les patients schizophrènes : entre 13 et 42% sur la vie entière et de 5 à 22% dans les six mois précédant l'étude (6).

Le but de cette étude est de montrer que la concentration capillaire de tétrahydrocannabinol, de cannabidiol et le ratio tétrahydrocannabinol/cannabidiol changent en fonction du statut psychiatrique des consommateurs de cannabis et qu'ainsi chez un consommateur de cannabis ayant présenté une bouffée délirante aiguë, la prise en compte de ces trois valeurs apporte une aide au diagnostic.

2. GENERALITES

2.1. La Nouvelle Calédonie

2.1.1. Présentation

Située dans le Pacifique occidental, la Nouvelle-Calédonie est un archipel d'Océanie situé à 1 500 kilomètres à l'est de l'Australie et 2 000 kilomètres au nord de la Nouvelle-Zélande. Elle est située à près de 20 000 kilomètres de la Métropole. La Nouvelle-Calédonie est un fragment d'un ancien continent qui a dérivé il y a 250 millions d'années, et non une île volcanique comme ses voisines.

Son chef-lieu ou capitale, Nouméa, en est aussi la principale commune et la seule grande ville. Elle compte 97 579 habitants au dernier recensement de 2009. Le Grand Nouméa (avec les communes voisines de Païta, Dumbéa et Mont-Dore) compte 163 723 habitants.

Lors du dernier recensement de la population en 2009, la Nouvelle-Calédonie comptait 245 580 habitants (INSEE). Il convient de noter que plus de 40% de la population a moins de 20 ans et que cette population est inégalement répartie. En effet, toujours selon l'INSEE, il y aurait dans la province des îles 17 436 habitants, 45 137 dans la province nord, et enfin, 183 007 dans la province sud.

2.1.2. Géographie de la Nouvelle Calédonie (annexe 1)

La superficie de 18 575 kilomètres carré comprend une île principale communément appelée « la Grande Terre », les îles loyauté (Maré, Tiga, Lifou et Ouvéa), l'archipel des Bélep au nord et l'île des Pins à l'extrême sud, ainsi que de nombreux îlots. La Grande Terre est divisée dans la longueur par un massif montagneux appelé

«Chaîne Centrale» dont le plus haut sommet au nord est le Mont Panié (1629 m) et au sud-est le Mont Humboldt (1618 m). La côte Est dévoile une végétation luxuriante, région grandiose par ses paysages et ses curiosités telles la cascade de Ciu, ou les falaises de Lindéralique ainsi que l'énorme roche basaltique en forme de poule dans la baie de Hienghène.

La côte ouest pour sa part est une zone plus sèche. Pays de grands espaces avec des savanes et des plaines propices à l'élevage et la culture, c'est la terre des stockmens et des rodéos. De nombreux massifs riches en minerais jalonnent cette côte.

Le lagon calédonien, avec une surface totale de 24 000 kilomètres carrés, est un des plus grands lagons du monde, et souvent présenté comme « le plus beau lagon du monde ». Il est ceinturé par une barrière de corail longue de 1 600 kilomètres. La température des eaux varie entre 21°C et 30°C.

15 743 kilomètres carrés répartis en 6 sites ont été classés au patrimoine mondial de l'UNESCO le 7 juillet 2008.

Le climat de la Nouvelle-Calédonie peut être qualifié de semi-tropical, il existe une saison chaude entre septembre et mars, avec des températures comprises entre 27°C et 30°C ; c'est aussi la période des cyclones. Pour la période d'avril à août, on parle de saison fraîche, avec des températures moyennes comprises entre 20°C et 23°C.

Le climat tropical est fortement modéré par l'influence océanique et les alizés : le taux d'humidité peut être proche de 80 %.

2.2. Le Cannabis

2.2.1. Historique (7)

2.2.1.1. Antiquité

La première indication concernant l'usage du cannabis date du 28^e siècle avant J.C. et se trouve mentionnée dans le traité de pharmacopée chinoise Pen Ts'ao. Il y a 5000 ans l'empereur Shen Nung l'a recommandé comme traitement adjuvant dans différentes affections : paludisme, constipation, douleurs rhumatismales et comme sédatif. De Chine, l'usage du cannabis s'est répandu vers l'Inde et les pays voisins ; ce n'est que vers l'an 1500 avant notre ère que l'on trouve pour la première fois mention dans les Védas, les livres sacrés de l'hindouisme, des propriétés psychotropes du chanvre indien. Ils vantent les mérites de cette plante à la fois comme objet de culte et instrument de culte. Le cannabis faisait aussi partie du matériel thérapeutique de la médecine indienne traditionnelle. On lui attribuait des vertus sédatives, relaxantes, anxiolytiques et anticonvulsivants.

2.2.1.2. Du Moyen-Age au siècle des Lumières

L'usage du cannabis s'étendit tout naturellement de l'Orient vers les pays du Maghreb puis via l'Espagne, en Europe à partir probablement du XVI^e siècle.

Son existence est notamment soulignée par Rabelais : il s'agit du « Pantagruélion » de son Tiers Livre.

C'est au XVII^e siècle probablement que le cannabis fut introduit par les européens en Amérique Latine, puis, naturellement en Amérique du Nord. En 1712, un médecin de la Compagnie des Indes Orientales, Kramper, observe une sorte de folie saisissant de jeunes prêtres ayant consommé une mystérieuse potion. Moreau de Tours, psychiatre français, pense raisonnablement qu'elle est composée à base de cannabis. En fait jusqu'à cette période, le chanvre n'est guère utilisé que dans une

perspective essentiellement thérapeutique en Europe.

2.2.1.3. XIXème Siècle

Lors de la campagne d’Egypte, les recrues de l’armée napoléonienne découvrent et apprécient le cannabis au point qu’une interdiction formelle d’en consommer est imposée. Qu’importe, ils ramèneront à Paris des échantillons de la drogue, permettant aux parisiens de goûter à un charme nouveau. Cette découverte explique l’engouement que connaîtra le XIXème siècle pour les préparations de cannabis à la mode orientale. Nous sommes alors en pleine fascination pour l’Orient et l’exotisme. Louis-Nicolas Ménard fait découvrir à Baudelaire le haschich; Théophile Gautier (dont Moreau de Tours fut précisément l’initiateur) décrit ses expériences sur le cannabis et fonde le "club des Haschischins", groupement voué particulièrement à l’étude et à l’expérience de drogues (principalement le haschisch) et qui regroupera un petit cénacle d’artistes et esthètes (Dumas, Daumier, Flaubert, Balzac, Delacroix, etc.). Leurs écrits mettront en exergue le haschich qui, selon eux, permettrait aux artistes d’exploiter au maximum leurs talents. La préparation alors essentiellement utilisée est le "dawamesk" (en arabe, "médicament musqué"), une sorte de confiture de cannabis finalement assez proche de ce qu’est l’actuel "charas" (équivalent asiatique du haschich). Cette période est cependant dominée par le travail considérable de Joseph Moreau de Tours, qui publiera en 1845 son célèbre traité "Du hachisch et de l’aliénation mentale".

Outre-Atlantique également, le chanvre jouit d’une franche considération, c’est d’ailleurs la plante la plus couramment cultivée après le coton dans les grandes plantations du sud des Etats-Unis... Des imitations du Club des Haschichins prolifèrent alors aux Etats-Unis, au point que la consommation de cannabis surpasse alors presque celle de l’alcool.

2.2.1.4. XXème Siècle

Vers 1890, commença le déclin des prescriptions médicales du cannabis, alors même que l’usage des opiacés dans la prise en charge de la douleur est de plus en

plus prescrit.

La France, dans sa loi de 1916, en avait déjà fait une drogue, alors même que ce dernier resta légal dans nos colonies jusque dans les années 50. En 1925, la convention de Genève encadre juridiquement la circulation de drogue et le chanvre indien y est intégré pour la première fois (8).

Les Etats-Unis prohiberont le chanvre dès les années 20 : "the weed of madness", l'herbe de la folie, semble aux yeux de la population puritaine blanche, représenter un danger social. Ce fut néanmoins surtout le Marihuana Tax Act américain de 1937 qui marqua véritablement le début d'une traque parfois hystérique du consommateur de cannabis (9).

Pour le directeur du Bureau Fédéral des Narcotiques de l'époque, Harry Anslinger, le cannabis entraînait une "dégénérescence mentale", des "crimes révoltants" et, surtout, une "conduite antisociale". Le cannabis sera retiré de la pharmacopée américaine en 1942 (10) (11).

En 1960, le comité sur la toxicomanie de l'ONU déclare que les préparations à base de cannabis sont obsolètes et qu'il n'y a plus aucune justification médicale à leur usage. Les investigations scientifiques ont recommencé dans les années 1970, à la suite de vagues successives de consommation de la génération hippie et des soldats revenus du Vietnam.

En France, son usage médical reste interdit depuis plus de 40 ans. Malgré les diverses mesures et campagnes de prévention qui n'ont eu en fait que des résultats relatifs, le cannabis est aujourd'hui la substance psychoactive illicite la plus consommée (12).

Alimenté par un trafic international de grande ampleur, le commerce lié au cannabis a conduit à une économie souterraine qui prospère et conforte la présence de cette toxicomanie dans le monde.

2.2.2. Botanique (7)

Le cannabis, de la famille des cannabinaées et de l'ordre des urticales, est une

plante dioïque, c'est à dire que les pieds mâles et femelles sont distincts. Grâce au pollen du pied mâle, le pied femelle peut être fécondé et produire ainsi des graines. Ces dernières sont dépourvues en principe actif (tétrahydrocannabinol ou THC) alors que les fleurs en sont riches. Donc en bloquant la fécondation, les pieds femelles peuvent maturer sans former de graine et ainsi produire de forts taux de THC.

L'aspect de la plante est caractéristique (annexe 2), en effet celle-ci peut atteindre plusieurs mètres (cinq voire six mètres lorsque les conditions de culture optimales sont réunies). Deux principales espèces sont décrites :

- *Cannabis sativa sativa* : cultivée pour les fibres (fabrication de tissus)
- *Cannabis sativa indica* : retrouvé dans les pays chauds, ne produit que très peu de fibres, riche en résine dans les feuilles et sommités fleuries.

2.2.3. Modes de consommation (7)

Le principe actif du cannabis responsable des effets psychoactifs est le tétrahydrocannabinol (THC), inscrit sur la liste des stupéfiants. Sa concentration est très variable selon les préparations et la provenance du produit :

- l'herbe (marijuana, ganja, beuh, etc.) : ce sont les feuilles, tiges et sommités fleuries, simplement séchées. Elles se fument généralement mélangées à du tabac, roulées en cigarette souvent de forme conique ("joint", "pétard"...).
- la résine (haschisch, hasch, shit, chichon, etc.) : obtenue à partir des sommités fleuries de la plante. Se présente sous la forme de plaques compressées, barrettes de couleur verte, brune ou jaune selon les régions de production. Elle se fume généralement mélangée à du tabac, "le joint". Le haschich peut être coupé avec du henné, du cirage, de la paraffine, ou d'autres substances plus ou moins toxiques.
- l'huile : préparation plus concentrée en principe actif, consommée généralement au moyen d'une pipe. Son usage est peu répandu en France.

L'herbe est la préparation de base donc la moins riche en THC (concentration moyenne de 8%).

Le haschisch est lui constitué de résine séchée et compressée : nous parlons dans ce cas de « barrettes » (concentration moyenne de 10%).

L'huile de cannabis est la préparation la plus riche en THC (concentration comprise entre 25 et 60% de THC).

2.2.4. Composition chimique (annexe 3)

On ne dénombre actuellement pas moins de 60 cannabinoïdes dans la résine de cannabis.

Les principaux sont :

- le delta-9-tétrahydrocannabinol, principal métabolite psycho-actif, plus communément appelé THC
- le delta-8-tétracannabinol
- le cannabinoïde, CBN
- le cannabidiol, CBD

L'étude menée par Mura et coll en 2001 (13) a collecté les données des résultats d'analyses à partir des saisies effectuées par les douanes françaises, la police nationale et la gendarmerie depuis 1993. Jusqu'en 1995, la teneur moyenne en THC contenue dans l'herbe était de 5,5% (maximum 8,7%), alors qu'elle était de 7% dans la résine (avec un maximum à 10,6%).

A partir de 1996, ils ont noté l'apparition de plants fortement concentrés en THC : jusqu'à 22% pour l'herbe et 31% pour la résine. Cela correspond à l'utilisation de techniques de culture plus complexes : culture hors-sol, sous terre, conditions de luminosité et de température optimisées (14).

En Nouvelle-Calédonie, la teneur moyenne entre 2004 et 2007 est de 3,5%, le quart des échantillons saisis présente une concentration supérieure à 5% (15).

2.2.5. Pharmacocinétique du cannabis

2.2.5.1. Absorption du THC

L'inhalation est la principale voie d'administration du cannabis. L'absorption par inhalation est extrêmement rapide : le pic sanguin est atteint 7 à 10 minutes après le début de l'inhalation (16).

Les techniques pour fumer le cannabis sont nombreuses et parmi elles, il convient de citer le joint, la pipe à eau ou « bang ». Selon la manière de fumer, l'absorption est plus ou moins importante : ainsi la pipe à eau permet au fumeur de remplir à chaque inspiration un volume équivalent à sa capacité vitale soit près de cinq litres, d'où une absorption très notablement accrue (7).

De plus, 18% à 50% du THC contenu dans la fumée sont absorbés et passent dans la circulation sanguine (17).

L'administration de THC fumé dans des cigarettes (10mg) a permis de montrer que les gros fumeurs présentaient une biodisponibilité plus élevée du THC (23-27%) que les consommateurs occasionnels pour lesquels la biodisponibilité était bien inférieure (10-14%) (18).

La concentration sanguine moyenne de THC pour un joint avec une teneur forte (3,55%) est de 162,2 ng/mL (s'échelonnant entre 76 et 267 ng/mL) et pour un joint en teneur faible (1,75%) est de 84,3 ng/mL (s'échelonnant entre 50 et 129 ng/mL).

Le moment de survenue du pic plasmatique est influencé par différents paramètres : nombre d'inhalations, délai entre les inhalations, volume et durée des inhalations. La concentration moyenne en THC était respectivement de 60% et 20% des concentrations maximales 15 et 30 minutes après avoir fumé du cannabis. Dans les 2 heures les concentrations plasmatiques en THC étaient inférieures à 5 ng/mL. Les fenêtres de détection du THC variaient de 3 à 12 heures après l'absorption d'une cigarette de cannabis à faible dose (1,75% de THC) et de 6 à 27 heures dans le cas de la dose élevée (3,55% de THC) (19).

De nombreuses études ont comparé l'absorption du THC après administration orale versus l'inhalation. L'absorption est beaucoup plus lente lors d'une administration

orale de THC. D'après l'étude de Wall et *al.* (20), seuls 10 à 20% du THC synthétique (Dronabinol®) passe dans la circulation sanguine. Le pic sanguin de THC est obtenu ainsi plus tardivement, 60 à 120 minutes en moyenne après l'ingestion (20) et jusqu'à quelques heures dans certains cas (21). De plus les concentrations maximales sanguines de THC observées n'atteignent que 10% de celles obtenues en fumant des doses équivalentes (20).

Actuellement le THC synthétique est approuvé dans certains états des USA pour réduire les nausées et vomissements engendrés par les chimiothérapies et pour favoriser l'appétit chez les patients atteints du SIDA.

Le cannabidiol est un constituant naturel du cannabis non psychoactif et possède une activité pharmacologique. Il a été rapporté que le cannabidiol possédait des propriétés neuroprotectrice, analgésique, sédative, antiémétique, antispasmodique et anti-inflammatoire. Il a été aussi noté que le cannabidiol diminuait les effets secondaires du THC. Ohlsson et *al* rapportent des concentrations plasmatiques de 3 à 17,8 ng/mL une heure après inhalation d'une cigarette contenant 19,2 mg de cannabidiol. Ce dernier est resté détectable pendant 3 heures après l'administration (22). Les auteurs suggèrent que l'identification et la quantification du cannabidiol pourrait être une preuve supplémentaire de l'exposition au cannabis et pourrait améliorer l'interprétation des effets du THC compte tenu de la capacité potentielle du cannabidiol de modifier les effets du THC.

2.2.5.2. Distribution du THC

Le THC est une molécule fortement lipophile et pénètre rapidement dans les tissus riches en lipides et hautement vascularisés tels que les muscles et le cerveau (23).

Le THC se fixe de façon très importante aux tissus : le volume de distribution dans le corps est voisin de 700 Litres soit 10 L/kg (24). Cependant de nouvelles études récentes faisant appel à la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse pour quantifier le THC ont calculé un volume de distribution moyen de 236 Litres, soit 3,4 L/kg pour un sujet de 70 kg (25).

La chute rapide des concentrations sanguines en THC n'est pas due à une élimination mais au stockage important dans l'organisme (26).

D'après l'étude de Huestis et *al.* en 1992, soixante minutes après l'inhalation d'un joint standard contenant 1,75% de THC, la concentration sanguine est inférieure à dix ng /mL (26).

En ce qui concerne la distribution chez la femme enceinte (27), le THC traverse la barrière placentaire et est retrouvé dans le lait maternel. La vitesse d'apparition du THC dans le sang foetal est identique à celle constatée dans le sang maternel. Cependant, les métabolites traversent eux plus difficilement la barrière placentaire. L'imprégnation foetale est facilement mise en évidence par la recherche des métabolites du THC dans le méconium.

Le lait, élément lipophile, concentre le THC. Il a été démontré que la concentration dans le lait était 8,4 fois plus élevée que celle mesurée dans le plasma (28).

Une étude a démontré que l'exposition au cannabis via le lait maternel pendant le premier mois du post partum semblait être associée à une diminution du développement moteur de l'enfant à l'âge de un an (29).

2.2.5.3. Métabolisme du THC

Le métabolisme des cannabinoïdes est très complexe : plus de 100 métabolites ont été identifiés pour le THC. Celui-ci subit une hydroxylation microsomiale essentiellement hépatique par le cytochrome P-450 :

- le 11-hydroxy-delta-9-THC : métabolite psycho actif majeur, dont le principal transporteur est l'albumine et dont la concentration sanguine est toujours inférieure au THC lorsque le cannabis est inhalé et avec une pénétration dans le cerveau supérieure au THC. Il est ensuite oxydé en acide 11-nor-delta-9-tetrahydrocannabinol-carboxylique (THC-COOH).
- le 8-bêta-hydroxy-delta-9-THC : métabolite potentiellement psychoactif mais dont la participation aux effets du cannabis est négligeable.

- le 8-bêta-11-dihydroxy-delta-9-THC et le 8-alpha-hydroxy-delta-9-THC :
métabolites hydroxylés des précédents et non psychoactifs.
- l'acide 11-nor-delta-9-tetrahydrocannabinol-carboxylique (THC-COOH) :
métabolite oxydé hydrosoluble sans aucune propriété pharmacologique,
apparaissant quelques minutes suivant l'inhalation dans le sang et éliminé
dans les urines.

La dégradation au niveau du foie du THC en métabolites psychoactifs permet d'expliquer les effets psychoactifs prolongés après une consommation de THC (30).

Le métabolisme du cannabidiol n'est pas complètement décrit chez l'homme, mais comme pour le THC, la formation de dérivés 11-hydroxylés semble constituer la principale voie métabolique (31). Cependant une grande partie de la dose est excrétée sous forme inchangée dans les fèces.

La longue rémanence du THC dans l'organisme explique l'absence ou du moins le peu de manifestations d'abstinence lors de l'arrêt ou de l'espacement de la fréquence de son usage. On rappellera que c'est la lente décroissance du THC qui met à l'abri des descentes brusques. En effet, une demi vie longue permet une lente diminution de la concentration du THC et des métabolites mettant donc à l'abri des descentes brusques (32). En matière de THC c'est au niveau cérébral que cette rémanence est exceptionnelle par sa durée ; de là l'expression " le cannabis n'est pas une drogue douce, mais une drogue lente ". Cette lente décroissance donne fallacieusement au drogué l'impression, comme on l'a rapporté, " qu'il maîtrise sa consommation " et encore que le cannabis ne crée pas de dépendance physique.

2.2.5.4. Elimination

2.2.5.4.1. Epuration plasmatique

La lente épuration plasmatique est due à la lente redistribution du THC à partir des graisses et des autres tissus vers le sang. La véritable demi-vie du THC plasmatique est donc difficile à calculer. Les demi-vies terminales d'élimination plasmatiques ont

été calculées par Wall et *al.* (20). Elles sont respectivement comprises entre 25 et 36 heures pour le THC, entre 12 et 36 heures pour le 11-OH-THC et entre 25 et 55 heures pour le THC-COOH après administration orale ou injection intraveineuse chez l'homme et chez la femme (20).

2.2.5.4.2. Elimination dans les selles et urines

Le principal mode d'élimination, quel que soit le mode de consommation, est digestif. L'élimination est lente sous formes de métabolites :

- élimination fécale : entre 65 et 80%
- élimination urinaire : entre 20 et 35%

Trois jours après une prise orale ou injection intraveineuse, l'élimination totale urinaire et fécale représente respectivement 45 et 65% de la dose administrée (20).

Après une dose unique, le THC-COOH urinaire est retrouvé jusqu'à 3 à 5 jours (33) mais peut l'être jusqu'à 12 jours. Le premier résultat négatif urinaire est en moyenne constaté à 8,5 jours pour des consommateurs occasionnels et à 19,1 jours pour des consommateurs réguliers (34).

Le principal métabolite urinaire éliminé est le dérivé glucuroconjugué du THC-COOH. Le THC-COOH libre est présent dans les urines à l'état de traces (35).

La faible élimination rénale du THC s'explique par l'importante réabsorption tubulaire liée à sa grande lipophilie.

L'élimination est retardée par un intense cycle entérohépatique des métabolites et de la forte liaison protéique des cannabinoïdes : cette élimination est essentiellement fécale sous forme de 11-OH-THC.

2.2.6. Système endocannabinoïde et récepteurs CB

Le système endocannabinoïde est un système complexe de transmission cellulaire comprenant des récepteurs, des endocannabinoïdes ou molécules agonistes et des systèmes de régulation (synthèse, transport et dégradation).

Le THC agit par stimulation du récepteur de la famille des récepteurs à 7 hélices transmembranaires couplés aux protéines G ayant pour effecteur l'adénylate cyclase et/ou un canal calcique.

Deux types de récepteurs principaux sont connus (annexe 4) :

- récepteurs cannabinoïdes de type 1 ou CB1 : ce sont des récepteurs d'expression large (SNC, tissus périphériques). Au niveau du cerveau ils sont localisés principalement dans :
 - l'hippocampe : rôle fondamental dans la mémorisation
 - le cortex associatif : fonctions cognitives supérieures
 - les noyaux gris centraux : rôle dans la motricité volontaire
 - le thalamus : rôle de filtre perceptuel
 - l'hypothalamus : rôle dans l'appétit et la température corporelle
 - le cervelet : siège de l'intégration des stimuli somato-sensoriels essentiels à l'équilibre affectif et physique

Ces récepteurs sont responsables des effets psychotropes des cannabinoïdes. Ils sont quasiment absents au niveau du tronc cérébral, région contrôlant les fonctions cardiovasculaires et respiratoires ; ceci explique ainsi la très faible toxicité somatique de ces produits.

- récepteurs cannabinoïdes de type 2 ou CB2 : ces récepteurs sont restreints aux cellules immunitaires et sont responsables des effets immunomodulateurs (36).
 - système immunitaire : rôle dans l'immunosuppression
 - microglie : rôle de neuroprotection (37)

L'intense expression de ces récepteurs dans ces structures cérébrales peut expliquer les effets inhibiteurs des cannabinoïdes sur la coordination motrice, les performances psychomotrices, la mémoire et les fonctions cognitives.

Le cortex préfrontal intervient dans les fonctions d'exécution, de résolutions de problèmes, dans le travail de mémoire. Cette région cérébrale est l'une des dernières à se développer : ainsi des facteurs environnementaux, comme le cannabis, peuvent

affecter les circuits neuronaux préfrontaux. De plus, l'examen morphologique cérébrale des consommateurs de cannabis a démontré des diminutions significatives de volume de matières grises dans les régions corticales quand la consommation de cannabis est débutée avant l'âge de 17 ans. La prise précoce de cannabis aboutit à des dysfonctionnements de la vigilance et de l'attention mais aussi à des déficiences visuelles. Les études montrent ainsi que le cannabis consommé pendant l'adolescence implique une diminution cognitive (38).

Les endocannabinoïdes sont des molécules endogènes capables de se lier à un récepteur cannabinoïde et d'activer les voies de transduction du signal auxquelles est couplé le récepteur.

Les études concernent principalement l'anandamide (arachidonoyl éthanolamide AEA) et le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG) (35).

Les endocannabinoïdes possèdent toutes les caractéristiques des neurotransmetteurs dits classiques sauf en ce qui concerne le stockage et la libération : alors que ces deux types de neurotransmetteurs sont produits dans le cytoplasme des neurones, les neurotransmetteurs classiques sont stockés dans les vésicules synaptiques puis libérés dans la fente ; les endocannabinoïdes sont produits à la « demande » : il n'y a pas de stockage mais une libération immédiate dans la fente synaptique.

Au niveau du neurone postsynaptique, l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium aboutit à la synthèse d'endocannabinoïdes à partir de précurseurs lipidiques et à leur libération dans la fente synaptique. Ils vont alors stimuler les récepteurs endocannabinoïdes au niveau du neurone résynaptique ; cette stimulation aboutit à la diminution de la libération du neurotransmetteur en réduisant l'activité de l'adénylate cyclase ainsi que les flux de calcium et de potassium indispensables à l'exocytose des vésicules.

Ainsi, les endocannabinoïdes sont des messagers rétrogrades qui régulent l'activité du neurone présynaptique en réponse à la stimulation du neurone postsynaptique.

Le THC caricature les effets de ces endocannabinoïdes : il stimule intensément et durablement ces récepteurs CB1. Il suffit de stimuler un seul récepteur CB1 sur 1000

pour réduire de 50% la libération du neurotransmetteur (35). Cela est réalisé pour de très faibles concentrations d'agonistes CB1 : en effet en raison de sa très lente élimination, le THC perdure à très faibles concentrations pendant plusieurs jours même après une seule consommation de cannabis.

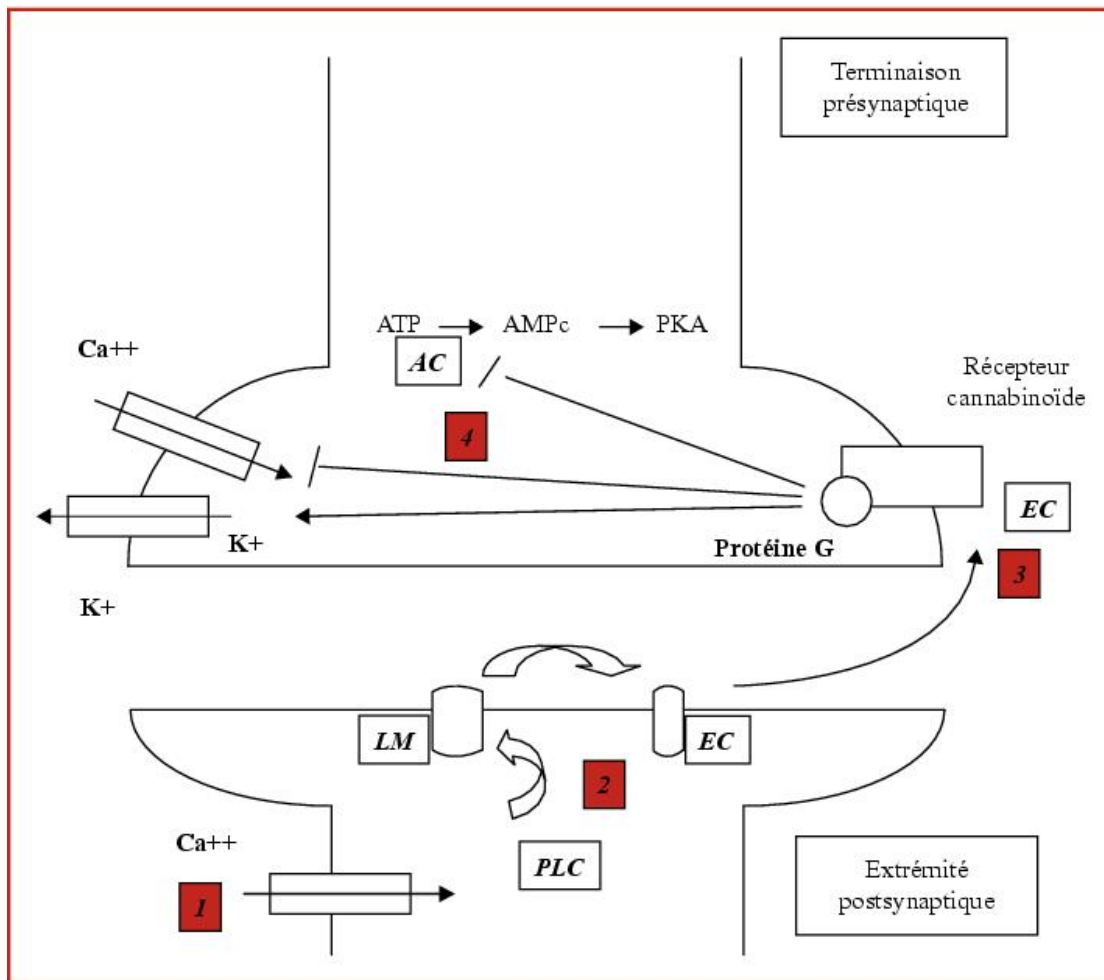


Figure 1. Action rétrograde des endocannabinoïdes sur l'élément pré-synaptique (39)

- 1 : entrée de calcium dans l'extrémité post-synaptique
- 2 : synthèse de l'EC et libération dans la fente
- 3 : fixation de l'EC sur le récepteur CB présynaptique
- 4 : diminution de la libération du neurotransmetteur présynaptique

2.2.7. Effets psychiques du cannabis

2.2.7.1. Aigus (40)

Les effets psychiques aigus de l'intoxication au cannabis sont différents d'un consommateur à l'autre et parfois même d'une prise à l'autre chez un même consommateur. Ces effets sont directement liés au mode de consommation (joint, bang...), à la quantité absorbée et à la qualité du produit.

Les consommateurs recherchent un état de détente, de bien-être et une modification des perceptions. Mais les effets recherchés ne sont pas toujours obtenus.

Les effets apparaissent en deux phases. L'euphorie apparaît en premier et est maximale quinze minutes après avoir fumé ; elle est suivie par un état de torpeur apparaissant progressivement après l'absorption (41).

D'autres signes peuvent être observés (41) (42) :

- sensation de bien-être, satisfaction, rires faciles, logorrhée ;
- baisse des capacités de coordination motrice et allongement du temps de réaction avec diminution des réflexes ;
- perceptions sensorielles (auditives, visuelles et tactiles – intensifiées) ;
- distorsion de l'image de soi (augmentation de la confiance en soi) ;
- réduction de l'habileté à accomplir certaines tâches complexes (conduite) ;
- perception temporelle altérée (intemporalité, d'allongement du temps présent) ;
- altération de la mémoire à court terme (mémoire de travail) et de l'attention ;
- visions hypnagogiques transitoires (visions du demi-sommeil ou issues d'un rêve qui survient au moment de l'endormissement) pouvant aller jusqu'à l'onirisme ;
- attaques de panique et angoisses de dépersonnalisation ont également été observées, mais ces effets sont rares.

Lors de la toute première consommation, certaines personnes éprouvent de la dysphorie ou de l'anxiété (43).

2.2.7.2. Consommation régulière

Le syndrome amotivationnel survient généralement chez les gros consommateurs et concerne généralement les adolescents. Il se traduit par une passivité et un manque d'intérêt qui altèrent les performances scolaires et professionnelles.

Il diffère du syndrome dépressif par l'absence de l'humeur dépressive vraie. Il n'existe pas non plus de trouble du cours de la pensée ni discordance (34).

Il comporte :

- un ralentissement psychomoteur, une apathie, une aboulie
- une perte de l'élan vital
- une pauvreté idéatoire, difficultés attentionnelles
- un désintérêt affectif, intellectuel et de la vie relationnelle

Les conséquences sont multiples :

- une désinsertion sociale
- des déficits des activités professionnelles et scolaires
- une consommation autothérapeutique de cannabis : les usagers de cannabis pensent pouvoir traiter les tensions de leur vie quotidienne et autres troubles du sommeil grâce à la prise de cannabis (35)

Les adolescents sont plus susceptibles d'abandonner leurs études que les non consommateurs. Cependant, les données récentes évoquent l'absence de relation entre la consommation de cannabis et les dommages psychosociaux : ces derniers seraient par conséquent à l'origine de la consommation de cannabis (36) (37).

Les manifestations anxieuses sont les plus fréquentes. Elles sont souvent à l'origine de l'arrêt de l'intoxication et réapparaissent lors de nouvelles prises :

- l'attaque de panique (bad trip), survient brutalement : elle associe dépersonnalisation, déréalisation. Cette expérience est liée à l'anxiété du consommateur pendant la prise, un contexte insécurisant ou à l'importance de

la quantité consommée. Elle régresse spontanément en quelques heures ou sous traitement anxiolytique.

- des syndromes de dépersonnalisation ont été décrits durant quelques semaines : s'associent à cette angoisse chronique une asthénie, une insomnie, des sentiments de déjà-vu, une humeur dépressive. Il n'existe pas d'éléments délirants ou dissociatifs. Ces syndromes se résolvent spontanément mais peuvent réapparaître lors des réintoxications (48).

2.2.8. Effets somatiques

Les effets sur le système cardiovasculaire s'estompent beaucoup plus rapidement à mesure que le THC est distribué aux tissus. La tachycardie est le plus fréquent des effets physiologiques du cannabis (49).

Le tableau suivant est tiré du rapport de la British Medical Association (50) ; il indique certains des effets pharmacologiques observés du cannabis dans la gamme de posologies thérapeutiques.

SYSTEMES et APPAREILS de l'organisme	Effets AIGUS	Effets CHRONIQUES
CARDIOVASCULAIRE	Tachycardie Hypotension Orthostatique Vasodilatation Augmentation débit sanguin cérébral	Bradycardie Diminution débit sanguin cérébral Artériopathie
RESPIRATOIRE	Bronchodilatation Polypnée Toux	Asthme Bradypnée Bronchite Chronique Cancer pulmonaire
OCULAIRE	Hyperhémie conjonctivale	
IMMUNITAIRE		Troubles de l'activité bactéricide des macrophages du poumon et de la rate
GENITAL		Chez les hommes : baisse de la libido, de la fertilité par diminution de la quantité de spermatozoïdes et augmentation des anomalies des spermatozoïdes Chez les femmes : absence d'ovulation, période d'infertilité

Tableau 1. Effets somatiques chroniques du cannabis

2.2.9. Méthodes de détection du cannabis

Jusqu'à la fin des années soixante-dix, la recherche des cannabinoïdes n'était réalisée que dans les urines, car les méthodologies disponibles étaient peu spécifiques ou peu sensibles. Cette recherche urinaire est devenue une activité de routine dans les laboratoires avec l'arrivée au début des années quatre-vingt des méthodes immunochimiques. Il a fallu attendre le développement des méthodes chromatographiques, plus spécifiques et plus sensibles, pour que l'identification et le dosage du THC et de ses métabolites puissent être effectués dans le sang et dans d'autres matrices biologiques comme la salive, la sueur et les cheveux (51).

2.2.9.1. Méthodes immunochimiques

Le test urinaire de dépistage du THC-COOH se présente sous la forme d'une simple bandelette urinaire : il s'agit d'un test immunochromatographique en phase solide. Quelques gouttes d'urine suffisent. Une réponse claire est disponible au bout de cinq minutes. Ce test dépiste l'usage cannabis et ses dérivés : herbe, haschisch, huile de cannabis et quel que soit le mode de consommation.

Un protocole strict de recueil des urines doit être respecté afin de ne pas fausser les résultats :

- local de prélèvement sans source d'eau
- pas de désinfection locale préalable
- recueil des urines dans 2 flacons type ECBU (usage unique, sans conservateur)
- mesure du pH, de la densité, de la couleur et de la température des échantillons (>30°C) aussitôt après l'émission, existence de tests de dépistage des adultérations
- conservation à 4° C
- analyse dans les 48 heures, sinon congélation nécessaire

- congélation du second flacon dans l'éventualité d'une demande de confirmation

Ce test ELISA est un dosage immunologique en phase liquide conçu pour détecter la présence de stupéfiants dans les matrices biologiques humaines. Les tests urinaires réalisent un dépistage de fond en détectant la consommation de cannabis sur une période de plusieurs jours voire semaines. Après consommation de cannabis, la durée de détectabilité du THC-COOH dans les urines peut varier de quelques jours, pour un petit consommateur, jusqu'à 2 à 3 mois pour un gros fumeur. Le dépistage urinaire ne renseigne pas de façon fiable sur le moment de la dernière exposition au cannabis.

Le test est réalisé dans des puits recouverts d'un anticorps ayant une forte affinité pour la substance recherchée : le THC-COOH. L'échantillon, dans lequel le THC-COOH est peut être présent, est déposé dans les puits puis le conjugué enzymatique marqué est ajouté. Lors de la période d'incubation, le conjugué enzymatique entre en compétition avec la substance de l'échantillon vis à vis des anticorps recouvrant les puits. Après une étape de lavage visant à éliminer les produits non liés, l'ajout du substrat permet la révélation de la coloration. Une solution d'arrêt est ensuite ajoutée pour mettre fin à la réaction entre l'enzyme et le substrat.

L'intensité de la coloration est inversement proportionnelle à la quantité de substance présente dans l'échantillon. En effet, la substance contenue dans l'échantillon entre en compétition avec le conjugué enzymatique pour la fixation sur les anticorps, ce qui entraîne une coloration plus faible que celle du contrôle négatif.

Les résultats seront obtenus en lisant la densité optique des puits à l'aide d'un lecteur de microplaques (spectrophotométrie).

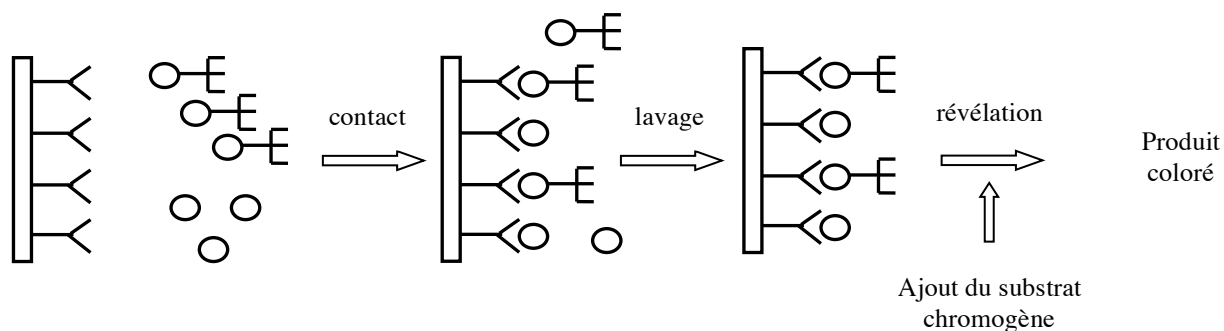


Figure 2. Principe du dosage d'un antigène par ELISA compétition

Bien que rapides et peu coûteuses, les méthodes immunochimiques ont l'inconvénient de manquer de spécificité. De faux positifs ont été signalés avec certains anti-inflammatoires non stéroïdiens. De plus, une mauvaise conservation de l'échantillon entraîne dans la majorité des cas des résultats négatifs. Il est parfois nécessaire de confirmer le résultat du dépistage urinaire par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) sur un prélèvement sanguin (52).

Il est également possible de détecter la présence de drogues au niveau salivaire ; des tests ELISA permettent de mettre en évidence simultanément plusieurs types de stupéfiants : THC, héroïne, cocaïne, amphétamines et ecstasy.

Les tests salivaires réalisent un dépistage sur une période très courte, puisqu'ils ne mettent pas en évidence la présence du THC-COOH mais du THC. Ils sont conçus pour savoir si une personne a consommé du cannabis durant les dernières heures.

Aujourd'hui le test salivaire est surtout utilisé, par les forces de l'ordre lors de contrôles routiers ou d'actions de prévention. Son prix est plus élevé que les tests urinaires.

Spécialiste en toxicologie et pharmacocinétique, le docteur Patrick Mura pointe les "piètres performances" du test salivaire RapidState. Ainsi, selon une étude menée en

2010 au C.H.U. de Poitiers, sur 740 échantillons, 10,1% se sont révélés être des faux positifs : les conducteurs se sont vus accusés à tort d'avoir consommé du cannabis.

Les deux principales limites quant à la détection de drogues dans la salive sont la faible quantité de salive recueillie par rapport à un échantillon urinaire et les concentrations plus faibles de drogue dans la salive (53).

2.2.9.2. Méthodes Chromatographiques

L'interprétation d'un dépistage positif dans les urines reste cependant délicate puisqu'il ne nous renseigne pas sur le moment de la dernière exposition au cannabis. L'analyse de sang permet d'estimer le degré d'imprégnation d'un sujet et l'intervalle de temps entre le moment du prélèvement et la dernière exposition au cannabis.

La chromatographie est une technique qui permet de séparer les différents constituants d'un mélange en phase homogène gazeuse ou liquide. Le principe repose sur la différence d'affinité entre les composés et deux phases : la phase mobile et la phase stationnaire. Les méthodes les plus courantes sont la chromatographie en phase gazeuse ou la chromatographie en phase liquide.

2.2.9.2.1. Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG)

Actuellement, la méthode la plus fiable pour la détection sanguine du THC et de ses métabolites est la chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse (CPG-MS) (54).

Dans le cas de la CPG, la phase mobile est gazeuse : il s'agit d'un gaz inerte (Hélium ou Azote) qui entraîne l'échantillon dans la colonne. La phase stationnaire est solide ou liquide et est fixée à l'intérieur d'une colonne. Ainsi, une molécule ayant une grande affinité pour la phase mobile aura peu d'interaction pour la phase stationnaire et sera éluee plus rapidement qu'une molécule ayant peu d'affinité pour la phase mobile et donc retenue par la phase stationnaire (55).

Classiquement, l'analyseur est composé de (schéma 2) :

- une seringue qui permet l'injection de l'échantillon dans l'analyseur
- un injecteur qui entraîne l'échantillon par la phase mobile après l'avoir vaporisé
- une colonne dont les dimensions (diamètre et longueur) sont variables
- un four qui maintient la colonne à une température constante
- un détecteur à spectromètre de masse

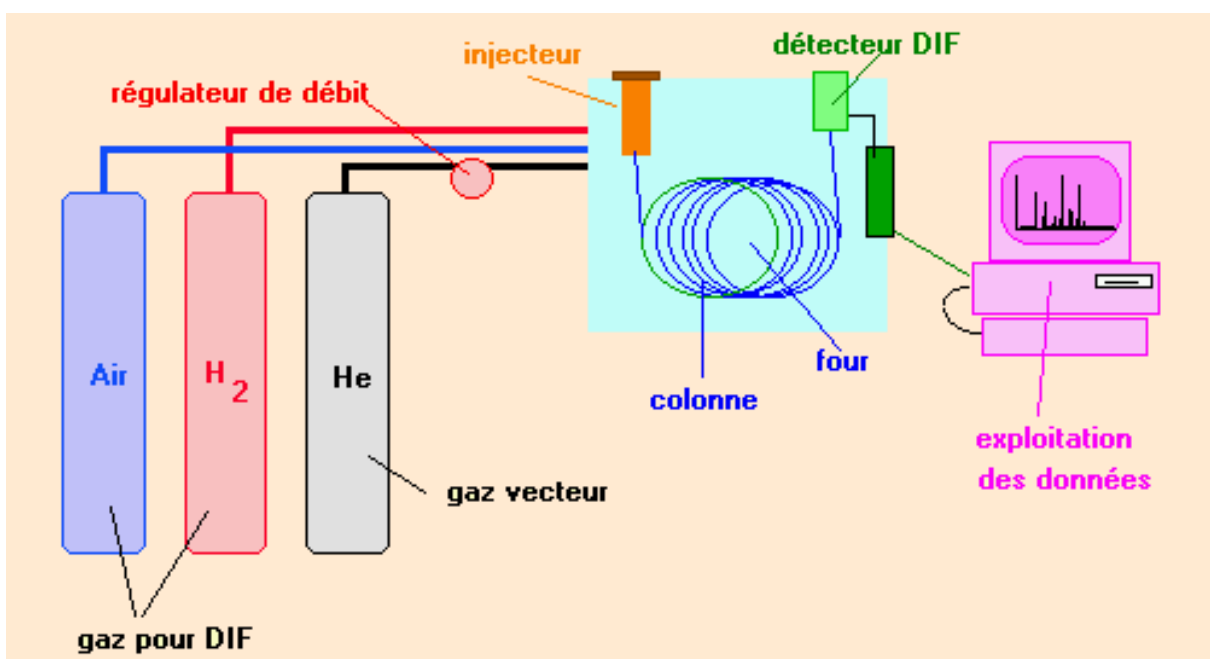


Figure 3. Schéma d'un appareil de CPG

Cette technique présente de nombreux avantages : simplicité, fiabilité, non destructive, sensibilité de l'ordre du milligramme.

L'étude du chromatogramme permet une analyse :

- qualitative : identification des composants
- quantitative : détermination des concentrations de chaque composant

Dans le cas du cannabis, la CPG permet l'identification du THC et de ses métabolites : THC-COOH, 11-OH THC.

L'analyse du sang par CPG couplée à une détection par la spectrométrie de masse permet également d'estimer le temps écoulé entre le moment de la dernière consommation et celui de la prise de sang. En effet, en 1992 Huestis et *al.* ont déterminé un modèle mathématique prenant en compte les concentrations sanguines de THC et de THC- COOH et permettant de préciser s'il s'agit d'un usage récent ou non, avec un intervalle de confiance de 92 %. Cependant ce modèle n'est applicable que pour une prise unique de cannabis (56).

2.2.9.2.2. Chromatographie en phase liquide (HPLC)

Cette technique est utilisée par le laboratoire de Biochimie du Centre Hospitalier Territorial de Nouméa.

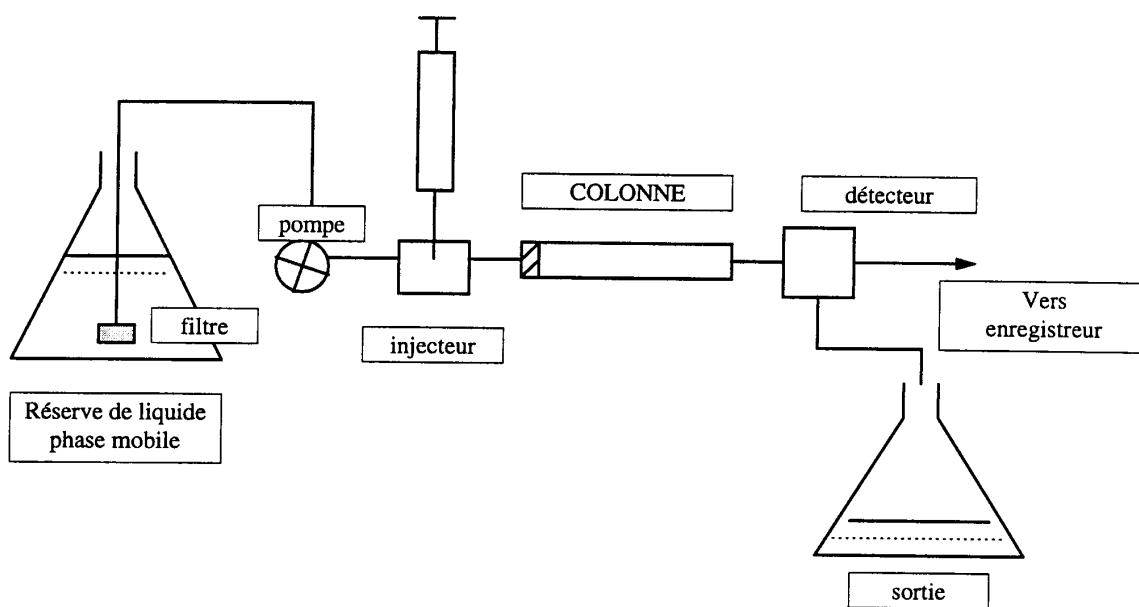


Figure 4. Principe de fonctionnement de l'HPLC

L'HPLC ou Chromatographie Liquide Haute Performance est une technique d'analyse permettant la séparation de composants mis en solution dans un solvant. Dans ce

cas, la phase mobile est liquide et la phase stationnaire reste fixée dans la colonne. Le principe de séparation est le même que pour la CPG à savoir l'affinité relative des molécules entre la phase mobile et la phase stationnaire.

Elle est composée des appareils suivants :

- réservoir de solvant (éluant) qui contient la phase mobile en quantité suffisante. Plusieurs flacons d'éluants (solvants de polarités différentes) sont disponibles pour pouvoir réaliser des gradients d'élution (mélange de plusieurs solvants à des concentrations variables) à l'aide de la pompe doseuse.
- pompe : elle est munie d'un système de gradient permettant d'effectuer une programmation de la nature du solvant. Elle permet de travailler: en mode isocratique, c'est-à-dire avec 100% d'un même éluant tout au long de l'analyse ou en mode gradient, c'est-à-dire avec une variation de la concentration des constituants du mélange d'éluants. Les pompes actuelles ont un débit variable de quelques mL à plusieurs ml/min.
- vanne d'injection : c'est un injecteur à boucles d'échantillonnage.
- colonne : il s'agit d'un tube inerte aux produits chimiques (inox ou verre). Sa section est constante, de diamètre compris entre 4 et 20 mm pour des longueurs généralement de 15 à 30 cm. Au delà, les importantes pertes de charges exigeraient des pressions de liquide beaucoup trop élevées.
- phase stationnaire :
 - phase normale : elle est constituée d'un gel de silice, matériau très polaire. Il faut donc utiliser un éluant apolaire. Ainsi, lors de l'injection d'une solution, les produits polaires sont retenus dans la colonne, contrairement aux produits apolaires qui sortent en tête. L'inconvénient d'une telle phase, c'est une détérioration rapide au cours du temps du gel de silice, ce qui entraîne un manque de reproductibilité des séparations.
 - phase inverse : elle est majoritairement composée de silices greffées par des chaînes linéaires de 8 ou 18 atomes de carbone (C_8 et C_{18}). Cette phase est apolaire et nécessite donc un éluant polaire

(acétonitrile, diméthylsulfoxyde, eau). Dans ce cas, ce sont les composés polaires qui seront élués en premier. Contrairement à une phase normale, il n'y a pas d'évolution de la phase stationnaire au cours du temps, et la qualité de la séparation est donc maintenue constante.

- phase mobile : l'interaction plus ou moins forte entre la phase mobile et la phase stationnaire normale ou à polarité inversée se répercute sur les temps de rétention des solutés. La polarité de la phase stationnaire permet de distinguer deux situations de principe si la phase stationnaire est polaire, on utilisera une phase mobile peu polaire, la chromatographie est dite en phase normale; si la phase stationnaire est très peu polaire, on choisira une phase mobile polaire (le plus souvent des mélanges de méthanol ou d'acétonitrile avec de l'eau), c'est la chromatographie en phase inverse.
- détecteur : il mesure en continu l'absorbance du liquide à une longueur d'onde donnée ce qui permet de suivre la sortie des différentes molécules de la colonne.

2.2.9.3. Spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse est une technique physique d'analyse servant à détecter et à identifier des molécules d'intérêt par la mesure de leur masse et à caractériser leur structure chimique. Son principe réside dans la séparation en phase gazeuse de molécules chargées (ions) selon leur rapport masse/charge (m/z).

Un spectromètre de masse se schématise en 4 parties :

- dispositif d'introduction de l'échantillon : il peut être introduit directement dans la source sous forme gazeuse, liquide, solide ou encore par l'association d'une méthode séparative (chromatographies en phase liquide, en phase gazeuse)
- source d'ionisation : elle consiste à vaporiser les molécules ainsi qu'à les ioniser

- analyseur : sa fonction est de mesurer, pour chacune des espèces ioniques provenant de la source d'ion, le rapport entre sa masse (m) et le nombre de charge (z)
- détecteur : il mesure en fonction des différentes valeurs de m/z l'intensité du signal correspondant. Il est constitué d'un collecteur d'ions et d'un ensemble électronique de mesure et d'amplification des signaux associés aux ions de différentes masses. Les ions sortant de l'analyseur vont venir heurter un multiplicateur et l'énergie amplifiée est transcrite en un signal électrique, l'intensité du signal étant proportionnelle au nombre d'ions

Les techniques actuelles de dépistage du cannabis utilisent l'HPLC-MS/MS : les modes d'acquisition se font en spectrométrie de masse en tandem. Schématiquement la première spectrométrie de masse donnera des ions fils à partir d'ions parents et la deuxième spectrométrie des ions petits fils à partir des ions fils, ce qui améliore considérablement l'identification.

2.2.9.4. Cas particulier du cheveu (57)

L'analyse des cheveux est désormais une technique approuvée pour évaluer l'exposition chronique d'un individu à des xénobiotiques (stupéfiants, médicaments et polluants) (58).

Le cheveu est une matrice intéressante à analyser : les substances présentes dans le sang passe dans le cheveu au niveau du follicule pileux lors de la période de croissance du cheveu ; elle persiste pendant plusieurs semaines voire plusieurs années en fonction de la longueur des cheveux. Le cheveu présente un intérêt rétrospectif notoire : le cheveu poussant d'en moyenne un centimètre par mois, l'analyse d'un segment de mèche correspond à la consommation de drogues sur cette période. Ainsi des analyses effectuées au niveau de la racine correspondent à une consommation récente, alors qu'une consommation ancienne est retrouvée au niveau de la pointe (59).

Dans le cadre de la consommation de cannabis et à partir d'un prélèvement capillaire, le THC peut être dosé par méthode immunochimique rapide : il s'agit du même test que le dépistage des drogues dans les urines. Il peut également être dosé par méthode chromatographique (CPG ou HPLC) : il s'agit d'une méthode de confirmation. Dans les deux cas un traitement du cheveu est indispensable.

La « Society Of Hair Testing » a établi des seuils de positivité des drogues dans le cheveu (60) :

- immunochimie : THC = 0,1 ng/mg → échantillon positif
- chromatographie : THC < 0,1 ng/mg

L'étude menée par Kauert et *al.* a établi une corrélation entre la fréquence de consommation de cannabis et les concentrations de THC trouvées dans des échantillons capillaires. Une concentration comprise entre 0,1 à 1 ng/mg suggère une consommation hebdomadaire à journalière de cannabis. Plusieurs prises quotidiennes de cannabis sont associées à des concentrations supérieures à 1 ng/mg (61).

Une étude américaine a prouvé que la détection de THC dans les cheveux est plus importante chez les consommateurs quotidiens de cannabis (85%) que chez les consommateurs occasionnels (52%) (62).

Le tableau suivant récapitule les caractéristiques des différents milieux biologiques utilisés pour le dépistage de cannabis.

Milieux Biologiques	Cannabinoïdes Majoritaires	Délai Maximal de détection	Domaine d'intérêt	Méthodes Disponibles
Urines	THC-COOH	2-7 j (occas) 7-21 j (régulier)	dépistage d'une consommation	tests rapides
Salive	THC	2-10 h	dépistage d'une consommation récente	tests rapides
Cheveux	THC	Selon longueur de la mèche (1cm/mois)	révélation et suivi d'un usage régulier	CG-SM
Sang	THC THC-COOH 11-OH-THC	Occas : 3-12h Rég : 1-12j 12-48h 1-30j	confirmation, identification, dosage	CG-SM

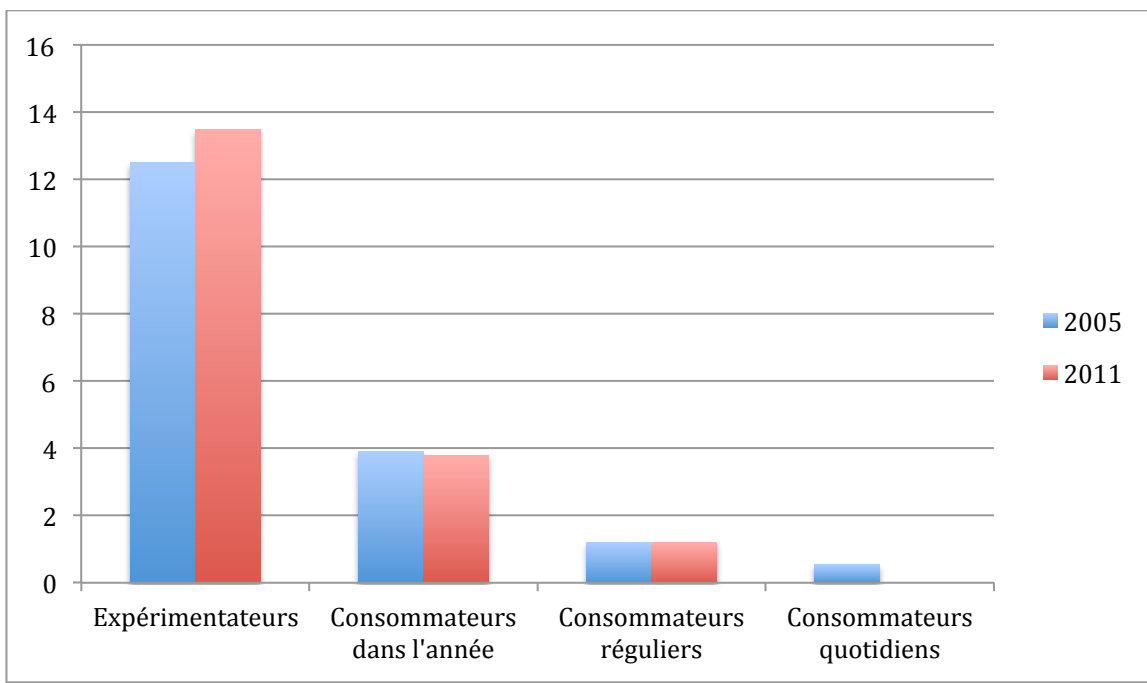
Tableau 2. Principales caractéristiques des différents milieux biologiques pour la mise en évidence d'une consommation de cannabis

2.2.10. Consommation du cannabis en France

En Europe, les niveaux d'usage actuel (au cours de l'année) de cannabis des jeunes adultes varient de 3 % en Grèce à 22 % en République tchèque. La France, la République tchèque, l'Espagne, le Royaume-Uni et Chypre sont les pays qui présentent les taux d'usage de cannabis au cours de l'année les plus élevés alors que les pays nordiques et d'Europe centrale enregistrent les taux les plus faibles (à l'exception de la République Tchèque) (63).

L'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanie (OFDT) est un organisme public chargé du recueil, de l'analyse et de la synthèse des données relatives aux drogues illicites, à l'alcool, au tabac et aux jeux du hasard. Il classe les consommateurs de cannabis en quatre catégories en fonction de la fréquence de consommation :

- Expérimentateurs : personnes ayant déclaré avoir consommé au moins une fois au cours de leur vie
- Actuels : consommateurs dans l'année
- Réguliers : au moins 10 consommations de cannabis par mois
- Quotidiens : consommateurs d'au moins une fois par jour



Graphique 1. Estimation du nombre de consommateurs de cannabis en France métropolitaine parmi les 11-75 ans en millions de personnes en 2005 et 2011 (64)

Selon les données de l'OFDT, en 2011, la France compte parmi les 11-75 ans 13,4 millions d'expérimentateurs (contre 12,4 en 2005), dont 3,8 millions actuels (contre 3,9 en 2005) ; le nombre de consommateurs réguliers est lui estimé à 1,2 million (même chiffre qu'en 2005) dont 550 000 consommateurs quotidiens. Le cannabis est, de loin, le produit illicite le plus consommé par la population française, en particulier chez les jeunes, et surtout les garçons (65).

2.2.10.1. Consommation chez les adolescents

Toujours selon l'OFDT, le cannabis est la première substance illicite consommée par les adolescents.

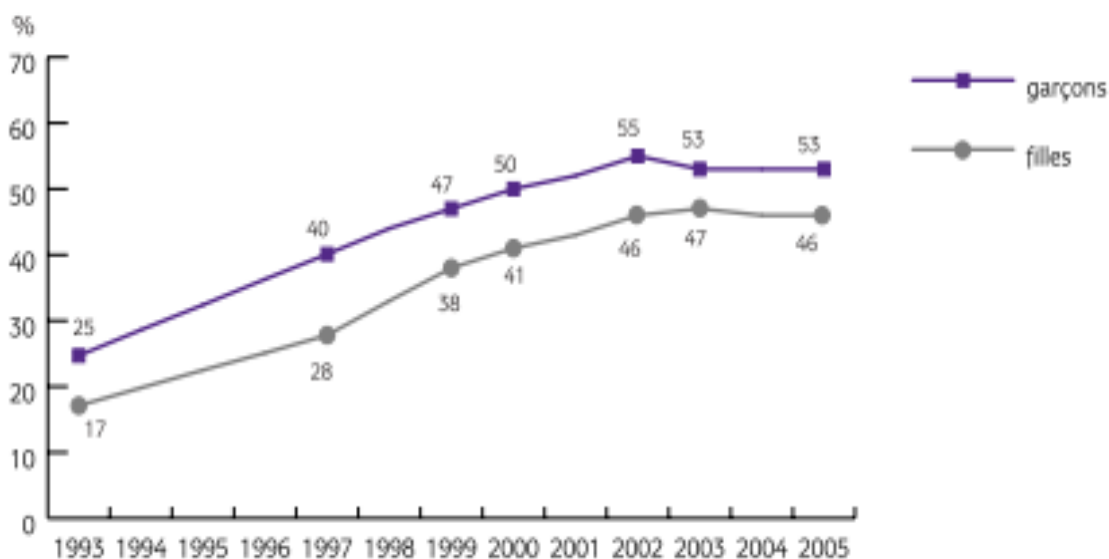
En 2005 à 17 ans, 53% des garçons déclarent avoir fumé du cannabis au moins une fois dans leur vie contre 25% en 1993. Les garçons sont davantage concernés : les filles déclarent à 46% avoir fumé du cannabis contre 17% en 1993. L'évolution des usages de drogues à l'âge de 17 ans en 2005 permet de se rendre compte que : la baisse amorcée sur le tabagisme quotidien depuis la fin des années 1990 se poursuit entre 2000 et 2005, la consommation régulière d'alcool est restée stable mais les ivresses alcooliques sont plus fréquentes. En ce qui concerne le cannabis, après l'augmentation continue depuis le début des années 1990, la tendance est désormais à la stagnation, voire à la légère baisse, à l'exception de l'usage quotidien qui a progressé entre 2003 et 2005 de 3,9 à 5,2% (66).

En 2011, 41,5 % des jeunes de 17 ans déclarent avoir fumé du cannabis au cours de leur vie (50,2 % en 2002) (67). Cette baisse de l'usage du cannabis observée à partir de 2002 intervient après une assez longue période de diffusion de ce produit depuis le début des années 90, suivie d'une stagnation dans les années 2000. La consommation de cannabis chez les 17 ans intervient majoritairement durant le week-end. De plus, lors de l'analyse des résultats, on remarque que l'expérimentation des garçons a baissé entre 2008 et 2011 contrairement aux filles où celle-ci est restée stable (68).

Son expérimentation progresse rapidement entre 11 et 17 ans (69) (70). Cette dernière concerne un collégien sur dix en 2010. L'initiation au cannabis concerne

pratiquement un adolescent sur quatre en troisième sans évolution significative entre 2007 et 2011, elle reste très peu courante en classe de sixième (1,5%).

L'enquête HBSC (Health Behaviour in School- Aged Children) est une enquête internationale réalisée tous les 4 ans depuis 1982, sous l'égide du bureau Europe de l'Organisation mondiale de la santé. En 2010, 11 754 élèves scolarisés en France métropolitaine du CM2 à la première année de lycée dans des établissements publics ou privés sous contrat avec l'Éducation nationale ont été interrogés. Pour le cannabis, seule l'expérimentation parmi les élèves de 13 ans présente des niveaux en progression entre 2006 et 2010 (4,8 % vs 6,4 %), alors qu'elle est restée stable parmi ceux âgés de 15 ans (28% contre 27,5%) et 11 ans (0,8% contre 1,1%). À la fin du collège, la part des expérimentateurs de cannabis s'élève en 2010 à 28,0 % (71).



Graphique 2. Expérimentation de cannabis par sexe à 17 ans de 1993 à 2005 en France (en %) (72)

2.2.10.2. Consommation chez l'adulte

En 2010, 8 % des 18-64 ans déclarent avoir consommé du cannabis au cours de l'année (11 % des hommes et 5 % des femmes) (73). Au-delà de 45 ans, l'usage au cours de l'année s'avère très rare (2,4 % des 45-54 ans et 0,8 % des 55-64 ans). Par ailleurs, cette consommation concerne surtout les hommes, quels que soient la tranche d'âge ou le niveau d'usage observés (au-delà de 55 ans, les usages sont suffisamment rares pour que les différences entre les sexes ne soient plus significatives).

Depuis le début des années 1990, l'expérimentation de cannabis a connu une hausse assez nette pour atteindre 24 % en 2000 puis 29 % en 2005 et 33 % en 2011 parmi les 18-64 ans. Sur la dernière période, la légère hausse associée à une consommation globale stable est liée à un effet de « stock » des générations anciennes de fumeurs (65).

2.2.10.3. Consommation de cannabis : niveaux, géographie

La relation entre position économique et sociale, niveau d'instruction et usage est complexe. Les personnes sans emploi, ou avec un cursus scolaire court ou difficile, présentent des niveaux d'usage généralement supérieurs à celles dont les positions sociales ou le statut professionnel sont plus favorables. Toutefois, d'importantes exceptions existent : ainsi, parmi les actifs occupés, les cadres s'avèrent plus souvent consommateurs réguliers que les ouvriers. Plus globalement, l'élévation du niveau de formation scolaire apparaît associé positivement à l'expérimentation, mais négativement à l'usage régulier (47).

Le milieu social familial semble n'être que peu associé à la fréquence d'usage, ce qui contredit l'idée répandue que le cannabis serait plus consommé dans les milieux populaires ou défavorisés (74).

Sur le plan géographique, Paris arrive en tête des départements où l'on consomme le plus de cannabis. D'après les données récoltées en 2008 par l'OFDT, le département est celui où les consommateurs réguliers sont les plus nombreux (12 % des jeunes

de 17 ans). À l'adolescence, les usages de cannabis au cours de l'année sont plus répandus dans l'ouest et en particulier en Bretagne que dans le reste de la France, mais certaines régions du sud, comme Midi-Pyrénées et Provence-Alpes Côte-d'Azur présentent également une diffusion plus élevée que la moyenne. À l'inverse, les régions les moins consommatrices se situent au nord du pays, du Nord-Pas-de-Calais jusqu'au Centre, groupe auquel il faut adjoindre l'Alsace. De même, L'Île-de-France se singularise par une prévalence plus élevée que le reste du pays aux côtés de la région Provence Alpes Côte d'Azur.

Les jeunes de 17 ans des départements d'outre-mer en 2005 sont nettement moins consommateurs que les métropolitains du même âge, excepté en Nouvelle-Calédonie (75).

2.2.11. Production de Cannabis / Offre en France

Le marché du cannabis est le plus grand marché de drogue illicite du point de vue de l'ampleur des cultures, du volume de production et du nombre de consommateurs.

Le cannabis pousse sans problème presque partout dans le monde, et peut être cultivé aussi bien à grande échelle dans la nature qu'en petite quantité en intérieur. Contrairement aux autres drogues fabriquées à partir de plantes, telles que la cocaïne et l'héroïne, le cannabis se cultive facilement et nécessite très peu de préparation après la récolte, ce qui explique que ce soit une activité criminelle fortement décentralisée.

L'herbe est la forme la plus courante de cette drogue. Sa principale région de production et source d'approvisionnement est l'Amérique du Nord, même si le marché est largement autosuffisant. Les plus grands pays exportateurs d'herbe sont :

- Afrique : Lesotho, Malawi, Nigéria, Afrique du Sud et Swaziland
- Amériques : Canada, Colombie, Jamaïque et Mexique
- Asie centrale : Kazakhstan et Kirghizistan
- Moyen-Orient : Égypte et Liban
- Asie : Cambodge, Inde, Philippines et Thaïlande

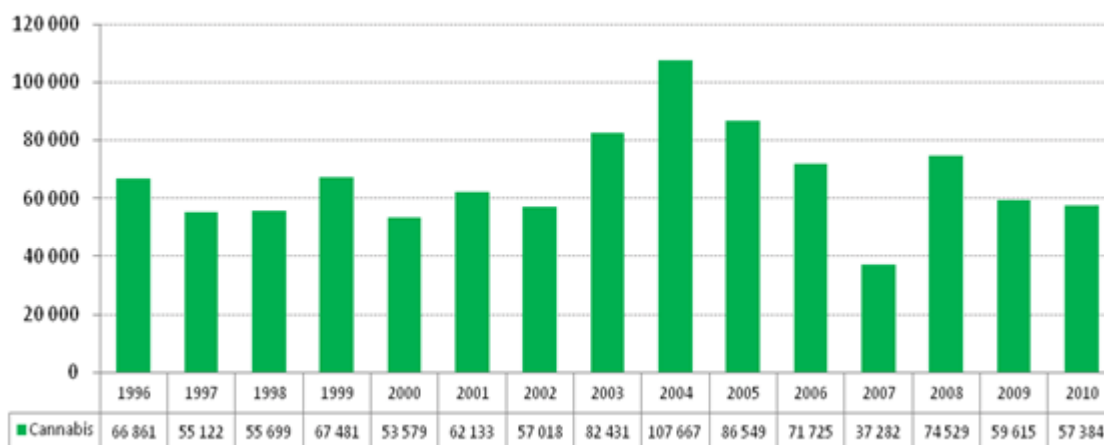
En Europe, les Pays-Bas constituent une véritable plateforme du trafic d'herbe et deviennent la principale porte d'entrée pour la France.

Le trafic de résine de cannabis présente des caractéristiques radicalement différentes. Le principal pays de production est le Maroc, suivi par l'Afghanistan. Les autres pays producteurs sont l'Albanie, la Jamaïque, l'Inde, l'Iran, le Kazakhstan, le Kirghizistan et le Népal. Le trafic emprunte les itinéraires en place entre les deux principales régions de production de résine (Maroc et Asie du Sud-ouest) et les principales régions de consommation en Europe centrale et occidentale.

Les saisies sont pour près de 90% essentiellement composées de résine provenant du Maroc (76).

Entre 1996 et 2002, les quantités de cannabis saisies fluctuaient autour de 60 tonnes, puis elles ont fortement progressé en 2003 et 2004, dépassant les 100 tonnes pour revenir à près de 72 tonnes en 2006. La progression entre 2002 et 2004 est liée à la fois à l'augmentation du nombre d'interpellations mais également à l'accroissement des grosses saisies. Les baisses des quantités en 2005, 2006 et surtout 2007 (37 tonnes seulement) s'expliqueraient par la diversification des modes de transport et des voies d'approvisionnement recherchés par les trafiquants à la suite des fortes saisies réalisées en 2004. En 2008, le volume de cannabis saisi avait retrouvé son niveau moyen. Après une baisse de 20 % en 2009, il diminue encore légèrement en 2010 (- 3,7 %), pour atteindre un peu plus de 57 tonnes (77).

Le graphique suivant montre l'évolution des saisies de cannabis en France ces dernières années selon l'OCTRIS :



Graphique 3. Evolution des quantités saisies de cannabis depuis 1996 (en kg)

Les interpellations pour usage de cannabis, en léger recul par rapport à 2009 (-2%), représentent toujours 90% des interpellations pour usage de stupéfiants. Leur nombre a été multiplié par cinq depuis le début des années 1990. Le cannabis, qu'il se présente sous la forme d'herbe ou de résine, est un produit très disponible en France (banalisation du produit, développement de l'autoproduction) (78).

Le tableau suivant montre la consommation régulière de cannabis en France chez les adultes par rapport au tabac et à l'alcool :

Drogues	Ensemble	18-25 ans	26-44 ans	45-64 ans	Hommes	Femmes
TABAC	33	39	39	25	33,1	26,6
ALCOOL	17	10	12	24	25,9	8,5
CANNABIS	2,2	6,4	2,5	0,3	3,4	0,9

Tableau 3. Consommations régulières d'alcool et de cannabis et quotidiennes de tabac suivant l'âge et le sexe parmi les personnes âgées de 18 à 64 ans en France (en %) (73)

2.2.12. Perception du cannabis en France

Trois enquêtes ont été menées sur l'ensemble de la population française âgée de 15 à 75 ans en 1999, 2002 et 2008 : il s'agit de l'Enquête sur les Représentations, Opinions et Perception sur les Psychotropes.

Les Français citent très majoritairement le cannabis ou ses dérivés (82 % des enquêtés en 2002, 78 % en 1999) à la question : « Quelles sont les principales drogues que vous connaissez, ne serait-ce que de nom ? » (79)

Concernant la dangerosité du cannabis, ce dernier arrive en dernière position après l'héroïne, l'ecstasy, la cocaïne, l'alcool et le tabac.

La proportion de personnes jugeant que c'est la consommation quotidienne qui est à l'origine de la dangerosité recule, passant de 33 % à 25 % entre 2002 et 2008.

Une part de plus en plus importante de la population considère que son

expérimentation est déjà dangereuse: 62 % en 2008 contre respectivement 53 % et 52 % en 1999 et 2002.

En termes de dépendance, le produit considéré comme le plus addictif est le tabac pour 49% des personnes interrogées en 2008 loin devant le cannabis (30 %) et l'alcool (21 %).

De plus en plus de Français adhèrent à l'opinion selon laquelle la consommation de cannabis conduirait à consommer par la suite des produits plus dangereux ("thèse de l'escalade") : 74 % en 2008 versus 66 % pour les deux enquêtes précédentes.

D'une manière générale, le cannabis occupe une place médiane entre les produits illicites, l'alcool et le tabac. Les personnes interrogées sont plus nombreuses à estimer que le cannabis est plus dangereux que l'alcool ou le tabac dès la première prise. Pour autant, cette substance n'est pas citée comme étant la plus addictive ; elle arrive en seconde position après le tabac.

La population reste attachée au cadre législatif existant pour les drogues illicites. L'obligation de soins pour les usagers interpellés reste également très forte (89 % d'avis favorables en 2008 versus 91 % en 1999 et 2002), y compris dans le cas d'une consommation de cannabis (81 % d'avis favorables en 2008 contre 77 % en 2002).

Les français sont favorables aux mesures prohibitives. En 2008, ils sont ainsi très majoritairement opposés à une mise en vente libre du cannabis (85 % contre 76 % en 2002).

Concernant l'usage de cannabis sous certaines conditions telles que l'utilisation à visée thérapeutique, les français sont plutôt opposés à une certaine législation (70 % des personnes interrogées en 2008).

L'opinion des français s'est durcie depuis 2002 à propos de la nécessité de mieux contrôler le marché des drogues (en témoigne une perception accrue de la dangerosité des drogues entre 1999 et 2008 quel que soit le produit considéré). Ainsi, la proportion qui se déclare en faveur d'une mise en vente libre du cannabis connaît un net recul : 15 % en 2008 contre respectivement 24 % en 2002. Même au sein des consommateurs, 29 % sont, en 2008, en désaccord avec une vente libre du cannabis, soit un écart de 17 points par rapport à la dernière enquête de 2002.

2.2.13. Cannabis et Nouvelle Calédonie

Le climat néo-calédonien est dans son ensemble propice à la culture de cannabis, ce qui peut sans doute contribuer à banaliser le produit.

D'après les données des saisies de la gendarmerie, la production de la Côte Est (au vent) et les Îles Loyauté ainsi que l'île des Pins sont particulièrement riches en THC, dont les concentrations peuvent atteindre 14 %.

Selon l'enquête ESCAPAD en Nouvelle-Calédonie, les niveaux de consommation de cannabis, l'expérimentation comme l'usage régulier, sont légèrement inférieurs à ceux de la Métropole. Par rapport à 2003, les niveaux sont restés stables : 51% d'expérimentateurs en 2003 contre 47% en 2004, 8% d'usagers réguliers en 2003 comme en 2005 (75).

De plus d'après l'OCRTIS en 2007, la saisie des plants de cannabis est la plus importante avec 7813 plants ; par comparaison en région Languedoc-Roussillon, première région métropolitaine en terme de saisie, celle-ci ne représente « que » 2673 plants.

Une étude calédonienne visant à décrire les comportements de santé des 14-18 ans a été menée en 2010. Elle a été réalisée auprès de 16 classes tirées au sort et portant sur 439 élèves. Il en résulte pour le cannabis que le nombre de fumeurs était de 48 % dont 32 % de consommateurs réguliers. L'usage du cannabis reste très répandu et de façon précoce. Il en est ressorti par ailleurs une perception du risque et un désir d'arrêter faible : seulement 11% des élèves étaient préoccupés par leur consommation et parmi eux, seulement 14% désiraient arrêter (80).

Une étude menée par le psychiatre Dr Goodfellow et son équipe en 2010 a permis de comparer la prévalence des syndromes psychotiques, des troubles liés à l'alcool et aux drogues. Ils sont plus élevés en Nouvelle Calédonie qu'en métropole : 4,3% contre 2,7% concernant les troubles psychotiques, 15,6% contre 4,2% concernant les troubles liés à l'alcool et 8,7 contre 2,5% concernant les troubles liés aux drogues (81).

Considérant le problème du cannabis comme préoccupant, le gouvernement de Nouvelle Calédonie a réagi ainsi :

2001 : Mise en place par le Gouvernement du programme « alcool » avec extension à l'addictologie en 2005 prenant en compte la problématique du cannabis ainsi que le tabagisme, sous la tutelle de l'Agence Sanitaire et Sociale.

Depuis 2002 : Actions de sensibilisation et d'éducation pour la santé coordonnées par l'Agence Sanitaire et Sociale auprès du public scolaire, en milieu du travail, en tribu, auprès des associations de femmes.

Action communautaire en santé animée par la population de Ponérihouen avec les acteurs locaux.

Développement du dispositif « cannabis » financé par la Province Nord permettant l'accompagnement et la réinsertion des jeunes en difficulté avec le cannabis.

Depuis 2004 : Organisation en partenariat avec le vice rectorat de séances d'éducation pour la santé auprès des élèves de 4ème ou de 3ème des collèges publics et privés de Nouvelle Calédonie dans le cadre du plan « addiction » (recommandations du Ministère de l'éducation) ainsi qu'auprès des élèves de seconde des lycées en collaboration avec les services de préventions provinciaux. Sensibilisation des adultes (enseignants et parents d'élèves).

Création d'outils pédagogiques adaptés et « théâtre forum ».

2005 : Congrès international alcool / addictologie financé par le Gouvernement. Présence d'experts australiens, métropolitains, néo-zélandais, suisses, belges ainsi que les professionnels locaux.

Réunion grand public sur le thème du cannabis devant une centaine de personnes animée par le docteur Morel, secrétaire général de la Fédération française d'addictologie.

Enquête concernant les usages de produits psycho-actifs faite en milieu scolaire

auprès de 5000 jeunes (collégiens, lycéens et apprentis) et enquête ESCAPAD effectuée dans le cadre des journées d'appel à la défense auprès de 701 jeunes.

2006 : Ouverture du centre de soins d'addictologies accueillant toute personne en difficulté directement ou indirectement avec l'alcool, le cannabis ou le tabac.

Gratuité des consultations d'addictologies.

Mise en place des activités de liaison au C.H.T. permettant une prise en charge précoce. Conférence grand public à l'université sur le thème du cannabis.

Formation « cannabis » pour les professionnels de santé et les enseignants animés par le docteur A. MOREL pendant quatre jours.

2007 : Ouverture de la consultation cannabis « DECLIC » destinée aux jeunes de 12 à 25 ans et à leur famille.

Formation à l'utilisation de tests de repérage de consommation de cannabis pour les infirmières scolaires et les assistantes sociales scolaires.

2008 : Le cannabis est une priorité de santé publique pour le Gouvernement.

2.2.14. Cannabis et santé publique

Le cannabis n'a pas toujours été considéré comme une substance délétère pour la santé du point de vue médical. L'évolution du discours a progressivement changé durant les années 1990/2000 :

En effet, en novembre 1995, la revue médicale *The Lancet* précise dans son éditorial, « Deglamorising cannabis », que fumer du cannabis, même à long terme, n'est pas nuisible pour la santé (82).

Cependant dans cette même revue en 2006, grâce à l'article « Does cannabis use cause schizophrenia ? », les auteurs Macleod et *al.* posent la question du lien entre cannabis et schizophrénie. Ils invitent même à développer des interventions pour

réduire l'usage du cannabis chez les adolescents (toxicité renforcé du tabac, criminalisation) (83).

En juillet 2007, le journal revient sur son éditorial de 1995 : en effet, les recherches faites depuis 1995 amènent à conclure que l'usage du cannabis peut augmenter le risque de survenue d'une maladie psychotique. Il publie même une méta-analyse anglaise qui conclut qu'une consommation de cannabis augmente le risque de 41% de développer une pathologie psychotique et qu'il existe un effet dose, c'est à dire que le risque est plus important chez les consommateurs quotidiens (84).

2.2.15. Cannabis et addiction

L'OMS définit l'addiction comme « un état de dépendance périodique ou chronique à des substances ou à des comportements ».

La dépendance se caractérise, elle, par la survenue de symptômes de sevrage en cas d'absence de la substance addictive, ainsi que par le développement d'une tolérance impliquant une augmentation de la dose nécessaire quels que soient les signes de destruction physique ou psychique.

Il existe deux types de dépendance :

- la dépendance physique : c'est un état dans lequel l'organisme assimile à son propre fonctionnement la présence d'un produit développant des troubles physiques parfois graves en cas de manque (non-présence du produit dans l'organisme), l'ensemble de ces troubles constitue le syndrome de sevrage. La dépendance physique résulte des mécanismes d'adaptation de l'organisme à une consommation prolongée et peut s'accompagner d'une accoutumance, c'est-à-dire la nécessité d'augmenter les doses pour éprouver un même effet.
- la dépendance psychique, qui se subdivise en deux sous-groupes :
 - la dépendance psychologique : il s'agit d'un désir insistant et persistant de consommer qui peut parfois se traduire par des manifestations

psycho-somatiques (véritables douleurs physiques sans cause physiologique). La dépendance psychologique est bien plus liée aux caractéristiques des individus (états affectifs, styles de vie) qu'au produit lui-même.

- la dépendance comportementale : elle correspond à des stimulations générées par les habitudes ou l'environnement et constitue un facteur de rechute.

L'usage répété et l'abus de cannabis entraînent une dépendance psychique moyenne à forte. En revanche, la dépendance physique est minime.

Une étude française menée à Bordeaux en 1999 a évalué la prévalence des conduites addictives aux substances psychoactives et les caractéristiques sociales et cliniques associées chez des patients hospitalisés en psychiatrie pour un diagnostic autre que celui de l'addiction. Les auteurs ont constaté de manière significative que les utilisateurs de cannabis se distinguent des autres au niveau du sexe (surreprésentation masculine) et de l'âge (ils sont plus jeunes), d'un début d'apparition des troubles et une première hospitalisation plus précoces, ainsi qu'un délai aux soins plus réduit. Sur le plan clinique, l'addiction au cannabis est associée de façon significative à une probabilité augmentée de présenter une mauvaise observance des traitements. Sur le plan légal, une relation très nette apparaît entre antécédents de problèmes pénaux et consommation de cannabis. En effet, les auteurs constatent que ces antécédents sont quinze fois plus fréquents chez les consommateurs (85).

2.2.16. Cannabis et Législation (86)

2.2.16.1. Délit d'usage

« User » de stupéfiants signifie en consommer ; l'usager est donc celui qui en consomme. La détention de petites quantités de produits stupéfiants est souvent

assimilée par l'autorité judiciaire au délit d'usage, de même que la culture de cannabis lorsqu'elle est destinée à une consommation personnelle. Le délit d'usage est défini dans l'article L 3421-1 du code pénal (87).

Les sanctions réellement prononcées varient grandement. En effet, les magistrats tiennent compte de la situation personnelle de l'usager et disposent de nombreuses options pénales. L'usager encourt un an d'emprisonnement, 3 750 euros d'amende ou l'une de ces deux peines seulement. L'usager encourt également, à titre de peine complémentaire, l'obligation d'accomplir un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants, selon les modalités fixées à l'article 131-35-1 du code pénal (87). Le Procureur peut enjoindre à un usager, même mineur, de se soigner.

2.2.16.2. Trafic

Le terme de trafic englobe la production, la fabrication, l'importation, l'exportation, le transport, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi (utilisation sans consommation) illicites de stupéfiants. A noter que vendre ou offrir des stupéfiants, même à des amis, et même en petite quantité est assimilé à du trafic.

Le code pénal prévoit dans ses articles 222-34 à 37 (88) que :

- le transport, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi illicites de stupéfiants sont punis de 10 ans d'emprisonnement et 7 500 000 € d'amende
- la production et/ou la fabrication illicites de stupéfiants sont un crime, passible de 20 ans de réclusion criminelle et d'une amende de 7 500 000 €, cette peine pouvant être portée à 30 ans si les faits sont commis en bande organisée
- l'exportation et/ou l'importation illicites de stupéfiants sont punis de 10 ans d'emprisonnement et d'une amende de 7 500 000 €, peine pouvant être portée à 30 ans si les faits sont commis en bande organisée

2.2.16.3. Drogues au volant

La loi du 3 février 2003, relative à la conduite sous l'influence de substances ou plantes classées comme stupéfiant, prévoit deux ans d'emprisonnement et 4500

euros d'amende lorsque la présence du produit a été confirmée par analyse sanguine. La peine et l'amende sont aggravées si la personne est également sous l'emprise d'alcool. La peine complémentaire relative à l'usage de stupéfiants (stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants) est également encourue. En cas d'accident ayant entraîné des blessures ou un décès, les peines sont aggravées et peuvent atteindre sept ans d'emprisonnement et 100.000 euros d'amende pour homicide involontaire (89).

2.3. PSYCHOSE et DELIRE CHRONIQUE

2.3.1. Généralités : épidémiologie et facteurs de risque

La schizophrénie a été décrite en 1911 par le psychiatre Eugen Bleuler. Auparavant, selon Emil Kraepelin le diagnostic retenu était celui de “démence précoce”.

L'incidence de la schizophrénie est de l'ordre de 2 à 4 pour 10 000 personnes. Mais du fait de sa longue durée d'évolution, sa prévalence sur la vie est de l'ordre de 1% avec un sex-ratio proche de 1 (2).

Les facteurs de risque sont les antécédents familiaux de troubles psychotiques, les stress psychologiques précoces (prénataux, néonataux ou durant l'enfance), la consommation de cannabis (facteur de décompensation et d'entretien) (3).

2.3.2. Circonstances du diagnostic

Elles peuvent intervenir devant un tableau aigu, un épisode psychotique aigu ou devant un tableau d'emblée chronique, d'installation progressive (3).

L'épisode aigu se caractérise par l'apparition brutale d'un délire, souvent la conséquence d'un automatisme mental (pensée du sujet échappant à son contrôle) ou d'hallucinations acoustico-verbales (le patient entend des voix) fréquemment associés à une agitation, une agressivité ou une opposition. Ce tableau était auparavant appelé bouffée délirante aiguë (BDA); dorénavant nous utilisons le terme de syndrome schizophréniforme si une résolution complète est observée à 6 mois. En revanche, si les symptômes persistent au-delà, nous retenons le diagnostic de schizophrénie. Ainsi, le diagnostic de cette maladie chronique ne peut se poser qu'après une durée minimale de 6 mois pendant laquelle les symptômes sont observés.

L'installation progressive associe les symptômes suivants: hallucinations (acoustico-verbales le plus souvent), idées délirantes et bizarrerie (contact inadapté, activités ésotériques, troubles des conduites).

Ainsi, toute substance psychoactive peut favoriser la survenue de différents troubles psychiques dont deux tableaux cliniques sont directement liés à la consommation de substances (90) :

- les pharmacopsychoses : d'apparition brutale et spectaculaire (BDA) ou d'installation progressive
- les états confusionnels : ils associent des troubles de la vigilance, des altérations des fonctions cognitives (mémoire, attention) et une incoordination motrice et idéo-verbale.

2.3.3. Symptômes schizophréniques

Ils appartiennent à trois principales dimensions (3) (91) :

- Symptômes positifs :

Les hallucinations auditives sont acoustico-verbales, où le patient entend des voix en provenance de l'extérieur s'adressant à lui à la deuxième ou troisième personne (critiques, insultes, menaces). Elles peuvent être également psychiques, où les voix sont perçues dans l'intimité de la boîte crânienne. Des hallucinations verbales impératives (où le sujet n'est pas en mesure de résister à ses ordres) sont parfois présentées et constituent un critère de dangerosité.

L'automatisme mental peut être présent : les patients ont le sentiment que leur pensée se déroule automatiquement.

Le délire est une conviction qui n'est pas construite à partir de données du réel. Les thèmes habituels sont la persécution, l'influence, la référence, la possession, la mégalomanie, les convictions mystiques. Il s'agit d'un délire paranoïde flou, non structuré et polymorphe. De plus, la conviction du sujet n'est pas totale.

- Symptômes négatifs :

Ils désignent les conséquences de la perte des caractéristiques d'une idéation, d'une motivation, d'un ressenti. Ils sont handicapants pour le patient qui en souffre et sont difficilement accessibles au traitement par neuroleptiques.

Les principaux symptômes sont :

- l'appauvrissement (du discours, de la pensée) ;
- l'aboulie (perte de volonté), l'anergie (manque d'énergie physique) ;
- le retrait social, la perte des initiatives ;
- l'anhédonie (perte de la capacité à ressentir du plaisir) ;
- la froideur affective, le désintérêt et la perte du contact vital avec la réalité.

- Désorganisation :

- la dissociation désigne l'incapacité des patients à construire leur pensée, leur discours, leur comportement.
- la discordance désigne, elle, la contradiction entre plusieurs ressentis, décisions ou actes d'une même personne.

Les principales manifestations de cette désorganisation sont :

- les troubles du cours de la pensée : tangentialité (réponses inappropriées), barrages (interruption du discours), incohérence, pensée illogique, pensée digressive
- les troubles du langage : néologisme (invention de nouveaux mots), paralogisme (attribution d'un nouveau sens au mot existant), agrammatisme (syntaxe inappropriée), schizophasie (trouble de la construction du langage)
- l'ambivalence, les rires immotivés
- l'incurie (absence de soins corporels)
- les actes insolites
- la bizarrerie et l'impénétrabilité

2.3.4. Formes cliniques

Il existe différentes formes cliniques de schizophrénie (92) :

- La forme la plus fréquente est la schizophrénie dite **paranoïde** : les symptômes positifs sont au premier plan (délires et hallucinations).
- Le diagnostic de schizophrénie **catatonique**, forme assez rare, est retenu lorsque les troubles moteurs sont prépondérants : catalepsie (arrêt complet l'activité motrice), négativisme (opposition à tout contact), attitude en miroir (écho-praxie, -lalie, -mimie), persévérations motrices, suggestibilité (obéissance automatique aux ordres).
- La schizophrénie **désorganisée ou hébéphrénique**, de début précoce (15-25 ans), où la désorganisation est au premier plan (dissociation et autisme).
- La schizophrénie **simple** se traduit par l'installation insidieuse et progressive de symptômes négatifs (pas de délire ni d'hallucinations).
- La schizophrénie **héboïdophrénique** est une pseudo-psychopathie dissociée.
- La schizophrénie **résiduelle** est une forme évolutive comprenant la persistance de symptômes négatifs.
- La forme **indifférenciée** définit un tableau où les symptômes positifs, la désorganisation ou la catatonie ne sont pas prédominants mais où ils peuvent être tous présents et associés à des symptômes négatifs.

2.3.5. Schizophrénie et système des Cannabinoïdes Endogènes

(37)

En plus de relayer les effets pharmacologiques du cannabis, le système des cannabinoïdes endogènes (CBE) pourrait être impliqué dans la physiopathologie de la schizophrénie. En effet, certaines observations militent en faveur de cette hypothèse:

- Le système CBE est fortement concentré dans des régions cérébrales qu'on estime perturbées chez le schizophrène comme le cortex préfrontal, l'hippocampe ainsi que les noyaux gris centraux (93)
- Les taux d'anadamide et de palmitylethanolamide dans le LCR sont deux fois plus élevés chez le schizophrène que chez les volontaires sains (94)
- Une étude post mortem indique que la densité des récepteurs CB1 est altérée dans le cortex préfrontal des schizophrènes (95)
- Chez le rongeur, le rimonabant, un antagoniste CB1 se comporte comme les antipsychotiques de seconde génération lorsqu'il est administré de façon chronique (96)

2.3.6. Schizophrénie et addiction

Actuellement, les études épidémiologiques montrent un lien non négligeable entre troubles schizophréniques et conduites addictives. D'après Dixon et *al.* en 1999, la moitié des schizophrènes abuserait de substances psychoactives (nicotine 70%, alcool 47%, marijuana 42%, stimulants 25%, hallucinogènes 18%) (97).

Ce résultat est aussi retrouvé dans une étude française menée à l'hôpital Saint-Anne en 1999 à Paris sur 100 patients schizophrènes : la prévalence des conduites addictives est de 41% sur la vie entière. Les substances les plus consommées sont l'alcool et le cannabis. De plus, 66% des sujets concernés ont présenté une addiction avant le premier recours aux soins nécessités par la psychose. Les schizophrènes avec addiction sont plus souvent des hommes, plus impulsifs, recherchent des sensations plus fortes et tentent de se suicider plus fréquemment (98).

La théorie de l'automédication suggère que les schizophrènes pourraient essayer de compenser un déficit lié à leurs troubles, en utilisant les substances ou les comportements de dépendance pour essayer de faire face à leurs difficultés émotionnelles (99).

Une étude portée auprès d'adolescents consommateurs de cannabis hospitalisés en milieu psychiatrique en 2005 montre un rythme de consommation éloquent : massive

dès le matin (30%), solitaire (30%) et continue (près de 70%) traduisant ainsi son caractère pathologique et non occasionnel. De plus cette étude a conduit à isoler deux grandes phases : une première comme “positive” pendant 3 à 4 ans (effet recherché de détente corporelle, vécu positif d'où également la facilité d'accrochage du jeune patient au produit) puis une seconde phase de chronicisation vécue de façon plus “négative” (où il existe une exacerbation des fluctuations de l'humeur et une réactivité des émotions) (100).

La longue persistance du THC et de ses métabolites dans le corps humain ainsi que sa décroissance en pente très douce, évitent les désagréments psychologiques d'une privation (qui sont la caractéristique de la dépendance psychique) et mettent à l'abri des troubles physiques, somatiques (qui sont la caractéristique de la dépendance physique) associés à une disparition brusque de la drogue de l'organisme.

2.3.7. Troubles psychiatriques liés au cannabis

L'usage nocif est décrit par la CIM 10 (Classification Internationale des Maladies) et l'abus par le DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual). Il s'agit de la poursuite de l'utilisation du produit malgré l'existence de complications physiques, psychiques, relationnelles, professionnelles ou judiciaires. Il s'associe à une sous-estimation, une sous-verbalisation et une banalisation du comportement.

Ensuite, il existe « l'abus de substance » caractérisé par la répétition des consommations et par la constatation de dommages dans les domaines somatiques, sociaux et judiciaires.

La dépendance est portée sur des critères biologiques, psychologiques et comportementaux. Le phénomène essentiel est le désir compulsif de consommer. Elle touche 10 % d'expérimentateurs, est d'intensité modérée et régresse spontanément dans 2/3 des cas entre 25 et 30 ans. Chez certains, elle est sévère et évolue sur le long cours.

Le syndrome de sevrage n'est pas reconnu du fait de la longue élimination du THC. Il peut exister dans les 15 jours après l'arrêt de la consommation une anxiété, une irritabilité qui cèdent lors de la reprise du produit (48).

La première étude de cohorte réalisée sur l'impact du cannabis sur les troubles mentaux est suédoise : 50 087 conscrits de l'année 1969 ont été suivis sur une période de 27 ans (15 ans initialement). Malgré de nombreuses controverses (étude des cas qui se sont uniquement présentés à l'hôpital, consommation d'autres drogues), elle permet de conclure à une augmentation du risque de schizophrénie, risque dose dépendant. Le risque le plus important a été constaté chez les sujets rapportant une consommation de cannabis depuis l'expérimentation supérieure à 50 fois (risque multiplié par 6,7) (101).

Une étude de 2002 prospective longitudinale vient compléter l'étude suédoise. Elle a été réalisée sur 1037 adolescents néozélandais et vise à étudier l'usage de cannabis durant l'adolescence et le risque de développer des troubles schizophréniformes. Il en ressort que les sujets ayant commencé à fumer du cannabis à 15 ans ont 4,5 fois plus de risque de développer des troubles schizophréniformes et ceux qui ont commencé à 18 ans ont un risque augmenté de 1,65 fois par rapport à une population non consommatrice (102).

Une autre étude menée par le département de psychiatrie de San Diego en 2005 a étudié le risque de développer des troubles psychotiques du fait de l'utilisation du cannabis. 48 sujets ont été suivis pendant un an : 32 ne consommaient pas de cannabis et 16 présentaient les critères d'abus ou de dépendance suivant les critères DSM-IV. Au bout d'un an de suivi, six patients ont développé des troubles psychotiques (3 schizophrénies, 1 trouble schizoaffectif et un trouble bipolaire) dont un patient appartenant au groupe non consommateur soit 3,1% ; les cinq autres appartenaient au groupe consommateur abus/dépendants de cannabis soit 31,3%. Ces résultats significatifs démontrent l'association entre l'abus de cannabis et psychose (103).

2.3.8. Psychopathologie du fumeur de cannabis

2.3.8.1. Modalités de consommation (104)

On distingue différents types de consommation: les prises occasionnelles festives, l'utilisation à visée autothérapeutique et la défonce à visée "anti-pensée".

Deux groupes peuvent être identifiés :

- les usagers ayant une intégration sociale "normale", leur consommation s'intégrant à leur vie sociale sans poser de problèmes;
- les usagers moins bien intégrés et chez qui l'usage est plus important (105).

Les premières bouffées se font généralement en groupe. Les premiers effets découverts par l'adolescent sont les fous rires, la levée d'inhibition, l'amélioration de la convivialité: c'est l'effet neuromodulateur du THC. Les utilisateurs décrivent une exacerbation des perceptions sensorielles.

L'étape de consommation autothérapeutique concerne généralement les adolescents les plus fragiles. En effet, les troubles du sommeil ou autres tensions de la vie quotidienne sont apaisés grâce à la prise de cannabis ; les effets relaxants et hypnotiques ressentis lors de la première prise sont alors recherchés pour traiter ces troubles.

Enfin, la défonce nécessite la prise de cannabis en grande quantité en une seule fois généralement sous forme de bangs. Cette prise d'un maximum de produit en très peu de temps permet d'effacer toute pensée douloureuse, de mettre à distance les problèmes sous-jacents. L'arrêt des prises est difficile car cela est synonyme de retour à la réalité.

Une étude du service d'addictologie du CHU de Nantes en 2005 a étudié les caractéristiques de la consommation de cannabis de deux groupes d'étudiants : 44 patients consommateurs suivis dans une clinique et 56 témoins déclarant avoir déjà

fumé du cannabis. Les patients sont significativement plus nombreux que les témoins à ressentir une majoration de la tristesse et des angoisses lors de la consommation, un ralentissement, une accélération ou une suspension du temps et enfin ils sont significativement plus nombreux à obtenir un état de flottement physique, un effet amnésiant et à ressentir une hostilité du monde extérieur et des hallucinations (106).

2.3.8.2. Addiction et comorbidités

Il a été démontré que l'usage persistant du cannabis pendant plus de 20 ans est associé à un déclin neuropsychologique, avec un plus gros déclin évident pour les utilisateurs les plus persistants. La perte est globale et détectable dans cinq domaines de fonctionnement neuropsychologique : fonctions exécutives, mémoire, vitesse de traitement de l'information, raisonnement perceptif, compréhension verbale. De plus, la perte cognitive a été observée auprès d'adolescents ayant arrêté de consommer du cannabis depuis un an. Ainsi, les auteurs concluent que le cannabis utilisé pendant l'adolescence, alors que le cerveau est en plein développement, peut avoir des effets neurotoxiques (107).

2.3.9. Effets du cannabis chez le schizophrène

Mueser et *al.* en 1998 ainsi que Poitvin et *al.* en 2003 ont décrit les caractéristiques suivantes chez les schizophrènes toxicomanes comparativement aux schizophrènes abstinents (37), ils sont :

- moins âgés
- plus fréquemment de sexe masculin
- prise des médicaments moins régulière
- davantage de rechutes psychotiques et hospitalisation plus fréquentes
- plus de problèmes de logement et d'emploi
- plus impulsifs et violents
- plus dépressifs et suicidaires
- plus de problèmes de santé

De nombreuses études longitudinales ont été réalisées depuis les années 1980 pour éclairer le sens du lien observé entre la consommation de cannabis et la psychose. En 2002, l'étude de Van Os (108) et son groupe est compatible avec l'étude suédoise de 1969 : ils sont parvenus à démontrer que la consommation de cannabis augmentait légèrement l'incidence de psychose chez les patients sans histoire psychotique antérieure, alors que l'incidence augmentait significativement chez les patients présentant une vulnérabilité psychotique préexistante.

Toutes ces études longitudinales se butent sur un problème général, celui de la prévalence de la schizophrénie ; en effet, cette dernière n'est que d'environ 1% à l'échelle mondiale et elle ne varie pas en fonction de la consommation nationale de cannabis. Ces études ne permettent donc pas de conclure que le cannabis accroît le risque de développer la schizophrénie. En revanche, elles suggèrent qu'à long terme le cannabis pourrait agir comme un puissant déclencheur de psychoses latentes chez les consommateurs présentant une vulnérabilité psychotique (109).

Des auteurs australiens ont publié un article en 2010 comportant 2 études. La première est une méta-analyse incluant 10 études portant sur 572 patients schizophrènes. Cette méta-analyse démontre que les patients schizophrènes consommateurs de cannabis avaient des capacités cognitives supérieures aux patients non consommateurs. Ces résultats peuvent sembler contre-intuitifs parce que les individus en bonne santé qui sont gros consommateurs de cannabis présentent des déficits cognitifs. Cependant, la plupart des études ont été menées chez des patients chroniques sans savoir si la consommation de cannabis avait précédé le début de la psychose. Donc, il est possible que le profil cognitif soit différent entre les patients qui ont commencé de consommer du cannabis avant la psychose et ceux après. Leur deuxième étude a porté sur les performances neuropsychologiques de 85 patients présentant un premier épisode de psychose (dont 59 consommant du cannabis) comparés à 43 patients témoins. Les auteurs ont démontré que les patients fumant du cannabis avaient de meilleurs résultats que

ceux qui n'en consommaient pas dans les domaines cognitifs tels que la mémoire visuelle, le travail de mémoire, la planification et le raisonnement. Ils en concluent donc au terme de leurs 2 études que la consommation de cannabis est associée à un profil supérieur de cognitivité dans les troubles schizophréniques. Une des explications données est que le cannabis est un facteur de risque de précipitation et non de cause de début de psychose chez des personnes prédisposées. De même, il est également prouvé que la consommation de cannabis avant l'apparition de la maladie est liée causalement au développement de la psychose ultérieure. Pour finir, les résultats soutiennent l'idée que chez certaines personnes vulnérables, l'abstinence de la consommation de cannabis pourrait prévenir le développement de la psychose (110).

2.3.10. Effets du cannabidiol

Le cannabidiol (CBD) fait l'objet de multiples recherches scientifiques ces dernières années.

Lorsque le cannabis contient une teneur élevée en cannabidiol, il est associé à des degrés beaucoup plus faibles de symptômes psychotiques ce qui indique un rôle possible antipsychotique du cannabidiol. En effet, une faible teneur en cannabidiol dans le cannabis associée à des symptômes positifs auto-déclarés chez des patients a été retrouvée lors d'une étude hollandaise portant sur 1877 personnes (111).

Cela suggère que les souches de cannabis contenant du cannabidiol, en plus du THC, peuvent avoir un effet protecteur contre les symptômes de type psychotique induit par le THC seul. Moins d'hallucinations et d'illusions sont retrouvées chez les schizophrènes pour lesquels le cannabidiol a été détecté dans l'analyse des cheveux par rapport aux patients avec du THC seul dans les cheveux. De plus, une différence a été retrouvée pour le facteur anhédonie avec des scores significativement plus faibles pour le groupe THC et cannabidiol par rapport au groupe THC seul (112).

Le CBD est capable de moduler la fonction des cellules microgliales in vitro et

d'induire des effets bénéfiques dans un modèle in vivo de la maladie d'Alzheimer. Étant donné que le CBD n'est pas psycho-actif, il peut représenter une nouvelle approche thérapeutique pour cette maladie neurologique (113).

Une étude clinique menée à l'Université de Cologne sur 42 patients souffrant de schizophrénie, a montré que le CBD réduit de manière significative les symptômes psychopathologiques. La moitié des patients a reçu par voie buccale 800 mg de CBD (cannabidiol) quotidiennement, pendant 4 semaines. L'autre moitié a pris, en double aveugle, le traitement standard, l'amisulpride, qui est un antipsychotique puissant.

Les deux traitements conduisent à une amélioration clinique certaine, mais le CBD présente moins d'effets secondaires négatifs (prise de poids, dysfonction sexuelle, symptômes extrapyramidaux). De plus, pendant le traitement à base de cannabidiol, il a été observé une augmentation des niveaux d'anandamide dans le sang, l'anandamide étant l'endocannabinoïde produit par le corps humain. Les résultats de cette étude suggèrent que la désactivation de l'inhibition de l'anandamide pourrait contribuer aux effets antipsychotiques du cannabidiol, ce qui ouvre de larges perspectives, surtout en ce qui concerne le traitement de la schizophrénie (114).

2.4. Cannabis et médecin généraliste

2.4.1. Addiction et médecin généraliste

Les médecins généralistes ne sont pas exempts de consommations addictives. Pendant les études de médecine, les étudiants sont près de 58% à consommer des produits à des fins de performance. Deux principaux facteurs ont été avancés pour expliquer les consommations de produits par les médecins : leurs conditions d'exercice professionnel (isolement, gardes) et l'accessibilité aisée aux médicaments notamment les psychotropes. En ce qui concerne le cannabis, il existe une proportion identique d'expérimentateurs chez les médecins que dans la population générale

mais une proportion moindre d'usagers réguliers. Les médecins sont donc eux aussi confrontés à des problèmes d'addiction. Il est donc nécessaire de renforcer la formation des futurs praticiens au thème des pratiques addictives des médecins eux-mêmes, sujet très peu abordé jusqu'à présent (115).

Les perceptions du cannabis et des usagers de drogues parmi les médecins généralistes se révèlent relativement uniformes. Au total, 85 % des médecins généralistes pensent que « les toxicomanes sont avant tout des malades ». Ils sont cependant près de 90 % à considérer que ces derniers ne «se conforment pas aux prescriptions médicales». Concernant plus particulièrement le cannabis, plus de 95 % pensent que ce produit « constitue un risque important pour la santé », 92% pensent qu'il ne « faut pas le mettre en vente libre » et 19,8 % déclarent qu'il est « normal d'essayer le cannabis au moins une fois dans sa vie ». Ils sont 10,4 % à penser que, de manière plus générale, « la drogue, c'est normal d'essayer au moins une fois dans sa vie » lorsqu'on leur pose la question de cette manière. Ces opinions ne diffèrent pas selon le sexe ou l'âge du médecin.

De même, alors que 62,9 % des médecins généralistes pensaient qu'il existait un risque important pour la santé lié à l'usage de cannabis en 1998 et 82,5 % en 2003, ils sont 96,5 % à le penser en 2009. La mise en vente libre du cannabis, qui recueillait l'adhésion d'un médecin sur cinq en 1998, est approuvée par moins d'un médecin sur dix en 2009 (8,0 %).

2.4.2. Orientation de la consultation

Lors de toute consultation d'adolescents ou de jeunes adultes, le médecin généraliste doit penser à une consommation possible de produits licites ou illicites. En effet, c'est souvent lui qui est en première ligne lors de problèmes survenant pendant l'adolescence. La prise de cannabis étant aujourd'hui banalisée, il est souvent difficile au patient de reconnaître que sa consommation est à risque, déjà nocive, voire qu'il est dépendant.

Le rôle du médecin généraliste est de “semer le doute”, ce qui constitue une première étape vers l’abandon du déni, la prise de conscience et la demande de soins.

Le médecin généraliste se doit d’informer sans dramatiser, ni culpabiliser mais sans banaliser l’acte : montrer de l’empathie tout en gardant la bonne distance.

La consultation doit se dérouler seul avec l’adolescent ou le jeune adulte, lui expliquer le secret professionnel.

Il faut lui demander ses antécédents médicaux personnels et familiaux.

Ensuite, il faut soulever le problème du cannabis : lui faire raconter son parcours avec les drogues licites ou non.

Il est aussi nécessaire de connaître son contexte environnemental : relations avec l’extérieur, son histoire familiale. Il ne faut pas oublier de l’examiner même succinctement pour garder sa place de médecin généraliste.

Si les parents sont amenés à venir dans un second temps de la consultation, il faudra absolument tenir le même discours afin de ne pas être discrédité.

Il faudra, pour le médecin généraliste, repérer le degré d’automédication malgré le déni (soigner quelque chose). Il faut ensuite rechercher la place et la valeur du cannabis sur le plan social ainsi que d’autres consommations licites ou non (116).

Cependant, il n’est pas si évident pour le médecin généraliste d’aider le patient au maximum. En effet, une étude anglaise, datant de 1987, portant sur la prise en charge adéquate des patients avec des problèmes de drogue a été réalisée auprès de 211 médecins généralistes : près de 58% d’entre eux estimait que la prise en charge était inadéquate pour leurs patients dans leur ville (117).

2.4.3. Recherche des pratiques addictives

Le médecin généraliste est souvent le premier praticien concerné, parce qu’il fait face aux doléances et aux inquiétudes d’un membre de l’entourage du consommateur se confiant à son médecin de famille. Le recours à des outils standardisés est nettement

plus fréquent qu'au début des années 2000 pour le tabac mais reste marginal pour le cannabis.

La lutte contre les addictions constitue une priorité des politiques de santé dans notre pays : elle figure en bonne place parmi les objectifs des Plans Cancer 2003-2007 et 2009-2013, successivement programmés pour une durée quinquennale, et se situe en tête des orientations de la loi de santé publique du 9 août 2004. Ce sont les médecins généralistes qui ont la meilleure connaissance de l'individu, de son environnement et de son entourage, et qui peuvent proposer ces démarches aux moments opportuns de son parcours de vie ou de soins.

En 2009, près de 40,7% des médecins généralistes déclarent ne voir aucun patient pour la consommation de cannabis par mois. Le tiers déclare avoir reçu au moins un patient pour sa consommation de cannabis.

Le repérage des pratiques addictives en médecine générale s'est développé durant ces dernières années. Une étude menée durant l'année 2008/2009 portant sur près de 2083 généralistes a été réalisée en France. Il en résulte que près de 2/3 d'entre eux déclarent aborder la consommation de tabac au moins avec chaque patient, pour l'alcool ils sont 23% à le déclarer et 8% pour le cannabis. En effet, près de 70% des médecins généralistes disent n'aborder la question du cannabis qu'avec certains patients jugés "à risque".

En ce qui concerne l'utilisation de questionnaires de repérage des consommations de cannabis, cela ne concerne que 2,4% des généralistes contre 34% pour le tabac.

Il apparaît donc dans cette étude qu'il faut encourager au maximum la mise en place, en consultation, d'une démarche éducative avec un repérage précoce des consommateurs de cannabis (118).

2.4.4. Outils d'aide au dépistage de consommation nocive de cannabis (annexe 6)

En ce qui concerne les questionnaires de dépistage de consommation nocive de cannabis, ils combinent :

- la description du type d'usage et du contexte de consommation du patient,

- la recherche des risques associés à la consommation (individuels et environnementaux)
- l'analyse des signes cliniques ou des complications liés à un usage nocif et l'évaluation de la motivation au sevrage.

Les principaux questionnaires sont :

- CAST (*Cannabis Abuse Screening Test*) : conçu par l'OFDT, il est utilisé depuis 2002 dans l'enquête ESCAPAD. Il permet d'effectuer un repérage des consommateurs problématiques à partir de 6 questions : 3 réponses positives doivent amener le consommateur à s'interroger sur les conséquences de sa consommation, 4 ou plus devraient l'inciter à demander un avis spécialisé (119)
- DETC (Diminuer, Entourage, Trop, Cannabis) : il s'agit d'une adaptation française du test CAGE utilisé aux Etats-Unis (*Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener*). Il comprend 4 questions : une seule réponse positive indique que la consommation de cannabis pose question (120).
- ADOSPA (ADOlescents et Substances PsychoActives) : ce test est la traduction du test CRAFFT américain (*Car Relax, Alone, Forget, Family, Friends, Trouble*). Il comporte 6 questions : 2 réponses affirmatives indiquent un usage nocif de substances psychoactives (121).
- DEP-ADO (DEPistage de consommation problématique d'alcool et de drogues chez les ADOlescents et les adolescentes) est une adaptation française du test en 7 questions élaboré par le RISQ (Recherche et Intervention sur les Substances psychoactives - Québec).

Ainsi, le médecin généraliste dispose de différents tests permettant d'évaluer la consommation éventuelle de substances stupéfiantes. Tout adolescent ou adulte

jeune lors d'une consultation en médecine générale devrait donc avoir un repérage sur son usage de substances psychoactives.

La difficulté pour le médecin généraliste est de faire la différence entre un adolescent qui présente des "troubles de la vie quotidienne" de ceux qui sont à risque de développer une maladie psychiatrique.

La seconde difficulté réside dans le fait que les maladies psychotiques ont une prévalence faible : seulement quelques cas se présentent en consultation chaque année. L'essentiel est que le médecin généraliste doit être préparé à considérer la possibilité d'une psychose chez un adolescent ou jeune adulte qui se présente avec des difficultés cognitives, émotionnelles ou comportementales (122).

2.4.5. L'alliance thérapeutique entre médecin généraliste et patient consommateur de cannabis

Une véritable alliance thérapeutique est donc nécessaire entre le patient et son médecin généraliste. Il faut qu'à la fin de la première consultation, l'adolescent et ses parents aient le sentiment que le médecin généraliste a écouté les préoccupations et que ce dernier a un plan de traitement.

Souvent, le médecin généraliste est le médecin de toute la famille. Il doit souvent faire face aux préoccupations et demandes des parents : les règles initiales établies avec l'adolescent aideront à gérer ces demandes. En effet seul l'accord du patient permettra au médecin généraliste de discuter de certaines informations avec les parents.

Ainsi, quand le médecin traitant pourra engager son patient dans les soins au moment opportun et décidés par le patient, le médecin généraliste pourra influencer d'autres comportements de santé (alcool, tabac). Le fait que le patient pose des questions sur son amélioration éventuelle sur sa santé ou vie quotidienne de l'arrêt du cannabis signifie au médecin généraliste que son patient continue dans la bonne stratégie thérapeutique (123).

Les jeunes doivent trouver l'aide dont ils ont besoin auprès des professionnels et tout particulièrement des médecins généralistes auxquels ils font naturellement confiance. En effet, ce sont eux qui les suivent généralement médicalement depuis leur plus jeune enfance.

Le médecin généraliste a un devoir d'information important auprès des adolescents: ils ne doivent pas méconnaître les risques désormais bien documentés de l'utilisation du cannabis tels que les troubles de la mémoire et de la concentration, les risques de désinsertion scolaire ou sociale, le risque cancérigène majoré par le tabagisme associé, les risques liés à la conduite automobile, les troubles psychiatriques associés ou aggravés par la consommation (124).

2.4.6. Distance thérapeutique en médecine générale

Il peut être difficile pour le médecin généraliste face au patient consommateur de cannabis de trouver la "juste" distance pour faire passer le message au sujet de son problème d'addiction. Ainsi, elle devient un enjeu dans la relation de soin.

En effet, la distance thérapeutique n'est jamais fixe. Elle est sans arrêt auto-évaluée et réajustée en fonction de la dynamique de la relation tant au niveau des messages conceptuels qu'au niveau des messages affectifs. Trouver et gérer la "bonne" distance thérapeutique est une sécurité psychologique pour l'aidé et l'aidant. Trop près le praticien risque de tomber dans une relation de type fusionnelle, trop loin il n'entendra pas la souffrance de l'aidé. La distance revêt une connotation négative, n'encourageant pas d'emblée à la qualifier de « thérapeutique ». Elle ne doit pas signifier négligence, ignorance ou mépris. Elle doit être considérée dans un sens positif, en tant qu'outil pour la continuité et la stabilité de la relation, en ce sens qu'elle « sépare », tout en gardant une approche suffisante pour que le patient ne se sente pas « de côté ».

Les soignants doivent donc adapter leur distance face aux patients, en tenant compte de ces éléments pour ne pas se comporter de façon standardisée et froide.

La rigidité ne fait que renforcer la position de force du soignant, le patient pouvant le vivre avec angoisse et frustration quant à l'expression de ses envies et de ses motivations pour aller mieux.

La proximité excessive, par contre, peut anéantir la distance qui ne permet plus au soignant de garder un minimum de recul pour observer la situation relationnelle dans ce qu'elle peut apporter comme bienfaits au patient. Ce dernier risque alors de ne plus considérer le soignant en tant que tel, voire de perdre les repères des différents soins qu'offre le cadre thérapeutique.

Etant, encore une fois, une notion en perpétuelle évolution dans la relation, la distance ne peut être d'emblée bonne ou mauvaise. Elle est dotée d'une élasticité, d'une malléabilité à moduler et à réajuster au travers de l'état clinique du patient, sa confiance envers le médecin généraliste.

2.4.7. Connaître les étapes du changement de comportement en médecine générale chez un patient consommateur de cannabis annexe 2 (125,126)

2.4.7.1. Stade pré-contemplation

Identification: Pensez-vous arrêter de fumer? "Non pas d'ici 6 mois".

50-60 % des fumeurs

L'addiction n'est pas perçue comme un problème.

Ce fumeur peut être réticent à discuter de l'addiction.

2.4.7.2. Stade contemplation

Identification: Pensez-vous arrêter de fumer? "Oui au cours des 6 prochains mois".

30-40 % des fumeurs

L'addiction commence à être perçue comme un problème.

Ce fumeur est généralement ouvert à la discussion sur l'addiction et à l'abandon de celle-ci. Ce fumeur ressent beaucoup d'ambivalence par rapport à la cessation.

2.4.7.3. Stade détermination

Identification: Pensez-vous arrêter de fumer? "Oui au cours du prochain mois".

15 % des fumeurs. Ce fumeur se prépare à cesser de fumer mais est souvent inquiet des difficultés qu'il rencontrera.

2.4.7.4. Stade action

Identification: Pensez-vous arrêter de fumer? "Oui j'ai cessé depuis moins de 6 mois"

Le fumeur modifie activement son comportement.

Il prend des mesures pour changer ses habitudes.

Il se soucie de persévérer et cherche à obtenir un soutien des autres.

2.4.7.5. Stade maintenance

Identification: Pensez-vous arrêter de fumer? "Oui j'ai cessé depuis plus de 6 mois".

Le fumeur est capable de prévoir les situations où une rechute est possible et se prépare à l'avance des stratégies.

2.4.7.6. Stade Rechute

Identification: Pensez-vous arrêter de fumer? "Oui j'ai cessé mais j'ai recommencé".

Le fumeur se sent souvent coupable et découragé.

85 % retournent à l'étape de pré contemplation.

Un fumeur rechute en moyenne quatre à six fois avant de cesser définitivement.

Il existe des risques de rechutes jusqu'à cinq ans après l'arrêt.

Cette étape s'accompagne souvent d'un sentiment de découragement et d'échec personnel.

2.4.8. Prise en charge spécifique des consommateurs de cannabis en médecine générale en France

Le médecin généraliste est le professionnel de santé le plus consulté au cours de l'année par les jeunes âgés de 12 à 25 ans. Compte tenu de la confiance qui nous est accordée et des enjeux sanitaires et sociaux liés aux consommations d'alcool, de tabac et de cannabis, il importe que nous puissions aborder avec eux cette question (et celle du cannabis en particulier) (127).

En 2009, 27,7% des médecins généralistes déclarent prendre en charge seuls leurs patients pour un problème lié au cannabis, 34% en liaison avec une autre structure et 38,3% adressent leurs patients à une autre structure ou à un confrère. Les médecins hommes sont plus nombreux à prendre leurs patients en charge seuls pour les problèmes de consommation de cannabis (30,3% contre 21,8% des médecins femmes).

À l'inverse, les médecins femmes prennent plus souvent en charge en liaison avec des structures leurs patients qui connaissent des problèmes de cannabis (36,7% contre 32,8% des médecins hommes).

Il est possible que la plus grande incidence que les médecins généralistes peuvent avoir est d'influer sur le paysage politique entourant la consommation de cannabis. Peut-être avons nous besoin d'apprendre sur l'attitude des médecins généralistes à propos des décennies de tabagisme. En effet, lors de l'apogée de l'industrie du tabac, les cigarettes faisaient partie de la vie et médecins, dentistes, infirmières ont fait la promotion du tabac. Ce marketing a fait partie de l'effort de l'industrie pour convaincre les personnes que le tabagisme n'était pas seulement acceptable mais sain. Cela a changé lorsque le lien entre tabagisme et cancer du poumon a été établi. De nos jours, les médecins ouvrent la voie dans la lutte contre le tabagisme et doivent s'assurer que l'information sur les dommages causés est bien diffusée. C'est dans ce rôle de promoteur du changement politique que les médecins généralistes doivent à présent combattre le cannabis. Pour effectuer ces modifications, les médecins eux-

mêmes doivent être convaincus des dangers de la drogue pour la santé publique.
(128)

2.4.8.1. Lieux d'accueil

Depuis de nombreuses années, les consommateurs de cannabis étaient pris en charge, soit dans le cadre des centres spécialisés de soins aux toxicomanes, CSST, (aujourd'hui CSAPA) soit par des professionnels et des institutions non spécialisés (médecins de ville, hôpital).

- Consultations spécialisées:

Depuis le second semestre 2004, un dispositif de consultations spécialisées, anonymes et gratuites, destinées aux jeunes consommateurs de cannabis et d'autres substances psychoactives ainsi qu'à leurs familles, a été mis en place. Ce dispositif spécifique vise à rendre cette offre de soins plus accessible.

L'objectif de ces "consultations jeunes consommateurs" (CJC) est :

- de proposer une évaluation de la consommation et un diagnostic en cas de consommation nocive,
- d'offrir une information et un conseil personnalisés aux usagers à risque et une prise en charge brève aux jeunes ayant un usage nocif sans complications sociales ou psychiatriques,
- d'accompagner ou de proposer une orientation aux jeunes en situation d'abus ou de dépendance,
- d'offrir un accueil aux parents en difficulté face à la consommation de leurs enfants, avec la possibilité de séances conjointes parents-enfants.

Deux modalités de consultation existent :

- la consultation individuelle (environ 90 %des consultants à tout âge)
- la réunion de groupe (plusieurs consommateurs vus simultanément, le plus souvent au moment de la première consultation).

En 2007, une étude a mis en lumière les caractéristiques des patients vus dans ces consultations spécialisées (129) :

- 81% des patients sont des garçons.
- l'âge moyen est de 23,2 ans.
- 38% des patients sont des usagers quotidiens, 19% réguliers et 43% occasionnels.
- la quasi-totalité fume également du tabac.
- 22% sont des usagers simples, 36% sont jugés dépendants, 17% sont en usage nocif, 25% sont en usage à risque,
- 48% des consultants sont adressés par la justice, 22% se présentent spontanément, 30% sont orientés par la famille ou l'école. Les garçons sont orientés majoritairement par la justice, les filles viennent plus souvent spontanément.
- parmi les 70% revenant à la 2^e consultation : 50% disent avoir réduit leur consommation, 47% l'ont stabilisé et 3% l'ont augmenté.
- la réussite est influencée par le nombre de visites et la fréquence d'usage.
- l'analyse montre aussi que le public qui parvient à réduire sa consommation à court terme est plus souvent masculin, plus âgé, plus inséré et plus souvent en situation d'usage occasionnel que quotidien.

La liste des lieux pour les CJC est disponible sur le site : www.drogues.gouv.fr

- Les Centres de Soins et d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie: CSAPA

Ces centres assurent la prise en charge des consommateurs d'alcool ou de drogues illicites. Ils sont la réunification des CSST avec ou sans hébergement et des Centres de Cure Ambulatoire en Addictologie.

Il existe deux types de CSAPA : soit des centres de soins sans hébergement, soit des centres résidentiels « post-cure », hébergement de moyen séjour (adaptée à des personnes dépendantes nécessitant un suivi intensif dans un environnement protecteur).

Elles ont pour principales missions :

- accueil, écoute, création d'un lien
- information au patient et à son entourage
- évaluation médicale, psychologique et sociale
- orientation spécialisée
- prise en charge médicale (prescription de traitements de substitution)
- suivi psychologique et soutien adapté
- prise en charge éducative et sociale (aides, insertion sociale)

2.4.8.2. Lignes téléphoniques

- Ecoute Cannabis : 0 811 91 20 20

Dans le cadre du plan gouvernemental de lutte contre les drogues illicites, le tabac et l'alcool 2004-2008, le ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille, la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (Mildt) et l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé mettent en place un programme de prévention de l'usage du cannabis. Il est principalement fondé sur la première campagne médiatique en Europe sur ce thème.

Les services de téléphonie sociale méritent d'être mieux connus des jeunes collégiens ou lycéens. Parmi eux, « Ecoute Cannabis », a été mise en place par le service national d'accueil téléphonique Drogues Alcool Tabac Infos Service, (DATIS) groupement d'intérêt public rattaché au Mildt. « Ecoute Cannabis » permet aux appelants de s'informer, de demander conseil, de demander de l'aide et les adresses où consulter des professionnels compétents. Les réponses sont assurées sept jours sur sept de façon confidentielle et anonyme (124).

- FIL SANTÉ JEUNES : 0 800 235 236

Tous les jours de 8 h à minuit, ce service, anonyme et gratuit, offre aux jeunes une écoute individualisée en matière de santé physique, psychique et sociale par des psychologues et des médecins.

3. MATERIELS ET METHODES

Au sein d'une population consommatrice de cannabis nous avons dosé le THC, le CBD et calculé le ratio THC/CBD dans le but de mettre en évidence une relation entre le statut psychiatrique et les concentrations capillaires des consommateurs de cannabis.

Nous avons choisi de travailler sur des prélèvements capillaires car ceux-ci reflètent la consommation de cannabis sur du long terme. En effet, nous savons que le THC et le CBD sont directement incorporés dans le cheveu à partir des vaisseaux sanguins entourant le follicule. De plus, la demi-vie de ces deux composés dans le sang ne reflète pas la consommation réelle d'un patient.

Pour cette étude, la Nouvelle-Calédonie possède trois atouts indéniables :

- une forte population de consommateurs de cannabis
- une couverture médicale de l'ensemble du territoire ce qui permet de dépister un maximum de patients (un hôpital territorial, 2 hôpitaux provinciaux, des dispensaires de brousse, et présence en zones rurales d'antennes délocalisées du service de psychiatrie du CHS de Nouville)
- un laboratoire capable de traiter rapidement les prélèvements

3.1. MATERIELS

3.1.1. Population de l'étude

Nous avons mené une étude prospective multicentrique chez des patients hospitalisés au CHT de Nouméa et des patients suivis au sein de Centres Médicaux Sociaux (CMS) de Nouvelle Calédonie entre 2010 et 2012.

Nous avons sélectionné au sein des patients hospitalisés au CHT une population présentant des signes psychiatriques (psychose, troubles psychiatriques autres) ou hospitalisés pour des accidents de la voie publiques ou des agressions. Nous avons intégré dans notre étude les patients qui nous ont signalé une consommation de cannabis et chez qui le dépistage urinaire s'est avéré positif.

Afin d'intégrer plus de patients dans notre étude nous avons rédigé un document détaillant l'étude accompagné d'une copie du consentement à tous les médecins responsables des CMS de Nouvelle-Calédonie : Belep, Boulouparis, Bourail, Canala, Farino, Hienghène, Houailou, Iles des Pins, Kaala-Gomen, Koné, Kouaoua, Koumac, La Foa, Lifou, Maré, Moindou, Ouégoa, Ouvéa, Poindimié, Ponérihouen, Pouébo, Pouembout, Poum, Poya, Thio, Touho, Voh et Yaté. Nous avons intégré les patients répondant aux mêmes critères que ceux du CHT (troubles psychiatriques, consommation de cannabis, dépistage positif).

La population finale est composée de 99 patients (73 hommes et 26 femmes) âgés de 13 à 45 ans (âge moyen : 28,1 ans).

Nous avons choisi de définir 4 groupes de consommateurs de cannabis dépistés positifs:

- Groupe Témoins T : patients hospitalisés pour raisons chirurgicales (victimes d'AVP ou d'agressions)

- Groupe Psychotiques Chroniques PC : patients bénéficiant d'un suivi spécialisé pour le traitement de troubles psychiatriques chroniques du registre psychotique
- Groupe Pharmacopsychose PP : patients ayant présenté une pharmacopsychose, (un ou plusieurs épisodes de BDA)
- Groupe Troubles Autres TA : patients présentant des troubles psychiatriques autres (états limites, dépression, troubles hystéro-traumatiques...)

3.1.2. Consentement du patient

Les patients inclus dans l'étude ont reçu une information orale de l'objectif de l'étude et un consentement écrit a été demandé et signé par le patient (annexe 7).

Ce prélèvement était anonyme, expliqué au patient, avec pour seul repère la première lettre du nom et du prénom ainsi que l'âge du patient.

3.1.3. Prélèvements effectués

Lorsque le patient nous a informé d'une consommation de cannabis et qu'il a signé le consentement, nous avons recueilli dans un premier temps des urines.

Dans un deuxième temps, nous avons prélevé une mèche de cheveux de la façon suivante :

- mèche d'un diamètre d'un crayon à papier, prélevée au niveau du vertex postérieur (en haut et en arrière du crâne) à l'aide d'un ciseau
- prélèvement effectué au ras du cuir chevelu
- orientation du cheveu non nécessaire
- prélèvement mis sous enveloppe ou dans un pot à urine
- prélèvement envoyé au laboratoire de biochimie du CHT

3.2. METHODES

3.2.1. Test urinaire

Le recueil urinaire a été réalisé au moment de la connaissance par le biologiste ou le médecin d'une consommation de cannabis. Il n'y a pas eu de toilette locale préalable au recueil afin de ne pas fausser les résultats.

Les échantillons d'urine sont conservés à + 4°C et un dépistage quasi-immédiat a été réalisé au laboratoire de biochimie du CHT.

Le test urinaire utilisé est le test ELISA ONE-STEP d'International Diagnostic Systems.

Le protocole du test est le suivant :

- Déposer 20 µL d'échantillon au fond du puit
- Ajouter immédiatement de 100 µL du conjugué enzymatique dilué
- Incuber 30 minutes à température ambiante
- Vider les puits
- Laver chaque puit avec 350 µL de solution de lavage puis éliminer la solution par retournement de la plaque
- Répéter l'étape de lavage deux fois
- Ajouter 150 µL du substrat de révélation puis agiter la plaque pendant 15 minutes
- Arrêter la réaction avec 150 µL de solution d'arrêt
- Lecture de la densité optique de chaque puit à 450 nm
- Interprétation des résultats :
 - Echantillon positif : valeur de densité optique \leq contrôle positif confirmé
 - Echantillon négatif : valeur de densité optique $>$ contrôle positif confirmé

3.2.2. Préparation du cheveu avant analyse

L'analyse du cheveu, poils axillaires et barbe, nécessite des étapes de décontamination qui sont indispensables pour le dosage des drogues si l'on souhaite écarter tout risque de contamination extérieure.

Nous avons utilisé dans notre étude le protocole de préparation du laboratoire de Chemtox ; il est le suivant :

- Décontaminer des mèches de cheveux dans 2 bains successifs de dichlorométhane (5 mL pour 100 mg de cheveux) pendant 2 minutes
- Segmenter si nécessaire et couper chaque mèche de cheveux en petits segments inférieurs à 1 mm de longueur
- Peser 20 mg de cheveux dans un tube préalablement taré
- Ajouter 400 µL de méthanol
- Incuber une nuit à 40°C
- Placer les tubes au bain ultrason pendant 15 minutes, puis centrifuger 15 minutes à 3000 rpm
- Prélever 180 µL de surnageant dans un tube
- Ajouter 18 µL de THC deutéré à 0,5 mg/L et vortexer
- Evaporer à sec les échantillons et reprendre dans un même volume (180 µL) de phase mobile Acétonitrile/Tampon formiate (5/95)
- Vortexer pendant 15 secondes et transférer la totalité dans un insert

3.2.3. Chromatographie en phase liquide

Nous avons choisi de doser le THC, molécule psychoactive, ainsi que le CBD, molécule antipsychotique, toutes deux sont contenues dans le cannabis.

Les paramètres de l'HPLC utilisée par le Laboratoire Chemtox sont les suivants :

Voie A : Acétonitrile + 0,1 % d'acide formique

Voie C : Tampon formiate 2mM + 0,1 % d'acide formique
 Colonne : Xterra MS C¹⁸ (2,1 x 100mm x 3,5 microm)
 Volume injecté : 15 microL
 Temps de l'analyse : 22 minutes

Gradient utilisé :

TEMPS	DEBIT (mL/min)	VOIE A (%)	VOIE C (%)
0	0,2	5	95
2	0,2	5	95
9	0,2	95	5
13	0,2	95	5
19	0,2	5	95
22	0,2	5	95

Tableau 4. Tableau de paillasse de l'HPLC

3.2.4. Spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse est couplée à la chromatographie en phase liquide afin d'identifier et de quantifier les substances issues de l'échantillon et séparées dans la colonne d'HPLC.

Les paramètres de détection utilisés sont les suivants:

Mode d'ionisation : ElectroSpray +
 Tension du capillaire : +4000 V
 Température du capillaire : 350 °C
 Température de désolvatation : 40 °C
 Débit du gaz de collision : 1,5mTorr

La détection se fait en mode SRM (Selected Reaction Monitoring). Les transitions pour chaque molécule, ainsi que les tensions de cônes (tube lens) et de collision correspondantes se trouvent dans le tableau suivant :

Composés	Tr (min)	Ion Parents (m/z)	Ions Fils (m /z)	Energie collision (eV)	Tube Lens (Volt)	Skimmer (eV)
THC	12,1	315,22	123,0 192,9	37 28	85	5
THC d3	12,1	318,26	122,9 196,1	37 28	85	5
CBD	11,8	315,16	123,0 193,0	33 21	86	5
CBN	11,7	311,14	222,9 240,9	21 19	97	5

Tableau 5. Tableau d'analyse de la spectrométrie de masse

4. RESULTATS

4.1. Patients

Notre étude a porté sur 99 patients répartis en 4 groupes. Cette étude multicentrique a débuté sous l'impulsion du Docteur Barguil, responsable de l'unité de biochimie du Centre Hospitalier Territorial de Nouméa. L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau mis en annexe.

GROUPES	NOMBRE
PSYCHOSE CHRONIQUE	30
PHARMACOPSYCHOSE	18
TROUBLES AUTRES	18
TEMOINS	33
TOTAL	99

Tableau 6. Répartition des patients selon les groupes

GROUPE	Age moyen (années)
PSYCHOSE CHRONIQUE	27,0 ± 7,2
PHARMACOPSYCHOSE	28,5 ± 7,0
TROUBLES AUTRES	27,5 ± 9,5
TEMOINS	27,0 ± 7,8

Tableau 7. Age moyen des patients des différents groupes

On n'observe pas de différence statistiquement significative de l'âge moyen selon les groupes selon Kruskal-Wallis ($p = 0,712$).

GROUPE	Sexe Masculin	Sexe Féminin
PSYCHOSE CHRONIQUE	25	5
PHARMACOPSYCHOSE	13	5
TROUBLES AUTRES	8	10
TEMOINS	27	6
TOTAL	73	26

Tableau 8. Répartition des sexes des patients en fonction des groupes

La répartition par sexe est, quant à elle, statistiquement différente selon les groupes avec $p = 0,014$. Cette notion sera à prendre en compte comme potentiel facteur de biais.

4.2. Analyses des prélèvements capillaires

Les dosages du THC et du CBD à partir des prélèvements capillaires sont effectués par LC-MS/MS. La totalité du prélèvement capillaire a été analysé (seuil de quantification : 0,005 ng/mg).

4.2.1. Dosage du THC

Sur les 99 patients, 67 sont positifs pour le THC.

GROUPES	Nombre de patients THC +	THC moyen \pm Ecart type
PSYCHOSE CHRONIQUE	23	0,983 \pm 1,474
PHARMACOPSYCHOSE	8	0,056 \pm 0,086
TROUBLES AUTRES	13	0,150 \pm 0,182
TEMOINS	23	0,494 \pm 0,972

Tableau 9. Concentration de THC moyen en ng/mg en fonction des groupes

L'analyse de variance unilatérale de Kruskal-Wallis montre un THC moyen significativement différent selon les groupes avec $p = 0,0012$.

4.2.2. Dosage du CBD

Sur les 99 patients, 22 patients sont positifs pour le CBD.

Nous notons que lorsque le THC est absent de l'échantillon, le CBD l'est également.

GROUPE	Nombre de patients CBD +	CBD moyen ± Ecart type
PSYCHOSE CHRONIQUE	9	0,067 ± 0,149
PHARMACOPSYCHOSE	0	0 ± 0
TROUBLES AUTRES	3	0,017 ± 0,051
TEMOINS	10	0,064 ± 0,132

Tableau 10. Concentration de CBD moyen en ng/mg en fonction des groupes

L'analyse de variance unilatérale de Kruskal-Wallis montre un taux de CBD moyen significativement différent selon les groupes avec $p = 0,042$.

Cependant, les résultats montrent un taux moyen très proche entre les groupes Psychose Chronique et les Témoins.

4.2.3. Ratio THC/CBD

Pour les patients chez qui le THC et le CBD sont négatifs, nous avons attribué une valeur de dosage à 0 et un ratio THC/CBD à 1.

Pour les patients chez qui le THC est positif et le CBD est négatif, nous avons attribué une valeur de 0,01 au résultat du dosage de CBD afin de pouvoir calculer le ratio.

GROUPES	Rapport THC / CBD moyen ± Ecart type
PSYCHOSE CHRONIQUE	127,30 ± 252,09
PHARMACOPSYCHOSE	9,83 ± 16,59
TROUBLES AUTRES	23,99 ± 33,39
TEMOINS	32,71 ± 106,68

Tableau 11. Rapport THC/CBD moyen en fonction des groupes

L'analyse de variance unilatérale de Kruskal-Wallis montre que le rapport THC/CBD n'est pas statistiquement différent sur l'ensemble des groupes avec $p = 0,11$.

Comparé au groupe PharmacoPsychose, le groupe Psychose Chronique présente un taux de THC significativement plus élevé ($p = 0,0003$), de même pour le CBD ($p = 0,0058$) et le ratio est lui aussi significativement plus élevé ($p = 0,031$).

De même, les concentrations capillaires en THC sont significativement plus élevées dans le groupe Psychose Chronique comparé au groupe Troubles Autres ($p = 0,015$).

Sachant que la répartition par sexe est statistiquement différente, nous avons réalisé une analyse stratifiée pour les quatre groupes en fonction du sexe. Il en ressort que la valeur du THC est significativement différente selon les groupes ($p=0,004$), de même pour le CBD ($p=0,048$). Le rapport est quant à lui non significatif ($p=0,15$). Ainsi la stratification ne change pas les résultats.

5. DISCUSSION

L'objectif de cette étude est d'identifier les patients à risque de survenue d'une psychose parmi les consommateurs de cannabis. Jusqu'à présent, nous ne disposons pas de moyen d'évaluer ce risque ; le diagnostic de psychose ne pouvant être posé qu'après un intervalle de six mois après l'apparition des premiers symptômes.

Nous avons vu que le CBD, présent dans le cannabis a des propriétés antipsychotiques. Il nous a paru intéressant d'évaluer la quantité de CBD ainsi que celle du THC, molécule reconnue comme psychoactive. Nous avons travaillé sur des patients atteints de divers troubles psychiatriques et nous avons cherché à savoir s'il existait des différences quant à la quantité de THC et de CBD retrouvé chez les consommateurs de cannabis.

Concernant la concentration en THC et en tenant compte des valeurs décrites par Kauert (61), nous pouvons classer les patients de l'étude en trois groupes quant à leur consommation de cannabis :

- Gros consommateurs (plusieurs prises quotidiennes) : la concentration seuil définie par Kauert et fixée à 1 ng/mg est approchée par le groupe PC
- Consommateurs réguliers (plusieurs prises hebdomadaires) : la concentration en THC est comprise entre 0,1 et 1 ng/mg, ce que nous observons dans les groupes T et TA
- Consommateurs occasionnels : la concentration en THC est inférieure à 0,1 ng/mg, concentration retrouvée chez les PP

Nous en concluons que les patients du groupe PC sont de plus gros consommateurs que les patients des autres groupes.

Les concentrations en THC que nous retrouvons dans notre étude s'échelonnent de 0 à 4,47 ng/mg. Kintz et *al.*, dans leur étude menée en 1996 à Strasbourg chez des

consommateurs de cannabis, retrouvent des concentrations équivalentes aux nôtres : valeurs comprises entre 0,1 et 2,17 ng/mg (130).

En revanche, les concentrations retrouvées par l'équipe de Huestis sont nettement plus basses : 0,0034 à 0,1 ng/mg. Leur étude concernait 20 consommateurs quotidiens fumant 2 joints contenant 2,7 % de THC. Ce taux de THC dans le cannabis est considéré comme faible ; nous confirmons ainsi que les patients du groupe PC donc les concentrations varient de 0 à 5,9 ng/mg sont de gros consommateurs fumant probablement des joints plus fortement dosés en THC que ceux de l'étude de Huestis (131).

De plus, les résultats de Di Forti et *al.* rapportent une association entre la consommation de cannabis à forte teneur en THC et un risque plus élevé de développer un premier épisode psychotique (132).

Néanmoins, nous observons que la concentration du groupe Témoins est plus élevée que ce que nous attendions. Il est donc possible que nous ayons inclus dans ce groupe des patients gros consommateurs de cannabis, ce qui pourrait expliquer cette concentration élevée. Ce biais de recrutement peut venir de l'absence d'interrogatoire sur le niveau de consommation de ces Témoins. Il existe deux hypothèses chez ces gros consommateurs Témoins : le passé psychiatrique étant inconnu ils peuvent être psychotique ; ils peuvent également être dépourvu de vulnérabilité psychotique, le THC ne déclenchant pas de psychose chez eux.

La concentration de CBD est significativement différente selon les groupes. Dans l'hypothèse d'un rôle protecteur antipsychotique du CBD, nous aurions pu nous attendre à une concentration de CBD plus faible dans le groupe PC. Cependant, les groupes PC et Témoins ont tous les deux des concentrations moyennes de CBD proches et plus élevées que les deux autres groupes. Ces résultats inattendus pourraient être liés à la consommation même du cannabis. Plus la fréquence de consommation est élevée, plus le cheveu se charge en THC et en CBD. Nous

pouvons également supposer que le groupe PC inclut des patients consommant des plants de cannabis riches en THC et CBD.

Les patients du groupe PP sont des consommateurs occasionnels : ils ont présenté un épisode aigu après une première consommation massive de cannabis. Cela est confirmé par un très faible taux de THC et l'absence de CBD dans le cheveu.

De plus, nous pouvons remarquer que lorsque le THC n'est pas détecté, le CBD ne l'est pas non plus. Nous évoquons deux hypothèses quant à cette observation : soit les méthodes de dosage sont plus sensibles pour le THC que pour le CBD, soit les concentrations en THC dans la plante sont supérieures à celles en CBD ce qui peut expliquer une imprégnation du cheveu en THC et pas en CBD.

Chez le groupe PP, groupe étant le moins exposé au cannabis, le CBD n'est jamais détecté ; chez les sujets plus exposés (groupes Témoins et PC), le CBD est détecté de façon équivalente (43,47% et 36,36%).

Concernant le CBD, les dernières études sont unanimes quant au rôle antipsychotique du cannabidiol. Les études comparant THC versus CBD concluent que l'administration de THC est associée à une augmentation de l'anxiété, des symptômes psychotiques positifs (133) (134) (135) et de la fréquence cardiaque (136) ; l'administration de CBD est quant à elle suivie d'une réduction de l'anxiété (135), elle a empêché l'apparition de symptômes psychotiques (133) ou n'a pas eu d'effets significatifs (134) (136).

En ce qui concerne le ratio, nous observons que 7 des 8 patients ayant un rapport THC/CBD supérieur à 100 appartiennent au groupe PC. En effet, le patient 31 dont le rapport THC/CBD est de 305 appartient au groupe Témoin. Nous pouvons donc nous demander si le biais de recrutement énoncé ci-dessus ne concernerait pas ce patient : la concentration de THC dans ses cheveux est de 3,05 ng/mg ce qui le classe dans les gros consommateurs de cannabis d'après Kauert.

Si nous excluons ce patient du groupe témoin,

- Le rapport THC/CBD du groupe Témoin chuterait à 8,39
- 100% des patients avec une valeur du rapport au-dessus de 100 appartiendraient au groupe PC

Ainsi, nous pouvons en conclure que les patients avec un rapport THC/CBD supérieur à 100 ont un profil psychiatrique de type psychotique.

L'analyse en comparaison des groupes deux à deux nous renseigne davantage sur la différence entre les groupes :

- Lors de la comparaison entre les groupes PP / PC et les groupes PP / T, les valeurs pour le THC et le CBD sont significativement plus faibles pour le groupe PP. Ces résultats étaient attendus puisque nous comparons des consommateurs réguliers à des occasionnels.
- Lors de la comparaison entre les groupes PC / TA, la valeur du THC est significativement plus élevée pour le groupe PC.

Plusieurs limites apparaissent dans notre étude. Tout d'abord, le nombre de patient inclus est faible. L'étude s'est depuis poursuivie avec l'inclusion de nouveaux patients dans les différents groupes. Le docteur Barguil a à présent 111 patients répartis dans les quatre groupes. Les résultats du THC, du CBD et du ratio sont tout à fait comparables aux nôtres. De même, lors des comparaisons des groupes deux à deux, les nouveaux résultats sur les 111 patients sont superposables à ceux de notre étude. Néanmoins, ils observent une différence significative entre les groupes PC et T en ce qui concerne le rapport et de la concentration en THC. Ce résultat illustre bien la différence entre les deux groupes ce qui illustrerait le possible rôle protecteur du CBD (137).

De plus, les patients de sexe féminin sont peu représentés par rapport aux patients de sexe masculin. Il faudrait inclure ainsi plus de patientes afin de mieux estimer l'impact éventuel du facteur sexe sur les troubles observés de notre étude.

Le délai de suivi à long terme n'est pas uniforme et assez long pour les patients du groupe pharmacopsychose.

Enfin, nous pouvons émettre une remarque somme toute relative concernant le choix aléatoire du chiffre 0,01 pour le CBD chez les patients n'ayant que le THC détecté. Cependant, notre but était de faire apparaître des différences entre les groupes.

Certes, nous aurions pu prendre une valeur beaucoup plus faible comme celle de la LOD (0,0025) mais nous aurions « écrasé » les petites valeurs des rapports. De plus, le docteur Barguil, pour ses statistiques, a pris une valeur différente pour les patients avec le CBD non détectable (0,005) et les résultats sont conformes à notre étude.

Il serait intéressant de poursuivre ce travail et d'inclure de nouveaux patients. De plus, nous avons noté l'importance d'intégrer des données cliniques, psychiatriques et relatives à la consommation de cannabis de tous les patients de l'étude. Ceci pour permettre l'identification d'une vraie population Témoin afin de pouvoir comparer les groupes sans biais de recrutement.

Cette étude met en évidence le lien entre le THC et la survenue de psychoses. Nous avons vu que les gros consommateurs de cannabis étaient ceux qui présentaient le plus de signes psychotiques. Néanmoins, nous pouvons également supposer qu'un défaut dans l'élimination du THC pourrait entraîner une surcharge de facto de THC et donc l'apparition de psychose chez des patients consommateurs occasionnels. En effet, le génotype individuel intervient pratiquement à toutes les étapes de la pharmacocinétique (absorption, transports et distribution, métabolisme et élimination) et de la pharmacodynamique (interaction avec les récepteurs, les enzymes ou les canaux ioniques, transduction intracellulaire du signal du récepteur) (138).

Nous avons également vu que le CBD est une molécule antipsychotique ; nous pouvons nous poser la question de savoir si des plants de cannabis dont le taux en CBD est élevé empêchent la survenue de signes psychotiques. La réponse est partiellement apportée par une étude menée sur 1877 patients aux Pays Bas en 2011 : la consommation de cannabis à faible concentration de CBD a été associée à des niveaux plus élevés de symptômes psychotiques (111). Il faudrait relier dans une future étude le taux de CBD dans la plante aux signes cliniques du patient et aux concentrations, ce qui est difficile à mettre en place.

Thèse soutenue par Mr PAIN Emeric

Titre : TROUBLES PSYCHIATRIQUES CHEZ LE CONSOMMATEUR DE CANNABIS : l'aide au diagnostic par l'analyse capillaire.

CONCLUSIONS

La consommation de cannabis a considérablement augmenté ces dix dernières années en France en particulier chez les jeunes. En effet, la banalisation de son usage amène beaucoup de français à le considérer comme une drogue peu dangereuse. Ainsi l'expérimentation des jeunes de 17 ans a progressé passant un jeune sur cinq en 1993 à un sur deux en 2005 confirmé en 2011. Le tétrahydrocannabinol ou THC, molécule psychoactive contenue dans le cannabis, est responsable d'une dépendance psychique importante.

La schizophrénie est une maladie psychiatrique chronique, touchant 1% de la population quelle que soit sa culture ou religion. Différentes études montrent que le cannabis est associé à la survenue de schizophrénie chez des patients consommateurs. Les dernières études suggèrent qu'à long terme le cannabis pourrait agir comme un puissant déclencheur de psychoses latentes chez les consommateurs présentant une vulnérabilité psychotique. En effet, le cannabis est un facteur de risque de précipitation et non de cause de survenue de psychose chez des personnes prédisposées : ainsi des auteurs concluent que certains développements de psychoses pourraient, chez certaines personnes vulnérables, être prévenus par l'abstinence d'une consommation de cannabis.

La dangerosité de la consommation de cannabis justifie un dépistage précoce. Ce dernier devrait être réalisé par le médecin généraliste, professionnel de santé consulté prioritairement. Les médecins généralistes doivent prendre conscience de l'importance de la consommation de cannabis dans notre société pour diagnostiquer les jeunes patients et adultes sous l'emprise de cette drogue. Les médecins généralistes doivent s'impliquer dans ce dépistage et ne pas se contenter de parler de problèmes d'addiction seulement avec les patients jugés à risque. En effet, un repère médical fiable donnant des informations claires sur le cannabis et ses effets délétères est indispensable pour tout adolescent se présentant en consultation.

Le but de notre étude est de montrer que l'analyse capillaire en tétrahydrocannabinol (THC), en cannabidiol (CBD) varie en fonction des profils psychiatriques des consommateurs de cannabis ainsi que le ratio THC/CBD. Ainsi, le diagnostic de psychose pourrait être posé plus tôt : la prise en charge des patients serait grandement améliorée.

Nous avons choisi de travailler à partir de prélèvements capillaires afin d'avoir une vision globale de la consommation.

Nous avons étudié 99 patients calédoniens repartis en quatre groupes : psychoses chroniques (PC), pharmacopsychose (PP), troubles psychiatriques autres (TA) et témoins (T).

L'analyse des valeurs des concentrations en THC nous renseigne sur le profil des consommateurs : le groupe PC étant de gros consommateurs, les groupes T et TA des consommateurs réguliers et le groupe PP des consommateurs occasionnels. Les concentrations en CBD, molécule antipsychotique, sont plus importantes chez les patients témoins.



L'étude du ratio THC/CBD est élevée dans le groupe des patients psychotiques.

Quelques hypothèses peuvent expliquer les résultats discordants que nous avons observé : les données cliniques des patients inclus dans l'étude ne sont pas connues ce qui a pu induire un biais de recrutement. Il serait donc intéressant de poursuivre l'étude afin d'obtenir un échantillonnage plus important et d'intégrer les signes cliniques psychiatriques.

Nous avons donc vu que le THC est intimement lié à la survenue de psychoses, ces dernières apparaissant plus volontiers chez les gros consommateurs. Néanmoins, nous pouvons ainsi nous demander si un défaut d'élimination du THC, aboutissant à un stockage plus important de ce dernier, peut favoriser la psychose chez des consommateurs plus occasionnels. De plus, il pourrait être intéressant pour les consommateurs de sélectionner des plants riches en CBD afin de diminuer la survenue de tels effets secondaires.

Vu et permis d'imprimer
Grenoble, le 22/05/2013

LE DOYEN

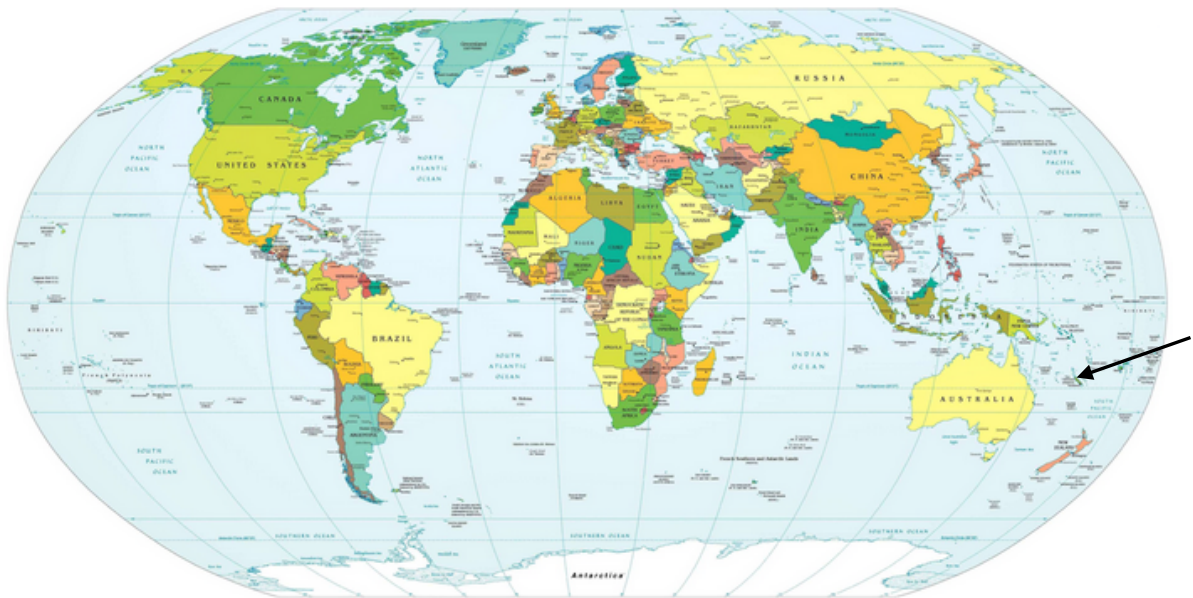
J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR STANKE



Annexe 1. Situation dans le monde et carte de la Nouvelle Calédonie



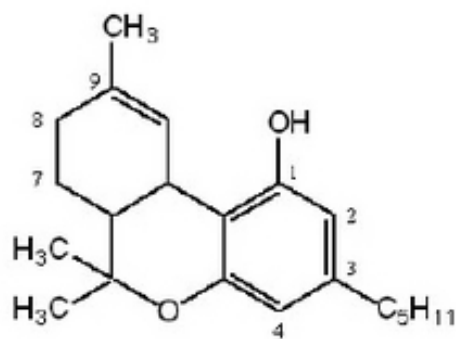
Nouvelle Calédonie



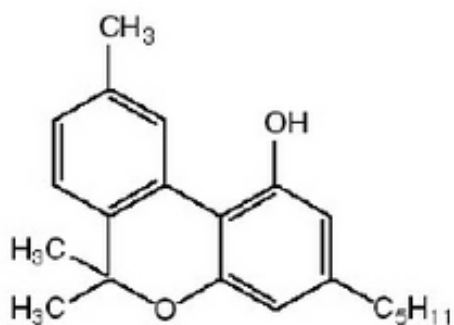
Annexe 2. Illustration du cannabis



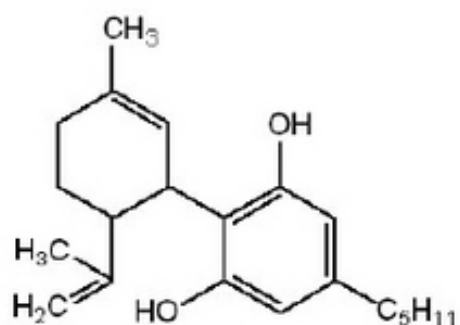
Annexe 3. Formule chimique des principaux cannabinoïdes



Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC)



Cannabinol (CBN)

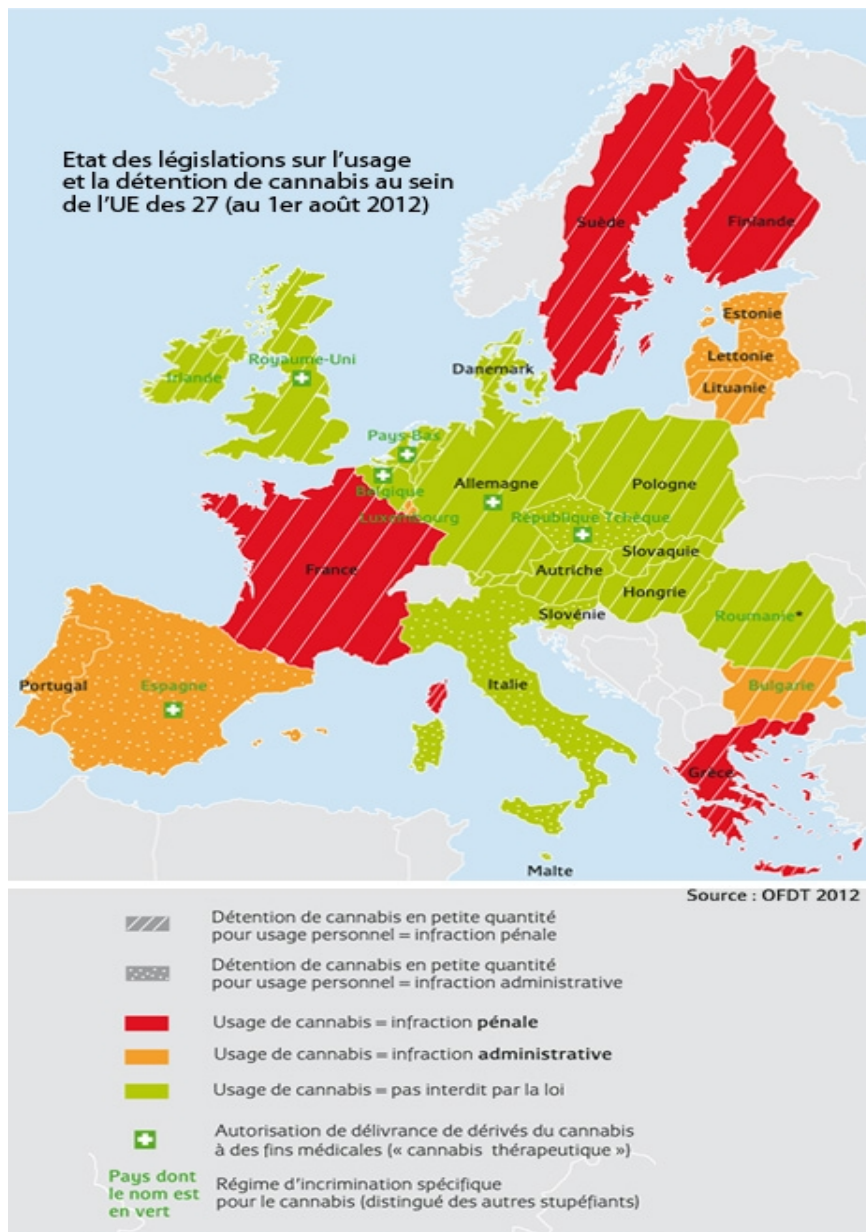


Cannabidiol (CBD)

Annexe 4. Localisation des CB1 dans le système nerveux central et effets pharmacologiques corrélés

Structures	Marquage	Conséquences physiologiques
Cerveau antérieur		
Amygdale	+	
Systèmes olfactifs	+	
Cortex cérébral	++	Effets cognitifs
Noyaux de la base	++	Effets locomoteurs
Hippocampe	++	Effets cognitifs
Thalamus/hypothalamus	+	Effets endocriniens et antinociceptifs
Cerveau médian		
Noyau gris	-	
Collicules	-	
Noyaux optiques	-	
Substances noire/aire tegmentale ventrale	-	
Cerveau postérieur		
Aire périaqueducule grise	+	Effets antinociceptifs
Locus coeruleus	-	
Raphé	-	
Noyau ponté	-	
Tronc cérébral	-	Pas de dose létale
Cervelet	++	Effets moteurs (équilibre)

Annexe 5. Différents législations sur la consommation et la détention de cannabis en Europe



* Dans ce pays, l'usage est prohibé mais aucune sanction n'est définie dans les textes pour le sanctionner.
 N.B. : cette carte représente les peines prévues en cas d'usage ou de détention de « petites quantités » de cannabis (les seuls variant d'un pays à l'autre), lorsque ces actes sont commis en public, pour la première fois (hors récidive), et hors circonstances aggravantes.

Annexe 6. Questionnaires dépistage de pratiques addictives

Questionnaire CAST ou Cannabis Abuse Screening Test, OFDT

Au cours des 12 derniers mois (une seule croix par ligne) :

	OUI	NON
Avez-vous déjà fumé du cannabis avant midi ?		
Avez-vous déjà fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?		
Avez-vous déjà eu des problèmes de mémoire quand vous fumez du cannabis ?		
Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils déjà dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?		
Avez-vous déjà essayé de réduire votre consommation de cannabis sans y arriver ?		
Avez-vous déjà eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultat à l'école...) ?		

Deux réponses positives au test doivent amener à s'interroger sérieusement sur les conséquences de la consommation.

Trois réponses positives ou plus devraient amener à demander de l'aide.

Questionnaire DETC/CAGE Cannabis :

	OUI	NON
Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation de cannabis ?		
Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation de cannabis ?		
Avez-vous déjà eu l'impression que vous fumiez trop de cannabis ?		
Avez-vous déjà eu besoin de fumer du cannabis dès le matin pour vous sentir en forme ?		

2 réponses positives (ou plus) sont évocatrices d'une consommation nocive

Questionnaire ADOSPA :

	OUI	NON
Etes-vous déjà monté(e) dans un véhicule (A uto, moto, scooter) conduit par quelqu'un (vous y compris) qui avait bu ou qui était défoncé(e) ?		
Utilisez-vous de l'alcool ou d'autres drogues pour vous D étendre, vous sentir mieux ou tenir le coup ?		
Avez-vous O ublié des choses que vous deviez faire (ou fait des choses que vous n'auriez pas faites) quand vous utilisez de l'alcool ou d'autres drogues ?		
Consommez-vous de l'alcool et d'autres drogues quand vous êtes S eul(e) ?		
Avez-vous déjà eu des P roblèmes en consommant de l'alcool ou d'autres drogues ?		
Vos A mis ou votre famille vous ont-ils déjà dit que vous deviez réduire votre consommation de boissons alcoolisées ou d'autres drogues ?		

Deux réponses affirmatives indiquent un usage nocif de substances psychoactives.

Questionnaire DEP-ADO :

1. Au cours des 12 derniers mois, as-tu consommé l'un de ces produits et si oui quelle a été la fréquence de ta consommation ?

	Pas de consommation	A l'occasion	Une fois par mois	Fin semaine ou 2 fois/semaine	3 fois et + /semaine mais pas tous les jours	Tous les jours
Alcool	0	1	2	3	4	5
Cannabis	0	1	2	3	4	5
Cocaine	0	1	2	3	4	5
Colle/solvant	0	1	2	3	4	5
hallucinogène	0	1	2	3	4	5
Héroïne	0	1	2	3	4	5
Amphet/speed	0	1	2	3	4	5
Autres	0	1	2	3	4	5

2. À quel âge as-tu commencé à consommer régulièrement ?

Alcool

< 12 ans = 3 12 à 15 ans = 2 16 ans ou + = 1

Drogue(s)

< 14 ans = 3 14 à 15 ans = 2 16 ans ou + = 1

3. Au cours de ta vie, t'es-tu déjà injecté des drogues ?

Oui = 8 Non = 0

4. As-tu consommé de l'alcool ou d'autres drogues au cours des 30 derniers jours ?

Oui = 2 Non = 0

5. Au cours des 12 derniers mois, combien de fois as-tu pris 8 (Garçons) 5 (Filles) consommations d'alcool ou plus dans une même occasion ?

Aucune fois = 0 1 à 2 fois = 1 3 à 25 fois = 2 26 fois et + = 3

6. Au cours des 12 derniers mois, cela t'est-il arrivé?

Oui = 2 Non = 0

FAIRE LE TOTAL DES POINTS

13 et moins **FEU VERT** Aucun problème évident de consommation (aucune intervention nécessaire)

Entre 14 et 19 **FEU JAUNE** Problème en émergence (intervention précoce souhaitable)

20 et + **FEU ROUGE** Problème évident (intervention spécialisée nécessaire)

Annexe 7. Formulaire de consentement à l'intention des consommateurs de cannabis

Avant d'accepter de participer à ce projet de recherche, veuillez prendre le temps de lire et de comprendre les renseignements qui suivent. Ce document vous explique le but de ce projet de recherche, ses procédures, avantages, risques et inconvénients. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à la personne qui vous présente ce document.

Il est scientifiquement admis que la mesure de la substance active du cannabis (le THC) dans les cheveux ou poils, permet d'évaluer l'importance de la consommation de cannabis.

En Nouvelle-Calédonie pousse du cannabis à fort taux de THC et à faible taux de CBD qui est neuroprotecteur.

Nous souhaiterions savoir si la mesure du THC (la molécule psycho active) et du CBD (la molécule neuroprotectrice) dans les cheveux de consommateurs permet d'aider le médecin dans l'évaluation médico-psychologique des patients consommateurs. Ceci dans un souci d'une meilleure prise en charge thérapeutique.

Il n'y a aucun risque connu lié à la participation à cette recherche
Vous êtes en droit de refuser de participer à cette recherche et de répondre à des questions qui auraient des conséquences négatives pour vous. Toutes les données vous concernant seront détruites, les prélèvements restent anonymes.

Modalités du prélèvement de cheveux:

- une mèche du diamètre d'un crayon à papier, prélevée en vertex postérieur (en haut et en arrière du crâne)
- Au ras du cuir chevelu
- Pas besoin de l'orienter (bas et haut)
- À mettre sous enveloppe ou dans un pot à urine
- Envoyer au laboratoire de biochimie, à l'attention de Yann Barguil.

Je soussigné(e) _____
consens librement à participer à la recherche intitulée : « Cannabis et psychose ». J'ai pris connaissance du formulaire et je comprends le but, la nature, les avantages, les risques et les inconvénients du projet de recherche. Je suis satisfait(e) des explications, précisions et réponses que le chercheur m'a fournies, le cas échéant, quant à ma participation à ce projet.

_____ Date :
_____ Signature du participant, de la
participante (ou de son représentant légal et, si tel est le cas, titre de ce dernier :
père, mère, tuteur, curateur ou mandataire).

Votre collaboration pour ce projet de recherche nous est précieuse et nous vous remercions de votre participation.

J'ai expliqué le but, la nature, les avantages, les risques et les inconvénients du projet de recherche au participant. J'ai répondu au meilleur de ma connaissance aux questions posées et j'ai vérifié la compréhension du participant.

_____ Date :
_____ Signature du chercheur

Annexe 8. Tableau résultats

Patients	Sexe	Age	Matrice	THC	CBD	THC/CBD	Groupe
1	M	20	cheveux	0,025	0,01	2,5	T
2	M	20	cheveux	0,025	0,01	2,5	T
3	M	19	cheveux	0,35	0,15	2,3	T
4	M	16	cheveux	0,23	0,16	1,4	T
5	M	17	cheveux	0,19	0,01	19	T
6	M	18	cheveux	0,2	0,09	2,2	T
7	M	21	cheveux	0,47	0,13	3,6	T
8	M	28	cheveux	1,4	0,14	10	T
9	M	28	cheveux	0,07	0,01	7	T
10	M	35	cheveux	0,94	0,13	7,2	T
11	M	43	cheveux	3	0,2	15	T
12	F	23	cheveux	0,03	0,01	3	T
13	M	33	cheveux	0,2	0,4	0,5	T
14	M	30	cheveux	0,59	0,2	2,95	T
15	F	20	cheveux	0,04	0,01	4	T
16	M	33	cheveux	4	0,55	7,27	T
17	M	31	cheveux	0,05	0	5	T
18	M	20	cheveux	0	0	1	T
19	F	27	cheveux	0	0	1	T
20	M	26	cheveux	0	0	1	T
21	M	25	cheveux	0,1	0,01	10	T
22	F	36	cheveux	0	0	1	T
23	F	40	cheveux	0	0	1	T
24	M	37	cheveux	0,46	0,01	46	T
25	M	34	cheveux	0	0	1	T
26	M	16	cheveux	0	0	1	T
27	M	26	cheveux	0	0	1	T
28	M	31	cheveux	0,23	0,01	23	T
29	M	20	cheveux	0,41	0,01	41	T
30	M	39	cheveux	0,43	0,01	43	T
31	M	34	cheveux	3,05	0,01	305	T
32	M	28	cheveux	0	0	1	T
33	F	15	cheveux	0	0	1	T
34	M	35	cheveux	0,05	0,01	5	PP
35	M	37	cheveux	0,07	0,01	7	PP
36	M	30	cheveux	0	0	1	PP
37	M	29	cheveux	0,32	0,01	32	PP
38	F	23	cheveux	0,05	0,01	5	PP
39	M	29	cheveux	0,2	0,01	20	PP
40	M	28	cheveux	0	0	1	PP
41	F	26	cheveux	0	0	1	PP
42	F	20	cheveux	0	0	1	PP
43	M	20	cheveux	0	0	1	PP
44	M	22	cheveux	0	0	1	PP
45	M	28	cheveux	0	0	1	PP
46	M	44	cheveux	0	0	1	PP

47	M	23	cheveux	0	0	1	PP
48	F	27	cheveux	0	0	1	PP
49	M	42	cheveux	0,07	0,01	7	PP
50	F	34	cheveux	0,025	0,01	2,5	PP
51	M	35	cheveux	0,05	0,01	5	PP
52	M	24	poils barbe	0,61	0,01	61	PC
53	M	24	cheveux	1,83	0,01	183	PC
54	M	33	cheveux	0,7	0,01	70	PC
55	F	18	cheveux	0,14	0,01	14	PC
56	M	32	cheveux	2,24	0,16	14	PC
57	M	28	cheveux	5,9	0,01	590	PC
58	M	36	cheveux	1,3	0,01	130	PC
59	M	35	cheveux	1,15	0,01	115	PC
60	M	24	cheveux	0,2	0,01	20	PC
61	M	43	cheveux	0,25	0,29	0,86	PC
62	M	36	cheveux	1,3	0,1	13	PC
63	F	22	cheveux	0,2	0,09	2,2	PC
64	M	31	cheveux	0,2	0,08	2,5	PC
65	M	36	cheveux	0,5	0,09	5,6	PC
66	M	37	cheveux	0,6	0,5	1,2	PC
67	M	26	cheveux	0	0	1	PC
68	F	13	cheveux	0	0	1	PC
69	M	33	cheveux	0,1	0,1	1	PC
70	M	25	cheveux	0	0	1	PC
71	M		cheveux	0,54	0,13	4,15	PC
72	M	27	cheveux	0	0	1	PC
73	M	21	cheveux	0	0	1	PC
74	F	22	cheveux	4,47	0,6	7,45	PC
75	F	24	cheveux	0	0	1	PC
76	H	18	cheveux	0,06	0,01	6	PC
77	M	34	cheveux	1,2	0,01	120	PC
78	M	31	cheveux	0,15	0,01	15	PC
79	M	19	cheveux	1,75	0,01	175	PC
80	M	28	cheveux	0	0	1	PC
81	M	18	cheveux	4,15	0,01	415	PC
82	M	40	cheveux	0,13	0,01	13	TA
83	M	17	cheveux	0,42	0,09	5	TA
84	M	23	cheveux	0,25	0,1	2,5	TA
85	F	40	cheveux	0	0	1	TA
86	F	29	cheveux	0	0	1	TA
87	M	24	cheveux	0	0	1	TA
88	M	26	cheveux	0,16	0,17	0,94	TA
89	F	17	cheveux	0,09	0,01	9	TA
90	F	17	cheveux	0	0	1	TA
91	F	29	cheveux	0,55	0,01	55	TA
92	F	18	cheveux	0,025	0,01	2,5	TA
93	M	30	cheveux	0,12	0,01	12	TA
94	F	45	cheveux	0,13	0,01	13	TA
95	F	20	cheveux	0	0	1	TA
96	F	36	cheveux	0,1	0,01	10	TA
97	F	40	cheveux	0,05	0,01	5	TA
98	M	38	poils axillaires	0,13	0,01	13	TA
99	M	19	cheveux	0,53	0,01	53	TA

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/cannabis/conso.html. Site consulté le 6 mai 2013.
- (2) Meyer N, MacCabe J. Schizophrenia. *Medecine* 2012;40:586-590.
- (3) Franck N. Psychose et Délire Chronique. *La Revue du Praticien* 2012;62:115-22.
- (4) Regier DA, Farmer ME, Rac DS et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;264(19):2511-8.
- (5) Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia : prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res* 1999;35 Suppl:S93-100.
- (6) Duaux E, Dervaux A. Toxicomanie et schizophrénie. Séminaire de psychiatrie biologique : hôpital Sainte-Anne 2000;30:93-112.
- (7) Richard D, Senon JL. Le Cannabis. *Toxibase* 1995:1-26.
- (8) www.parl.gc.ca/content/SEN/committee/371/ille/library/history-f.htm. Site consulté le 1er mai 2013.
- (9) Schaffer Library of Drug Policy.: The Marihuana Tax Act of 1937: Taxation of Marihuana. Washington, DC: House of Representatives, Committee on Ways and Means 1937.
- (10) Joy JE, Watson SJ, Benson JA. Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base. Washington, DC: National Academy Press 1999.
- (11) Mack A, Joy J. Marijuana as medicine? The Science Beyond the Controversy. Washington, DC: National Academy Press 2001.
- (12) www.drogues.gouv.fr/drogues-illicites/cannabis/. Site consulté le 6 mai 2013.
- (13) Mura P, Perrin M, Chabrilat M, Chaudron H, Dumestre-Toulet V. L'augmentation des teneurs en THC dans les produits à base de cannabis en France : mythe ou réalité ? *Annal Toxicol Anal* 2001;13:64-7.
- (14) Paris M, Tran N. The existence of "Nederwiet", a new fact in the history of cannabis. *Ann Pharm Fr* 1998;56(6):264-7.
- (15) Barguil Y. Etude de trois plantes psychotropes consommées en Nouvelle-Calédonie : kava, cannabis et datura – Aspects médicaux et médico-légaux [thèse]. Nouméa : Université de la Nouvelle-Calédonie, 2011, 158p.

- (16) Huestis MA, Sampson AH, Holicky BJ, Henningfield JE, Cone EJ. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52(1):31-41.
- (17) Huestis M. Pharmacokinetics of THC in inhaled and oral preparations. In : Nahas GG, Sutin KM, Harvey D, Agurell S, editors. *Marijuana and medicine*. Totowa. New Jersey : Humana Press 1999;p105-16.
- (18) Lindgren JE, Ohlsson A, Agurell S, Hollister L, Gillespie H ? Clinical effects and plasma levels of delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) in heavy and light users of cannabis. *Psychopharmacology* 1981;74(3):208-12
- (19) Huestis MA. Human Cannabinoid Pharmacokinetics. *Chemistry and Biodiversity*. 2007;4:1770-804.
- (20) Wall ME, Sadler BM, Brine D, Taylor H, Perez-Reyes M. Metabolism, disposition, and kinetic of delta 9- tetrahydrocannabinol in men and woman. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34 :352-63.
- (21) Hollister LE, Gillespie HK, Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S. Do plasma concentrations of delta 9-tetrahydrocannabinol reflect the degree of intoxication? *J Clin Pharmacol* 1981;21:171S-177S.
- (22) Ohlsson A, Lindgren JE, Andersson S, Agurell S, Gillespie H, Hollister LE. *Biomed. Environ. Mass Spectrom* 1986;13:77.
- (23) Nahas G, Leger C, Tocque B, Hoellinger H. The kinetics of cannabinoid distribution and storage with special reference to the brain and testis. *J Clin Pharmacol* 1981;21(8-9):208-214.
- (24) Hunt CA, Jones RT. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;215:35-44.
- (25) Sticht G, Käferstein H, Grundberiffe. Toxicokinetik und toxicodynamik. In : Berghaus G, Krüger HP, editors. *Cannabis im Strassenverkehr*. Gustav Fischer: Stuttgart 1998. p1-11.
- (26) Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol* 1992;16(5):276-82.
- (27) Chiriboga C. Foetal alcohol and drug effects. *The Neurologist* 2003;9(6):267-279.
- (28) Djulus J. Substances illicites. Dans Ferreira dir. *Grossesse et allaitement Guide thérapeutique*. Montréal: Édition du CHU Sainte-Justine 2007:151-152
- (29) Astley SJ, Little RE. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12(2):161-8.

- (30) Wall ME, Sadler BM, Brine D, Taylor H, Perez-Reyes M. Metabolism, disposition, and kinetic of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34(3):352-63.
- (31) Brenneisen R, Egli A, Elsohly MA, Henn V, Spiess Y. The effect of orally and rectally administered delta 9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34(10):446-52.
- (32) Goullé JP, Saussereau E, Lacroix C. Pharmacocinétique du delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2008;66(4):232-244.
- (33) Schwartz RH, Hayden GF, Riddile M. Laboratory detection of marijuana use. Experience with a photometric immunoassay to measure urinary cannabinoids. *Am J Dis Child* 1985;139(11):1093-6.
- (34) Ellis GM Jr, Mann MA, Judson BA, Schramm NT, Tashchian A. Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38(5):572-8.
- (35) Costentin J. Neurobiologie du cannabis. *La lettre du psychiatre* 2012;8:2.
- (36) Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le Système endocannabinoïde central. *Médecine Sciences* 2004;20(1):45-53.
- (37) Potvin S, Stip E, Roy JY. Schizophrénie et cannabinoïdes: données cliniques, expérimentales et biologiques. *Drogues, santé et société* 2004;2:2.
- (38) Caballero A, Tseng KY. Association of cannabis use during adolescence, prefrontal CB1 receptor signaling and schizophrenia. *Frontiers in Pharmacology* 2012;3:101.
- (39) Gaborit B, Andreelli F. Le système endocannabinoïde : de la physiologie aux potentialités thérapeutiques. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2008;20:129-36.
- (40) Fouchet M. Signes cliniques de l'imprégnation au cannabis. 5. In : Palazzo J, Roure L. *Le cannabis : du plaisir au risque. Tout comprendre pour mieux prendre en charge*. Clamecy : Med-line Editions 2005:69.
- (41) Ashton C. Pharmacology and effects of cannabis : a brief review. *British Journal of Psychiatry* 2002;30:137-147.
- (42) Gurley RJ, Aranow R, Katz M. Medicinal marijuana: a comprehensive review. *J Psychoactive Drugs* 1998;30(2):137-47.

- (43) Consequences of marijuana use and abuse. In: Marijuana and medicine: Assessing the science base. Joy JE, Stanley J, Watson Jr, and Benson JA. National Academy Press Washington, DC 1999.
- (44) Fontaa V. Le médecin et le toxicomane : guide pratique. Page 123.
- (45) Karila L, Vignau J, Alter C, Reynaud M. Altération cognitive liée à la consommation aiguë et chronique de cannabis. La revue du praticien 2005;55(1):23-26.
- (46) Macleod J, Oakes R, Copello A, and al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. The Lancet 2004;363(9421):1579-88.
- (47) Iversen LL. The science of marijuana. Oxford University Press 2000.
- (48) Laqueille X. Troubles Psychiatriques liés, induits ou associés au cannabis. La revue du praticien 2005;55(1):30-4.
- (49) Beaconsfield P, Ginsburg J, Rainsbury R. Marijuana smoking - Cardiovascular effects in man and possible mechanisms. New England Journal Med 1972;287(5):209-212.
- (50) Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. Anesthesia 2001;56(11):1058-68.
- (51) Pharmacocinétique et méthodes de dosage du Δ^9 -THC. In : Expertise collective INSERM. Cannabis, quels effets sur le comportement et la santé ? Paris INSERM 2001:143.
- (52) Delile JM. Usages de cannabis : repérage et évaluation des facteurs de gravité. La revue du praticien 2005;55:51-63.
- (53) Kintz P, Cirimele V, Ludes B. Detection of cannabis in oral fluid (saliva) and forehead wipes (sweat) from impaired drivers. J Anal Toxicol. 2000;24(7):557-61.
- (54) Kintz P, Cirimele V, Pepin G, Marquet P, Deveaux M, Mura P. Identification et dosage des cannabinoïdes dans le sang total. Toxicorama 1996;8:29-33.
- (55) Moulisma M, Humbert L, Citterio-Quentin A, Wiart JF. Traité de toxicologie médico-judiciaire. Méthodes analytiques. 139-194.
- (56) Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. II. Models for the prediction of time of marijuana exposure from plasma concentrations of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) and 11-nor-9-carboxy-Delta9- tetrahydrocannabinol (THCCOOH). J Anal Toxicol 1992;16(5):283-290.
- (57) Uhl M. Determination of cannabinoids in human hair. Analytical and practical aspects of drug testing in Hair 2006;127-141.

- (58) Goullé JP, Kintz P. Le cheveu: un efficace marqueur biologique d'exposition aux xénobiotiques. *Ann Biol Clin* 1997;55(5):435-42.
- (59) Cirimele V et al. Elisa one step for the detection of xenobiotics in human hair. *Ann Toxicol Anal.* 2009;21(1):9-12.
- (60) recommandations for hair testing in forensic cases.
http://www.sohr.org/pdf/consensus_on_hair_analysis.pdf. Site consulté le 2 mai 2013
- (61) Kauert G, Röhrich J. Concentrations of Delta 9-tetrahydrocannabinol, Cocaine and 6 monoacetylmorphine in Hair of Drug Abusers. *International Journal of Legal Medicine* 1996;108(6):294-9.
- (62) Huestis MA, Gustafson RA, Moolchan ET, Barnes A, Bourland JA, Sweeney SA, Hayes EF, Carpentier PM, Smith ML. Cannabinoid Concentrations in Hair from Documented Cannabis Users. *Forensic Science International* 2007;169(2-3):129-136.
- (63) Spilka S, Beck F, Legleye S. La France, à la tête de l'Europe du point de vue des consommations observées. In : *Consommation de cannabis : niveaux, évolution, géographie.* OFDT 2005.
- (64) www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/cannabis/conso. Site consulté le 6 mai 2013.
- (65) Legleye S, Beck F, Spilka S, Briffault X, Gautier A, Lamboy B, Leon C, Wilquin JL. Exploitation des données du Baromètre santé 2005 relatives aux pratiques d'usage de substances psychoactives en population adulte. *Tendances* 2006;48.
- (66) Legleye S, Beck F, Spilka S, Le Nezet O. Genre et caractéristiques sociales des consommateurs de drogues à l'adolescence, France, 2000-2005. *BEH Thématique* 2009.
- (67) Legleye S, Beck F, Spilka S, Lafitteau C. Les drogues à 17 Ans. Résultats de l'enquête Escapad 2008. *Tendances* 2009;66.
- (68) Spilka S, Le Nezet O, Tovar ML. Les drogues à 17 Ans : Premiers résultats de l'enquête Escapad 2011. *Tendances* 2012;79.
- (69) Spilka S, Le Nezet O, Beck F, Ehlinger V, Gofeau E. Tabac, Alcool et Cannabis durant les années collège. *Tendances* 2012;80.
- (70) Currie C, Zanotti C, Morgan A, Currie D, De Looze M, Roberts C, Oddrun S, Smith O, Barnekow V. Social Determinants of Health and Well-being Among Young People. *Health Behaviour in School aged Children (HBSC) Study: International Report from the 2009/2010 Survey.*

(71) Spilka S. Résultats du volet drogues, En France, de l'enquête Health Behaviour in School Aged Children (HBSC) 2010. Alcool, Tabac et Cannabis durant les 'Années Collège'. Tendances 2012;80.

(72) Beck F, Legleye S, Spilka S. Les évolutions de la consommation de cannabis sur les 15 dernières années. In : Consommation de cannabis : niveaux, évolution, géographie. OFDT 2005.

(73) Beck F, Tovar ML, Spilka S, Guignard R, Richard JB. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010, exploitation des données du Baromètre santé 2010. Tendances, n°76, 2011, 6 p.

(74) Costes JM. Cannabis, données essentielles. OFDT 2007.

(75) Legleye S, Beck F, Spilka S. Niveaux d'usage et profils des usagers en France en 2005. OFDT 2005.

(76) Office central pour la repression du trafic illicite des stupéfiants, usage et trafic des produits stupéfiants en France en 2010. OCRTIS, 2011.

(77) www.ofdt.fr/BDD_len/seristat/00029.xhtml. Site consulté le 2 mai 2013.

(78) Cadet Tairou A, Gandilhon M, Toufik A, Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2006- Huitième rapport national du dispositif TREND. OFDT 2008,191p.

(79) Beck F, Legleye S, Peretti-Watel P. Penser les drogues : Perceptions des produits et des politiques publiques. Enquête sur les représentations opinions et perceptions sur les produits psychotropes (EROPP) 2002. OFDT 2003,232p.

(80) Estivals M, Dubus JC, Porcher S, Auquier P, Dieudonné-Loundou A, Missotte I, Besson-Leaud L, Laumond-Barney S. Tabac Et Cannabis Chez L'adolescent scolarisé de Nouméa. Revue des Maladies Respiratoires 2011;28(5):636-646.

(81) Goodfellow B, Calandreau F, Roelandt J.L. Psychiatric epidemiology in New Caledonia. International Journal of Mental Health 2010;39:68-81.

(82) Deglamorising Cannabis. The Lancet 2011;346:8995.

(83) Macleod J, Davey Smith G, Hickman M. Does Cannabis use cause schizophrenia. The Lancet 2006;367(9516):1055.

(84) Rehashing the evidence on psychosis and cannabis. The Lancet 2007;370(9584):292.

(85) Liraud F, Verdoux H. Caractéristiques cliniques et pronostiques associées à une comorbidité

addictive chez des patients hospitalisés en psychiatrie. *Encéphale* 2000;26(3):16-23.

(86) Mission Interministerielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie. www.drogues.gouv.fr. Site consulté le 1^{er} mai 2013.

(87) Loi n°2007-297 du 5 mars 2007- ART 65 JORF 7 mars 2007. Consulté le 2 mai 2013 tiré de www.legifrance.gouv.fr

(88) Loi 92-684 du 22 juillet 1992 modifié par l'ordonnance dn°2000-916 du 19 septembre 2000 du code pénal. Consulté le 2 mars 2013 tiré de www.legifrance.gouv.fr

(89) Loi 2003-87 du 3 février 2003. Consulté le 1^{er} mai 2013 tiré de www.legifrance.gouv.fr

(90) Morel A. Troubles psychiatriques associés à la toxicomanie. *Le Flyer HS* n° 3 2004;2.

(91) Verdoux H. Agitation et délire aigu. *La revue du praticien* 2011;61:427-32.

(92) Franck N ; Clinique de la schizophrénie. *EMC-Psychiatrie* 2012;37-282-A-20.

(93) Ganon-Elazar E, Akirav I. Cannabinoids and traumatic stress modulation of contextual fear extinction and GR expression in the amygdala-hippocampal-prefrontal circuit. *Psychoneuroendocrinology* 2013. pii: S0306-4530(13)00019-X.

(94) Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport*. 1999;10(8):1665-9.

(95) Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov D. Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience*. 2001;103(1):9-15.

(96) Alonso R, Voutsinos B, Fournier M, Labie C, Steinberg R, Souilhac J, Le Fur G, Soubrié P. Blockade of cannabinoid receptors by SR141716 selectively increases Fos expression in rat mesocorticolimbic areas via reduced dopamine D2 function. *Neuroscience*. 1999;91(2):607-20.

(97) Dixon L, Breier A, Lieberman JA. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia : prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res* 1999;35:93-100.

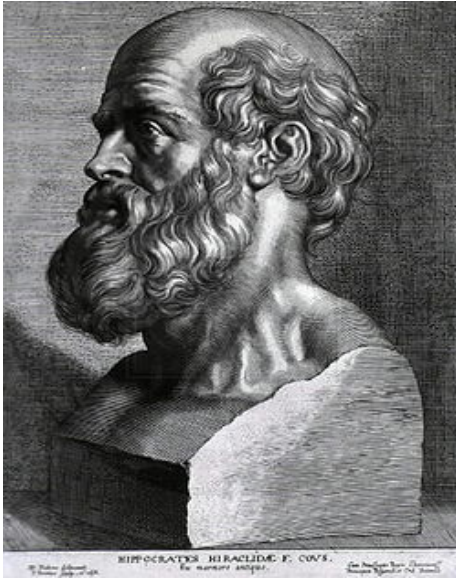
(98) Dervaux A, Olie JP, Laqueille X, Bayle FJ, Le Borgne MH, Krebs MO. Conduites addictives chez 100 schizophrènes. *Encéphale* 1999;25:183.

(99) Raynaud JP, Amétépé L. Schizophrénie et comorbidité: addiction et violence. *La revue du praticien* 2002;52(11):1191-3.

- (100) Chaltiel T, Balkan T, Lida-Pulik H, Botbol M. Dépendance et Cannabis: Une étude clinique auprès d'adolescents hospitalisés en milieu psychiatrique. *L'information Psychiatrique* 2003;79:215-20.
- (101) Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002;325(7374):1199.
- (102) Arsenault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325(7374):1212-3.
- (103) Kristensen K, Cadenhead KS. Cannabis abuse and risk for psychosis in a prodromal sample. *Psychiatry Research* 2007;151(1-2):151-4.
- (104) Corcos M, Phan O, Nezelof S, Jemmet P. Psychopathologie de l'adolescent fumeur de cannabis. *La revue du praticien* 2005;55(1):35-40.
- (105) Reynaud M. Cannabis, L'approche doit être scientifique. *La Revue du Praticien* 2005;55 :14-6.
- (106) Grall-Bronnec M, Balkan T, Botbol M. Etudiants, usage de cannabis et troubles psychiatriques. *Alcoologie et Addictologie* 2005;27:21-29.
- (107) Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *PNAS* 2012;109(40):E2657-64.
- (108) Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis : a longitudinal population based study. *Am J Epidemiology* 2002;156(4):319-327.
- (109) Hambrecht M, Häfner H. Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia: an epidemiological perspective. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34(3):468-75.
- (110) Murat Y, Bora E, Lubman DL, Solowij N, BrewerWJ, Cotton SM, Conus P, Takagi MJ, Fornito A, Wood SJ, McGorry PD, Pantelis C. The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: a meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. *Schizophr Bull* 2012;38(2):316-30.
- (111) Schubart CD, Sommer IE , Van Gastel WA, Goetgebuer RL, Kahn RS , Boks MP. Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr Res* 2011;130(1-3):216-21.
- (112) Morgan C, Curran H. Effects of cannabidiol on schizophrenia like symptoms in people who use cannabis. *The British Journal of Psychiatry* 2008;192(4):306-307.

- (113) Martín-Moreno AM, Reigada D, Ramírez BG, Mechoulam R, Innamorato N, Cuadrado A, de Ceballos ML. Cannabidiol and other cannabinoids reduce microglial activation in vitro and in vivo: relevance to Alzheimer's disease. *Mol Pharmacol.* 2011;79(6):964-73.
- (114) Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, Klosterkötter J, Hellmich M, Koethe D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry* 2012;2:e94.
- (115) Laure P, Binsinger C. Consommation de produits 'aux fins de performance' par les médecins généralistes. *Thérapie* 2003;58 :445-50.
- (116) Jaury P. Cannabis. *AKOS-Traité De Médecine* 2006;1-6.
- (117) Parker J, Gay M. Problem drug users known to bristol general practitioners. *Journal of the royal college of general practitioners* 1987;37:260-3.
- (118) Beck F, Guignard R, Obradovic I, Gautier A, Karila L. Développement du repérage des pratiques addictives en médecine générale en France. *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 2011;59(5):285-294.
- (119) Legleye S, Kraus L, Piontek D, Phan O, Jouanne C. Validation of the cannabis abuse screening test in a sample of cannabis inpatients. *European Addiction Research* 2012;18(4):193-200.
- (120) Delile JM. Usages de cannabis : repérage et évaluation des facteurs de gravité. *La revue du praticien* 2005;55:62.
- (121) Karila L, Legleye S, Beck F, Corruble E, Falissard B, Reynaud M. Validation of a questionnaire to screen for harmful use of alcohol and cannabis in the general population: CRAFFT-ADOSPA. *La Presse Médicale* 2007;36:582-590.
- (122) Berger G, Fraser R, Carbone S, McGorry P. Emerging psychosis in young people. *Australian Family Physician* 2006;35(5):315-21.
- (123) Sim MG, Khong E, Hulse G. Cannabis and psychosis. *Australian Family Physician* 2004;33(4):229-32.
- (124) Bernard C, Melihan-Cheinin P, Postel-Vinay N, Jeanfrançois M, Lert F. Agir contre la hausse du cannabis. *La revue du praticien* 2005;55 :5-6.
- (125) Prochaska JO, DiClemente CC, Homewood. *The transtheoretical approach: crossing traditional boundaries of therapy.* IL: Dow Jones-Irwin, 1984.
- (126) Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross GC. In search of how people change: Applications to addictive behaviors. *American Psychologist* 1992.

- (127) Guilbert, Gautier A, Baudier F, Trugeon A. Baromètre santé 2000 : les comportements des 12-25 ans synthèse des résultats nationaux et régionaux. Saint-Denis : INPES 2004;3: 216.
- (128) Gerada C. Cannabis and the general practitioner 'going to pot'. *British Journal of General Practice* 2003;53:598–599.
- (129) Obradovic I. Caractéristiques du public reçu dans les consultations jeunes consommateurs pour un problème d'addiction, 2005-2007. *BEH* 2009;30:332-336.
- (130) Jurado C, Menéndez M, Repetto M, Kintz P, Cirimele V, Mangin P. Hair testing for cannabis in Spain and France: is there a difference in consumption? *J Anal Toxicol*. 1996;20(2):111-5.
- (131) Huestis MA, Gustafson RA, Moolchan ET, and al. Cannabinoid concentrations in hair from documented cannabis users. *Forensic Sci Int*. 2007;169(2-3):129-36.
- (132) Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, and al. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 2009;195(6):488-91.
- (133) Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, and al. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(3):764-74.
- (134) Winton-Brown TT, Allen P, Bhattacharyya S, and al. Modulation of auditory and visual processing by delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: an FMRI study. *Neuropsychopharmacology* 2011;36(7):1340-8.
- (135) Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, and al. Distinct effects of {delta}9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jan;66(1):95-105.
- (136) Martin-Santos R, Crippa JA, Batalla A, and al. Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharm Des*. 2012;18(32):4966-79.
- (137) Barguil Y, Charlot JY, Baumann F, Pain E, Cousin J, Choblet E, Lepot L, Southwell G. THC et CBD capillaires et troubles psychiatriques chez le consommateur de cannabis. Communication orale 21^{ème} congrès de la SFTA-51^{ème} congrès de la STC, Saint-Malo 11-14 juin 2013.
- (138) Mann MW, Pons G. Pharmacogénétique et traitements antiépileptiques. *EMC Neurologie* 2005;2:308-21.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

La faculté de médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

PAIN EMERIC
TROUBLES PSYCHIATRIQUES CHEZ LE CONSOMMATEUR DE CANNABIS : l'aide au diagnostic par l'analyse capillaire

Th. : Méd, Grenoble, 2013, 124 p

RESUME :

La consommation de cannabis a considérablement augmenté ces dix dernières années en France en particulier chez les jeunes. La schizophrénie est une maladie grave et chronique (diagnostic porté à 6 mois). Le cannabis est à présent considéré comme un puissant déclencheur de psychoses latentes chez les consommateurs présentant une vulnérabilité psychotique.

Le but de notre étude, menée auprès de 99 patients de Nouvelle-Calédonie répartis en quatre groupes (Psychose Chronique (PC), Pharmacopsychose (PP), Troubles psychiatriques Autres (TA) et Témoins (T)), est de montrer que l'analyse capillaire en tétrahydrocannabinol (THC), en cannabidiol (CBD) varie en fonction des profils psychiatriques des consommateurs de cannabis ainsi que le ratio THC/CBD.

L'analyse des valeurs des concentrations en THC nous renseigne sur le profil des consommateurs : le groupe PC étant de gros consommateurs, les groupes T et TA des consommateurs réguliers et le groupe PP des consommateurs occasionnels.

Les concentrations en CBD, molécule antipsychotique, sont plus importantes chez les patients témoins. L'étude du ratio THC/CBD est élevée dans le groupe des patients psychotiques.

Les principaux biais de l'étude sont la taille de l'échantillon réduite, un biais de recrutement parmi les Témoins et l'absence de suivi sur le long terme

Il convient donc de poursuivre l'étude avec l'intégration des données cliniques et psychiatriques des patients.

MOTS CLES :

Cannabis
Schizophrénie
Analyse capillaire
Tétrahydrocannabinol - Cannabidiol

JURY :

Présidente : Madame le Professeur Françoise STANKE

Membres : Monsieur le Professeur Patrice FAURE
Madame le Docteur Helène EYSSERIC
Monsieur le Docteur François PAYSANT
Monsieur le Docteur Yann BARGUIL

DATE DE SOUTENANCE :

7 juin 2013

ADRESSE DE L'AUTEUR :

43 bis avenue de Genève
74000 Annecy