



HAL
open science

Intoxications accidentelles par cannabis chez l'enfant

Barbara d'Andrea

► **To cite this version:**

Barbara d'Andrea. Intoxications accidentelles par cannabis chez l'enfant. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01976987

HAL Id: dumas-01976987

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01976987>

Submitted on 10 Jan 2019

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 20 DECEMBRE 2018

PAR

Madame Barbara D'ANDREA

Né(e) le 9 mai 1993 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

INTOXICATIONS ACCIDENTELLES PAR CANNABIS CHEZ L'ENFANT

JURY :

Président : Pr Frédérique GRIMALDI

Maitre de thèse : Dr Corinne SCHMITT

Membre : Dr Luc de HARO

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE**PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

REMERCIEMENTS

Dans un premier temps, je souhaiterais remercier ma directrice de thèse Corinne SCHMITT, qui m'a aidée et soutenue pendant ce long périple. Sans vous, cette thèse n'aurait pas été d'aussi bonne qualité.

Merci à Luc de HARO et Frédérique GRIMALDI de m'avoir fait l'honneur d'être membres de mon jury.

Sans oublier, Mathieu Glaizal, qui nous a aidés à interroger la base de données des cas rapidement et qui était à notre disposition pour toutes questions ou explications.

Merci à toute l'équipe du centre antipoison de Marseille pour ce stage qui a été vraiment enrichissant.

Merci à mes parents, ma soeur de m'avoir toujours soutenue, au moment de mes partiels, de l'écriture de ma thèse et dans cette période difficile. Sans eux, je n'en serais pas là aujourd'hui.

Merci à ma famille, mes cousin(es) qui ont été présent(es).

Merci Maman, Mathieu, Samantha, Raphaël et Andréa d'avoir pris le temps de me relire et corriger cette longue thèse.

Merci aux membres de la pharmacie du Parc Borely, d'avoir enrichi mes connaissances et surtout de m'avoir aidé à affronter cette période. Vous avez joué un rôle majeur dans l'obtention de mon diplôme.

Merci à Iris, Justine, Anna et Samantha qui ont été des piliers tout au long de mes études et encore aujourd'hui.

Merci à mes ami(es) qui ont été présents tout au long de mes études, ou qui sont arrivés en cours pour votre présence, votre soutien. Mes études sont terminées mais pas notre amitié.

Table des matières

I. INTRODUCTION	23
II. EPIDEMIOLOGIE	25
a. Au niveau de la population	25
i. <u>Mondiale</u>	25
ii. <u>Européenne</u>	26
iii. <u>Française</u>	30
b. Chez les enfants.....	33
III. QU'EST-CE QUE LE CANNABIS ?	36
a. Un peu de botanique.....	36
b. Les différents modes de consommation (17,18).....	41
c. Mécanisme.....	44
i. <u>La pharmacocinétique des cannabinoïdes</u>	44
ii. <u>La Pharmacologie du cannabis</u>	51
iii. <u>Cannabis et voies de signalisation intracellulaire</u>	56
iv. <u>Mécanisme d'action</u>	59
d. Effets induits par le cannabis.....	61
i. <u>Effets neuropsychologiques (20,21,25)</u>	62
ii. <u>Effets somatiques induit par la prise de cannabis (20,25,29)</u>	64
e. Toxicité aiguë du cannabis	67
IV. INTOXICATIONS ACCIDENTELLES AU CANNABIS CHEZ L'ENFANT REPERTORIEES AU CAPM	69
a. Introduction	69
b. Objectifs	70
c. Méthodes	70
d. Résultats	71
i. <u>Nombre d'enfants intoxiqués au cannabis</u>	71
ii. <u>Effectifs par année en fonction de l'âge</u>	72
iii. <u>Effectifs en fonction de l'âge</u>	73
iv. <u>Effectifs de garçons et de filles par année</u>	74
v. <u>Lieu d'intoxication</u>	75
vi. <u>Premier appelant au CAPM</u>	76
vii. <u>La forme de cannabis</u>	77
viii. <u>Symptômes notifiés au CAPM</u>	78

ix.	<u>Cas ayant bénéficié d'un dosage urinaire ou bien sanguin au THC</u>	81
x.	<u>Cas les plus graves</u>	83
e.	Discussion	88
i.	<u>Nombre d'intoxications</u>	88
ii.	<u>Les signes cliniques</u>	90
iii.	<u>Gravité des intoxications</u>	93
iv.	<u>Lieu d'intoxication</u>	95
v.	<u>Forme de cannabis</u>	95
vi.	<u>Agés des patients intoxiqués au cannabis</u>	96
vii.	<u>Dosage de cannabis</u>	96
viii.	<u>La légalisation du cannabis</u>	98
V.	CONCLUSION	102

LISTE DES FIGURES :

<i>Figure n°1 : Estimations relatives à la consommation de drogue dans l'union européenne</i>	25
<i>Figure n° 2 : Prévalence de la consommation de cannabis au cours de l'année écoulée chez les jeunes adultes, tendances significatives sur le plan statistique (15-34 ans)</i>	26
<i>Figure n°3 : Tendances parmi les consommateurs admis en traitement pour la première fois</i>	27
<i>Figure n°4 : Consommation de substances chez les élèves européens scolarisés de 15 à 16 ans (enquête ESPAD 2015)</i>	27
<i>Figure n°5 : Proportion de consommateurs de cannabis au cours de l'année et réguliers, suivant le sexe et l'âge (en%)</i>	30
<i>Figure n°6 : Usage de cannabis dans l'année entre 2010 et 2014 selon l'âge et le sexe (en%)</i>	31
<i>Figure n°7 : Effectif par année répertorié au CAPM</i>	32
<i>Figure n°8 : Formes de cannabis impliquées dans les intoxications involontaires chez l'enfant répertoriées par le CAPM</i>	33
<i>Figure n°9 : Plant de cannabis</i> http://photoflora.free.fr/UneFoto.php?NumTaxon=1946&NumPhoto=jlt003404.jpg	35
<i>Figure n°10 : Inflorescences mâles</i> http://photoflora.free.fr/UneFoto.php?NumTaxon=1946&NumPhoto=jlt081116.jpg	36
<i>Figure n°11 : Inflorescences femelles</i> http://photoflora.free.fr/UneFoto.php?NumTaxon=1946&NumPhoto=jlt081117.jpg	37

<i>Figure n°12 : Inflorescences mâles et femelles</i>	
http://photoflora.free.fr/UneFoto.php?NumTaxon=1946&NumPhoto=jlt037346.jpg	37
<i>Figure n°13 : Graines de marijuana</i>	
https://commons.wikimedia.org/wiki/Cannabis_sativa?uselang=fr#/media/File:Marijuana_seeds.jpg	38
<i>Figure n°14 : Sommités fleuries femelles</i>	
http://photoflora.free.fr/UneFoto.php?NumTaxon=1946&NumPhoto=jlt083533.jpg	39
<i>Figure n° 15 : Marijuana</i>	
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Marijuana_big.jpg	40
<i>Figure n° 16 : Narguilé</i>	
https://fr.wikipedia.org/wiki/Narguilé	41
<i>Figure n° 17 : Résine de cannabis</i>	
https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Resinecannabis.jpg	42
<i>Figure n° 18 : Etude Harder et Coll. : Concentration en Δ^9-THC dans la Résine de cannabis et effets physiques et psychiques « ressentis » par le sujet en fonction du temps après consommation d'un joint contenant 9mg de Δ^9-THC</i>	
.....	43
<i>Figure n° 19 : Métabolisme du Δ^9-THC</i>	
.....	46
<i>Figure n° 20 : Elimination du THC de l'organisme au cours du temps selon Wall et al.</i>	
.....	47
<i>Figure n° 21 : Concentrations respectives des principaux cannabinoïdes dans les différents milieux biologiques et voies d'élimination</i>	
.....	49
<i>Figure n° 22 : Localisation des récepteurs CB1 sur une coupe sagittale de cerveau humain.</i>	
.....	50

<i>Figure n°23</i> Distribution des récepteurs cannabinoïdes	51
<i>Figure n°24</i> : Localisation des récepteurs CB1 dans le système nerveux central et effets pharmacologiques corrélés	52
<i>Figure n°25</i> : Principales voies de transduction du signal modifiées après action des endocannabinoïdes via récepteurs CB1, VR1 ou par action directe	57
<i>Figure n°26</i> : Description des différents phénomènes DSI et DSE	58
<i>Figure n°27</i> : Les endocannabinoïdes agissant sur la plasticité synaptique à long terme, grâce à leur action rétrograde sur l'élément présynaptique	59
<i>Figure n°28</i> : Corrélation entre la localisation des récepteurs CB1 au niveau du système nerveux central et les effets du cannabis	60
<i>Figure n°29</i> : Signes physiques caractérisant une intoxication aiguë, chronique ou un sevrage	64
<i>Figure n°30</i> : Signes psychiques caractérisant une intoxication aiguë, chronique ou un sevrage	65
<i>Figure n°31</i> : Critères de diagnostics de l'intoxication au cannabis	67
<i>Figure n°32</i> : Effectifs par année d'enfants ayant ingéré du cannabis durant la période 2008 – 2017	70
<i>Figure n°33</i> : Effectifs par année d'enfants ayant ingéré du cannabis durant la période 2008 – 2017 en fonction de leur âge	71
<i>Figure n°34</i> : Effectifs en pourcentage d'enfants ayant ingéré du cannabis durant la période 2008 – 2017 en fonction de classe d'âges	72

<i>Figure n°35 : Effectifs de filles et de garçons ayant ingérés du cannabis durant la période 2008 – 2017</i>	73
<i>Figure n°36 : Lieux d'intoxication notifiés au centre antipoison de Marseille durant la période 2008 – 2017</i>	74
<i>Figure n°37 : Pourcentage de l'identification du premier appelant notifiés au CAPM durant la période 2008 – 2017</i>	75
<i>Figure n°38 : Pourcentage de la forme de cannabis ayant intoxiqué les enfants notifiés au CAPM durant la période 2008 – 2017</i>	76
<i>Figure n°39 : Symptômes cités au CAPM durant la période 2008 – 2017</i>	78
<i>Figure n°40 : Nombre de cas ayant bénéficié d'un dosage de THC notifié CAPM</i>	80
<i>Figure n°41 : Gravités des cas par année notifiés au CAPM</i>	82
<i>Figure n°42 : Représentation des intoxications au cannabis chez l'enfant, du nombre de coma et la concentration en THC dans la résine saisie par les douanes françaises au cours de la période 2004-2014</i>	93
<i>Figure n°43 : Nombre annuel et taux d'exposition à la marijuana chez les enfants de moins de 6 ans recensé au niveau des CAP des Etats-Unis de 2000 à 2013</i>	98
<i>Figure n°44 : Taux annuel d'exposition à la marijuana chez les enfants de moins de 6 ans par statut de légalisation de la marijuana</i>	98
<i>Figure n°45 : Taux d'exposition à la marijuana chez les enfants de moins de 6 ans selon le nombre d'années avant et après la légalisation de marijuana à usage médical dans les États en transition</i>	99

Figure n°46 : Comparaison des taux d'exposition non intentionnelle au cannabis entre les États où c'est illégal, en transition et décriminalisés.100

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau n°1 : Symptômes notifiés au CAPM durant la période 2008 – 2017 comparés à ceux cités sur une période de 15 ans (1993-2007) par Spadari et al. 79

Tableau n°2: Valeurs des dosages urinaires ou sanguins 81

Tableau n°3 : Nombre de cas annuels, avec nombre de cas graves et de coma ($GW \leq 8$) et lieu de prise en charge entre 2008 et 2017. 83

Tableau n°4: Comparaison des symptômes notifiés au CAPM durant la période 2008 – 2017 et 1993 - 2007 90

LISTE DES ABBREVIATIONS :

- **CAP** : CENTRE ANTIPOISON
- **CAPM** : CENTRE ANTIPOISON DE MARSEILLE
- **PMSI** : PROGRAMME DE MÉDICALISATION DES SYSTÈMES D'INFORMATION
- **ANSM** : AGENCE NATIONALE DE SANTÉ DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
- **ONUDC** : OFFICE DES NATIONS UNIES CONTRE LA DROGUE ET LE CRIME
- **OFDT** : OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES
- **STC** : SOCIÉTÉ DE TOXICOLOGIE CLINIQUE
- **PACA** : PROVENCE-ALPES-CÔTE D'AZUR
- **RPU** : RÉSUMÉ DE PASSAGE D'URGENCE
- **THC** : TETRAHYDROCANNABINOL
- **Δ9-THC** : Δ9-TETRAHYDROCANNABINOL
- **Δ8-THC** : Δ8 – TETRAHYDROCANNABINOL
- **2-AG** : 2-ARACHIDONOYLGLYCEROL
- **DAG** : 1,2-DIACYLGLYCEROL
- **AMPC** : ADENOSINE MONOPHOSPHATE CYCLIQUE
- **PKA** : PROTÉINE KINASE A
- **ERK1/2** : EXTRACELLULAR SIGNAL-RELATED PROTEIN KINASE
- **JNK** : C-JUN-N-TERMINAL KINASE
- **DSI** : DEPolarIZATION INDUCED SUPPRESSION OF INHIBITION
- **DSE** : DEPolarIZATION INDUCED SUPPRESSION OF EXCITATION
- **DLT** : DÉPRESSION À LONG TERME
- **MCH** : MELANIN-CONCENTRATING HORMONE
- **DL₅₀** : DOSE TUANT 50%
- **RTU** : RÉPONSE TÉLÉPHONIQUE D'URGENCE
- **SICAP** : SYSTÈME D'INFORMATION DES CENTRES ANTIPOISON
- **THC-COOH** : ACIDE 11-NOR Δ9 TETRAHYDROCANNABINOL CARBOXYLIQUE
- **CEIP** : RÉSEAU DES CENTRES D'ADDICTOVIGILANCE
- **VS** : VERSUS

I. INTRODUCTION

La création des centres antipoison date de 1960. Il existe huit centres antipoison (CAP) au niveau national dont celui de Marseille. Leur activité de réponse téléphonique d'urgence (RTU) est assurée par des médecins toxicologues vingt-quatre heures sur vingt-quatre, sept jours sur sept. Ils permettent une aide au diagnostic, à la prise en charge et au traitement des intoxications.

En 2006, 197 042 cas d'intoxications ont été comptabilisés dans les CAP de France. Les intoxications accidentelles représentaient 82,5 % des intoxications signalées. La majorité de ces intoxications concernait des enfants. La tranche d'âge 1- 4 ans représentait 46,3 % de ces intoxications. Les produits généralement mis en cause étaient les médicaments ou produits ménagers. (1)

Les intoxications domestiques accidentelles à divers produits toxiques sont très fréquentes chez l'enfant avant l'âge de 6 ans avec un pic autour des 2 – 3 ans. En effet, le centre antipoison de Marseille (CAPM) a recensé un total de 253 569 cas d'intoxications durant la période 2008 - 2017. Les intoxications chez l'enfant (inférieur ou égal à 10 ans) représentaient 45,3 % des intoxications tout âge confondu, soit 114 784 cas en 10 ans.

Une première alerte a été lancée par le CAPM en 2009. Spadari et al. ont signalé 93 cas d'intoxications au cannabis chez l'enfant au CAPM durant la période 1993 - 2007. (2) Ils ont démontré que durant cette période, la fréquence et la gravité de ces intoxications au cannabis chez l'enfant ont augmenté.

D'autres études ont suivi notamment sur les données du réseau des centres d'addictovigilance (CEIP) et les données du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) confirmant cette augmentation entre 2010 et 2014. (3)

Suite à ce constat, l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a émis une première alerte le 19 octobre 2015 aux professionnels de santé ainsi qu'au grand public sur la dangerosité et la gravité d'une intoxication au cannabis par ingestion chez l'enfant. (3)

Le travail présenté dans cet ouvrage a pour objectif de réaliser un nouveau bilan sur les cas d'intoxications au cannabis survenus chez l'enfant et colligés au CAPM sur la période 2008 - 2017. Dans une première partie, nous verrons l'épidémiologie, la pharmacologie et les effets du cannabis. La deuxième partie concernera les résultats de notre étude sur ces intoxications au cannabis chez l'enfant durant 10 ans (2008 - 2017) au CAPM puis la discussion permettra de comparer nos résultats à ceux de l'étude de Spadari et al. ainsi qu'aux données actuelles.

II. EPIDEMIOLOGIE

a. Au niveau de la population

i. Mondiale

D'après les chiffres du rapport mondial des drogues rédigé par l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC), 250 millions de personnes auraient consommé des drogues au cours de l'année 2015, soit 5 % de la population mondiale.

Parmi ces usagers, il y aurait 183 millions de consommateurs de cannabis. (4) Cela représente 3,8 % de la population mondiale. Le cannabis est le produit illicite le plus consommé au niveau mondial. C'est aussi, sans surprise, la substance la plus cultivée, la plus produite et trafiquée dans le monde entier.

Cette consommation de cannabis est stable au niveau mondial depuis ces trois dernières années, voir depuis 1998. Cependant, une augmentation de consommation en Amérique du Nord ainsi qu'Europe occidentale et centrale a été observée depuis 2010. (4)

Les continents produisant et consommant le plus de cannabis en 2014 sont l'Amérique et l'Afrique.

Depuis le 1^{er} janvier 2018, on compte 8 états aux Etats-Unis ayant légalisé la consommation de cannabis à des fins récréatives. Depuis, dans ces états, une hausse d'usage de cannabis a été relevée ainsi qu'une augmentation pour certains indicateurs de santé et de sécurité publiques c'est à dire les consultations d'urgences, les hospitalisations, les accidents de la route et les décès liés à l'usage de cette substance. (4,5)

ii. Européenne

Le rapport européen des drogues de 2017 (6) a estimé le nombre d'adultes ayant déjà consommé des produits illicites à un moment donné dans leur vie à plus de 93 millions de personnes. Il y aurait 56,8 millions d'hommes et 36,8 millions de femmes. Cette consommation de drogues est majoritaire chez les personnes âgées de 15 à 34 ans.

Parmi ces drogues illicites, le cannabis est la drogue la plus susceptible d'être consommée et cela pour toutes les tranches d'âges. Il y aurait 87,7 millions de personnes âgées de 15 à 64 ans qui auraient consommé du cannabis.

Toujours d'après le rapport européen des drogues de 2017 (6), il y aurait :

- 53,8 millions d'hommes ayant déjà consommé du cannabis
- 34,1 millions de femmes ayant déjà consommé du cannabis.

En 2017, environ 1 % des européens en consommeraient quotidiennement c'est-à-dire pendant 20 jours voir plus au cours du mois écoulé. Parmi eux, 30 % sont âgés entre 34 et 64 ans avec une majorité d'hommes.

Les jeunes consommateurs européens (15 à 34 ans) de cannabis au cours de l'année 2017 seraient au nombre de 17.1 millions dont 10 millions de jeunes âgés entre 15 et 24 ans.

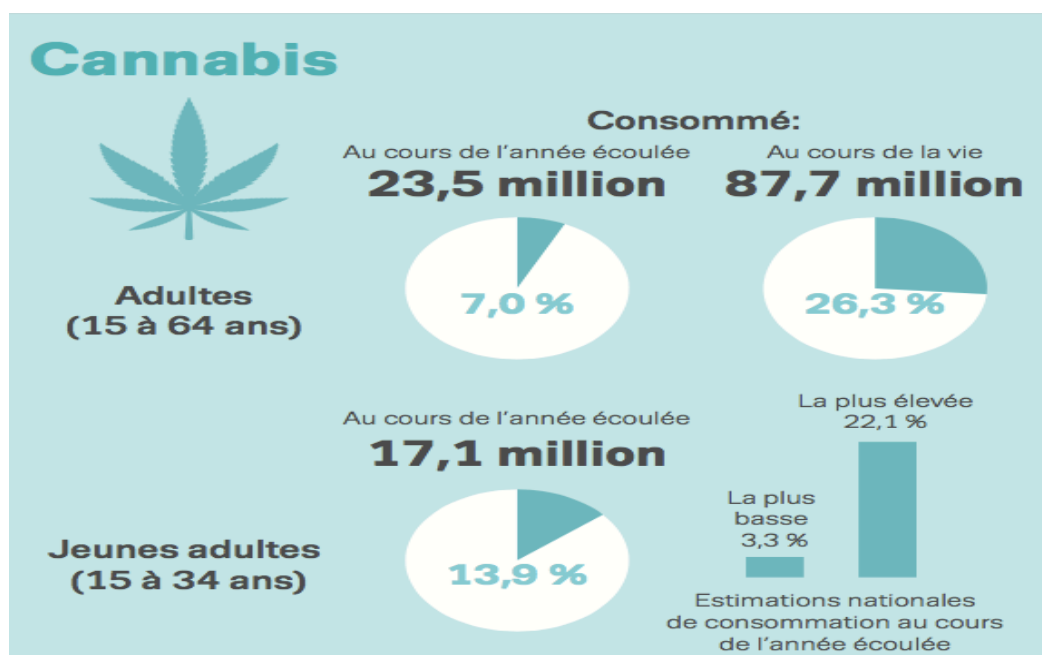


Figure n°1 : Estimations relatives à la consommation de drogue dans l'union européenne (6)

Les enquêtes démographiques réalisées par chaque pays depuis 2014 ont permis de voir que :

- L'Espagne, et le Royaume-Uni ont une prévalence stable voir même une baisse de consommation de cannabis au cours de la dernière décennie.
- L'Irlande, la France, l'Allemagne et les pays scandinaves (Danemark, Finlande, Suède), ont une prévalence accrue.

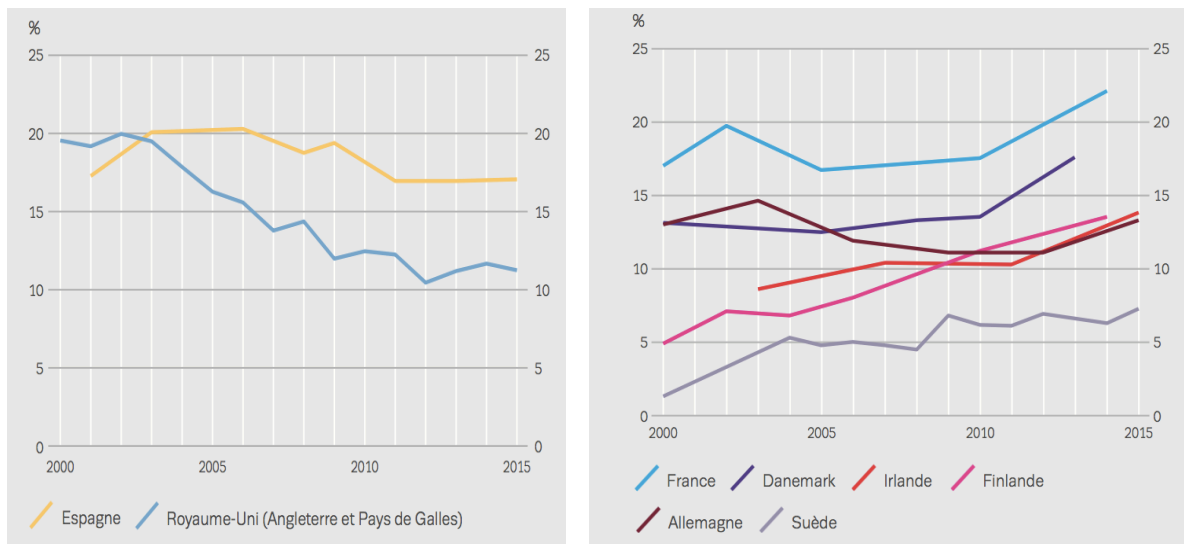


Figure n° 2 : Prévalence de la consommation de cannabis au cours de l'année écoulée chez les jeunes adultes, tendances significatives sur le plan statistique (15-34 ans) (6)

Les chiffres recueillis par l'OFDT (Observatoire Français des drogues et des toxicomanies) montrent que la France fait partie des pays les plus consommateurs et expérimentateurs de cannabis.

Une hausse de personnes entamant un traitement pour des problèmes liés au cannabis a été observée en Europe. (6) En effet en 2006, ils étaient estimés à 43 000 alors qu'en 2015 ils étaient 76 000. Parmi ces patients, il y avait une augmentation de consommateurs quotidiens : en 2006 ils représentaient 46 % et en 2015, 54 %.

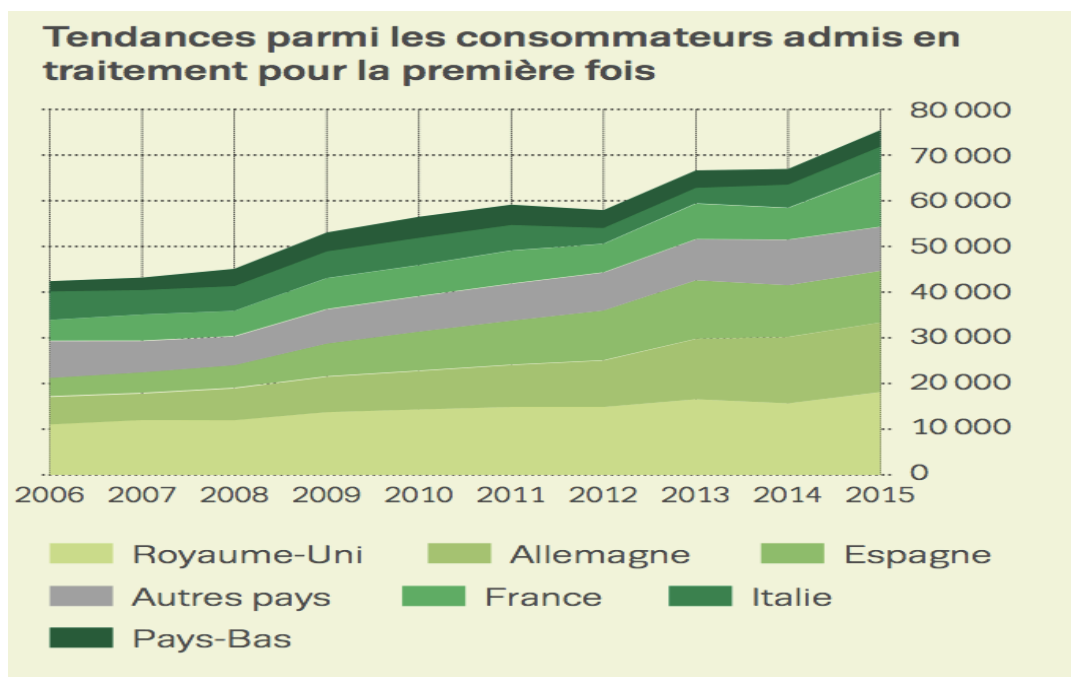


Figure n°3 : Tendances parmi les consommateurs admis en traitement pour la première fois (6)

L'enquête ESPAD (6), réalisée en milieu scolaire, a permis de recueillir des données sur la consommation de substances chez les élèves âgés de 15 à 16 ans dans 35 pays européens dont 23 états membres de l'Union Européenne et la Norvège. Parmi ces 24 pays, 18 % des élèves auraient consommé du cannabis au moins une fois. La République Tchèque et la France sont les pays où les taux sont les plus élevés (respectivement 37 % et 31 %).

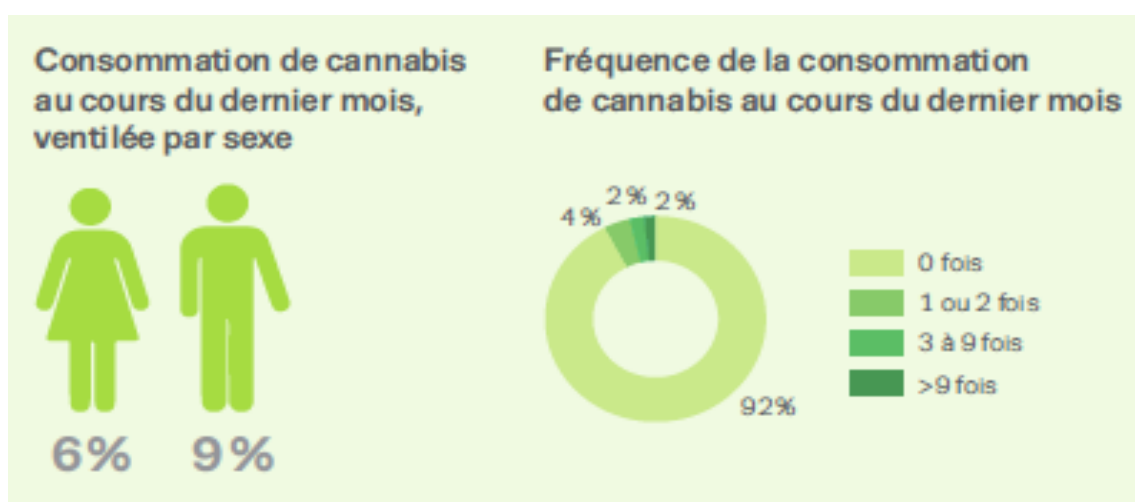


Figure n°4 : Consommation de substances chez les élèves européens scolarisés de 15 à 16 ans (enquête ESPAD 2015)(6)

De plus, grâce aux notifications systématiques de certains pays, il a été observé une augmentation majeure de la teneur en principe actif (THC) aussi bien pour l'herbe que pour la résine au cours de la période 2006 et 2014, puis une stabilisation en 2015 (6). D'après les données de l'OFDT de juin 2017, la teneur moyenne en THC dans la résine de cannabis a triplé en 10 ans afin d'atteindre 23 %. (7)

iii. Française

La population française est considérée comme l'une des premières consommatrices de cannabis aussi bien au niveau européen que mondial. En effet, quel que soit l'âge, le cannabis est le produit illicite le plus consommé.

D'après les données de l'OFDT (7-10), on estime en **2017** que :

- 5 millions de personnes auront consommé du cannabis dans l'année
- Dont 1,4 millions d'utilisateurs réguliers (consommation au moins 10 fois/mois). Parmi eux, il y aurait 700 000 utilisateurs quotidiens.

Ces chiffres sont en hausse par rapport à 2011 (il était estimé 3,8 millions de consommateurs de cannabis dont 1,2 millions d'utilisateurs réguliers).

De plus, pour les personnes âgées de 18 à 64 ans, 42 % ont déclaré en 2016 qu'ils avaient déjà consommé du cannabis au cours de leur vie, soit quatre adultes sur dix. Or en 2010, ils étaient 33 %.

Les hommes consomment plus que les femmes (50 % contre 33 %) mais on constate une hausse d'usage parmi les jeunes filles de 17 ans ainsi que les femmes âgées de 18 à 40 ans. Chez les hommes, il y a une hausse nette des 35 - 55 ans.

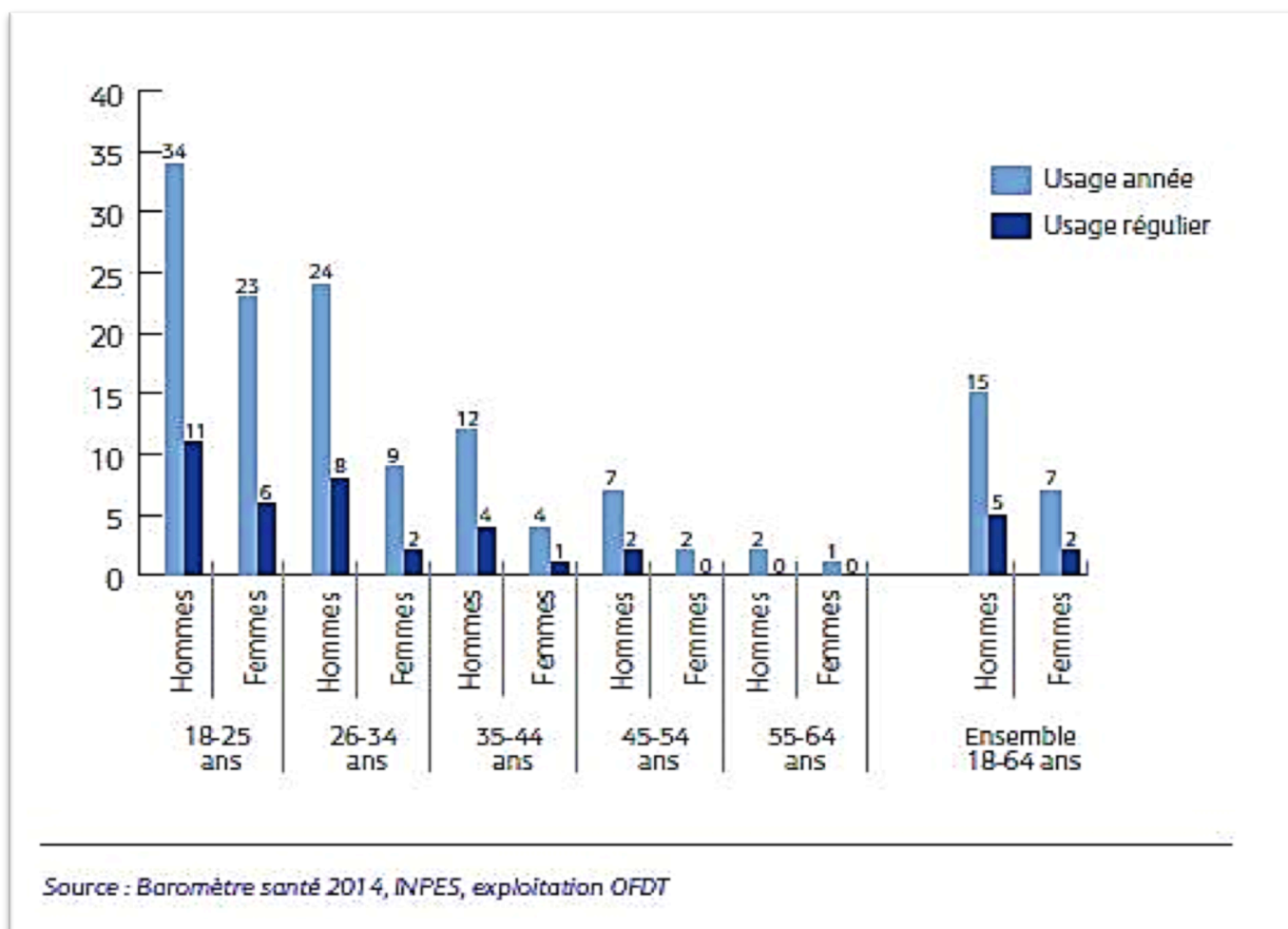
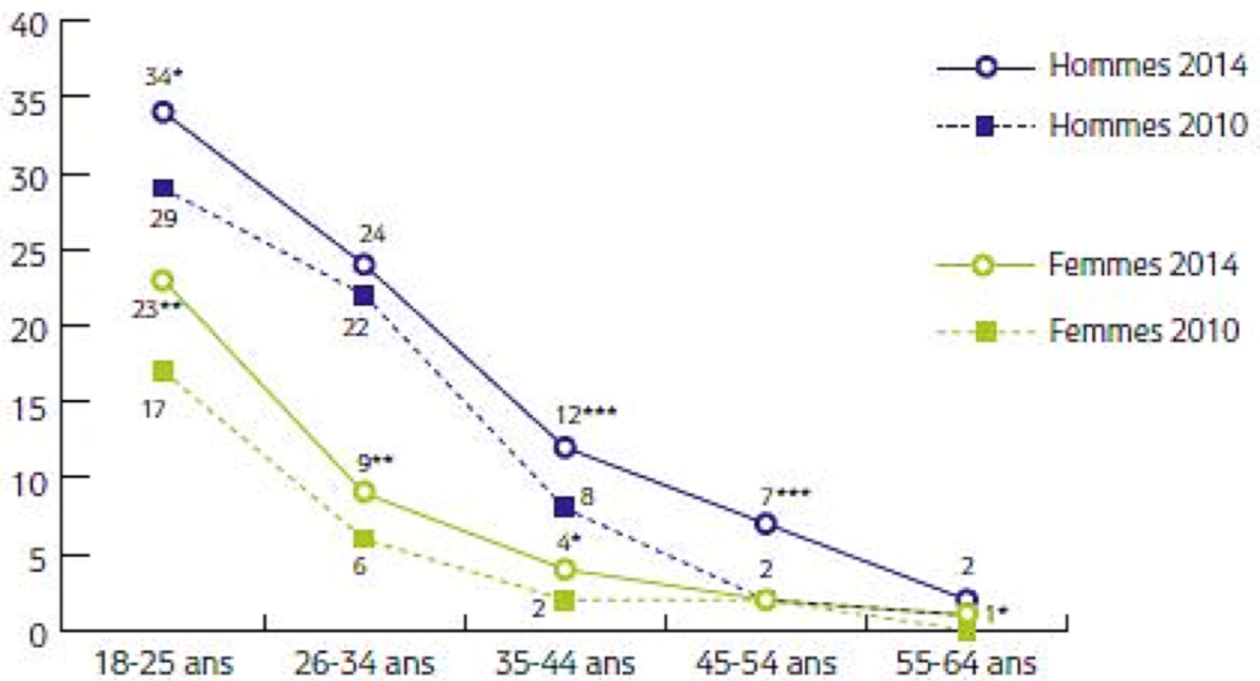


Figure n°5 : Proportion de consommateurs de cannabis au cours de l'année et réguliers, suivant le sexe et l'âge (en%) (10)



***, **, * : évolutions significatives aux seuils de 0,1 %, 1 % et 5 % entre 2010 et 2014, pour la classe d'âge concernée.

Sources : Baromètres santé 1992, 1995, 2000, 2005, 2010, 2014, INPES, exploitation OFDT

Figure n°6 : Usage de cannabis dans l'année entre 2010 et 2014 selon l'âge et le sexe (en%)(10)

En ce qui concerne les adolescents, l'enquête ESCAPAD (8,11) a permis de montrer qu'il y a eu une hausse d'expérimentation. En effet, en 2014 on estimait à 48 % le nombre d'adolescents âgés de 17 ans ayant expérimenté le cannabis alors qu'en 2011 ils étaient à 42 %. Parmi les 48 %, il y avait 38 % d'utilisateurs au cours de l'année (contre 35 % en 2011) et 9 % de consommateurs réguliers (contre 6 % en 2011).

b. Chez les enfants

L'état des connaissances étant très pauvre à ce sujet, le CAPM a réalisé et publié une première analyse rétrospective des cas d'intoxications involontaires par cannabis rapportés au CAPM afin d'évaluer la fréquence et la gravité des cas. L'analyse initiale portait sur les cas d'intoxications involontaires de l'enfant de moins de 18 ans notifiés au CAPM de 1993 à 2007 (2). Les données ont ensuite été complétées jusqu'en 2009 et présentées lors du 48^e congrès de la STC (société de toxicologie clinique) de Marseille en 2010 (12).

L'analyse de 1993 à 2009 a permis de répertorier 134 cas dont 100 cas observés sur la période de 2001 à 2009. Parmi eux, 85 % avaient moins de 3 ans (16 % moins d'un an, 43 % entre 1 et 2 ans et 26 % entre 2 et 3 ans). Ces intoxications se déroulaient principalement au domicile de l'enfant. La forme majoritairement impliquée dans ces intoxications était la résine.

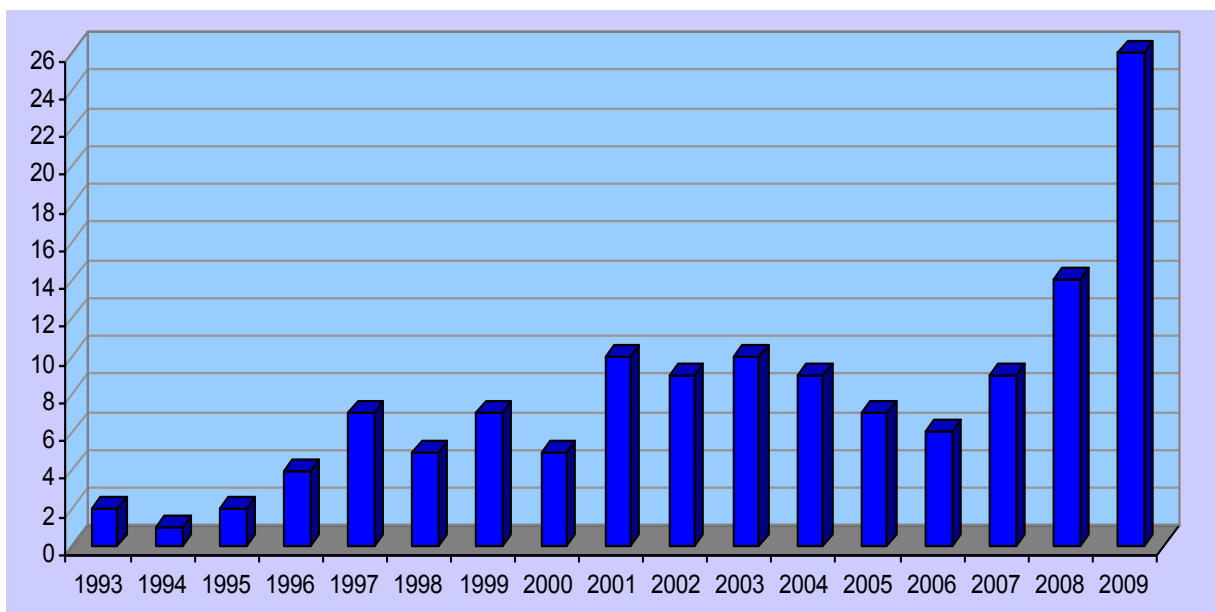


Figure n°7 : Effectif par année répertorié au CAPM (12)

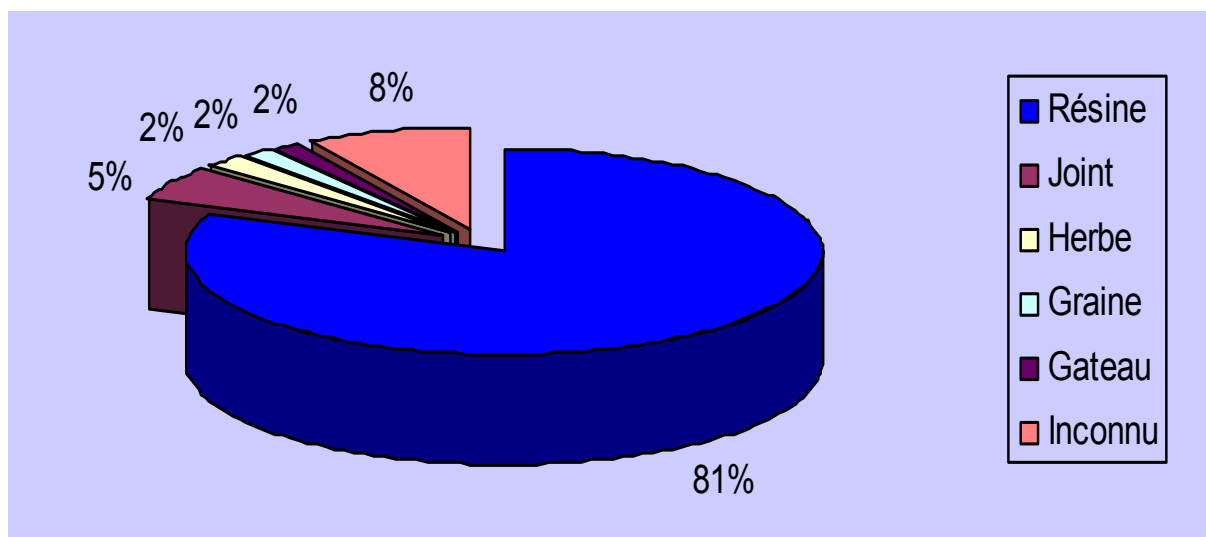


Figure n°8 : Formes de cannabis impliquées dans les intoxications involontaires chez l'enfant répertoriées par le CAPM (12)

Le 19 octobre 2015, l'ANSM a émis une alerte aux professionnels de santé ainsi qu'à la population sur une sous-estimation de la dangerosité et de la gravité d'une intoxication au cannabis par ingestion.

En effet, il a été observé en France une hausse des intoxications accidentelles au cannabis chez l'enfant. Celle-ci a été constatée par une analyse des données au niveau des Centres d'addictovigilance ainsi qu'au niveau de la base nationale du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et décrite par l'ANSM (3).

Les notifications de ces intoxications pédiatriques au cannabis répertoriées par les Centres d'addictovigilance étaient de 140 au cours de la période 2010 - 2014 dont 59 cas en 2014. La majorité de ces enfants avait moins de 2 ans. Parmi ces intoxications notifiées, 120 cas auraient nécessité d'une hospitalisation de 24 heures minimum, voire plus. 9 cas étaient graves, car leur pronostic vital a été mis en jeu, entraînant une admission en réanimation pédiatrique ou en soins continus. Aucun décès n'a été rapporté, seulement des évolutions favorables. (3)

L'analyse des données de la base nationale du PMSI a montré une augmentation des hospitalisations due à une intoxication accidentelle au cannabis par ingestion chez les enfants de moins de 10 ans de 2010 à 2014. Cette étude a répertorié 615 cas d'intoxications dont 151 cas en 2013 et 247 cas en 2014. Les enfants majoritairement touchés auraient moins de 2 ans. (3)

De plus, il a été observé une disparité entre les différentes régions de France. Les plus touchées par ce phénomène sont l'Ile-de-France, la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) et Rhône-Alpes. (3)

Afin de vérifier cette tendance à la hausse constatée en région PACA, G.Noel et al. (13) ont analysé les résumés de passages d'urgences (RPU) de 15 services d'urgences de cette région au cours de la période 2009 - 2014.

Les résultats montrent qu'entre 2009 et 2014, 1 182 patients ont été admis aux urgences pour une intoxication au cannabis. Il y avait 49 enfants de moins de 8 ans intoxiqués au cannabis soit 4,1 %. Parmi ces enfants, 28,6 % avaient moins d'un an, 53,1 % entre 1 et 2 ans, et 18,3 % entre 2 et 5 ans. Le taux d'hospitalisation était maximal chez les enfants de moins de 8 ans (75,5 % vs 12,7 % après 8 ans) ainsi que la proportion d'admissions en réanimation (4,1 % vs 0,2 %). Il y aurait une augmentation significative de passages aux urgences pour les intoxications au cannabis chez le moins de 8 ans au cours de la période 2011 – 2014. (13)

Au niveau mondial, il y aurait une hausse des intoxications accidentelles de cannabis chez l'enfant en Espagne, aux Etats-Unis, au Maroc, en Israël et en Italie (3).

III. QU'EST-CE QUE LE CANNABIS ?

a. Un peu de botanique

Le cannabis communément appelé « Marijuana » aux Etats-Unis et « Chanvre » en France, pousse dans le monde entier et est considéré comme la plante la plus répandue géographiquement.

En effet, le chanvre, *Cannabis Sativa* L. est l'une des premières plantes majeures cultivées par les peuples préhistoriques d'Asie. Il s'est adapté à tous les milieux, ce qui a provoqué des modifications de la composition chimique ainsi que dans l'activité pharmacologique. Nous avons donc aujourd'hui une grande diversification de l'espèce.

Les espèces du genre *Cannabis* sont des plantes annuelles herbacées dressées pouvant atteindre 5 mètres de haut. Le chanvre appartient à la famille des Cannabaceae et à l'ordre des urticales. Le plant de cannabis est composé d'une longue racine pivotante et d'une tige rugueuse.(14)



Figure n°9 : Plant de cannabis

<http://photoflora.free.fr/UneFoto.php?NumTaxon=1946&NumPhoto=jlt003404.jpg>

Les espèces du genre Cannabis se composent de (14–16):

- **Feuilles à la base** : elles sont opposées, avec 5 à 7 segments ovales, allongés dentés. Elles ont un nombre de poils plus ou moins important et une odeur forte.
- **Feuilles à la partie supérieure** : elles sont alternes simples ou avec 3 segments lancéolés et dentés.
- **Fleurs** : De façon générale, elles sont petites et verdâtres. On différencie les pieds mâles et femelles.
 - Le **pied mâle** possède des fleurs réunies en panicules, soit des inflorescences composées terminales en grappes allongées. Il possède moins de feuilles près du sommet et sur les branches fleuries.



Figure n°10 : Inflorescences mâles

<http://photoflora.free.fr/UneFoto.php?NumTaxon=1946&NumPhoto=jlt081116.jpg>

- Le **pied femelle** possède des inflorescences compactes mêlées de bractées foliacées au niveau de la partie supérieure. En général, il est plus petit que le pied mâle et possède plus de branches.



Figure n°11 : Inflorescences femelles

<http://photoflora.free.fr/UneFoto.php?NumTaxon=1946&NumPhoto=jlt081117.jpg>



Figure n°12 : Inflorescences mâles et femelles

<http://photoflora.free.fr/UneFoto.php?NumTaxon=1946&NumPhoto=jlt037346.jpg>

- **Fruit** : c'est un akène contenant une graine ovoïde nommée « chénévis » atteignant environ 3 mm de long de couleur grisâtre. C'est un fruit riche en huile.



Figure n°13 : Graines de marijuana

https://commons.wikimedia.org/wiki/Cannabis_sativa?uselang=fr#/media/File:Marijuana_seeds.jpg

Le cannabis est une plante où chaque partie peut être utilisable :

- **Tige** : c'est une fibre très longue et très solide qui peut être utilisée pour fabriquer des cordes, tissus ou papiers
- **Sommités florales et feuilles séchées** : elles sont connues pour leurs effets euphorisants car elles contiennent de la résine
- **Graines** : Elles ne contiennent pas de substances psychoactives. En Chine Antique, elles étaient considérées comme des céréales de base. Aujourd'hui, les graines sont cultivées pour leurs huiles et servent à l'alimentation du bétail et des oiseaux. L'huile permet de fabriquer des peintures, des vernis, carburants et lubrifiants.

Le chanvre contient de nombreux produits chimiques dont une soixantaine de cannabinoïdes. Ces terpénols sont présents au niveau des feuilles et des sommités fleuries. Le cannabinoïde principal est le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC). Il est le principal responsable de l'activité inébrillante et psychotrope. D'autres cannabinoïdes sont présents en quantités moins importantes comme le Δ^8 -THC, le cannabidiol et le cannabinol.

La teneur en Δ^9 -THC dépend des conditions climatiques (l'ensoleillement par exemple) et des conditions de cultures (à l'air libre ou bien sous serre). Sur des terrains bien exposés, chauds, le chanvre est plus petit et plus trapu, la résine va être produite en quantité importante pour se protéger de la sécheresse.

C'est cette résine, présente au niveau des feuilles et des sommités fleuries qui contient les substances psychotropes. En milieu tempéré, on va obtenir surtout un chanvre de type fibre.

Les deux principaux chimiotypes de chanvre sont :

- le chanvre « **type fibre** » ou chanvre textile (*Cannabis Sativa sativa*) où la teneur en Δ^9 -THC n'est qu'à l'état de traces. Il est cultivé pour ses fibres servant à la fabrication de tissus ou bien de cordage ou papier ainsi que pour ses graines oléagineuses.
- le chanvre « **type drogue** » ou chanvre indien (*Cannabis Sativa indica*) a une proportion plus importante de Δ^9 -THC.

Les pieds mâles et femelles secrètent autant de principe actif mais chez le plant mâle la maturité est plus longue. (16)



Figure n°14 : Sommités fleuries femelles

<http://photoflora.free.fr/UneFoto.php?NumTaxon=1946&NumPhoto=jlt083533.jpg>

b. Les différents modes de consommation (17,18)

Il existe différentes formes et différents modes de consommation dépendant du lieu de production et du mode de préparation :

- **L'Herbe** (ou marijuana, beuh, weed) : C'est un mélange de sommités fleuries et de feuilles séchées qui va être haché. Sa teneur en Δ^9 -THC peut varier de **2 à 4 %**. Elle peut être fumée pure, dans un « pétard » ou bien elle peut être mélangée à du tabac dans du papier à cigarette, on parle alors de « joint ».



Figure n° 15 : Marijuana

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Marijuana_big.jpg

Le narguilé peut également être utilisé. Il s'agit d'une « pipe à eau » soit une pipe à long tuyau qui va être reliée à un flacon d'eau pouvant être aromatisé. La fumée issue du mélange tabac-herbe traverse l'eau avant d'être inhalée.

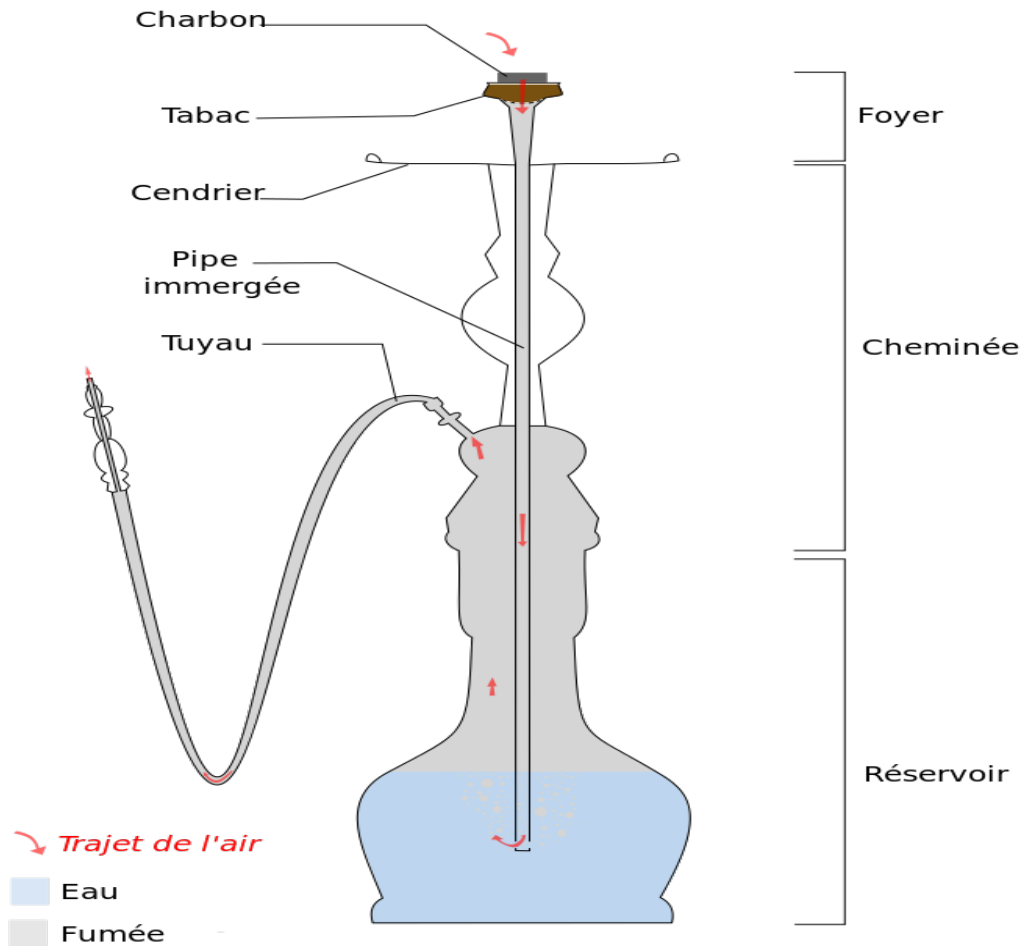


Figure n° 16 : Narguilé

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Narguilé>

- **La Résine** (ou haschich, shit) : elle se présente sous forme de poudre brune obtenue par tamisage des feuilles et des sommités florales sèches. Elle est compressée sous forme de « plaquette » et est coupée sous forme de « barrettes » pour être commercialisée. Sa teneur en Δ^9 -THC peut varier de **2 à 20 %**. Pour être consommée, elle est chauffée à la flamme puis émiétée et mélangée au tabac pour élaborer un « joint ». Elle peut être consommée avec des aliments, principalement des pâtisseries. Cela s'appelle le « space cake ». Son effet est plus intense et dure plus longtemps qu'un « joint » classique.



Figure n° 17 : Résine de cannabis

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Resinecannabis.jpg>

- **L'Huile** : liquide visqueux de couleur brun-vert avec une odeur vireuse. Elle provient de l'extraction de la résine par de l'alcool à 90° suivie d'une exposition au soleil pour évaporer l'alcool. Pour être commercialisée, elle est solidifiée par chauffage. Elle peut contenir jusqu'à 60 % de Δ^9 -THC. Elle peut être soit fumée ou ingérée.
- **Le « Bangh » indien** : C'est une boisson composée d'un mélange de tiges mâles et femelles résultant d'une décoction dans de l'eau ou de l'alcool.

c. Mécanisme

i. La pharmacocinétique des cannabinoïdes

Les cannabinoïdes sont des molécules très lipophiles pour la majorité. Le $\Delta 9$ -THC étant le principal constituant psychoactif du cannabis, nous ne traiterons que la cinétique de ce cannabinoïde.

- **Absorption** : Cette absorption peut être faite par inhalation ou par ingestion.
 - **Voie inhalée** : L'absorption du $\Delta 9$ -THC est rapide car il est fortement lipophile. Le taux de $\Delta 9$ -THC présent dans la fumée varie selon la manière de fumer (15 à 50 %). Ce dernier est absorbé directement et passe rapidement dans le flux sanguin. (19) La biodisponibilité en THC est nettement supérieure chez les gros fumeurs par rapport aux fumeurs occasionnels. Après inhalation, la concentration sanguine maximale est atteinte en 7 à 10 minutes. (20)
 - **Voie orale** : Malgré sa facilité à être absorbé et à traverser les membranes du tube digestif, l'absorption est lente. La biodisponibilité lors d'une ingestion varie de 4 à 20 % car elle est influencée par divers facteurs comme son insolubilité dans l'eau engendrant sa dégradation au niveau des sucs digestifs ainsi qu'une mauvaise réabsorption par la muqueuse digestive. Il y a aussi un effet de premier passage hépatique significatif (21). On a donc une absorption retardée et de même pour l'effet psychoactif. Après ingestion, la concentration maximale est atteinte entre 45 et 120 minutes en moyenne avec d'importantes variations individuelles. (17,22)

- **Distribution** : Dans le plasma, 95 à 99 % du Δ^9 -THC est lié aux protéines, essentiellement des lipoprotéines. Etant, très lipophile, le Δ^9 -THC va quitter rapidement le compartiment sanguin pour se distribuer et se fixer sur les tissus de l'organisme riches en lipides et hautement vascularisés notamment le cerveau, le poumon, le foie. Le volume de distribution est important (4 à 14L/kg). Cette forte capacité de stockage tissulaire combinée à l'existence d'un cycle entéro hépatique et d'une réabsorption rénale favorisent la durée des effets psychoactifs.

Pour une consommation isolée, les effets psychoactifs peuvent persister 45 à 150 minutes après arrêt de la consommation. On estime la demi-vie d'élimination plasmatique du Δ^9 -THC à 8 jours et que 20 % de la quantité fixée dans les tissus possède une demi-vie d'environ de 2 à 3 mois. (16)

Harder et coll. ont étudié l'évolution dans le temps des concentrations sanguines de Δ^9 -THC et les effets psychiques ressentis par les sujets après une consommation de « joints » contenant 9 mg de Δ^9 -THC (« joint standard » défini par le National institute of drug abuse aux Etats-Unis).

Ils ont constaté que les effets psychiques ont duré pendant environ 2 heures alors que la concentration en Δ^9 -THC dans le sang a diminué rapidement, de l'ordre du ng/mL au bout de 2 heures. De plus, ils ont montré que l'amplitude des effets était dépendante de la dose et de la concentration sanguine maximale observée. (19)

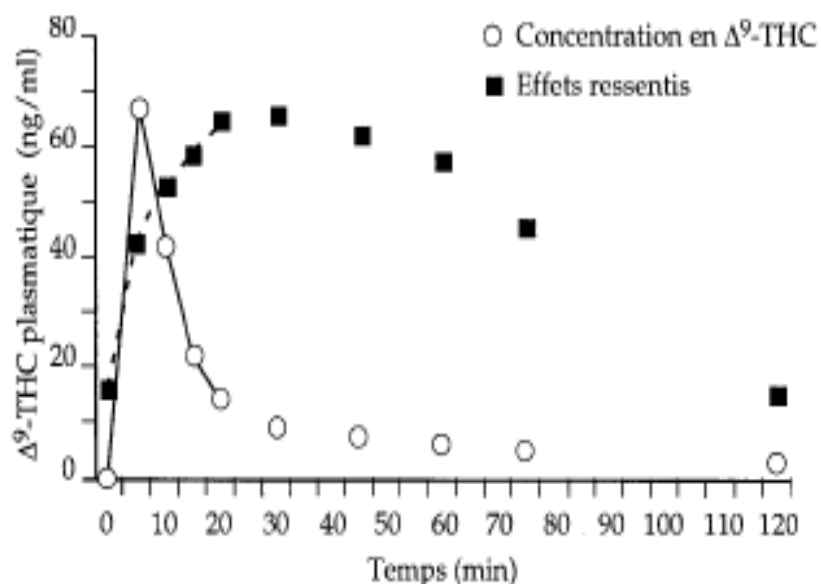


Figure n° 18 : Etude Harder et Coll. : Concentration en Δ^9 -THC dans la Résine de cannabis et effets physiques et psychiques « ressentis » par le sujet en fonction du temps après consommation d'un joint contenant 9mg de Δ^9 -THC (23)

- **Métabolisation** : il a été identifié plus de 100 métabolites pour le THC. Ce dernier subit une hydroxylation microsomiale au niveau du noyau aromatique par le cytochrome P450 (CYP2C9). Cette hydroxylation essentiellement hépatique conduit à la formation d'un métabolite actif majeur : **11-OH-THC**. Lorsqu'il y a inhalation de cannabis, on obtient des concentrations sanguines en 11-OH-THC inférieures à celle du THC tandis qu'en cas d'ingestion de cannabis, on va avoir des concentrations sanguines en 11-OH-THC supérieures à celle du THC. Lors de l'ingestion, le THC (en majeure partie) est également hydroxylé au niveau de la muqueuse intestinale par les enzymes microsomiales.

Le 11-OH-THC se fixe à l'albumine engendrant ainsi une pénétration plus importante au niveau du cerveau que le Δ^9 -THC. Le Δ^9 -THC est transporté par des lipoprotéines de haut poids moléculaires. Le 11-OH-THC subit à son tour une oxydation microsomiale au niveau hépatique par le cytochrome P450 pour produire un métabolite inactif, acide et hydrosoluble. Lors d'une inhalation de THC, ce métabolite apparaît dans le sang seulement quelques minutes après et va être éliminé dans les urines après glucuronidation : 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -THCCOOH. (23,24)

D'autres métabolites ont été identifiés (23):

- 8 β -hydroxy Δ^9 tétrahydrocannabinol : c'est un métabolite considéré comme psychoactif mais négligeable du fait d'un métabolisme rapide et d'une très faible concentration.
- 8 β -dihydroxy- Δ^9 tétrahydrocannabinol, 8- α -hydroxy Δ^9 tétrahydrocannabinol : ces deux métabolites sont considérés comme non psychoactifs. Ils proviennent d'une hydroxylation des molécules précédentes.

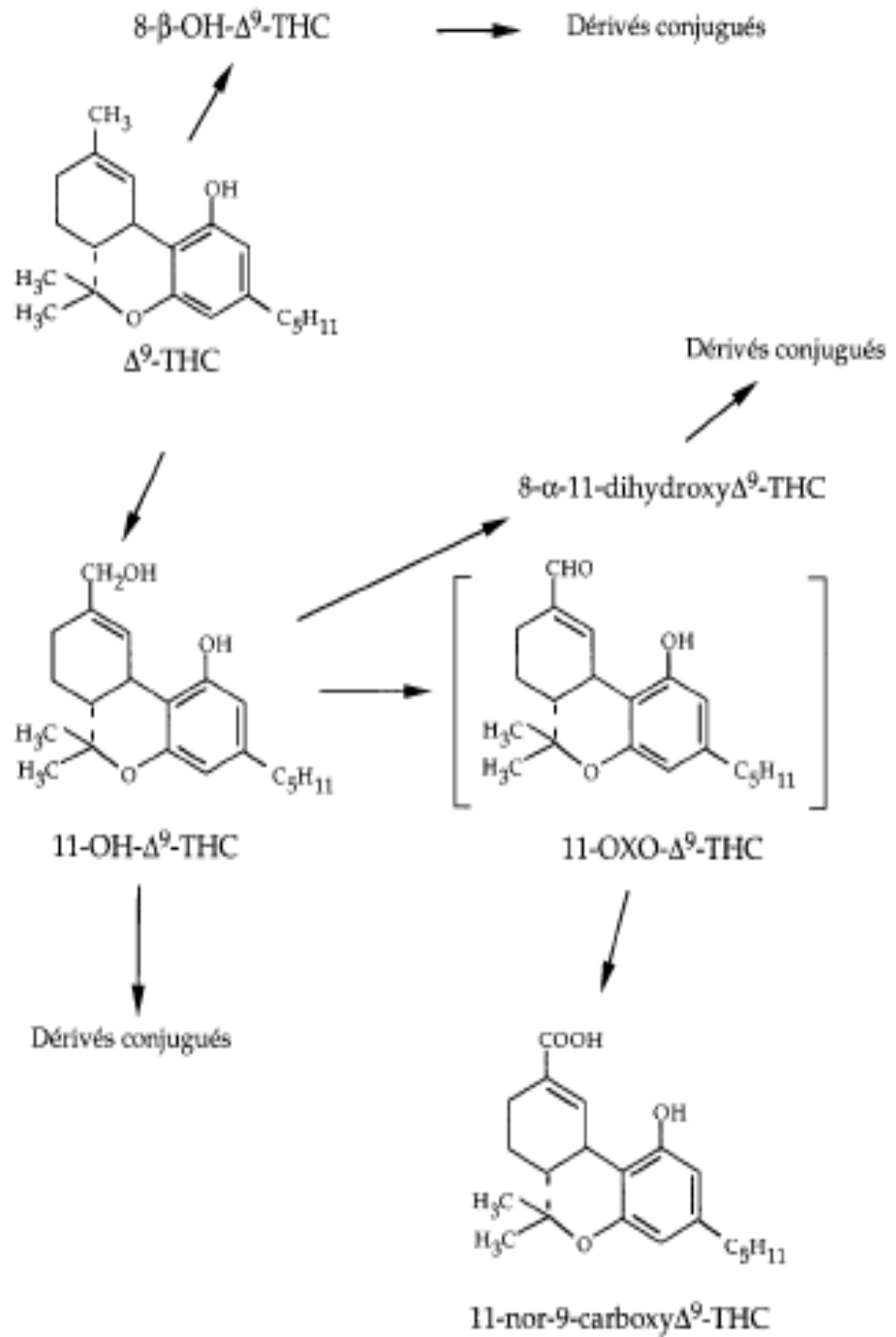


Figure n° 19 : Métabolisme du Δ⁹-THC (23)

- **Élimination** : Le $\Delta 9$ -THC est éliminé par voie digestive, rénale et sudorale. La vitesse d'élimination est variable d'un sujet à l'autre. Elle dépend principalement de la dose et de la fréquence de consommation de cannabis. Il a été démontré par Lemberger et al.(23) que les fumeurs réguliers ont la capacité de métaboliser le $\Delta 9$ -THC plus rapidement que ceux n'ayant jamais consommé.

La première phase d'épuration plasmatique est rapide car le $\Delta 9$ -THC, qui est très lipophile, est rapidement capté par les différents organes. La seconde phase est plus lente car la redistribution du THC à partir des graisses et des autres tissus vers le sang est très lente.

Les demi-vies terminales d'éliminations plasmatiques calculées par Wall et al. après une administration orale ou bien intraveineuse sont (24) :

- $\Delta 9$ -THC : 25 à 36 heures
- 11-OH-THC : 12 à 36 heures
- THC-COOH : 25 à 55 heures

Il a été démontré par Goullé et al. que 3 jours après une prise orale ou une injection intraveineuse, l'élimination totale urinaire et fécale de THC est de 45 et 65 % de la dose administrée. (25)

Tableau 4 Élimination du THC de l'organisme au cours du temps selon Wall et al. [9].
Time course of THC elimination, according to Wall et al. [9].

Sujets/voie	Urines (%)		Selles (%)		Total (%) 72h	Élimination urinaire (% du total) à 72h
	24h	72h	24h	72h		
<i>Intraveineuse</i>						
Femmes	11 ± 2	16 ± 3	9 ± 11	26 ± 19	42	38,1
Hommes	10 ± 5	15 ± 4	14 ± 11	35 ± 11	50	30,0
<i>Orale</i>						
Femmes	12,5 ± 3,0	15,9 ± 3,6	9 ± 11	48 ± 6	63,9	24,9
Hommes	10,3 ± 2,1	13,4 ± 2,0	24 ± 42	53 ± 18	66,4	20,2

Figure n° 20 : Élimination du THC de l'organisme au cours du temps selon Wall et al.(25)

L'**élimination digestive** se fait sous forme de métabolites acides qui seront éliminés dans les selles sous forme libre. (4,6)

L'élimination du Δ^9 -THC se fait essentiellement au niveau des selles (65 à 80 %). Cela s'explique par un cycle entérohépatique intense et une forte liaison protéique.

- 30 à 65 % du Δ^9 -THC est éliminé dans les selles sous forme de 11-OH- Δ^9 -THC et de Δ^9 -THC-COOH.
- Moins de 5 % du Δ^9 -THC passera dans les selles sous forme inchangée. (25)

L'**élimination urinaire** est lente en raison d'une forte fixation tissulaire du Δ^9 -THC. Il y a également une importante réabsorption tubulaire.

- 20 à 35 % du Δ^9 -THC est éliminé au niveau urinaire.
- 15 à 30 % du Δ^9 -THC sanguin est éliminé sous forme de Δ^9 -THC-COOH dans les urines.

Lors d'une prise unique en THC, une personne est positive au dosage du THC-COOH urinaire pendant 3 à 5 jours en général, mais peut rester positive jusqu'à 12 jours. (25)

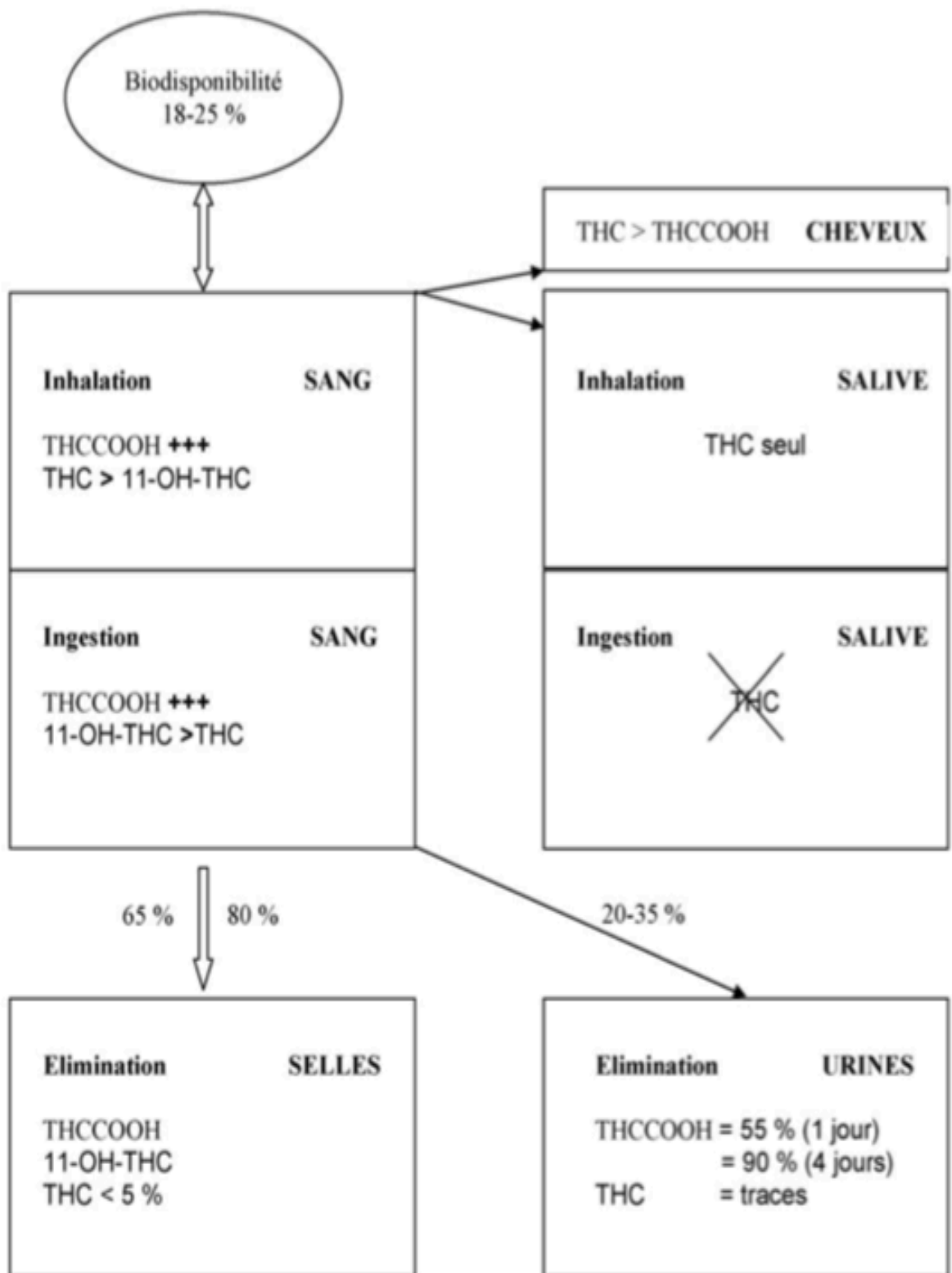


Figure n° 21 : Concentrations respectives des principaux cannabinoïdes dans les différents milieux biologiques et voies d'élimination(24)

ii. La Pharmacologie du cannabis

1. Le récepteur CB1

Ce n'est qu'à partir de 1988 que l'on découvre les récepteurs cannabinoïdes. Le premier récepteur trouvé est le CB1. C'est un récepteur présynaptique couplé aux protéines G. Ils sont essentiellement localisés au niveau des terminaisons axonales. Selon la région cérébrale, ils ont une densité plus ou moins importante :

- **densité élevée** : hippocampe, cervelet, ganglions, néocortex
- **densité faible** : le thalamus, l'hypothalamus et le tronc cérébral

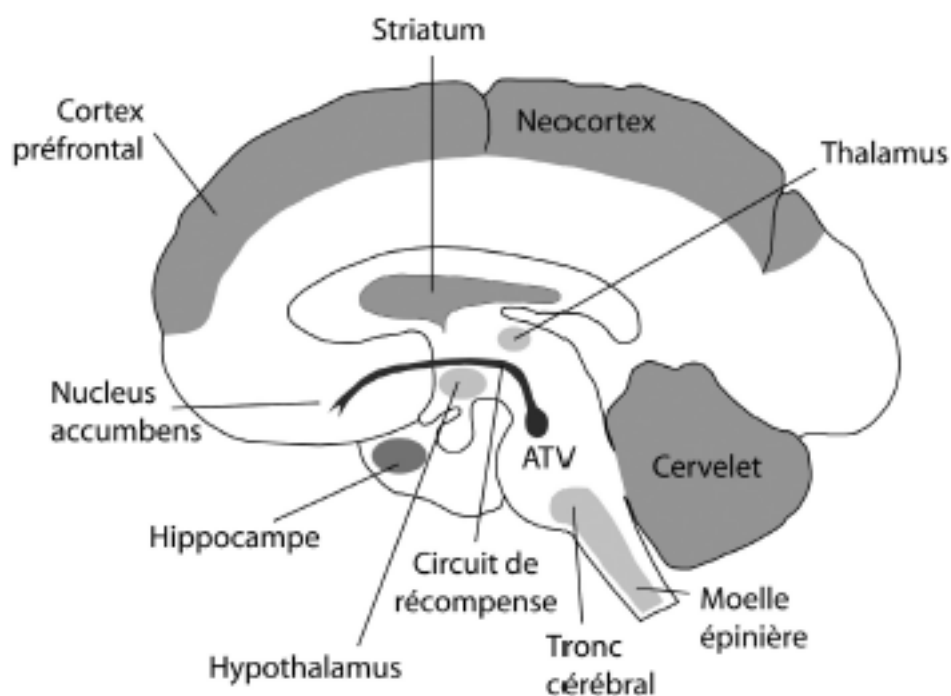


Figure n° 22 : Localisation des récepteurs CB1 sur une coupe sagittale de cerveau humain.

(26)

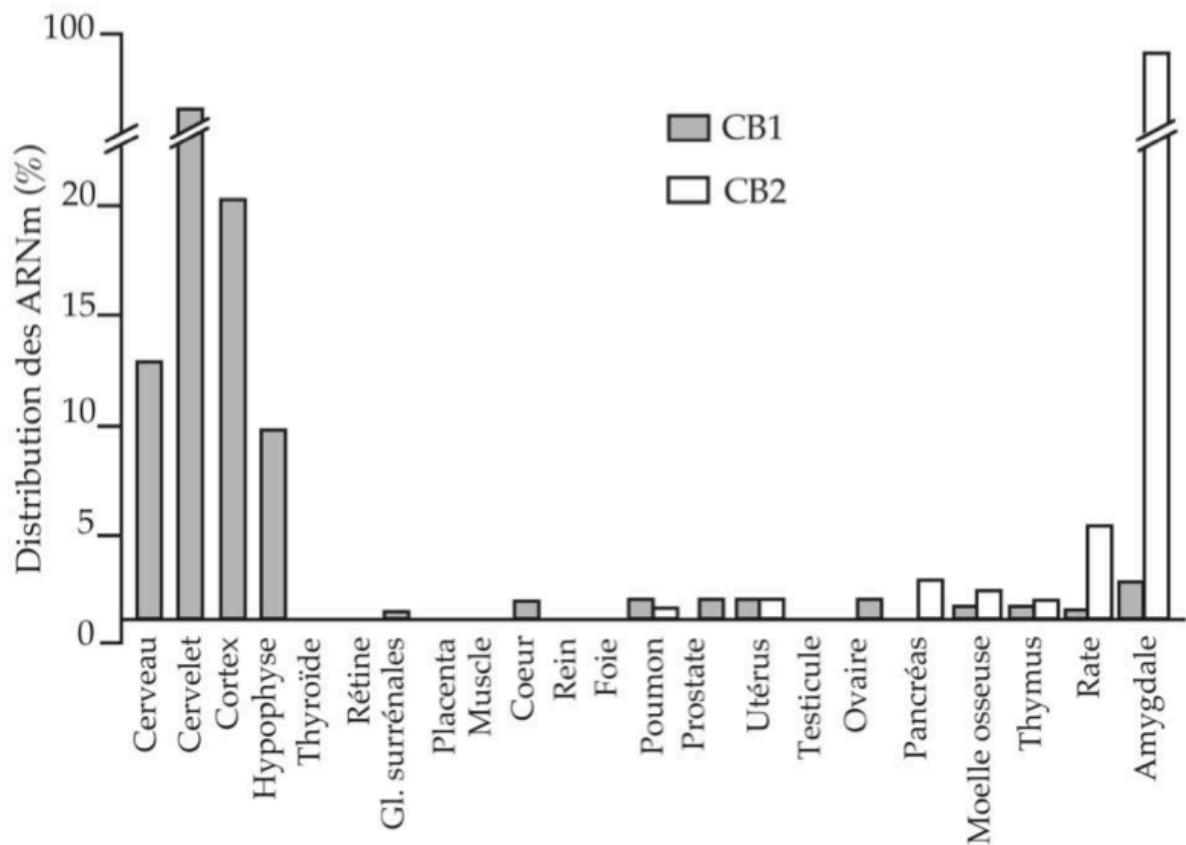


Figure n°23 Distribution des récepteurs cannabinoïdes (19)

Le fait que les récepteurs CB1 soient présents en densité importante au niveau des noyaux de la base, ainsi qu'au niveau du cervelet, concorde avec le ralentissement psychomoteur et la réduction de la coordination motrice induits par les cannabinoïdes. De plus, leur présence au niveau du cortex et de l'hippocampe peut expliquer les effets des cannabinoïdes sur la mémoire à court terme et sur les fonctions cognitives car c'est à ce niveau que se modulent les formes élémentaires d'apprentissage synaptique. (19)

On observe qu'il y a une faible présence de récepteurs CB1 au niveau du tronc cérébral. Ce dernier contient le centre respiratoire et le centre cardiovasculaire. Cette absence explique qu'il y ait peu d'effet dépressur respiratoire en toxicité aiguë. (19,27)

Structures	Marquage	Conséquences physiologiques	Références
Cerveau antérieur			
Amygdale	+		Herkenham et coll., 1990
Systèmes olfactifs	+		Herkenham, 1992
Cortex cérébral	++	Effets cognitifs	Tsou et coll., 1998, 1999
Noyaux de la base	++	Effets locomoteurs	Katona et coll., 1999
Hippocampe	++	Effets cognitifs (inhibition mémoire à court terme) et action antiépileptique	Rinaldi-Carmona et coll., 1996 Matsuda et coll., 1990, 1993 Hohmann, 1999
Thalamus/hypothalamus	+	Effets endocriniens et antinociceptifs	Marsicano et Lutz, 1999 Westlake et coll., 1994
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, pas de mortalité aiguë	
Cervelet	++	Effets moteurs (équilibre)	

++: marquage abondant ; + : marquage intermédiaire ; - : marquage faible ou nul

Figure n°24 : Localisation des récepteurs CB1 dans le système nerveux central et effets pharmacologiques corrélés (19)

2. Le récepteur CB2

Le récepteur CB2 a été découvert en 1993 par Munro et al. à partir de cellules myélocytaires HL60 de rat. (19). C'est un récepteur membranaire essentiellement présent au niveau des cellules du système immunitaire comme les lymphocytes B, les lymphocytes T ainsi que les monocytes « natural killers ». Il a été démontré que le récepteur CB2 était aussi présent au niveau du système nerveux central. Le niveau d'expression de ce récepteur dépend de l'état fonctionnel des tissus. Dans certaines pathologies (douleurs par exemple), les récepteurs CB2 peuvent être surexprimés (21,27).

3. Le système endocannabinoïde

On considère aujourd'hui qu'il y a huit endocannabinoïdes identifiés et trois classes de ligands cannabinoïdes (27) :

- Les ligands endogènes :

Le premier ligand endogène identifié par Mechoulam et al. est l'Anandamide. C'est un dérivé naturel de l'acide arachidonique. Il a une plus forte affinité pour les récepteurs CB1 que pour les récepteurs CB2. Cet endocannabinoïde est présent au niveau des membranes des cellules nerveuses sous forme de précurseur phospholipidique. Ce dernier est hydrolysé via une phosphodiesterase de type D afin de diminuer l'activité des cellules nerveuses. (19,28)

Le deuxième ligand endogène identifié est le 2-arachidonoylglycérol (2-AG). Il résulte d'une cascade enzymatique impliquant la phospholipase C hydrolysant le phosphatidylinositol (4,5)-biphosphate en 1,2-diacylglycérol (DAG) qui sera lui même transformé en 2-AG par la DAG lipase. (19)

Ces deux ligands induisent les mêmes effets comportementaux que le Δ 9-THC chez l'homme. Le 2-AG reste le ligand le moins puissant. (23)

- Les ligands exogènes naturels :

On considère comme ligands exogènes naturels chaque composant produit par les plants de cannabis. Il en existe plus de 60 mais les plus caractérisés sont le Δ 9-THC, Δ 8-THC, le cannabinoïde et le cannabidiol. (19)

Le Δ^9 -THC est considéré comme un agoniste partiel des récepteurs CB1. Il active les récepteurs CB1 et par conséquent inhibe la libération de différents neurotransmetteurs comme : (21,27,28)

- l'acétylcholine
- la dopamine
- la norépinéphrine
- la sérotonine
- le glutamate
- le GABA

- *Les ligands synthétiques :*

Ces ligands sont considérés comme des antagonistes ou agonistes inverses cannabinoïdes. A ce jour, on compte trois classes de molécules chimiquement modifiées :

- Dérivé du Δ^9 -THC : HU-210 et CP-55940
- Un aminoalkylindol : WIN-55212-2
- Dérivés pyrazols : SR141716A et SR144528

iii. Cannabis et voies de signalisation intracellulaire

L'activation des récepteurs cannabinoïdes induite par les endocannabinoïdes agit essentiellement sur trois voies de signalisations intracellulaires :

- **INHIBITION DE L'ADENYLATE CYCLASE** : lorsque le récepteur CB1 est couplé à une protéine $G_{i/o}$, cette protéine $G_{i/o}$ inhibe l'adénylate cyclase qui est une enzyme qui produit l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). La baisse du taux d'AMPC, a pour conséquence une inhibition de la protéine kinase A (PKA) et une augmentation des protéines phosphorylées en tyrosine. Cette inhibition de PKA entraîne une diminution de la sensibilité au potentiel de membrane des canaux potassiques KA. (19,27,28)

- **MODULATION DE L'ACTIVITE ET DE LA PERMEABILITE DES CANAUX IONIQUES** : lorsque le récepteur CB1 est activé, la protéine $G_{i/o}$ inhibe l'activité des canaux calciques sensibles au potentiel de type L, N et P/Q mais aussi augmente l'activité des canaux potassiques sensibles au potentiel de type A. Cette modulation entraîne une diminution importante de la libération de neurotransmetteur au niveau présynaptique due à l'inhibition des canaux calciques ainsi qu'une réduction de la durée du potentiel d'action due à l'augmentation de l'activité des canaux potassiques. (17,25,26)

- **ACTIVATION DES PROTEINES KINASES PAR DES AGENTS MITOGENES (MAP KINASE)** : Ces protéines sont présentes en quantité abondante au niveau du cerveau. Elles sont impliquées dans la différenciation morphologique et la survie neuronale. Elles peuvent être activées lors de phénomènes physiologiques ou bien pathologiques comme l'ischémie ou l'épilepsie.

Lorsque les récepteurs sont activés par les endocannabinoïdes, cela va activer différentes MAP kinases : (19,28)

- ERK1/2 (extracellular signal-related protein kinase) : elle entraîne une cascade de réactions aboutissant à la régulation de l'expression de gènes et de la synthèse protéique comme des facteurs de transcription (krox 24 ou bien c-fos ou c-jun).
- P38-MAPK : elle est activée par les endocannabinoïdes lors de stress cellulaire. Cette activation a un effet neuroprotecteur et anti-proliférateur au niveau des cellules tumorales
- C-jun-N-terminal kinase (JNK) : lors de stress cellulaire, les endocannabinoïdes activent JNK entraînant une apoptose cellulaire.

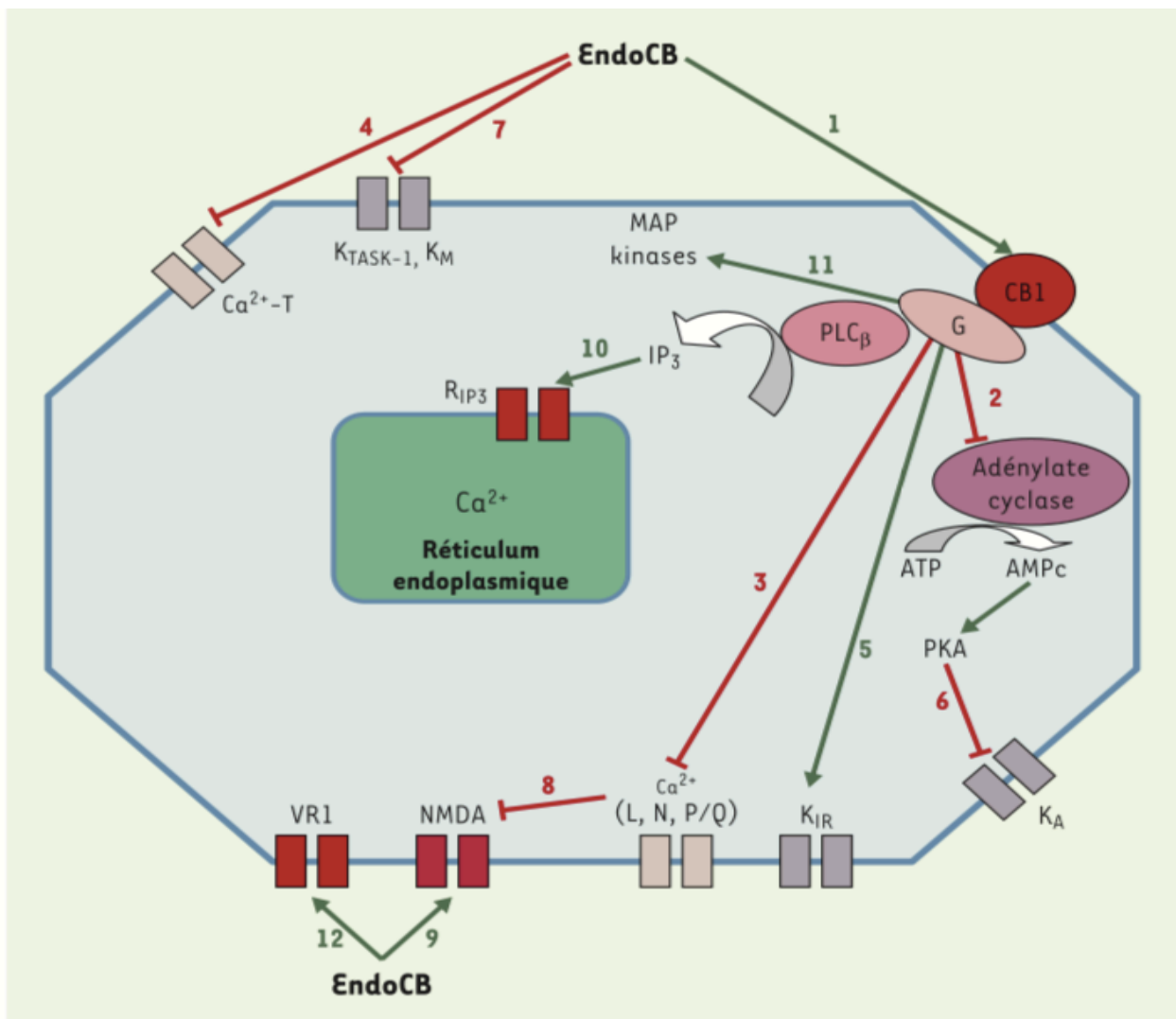


Figure n°25 : Principales voies de transduction du signal modifiées après action des endocannabinoïdes via récepteurs CBI, VR1 ou par action directe (28)

- (1) Activation des récepteurs CBI par les endocannabinoïdes. (2) Inhibition de l'adénylate cyclase. (3) Inhibition indirecte des canaux calciques sensibles au potentiel de type N, L et Q/P. (4) Inhibition directe par les endocannabinoïdes des canaux calciques de type T. (5) Augmentation de l'activité des canaux potassiques K_{IR} . (6) Inhibition des canaux potassiques de type A par la protéine kinase A (PKA). (7) Inhibition directe par les endocannabinoïdes des canaux potassiques de fuite sensibles aux protons (TASK-1) et les canaux de type M (K_M). (8) Inhibition des récepteurs au glutamate NMDA dû à l'inhibition des canaux calciques. (9) Activation des récepteurs NMDA par les endocannabinoïdes. (10) Mobilisation du calcium intracellulaire stocké dans le réticulum endoplasmique des neurones et des astrocytes. (11) Activation de la voie des MAP kinase (12) Activation des récepteurs vanilloïdes de type 1 (VR1) seulement par l'anandamide.

iv. Mécanisme d'action

Il existe différents canaux calciques et potassiques au niveau des corps cellulaires et des prolongements axonaux. Lors de l'activation des récepteurs CB1, ces derniers sont modulés de manière à diminuer la libération de neurotransmetteurs, la durée du potentiel d'action et la fréquence de décharge neuronale. Ceci implique un arrêt transitoire de l'activité neuronale exprimant CB1. Il n'y a donc pas d'effets neurotoxiques. (28).

Les endocannabinoïdes ont la capacité d'exciter certains neurones ou noyaux cérébraux. Ils interviennent à contre courant lors de la transmission synaptique afin de moduler la libération de certains neurotransmetteurs. Il a été observé deux types de phénomènes à court terme :

- **DSI** (depolarization induced suppression of inhibition) : c'est la suppression de l'inhibition par dépolarisation. En effet, les endocannabinoïdes intervenant à contre courant au niveau de la transmission synaptique vont inhiber la libération de GABA.
- **DSE** (depolarization induced suppression of excitation) : c'est la suppression de l'excitation par dépolarisation. Ici les endocannabinoïdes vont réguler la libération du glutamate.

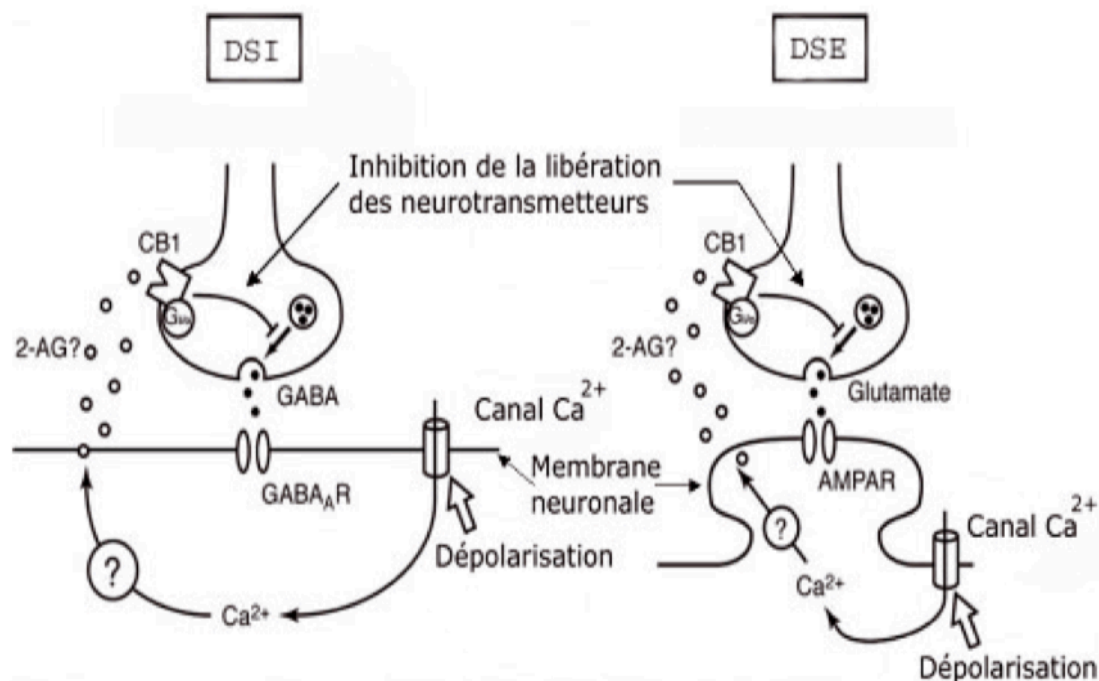


Figure n°26 : Description des différents phénomènes DSI et DSE (27)

La membrane neuronale subit une dépolarisation induite par l'influx nerveux. Cette dernière provoque l'ouverture du canal ionique calcique voltage dépendant et fait ainsi entrer du calcium. Cette augmentation de calcium provoque la synthèse des endocannabinoïdes par les neurones postsynaptique. Ces derniers vont activer les récepteurs CB1 au niveau présynaptique induisant l'inhibition de la libération des neurotransmetteurs.

Il a été observé que les endocannabinoïdes participent à la plasticité neuronale à long terme. Il a été mis en évidence que lorsqu'il y a une libération prolongée d'endocannabinoïdes au niveau des synapses cela entraîne une dépression à long terme (DLT) de plusieurs heures voir jours de la libération des neurotransmetteurs. (21,28)

Lorsque les fibres prélimbiques subissent une stimulation soutenue, cela entraîne la libération de glutamate. Le glutamate active des récepteurs mGlu1/5 au niveau post synaptique. Cette activation déclenche la production des endocannabinoïdes et la vidange de calcium intracellulaire. Les endocannabinoïdes produits activent les récepteurs CB1 au niveau présynaptique et donc diminuent durablement la libération de glutamate. (28)

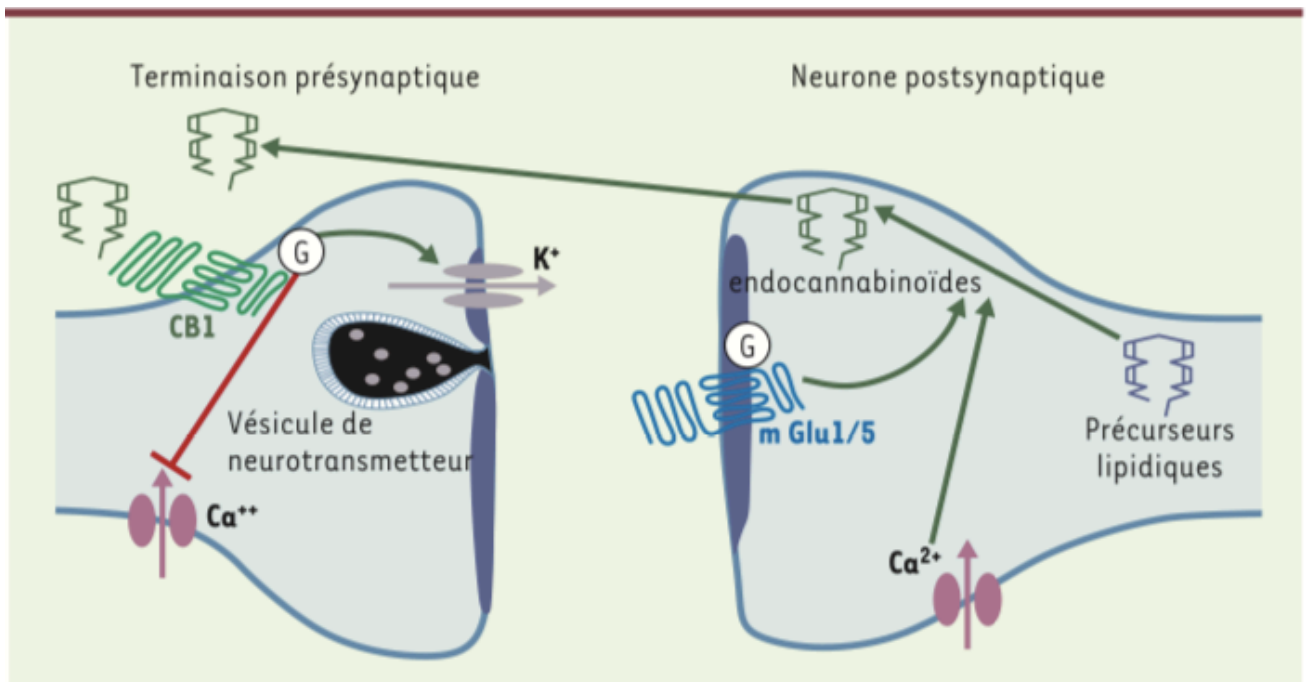


Figure n°27 : Les endocannabinoïdes agissant sur la plasticité synaptique à long terme, grâce à leur action rétrograde sur l'élément présynaptique (28)

d. Effets induits par le cannabis

Lors d'une intoxication aiguë au cannabis, on peut parler d'effets positifs ou au contraire d'effets négatifs.

Les effets positifs les plus cités sont une sensation de détente, une humeur joyeuse et une facilité à parler. A l'inverse, il a été rapporté des troubles de la concentration et de la mémoire ainsi que de la passivité ou bien de l'apathie.

Une intoxication au cannabis entraîne également une somnolence, des nausées ou une augmentation de l'appétit, une diminution de la pression intra-oculaire et une hyperhémie conjonctivale, voire une rétention urinaire. Il a été constaté une modification des perceptions, une augmentation de l'intensité des émotions ressenties. (27)

Localisation des récepteurs CB1	Effet pharmacologique des agonistes CB1
Néocortex	altération des fonctions cognitives, de la mémoire, de l'activité motrice
Hippocampe	altération de l'apprentissage et de la mémoire
Cervelet	effets sur la coordination motrice
Moelle épinière	effets analgésiques
Ganglions de la base et substance noire	inhibition de l'activité locomotrice, catalepsie
Système méso-limbique	renforcement positif – addiction
Hypothalamus	augmentation de la prise alimentaire

Figure n°28 : Corrélation entre la localisation des récepteurs CB1 au niveau du système nerveux central et les effets du cannabis (26)

i. Effets neuropsychologiques (20,21,25)

De manière générale, à faible dose, on parle d'effets relaxants, de sentiment de bien être, d'effets euphorisants. Cela peut entraîner des modifications de la perception du temps, c'est à dire que pour une personne intoxiquée au cannabis, le temps passe beaucoup plus lentement. La confiance en soi est augmentée, voire même la créativité.

A des doses plus importantes en THC, les fonctions motrices sont atteintes, avec diminution de la coordination. Les fonctions cognitives sont également touchées avec une mémoire à court terme diminuée, une incapacité à parler aisément et/ou à réaliser des tâches comportant différentes étapes. Le temps de réaction est augmenté, l'attention et les facultés d'apprentissage baissent. Certains consommateurs sous l'effet du cannabis peuvent présenter une catalepsie, la personne se fige dans une posture non naturelle. De plus, peuvent apparaître des états psychotiques pouvant durer quelques jours : crises d'angoisse, attaque de panique, délire, hallucinations, agitation, vertiges, dépressions voire de la paranoïa.

Troubles psychomoteurs

La prise de cannabis engendre une diminution de la coordination, c'est à dire que l'équilibre postural est modifié et entraîne une augmentation de la balance posturale. On peut observer de plus la présence de tremblements.

Troubles cognitifs

Le temps de réaction est augmenté, des troubles de la concentration apparaissent. En effet, il a été démontré qu'une personne intoxiquée est perturbée pour réaliser des tâches où il faut un contrôle continu ou lorsqu'il faut modifier son attention pour un autre stimulus. Lors d'une discussion, le temps de réponse est ralenti car l'association de mots est perturbée, cela engendre une diminution de la fluidité de la parole.

Troubles de la mémorisation

Il a été démontré que la prise de cannabis perturbe la mémoire à court terme et par conséquent l'encodage et la consolidation de nouvelles informations. En effet, lorsqu'on présente une nouvelle information à une personne intoxiquée, cette dernière sera incapable de s'en rappeler. A l'inverse si c'est une information apprise avant l'intoxication, son encodage ne sera pas perturbé. L'hypothèse émise serait donc que la prise de cannabis engendre une modification du processus qui transmet l'information au niveau de la mémoire à long terme et par conséquent agit sur la consolidation de la nouvelle information.

Troubles du comportement

Les troubles du comportement les plus cités sont : l'euphorie, l'agressivité, l'agitation. A des doses élevées, des cas de dépersonnalisation et déréalisation ont été décrits. Chez des sujets ayant des antécédents de troubles mentaux, l'intoxication au cannabis peut engendrer une augmentation de l'impulsivité et de l'agressivité.

ii. Effets somatiques induit par la prise de cannabis (20,25,29)

Troubles cardiovasculaires

L'hypotension orthostatique et la tachycardie sont décrites en cas d'intoxication cannabique aiguë. Les endocannabinoïdes joueraient un rôle dans la stimulation du système sympathique et dans la diminution de l'activité du parasympathique provoquant ainsi une vasodilatation périphérique et donc la survenue d'hypotension orthostatique, d'hypersudation ou encore de céphalées.

Troubles respiratoires

Le $\Delta 9$ -THC peut avoir une action bronchodilatatrice transitoire ainsi qu'une action dépressive respiratoire sans conséquence clinique chez l'adulte. En cas d'inhalation, le THC comme le tabac, provoque une inflammation et une hyper réactivité bronchique et donc une toux et une irritation bronchique.

Stimulation de l'appétit

Le cannabis est orexigène. En effet, les récepteurs CB1 sont présents au niveau de l'hypothalamus. Le $\Delta 9$ -THC aurait une action modulatrice présynaptique au niveau des neurones produisant la MCH (melanin-concentrating hormone) et l'orexine. De plus, les récepteurs CB1 sont présents au niveau des cellules adipeuses. L'activation de ces derniers va augmenter le stockage des graisses.

Troubles ophtalmologiques

Une prise aiguë de cannabis entraîne une diminution de la pression intra-oculaire et une vasodilatation. On observe fréquemment chez le consommateur de cannabis une mydriase, une hyperhémie conjonctivale voire une irritation conjonctivale.

Autres symptômes cités

Une intoxication au cannabis provoque une réduction de la sécrétion salivaire et par conséquent une sécheresse buccale. Cela peut provoquer une diminution de la motricité intestinale et donc des troubles digestifs (vomissements par exemple). D'autres signes cliniques ont été rapportés mais étant plus rares comme des rétentions urinaires, des éruptions cutanées voire des réactions anaphylactiques et des troubles de la thermorégulations.

signes	intoxication aiguë	intoxication chronique	sevrage
physiques	<p><u>oeil</u> myosis (très inconstant) conjonctivite (fréquente) perturbations de la vision des couleurs (forte dose) sécheresse lacrymale</p> <p><u>poumons</u> bronchodilatation bronchoconstriction (haschich mal desséché et riche en allergènes fongiques ou autres) irritation des muqueuses (disparaît rapidement)</p> <p><u>système cardio-vasculaire</u> <u>(action sympathique et parasymphatique)</u> tachycardie (fréquente, avec augmentation de 30 à 60 battements/minute lors de l'inhalation) vasodilatation périphérique hypotension orthostatique (fortes doses)</p> <p><u>neurologie</u> nystagmus (rare) tremblements (rare) incoordination motrice effet orexigène</p> <p><u>endocrinologie</u> hypothermie (rarissime, avec deux cas décrits chez des enfants ayant mangé du haschich)</p> <p><u>gastro-entérologie</u> sécheresse buccale nausées (rares) activité anti-émétique</p> <p><u>urologie (action sympathomimétique probable)</u> rétention urinaire (forte dose et rarissime: quelques cas décrits)</p> <p><u>immunologie</u></p>	<p>diminution de l'efficacité ventilatoire, diminution de l'échange gazeux, action cancérogène (supérieure à celle du tabac seul, du fait des substances chimiques contenues dans la préparation et du fait du mode d'inhalation)</p> <p>augmentation du volume plasmatique</p> <p>tremblements</p> <p>diminution de la mobilité des spermatozoïdes et du volume testiculaire diminution des taux de testostérone et de prolactine (discuté), gynécomastie</p> <p>sécheresse buccale</p> <p>diminution de certaines défenses immunitaire</p>	

Figure n°29 : Signes physiques caractérisant une intoxication aiguë, chronique ou un sevrage (20)

<p>psychiques</p>	<p>Les signes dépendent:</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la dose - des antécédents du sujet - du contexte environnemental <p>Ils sont exacerbés par l'usage d'autres drogues (alcool) ou de médicaments</p> <p>euphorie, bien-être, parfois somnolence</p> <p>dysphorie (rare, surtout chez des usagers novices)</p> <p>perturbation de l'humeur, augmentation des perceptions sensorielles</p> <p>diminution de la mémoire à court terme</p> <p>ictus amnésique</p> <p>anxiété</p> <p>attaques de panique (rare)</p> <p>psychose toxique (rare)</p> <p>paranoïa (rare)</p> <p>hallucinations (rare)</p> <p>actes agressifs (très rares)</p> <p>"flash-back"</p>	<p>syndrome amotivationnel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - apathie - difficultés de concentration - retrait social <p>(donne lieu à polémique et semble réfuté par une large majorité de spécialistes)</p> <p>diminution du sommeil paradoxal</p> <p>épisodes psychotiques plus ou moins prolongés et récurrents</p> <p>schizophrénie (?)</p>	<p>Les signes sont dépendants</p> <ul style="list-style-type: none"> -de la durée de l'intoxication - de la personnalité du sujet. <p>Pour beaucoup d'auteurs, le cannabis ne donne pas lieu à dépendance physique: les signes observés parfois au sevrage ont une origine psychosomatique, traduisant alors en revanche une forte dépendance psychique. (usage par des sujets ayant des antécédents psychotiques notamment)</p> <p>excitation</p> <p>anxiété</p> <p>troubles du sommeil (généralement insomnie)</p> <p>actes agressifs (rares)</p>
--------------------------	---	--	---

Figure n°30 : Signes psychiques caractérisant une intoxication aiguë, chronique ou un sevrage (20)

e. Toxicité aiguë du cannabis

Une intoxication au cannabis varie d'une personne à l'autre. Les effets du Δ^9 -THC vont dépendre des caractéristiques individuelles, de la manière dont elle est fumée ainsi que des anciennes expériences vécues.

La résine de cannabis n'est jamais vendue pure. Pour améliorer son aspect, des gommes végétales, du henné, de la paraffine ou de l'huile de vidange peuvent être utilisés. D'autres produits pouvant être toxiques comme les métaux (aluminium, plomb), des microbilles en verre, du sable voire de la laine de verre, sont utilisés pour augmenter le poids et le volume du cannabis vendu. D'autres substances ont été retrouvées comme des substances anticholinergiques, de la cocaïne, voire de la méthamphétamine. Elle peut être contaminée par des bactéries fécales, levures, voire des résidus de pesticides. Il a été démontré que ces produits peuvent induire des effets respiratoires (crise d'asthme) et neurologiques.(27,32,33)

On ne connaît pas la dose létale pour l'être humain. Une étude chez le singe avec du THC par voie orale où la dose tuant 50 % (DL_{50}) des animaux se situe au moins à 9000 mg/kg. Giroud et al. estiment donc à partir de cette dose, que pour un adulte de 70 kg, la DL_{50} est de 630 000 mg, soit une dose 20 000 fois supérieure à une dose normalement fumée en THC. Cela représente 12 600 joints contenant 50mg de THC. (27)

Lors d'une ingestion, il n'est pas possible de contrôler ou ajuster les effets en jouant sur la fréquence et la durée des bouffées d'inhalation comme lors de l'inhalation. Une ingestion cannabique chez un enfant peut entraîner des troubles psychomoteurs intenses, des troubles du comportement, de l'ataxie, de la somnolence voire de la léthargie, de la tachycardie et une mydriase avec une hyperhémie conjonctivale. Selon la dose de THC ingérée, on peut arriver jusqu'au coma (20,25).

Critères diagnostiques de l'intoxication au cannabis
(selon le DSM-III-R et le DSM-IV)

A. Prise récente de cannabis

B. Modifications comportementales inadaptées, par exemple: euphorie, anxiété, méfiance ou idéation persécutoire, sensation de ralentissement du temps, altération du jugement, retrait social.

C. Au moins deux des symptômes physiques suivants apparus dans les deux heures qui suivent la prise de cannabis:

- (1) conjonctives injectées
- (2) stimulation de l'appétit
- (3) sécheresse buccale
- (4) tachycardie

D. Non dû à un trouble physique ni à un autre trouble mental

Figure n°31 : Critères diagnostiques de l'intoxication au cannabis (20)

Le 20 août 2018, l'ANSM a émis une deuxième alerte sur l'augmentation du nombre d'intoxications au cannabis par ingestion chez les enfants. Elle alerte en expliquant que leur enquête faite auprès des réseaux d'addictovigilances montre qu'il y a 2,5 fois plus d'intoxications avec 2 fois plus d'hospitalisations et 5 fois plus de cas graves.

Les principaux signes cliniques retrouvés lors de ces intoxications sont (34) :

- Somnolence
- Agitation
- Mydriase
- Hypotonie
- Tachycardie
- Coma
- Bradypnée
- Convulsion

IV. INTOXICATIONS ACCIDENTELLES AU CANNABIS CHEZ L'ENFANT REPERTORIEES AU CAPM

a. Introduction

Fondés dans les années 1960, les CAP apportent une aide téléphonique au diagnostic, à la prise en charge et au traitement des intoxications. Ils informent aussi bien le personnel soignant que le grand public. A l'heure actuelle, ils sont au nombre de 8, répartis sur toute la France.

Au sein de chaque CAP, des médecins toxicologues assurent une réponse téléphonique à l'urgence (RTU) 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7. Les questions adressées à la RTU sont extrêmement variées puisque le champ des toxiques couvert par les CAP est très large. Les appels peuvent concerner des médicaments humains ou vétérinaires, des produits de nettoyage ou bien d'entretien, des biocides, des produits phytopharmaceutiques ou encore des compléments alimentaires, des champignons, des animaux ou végétaux, des cosmétiques ou comme c'est notre cas ici les drogues.

Chaque appel est enregistré dans le système d'information des CAP (SICAP) sous la forme de dossier médical. Chaque dossier contient les données cliniques du patient, l'évaluation de la gravité et de l'imputabilité de l'exposition.

Historiquement la zone de responsabilité du CAPM couvrait les régions Corse, Languedoc-Roussillon, Provence-Alpes-Côte d'Azur et l'île de la Réunion. Depuis 2017, à la suite du nouveau découpage des régions françaises, le Languedoc-Roussillon n'est plus couvert par le CAPM mais par le CAP de Toulouse.

Dans le cadre de la toxicovigilance, le CAP se doit de documenter au maximum ses dossiers, notamment en rappelant les patients ou personnels médicaux afin de connaître l'évolution clinique des cas d'intoxication, leur prise en charge... Au sein du CAP de Marseille, compte tenu du nombre d'appels journaliers et des ressources humaines, il n'est pas possible de rappeler tous les dossiers (environ 100/jour). Une sélection de dossiers à suivre est réalisée chaque jour, il s'agit le plus souvent de cas d'intoxications graves ou potentiellement graves, de cas jugés d'intérêt comme les cas d'intoxications au cannabis chez l'enfant.

b. Objectifs

L'objectif de cette étude est d'évaluer entre autres la fréquence et la gravité des intoxications accidentelles par cannabis chez l'enfant signalées au CAP de Marseille du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2017, soit 10 ans.

Une première étude a été effectuée par Spadari et al. entre 1993 et 2007 sur les données du CAP de Marseille. (2) L'objectif est de faire un nouveau bilan des cas d'intoxication et de les confronter aux résultats de la précédente étude.

c. Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective des cas d'intoxications accidentelles par cannabis chez des enfants d'âge inférieur ou égal à 10 ans notifiés au CAPM de 2008 à 2017 inclus.

Il a été exclu de cette étude, les prises infirmées certaines, les cas d'inhalations de fumée de cannabis ainsi que la prise concomitante d'autres substances.

Les données collectées sont :

- Âge
- Poids
- Sexe
- Lieu d'intoxication
- Premier appelant
- Voie d'exposition
- Type de cannabis
- Symptômes
- Gravité
- Durée des symptômes
- Circonstances
- Présence de cannabis dans les liquides biologiques
- Conseils préconisés par le CAP
- Traitements effectués

d. Résultats

i. Nombre d'enfants intoxiqués au cannabis

De 2008 à 2017, il y a eu 238 cas d'enfants intoxiqués au cannabis notifiés au CAPM dont 153 cas sur la période 2013 - 2017 soit un total de 64 %.

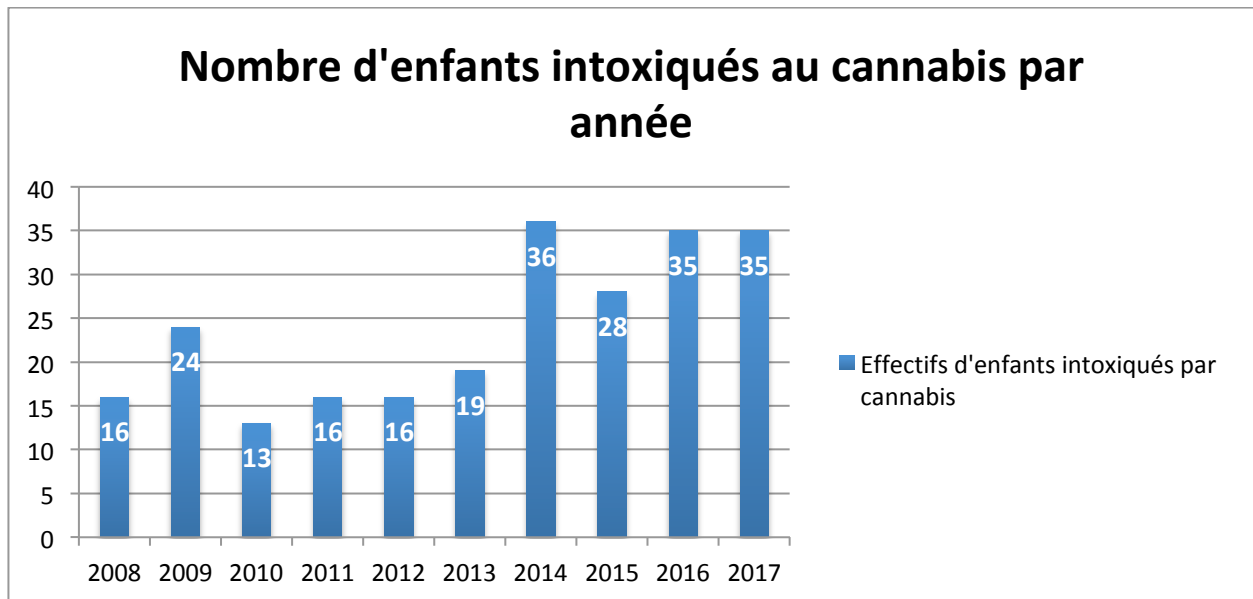


Figure n°32: Effectif par année d'enfants ayant ingéré du cannabis durant la période

2008 – 2017

ii. Effectifs par année en fonction de l'âge

La répartition des âges par année est plutôt stable avec une nette prédominance de la classe 12 - 24 mois chaque année.

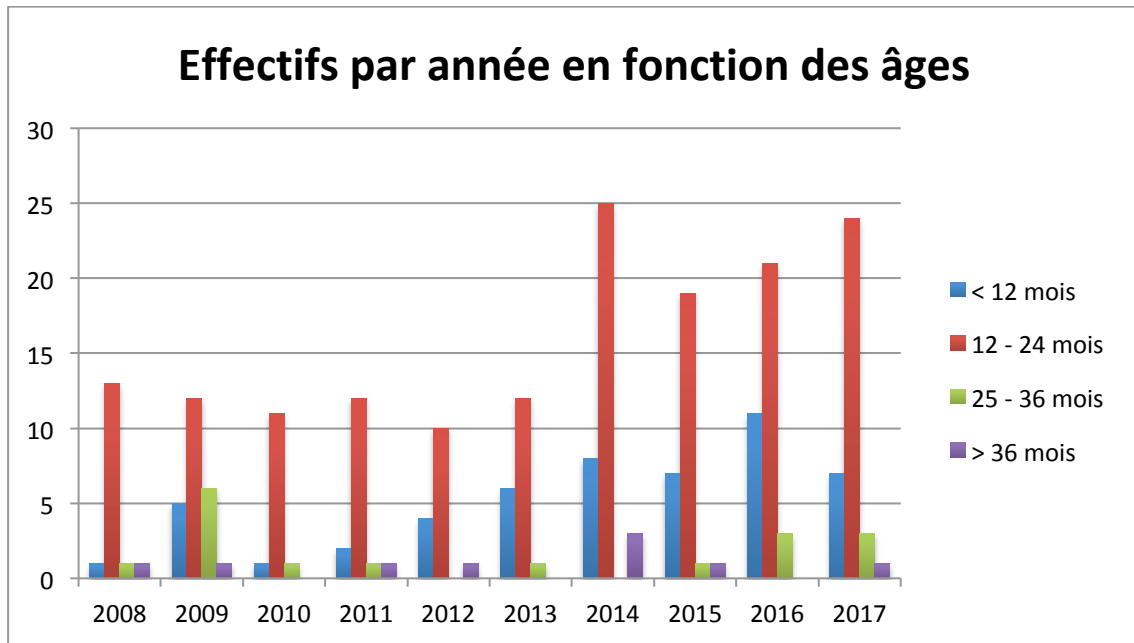


Figure n°33 : Effectifs par année d'enfants ayant ingéré du cannabis durant la période 2008 – 2017 en fonction de leur âge

iii. Effectifs en fonction de l'âge

Dans cette étude, les enfants ont de 8 mois à 8 ans. Les enfants de moins de 3 ans représentent 95,8 %. Les enfants les plus concernés sont les enfants âgés de 12 à 24 mois (67 %).

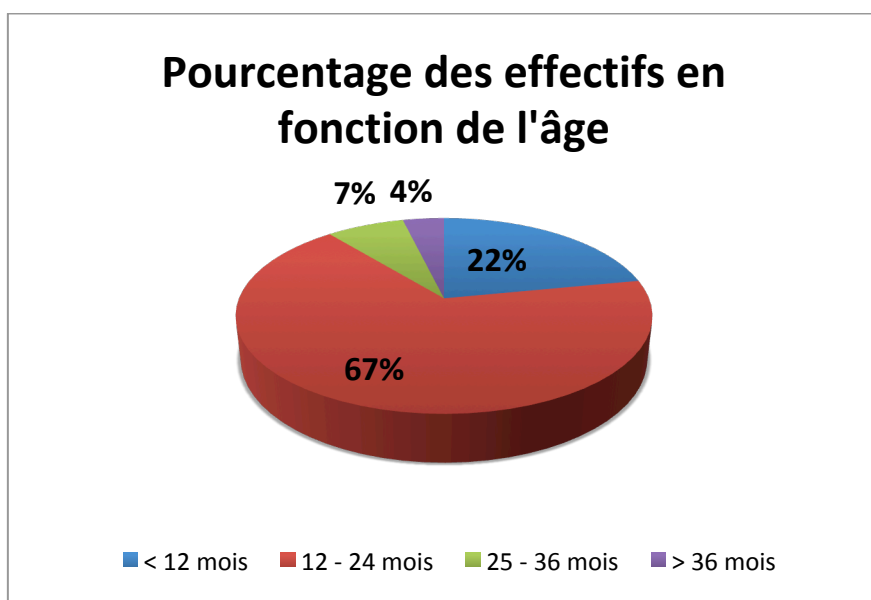


Figure n°34 : Effectifs en pourcentage d'enfants ayant ingéré du cannabis durant la période 2008 – 2017 en fonction de classe d'âges

iv. Effectifs de garçons et de filles par année

Concernant la totalité des enfants intoxiqués, il y a une légère prédominance pour le sexe féminin (52,9 % vs 46,6 %).

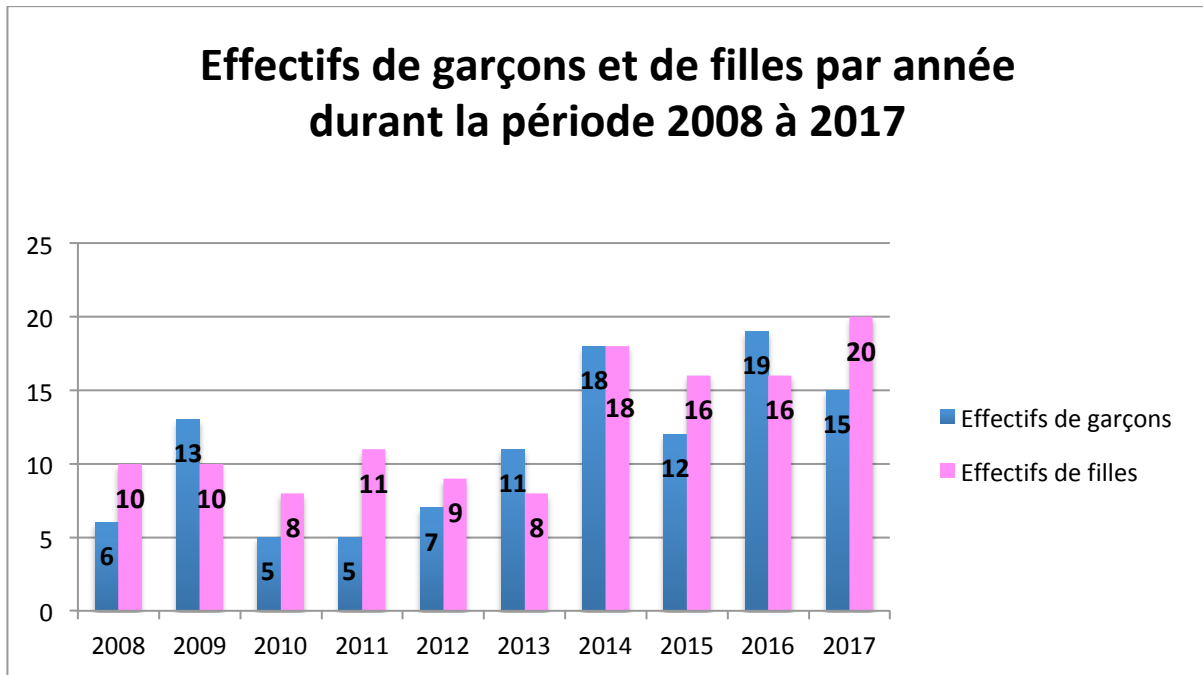


Figure n°35 : Effectifs de filles et de garçons ayant ingéré du cannabis durant la période 2008 – 2017

v. Lieu d'intoxication

Le lieu d'intoxication est notifié dans 236 dossiers sur 238

En général, le lieu d'intoxication est le domicile parental avec 92,9 % lorsque ce dernier est notifié. Le cannabis peut provenir aussi bien des parents que de l'entourage (famille, amis).

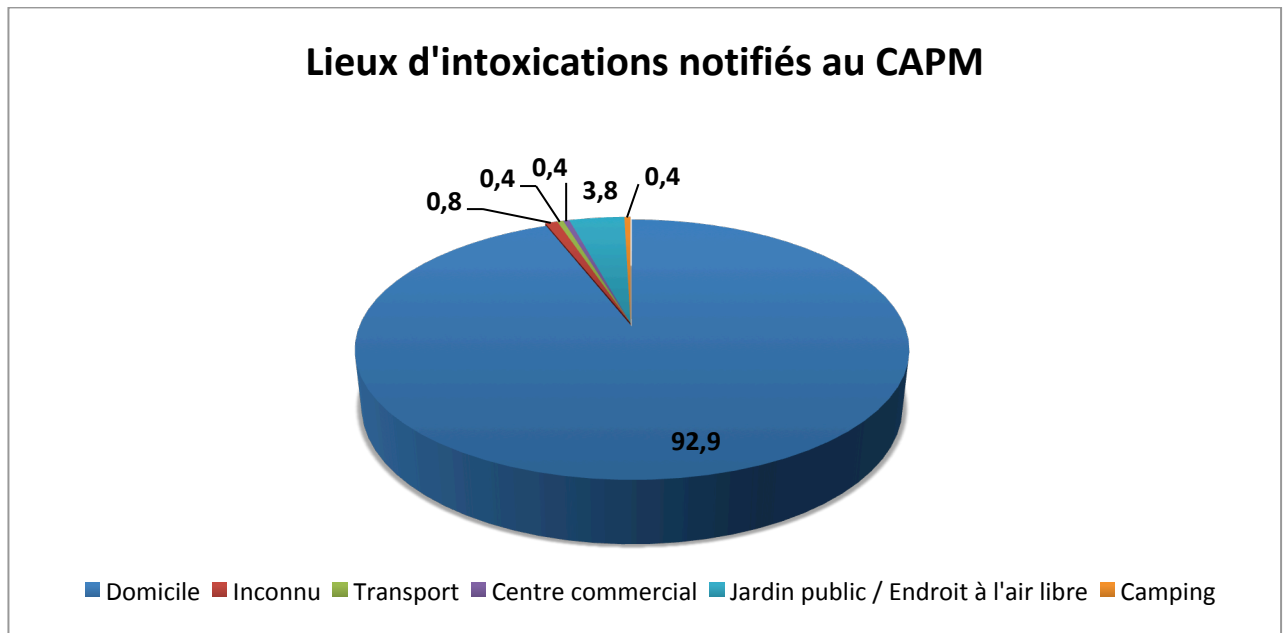


Figure n°36: Lieux d'intoxications notifiés au CAPM durant la période 2008 – 2017

vi. Premier appelant au CAPM

Le médecin hospitalier est l'appelant principal avec 129 appels sur la période 2008 - 2017, soit un peu plus de la moitié des appels. Plus d'un quart des appels proviennent de la famille de l'enfant avec en majorité des parents.

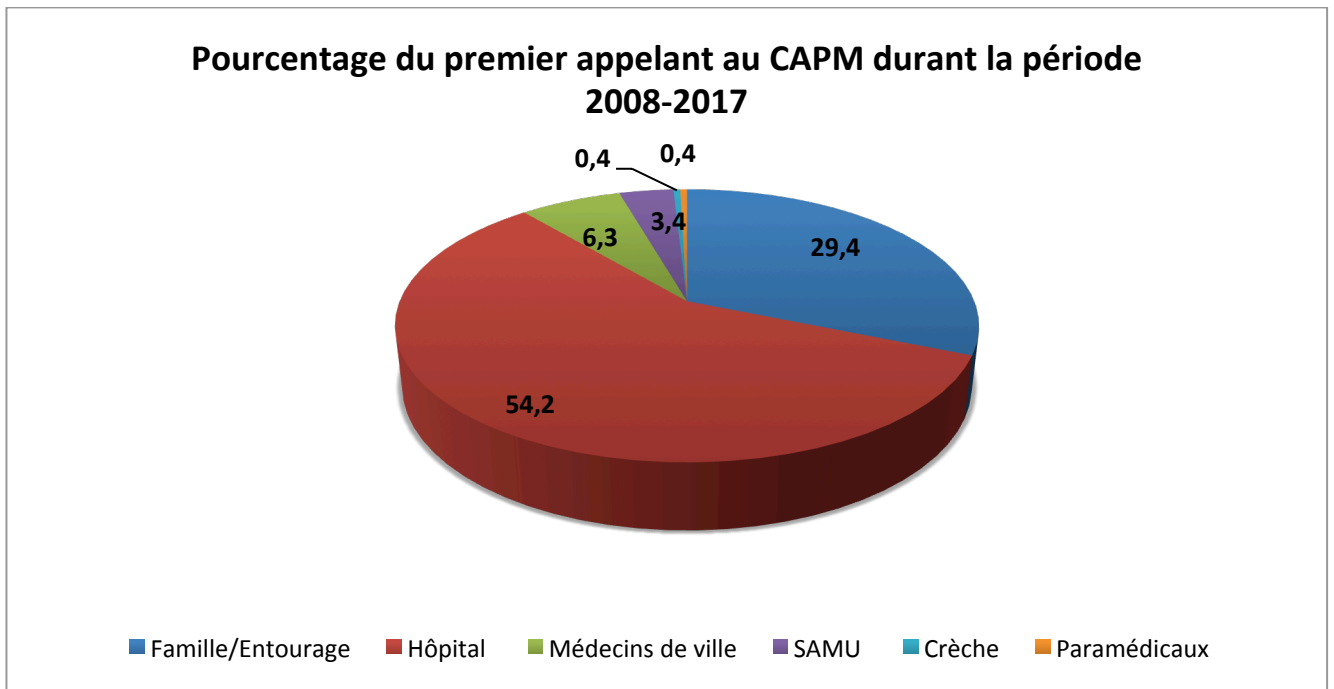


Figure n°37 : Pourcentage de l'identification du premier appelant notifié au CAPM durant la période 2008 – 2017

vii. La forme de cannabis

La forme de cannabis est précisée dans 144 dossiers sur 238.

La résine est la forme la plus répandue avec un total de 138 cas soit : 58 %.

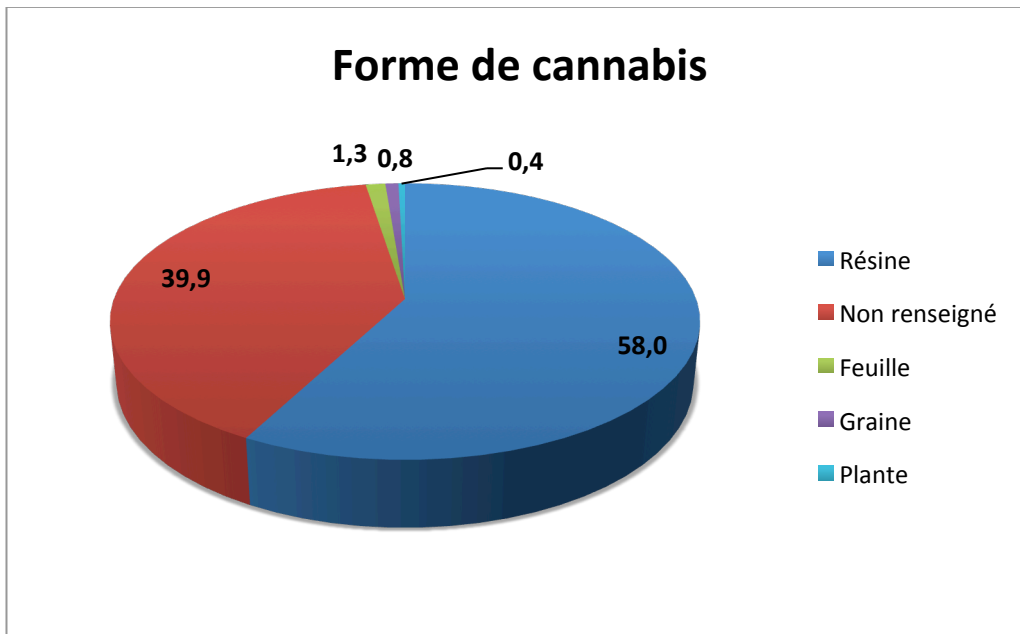


Figure n°38 : Pourcentage de la forme de cannabis ayant intoxiqué les enfants notifiés au CAPM durant la période 2008 – 2017

viii. Symptômes notifiés au CAPM

Concernant la clinique, 55 cas sur 238 n'ont eu aucun symptôme. Nous avons donc eu 184 cas symptomatiques soit un total de 76,9 %. Les symptômes les plus cités au CAPM durant la période 2008 – 2017 sont :

- La somnolence, 125 fois notifiées (soit 68 % des cas symptomatiques) dont 37,6 % ont une gravité moyenne
- La mydriase, 42 fois notifiées (soit 23 % des cas symptomatiques) dont 80,9 % ont une gravité moyenne
- L'hypotonie, 41 fois notifiées (soit 22 % des cas symptomatiques) dont 60,9 % ont une gravité moyenne
- L'agitation, 30 fois notifiées (soit 16 % des cas symptomatiques) dont 36,6 % ont une gravité moyenne.

Douze patients ont été comateux, dont 4 ont été de gravité forte. Seize patients ont souffert de troubles respiratoires dont 3 sévères (détresse respiratoire).

Seulement douze cas ont présenté des troubles cardiovasculaires (tachycardie, hypotension artérielle). Dix-sept cas ont souffert de troubles digestifs, essentiellement des vomissements.

Symptômes notifiés au CAPM durant la période 2008 - 2017

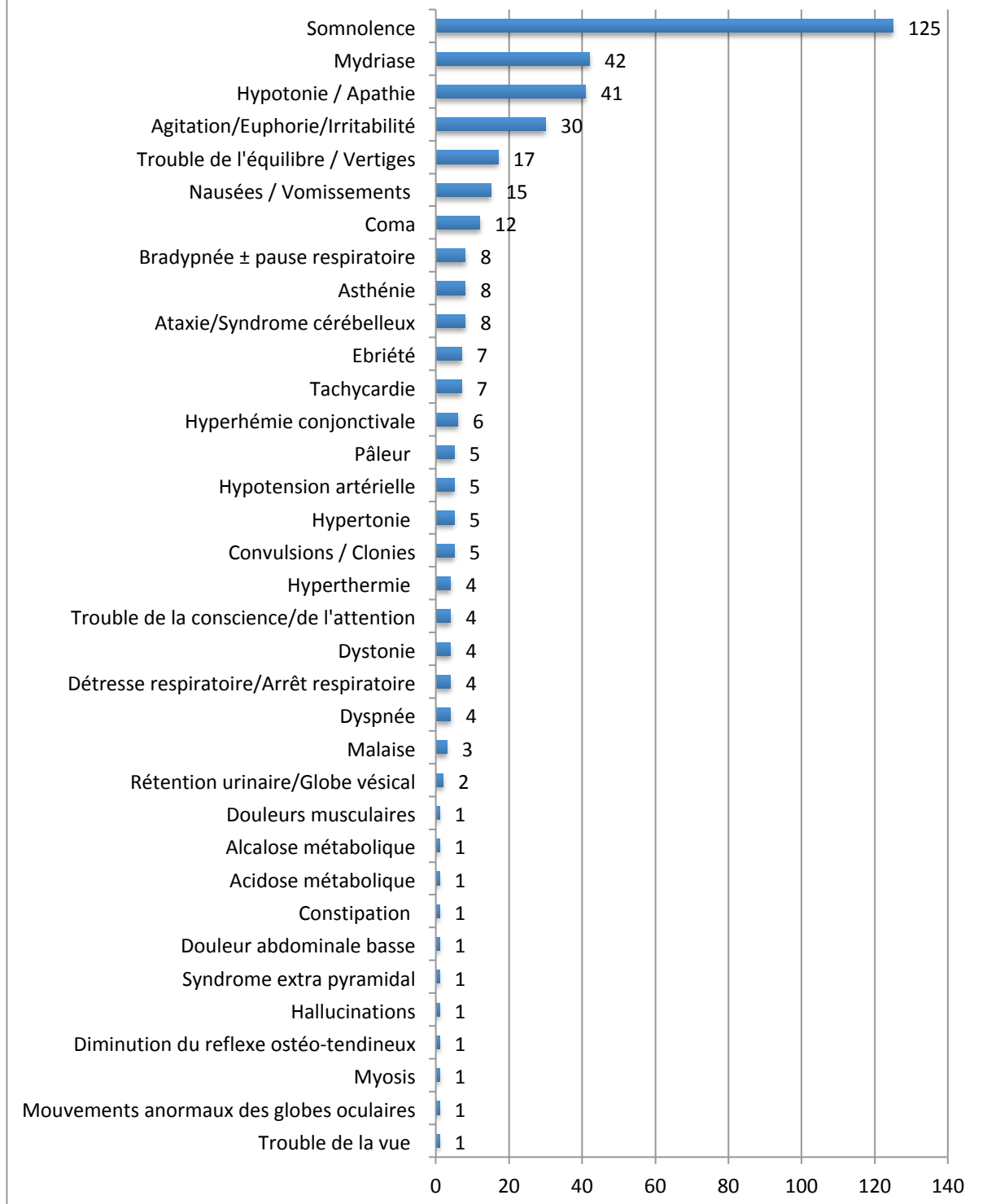


Figure n°39 : Symptômes cités au CAPM durant la période 2008 – 2017

Symptômes	Effectifs	Spadari et al
NEUROLOGIQUES		
Somnolence	125	45
Hypotonie / Apathie	41	10
Agitation/Euphorie/Irritabilité	30	8
Coma	12	1
Trouble de l'équilibre / Vertiges	17	-
Asthénie	8	-
Ebriété	7	3
Ataxie / Syndrome cérébelleux	8	3
Hypertonie	5	-
Dystonie / Tremblements des extrémités, des membres	4	2
Convulsions / Clonies	5	2
Malaise	3	-
Trouble de l'attention / de la conscience	4	2
Diminution du reflexe ostéo-tendineux	1	-
Hallucinations	1	-
Syndrome extra pyramidal	1	-
CARDIOLOGIQUES		
Tachycardie	7	5
Hypotension artérielle	5	1
Bradycardie	-	2
RESPIRATOIRES		
Bradypnée ± avec pause respiratoire	8	-
Détresse respiratoire / Arrêt respiratoire	4	5
Dyspnée	4	-
OPHTALMOLOGIQUES		
Mydriase	42	8
Hyperhémie conjonctivale	6	2
Trouble de la vue	1	-
Mouvements anormaux des globes oculaires	1	-
Myosis	1	-
TEMPERATURE		
Hyperthermie	4	1
Hypothermie	-	1
URINAIRES		
Rétention urinaire / Globe vésical	2	-
DIGESTIFS		
Nausées / Vomissements	15	4
Douleur abdominale basse	1	-
Constipation	1	-
AUTRES SYMPTOMES		
Pâleur	5	3
Acidose métabolique	1	-
Alcalose métabolique	1	-
Douleurs musculaires	1	-

Tableau n°1 : Symptômes notifiés au CAPM durant la période 2008 – 2017 comparés à ceux cités sur une période de 15 ans (1993 - 2007) par Spadari et al.(2)

ix. Cas ayant bénéficié d'un dosage urinaire ou bien sanguin au THC

Sur les 238 cas répertoriés au CAPM, 92 cas ont été confirmés par un test biologique de recherche de cannabis. Au total, il y a 83 cas avec recherche urinaire de THC.

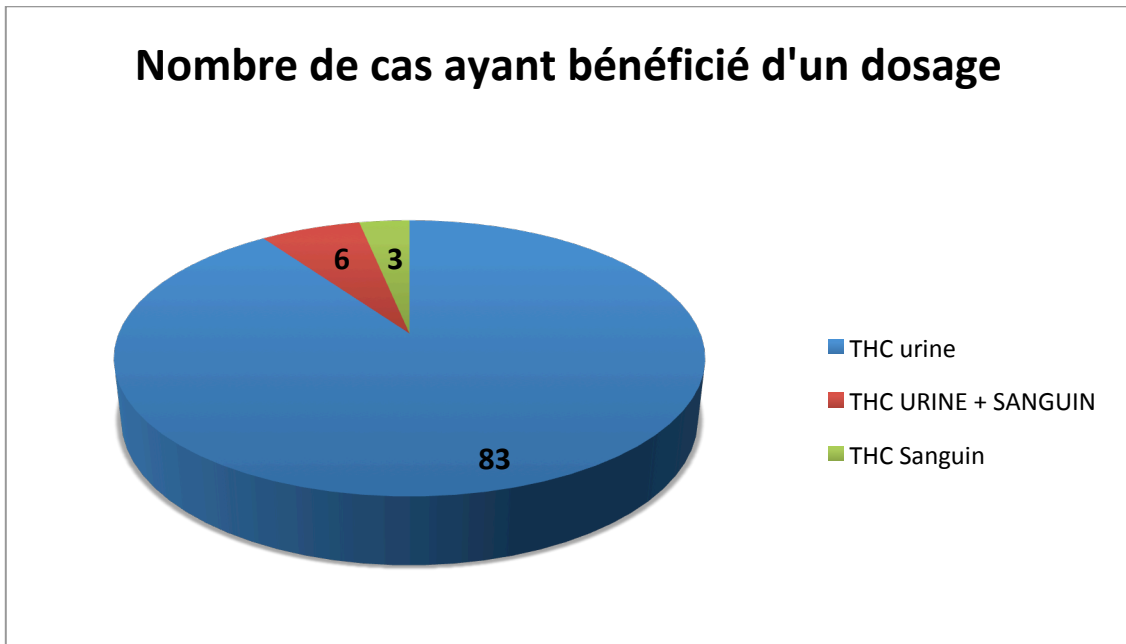


Figure n°40 : Nombre de cas ayant bénéficié d'un dosage de THC notifié CAPM

La majorité des recherches de cannabis effectuées étaient positives (93,5 %) Nous avons pu récupérer un dosage quantitatif pour 8 cas d'intoxications (voir tableau n°2 ci dessous).

Année	Dossiers	Dosage urinaire		Dosage sanguin			Symptômes	Gravité
		THC carboxylique	11 hydroxy THC	Δ 9THC	THC carboxylique	11 hydroxy THC		
2010	1	1193 ng/mL	-	-	-	-	Somnolence Mydriase Hypotonie	Moyenne
	2	430 ng/mL	3 ng/mL	-	-	-	Nausées Somnolence	Faible
2011	3	90 ng/mL	9 ng/mL	-	-	-	Hypotonie Somnolence	Faible
	4			13,3 ng/mL	160 ng/mL	9,60 ng/mL	Somnolence	Moyenne
2012	5	127 ng/mL	-	-	-	-	Euphorie Mydriase Hypotonie Somnolence	Moyenne
2014	6	317 ng/mL	-	303 ng/mL	-	-	Malaise Hypotonie Somnolence	Moyenne
	7	807 μ g /L	-	7,35 μ g /L	-	-	Coma Hyperthermie Hypertonie généralisée Hypotonie	Forte
2015	8	264 ng/mL	-	-	-	-	Coma GW=10 Somnolence Ataxie	Forte

Tableau n°2: Valeurs des dosages urinaires ou sanguins

Lorsqu'on réalise un dosage urinaire, le produit recherché est le métabolite THC-COOH (acide 11nor Δ 9THC carboxylique). Une personne est considérée intoxiquée au cannabis lorsqu'on a une valeur supérieure ou égale à 50 ng/mL. (35)

On observe que les 7 cas dont nous disposons, ont des valeurs bien supérieures au seuil de positivité. La moyenne est de 461 ng/mL (90 – 1193 ng/mL). Il n'y a pas de corrélation entre la gravité et le résultat du dosage. Par exemple le cas n°2, de gravité faible a un taux supérieur de THC carboxylique au cas n°5 qui a une gravité moyenne (430 ng/mL vs 127 ng/mL). Mais avec un échantillon aussi faible et sans connaître le délai entre l'ingestion et la réalisation du dosage, il est difficile de se prononcer.

Lorsqu'on réalise un dosage sanguin, on cherche le $\Delta 9$ THC. Une personne est positive au cannabis dès lors qu'on atteint le seuil de 1 $\mu\text{g}/\text{L}$. (35)

Les cas n°4, 6 et 7 ont bénéficié d'un dosage sanguin, avec des valeurs supérieures au seuil de positivité. Comme pour le dosage urinaire de THC-COOH, il n'y a pas de corrélation entre le dosage et la gravité des symptômes.

x. Cas les plus graves

Nous pouvons remarquer qu'au fur et à mesure des années le nombre de cas a augmenté ainsi que la gravité des intoxications. A partir de 2014, année du pic, le nombre de cas ayant une forte gravité augmente chaque année.

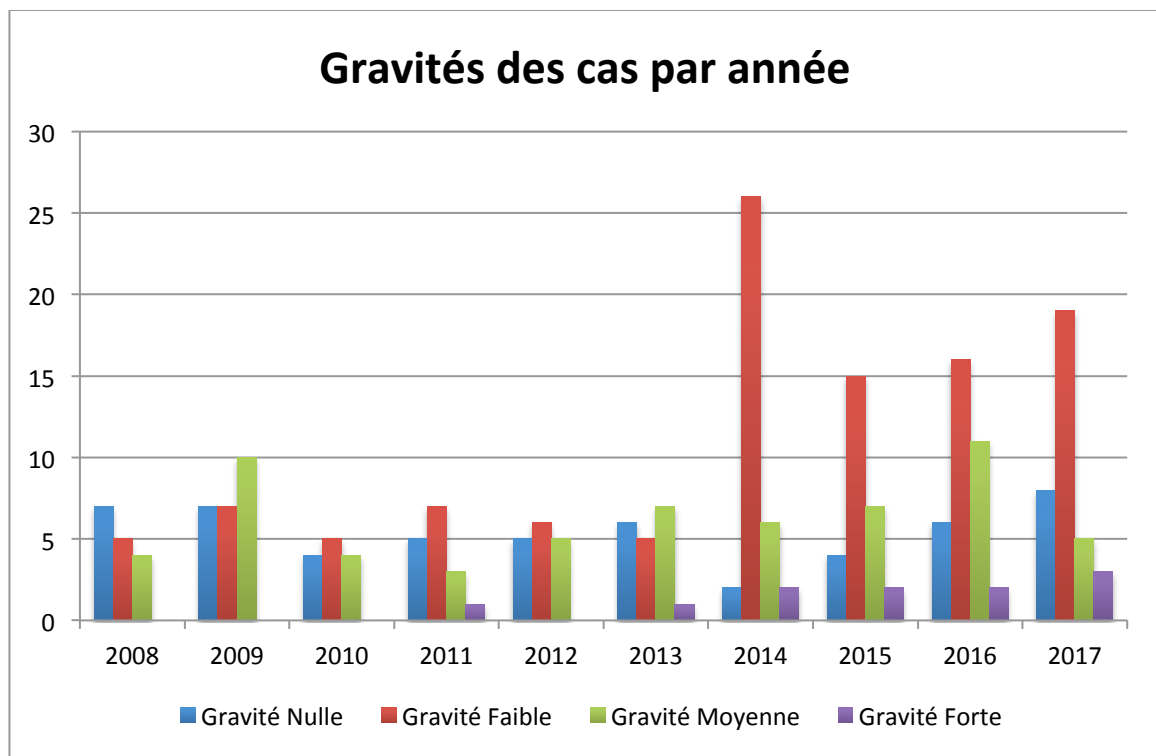


Figure n°41 : Gravités des cas par année notifiées au CAPM

La gravité des intoxications et le nombre d'enfants hospitalisés en réanimation ont augmenté à partir de 2014. La majorité des enfants a bénéficié d'une prise en charge hospitalière (59 %) durant 24 à 48 heures.

<u>Année</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>Nombre de coma(s) ≤ GW 8</u>	<u>Gravité forte</u>	<u>Prise en charge hospitalière</u>	<u>Hospitalisation en réanimation</u>
<u>2008</u>	16	0	0	8 (50%)	0
<u>2009</u>	24	0	0	17 (71%)	0
<u>2010</u>	13	0	0	9 (69%)	0
<u>2011</u>	16	0	1	16 (100%)	1
<u>2012</u>	16	0	0	13 (81%)	0
<u>2013</u>	19	0	1	19 (100%)	0
<u>2014</u>	36	1	2	33 (92%)	1
<u>2015</u>	28	1	2	26 (93%)	1
<u>2016</u>	35	1	2	31 (89%)	0
<u>2017</u>	35	2	3	31 (89%)	2

Tableau n°3 : Nombre de cas annuels, avec nombre de cas graves et de comas ($GW \leq 8$) et lieu de prise en charge entre 2008 et 2017.

Description détaillée de quelques cas cliniques (gravité moyenne à forte) :

Cas n°1 (2011)

Petite fille d'un an amenée aux urgences en pleurs et très agitée, une heure après avoir ingéré une « boulette de cannabis ». Dans le service, la tension artérielle était à 70/40 mmHg, la fréquence cardiaque était à 140/min. Il n'y avait pas de trouble de la conscience. Deux heures après l'ingestion, l'enfant est devenue bradypnéique avec des pauses respiratoires, le pouls était à 150/min. Elle a été transférée en réanimation pédiatrique pour surveillance. Elle a été traitée par oxygène et substitut du plasma. La nuit a été marquée par des phases d'agitation et de somnolence. Au bout de 24h, son état clinique était redevenu normal, elle regagnait son domicile.

Cas n°2 (2013)

Une petite fille d'un an et demi a ingéré une « boulette de cannabis » en fin de journée. Les parents ont décidé de la surveiller à domicile durant la nuit. Comme 13h après l'ingestion l'enfant était toujours très somnolente, elle a été amenée aux urgences le lendemain matin. A l'examen clinique, elle était en mydriase bilatérale, bradypnéique avec des pauses respiratoires et en désaturation (SaO₂=88%). Des analyses d'urines ont confirmé l'ingestion de cannabis. A J2, l'enfant était eupnéique et bien éveillée.

Cas n°3 (2014)

Un petit garçon de 11 mois a été amené aux urgences dans un état d'altération de conscience. Ses parents ont expliqué que l'enfant a fait un « cri bizarre » puis est devenu hypotonique et aréactif. L'examen clinique réalisé aux urgences montrait une mydriase bilatérale, une bradypnée et peu de réaction à la douleur. L'enfant a été transféré en réanimation. Environ 15 heures après, l'enfant avait retrouvé son état de conscience initial. Ses analyses toxicologiques étaient positives au cannabis.

Cas n°4 (2014)

Un petit garçon âgé de 15 mois a été amené aux urgences dans un état de sommeil profond aréactif et hypotonique avec une rigidité extrême. L'enfant était pâle, cerné. La maman a soupçonné son fils d'avoir pris un anti histaminique. Le bilan sanguin et urinaire montrait la présence de cannabis. A J2 de l'intoxication, l'enfant s'est réveillé et va bien.

Cas n°5 (2015)

Une grand-mère a amené son petit fils âgé de 14 mois aux urgences car il aurait ingéré une « boule de cannabis » dans un parc. Elle a pu retirer quelques morceaux. Le patient était réactif mais très somnolent, il titubait. A 30 minutes de son arrivée aux urgences, son état de conscience s'est dégradé, il était difficilement réactif y compris à la douleur. Il a été hydraté pendant la nuit et a reçu du flumazénil à 35 minutes de son arrivée aux urgences. Un dosage urinaire de cannabis a été fait et été positif. A J1, l'état clinique de l'enfant s'est amélioré.

Cas n°6 (2015)

C'est une petite fille de 11 mois qui aurait avalé une « cigarette et une boulette de shit ». Environ deux heures après l'ingestion, l'enfant était pâle, en pleurs et elle a vomi. Elle était hypotonique avec des accès hypertoniques et une cyanose péribuccale pouvant faire penser à un épisode de convulsion. Elle a été transférée en réanimation pédiatrique car elle a fait plusieurs épisodes de désaturation et de somnolence et avait des mouvements hypertoniques et oculaires. La recherche urinaire de cannabis était positive. A J1 au matin, la petite fille était encore un peu somnolente. L'après-midi elle allait bien.

Cas n°7 (2015)

Un bébé de 9 mois a été intoxiqué au cannabis. Les pompiers sont intervenus pour un arrêt respiratoire du nourrisson. Son état clinique est somnolent, hypotonique, myosis. Le test urinaire au cannabis a été positif. A J1, le nourrisson se réveille, les pupilles sont redevenues normales.

Cas n°8 (2016)

Une petite fille de 16 mois a été amenée aux urgences un matin car la veille au soir (vers 23h) elle aurait avalé l'équivalent de deux « grains de riz de cannabis ». Elle est arrivée aux urgences car elle était bradypnéique et somnolente. L'enfant a été hospitalisée en pédiatrie pour surveillance. A J1, elle était asymptomatique.

Cas n°9 (2017)

C'est un petit garçon âgé d'un an qui a été présenté aux urgences par sa maman car il aurait ingéré il y a environ une heure une « boule de résine de cannabis ». Il a présenté une mydriase bilatérale peu réactive, une alternance somnolence/agitation et une hypotonie. Il a eu plusieurs épisodes de désaturation. A J1, l'enfant présentait encore une mydriase et un état de somnolence. Il a été surveillé, traité par oxygène et hydratation intraveineuse. A J2, l'évolution était favorable.

Cas n°10 (2017)

Un petit garçon âgé d'un an a été amené aux urgences dans un état comateux (Glasgow entre 4 et 8), hypotendu et avec des troubles de la vigilance. Il a dû être intubé. Il aurait ingéré du cannabis 30 minutes avant son arrivée en réanimation pédiatrique. Une analyse urinaire positive a confirmé la prise de cannabis par l'enfant. Il a été surveillé pendant 2 jours en réanimation pédiatrique puis fut transféré en centre hospitalier à J3 lorsque son état clinique s'était amélioré.

e. Discussion

i. Nombre d'intoxications

Cette étude est basée sur des déclarations spontanées faites au CAPM et ne peut donc constituer une étude de prévalence.

Nous avons retrouvé 238 cas d'intoxications recensés par le CAPM ces 10 dernières années (sur la période 2008 à 2017). L'évolution des effectifs annuels montre une augmentation du nombre d'intoxications au cannabis chez l'enfant sur la période 2008 à 2014 puis une stabilisation de 2014 à 2017.

Ces chiffres sont concordants avec l'étude Glaizal et al. réalisée sur les 15 années précédant notre étude (période 1993 à 2007). Les auteurs avaient retrouvé 93 cas d'intoxications cannabiques chez l'enfant. Ils avaient déjà observé une augmentation de ces intoxications notifiées au CAPM avec une majorité d'enfants de moins de 3 ans. (2)

L'étude de Claudet et al. sur les intoxications au cannabis répertoriées dans vingt-quatre services d'urgences pédiatriques de 2004 à 2014 a également constaté une augmentation de ces intoxications cannabiques. Dans cette étude, 71 % des 235 enfants répertoriés étaient âgés de 18 mois ou moins. (32)

Les chiffres recueillis par l'OFDT montrent que la France fait partie des pays les plus consommateurs et expérimentateurs de cannabis avec des consommateurs de plus en plus nombreux. L'OFDT estimait qu'en 2017, 5 millions de personnes avaient consommé du cannabis contre 3,8 millions en 2011. En 2016, 42 % de personnes âgées de 18 à 64 ans ont déclaré avoir déjà consommé du cannabis (voir chapitre II, épidémiologie, au niveau la population en France). Or, les parents de jeunes enfants sont dans cette tranche d'âge. Cette évolution est très probablement en corrélation avec l'augmentation du nombre d'intoxications au cannabis observée chez l'enfant.

En octobre 2015, une première alerte a été émise par l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) sur la sous-estimation de la dangerosité et de la gravité d'une intoxication au cannabis par ingestion. (3)

Cette alerte faisait suite aux données collectées entre 2010 – 2014 (soit 60 mois) par le réseau des centres d'addictovigilance (CEIP) et par la base nationale du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information). Ces deux réseaux montraient une hausse des hospitalisations due à une intoxication accidentelle au cannabis par ingestion chez les enfants de moins de 10 ans avec un pic en 2014. L'analyse de la base nationale du PMSI avait également montré que les régions Ile-de-France et PACA étaient les plus touchées en 2014. (3)

Suite à cette alerte, Noel et al. ont étudié les résumés des passages aux urgences (RPU) de 15 services dans la région PACA au cours de la période 2009 - 2014. Cette étude a également retrouvé une augmentation significative de passages aux urgences pour les intoxications au cannabis chez les moins de 8 ans entre 2011 à 2014. (13)

En août 2018, l'ANSM a émis une deuxième alerte car l'actualisation des données du réseau des CEIP a montré une hausse constante depuis 2014 du nombre d'intoxications par ingestion accidentelle chez les enfants de moins de 2 ans. Ces intoxications surviennent le plus souvent dans le cadre familial.

L'étude des CEIP réalisée du 01.01.2015 au 30.09.2017 (soit 33 mois) a retrouvé par rapport à la première enquête réalisée de 2010 à 2014 : (36)

- 2,5 fois plus d'intoxications
- 2 fois plus d'hospitalisations
- 5 fois plus de cas graves

A noter que la quasi-totalité des cas d'intoxications par cannabis chez l'enfant notifiés au CEIP de Marseille provient du CAPM.

ii. Les signes cliniques

Les signes cliniques notifiés dans notre étude sont principalement neurologiques avec principalement de la somnolence (68 %), mydriase (23 %) et hypotonie (22 %). Plusieurs cas d'agitation (16 %) sont également rapportés. Dans des cas plus sévères, des convulsions, des bradypnées et pauses respiratoires ainsi que des cas de comas sont survenus.

Ces données concordent avec les résultats retrouvés par le réseau des CEIP et publiés dans l'alerte émise en août 2018 par l'ANSM (36), les principaux symptômes retrouvés sont :

- Somnolence (56 % versus 68 % pour notre étude)
- Agitation (30 % vs 16 %)
- Mydriase (27 % vs 23 %)
- Hypotonie (20 % vs 22 %)
- Tachycardie (10 % vs 3,8 %)
- Coma (10 % vs 6,5 %)
- Bradypnée (8 % vs 4,3 %)
- Convulsion (8 % vs 2 %)

SYMPTOMES	PÉRIODE 1993-2007	PERIODE 2008-2017
SOMNOLENCE	45	125
HYPOTONIE / APATHIE	10	41
AGITATION / EUPHORIE / IRRITABILITE	8	30
COMA	1	12
EBRIETE	3	7
ATAXIE / SYNDROME CEREBELLEUX	3	8
DYSTONIE / TREMBLEMENTS DES EXTRÉMITES, DES MEMBRES	2	4
CONVULSIONS / CLONIES	2	5
TROUBLE DE L'ATTENTION/ DE LA CONSCIENCE	2	4
TACHYCARDIE	5	7
HYPOTENSION ARTERIELLE	1	5
BRADYCARDIE	2	0
DETRESSE RESPIRATOIRE	5	4
MYDRIASE	8	42
HYPERHÉMIE CONJONCTIVALE	2	6
HYPERTHERMIE	1	4
HYPOTHERMIE	1	0
NAUSEES/VOMISSEMENTS	4	15
PÂLEUR	3	5

Tableau n°4: Comparaison des symptômes notifiés au CAPM durant la période 2008 – 2017 et 1993 - 2007

Comparativement à l'étude de Spadari et al. réalisée sur 15 ans, notre étude comporte également en majorité les symptômes caractéristiques de l'intoxication cannabique à savoir somnolence (soit 68 % vs 48 %), mydriase (soit 23 % vs 8,6 %), hypotonie (soit 22 % vs 10,7 %), agitation (soit 16 % vs 8,6 %).

On remarque que malgré une période plus courte de notre étude (10 ans vs 15 ans), ces symptômes sont plus nombreux ainsi que les symptômes plus graves comme comas (soit 6,5 % vs 1 %), bradypnée (soit 4,3 % vs aucun cas cité) :

- Somnolence : 125 vs 45
- Agitation : 30 vs 8
- Mydriase : 42 vs 8
- Hypotonie : 40 vs 10
- Tachycardie : 7 vs 5
- Coma : 12 vs 1
- Bradypnée : 8 cas vs 0
- Convulsion : 5 vs 2

L'étude de Claudet et al. a répertorié 235 enfants intoxiqués au cannabis admis dans un service d'urgence pédiatrique. Parmi ces enfants, 86 % avaient des symptômes neurologiques dont 60 % de somnolence, 47 % de mydriase et 35 % d'hypotonie. Cinquante trois pour cent des cas de comas de l'étude ont été admis en 2014. En 11 ans, 14 patients étaient en insuffisance respiratoire, et 8 cas ont eu besoin d'une ventilation assistée pendant vingt-quatre heures. (32)

Nous avons vu précédemment (chapitre III, Toxicité aiguë) qu'un enfant intoxiqué au cannabis a généralement des troubles psychomoteurs intenses (hypotonie par exemple), des troubles du comportement (agitation, euphorie, agressivité), de la somnolence, de la tachycardie, une mydriase plus ou moins accompagnée d'une hyperhémie conjonctivale. Si l'enfant a ingéré une dose importante de THC, cela peut engendrer un état comateux.

Or, les études citées précédemment ont rapporté des cas de bradypnées, de détresses respiratoires et de convulsions.

Comme nous l'avons vu précédemment (Chapitre III, Toxicité aiguë), la résine de cannabis n'est jamais vendue pure. Divers produits pouvant être toxiques comme l'huile de moteur, la paraffine, le henné sont utilisés pour améliorer l'aspect de la résine de cannabis. Afin que la résine de cannabis rapporte plus d'argent, des métaux, des microbilles de verres etc sont ajoutés pour augmenter le poids et le volume. Il a été décrit que la résine de cannabis peut être contaminée par diverses bactéries fécales, levures ou pesticides. Il a été démontré que ces produits sont toxiques et peuvent engendrer des effets neurologiques et respiratoires. (27,32,33)

Il est possible que les produits de coupe aient influencé le déclenchement de certains symptômes mais sans connaître la composition exacte des produits, il est compliqué de se prononcer quant à leur éventuelle imputabilité. Certains auteurs ont avancé l'hypothèse des produits de coupe pour expliquer les cas de convulsions chez l'enfant. (2,37)

iii. Gravité des intoxications

Nos 238 cas ont évolué favorablement. La majorité des cas ont reçu une prise en charge hospitalière durant 24 à 48 heures (59 %). Certains enfants ont été transférés dans le service de réanimation (5 cas) le plus souvent à cause de problèmes respiratoires. Aucun décès n'a été rapporté.

Dans notre étude, les cas avec une gravité sévère apparaissent à partir de 2011 et augmentent chaque année. L'étude de Spadari et al. réalisée sur 15 ans, retrouvait 5 cas graves alors que notre étude en retrouve 11 en 10 ans. Il y a également plus d'état comateux (1 vs 12) et de convulsions (2 vs 5) (voir tableau n°4).

Ces données sont concordantes avec celles de Claudet et al. qui montrent que le nombre de cas graves a été multiplié par vingt entre 2004 et 2014 et par quatre entre 2013 et 2014. La comparaison de leur PSS avec celle de Spadari et al. montre que les intoxications sont plus sévères (18,5% vs 4,3%). (32) En effet, nous pouvons observer que lors de notre étude, les cas avec une gravité sévère apparaissent à partir de 2011 et augmentent chaque année.

La teneur en THC aussi bien pour l'herbe que pour la résine a fortement augmenté au cours de la période 2010 - 2014 puis une stabilisation en 2015.(6) D'après les données de l'OFDT de juin 2017, la teneur moyenne en THC dans la résine de cannabis a triplé en 10 ans afin d'atteindre 23 %. (9)

De plus, l'étude de Claudet et al. a montré une corrélation entre le nombre d'intoxications et de comas avec l'augmentation de la concentration en THC, ce qui peut correspondre à l'augmentation de la gravité des intoxications. (32)

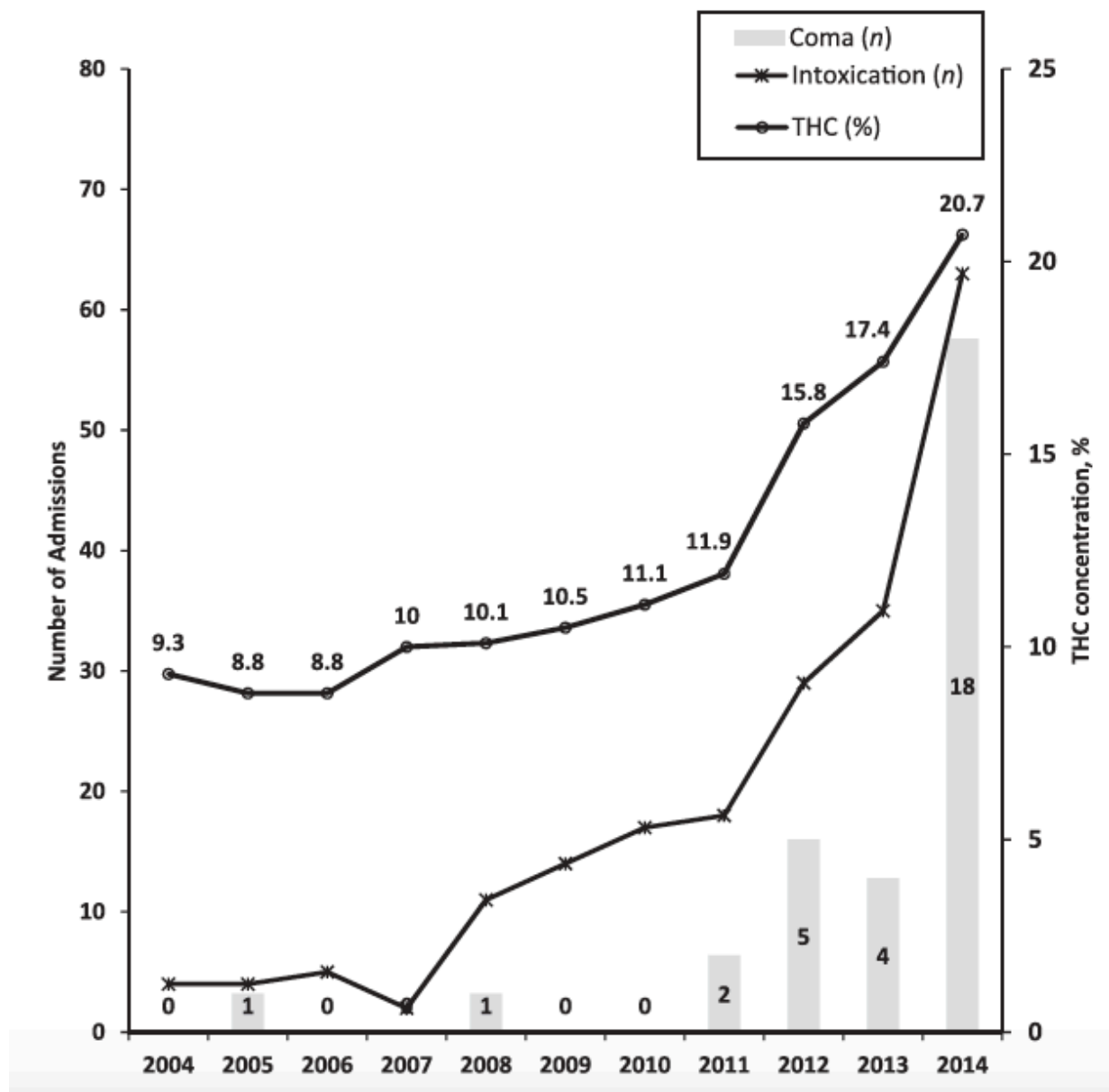


Figure n°42 : Représentation des intoxications au cannabis chez l'enfant, du nombre de comas et la concentration en THC dans la résine saisie par les douanes françaises au cours de la période 2004 - 2014 (32)

iv. Lieu d'intoxication

Dans 92 % des cas, l'intoxication se passe au domicile. Claudet et al. obtiennent les mêmes résultats, sur les 235 cas répertoriés, 71 % des intoxications se sont passées au domicile parental.

Il est important de noter que 9 cas ont été intoxiqués lors d'une promenade au parc ou bien dans un endroit à l'air libre comme dans le jardin de la crèche. Il est probable que les parents déclarent que ce lieu pour ne pas avouer leur consommation. En effet nous avons eu un cas où le personnel d'une crèche nous a appelés pour une intoxication au cannabis.

On peut constater qu'il y a une banalisation de l'usage du cannabis et ainsi une augmentation du risque d'intoxication. Souvent, il y a une enquête menée sur la situation familiale de l'enfant lors de l'hospitalisation. Il faut avoir à l'esprit que des parents peuvent ainsi mentir sur la provenance du cannabis et du lieu d'intoxication afin d'éviter tout problème avec la justice.

v. Forme de cannabis

Comme expliqué précédemment (chapitre III, différents modes de consommation), il existe différentes formes pour consommer le cannabis :

- L'herbe ou encore marijuana qui est un mélange de sommités fleuries et de feuilles séchées qui va être haché.
- La résine qui est sous forme de poudre brune obtenue par tamisage des feuilles et des sommités florales sèches.

Dans notre étude, la résine est le plus fréquemment retrouvée (58 %). Or, Nous avons 95 dossiers sans précision. Il est fort probable que la forme de cannabis non renseignée soit de la résine.

Spadari et al. ont également une majorité de cas d'intoxications avec la résine de cannabis (81 % de cas). Les auteurs expliquent cela par une plus grande accessibilité à la résine et l'attrait d'un enfant pour ce qui doit leur faire évoquer du chocolat. De même pour l'étude de Claudet et al. 72 % des cas étaient intoxiqués à la résine de cannabis. Cela prouve encore une fois, la banalisation du cannabis dans la société. C'est pour cela qu'il est important que chaque professionnel de santé ainsi que la population soient alertés sur la gravité de l'intoxication.

vi. Agés des patients intoxiqués au cannabis

La tranche d'âge la plus touchée dans notre étude est celle des 12 - 24 mois (67 %). De même Spadari et al. ont constaté dans leur étude que 85 % des enfants intoxiqués avaient moins de trois ans avec une prédominance pour la tranche 12 - 24 mois (43 %). (2)

Claudet et al. ont répertorié 71 % de cas intoxiqués âgés de moins de 18 mois. En effet, c'est la période où l'enfant commence à marcher, attrape tout objet à sa portée et le met à la bouche. La résine peut faire évoquer à un enfant que c'est du chocolat et par conséquent attirer l'enfant à l'ingérer. (32)

vii. Dosage de cannabis

Lorsqu'on réalise un dosage urinaire, le produit recherché est principalement le THC-COOH. On considère une personne positive à partir de 50 ng/mL. Une personne consommant du cannabis occasionnellement peut rester positive 3 à 5 jours tandis qu'un usage quotidien voir intensif 30 à 70 jours. Le dosage urinaire a un intérêt surtout qualitatif. Néanmoins, il reste incertain par un risque important de faux positif. (35,38)

Au niveau sanguin, nous allons rechercher le Δ^9 -THC. Une personne est considérée positive lorsqu'on atteint le seuil de 1 μ g/L pendant 2 à 8 heures. Contrairement au Δ^9 -THC, le THC-COOH peut être présent jusqu'à 72 heures dans le sang.(38)

Lors de notre étude, 37 % des cas ont bénéficié d'une recherche de THC avec une majorité de tests positifs (93,5 %). Parmi ces cas, 83 enfants ont eu une recherche urinaire, 3 un dosage sanguin et 6 un dosage urinaire et sanguin. Dans 8 cas, nous avons pu obtenir les résultats du dosage quantitatif (Tableau n°2).

Parmi ces 8 cas, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la gravité des signes cliniques et la concentration de THC-COOH et de Δ^9 -THC urinaire ou sanguin.

Nous savons que le THC est une substance lipophile ce qui engendre un stockage au niveau des tissus hautement vascularisés et lipophiles (cerveau, tissus adipeux...). Le THC a un métabolisme essentiellement hépatique et une élimination digestive, rénale et sudorale. Aucune étude n'a été faite sur la pharmacocinétique du THC chez l'enfant.

Or nous savons que chez l'enfant, comparé à l'adulte il y a :

- une barrière hémato-encéphalique plus perméable
- une quantité de tissus adipeux diminuée avec un risque de surdosage en substance lipophile
- un temps de vidange et de transit plus importants
- un foie plus ou moins immature avec une activité enzymatique réduite entraînant une augmentation de la demi-vie plasmatique des substances
- un rein plus ou moins immature avec une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire diminuée générant un possible risque d'accumulation

Les enfants sont donc des sujets plus à risque de souffrir d'intoxication aiguë.

Concernant les résultats des dosages des 8 patients, on constate des concentrations élevées, ce qui est cohérent avec la clinique des patients. Cependant au regard de ce faible échantillon et sans connaître les délais entre l'ingestion et les prélèvements, il n'est pas possible de tirer des conclusions entre les dosages retrouvés et la gravité des cas.

Suite aux données collectées par les CEIP entre 2010 et 2014, (voir chapitre IV, discussion, nombre d'intoxication). L'ANSM a lancé un rappel aux services d'urgences pédiatriques sur la nécessité d'une recherche systématique de cannabis chez les enfants présentant des symptômes compatibles avec cette intoxication. (36)

viii. La légalisation du cannabis

Après avoir constaté, une augmentation des intoxications cannabiques chez l'enfant à Marseille, et de manière générale en France malgré son interdiction aussi bien pour un usage récréatif que médical, qu'en est-il pour les pays où le cannabis est légalisé ?

En janvier 2015, près de la moitié des Etats-Unis ont légalisé l'usage de cannabis à des fins médicales. Concernant l'usage de cannabis à des fins récréatives, il a été accordé dans 8 états (Alaska, Colorado, Oregon, Washington, Nevada, Californie, Maine et Massachussets). (39)

Les bénéfices et les risques de cette légalisation de la marijuana à des fins médicales restent un débat permanent. Or l'hypothèse qu'il existe une plus grande disponibilité de marijuana au sein des familles et donc un plus grand risque d'intoxication au cannabis chez l'enfant est souvent peu abordée. En effet, les jeunes enfants habitant dans les états où la législation autorise la vente et l'utilisation de cannabis ont un risque d'exposition et d'intoxication important.

Onders et al. ont constaté à partir des données des CAP américains de 2000 à 2013 une augmentation générale des intoxications cannabiques chez l'enfant. Or, en étudiant l'influence de la légalisation de cannabis, ils ont pu observer une corrélation entre la légalisation du cannabis et une nette augmentation de ces intoxications. Les effets les plus fréquemment retrouvés sont d'ordres neurologiques (45,5%) : somnolence (29,5%), Ataxie (5,4%), agitation (3,3%) et confusion (2,5%). Cela suit la même tendance que notre étude. (39)

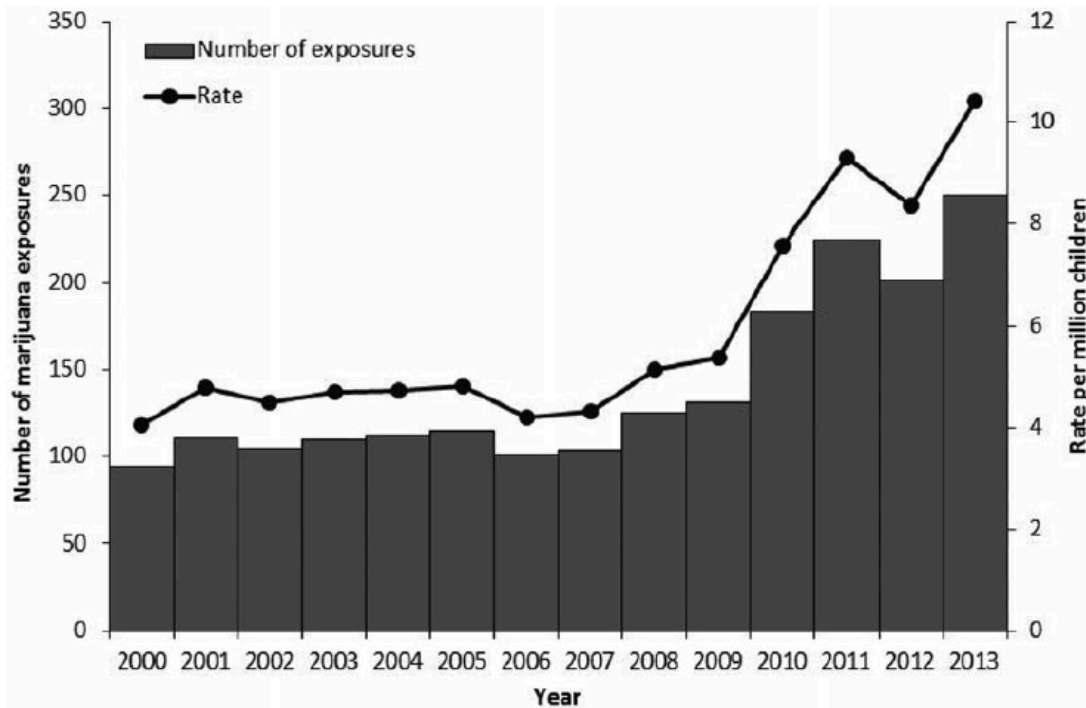
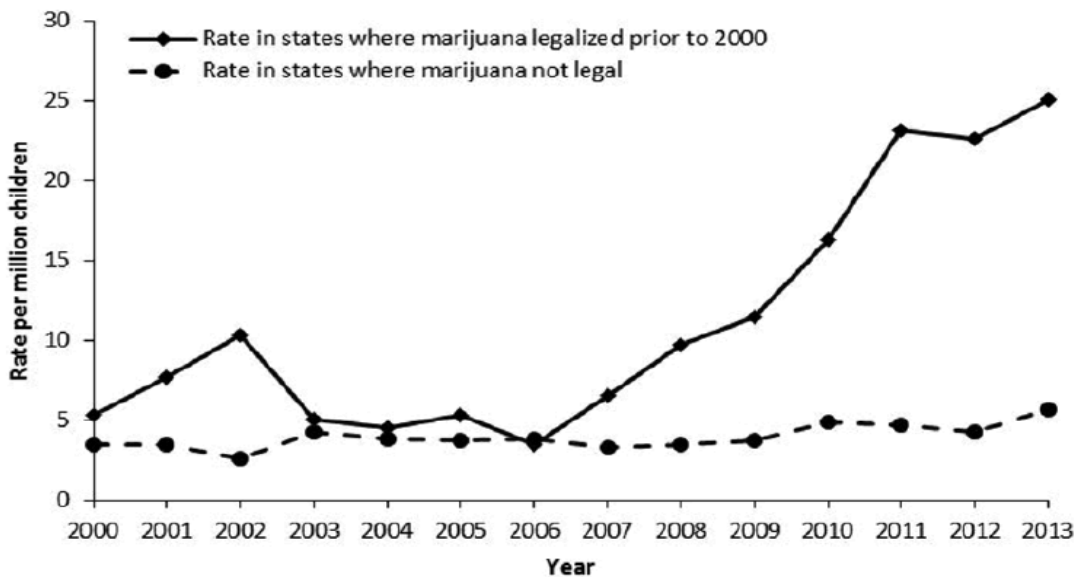


Figure n°43 : Nombre annuel et taux d'exposition à la marijuana chez les enfants de moins de 6 ans recensé au niveau des CAP des Etats-Unis de 2000 à 2013 (39)



Note that the transitional states are not included in this figure.

Figure n°44 : Taux annuel d'exposition à la marijuana chez les enfants de moins de 6 ans par statut de légalisation de la marijuana (39)

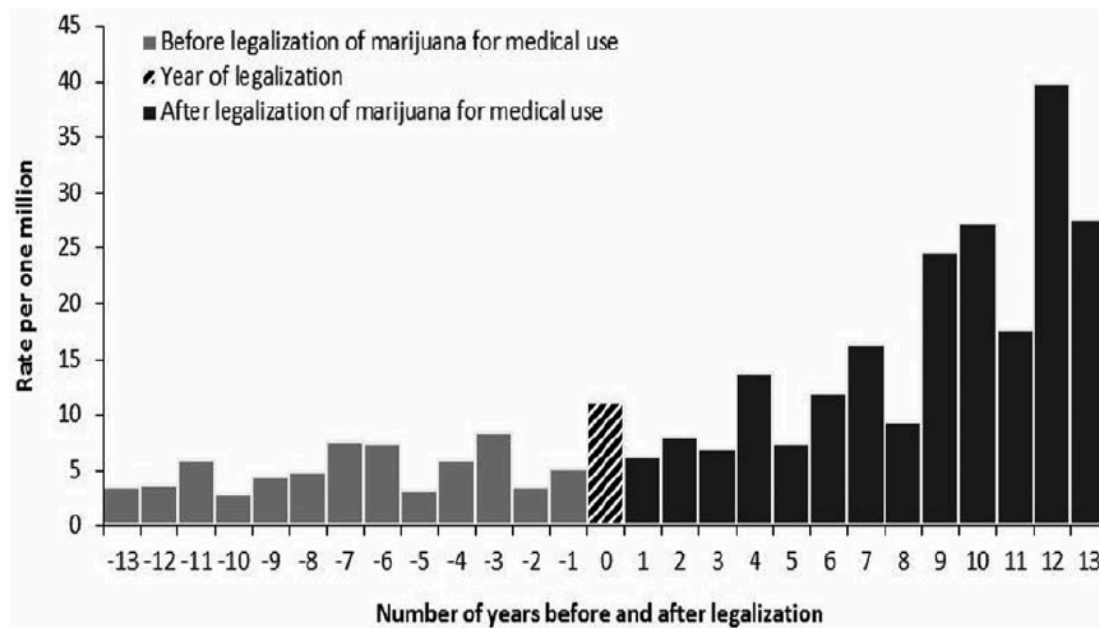


Figure n°45 : Taux d'exposition à la marijuana chez les enfants de moins de 6 ans selon le nombre d'années avant et après la légalisation de marijuana à usage médical dans les États en transition (39)

Wang et al. ont réalisé une étude rétrospective en examinant des dossiers médicaux au niveau d'un hôpital pour enfant dans le Colorado du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2011. Ils ont pu constater une corrélation entre la décriminalisation du cannabis, la nouvelle politique adoptée en 2009 qui consiste d'éviter les arrestations de consommateurs de cannabis d'usage médical et l'augmentation des intoxications cannabiques de jeunes enfants. (40) Ils ont de plus analysé des dossiers électroniques d'un hôpital du Colorado d'octobre 2009 à mars 2010 pour des enfants de moins de 5 ans. Ils ont recensé 5 cas dont 4 exposés au cannabis d'usage médical. En effet, ces 4 enfants avaient dans leur entourage un membre ayant l'accord pour utiliser du cannabis à des fins médicales. Ils expliquent cette augmentation de ces intoxications par le fait de l'amélioration du goût. La marijuana médicale peut être retrouvée dans divers produits notamment alimentaires (bonbons, boissons, produits boulangers..) pouvant accroître l'attrait des enfants. De plus, la concentration en THC peut être plus importante que dans du cannabis fumé, engendrant par conséquent des symptômes cliniques plus importants. (40,41)

Wang et al. ont poussé leur étude en répertoriant les appels des CAP américains et ont comparé avec les données démographiques, les effets cliniques entre autres du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2011. Il a été observé que ces intoxications cannabiques ont augmenté ainsi que la gravité des symptômes cliniques dans les états ayant légalisé le cannabis. (42)

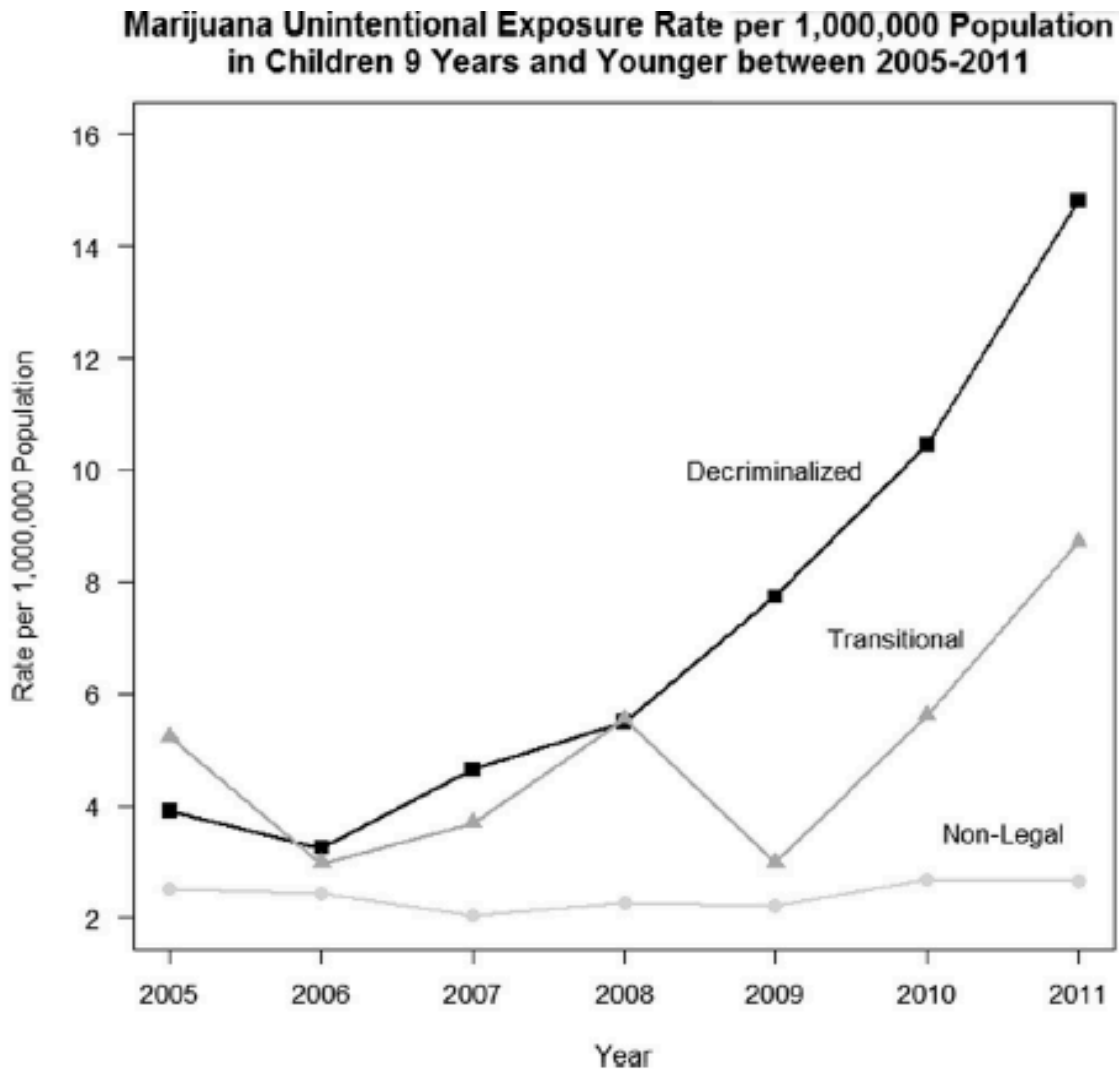


Figure n°46 : Comparaison des taux d'exposition non intentionnelle au cannabis entre les États où c'est illégal, en transition et décriminalisés. (42)

V. CONCLUSION

Les données de notre étude collectées à partir de la base locale des cas d'intoxication de ces dix dernières années au CAPM ainsi que les différentes recherches citées dans cette thèse confirment la hausse de la fréquence et de la gravité des intoxications cannabiques chez l'enfant en région PACA et même en France. La banalisation et la diffusion large du cannabis malgré son interdiction en France sont probablement responsables de l'augmentation de ces cas. De même, l'augmentation de la gravité est sûrement en lien également avec la hausse de la concentration de THC dans les produits à base de cannabis.

Notre étude suit la même tendance que Spadari et al. avec plus de cas d'intoxications (238 en 10 ans versus 134 en 17 ans) et plus de cas graves (11 contre 5).

Tous nos cas d'intoxication ont évolué favorablement en 24 à 48 heures de surveillance hospitalière. Il n'y a eu aucun décès. Parmi les 11 cas graves, 5 ont nécessité une prise en charge en service de réanimation.

Une somnolence inexplicée, une mydriase, une hypotonie chez le jeune enfant doivent faire penser à une intoxication au cannabis. Tout enfant suspecté d'être concerné doit être surveillé en milieu hospitalier avec réalisation d'une recherche qualitative de THC urinaire afin de confirmer le diagnostic.

Au regard de l'utilisation croissante de cannabis à des fins médicales et au niveau des produits alimentaires dans plusieurs états d'Amérique, il est à craindre que les intoxications pédiatriques continuent à augmenter.

Devant cette augmentation de la gravité et de la fréquence des intoxications pédiatriques dans un contexte de banalisation de l'usage du cannabis, il est nécessaire que chaque professionnel de santé et chaque parent consommateur soient informés de sa dangerosité potentielle chez l'enfant.

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.**
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

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

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

BIBLIOGRAPHIE

1. Villa A, Cochet A, Guyodo G. Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006. La revue du praticien, n°58, p825-827. Rev Prat. 2008;58(2):7.
2. Spadari M, Glaizal M, Tichadou L, Blanc I, Drouet G, Aymard I, et al. Intoxications accidentelles par cannabis chez l'enfant : expérience du centre antipoison de Marseille. Presse Médicale. nov 2009;38(11):1563-7.
3. Augmentation des signalements d'intoxications pédiatriques au cannabis par ingestion accidentelle - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Augmentation-des-signalements-d-intoxications-pediatriques-au-cannabis-par-ingestion-accidentelle-Point-d-information>
4. Rapport mondial sur les drogues 2017.pdf [Internet]. [cité 1 juill 2017]. Disponible sur: https://www.unodc.org/wdr2017/field/WDR_Booklet1_Exsum_French.pdf
5. Aux États-Unis, le «business» du cannabis légalisé en plein essor [Internet]. FIGARO. 2017 [cité 11 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.lefigaro.fr/international/2017/12/29/01003-20171229ARTFIG00242-aux-etats-unis-le-business-du-cannabis-legalise-en-plein-essor.php>
6. European Drug Report 2017 Trends and Developments.pdf [Internet]. [cité 2 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4541/TDAT17001FRN.pdf>
7. Drogues, chiffres clés - 7ème édition - 2017 - OFD.pdf [Internet]. [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DCC2017.pdf>
8. À propos de la hausse des usages de cannabis - OFD.pdf [Internet]. [cité 8 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/5questionsFB150420.pdf>
9. Baromètre Santé - drogues illicites - OFDT [Internet]. [cité 8 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/sources-statistiques/barometre-sante-drogues-illicites/>
10. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014 .pdf [Internet]. [cité 8 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxfbv4.pdf>
11. Enquête ESCAPAD (Enquête sur la Santé et les Conso.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxsps2.pdf>

12. Intoxications accidentelles par cannabis chez l'enfant de 1993 à 2010-Communiqué oral au 48e congrès de la société de toxicologie clinique de Marseille en 2010.
13. NOEL G. Augmentation entre 2009 et 2014 des admissions aux urgences liées au cannabis chez l'adulte et l'enfant en région Paca. | Base documentaire | BDSP [Internet]. [cité 1 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/506128/>
14. Cannabis [Internet]. [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.floretox.fr/Cannabis.htm>
15. Cannabis sativa L [Internet]. [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.toxiplante.fr/monographies/chanvre.html>
16. Mura P, Piriou A. Le cannabis. Alcool Médicament Stupéfiant Conduite Automobile Paris Elsevier. 1999;59–74.
20. Richard D, Senon J-L. Le cannabis. Revue Toxibase. 1996;1(95):25.[Internet]. [cité 24 nov 2018]. Disponible sur: http://www.cirddalsace.fr/docs/revue_toxibase/pdf/dossier_cannabis_1995.pdf
18. Caron M. Le cannabis: de la drogue au médicament. :110.
19. Institut national de la santé et de la recherche médicale (France). Cannabis - quels effets sur le comportement et la santé? Paris: Les Editions INSERM; 2001.
20. Goullé J-P, Guerbet M. Tetrahydrocannabinol pharmacokinetics ; new synthetic cannabinoids ; road safety and cannabis. 2014;(3):18.
21. Quertemont É, Scuvée-Moreau J, Seutin V. Regards croisés sur le cannabis: Un état des lieux de sa consommation dans la société. Primento; 2013. 237 p.
22. Goullé et Guerbet - 2014 - Tetrahydrocannabinol pharmacokinetics ; new synthe.pdf [Internet]. [cité 24 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2015/07/pages-541-558.pdf>
23. Aquatias et Institut national de la santé et de la recherche médicale - 2001 - Cannabis quels effets sur le comportement et la santé.pdf.
24. Goullé et al. - 2008 - Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol .pdf [Internet]. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: https://ac-els-cdn-com.lama.univ-amu.fr/S0003450908000758/1-s2.0-S0003450908000758-main.pdf?_tid=b81dcce4-3933-456e-a72d-4423a372045a&acdnat=1541349272_1fd6d56b3d6b8845f0057863cb9957b4

25. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2018]. Disponible sur:
<https://www.theroc.us/researchlibrary/Pharmacokinetics%20and%20metabolism%20of%20the%20plant%20cannabinoids,%20delta9-tetrahydrocannabinol,%20cannabidiol%20and%20cannabinol.pdf>
26. SCUVEE-MOREAU Jacqueline, PINTO Emmanuel, SEUTIN Vincent. Neurobiologie et pharmacologie du cannabis. Regards croisés sur le cannabis, 2010, p37-56.
27. Giroud C, Bollmann M, Thomas A, Mangin P, Favrat B. Consommation de cannabis: quels sont les risques ? Ann Toxicol Anal. 2008;20(4):183-205.
28. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. médecine/sciences. janv 2004;20(1):45-53.
29. QUERTMONT Etienne, BLAIRY Sylvie, ANSSEAU Marc. Effets du cannabis sur la santé psychologique, Regards croisés sur le cannabis, 2010, p.105 à 122.
31. PINTO Emmanuel, FIRKET Pierre, SEUTIN Vincent. Usages médicaux et toxicité du cannabis et d'autres modulateurs du système endocannabinoïde, 2010, p.87-104.
32. Claudet I, Mouvier S, Labadie M, Manin C, Michard-Lenoir A-P, Eyer D, et al. Unintentional Cannabis Intoxication in Toddlers. Pediatrics. sept 2017;140(3):e20170017.
33. Le cannabis de mauvaise qualité est-il dangereux - <https://www.stop-cannabis.ch/le-cannabis-en-question>.
34. Augmentation du nombre d'intoxications au cannabis par ingestion accidentelle chez les enfants - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 nov 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Augmentation-du-nombre-d-intoxications-au-cannabis-par-ingestion-accidentelle-chez-les-enfants-Point-d-Information>
35. Dosages biologiques [Internet]. [cité 1 nov 2018]. Disponible sur:
<http://www.cannabis-medecin.fr/index.php/dosage-biologiques>
36. Augmentation du nombre d'intoxications au cannabis par ingestion accidentelle chez les enfants - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 nov 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Augmentation-du-nombre-d-intoxications-au-cannabis-par-ingestion-accidentelle-chez-les-enfants-Point-d-Information>
37. Tilelli JA, Spack LD. Marijuana Intoxication Presenting as Seizure - Comment: Pediatr Emerg Care. févr 2006;22(2):141.

38. Tableau des durées de positivité [Internet]. Drogues Info Service. [cité 1 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-depistage-des-drogues/Tableau-des-durees-de-positivite>
39. Onders B, Casavant MJ, Spiller HA, Chounthirath T, Smith GA. Marijuana Exposure Among Children Younger Than Six Years in the United States. *Clin Pediatr (Phila)*. mai 2016;55(5):428-36.
40. Wang GS, Roosevelt G, Heard K. Pediatric Marijuana Exposures in a Medical Marijuana State. *JAMA Pediatr*. 1 juill 2013;167(7):630.
41. Wang GS, Narang SK, Wells K, Chuang R. A case series of marijuana exposures in pediatric patients less than 5 years of age. *Child Abuse Negl*. juill 2011;35(7):563-5.
42. Wang GS, Roosevelt G, Le Lait M-C, Martinez EM, Bucher-Bartelson B, Bronstein AC, et al. Association of Unintentional Pediatric Exposures With Decriminalization of Marijuana in the United States. *Ann Emerg Med*. juin 2014;63(6):684-9.