

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N° 19

CANNABIS :
ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUE, TOXICOLOGIQUE ET ANALYTIQUE
THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....
PAR

Mr. YOUSSEF DWASSY
Né le 01 Novembre 1982 à (Taroudant)

Pharmacien Interne du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: cannabis – THC – dépistage – tests urinaires – salive – matrices biologiques

JURY

Mr. M. Z. BICHRA
Professeur de Psychiatrie

Mme. S. TELLAL
Professeur de Biochimie

Mr. M. OULAD BOUYAHYA IDRISI
Professeur de chimie analytique

Mme. M. NAZIH
Professeur agrégé d'hématologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

﴿سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ﴾

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿سورة البقرة: من الآية: 31﴾



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes : Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération : Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie : Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
13. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*	Pneumo-phtisiologie
17. Pr. BALAFREJ Amina	Pédiatrie
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia	Rhumatologie
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine	Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*	Neurochirurgie
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
25. Pr. NAJI M'Barek *	Immuno-Hématologie
26. Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
28. Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie
30. Pr. IHRAI Hssain *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
31. Pr. IRAQI Ghali	Pneumo-phtisiologie
32. Pr. KZADRI Mohamed	Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali	Radiologie
34. Pr. AMMAR Fanid Pathologie	Chirurgicale
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE	Gastro-Entérologie
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq	Pneumo-phtisiologie
37. Pr. EL HAITEM Naïma	Cardiologie
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*	Chimie-Toxicologie Expertise
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
41. Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
42. Pr. OHAYON Victor*	Médecine Interne
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
45. Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
46. Pr. FAIK Mohamed	Urologie
47. Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
48. Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNIAOUI Mohamed	Médecine Interne
50. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
53. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
54. Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale

55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
 56. Pr. HACHIM Mohammed*
 57. Pr. HACHIMI Mohamed
 58. Pr. KHARBACH Aïcha
 59. Pr. MANSOURI Fatima
 60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
 61. Pr. SEDRATI Omar*
 62. Pr. TAZI Saoud Anas

Pédiatrique
 Médecine-Interne
 Urologie
 Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
 64. Pr. ATMANI Mohamed*
 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
 70. Pr. BENSOUDA Yahia
 71. Pr. BERRAHO Amina
 72. Pr. BEZZAD Rachid
 73. Pr. CHABRAOUI Layachi
 74. Pr. CHANA El Houssaine*
 75. Pr. CHERRAH Yahia
 76. Pr. CHOKAIRI Omar
 77. Pr. FAJRI Ahmed*
 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 79. Pr. KHATTAB Mohamed
 80. Pr. NEJMI Maati
 81. Pr. OUAALINE Mohammed*
 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH
 83. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
 85. Pr. BENOUDA Amina
 86. Pr. BENSOUDA Adil
 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 89. Pr. CHRAIBI Chafiq
 90. Pr. DAOUDI Rajae
 91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 94. Pr. FELLAT Rokaya
 95. Pr. GHAFIR Driss*
 96. Pr. JIDDANE
 97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 98. Pr. TAGHY Ahmed
 99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Mohamed Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
101. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
103. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
104. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
105. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
106. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
109. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
111. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
112. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
115. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
116. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
117. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
118. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
119. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
120. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
121. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie - Orthopédie
122. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
123. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
124. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie -Obstétrique
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
126. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
128. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie - Pédiatrique
129. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
131. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie - Obstétrique
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie - Orthopédie
134. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
136. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
137. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
138. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
139. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
140. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
142. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie

146. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
147. Pr. CHAARI Jilali*
148. Pr. DIMOU M'barek*
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
150. Pr. EL MESNAOUI Abbas
151. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
152. Pr. FERHATI Driss
153. Pr. HASSOUNI Fadil
154. Pr. HDA Abdelhamid*
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
157. Pr. MANSOURI Aziz
158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
159. Pr. RZIN Abdelkader*
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*
163. Pr. BELKACEM Rachid
164. Pr. BELMAHI Amin
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
168. Pr. GAOUZI Ahmed
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
172. Pr. MOULINE Soumaya
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
174. Pr. OUZEDDOUN Naima
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
177. Pr. BEN AMAR Abdesslem
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
179. Pr. BIROUK Nazha
180. Pr. BOULAICH Mohamed
181. Pr. CHAOUIR Souad*
182. Pr. DERRAZ Said
183. Pr. ERREIMI Naima
184. Pr. FELLAT Nadia
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
186. Pr. HAIMEUR Charki*
187. Pr. KANOUNI NAWAL
188. Pr. KOUTANI Abdellatif
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
191. Pr. NAZI M'barek*
192. Pr. OUAHABI Hamid*

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.R.L.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie

193. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
194. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
198. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
199. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
201. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
203. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
206. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
209. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
210. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
213. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
216. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
218. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
219. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
220. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
222. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
225. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
229. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
230. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
232. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
234. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie

236. Pr. EL KHADER Khalid
 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 239. Pr. HSSAIDA Rachid*
 240. Pr. LACHKAR Azzouz
 241. Pr. LAHLOU Abdou
 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
 243. Pr. MAHASSINI Najat
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUECHANE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270. Pr. EL MADHI Tarik
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI El Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique

285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
294. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
295. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
296. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
297. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
299. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
300. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
305. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
310. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
313. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
314. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
315. Pr. IKEN Ali	Urologie
316. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
317. Pr. JAAFAR Abdelouhab*	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
319. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
320. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
325. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
326. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
327. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
329. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
330. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
331. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
332. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
333. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
335. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
348. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
349. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
350. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
352. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
353. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
354. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
355. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
356. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
358. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
359. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
360. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
364. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
365. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
367. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie

381. Pr. KARIM Abdelouahed
 382. Pr. KENDOSSI Mohamed*
 383. Pr. LAAROSSI Mohamed
 384. Pr. LYAGOURI Mohammed
 385. Pr. NIAMANE Radouane*
 386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
Pr. AZENDOUR Hicham *
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. AMAHZOUNE Brahim *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. FATHI Khalid
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'kassimi Hachemi*
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. KADI Said *

Anatomie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Biochimie
Cardiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Dermatologie
Gastro-entérologie
Gynécologie obstétrique
Hématologie biologique
Hématologie biologique
Hématologie clinique
Médecine interne
Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamya
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hamed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

 Biochimie
 Biologie
 Biochimie
 Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

*** Enseignants Militaires**

DEDICACES

A mes parents

*Vous m'avez appris à balbutier mes premières paroles,
à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.
vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation
et mes études.*

*Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.
Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection
et tout l'amour que je vous porte.*

*Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre
patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il
l'exhaussement
de vos vœux tant formulés et vos prières.*

*Puisse dieu vous prêter longue vie, avec bonne santé,
afin que je puisse vous combler*

A mes très Chers Frères et mes très Chères

Sœurs

Fatima , Lhassan , Omar ,Hamed ,Habiba ,

Abdellah,Aicha , Malika , Khadija , Saida,

Abdellatif, Yassine

.....

En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent. Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je vous porte. Puisse dieu vous procurer santé, bonheur, et prospérité que vous méritiez.

À toutes mes amies et amis

*En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez
trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes
sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de
bonheur et de bonne santé*

REMERCIEMENTS

*A Nôtre Maître et Président de Jury de Thèse
Monsieur le Professeur Mohamed Zakariya BICHRA
Professeur de psychiatrie*

*C'est un grand honneur de vous trouver parmi nos juges.
Nous vous remercions pour l'amabilité avec laquelle vous avez
accepté de siéger à la présidence de notre jury.*

*Nous avons pu apprécier vos grandes qualités humaines et
professionnelles, la richesse et la clarté de vos connaissances qui
font de vous un maître estimé par tous.*

*Veuillez recevoir cher Maître, l'expression de notre respect et
de notre considération.*

*A Nôtre Maître et Rapporteur de Thèse
Madame le Professeur Saida TELLAL
Professeur de Biochimie*

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail sans jamais épargner aucun effort pour nous guider dans le chemin sinueux de la recherche.

Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.

Nous n'oublierons jamais la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve en nous accueillant en toutes circonstances.

Veillez cher Maître, trouvez dans ce travail l'expression de notre grande estime et nos sentiments les plus sincères.

*A Nôtre Maître et Juge de Thèse
Monsieur le Professeur Mohamed IDRÏSSI
Professeur de chimie analytique*

*Nous sommes très honorés de vous compter
parmi le jury de notre thèse.*

*Puisse ce travail vous témoigner de nos sincères
remerciements et notre profonde gratitude.*

*A Notre Maître et Juge de Thèse
Madame le Professeur Mona NAZIH
Professeur agrégé d'Hématologie*

*Vous avez accepté avec une grande amabilité de juger cette
thèse.*

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous
exprimer nos sincères remerciements et notre respect.*

LISTE DES ABREVIATIONS

ATV : Aire Tegmentaire Ventrale
CG : Chromatographie en phase Gazeuse
CG/SM : Chromatographie en phase Gazeuse couplée au Spectromètre de Masse
CL : Chromatographie en phase Liquide
DLT : Dépression à Long Terme
ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EMIT : Enzyme Multiplied Immunoassay Test
FN : Faux Négatif
FP : Faux Positif
GABA : Acide Gamma Amino-Butyrique
HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance
INPES : Institut National de Prévention et d'Education à la Santé
LSD : Diéthylamide de l'Acide Lysergique
MAP-kinases : Mitogen Activated Protéine-kinases
NAc : Noyau Accumbens
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
OFDT : Observatoire Français des Drogues et Toxicomanie
SM : Spectromètre de Masse
THC : Delta-9-tetrahydrocannabinol
THC-COOH : 11-nor-9-carboxy- delta-9-tetrahydrocannabinol
VN : Vrai Négatif
VP : Vrai Positif

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PARTIE 1 : LE CANNABIS : UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE	5
1 .Historique	2
2 .Epidémiologie	7
2.1 Généralité	7
2.2 données épidémiologiques	7
2.2.1 Maroc	7
2.2.2 A l'échelle mondiale	12
3 .Législat	14
3.1 Législation internationale	14
3.1.1 Etat des lieux dans différents pays	14
3.2 Situation au Maroc.	17
4 .Activités à risque : les conducteurs et les militaires.....	19
4.1 Conduite automobile	19
4.1.1 Conduite et danger du cannabis	19
4.1.2 Epidémiologie... ..	20
4.1.3 Législation sur la conduite automobile	22
4.2 Les personnels militaires.....	23
4.2.1 Position du problème.....	23
4.2.2 Epidémiologie	24
PARTIE 2 : TOXICOLOGIE DU CANNABIS	27
1. Présentation de la plante.....	28
2. Toxicologie.....	33
2.1. Présentation	33
2.2. Ligands	34
2.3. Les récepteurs cannabinoïques.....	35
2.3.1. Récepteurs CB1/CB2	38
2.3.2. Distribution des récepteurs et action	42
3. Les effets cliniques du cannabis.....	42
3.1. Usage occasionnel	42
3.1.1. Effets psychiques.....	42
3.1.1.1. Comportement, troubles thymiques et dissociatifs, survenant principalement lors de la première phase.	43
3.1.1.2. Phénomènes psychosensoriels, survenant principalement dans la deuxième phas	44
3.1.1.3. Sédation, voire léthargie survenant principalement dans la troisième phase.....	44
3.1.1.4. Troubles intellectuels	44
3.1.2. Effets somatiques	45

3.1.3. Autres effets et surdosage.	47
3.2. Usage prolongé et/ou à dose élevée.	48
3.2.1. Effets psychiques.....	48
3.2.2. Effets somatiques	51
4. Dépendance et tolérance.....	53
4.1. Dépendance	53
4.2. Tolérance.....	56
5. Traitement	57
5.1. Conduite à tenir en cas d'effets indésirables graves tels qu'une agitation excessive ou un coma.	57
5.2. Utilisation à des fins thérapeutiques.....	57

PARTIE 3 : METABOLISME ET TOXICOCINETIQUE DU CANNABIS.....60

1. Définitions de toxicocinétique	61
1.1. Absorption.....	61
1.2. Distribution.....	61
1.3. Métabolisme	62
1.4. Elimination	62
2. Toxicocinétique du cannabis	62
2.1. Absorption.....	62
2.2. Distribution.....	63
2.3. Métabolisme	67
2.4. Elimination.....	69
3. Cinétique dans la salive.....	70
3.1. Incorporation des drogues dans salive	70
3.2. Cinétique du THC et de ses métabolites dans la salive.....	73

PARTIE 4 : RAPPEL SUR DES TECHNIQUES DE CHIMIE ANALYTIQUES.....77

1. Définitions	78
2. La chromatographie.....	78
2.1. Généralités.....	78
2.2. La chromatographie en phase gazeuse couplée au spectromètre de masse.....	79
2.3. La chromatographie en phase liquide couplée au spectromètre de masse	83
3. Les méthodes d'immunodosages	86
3.1. Tests radio-immunologique (Radio Immuno Assay)	86
3.2. Méthodes de dosage immunoenzymatique	87
3.2.1. ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay	87
3.2.2. EMIT : Enzyme Multiplied Immunoassay Test	89
3.3. Méthode de dosage immunochromatographique	90

PARTIE 5 : LES TESTS DE DEPISTAGES - ETAT DES LIEUX.....93

1. Test urinaire.....	94
1.1. Prélèvements urinaires	94
1.2. Techniques de dépistage et de dosage.....	95
1.2.1. Méthodes immunochimiques	95
1.2.2. Méthodes chromatographiques	105
1.3. Interprétation	106
2. Test salivaire	107
2.1. Prélèvements salivaires	107
2.1.1. Généralités.....	107
2.1.2. Les différentes méthodes de prélèvements.....	108
2.2. Techniques de dépistage et de dosage.....	111
2.2.1. Méthode chromatographique.....	111
2.2.2. Méthodes immunochromatographiques	112
2.3. Interprétation	112
2.4. Quelques exemples de tests utilisés et résultats d'études.....	113
2.4.1. Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse : Méthode de référence.	113
2.4.2. Recherche de THC par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse..	114
2.4.3. Tests immunochromatographiques	116
3. Test sanguin.....	126
3.1. Prélèvements sanguins	126
3.2. Techniques de dépistage et de dosage.....	126
3.2.1. Méthodes chromatographiques	127
3.3. Interprétation	129
4. Législation	130
5. Autres tests	133
5.1. Dépistage dans la sueur	133
5.2. Dépistage dans les cheveux.....	133
5.3. Dépistage dans les ongles.....	134
6. Avantages et inconvénient des différentes matrices	135
6.1. Étude ROSITA..	135
6.2. Tableau récapitulatif.....	137

PARTIE 6 : METHODOLOGIE DE L'ETUDE.....139

1. Fiabilité et reproductibilité	140
2. Sensibilité et spécificité.....	141
2.1. Sensibilité	141
2.2. Spécificité.....	142
3. Valeur prédictive positive	142
4. Validité	143

I. INTRODUCTION

La consommation de cannabis est en augmentation constante depuis plus d'une décennie dans de très nombreux pays. Environ 166 millions personnes l'ont consommé au moins une fois dans l'année, soit 3.9 % de la population mondiale, versus 0,2 % pour la cocaïne et les opiacés. [3] Les formes de cannabis utilisées, principalement herbe ou résine, sont de plus en plus riches en principe psychoactif, le tétrahydrocannabinol.

De récentes découvertes ont permis de mieux connaître le système cannabinoïde chez l'homme, un système complexe mettant en jeu des récepteurs spécifiques avec leurs ligands correspondants : les endocannabinoïdes. Ainsi, on a actuellement une meilleure connaissance des effets du cannabis. Ceux-ci sont utilisés par l'adolescent dans un but non seulement « récréatif » mais aussi « autothérapeutique ».

Compte tenu de ses effets délétères sur les fonctions cognitives et motrices, il est de plus en plus fréquemment impliqué dans les accidents de la voie publique, les accidents du travail, et plus généralement dans nombre de crimes et délits. Il n'est donc pas surprenant que l'exploration biologique des cannabinoïdes soit de plus en plus souvent confiée aux toxicologues analystes. L'objectif de ce travail est de répondre aux questions suivantes : selon le contexte, quels sont les milieux biologiques les plus appropriés ? Quelle(s) méthodologie(s) analytique(s) utiliser ? Comment interpréter les résultats ?

*PARTIE 1: LE CANNABIS :
UN PROBLEME DE
SANTÉ PUBLIQUE*

1. Historique

C'est le botaniste suédois Carl von Linné qui, en 1753, décida de restituer au chanvre son appellation latine classique dont il était issu : cannabis (du latin canna « roseau » et bis « deux fois », signifie roseau à deux sexes).

La plus ancienne référence à l'usage du chanvre comme psychotrope remonte à 2700 avant J.C. dans la pharmacopée chinoise de l'empereur Chen Nong où il est recommandé comme sédatif et remède contre l'aliénation mentale.

Vers 1300 avant J.C., les pouvoirs stimulants et euphorisants du bhang (chanvre en sanskrit) sont vantés par les Indo-aryens dans l'un des quatre livres saints, l'Atharva Veda. [1]

Dans l'Antiquité, on retrouve l'usage du bangh comme une préparation sacrée susceptible d'éloigner le mal dans les peuples de l'Inde, les chinois eux utilisaient le Mafo Sam comme sédatif de douleurs rhumatismales ainsi que pour traiter les maladies mentales. Le chanvre est mentionné sur le papyrus Ebers de l'Égypte pharaonique (1550 avant J.C.). La médecine grecque héritant de la tradition égyptienne, on retrouve des écrits de Dioscoride qui souligne les propriétés psychotropes de la plante et déjà Galien redoute qu' « elle ne blesse le cerveau quand on en prend trop ».

Les Romains utilisaient surtout ses fibres pour fabriquer les cordages des navires, mais le cannabis participait à la formulation d'électuaires aux vertus magiques et dans la composition de nombreux médicaments.

L'Inquisition espagnole ne réduisit guère son utilisation par des mesures répressives au XIIe siècle. Ce fut le même échec en Egypte au XIVE.

Au début du XVIème siècle, Rabelais dans son «Tiers Livre» sous la dénomination fantaisiste de Pantagruélion évoqua le cannabis comme permettant aux hommes «non seulement de se joindre par delà les mers, mais aussi de tenter l'escalade des cieux », allusion possible aux cordages en chanvre des navires et aux propriétés psychotropes.

Aux XVIIe et XVIIIe siècles, le chanvre est une production agricole de premier ordre pour fabriquer les voiles et cordages pour la marine. Le développement du commerce triangulaire favorisa l'introduction du cannabis africain en Amérique latine.

En 1783, Jean-Baptiste de Monet, chevalier de Lamarck, le mentionna dans son Encyclopédie botanique et décrivit le cannabis indica (chanvre indien) qu'il distingue du cannabis sativa décrit par Carl Von Linné en 1753.

Au XIXe siècle, Bonaparte fut agressé au couteau par un égyptien sous l'emprise d'une ivresse cannabique et décréta l'interdiction de sa consommation en Egypte. C'est néanmoins à l'occasion de cette campagne que des médecins s'intéressèrent à la résine de cannabis et le ramenèrent en France. Le Dr Louis Aubert Roche publia «De la peste et du typhus d'Orient». Joseph Moreau de Tours livra en 1845 «Du haschisch et de l'aliénation mentale», première étude

exhaustive des effets physiques et psychiques de la consommation de cannabis. Puis ils vont organiser des soirées pour faire découvrir l'usage du cannabis où ils seront rejoints par de nombreux artistes de l'époque dont Théophile Gautier qui publia en 1846 un conte nommé «Le club des Haschischins». Baudelaire écrira «Du vin et du haschisch» en 1851. Le XIXe siècle a donc été la grande époque du cannabis en Europe et aux Etats-Unis : il existait en 1880 plus de 500 salons (haschish-parlor) pour la seule ville de New York et cela jusqu'en 1930. [1]

Au XXe siècle, c'est la peur du fléau qui s'installe avec Harry Anslinger qui présente le cannabis comme « the weed of madness », l'herbe de la folie. Pendant ce temps, en Jamaïque naît le culte rastafari qui, développe une religion basée sur l'utilisation de la ganjah (nom du cannabis apporté par des ouvriers d'origine indienne en 1860 et déjà très répandue sur l'île malgré la prohibition par le gouvernement jamaïcain en 1913). On associe à ce mouvement la musique reggae illustrée par Bob Marley, Peter Tosh ou Jacob Miller.

En 1976, c'est l' «Appel du 18 joints» publié par Libération où un grand nombre de signataires illustres reconnurent consommer du cannabis (Bernard Kouchner, Isabelle Huppert, Jérôme Savary, Edgar Morin, André Glucksman,...). [2]

L'évolution la plus notable en matière de production de cannabis dans le monde ces dernières années est la progression de la culture en intérieur, en particulier en Europe, en Australie et en Amérique du Nord. Ce type de culture donne lieu à un commerce très lucratif, qui constitue de plus en plus une source de profit pour les groupes criminels organisés locaux [3].

2. Epidémiologie

2.1. Généralité

Le cannabis est la drogue la plus consommée dans le monde, l'UNODC estime qu'entre 155 et 250 millions de personnes (entre 3,5 et 5,7 % de la population âgée de 15 à 64 ans) ont consommé des substances illicites au moins une fois en 2008. Les consommateurs de cannabis (entre 129 et 190 millions de personnes) forment le groupe le plus nombreux. Les amphétamines se classent au deuxième rang des drogues les plus fréquemment consommées, suivies par la cocaïne et les opiacés. [3]

Nous distinguerons tout d'abord la différence entre :

- L'usage expérimental : Au moins un usage au cours de la vie
- L'usage occasionnel : Au moins une fois par an
- L'usage régulier : Au moins dix consommations dans le mois
- L'usage quotidien : Au moins une consommation par jour
- L'usage récent : Au moins une fois dans le mois qui précède

2.2. Données épidémiologiques

2.2.1. Maroc

La consommation du cannabis au Maroc touche de plus en plus les jeunes adolescents ou préadolescents. Pourtant peu d'études épidémiologiques ont été réalisées en population générale ou chez les patients en psychiatrie.

➤ L'usage de cannabis en population générale

Une enquête nationale sur l'usage du tabac, du cannabis et d'autres drogues a été réalisée en 1992 sur 2446 sujets âgés de 18 à 37 ans. Dans la population lycéenne marocaine, l'usage ponctuel de tabac était de 8.47%, l'abus (usage 1 à 4 fois par semaine, et usage tous les jours) était retrouvé chez 3.8% des élèves. La prévalence sur la vie de l'usage de cannabis était de 3.0%, son usage ponctuel de 3% l'abus de 0.8%. La prévalence sur la vie de l'usage d'autres drogues était de 6.4%.

L'enquête réalisée chez les « enfants de la rue » de Rabat-salé en 1991, tous de sexe masculin, âgé de 8 à 13 ans a retrouvé un usage de cannabis chez 20% des sujets et de l'alcool chez 12%. La principale drogue était les solvants organiques (par inhalation) comme le cirage et la colle à rustine.

Une autre enquête, réalisée en 1995 chez 2000 adultes dans la région d'Errfoud-Rissani, a trouvé que 43.5% des sujets avaient consommé du cannabis au moins une fois et 6% de l'alcool.

L'enquête réalisée en milieu universitaire à Rabat par l'équipe de l'hôpital Arrazi de Salé a concerné 1208 étudiants, dont 744 femmes et 464 hommes. Le niveau moyen d'études rapporté est de troisièmes années universitaires. Cette enquête s'est basée sur un auto-questionnaire anonyme. Les résultats montrent que 6.59% des femmes et 36.2% des hommes consomment des substances psychoactives. Par ailleurs, il a été repéré 2% de cas d'abus chez les filles, 1,5% des cas de dépendance chez les consommatrices, contre 15.5% de cas d'abus et

10.8% de dépendance chez les garçons, selon les critères diagnostiques du DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4e Edition), Durant la vie, l'alcool est la substance la plus consommée, rapportée chez 12,4% de l'ensemble des étudiants. Il est suivi de près par le cannabis chez 11,6% des cas. Les psychotropes (benzodiazépines essentiellement prises en automédication pour des problèmes d'insomnie ou d'anxiété), ont concerné 3,6% des étudiants. Il a été relevé une différence des préférences de la drogue selon le sexe: 5,2% des étudiantes fument du tabac contre 34,4% des étudiants. L'alcool est la substance la plus consommée durant la vie pour les deux sexes (49% chez les filles et 73,2% chez les garçons), suivi du cannabis chez les garçons (71,4%), et des psychotropes chez les femmes (42,9%). Viennent ensuite le cannabis pour les femmes (30, 6%) et les psychotropes pour les hommes avec un pourcentage beaucoup plus faible que celui retrouvé chez les filles (11,9%).

La dernière enquête nationale a été menée en 2003 par le Ministère de la Santé (Direction de l'épidémiologie et de la lutte contre les maladies dégénératives, 2006). Elle a été réalisée auprès de 6000 sujets âgés de plus de 15 ans. Cette enquête a été réalisée par des médecins généralistes. Elle a retrouvé que la prévalence de l'abus d'alcool était de 2%, la dépendance était de 4%. La prévalence d'abus à d'autres substances psychoactives en dehors de l'alcool était de 3%, la dépendance de 2.8% et le cannabis représente la principale drogue utilisée.

Une enquête MedSPAD (Mediterranean School Survey Project on Alcohol and Other Drugs) a été réalisée en milieu lycéen de Rabat-Salé en février 2006 Cette enquête a été conduite par des résidents en psychiatrie. L'échantillon total était de 2139 lycéens. L'âge des élèves variait entre 14 et 23 ans. La tranche

d'âge des 15-17 ans représentait 52,2% de l'ensemble des lycéens avec une légère prédominance du sexe féminin (59% de filles). Les résultats de cette enquête ont retrouvé que les taux de prévalence de l'usage de drogues augmentent avec l'âge des élèves et dépendent du sexe. Une différence des préférences de la drogue varie selon le sexe de façon significative. Les courbes de prévalence sont en faveur de l'utilisation des drogues en phase d'expérimentation. Durant la vie, le tabac est la substance la plus consommée chez les élèves de 15-17 ans pour les deux sexes (garçons 19,5 %, filles 10,2 %). Chez les garçons, la prévalence durant la vie de l'alcool est de 16,6%, celle du cannabis est de 12,5% et les psychotropes viennent en dernier (9,5 %). Durant la vie, les filles ont consommé les psychotropes dans 8,4% des cas, puis l'alcool dans 4,7% des cas et le cannabis est consommé en dernier dans 1,5% des cas. La consommation durant la vie, d'autres drogues comme la cocaïne, les dérivés opiacés, les solvants organiques et l'ecstasy est déclarée chez 14% des élèves. L'expérimentation de plus d'une drogue est retrouvée chez 40% des élèves de 15-17 ans. Jusqu'à deux élèves usagers sur cinq ont un membre de la famille ou un ami qui consomme la même drogue. L'âge d'initiation aux substances psychoactives est particulièrement précoce chez les élèves les plus jeunes. Les absences de l'école, les fugues du domicile, une note au dessous de la moyenne et l'insatisfaction de la relation avec les parents, sont liées de façon statistiquement significative à la prise de drogues. [4]

Une autre enquête a été menée en 2005 auprès de 418 étudiants (276 masculins et 142 féminins) de l'université Caddi Ayyad de Marrakech, 24,6 % des étudiants étaient consommateurs de tabac, 9,8 % de cannabis, et 17,5 % d'alcool. La consommation masculine était prédominante, avec 86,4 % des

tabagiques, 97,6 % pour le haschich, et 86,3 % pour l'alcool. L'âge de début d'usage de toxique coïncide avec l'adolescence (15 à 18 ans). Le mode de consommation était régulier chez 100 % des tabagiques, 51,2 % des usagers de haschich, et chez 11 % des consommateurs d'alcool ; de plus, 86,4 % des fumeurs étaient dépendants au tabac, 76,6 % dépendants au cannabis, et 16,4 % dépendants à l'alcool. L'association toxicomanie et dépression était présente chez 28,1 % des fumeurs dépendants au tabac, chez 35,4 % des dépendants au cannabis, et chez 58,3 % des dépendants à l'alcool.

Un plan de lutte contre la toxicomanie s'impose, et surtout dans son volet préventif, pour pouvoir limiter ce phénomène et minimiser ses répercussions sur la population. [5]

➤ *L'usage de cannabis chez les patients suivis en psychiatrie*

Comme pour les autres substances psychoactives, l'association entre consommation de cannabis et troubles psychiatriques est maintenant bien connue, notamment par des études épidémiologiques qui ont montré que la prévalence de la consommation de cannabis était plus élevée en population clinique qu'en population générale. Cependant, la question de la nature du lien entre cannabis et troubles psychiatriques reste posée, en particulier sa nature causale potentielle et sa physiopathologie.

L'enquête nationale sur l'usage des drogues en milieu psychiatrique effectuée en 1992 sur 3400 patients hospitalisés ou consultant dans 13 services psychiatriques a retrouvé que 19,26% des patients avaient consommé du cannabis et 8.43% de l'alcool.

Une étude menée au Maroc dans les années 1960 avait déjà attiré l'attention sur l'association entre prise de cannabis et troubles psychiatriques.

Une enquête plus récente a été menée chez 93 patients hospitalisés à l'hôpital Arazzi de Salé en 2005. Cette étude a relevé que le cannabis est la première drogue consommée chez cette population. La prévalence dans vie de l'abus/dépendance au cannabis selon les critères du DSM-IV était de 46% chez les patients. L'abus/ dépendance dans le mois précédent le moment de l'enquête était de 30%. Dans cette enquête, l'usage actuel de cannabis était retrouvé chez 41.3% des patients du spectre de la schizophrénie, 20% des patients présentant un trouble de l'humeur. Durant la vie, l'abus ou dépendance au cannabis était retrouvé chez 46%.

2.2.2. A l'échelle mondiale

Le cannabis reste la substance illicite la plus largement consommée dans le monde. On estime que le nombre de personnes ayant consommé du cannabis au moins une fois en 2008 se situe entre 129 et 191 millions, ce qui représente de 2,9 % à 4,3 % de la population mondiale âgée de 15 à 64 ans.

Sur le long terme, l'usage de cannabis semble connaître un recul sur certains des marchés les plus importants, dont l'Amérique du Nord et certaines parties de l'Europe occidentale. On a signalé une augmentation en Amérique du Sud, où les taux de prévalence annuelle restent toutefois nettement inférieurs à ce qu'ils sont en Amérique du Nord. En dépit du manque de données scientifiquement valides sur l'usage de cannabis en Afrique et en Asie, les experts des deux continents estiment que la tendance est à la hausse. [3]

Aux Etats-Unis et en Nouvelle-Zélande, 42 % des personnes interrogées ont déjà fumé au moins une fois du cannabis alors qu'en Europe, cela ne concerne que 10 à 20 % des répondants. En Asie, les pourcentages sont quasi nuls.

Chez les jeunes, les niveaux de consommation de cannabis sont moins élevés, mais les différences relatives entre chaque pays sont similaires à celles des adultes : à 15 ans, 27 % des Néo-Zélandais ont déjà fumé du cannabis, 20 % des Américains, 12% des Français et seulement 7% des Hollandais alors que ces pourcentages sont nuls en Asie et au Moyen-Orient. [6]

En Afrique, la consommation est surtout prévalent en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale, (13%) et en Afrique australe (8,5%).

Bien qu'au niveau mondial, le nombre de consommateurs de cannabis soit demeuré stable entre 2004 et 2005, 17 pays africains ont signalé une hausse de la consommation de cannabis en 2005 contre quatre seulement ayant signalé une baisse. Quatre pays africains ont indiqué que le niveau de consommation était resté stable. Les 17 pays restants (soit un tiers des pays africains) n'ont pas communiqué de données. L'absence de données fiables sur la prévalence de la consommation de cannabis en Afrique ne permet pas d'établir avec précision des estimations de marché.

S'appuyant sur les estimations des experts (les tendances perçues par les experts), les autorités africaines ont signalé une hausse de la consommation de cannabis. Bien qu'il soit difficile d'évaluer l'exactitude de ces perceptions, les experts africains sont d'avis qu'il y a eu une forte hausse de la consommation de cannabis entre 2004 et 2005. [7]

3. Législation

Actuellement le cannabis est la drogue illicite la plus consommée dans le monde. Cela pose un véritable problème de santé publique et la question se pose sur l'adaptation de la loi aux mœurs des pays.

3.1. Législation internationale

La législation sur le cannabis a fait son apparition au XXème siècle et a pris naissance aux Etats-Unis. En 1961 une convention unique sur les stupéfiants est sortie. Le cannabis devient un produit illicite dans tous les pays signataires de cette convention.

Depuis peu, on commence à faire la distinction entre détention privée et usage, culture et distribution de cannabis.

3.1.1. Etat des lieux dans différents pays

- Interdiction :

Le Canada est l'un des pays les plus stricts en termes de sanction lors de détention, importation et de production. Ainsi, une personne détenant plus de trois kilogrammes dans un objectif de trafic peut encourir la prison à vie, tandis qu'une personne détenant du cannabis pour son usage personnel risque jusqu'à cinq années de prison.

Les Etats-Unis sont un des plus anciens pays à avoir interdit l'usage et la détention de cannabis car la première loi sur le sujet date de 1937. Cependant, l'usage du cannabis est dépénalisé pour un usage médical et les ordonnances de marijuana sont autorisées.

En Suisse, l'usage, la production et la vente de cannabis restent interdits depuis 1951 et la loi n'a fait que se raffermir depuis les années 2000. Elle fait, toutefois, une différence entre usage personnel et commerce.

Au Danemark, la vente, la production, l'usage et la détention de cannabis est réprimés. Cependant la loi est beaucoup plus souple pour les personnes détenant du cannabis pour leur usage personnel et généralement celles-ci ne sont pas poursuivies pour détention ou consommation de faibles quantités.

En Angleterre, le cannabis est strictement interdit. Cependant l'application de la loi reste souple pour les consommations personnelles.

- Dépénalisation :

On a l'habitude de considérer les Pays-Bas comme un pays peu répressif à ce sujet. En effet, l'usage et la vente de cannabis sont autorisés mais pas légalisés. Il existe des coffee shop possédant une licence spéciale pour ce genre de commerce. Cependant, la consommation, bien que tolérée dans les lieux privés, est strictement interdite dans les lieux publics. La police exerce même une action très répressive à ce sujet.

L'Australie autorise l'usage et la culture privée de cannabis du moment que les quantités incriminées restent faibles.

Curieusement, la Jamaïque est le premier pays à avoir vu une interdiction de la consommation de cannabis, car la loi date de 1913. Cependant la loi n'a fait

que s'assouplir depuis l'indépendance du pays pour aboutir enfin récemment à une autorisation et dépénalisation.

En Allemagne, même si la production et la vente sont interdites, la détention de faible quantité en vue d'une consommation personnelle n'est pas punie par la loi.

De même, en Belgique, l'utilisation personnelle n'est pas sanctionnée.

En Espagne, le trafic est interdit. Cependant la consommation personnelle est autorisée à partir du moment où celle-ci n'a pas lieu dans un lieu public mais reste dans le cadre privé. De plus, la vente de graines et la production pour usage personnel sont légalisées depuis 2006. Le cannabis, à des fins thérapeutiques, est lui-même en train de se légaliser.

De même, au Portugal, la dépénalisation de la consommation et la détention de cannabis ont eu lieu en 2000. Ces infractions étant maintenant considérées comme administratives et non plus pénales. Ceci ayant pour objectif de repérer les éventuels toxicomanes afin de les soigner.

Globalement, on peut observer que le trafic et la culture de cannabis sont généralement sévèrement sanctionnés. La détention personnelle, du moment qu'elle reste inférieure à 5-10 grammes, même si elle est interdite dans certains pays, est généralement peu sanctionnée. **[8]** (figure 1)

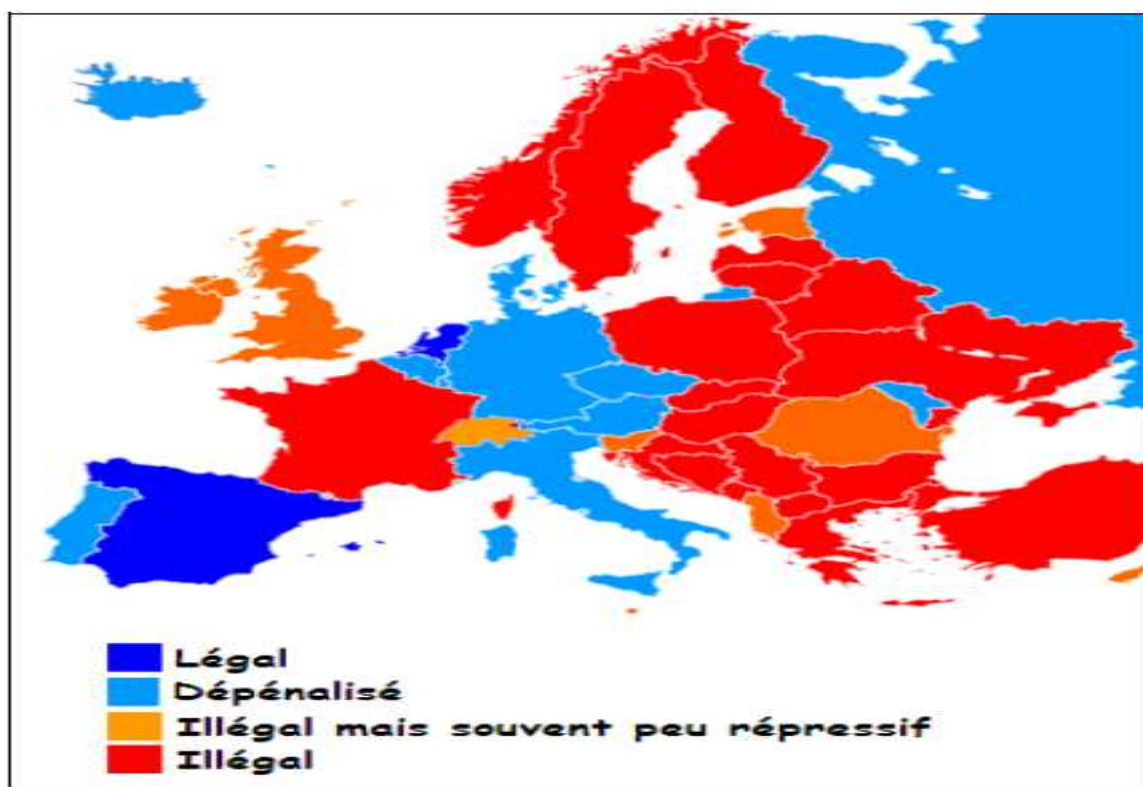


Figure 1 : Statut législatif quant au cannabis en Europe

3.2 Situation au Maroc

Le chanvre indien a été utilisé pour de multiples propriétés thérapeutiques. En 1926 le chanvre était inscrit au codex et seul l'approvisionnement limitait sa consommation. [9]

Le dahir du 24 avril 1954 a interdit toute culture et commerce du kif. L'arrêté de 1955 a ensuite interdit sa prescription thérapeutique. [10]

En 1961 et 1971 sont apparues les deux grandes conventions pour le contrôle international des drogues.

3.2.1 Convention unique sur les stupéfiants de 1961 modifiée par le protocole de 1972 : [11]

Cette convention fait mention dans ses articles 22 et 28, des dispositions spéciales applicables à la culture et au contrôle du cannabis.

L'article 22 interdit la culture du cannabis dans, le but de protéger la santé publique et d'empêcher le trafic illicite du stupéfiant. Il faut noter qu'une dérogation a été faite pour la sauvegarde de petites quantités nécessaires pour les recherches scientifiques du gouvernement concerné.

L'article 28 concerne le contrôle de la culture et expose le régime de contrôle auquel est soumis toute partie autorisée à cultiver la plante.

La convention de 1961 interdit également l'abus des feuilles ou le trafic illicite de celles-ci, mais elle ne s'applique pas à la culture de la plante de cannabis, exclusivement à des fins industrielles (fibres et graines).

3.2.2 Convention de 1971 sur les substances psychotropes : [11]

La convention de 1971 classe les drogues en quatre tableaux suivant l'ordre croissant de leur thérapeutique et décroissant de la dépendance et du potentiel d'abus qu'elle entraîne.

Le cannabis fait partie du tableau I qui renferme les hallucinogènes type LSD25, mescaline, DMT (diméthyles tryptamine). Ces substances sont soumises aux contrôles les plus stricts et leur emploi même pour la recherche doit se faire sous surveillance très étroite des gouvernements concernés.

4. Activités à risque : les conducteurs et les militaires

4.1. Conduite automobile

Le cannabis n'est pas responsable de surdose ou overdose, c'est un produit qui a bonne presse auprès des utilisateurs car non responsable de mort violente et d'un emploi relativement sûr. Il faut soustraire à ce « on-dit » les cas d'infarctus du myocarde et accidents vasculaires pour lesquels on soupçonne le cannabis d'en être la cause, les suicides et les accidents de la route.

4.1.1. Conduite et danger du cannabis

Comme on va le voir par la suite, on conçoit facilement que le cannabis représente un danger pour les personnes conduisant ou manipulant des machines dangereuses...

Le cannabis engendre des modifications des perceptions visuelles et auditives, confiance en soi, euphorie, sédation, léthargie,...autant de troubles pouvant avoir un effet néfaste sur la capacité à conduire.

D'autre part, des enquêtes récentes ont pu prouver que, dans le cadre bien particulier de la conduite automobile, différents paramètres étaient alors modifiés [12] :

- capacité de contrôle de trajectoire amoindrie,
- temps de décision allongé,
- mécanisme d'attention diminué,

- réponse en situation d'urgence détériorée ou inappropriée.

Ceci est à nuancer par le fait que les personnes sous influence de cannabinoïde seraient généralement conscientes de leur état et de la diminution de leurs aptitudes et deviendraient plus prudentes qu'à l'accoutumée. Malheureusement, cela n'influe pas sur leur capacité d'action en cas d'urgence.

4.1.2. Epidémiologie

Une enquête épidémiologique transversale a intéressé 2134 chauffeurs poids lourds à Casablanca Maroc, à révélé : excès de poids (62,9 %), habitudes toxiques (tabagisme : 49,6 % ; alcool : 11,8 % ; cannabisme : 12 %), antécédents pathologiques (28,3%) et consommation de psychotropes (3,9 %). Leurs conditions de travail étaient difficiles et les troubles du sommeil fréquents. La durée quotidienne de travail supérieure à 12 heures (50,3 %), la durée de sommeil inférieure à sept heures (53 %), « se déclarer insomniaques » (36,5 %), la somnolence au volant (68,6 %) constituaient des facteurs importants dans la genèse des accidents (6,8 %).[13]

L'étude « Stupéfiants et Accidents Mortels » (S.A.M.) menée en France pendant deux ans (2001-2003) a permis de réunir certaines données épidémiologiques quant à la relation entre accidents de la route et cannabis. Elle porte sur 11 000 conducteurs impliqués dans un accident mortel de la route. [14]

On a dénombré ainsi 7% de conducteurs positifs au THC lors de l'accident. Cette étude a prouvé qu'une personne sous cannabis avait 1,8 fois plus de risques d'être confrontée à un accident mortel qu'une personne testée négativement. Ce risque est d'autant plus important que la concentration de

THC sanguine est élevée... On a pu imputer une responsabilité du cannabis dans 170 morts par an en moyenne, sur une base de 6000 tués par an. Ce chiffre se rapprocherait actuellement des 250 tués par an.

Une autre enquête, IMMORTAL, fait un état des lieux de la situation en Europe. [15] Des études épidémiologiques démontrent que 0,5 % (Norvège) à 8,2 % (Italie) de conducteurs pris dans la population générale sont positifs au cannabis. Ce pourcentage passe de 3,3 % (Danemark) à 10 % (France) pour les conducteurs blessés lors d'un accident et de 2,2 % (Espagne) à 8,4 % (Italie) pour les conducteurs décédés.

En regroupant toutes les informations recueillies, les auteurs ont tenté de faire une moyenne européenne : les tests se révèlent positifs au cannabis chez 3,9 % de la population générale, 9,6 % des conducteurs blessés et 35 % des conducteurs suspectés d'usage de drogues. L'enquête tient à préciser que la méthodologie utilisée étant différente d'un pays à un autre, il est difficile d'établir un comparatif sûr.

Plusieurs études, menées aux Pays-Bas, portent sur l'influence du cannabis sur la conduite. Les participants absorbaient soit du cannabis soit un placebo et conduisaient ensuite sur une route spécialement préparée une demi-heure à une heure plus tard. Les études ont conclu, en observant la déviation standard de la position latérale, que l'influence du cannabis était faible pour des doses faibles en THC mais moyenne pour de fortes doses. Les études ont aussi permis de conclure que le mélange alcool/cannabis influençait de façon beaucoup plus grave la conduite automobile.

Un programme d'action européen pour la sécurité routière a vu le jour en 2003. L'un de ses domaines d'action est la conduite sous influence de drogue. Différentes mesures ont ainsi été mises en place : détection systématique de drogues dans les accidents mortels, mise au point d'appareils de détection, formation des forces affectées à la circulation routière... De plus, le projet de recherche CERTIFIED analyse les données recueillies lors d'enquêtes. Ce projet a ainsi permis d'arriver à un classement des drogues et des médicaments selon leur risque pour la sécurité routière. Dans ce classement établi en trois niveaux (élevé, moyen et peu élevé), le cannabis se situe dans la classe moyenne au même titre que les amphétamines et les opiacés.

4.1.3. Législation sur la conduite automobile

En France, depuis 2003, la loi Marilou prévoit un contrôle obligatoire du THC dans les accidents, graves voire mortels (déjà prévu par une loi de 1999), et la possibilité pour les autorités d'effectuer des contrôles aléatoires ou sur simple soupçon. La présence de THC, détectée lors d'une analyse sanguine, fait encourir une peine de deux ans de prison et de 4500 euros d'amende. Le tribunal peut aussi décider de la suppression ou de l'annulation du permis de conduire.

De manière générale, il est strictement interdit de conduire avec un taux de cannabis sanguin, plasmatique ou salivaire dans la majeure partie des pays européens. Le premier pays à mettre cette législation en place fut l'Allemagne (1998) suivie de la Belgique, de la Suède, de la Finlande, de la France et de la Suisse.

Actuellement, des tests psycho-comportementaux sont en cours d'évaluation pour repérer les usagers de cannabis. En France, le Cannabis Abuse Screening Test (CAST) est utilisé.

4.2 Les personnels militaires

4.2.1. Position du problème

On connaît surtout le rôle de l'armée dans la poursuite et l'arrestation des trafiquants. Des opérations menées par la marine restent célèbres.

On imagine donc difficilement que la consommation de cannabis chez les recrues pose un problème aux armées ... Et pourtant...

Le Service de santé des armées françaises s'intéresse depuis longtemps aux consommations de substances psychoactives et notamment de cannabis. Briole et Favre définissent le problème de consommation comme suit: « Les troubles de conduites, qui constituent un problème général d'hygiène mentale sont, par leur fréquence et leur gravité éventuelle, tant pour l'individu que pour le groupe, l'objet d'une attention particulière en milieu militaire, d'autant qu'il existe de nombreuses situations dangereuses accentuant la gravité des conduites pathologiques. »[16]

4.2.2. Epidémiologie

Plusieurs enquêtes ont été menées lors de ses dernières années au sein de certains régiments de l'armée française.

L'une d'entre elle évalue la prévalence de la consommation en cannabis, mais aussi en tabac et alcool au sein d'un régiment de l'armée de terre du sud-ouest de la France en 2002. Ici nous nous intéresserons spécifiquement à la consommation de cannabis.

On comprend aisément que cette population ne correspond pas à un échantillon témoin de la population française. Les auteurs insistent en effet sur le fait que cette population comporte plusieurs particularités qu'il faut garder en tête : l'âge moyen est jeune (28 ans), 10 % sont de sexe féminin, et cette population exerce dans un cadre particulier soumis à diverses contraintes telles que la discipline, la disponibilité, la proximité, le poids de la hiérarchie, l'éloignement et la mobilité...

L'objectif était d'observer la prévalence en 2002 ainsi que l'évolution de la consommation pour le personnel présent de 1993 à 2002. Dans un premier temps, l'étude des dossiers médicaux a permis de retirer des informations sur la consommation. Cette étude s'est réalisée sur 84,5 % de la population du régiment. Les dossiers médicaux ont permis de suivre l'évolution de la consommation de 11,3 % de la population de 1993 à 2002. L'âge moyen de cet échantillon est de 37,3 ans et 3,6 % est de sexe féminin.

Ensuite un questionnaire anonyme et non obligatoire a été donné à tous les membres du personnel, portant sur la consommation de tabac, d'alcool et de cannabis. 44,5 % de la population du régiment a répondu à ce questionnaire.

Voici les résultats obtenus pour la consommation de cannabis :

	Dossier	Questionnaire
Consommation Régulière	9%	5,60%
Jeune de 18-25ans	16%	Non Fait

Tableau 1 : Pourcentage de consommateurs réguliers dans une partie d'un régiment

La consommation des 18-25 ans est relativement proche de celle de la population générale. Par contre, celle des plus de 25 ans diminue de façon plus importante que dans la population générale. La consommation des femmes est inférieure à celle des hommes. L'étude met en garde contre le danger des substances psychoactives dans un métier qui demande très souvent un niveau élevé de concentration. [16]

Une étude récente fait le point sur la consommation de cannabis dans les armées. Elle insiste sur le fait que le milieu militaire est un milieu à risque (rupture avec le monde connu, anonymat, brassage des classes sociales, milieu clos, isolement, stress face à la mort, inactivité). La population est surtout jeune et masculine, deux facteurs sociologiques importants dans l'utilisation du

cannabis. En ce qui concerne la législation, la tolérance ne peut aller au-delà du cadre de la loi.

L'étude concerne trois enquêtes réalisées en milieu militaire. La recherche a été effectuée via des questionnaires comportementaux et confirmée par dosage sanguin. (Tableau 2)

Enquêtes	2002 ; Régiment d'Outre mer	2005 ; Régiment de la Marine	2007 ; Régiment de l'armée de Terre
Pourcentage déclarant un usage récent de cannabis	11,5%	12,7%	20,7%
Pourcentage positif dans le sang	9,1%	14,3%	16,9%

Tableau 2 : Pourcentage des usagers récent de cannabis au sein de trois régiments de l'armée française

Ces taux sont supérieurs à ceux observé en population générale. Des différences apparaissent entre les différents régiments, mais l'enquête na pas permis de dire si elles sont dues à un facteur temporel, géographique ou autre...
[17]

Les militaires apparaissent, ainsi, comme une population à risque pour l'usage de stupéfiants. Facilité d'approvisionnement ? Contrôle insuffisant ? Inconscience du danger ? Conditions de travail ? Toujours est-il que le problème est pris en compte par l'armée. Depuis quelques années, le service de santé des armées françaises engage des campagnes de prévention.

*PARTIE 2 :
TOXICOLOGIE DU
CANNABIS*

1. Présentation de la plante

La drogue, couramment appelé Haschich, Marijuana, ou Kif, est extraite d'une plante (figure 2) appartenant à l'ordre des urticaires de la famille des cannabinaées. Les deux principales variétés sont le cannabis sativa sativa ou chanvre textile, et cannabis sativa indica ou chanvre indien. Ces plantes peuvent atteindre deux ou trois mètres voire six mètres de haut, dans des conditions de culture idéale.

Dans les pays chauds, le cannabis indica se présente plus trapu plus petit. Pour se protéger de la chaleur, il produit une résine présente en abondance dans les feuilles et les sommités fleuries. Cette plante est riche en principes psychoactifs, dont la plupart sont de la famille des terpenophénols ; parmi ceux-ci le tétrahydrocannabinol (THC) est le plus actif. [18]

Le THC est présent dans le cannabis sous la forme d'un précurseur non psychoactif, l'acide delta-9-tétrahydrocannabinolique-A (THC-A). Ce précurseur peut influencer sur les réactions du système immunitaire, car il possède des propriétés immunomodulatrices. [19]

Le THC-A est transformé par chauffage en THC actif, par exemple lors de la combustion d'une cigarette de cannabis. [20] Cette transformation se produit aussi lors de la cuisson d'un aliment contenant du cannabis (par exemple un space cake, des biscuits au chocolat). [21] Trois familles distinctes de molécules possèdent des propriétés pharmacologiques apparentées au THC : la première est constituée par les phytocannabinoides qui sont présents dans la plante de cannabis ou qui en dérivent par chauffage ou décomposition. La seconde famille

est formée par les endocannabinoïdes qui sont synthétisés non par les plantes mais par les cellules animales. La troisième famille de cannabinoïdes comprend des molécules issues de la synthèse chimique et qui sont capables de se lier aux cibles animales des phyto et endocannabinoïdes.

La biosynthèse du THC est maintenant comprise dans ses grandes lignes, les différentes enzymes de la plante qui en sont responsables ont été identifiées et leurs gènes respectifs clonés. [22] La formation du THC démarre par la condensation de l'acide olivétolique avec le géranyl-pyrophosphate qui aboutit à la formation de l'acide cannabigérolique (CBGA). Cette molécule carrefour est le précurseur direct du THC-A mais aussi du CBD-A (acide cannabidiolique) et du CBC-A (acide cannabichroménique).

Une culture de racines de tabac transgénique exprimant le gène de la THCA-synthase capable de synthétiser le THC à partir de son précurseur, l'acide cannabigérolique a même été établie. [23, 24] Un traitement thermique de ces dérivés acides conduit à leur décarboxylation et produit le THC, CBD, CBG et CBC.

La concentration de THC est moins importante dans les feuilles (concentration de 0.2 à 1.4%) que dans la résine (de 20 à 40%). Les concentrations des principes psychoactifs et notamment du T. H. C. peuvent varier considérablement en fonction des conditions de culture. Au Maroc une étude faite sur les cultures dans les régions d'Al Hoceima, Chefchaoun et Larache a permis la détermination des teneurs moyennes en delta-9-THC : dans la plante verte (0,5 %), sèche (2,1 %) et dans la poudre (8,3 %) [25]. En France, en accord avec la loi, le chanvre textile ne doit pas contenir plus de 0,3 % de

matières sèches. Le chanvre indien, lui, peut voir sa concentration s'élever à 8%. Mais les cultures venant des États-Unis ou des Pays-Bas peuvent donner de la résine à 30 %.



Figure 2 : Cannabis Sativa

Le cannabis peut être fumé, ingéré, pur, ou mélangé au tabac, à l'eau, à l'alcool, voire à la cocaïne (surtout aux Etats Unis).

- L'Herbe :

L'herbe, est un mélange de sommités fleuries et de feuilles séchées et réduites en poudre. C'est le kif du Maroc, la marijuana du Québec, le dagga de l'Afrique du sud, le griffa du Mexique, ou le takrouri de Tunisie. La sinsemilla, qu'un groupe de musique français a choisi comme nom est une

préparation de sommités femelles d'une variété privée de graines. Le ganja de l'inde, est composé uniquement de sommités fleuries fécondées et se présente sous forme aplatie par foulage aux pieds (Bombay ganja). Toutes ces préparations sont destinées à être mélangées au tabac (pétard, joint) ou pur : Kif, ou encore utilisées avec un narguilé ou pipe à eau (bhang). [26]

- *Le haschisch ou shit ou hash :*

C'est une poudre brunâtre, ou jaunâtre, obtenue par battage ou tamisage des feuilles et de sommités florales sèches, puis compressée sous forme de barrette. Le haschisch est mélangé à divers ingrédients : la terre, la paraffine, l'huile de vidange, le cigare, le henné, le curry, l'opium, moins fréquemment les pneus, la strychnine, le kérosène.

La concentration de T. H. C. varie énormément, 10 % en moyenne, mais peut passer à 30 % pour le haschisch népalais ou hollandais (sélectionné pour avoir une teneur maximale en T.H.C). Il peut être fumé avec le tabac ou mélangé aux pâtisseries (space cakes).

- *Huile de cannabis :*

Résultat de l'extraction de la résine par de l'alcool à 90 degrés, suivie d'une exposition au soleil pour évaporer l'alcool, l'huile est ensuite chauffée pour être solidifiée. Elle acquiert ainsi sa forme définitive, visqueuse et utilisable. Sa teneur en T. H. C. peut atteindre 60 %.

- *Le « joint » : (figure 3)*

Le joint en argot, c'est une cigarette artisanale roulée à la main, qui contient le plus souvent du cannabis (herbe ou résine) mais aussi parfois d'autres

substances. Le mot proviendrait de « to joint » en anglais (rassembler, joindre un groupe) en raison du fait que le joint est souvent consommé en groupe. Comme filtre est inséré un petit bout de carton roulé mis à l'extrémité du joint. Le cannabis sous forme de résine ou d'herbe est en général mélangé avec du tabac pour faciliter sa combustion tout en atténuant son effet psycholeptique. Cette méthode d'inhalation est de loin la plus populaire puisqu'elle concerne plus de 90 % des utilisateurs.



Figure 3 : Quelques exemples de joints typiques de taille variable préparés avec du cannabis pur ou un « mix » cannabis-tabac. Les filtres sont en carton ou en plastique.
[27]

2. Toxicologie

2.1. Présentation

L'action toxicologique est due aux cannabinoïdes, dérivés terpéniques présents dans la résine. Le terme cannabinoïde regroupe de nombreuses substances telles que le cannabinol, le cannabidiol ou cannabigérol. Le principe actif majoritairement responsable des effets du cannabis est le tetrahydrocannabinol (figure 4). Certains de ses métabolites ont aussi une action mais qui est moindre.

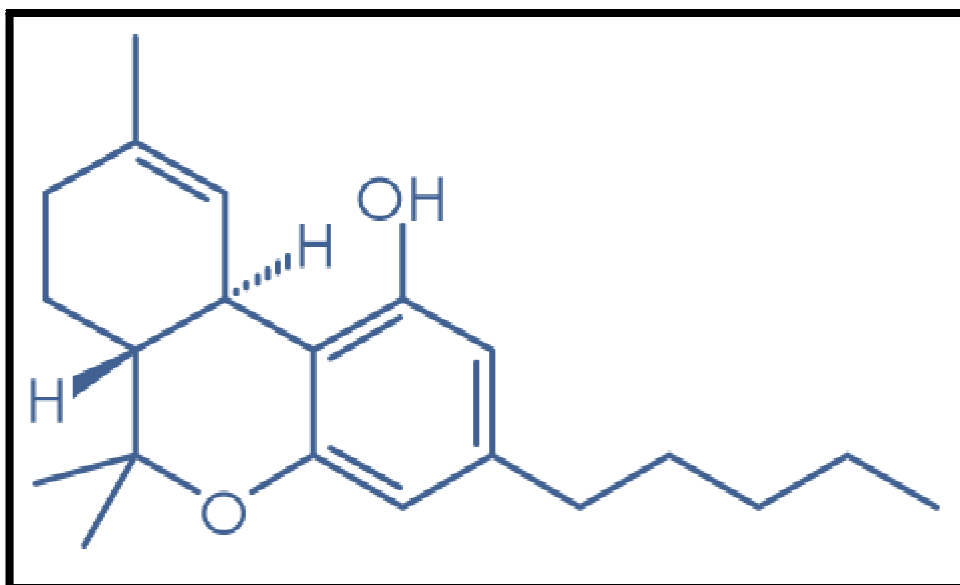


Figure 4: Structure chimique du tetrahydrocannabinol

Les cannabinoïdes exercent leurs effets pharmacologiques notamment en se fixant à des récepteurs spécifiques. A l'heure actuelle, deux types ont été mis

en évidence : le récepteur CB1 et le récepteur CB2, dont le THC est un agoniste partiel.

2.2. Ligands (figure 5)

Les ligands sont les molécules dont les fonctions chimiques permettent une liaison aux récepteurs. Nous nous intéresserons ici aux ligands endogènes et exogènes des récepteurs CB1 et CB2.

En effet, la mise en évidence de ces récepteurs semble démontrer qu'il existe des cannabinoïdes endogènes. Ainsi en 1992, a été découvert l'anandamide, dérivé d'un acide gras, un ligand des récepteurs cannabinoïdes et vanilloïdes, suivi en 1995 du 2-arachidonoylglycérol (2-AG), dérivé de l'acide arachidonique et présent en quantité beaucoup plus importante que l'anandamide notamment dans le cerveau et l'intestin. Il possède aussi une affinité plus grande pour CB1 et CB2 que l'anandamide.

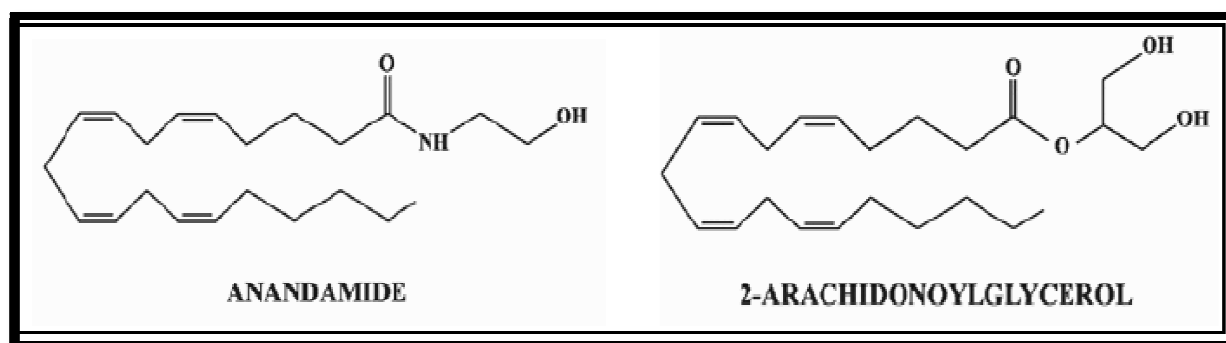


Figure 5 : Structure des ligands endogènes

Ces deux ligands seraient responsables physiologiquement de la modulation fine de l'activité nerveuse, et agiraient comme neuroprotecteurs. Ils possèdent aussi

des propriétés anticonvulsivantes et antiprolifératives. De plus, l'anandamide possède surtout une activité analgésique forte lorsqu'elle est administrée par voie externe chez l'animal. D'où l'idée que des dérivés des cannabinoïdes pourraient être utilisés en thérapeutique. Trois autres composés, découverts récemment, seraient aussi des ligands endogènes à ces récepteurs. (Parmi ces trois composés, deux possèdent une structure commune avec l'anandamide et un est un dérivé de l'acide arachidonique).

Les ligands endogènes comme exogènes ont la particularité chimique de ne pas être des alcaloïdes (comme le sont habituellement les ligands), mais des dérivés lipidiques. Ainsi le THC est un dérivé terpénoïde qui possède, en plus, une stéréospécificité : seule la forme delta-9-THC est capable de se lier aux récepteurs.

Contrairement aux autres neurotransmetteurs, les endocannabinoïdes ne sont pas stockés dans des vésicules synaptiques et libérés par exocytose mais sont créés « à la demande » suite à une activation du neurone pré-synaptique (mécanisme encore mal connu) par hydrolyse des lipides membranaires, ils diffusent ainsi librement dans la synapse après leur production.

2.3. Les récepteurs cannabinoïques

2.3.1. Récepteurs CB1/CB2 (figure 6)

Ces récepteurs appartiennent à la super famille de récepteurs possédant 7 domaines transmembranaires, appelés aussi récepteurs couplés à la protéine G. Dans la classification de ces récepteurs couplés à la protéine G, ils sont rangés dans la famille A (A-C), groupe I (I-III).

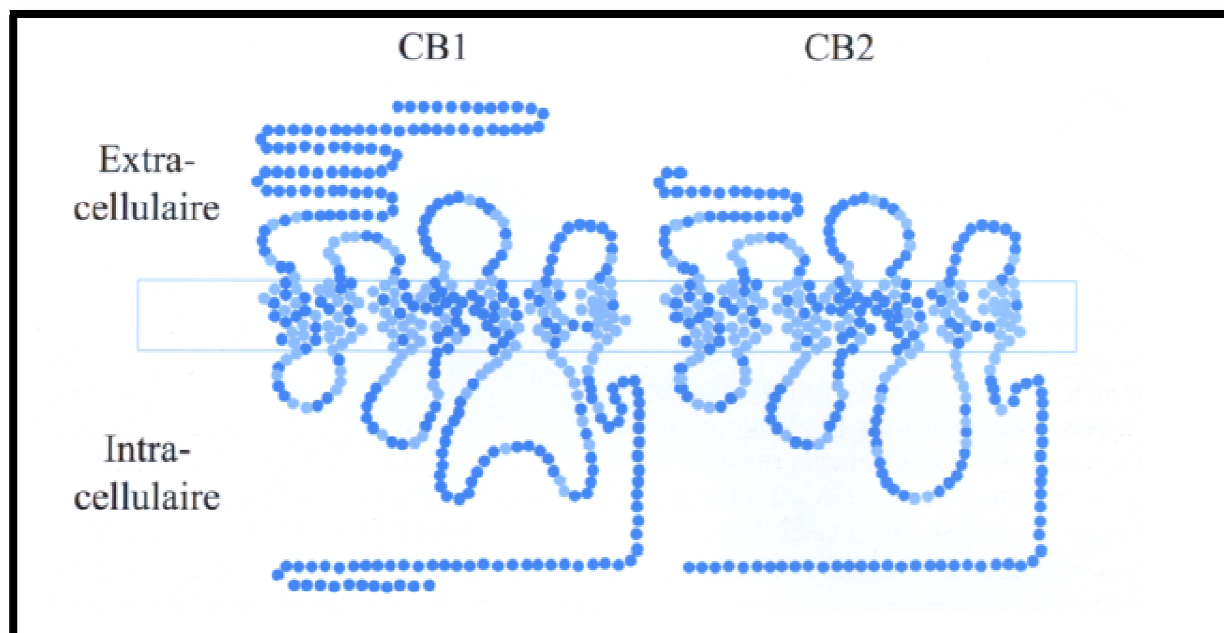


Figure 6 : structure moléculaire des récepteurs CB1 et CB2 [28]

Rappelons que la protéine G, couplée à de nombreux récepteurs, possède différents modes d'action : premièrement, elle peut inhiber ou activer l'Adenylate cyclase, mais aussi inhiber ou activer la Guanylate cyclase. Dans le cas des récepteurs CB1 et CB2, la protéine G est de type Gi/o, il s'agit donc d'une inhibition de l'Adenylate cyclase.

On observe ainsi une diminution de l'activité de l'enzyme, il s'ensuit une diminution de l'AMP cyclique. La protéine Gi/o est aussi responsable d'une inactivation des canaux calciques et une activation des canaux potassiques.

Selon les recherches, les endocannabinoïdes auraient pour autre action une activation des Mitogen Activated Protéine-kinases (MAP-kinases), activateurs de facteurs de transduction, qui selon les cas pourraient créer une apoptose ou

une neuroprotection, voire une action anti-tumorale. Ainsi, ils exercent surtout un frein voire une inhibition de la transmission synaptique.

Le récepteur CB1 aurait une action sur les canaux ioniques beaucoup plus importante que CB2. (Figure 7)

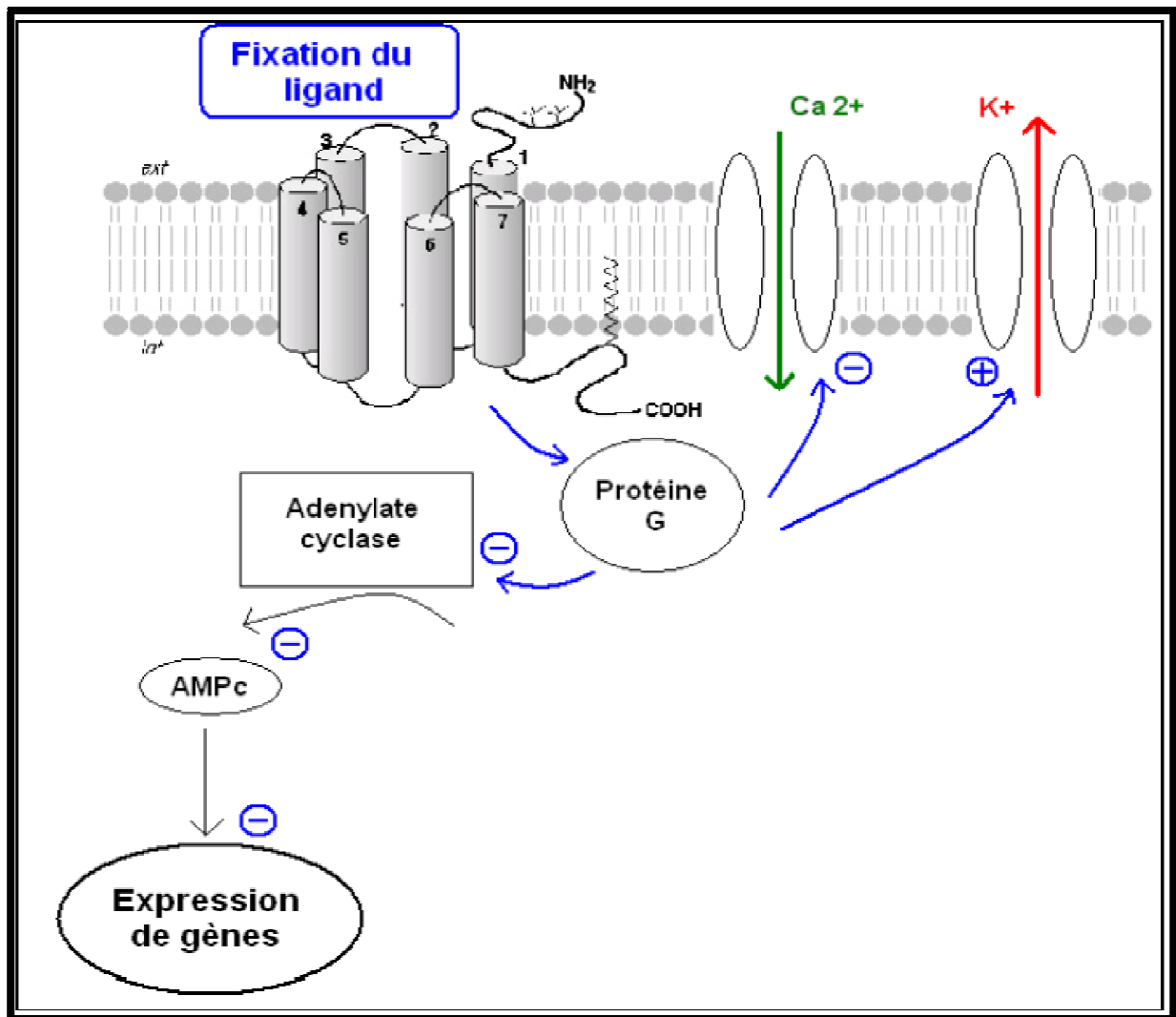


Figure 7 : Mécanisme d'action des récepteurs cannabinoïdes

2.3.2. Distribution des récepteurs et action (figure 10)

- Récepteur CB1 :

Le récepteur CB1 est retrouvé majoritairement dans le cerveau mais aussi dans l'utérus, les ovaires, les testicules, le cœur, la rate et l'intestin grêle.

Dans le cerveau, ces récepteurs sont surtout localisés dans le système limbique.

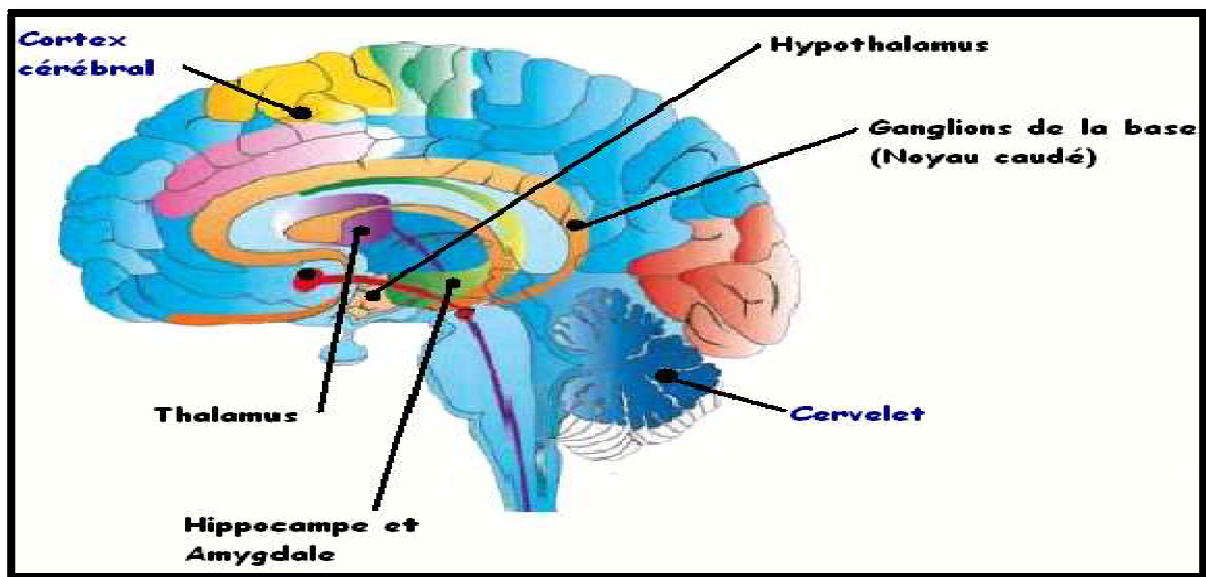


Figure 8: Structure cérébrale et système limbique

Rappelons que le système limbique se compose notamment de l'hippocampe, à qui on attribue les fonctions de mémorisation, de plus, il est le siège des manifestations émotives, ce qui pourrait constituer une explication sur les

propriétés euphorisantes du THC, mais aussi ses effets néfastes sur le processus de mémorisation.

La présence du récepteur dans le thalamus, véritable centre de triage des informations sensorielles d'origine périphérique, expliquerait les modifications des perceptions sensorielles.

La localisation dans la substance noire et les ganglions de la base expliquerait les troubles moteurs. Dans ces régions du cerveau, le THC pourrait interférer avec les transmissions dopaminergiques. A noter que le manque de récepteurs dans le tronc cérébral pourrait expliquer l'absence de dose létale. (Figure 8)

L'activation de CB1 dans le cerveau entraîne une inhibition des canaux calciques et une augmentation de l'activation des canaux potassiques ayant pour conséquence notable une réduction de la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique, une diminution de la durée des potentiels d'action et de leur fréquence. Cet effet inhibiteur peut avoir effet sur des voies d'activation neuronale et « mettre au repos certains neurones » mais il peut aussi inhiber des voies elles-mêmes inhibitrices et ainsi favoriser une excitation de certains neurones, ou groupes de neurones.

Les travaux de R.I. Wilson et R.A. Nicoll ont permis de poser l'hypothèse selon laquelle les cannabinoïdes agiraient de façon rétrograde sur la transmission synaptique : ainsi une activation ou une inhibition post synaptique (médiée par les récepteurs à l'acide gamma amino-butyrique (GABA) ou du glutamate, type N-méthyl-D-aspartate (NMDA)) induirait une libération d'endocannabinoïdes

capable d'inactiver le neurone pré-synaptique l'espace de quelques secondes, inactivant ainsi le messager inhibiteur ou excitateur. [29]

Le message se traduit à court terme par une dépolarisation pré-synaptique. Celle-ci est appelée Depolarization induced Suppression of Inhibition (DSI) quand elle module la signalisation GABAergique et Depolarization induced Suppression of Excitation (DSE) lorsqu'il s'agit de la signalisation glutaminergique. Elle possède aussi une action à long terme en modulant la plasticité neuronale allant dans le sens d'une Dépression à Long Terme (DLT).

L'efficacité de la transmission s'en trouve réduite. [36] (figure 9)

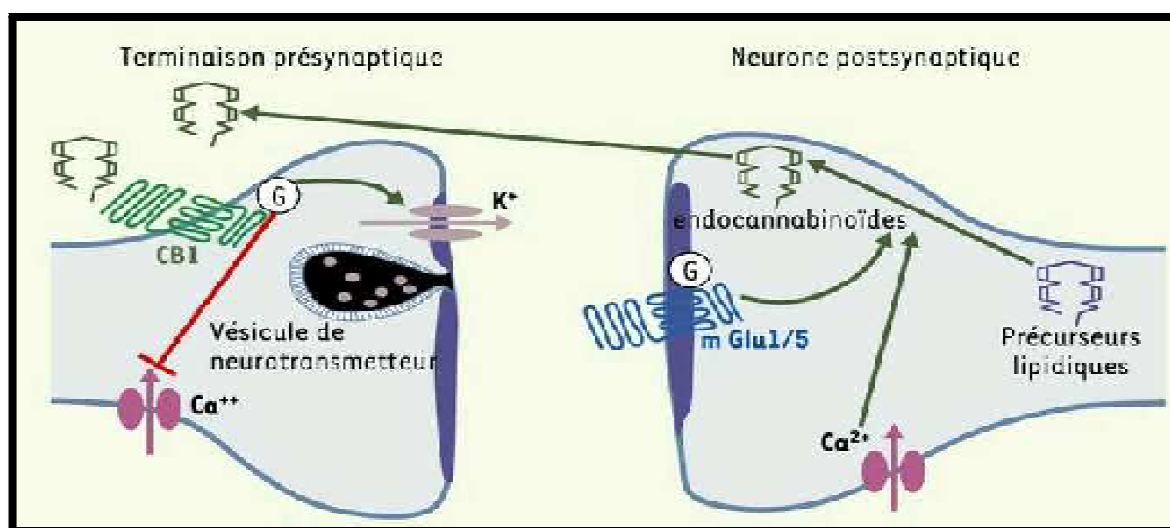


Figure 9: Mécanisme d'action synaptique

(En exemple : les cannabinoïdes induiraient une diminution de l'activité de neurones glutaminergiques post-synaptiques dans le cervelet)

- Récepteur CB2 :

Le récepteur CB2 quant à lui se retrouve au niveau de la rate et des lymphocytes. Il agirait comme immunomodulateur. Il a souvent été rapporté que le THC aurait un effet dépressif sur le système immunitaire. [29]

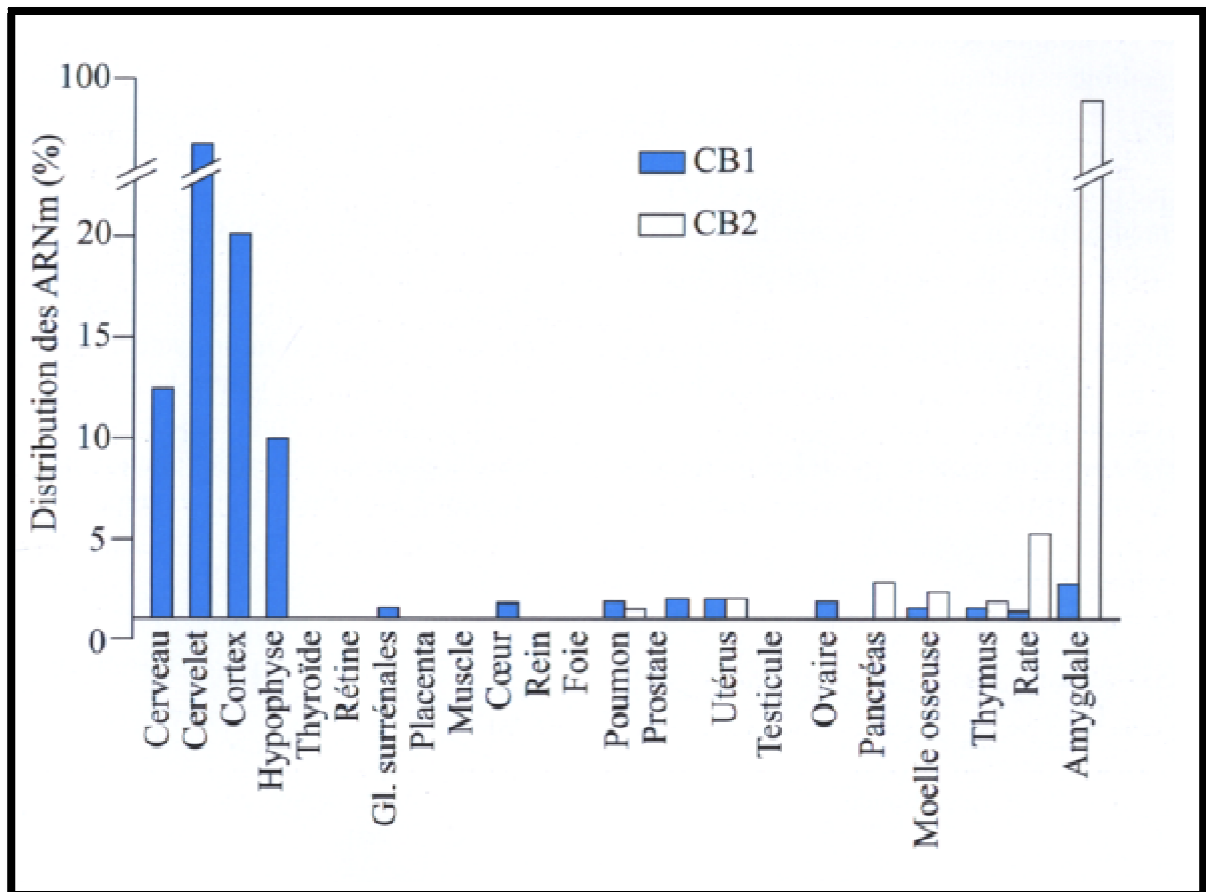


Figure 10 : distribution des récepteurs cannabinoïdes [28]

3. Les effets cliniques du cannabis

Le cannabis est une drogue possédant des propriétés psychodysléptiques. Au même titre que le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), elle induit des perturbations du système nerveux.

Les effets se manifestent quasi instantanément (une dizaine de minutes après l'inhalation) avec un pic à 15-20 minutes et peuvent durer jusqu'à deux heures. Certains effets peuvent même durer 24 h. La pharmacocinétique et les effets dépendent aussi beaucoup de la méthode d'absorption.

Contrairement à l'alcool, on ne peut établir une corrélation entre taux plasmatiques et effets physiologiques. En effet, la substance étant fortement liposoluble, elle se stocke facilement dans les tissus et dans le cerveau et la concentration sanguine n'est pas révélatrice de la quantité présente dans l'organisme. [30]

3.1. Usage occasionnel

3.1.1. Effets psychiques

Les effets du THC varient énormément d'un individu à un autre et dépendent aussi du contexte et bien évidemment de la dose et de la forme d'absorption.

Le cannabis engendre ce que l'on appelle une ivresse cannabique se découpant en plusieurs phases :

- Une phase d'excitation euphorique avec sensation de bien-être physique et moral,

- Une phase d'exaltation sensorielle et affective, accompagnée de perturbations des notions du temps et de l'espace,
- Une phase d'extase, de repos béat,
- Une phase de dépression et de sommeil.

L'intensité et la durée de ces phases varient beaucoup d'une personne à une autre.

3.1.1.1. Comportement, troubles thymiques et dissociatifs, survenant principalement lors de la première phase

Ces troubles de l'humeur peuvent se manifester par une euphorie (loquacité, rires inadaptés), mais à l'opposé aussi par une dysphorie, une anxiété très importante et même une agressivité.

Le sujet ressent une sorte de « bizarrerie » du monde qui l'entoure et un désintérêt pour le réel. Chez certains sujets prédisposés, cela peut engendrer un comportement de fuite des réalités du quotidien vers un monde onirique, des dépersonnalisations, des délires épisodiques, des poussées suicidaires, des réactions de violences, des actes délictueux.

Parfois apparaissent des hallucinations. Mais cela reste rare voire exceptionnel.

Il est parfois noté l'apparition d'un syndrome délirant organique aussi appelé décompensation psychotique. Il se manifeste par une grande anxiété, une impression de persécution, une labilité émotionnelle, une dépersonnalisation,

des amnésies et des troubles moteurs (tremblements, incoordinations motrices..). Ces signes disparaissent généralement en une journée.

3.1.1.2. Phénomènes psychosensoriels, survenant principalement dans la deuxième phase

L'hyperesthésie visuelle est fréquente. Ces hallucinations apparaissent surtout lorsque le sujet ferme ou cligne des yeux.

Une hyperacousie est parfois présente, elle peut prendre une tonalité agréable.

On retrouve aussi des altérations de l'odorat et du goût.

3.1.1.3. Sédation, voire léthargie survenant principalement dans la troisième Phase

Le sujet peut s'endormir. Cette phase peut durer plus ou moins longtemps.

3.1.1.4. Troubles intellectuels

- *Impact cognitif :*

La cognition concerne les processus se rapportant à l'acquisition de nouvelles connaissances et à leur utilisation.

Dans le cas du cannabis, le sujet a des difficultés à fixer la pensée et à résoudre un problème élémentaire, il met plus de temps à lire. Des troubles mnésiques surviennent sur la mémoire à court terme.

- *Troubles de la vigilance :*

On observe une diminution de la vigilance. Cela constitue un danger pour toutes les personnes effectuant des tâches qui requièrent de l'attention.

- *Impact sur la perception du temps et de l'espace :*

Les repères spatio-temporels sont perturbés (sensation de ralentissement du temps). [30]

3.1.2. Effets somatiques

3.1.2.1. Troubles moteurs

Ils consistent en une diminution des performances motrices, des troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements. Une étude menée en 1999 par Kurzthaler et coll. a montré que les réflexes et la vitesse de réaction étaient largement diminués chez des sujets ayant inhalé du cannabis par rapport à un groupe témoin, qui avait inhalé un placebo (cigarettes sans cannabis). Il a aussi été démontré que ces effets disparaissaient après 24h. [31]

3.1.2.2. Problèmes respiratoires

Certains problèmes respiratoires apparaissent, tout comme avec le tabac, chez les usagers de cannabis : écoulements nasaux, éternuements, enrouement, toux... Les sujets deviennent plus sensibles à des infections bronchiques (type aspergillus). Ces problèmes peuvent par la suite devenir chroniques.

Lorsque cannabis et tabac sont associés, l'effet est additif.

Un asthme généré par une cigarette contenant du cannabis n'est pas dû à ce dernier, mais bien à la fumée du tabac lui-même. En effet le cannabis possède

une activité broncho-dilatatrice, en raison d'une action rapide et transitoire sur le système parasympathique et peut tendre en faveur d'une amélioration du spasme.

3.1.2.3. Problèmes oculaires

La vasodilatation et l'irritation dues à la fumée sont responsables d'une hyperhémie conjonctivale caractéristique.

3.1.2.4. Troubles cardiovasculaires

La liaison du THC avec les récepteurs cannabinoïdes au niveau cardiaque a pour conséquence une activation du système sympathique et une diminution de l'activité parasympathique. On note souvent une tachycardie qui apparaît dix minutes après l'inhalation et peut durer pendant deux à trois heures.

Le cannabis constituerait aussi un facteur de risque dans l'infarctus du myocarde. Les études sont discordantes à ce sujet : Mittleman et al. Ont rapporté que le cannabis multipliait par 4,8 le risque d'infarctus du myocarde dans les 60 minutes suivant l'inhalation d'une cigarette tandis que Sidney et al. N'ont pas mis en évidence d'effets du cannabis sur la mortalité globale ou rapportés aux maladies cardiovasculaires.

D'un point de vue vasculaire, on observe surtout une hypotension orthostatique, qui peut parfois s'accompagner de malaise et conduire à une syncope.

J Constans and Al ainsi que Disdier and al, ont signalé des cas d'artériopathie distale chez des sujets jeunes n'ayant pas d'autres facteurs de risques que leur

consommation excessive en cannabis. On est donc en droit de s'interroger sur l'influence du THC dans la survenue d'artériopathie. [32]

3.1.2.5. Troubles digestifs

Ils ne surviennent que lors d'absorption par voie orale. Les symptômes observés alors sont : crampes, douleurs gastriques et ballonnements.

3.1.2.6. Trouble de la libido

On observe parfois une diminution de la libido

3.1.3. Autres effets et surdosage

3.1.3.1. Autres effets

Sensation vertigineuse, nausées, bouffées de chaleur peuvent parfois apparaître.

3.1.3.2. Surdosage

Il est rare et se traduit par les troubles neuropsychiques que l'on a pu voir précédemment : tendance suicidaire, accès de violence, incoordination motrice, troubles de la conscience (coma) et une tachycardie sinusale. On ne parle pas d'overdose pour un usage abusif du cannabis.

3.1.3.3. Evolution

Elle est brève, les effets disparaissent généralement sans séquelle. [30][31]

3.2. Usage prolongé et/ou à dose élevée.

Un usage fréquent de la drogue peut faire apparaître des troubles chroniques ou des manifestations psychosomatiques.

3.2.1. Effets psychiques

3.2.1.1. Dépression

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence une corrélation entre usage de cannabis et symptôme d'anxiété et d'humeur dépressive. Troisi et al ont montré une relation entre la fréquence des troubles dépressifs et anxieux et l'importance de la consommation de cannabis.

Deux explications peuvent être avancées :

- Une première hypothèse postule que les symptômes mêmes de la dépression pourraient entraîner un usage de cannabis (recherche d'automédication par les effets anxiolytiques du THC)
- Dans une deuxième hypothèse, ce serait l'utilisation du cannabis qui provoquerait ces effets dépressifs. [33]

3.2.1.2. Troubles psychotiques, psychose et schizophrénie

L'implication du cannabis dans les troubles psychotiques est encore floue. Les études ont révélé que les personnes souffrant de ces troubles avaient une consommation plus fréquente en cannabis que le reste de la population. On peut alors se demander si c'est l'usage du cannabis qui favorise l'apparition de tels

troubles, ou si les personnes souffrant de ces troubles consomment du cannabis dans un but d'automédication (effets psychostimulants) ?

Des études réalisées par Hambrecht Hafner tendent à démontrer que la consommation de THC précède le début des troubles psychotiques. Ceci est à nuancer par le fait que le début des maladies psychotiques est souvent insidieux et qu'il reste difficile de dater les premiers symptômes. [34]

Son implication dans la schizophrénie reste encore vague : Est-ce que le cannabis peut induire une schizophrénie ou est ce qu'il ne fait que la révéler ou l'accentuer ? De même que pour les troubles psychotiques, on peut se demander si l'utilisation plus fréquente chez les individus atteints de schizophrénie ne serait pas une méthode d'automédication afin d'évincer les syndromes déficitaires de la maladie : dépression, anxiété...

Habituellement, on classe les pathologies psychotiques dues au cannabis en trois syndromes :

- le syndrome confusionnel aigu : c'est celui que l'on retrouve aussi lors de l'utilisation occasionnelle de cannabis. Il s'accompagne de troubles psychosensoriels, troubles de la mémoire, de l'humeur, idées délirantes. L'évolution est positive en quelques jours.

- le syndrome schizophrénique : l'individu ressent un sentiment d'hostilité de la part de son entourage, allant jusqu'à des fantasmes de persécution, entraînant une méfiance et une attitude défensive. Très rarement, on peut voir survenir des hallucinations. On n'a pas encore pu établir de lien entre ce genre de psychose

cannabique et les psychoses communes. Une évolution vers une amélioration est rapide.

- les troubles d'allure psychotique chronique : Ici les troubles vont évoluer de manière insidieuse pendant des mois, voire des années, de façon cyclique : la personne alterne des phases de léthargie avec négligence de soi, appauvrissement intellectuel, troubles cognitifs... avec des phases de paranoïa ou mégalomanie générant des troubles du comportement pouvant aller jusqu'à des poussées d'actes violents.

De plus, le cannabis peut engendrer des crises d'angoisse aiguë voire des attaques de panique. Ces phénomènes restent rares et les conditions environnementales sont déterminantes.

Majoritairement chez les adolescents, on voit parfois apparaître un syndrome

« amotivationnel », correspondant à un désintéressement pour les activités du quotidien, couplé à un émoussement affectif et intellectuel. Cela peut être un signe d'un adolescent en recherche d'identité. Il est alors refermé sur lui-même, d'humeur changeante et morose, et parfois marginalisé.

Le cannabis peut donc avoir une influence importante sur la vie sociale de l'individu.

3.2.1.3. Impact cognitif

Un usage fréquent de cannabis crée une perturbation de la mémoire. Il s'agit de perturbations sur la mémoire immédiate, pouvant persister après plusieurs semaines d'abstinence.

3.2.2. Effets somatiques

3.2.2.1. Risques cardiovasculaires

Les effets lors d'une consommation chronique de cannabis tendent vers une tolérance de la substance, ainsi progressivement, on voit disparaître la tachycardie et les phénomènes d'hypotension orthostatique.

On a par ailleurs rapporté des cas d'artérites chez des jeunes ayant pour facteurs de risques principaux la consommation de cannabis.

Le risque majeur concerne toutefois les insuffisants cardiaques consommant de fortes quantités de cannabis.

3.2.2.2. Fonctions immunitaires

Il existe probablement une perturbation du système immunitaire lors d'usage de fortes doses de cannabis. L'individu deviendrait plus vulnérable aux infections. Cependant, aucune aggravation notable clinique n'a été observée chez les usagers.

3.2.2.3. Fonctions endocrines

Une diminution de l'Hormone Lutéinisante (LH) et de testostérone sur les modèles animaux a été mise en évidence. Il n'a pas encore été prouvé que le cannabis diminue les fonctions testiculaires ou engendre une baisse de la fertilité. Cependant, les récentes études menées sur le sujet tendent à démontrer que le cannabis agirait sur la mobilité et la durée de vie des spermatozoïdes diminuant ainsi la capacité des spermatozoïdes à féconder l'ovule.[31]

3.2.2.4. Fonction respiratoire

Il est évident que le tabac peut engendrer lui-même des effets indésirables quand il est inhalé avec du cannabis. Des substances sont par ailleurs retrouvées dans les deux fumées (cannabis seul ou ajouté au tabac). Il est donc difficile de déterminer la part de responsabilité de chaque substance.

Comme substances nocives, on peut citer :

- Monoxyde de carbone (CO), acide cyanhydrique (HCN) : troubles du transport d'oxygène aux tissus ; la capacité de transport de l'oxygène est amoindrie.
- Acide cyanhydrique (HCN), aldéhyde, ammoniac : substances irritantes pouvant notamment participer à certains effets vus précédemment. Ces symptômes peuvent devenir chroniques : toux, enrouement persistant, conjonctivite, bronchite et bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).
- Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), naphtylamines, nitrosamines, benzène : la fumée de cannabis, au même titre que celle du tabac, pourrait être cancérogène, notamment au niveau des voies aériennes supérieures et des poumons, en diminuant le temps de latence du développement du cancer.

Le THC lui-même ne possède pas d'effets mutagènes mais participe à la bioactivation des HAP. Il en résulterait une augmentation de l'expression de certains gènes : Ki67 et REGF, impliqués dans le développement des tumeurs.

- Goudron : Le pourcentage de goudrons inhalés et déposés dans les bronches est plus élevé avec de la fumée de cannabis notamment à cause de l'effet broncho-dilatateur néfaste car il en augmente le dépôt. Ceci est à nuancer par les

enquêtes épidémiologiques menées sur la relation entre cannabis et cancer. En effet, certaines études comme celle de Zhang ZF, tendent à démontrer un impact du cannabis sur les cancers pulmonaires et O.R.L., tandis que d'autres études comme celle de Llewellyn, ne confirment pas ces résultats. La quantité de cannabis consommée pourrait être l'élément à intégrer dans les futures études épidémiologiques. [30] [31]

3.2.2.5. Grossesse et développement intra-utérin

La croissance du fœtus et son comportement peuvent être modifiés lors de la prise de cannabis par une femme enceinte, en effet le THC traverse aisément la barrière placentaire. [30] [31]

4. Dépendance et tolérance

4.1. Dépendance

Tout d'abord rappelons que la dépendance est un état, résultant de l'interaction entre un organisme et une drogue, se caractérisant par des modifications du comportement et par une pulsion à prendre le produit afin d'en retrouver les effets psychiques et parfois éviter le malaise dû à une privation.

La dépendance, d'un point de vue pharmacologique correspond à l'augmentation de la stimulation de certains neurones dopaminergiques auxquels sont reliées les sensations de plaisir mais également de douleur et de stress. Il y a tout d'abord une activation des neurones dopaminergiques situés dans l'aire tegmentaire ventrale (ATV), qui innerve le noyau accumbens (NAc) ainsi que le système limbique et cortex préfrontale. Le NAc est en majorité constitué de neurones GABAergiques projetant leurs axones notamment dans le

thalamus, le striatum mais aussi l'ATV, exerçant ainsi un rétrocontrôle négatif. Ce circuit est appelé circuit de récompense ou de renforcement. [35] (Figure 11)

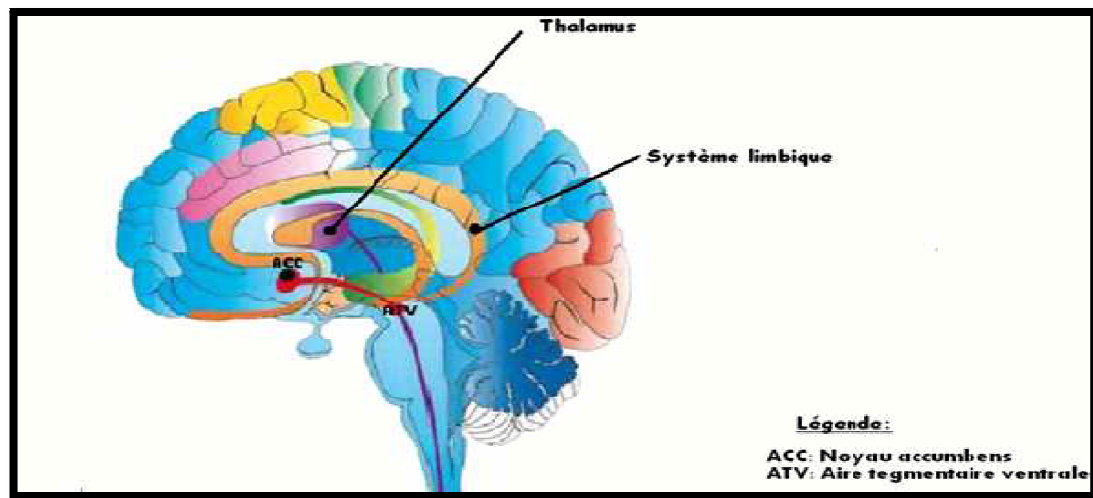


Figure 11 : Structure cérébrale et circuit de récompense

L'activation des neurones dopaminergiques de l'ATV entraîne une sensation de plaisir et de motivation à prendre la drogue. Le THC freine l'inhibition GABAergique (inhibe le rétrocontrôle négatif dans le NAc). Ce qui a pour résultante une augmentation de la sécrétion dopaminergique par l'aire tegmentaire ventrale et une stimulation du cortex et du système limbique via les récepteurs dopaminergiques D3. Ces circuits de « gratification » sont à la base d'une conduite toxicomaniaque. (Figure 12)

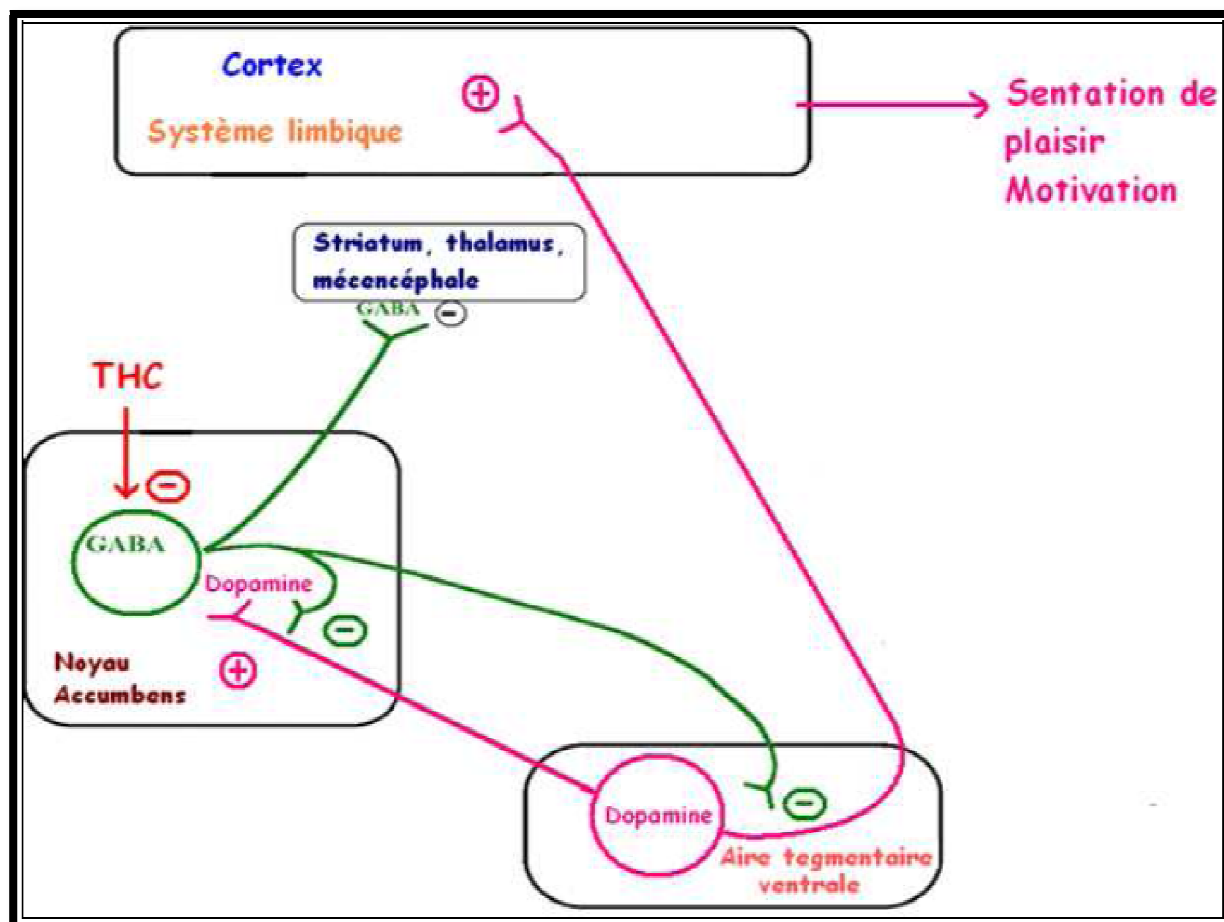


Figure 12 : Action du THC dans le circuit de récompense

Cette dépendance surviendrait chez 7 à 10 % des utilisateurs réguliers.

Dans la prise de THC, elle est psychique et comportementale, c'est-à-dire que la personne cherche du plaisir ou l'annulation de tensions. La dégradation de l'activité sociale du sujet constitue le problème majeur de ce genre de dépendance. Mais elle peut aussi être physique. Dans ce cas, il s'agit d'une exigence de l'organisme pour maintenir un équilibre chez la personne concernée. En effet, l'arrêt brutal de la consommation chronique de cannabis induit des signes de sevrage qui surviennent environ 12 à 24 heures après la

dernière prise. Ces signes s'intensifient pendant un ou deux jours pour disparaître en trois à cinq jours.

Dans les effets néfastes dus au sevrage, on note des troubles comportementaux : anxiété, irritabilité, agitation, anorexie, altération transitoire de l'état général (syndrome pseudogrippal). Le sevrage ressemble beaucoup à celui des benzodiazépines. [35]

4.2. Tolérance

C'est le processus d'adaptation d'un organisme à une substance. On observe ainsi un affaiblissement progressif des effets, et avec pour conséquence une augmentation successive des doses pour obtenir les mêmes effets.

Concernant une tolérance éventuelle du cannabis, plusieurs facteurs rentrent en jeu. Il existe bien une induction enzymatique des cytochromes, qui a pour effet de diminuer les concentrations en THC. Cependant l'effet est contrebalancé par l'augmentation concomitante des métabolites actifs.

Mais d'autre part, on observe une diminution de sensibilité des récepteurs aux cannabinoïdes. La diminution des récepteurs ne se traduit pas par une diminution du nombre de récepteurs mais bien par une diminution de la réponse des récepteurs à leurs ligands. Cela aura pour effet principal une diminution des effets pour une même dose de cannabis. Ces deux phénomènes ont pour conséquence une tolérance du produit lors d'un usage chronique prolongé.

Cette tolérance est croisée avec l'alcool, les tranquillisants et les morphiniques. La tolérance à l'un de ces produits peut ainsi engendrer la

tolérance à un autre, comme le cannabis, sans que celui-ci n'ait été consommé au préalable.

5. Traitement

5.1. Conduite à tenir en cas d'effets indésirables graves tels qu'une agitation excessive ou un coma.

Le traitement est symptomatologie.

- En cas d'agitation : sédation par des neuroleptiques tels que la chlorpromazine
- En cas de coma : intubation, ventilation contrôlée. Perfusion de soluté glucosé, pose d'une sonde gastrique et surveillance par électrocardiogramme continu.

5.2. Utilisation à des fins thérapeutiques

L'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques remonte à plusieurs siècles avant Jésus Christ. En effet des documents chinois et égyptiens relatent de leur utilisation dans le traitement de la douleur, des nausées, des spasmes...

Des dérivés du THC commencent à être utilisés en thérapeutique. Il s'agit de la nabilone et du dronabinol, deux substances qui pourraient avoir un intérêt comme analgésique et antidépresseur. Mais l'utilisation pourrait être beaucoup plus large, car ces substances possèdent aussi des propriétés antipyrétiques, antispasmodiques, antiémétiques, antiépileptiques et anti-inflammatoires. Elles

posséderaient même une activité antitumorale, en empêchant la prolifération cellulaire. [29]

5.3. La place dans l'arsenal thérapeutique

En France, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) autorise depuis 1999, en vue d'une meilleure prise en charge de la douleur ou des nausées résistantes aux thérapeutiques disponibles, le recours à une prescription de dronabinol ou de nabilone dans des indications très limitées et dans le cadre d'Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives. Plusieurs pays ont fait évoluer leur législation pour tolérer l'utilisation de cannabis à des fins médicales. C'est le cas, par exemple, de quelques États américains (Californie, Arizona, Alaska, Colorado, Hawaii, Maine, Nevada, Oregon, Vermont et l'État de Washington.), du Canada, des Pays-Bas, de la Belgique, de l'Allemagne, du Royaume-Uni et de la Suisse.

La Finlande et l'Italie viendraient à cette utilisation de cannabis thérapeutique, notamment dans le cadre du traitement de la douleur.

Des pays ou régions ont permis la délivrance en pharmacie de cannabis médical sous sa forme de matière première médicinale (c'est-à-dire sous forme de marijuana) comme par exemple certains États américains, le Canada, la Catalogne, la Belgique ou les Pays-Bas. Ce dernier pays l'autorise d'ailleurs dans les indications suivantes : les affections spastiques légères associées à des douleurs (sclérose en plaques, atteintes de la moelle épinière), certaines nausées ou vomissements (chimiothérapie ou Sida), en palliatif (cancer ou Sida) et dans certaines douleurs chroniques d'origine neurogène.

Un « Bureau du Cannabis Médicinal » néerlandais, créé en 2000, possède d'ailleurs le monopole de cette matière première et est la seule institution habilitée à contrôler la conformité du produit et à gérer sa répartition au sein du territoire. [37] L'Italie et le Canada se diraient eux-mêmes intéressés par l'utilisation de ce produit cultivé aux Pays-Bas. Le Canada et certains États américains autorisent même parfois l'autoculture limitée de plants dans des cas précis « Compassionate Use Acts » permettant aux malades graves de cultiver et de posséder du cannabis pour leur usage personnel s'ils détiennent la prescription d'un médecin.

Des « Compassion clubs » à la fois voués à la distribution du produit à leurs patients et faisant office de groupes de pression ont été créés aux États-Unis. Une étude ethnographique menée auprès des usagers de l'un d'entre eux a montré que la sociabilité inhérente à ce type de lieu de rencontre pouvait procurer aux malades un bénéfice aussi important que le cannabis fumé lui-même [38]. Quant à l'utilisation des cannabinoïdes de synthèse (Marinol® et Cesamet®), elle se développe dans ces divers pays à travers des protocoles de recherche ou dans des indications limitées.

Le Canada a notamment été, en 2005, le premier pays à utiliser, dans le cadre des douleurs liées à la sclérose en plaques, le cannabinoïde de synthèse développé récemment, le Sativex®, dont l'utilisation devrait s'étendre prochainement à d'autres pays.

*PARTIE 3 :
METABOLISME ET
TOXICOCINETIQUE DU
CANNABIS*

Afin de mieux percevoir les modes de fonctionnement des différents tests, un rappel sera effectué sur la toxicocinétique du cannabis et quelques définitions de toxicocinétique seront précisées.

1. Définitions de toxicocinétique

Alors que la pharmacocinétique s'intéresse au devenir des médicaments dans l'organisme, la toxicocinétique concerne le devenir des toxiques.

1.1. Absorption

L'absorption correspond à la fraction de principe actif qui arrive dans le sang par rapport à celle initialement présente. L'obstacle principal étant le passage des différentes membranes biologiques. Elle dépend donc beaucoup de la voie d'administration choisie au départ. En ce qui concerne le THC, il s'agit de la voie inhalée dans la majorité des cas (joint...).

La biodisponibilité fait intervenir des notions de vitesse d'absorption, qui recoupée avec la vitesse d'élimination du principe actif, permettent de tracer des courbes de concentration sanguine.

1.2. Distribution

Elle représente le passage des toxiques du sang vers les différents tissus ou organes. Elle dépend beaucoup de la liaison aux protéines plasmatiques, de l'affinité pour les protéines tissulaires, du débit sanguin et des différentes barrières de l'organisme comme la barrière hémato-encéphalique qui s'oppose au transport des principes actifs des vaisseaux sanguins au cerveau.

1.3. Métabolisme

Le toxique (ou xénobiotique) est une substance étrangère dont l'organisme va chercher à se débarrasser. Ainsi le principe actif subira une biotransformation selon deux types de réactions : les réactions de dégradation de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse ...) et les réactions de conjugaison de phase II (glucuro-conjugaison, sulfo-conjugaison...).

Les produits de ces réactions sont appelés métabolites. Ils sont généralement plus hydrosolubles et donc plus facilement éliminés par le rein. Différents organes peuvent effectuer ces réactions mais le plus important est le foie.

1.4. Elimination

Les xénobiotiques et/ou leurs métabolites peuvent être excrétés selon différentes voies. La voie principale est la voie rénale mais l'élimination peut être aussi fécale, pulmonaire, salivaire, par la sueur ou les phanères...

La demi- vie est le temps d'élimination de 50 % de la dose absorbée à partir du moment de son administration.

2. Toxicocinétique du cannabis

2.1. Absorption

L'absorption du THC est de 20 % (15 à 50 % selon la manière de fumer). En effet, une grande partie est détruite par pyrolyse, une fraction s'échappe dans l'atmosphère. Le THC traverse les membranes pulmonaires et capillaires. L'échange entre l'espace alvéolaire et le sang étant très rapide, la vitesse

d'absorption est elle aussi rapide. Un pic de concentration est atteint en 7 à 10 minutes. [39]

Les concentrations sanguines sont doses-dépendantes et se situent entre 50 et 300 ng/ml pour des doses de THC par cigarette comprises entre 15 et 35mg. [44] Il faut noter que la relation entre la dose de THC prise et la concentration sanguine maximale relevée n'est pas proportionnelle, elle dépend de plusieurs facteurs tels que la profondeur d'inhalation, le temps mis à fumer, le nombre d'inhalations et le délai entre chaque inhalation. Il existe à ce sujet une grande disparité intra et inter-individuelle. L'Indice de Masse Corporelle (IMC) pourrait aussi expliquer cette différence interindividuelle.

Les temps d'atteinte du pic maximal ne varient pas selon la dose initiale, que ce soit pour le THC ou pour ses métabolites. [40] Par voie orale, l'absorption est de 6 %.

2.2. Distribution (figure 13)

Une fois dans le sang, le THC est largement distribué dans le tissu adipeux et quitte rapidement le secteur vasculaire du fait de sa grande liposolubilité. Il se fixe également dans le foie, les poumons et la rate. Une faible partie (moins de 1 % de la quantité absorbée dans l'organisme) atteint le cerveau.

Le THC est lié entre 95 % et 99 % aux protéines plasmatiques (surtout les lipoprotéines) ce qui explique son faible passage cérébral. [44]

Un large volume de distribution associé à un long temps de rétention tissulaire, ainsi qu'à un cycle entéro-hépatique et à une réabsorption rénale, explique les effets prolongés du cannabis.

En effet, pour une consommation isolée, les effets peuvent persister de 2 à 7h, tandis que les concentrations sanguines sont rapidement décroissantes pour atteindre le ng/ml au bout de deux heures. [39] Certains effets persistent même pendant 24h.

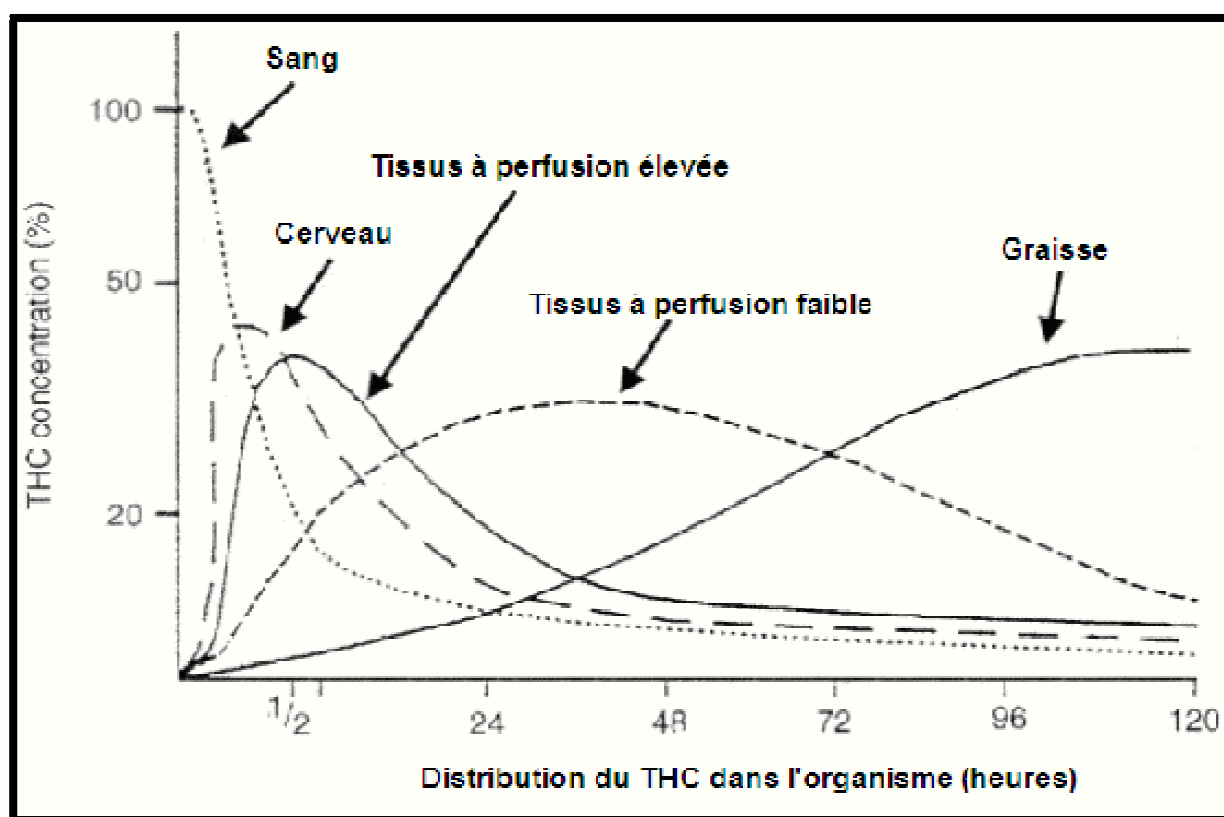


Figure 13 : Courbe des concentrations de THC dans les différents tissus de l'organisme

Les concentrations sanguines ne sont pas représentatives des concentrations dans l'organisme (notamment au niveau cérébral) et des effets observés sur la personne. On ne peut donc pas faire une corrélation entre effets toxiques et concentration sanguine, comme on a pu le faire avec l'alcool, par exemple. (Figure 14)

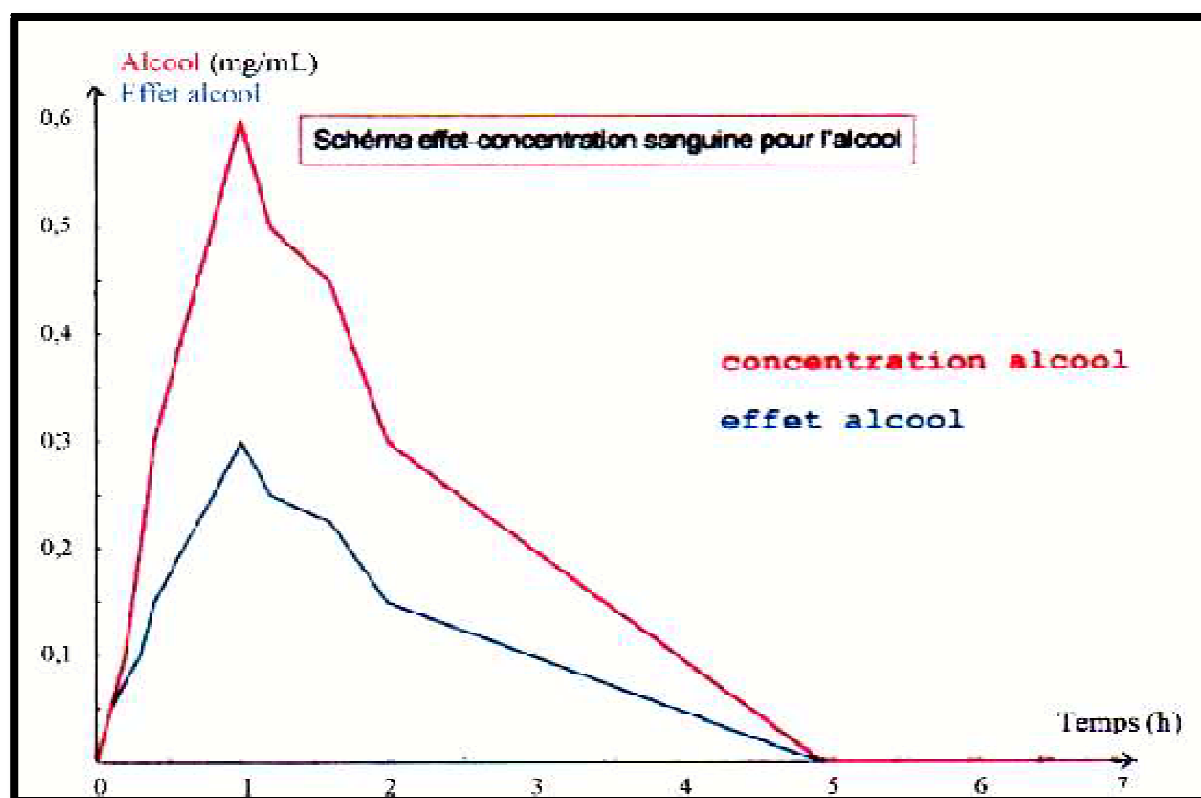
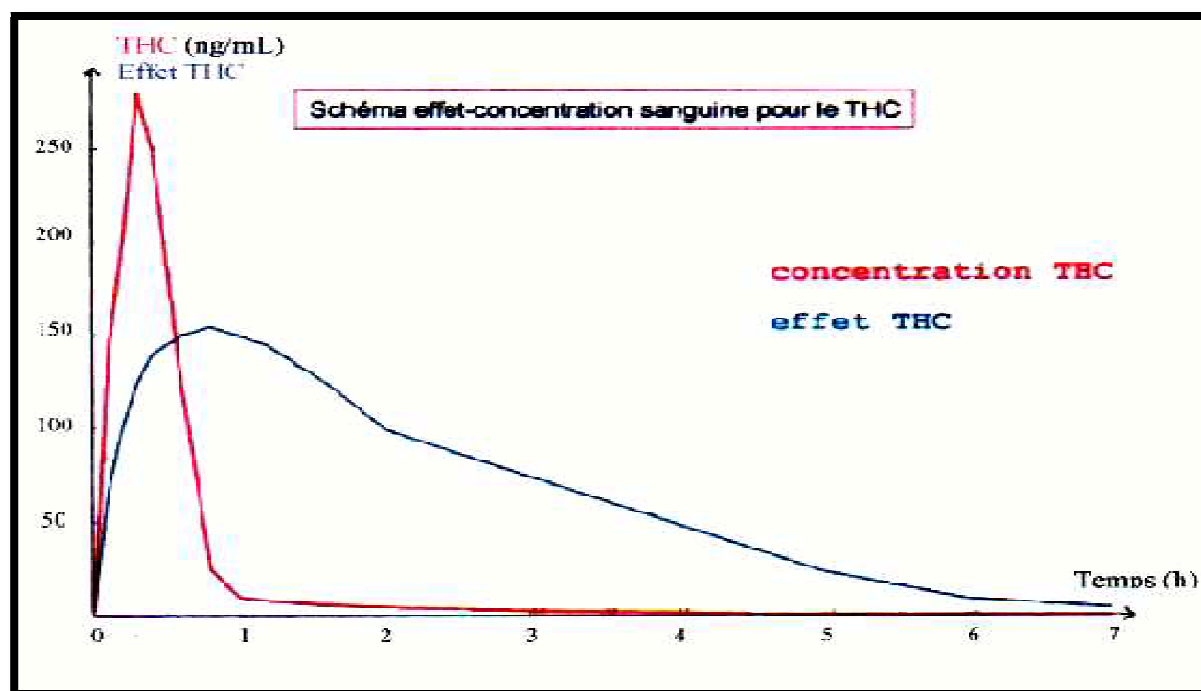


Figure 14 : Concentrations et effets alcool-cannabis

Cependant il existe une corrélation entre l'amplitude de certains effets et la concentration sanguine maximale observée. [39]

En effet, dans une étude de Hunault C. portant sur les concentrations sériques après prise de haute dose de cannabis, il a été démontré que les effets, notamment sur le coeur et sur le comportement, augmente lorsque la concentration sérique maximale augmente (ces deux augmentations ne sont pas proportionnelles). [40]

2.3. Métabolisme (figure 15)

Le THC est hydrolysé à 99 % par le foie. Il existe un important effet de premier passage hépatique. [44] Le cytochrome P 450 2C9, enzyme de biotransformation, métabolise le delta-9-THC (THC) en 11-hydroxy-delta-9 tétrahydrocannabinol (11-OH-THC) et en 8β-hydroxy-delta-9 tétrahydrocannabinol principalement. Ces deux métabolites sont actifs. Le 11-OH-THC est détecté 5 minutes après une prise inhalée. [40]

Les concentrations sanguines du 11-OH-THC sont de l'ordre de 4 à 20 ng/mL, 20 minutes (pic de concentration) après le début d'une inhalation et inférieures à 1 ng/ml après 4 heures. Le 11-OH-THC est principalement lié à l'albumine et passe plus facilement que le THC dans le cerveau. Il existe cependant une grande différence inter-individuelle pouvant s'expliquer par une différence de polymorphisme au niveau des cytochromes (métaboliseur lent et rapide) et une induction des cytochromes chez le consommateur régulier. [39]

L'organisme transforme les métabolites actifs en métabolites inactifs. Le 11-OH-THC peut ainsi être oxydé en 11-nor-9-carboxy- delta-9-tétrahydrocannabinol (THC-COOH) inactif, lui-même conjugué à l'acide glucuronique avant d'être éliminé.

Le THC-COOH est détecté 7 à 8 minutes après une prise inhalée. Il est présent en concentration très importante dans le sang. En effet pour une prise de 50 mg de THC inhalée, les concentrations peuvent atteindre 45 ng/mL en moyenne.

Il devient très rapidement le cannabinoïde le plus important en concentration dans le sang. En l'espace de 50 minutes à peu près, il égale la concentration sanguine du THC lui-même. Son pic de concentration est atteint environ 40 minutes après la prise et il n'est généralement plus détecté dans les 24 à 36 heures suivant la prise. [40] Le 8 β -hydroxy-delta-9-THC quand à lui est présent en quantité infime et est rapidement métabolisé en métabolites inactifs. (Figure 16)

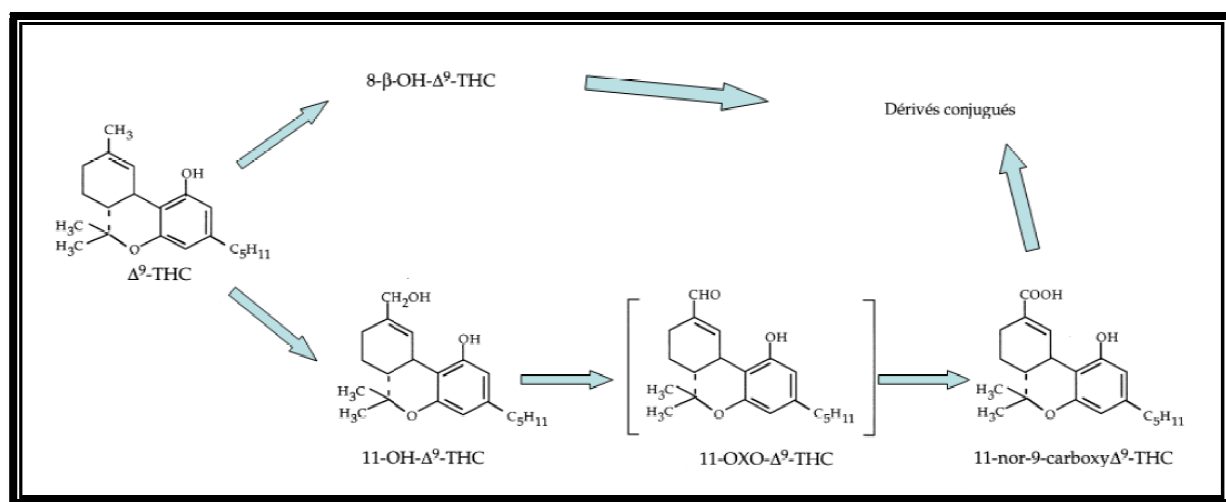


Figure 15 : Métabolisme du THC

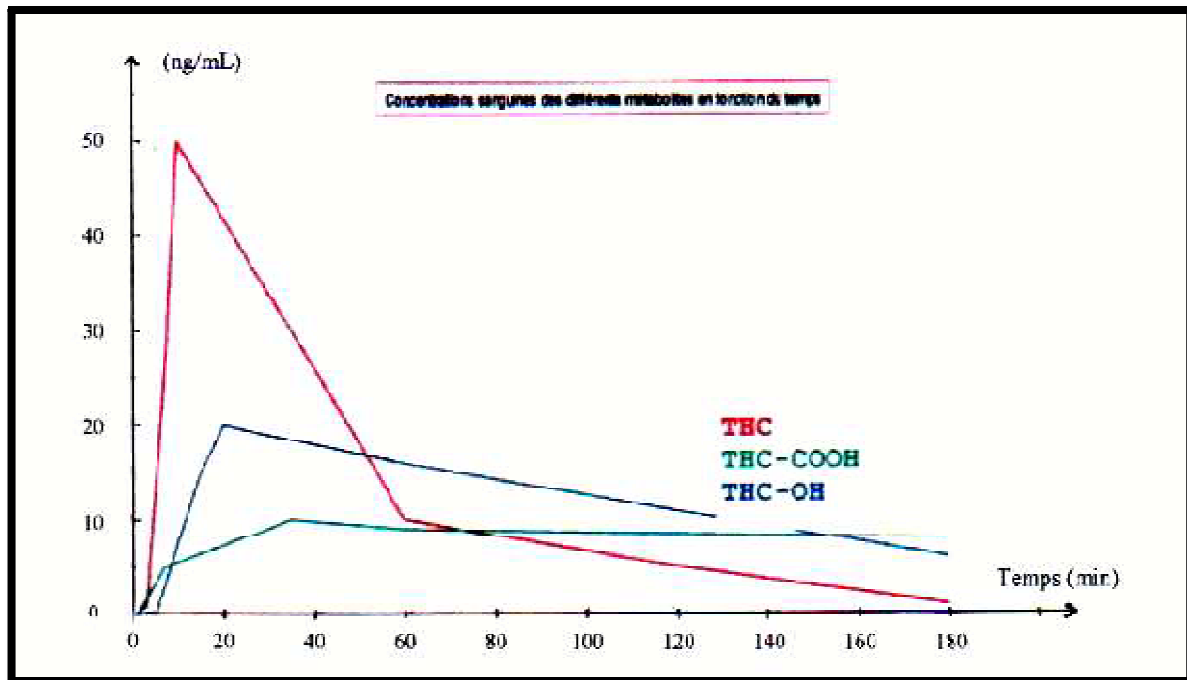


Figure 16 : Concentrations sanguines des différents métabolites pour une prise de THC de 10 mg

Lors de prise par voie orale, une grande partie du THC est hydroxylée en 11-OH-THC au niveau de la muqueuse intestinale. Les concentrations sanguines de ce dernier sont donc les plus importantes. [39]

2.4. Elimination

L'élimination des cannabinoïdes est longue, notamment à cause d'une redistribution des tissus vers le sang très lente. [44] Leurs demi-vies sont comprises entre 44 et 60 heures.

L'élimination est principalement fécale (entre 30 et 65 %) sous forme de THC-COOH et 11-OH-THC. 15 à 30 % de l'élimination est rénale et le principal métabolite urinaire est le THCCOOH-glucuronide. [39] Il se retrouve à des concentrations élevées comprises entre 50 et 500 ng/mL pour des prises de THC avoisinant les 10mg.

Lors d'une inhalation unique, la recherche urinaire de THC-COOH est généralement positive trois à cinq jours après et peut l'être encore 12 jours après. En moyenne, au seuil de 20 ng/mL, le résultat devient négatif 8,5 jours après chez un consommateur occasionnel et 19,1 jours chez un consommateur régulier. [44]

L'élimination complète chez un gros consommateur peut durer plusieurs semaines. Smith- Kielland and coll. ont montré que le THC-COOH était encore présent dans les urines 27 jours après consommation.

La vitesse d'élimination des cannabinoïdes est très variable d'un sujet à l'autre. Elle dépend de nombreux paramètres, dont principalement la dose et la fréquence de consommation. Les fumeurs réguliers sont capables de métaboliser le delta-9-THC plus rapidement que les sujets n'ayant jamais consommé.

3. Cinétique dans la salive

3.1. Incorporation des drogues dans la salive (figure 17)

Plusieurs paramètres vont rentrer en jeu dans l'incorporation des drogues à la salive. Les molécules, à partir du plasma, devront passer plusieurs membranes (paroi vasculaire, membranes des cellules épithéliales) avant de se retrouver

dans les canaux des glandes salivaires. Ce transport est déterminé par le passage à travers la couche lipidique. Plusieurs mécanismes régulent ce passage salivaire: le transport passif, où la lipophilie de la molécule jouera un rôle important, le passage actif contre un gradient de concentration (valable pour les électrolytes surtout) et le passage par des pores membranaires, concernant les molécules possédant un poids faible (300 Daltons).

Lors du transport, la diffusion sera fonction du gradient de concentration, de la surface de diffusion et de la perméabilité de la membrane. D'autres paramètres, dépendant de la molécule elle-même, influenceront le type de transport et son intensité.

Le pKa de la molécule corrélé aux pH du milieu déterminera la fraction non ionisée susceptible de passer la membrane (les ions passent difficilement la barrière). Ainsi, plus le pKa sera élevé, plus la substance sera présente sous forme non ionisée et se retrouvera en concentration élevée dans la salive.

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

La lipophilie ainsi que la taille de la molécule, comme vue précédemment, joueront un rôle déterminant. La configuration spatiale peut aussi compter dans ce passage.

Un taux de molécules non liées aux protéines plasmatiques élevé est une caractéristique favorable. La cinétique propre de la drogue comprenant l'absorption et l'élimination est aussi à prendre en compte.

En ce qui concerne la salive, la concentration de la molécule dans cette matrice dépendra du flux salivaire, de son pH, de son taux de protéines, et aussi des enzymes capables de métaboliser le produit. Ainsi, le rapport de drogue entre salive et plasma possède une grande variabilité intra-individuelle.

Schématiquement, la proportion de drogue dans la salive reflète la proportion de drogue non liée aux protéines plasmatiques.

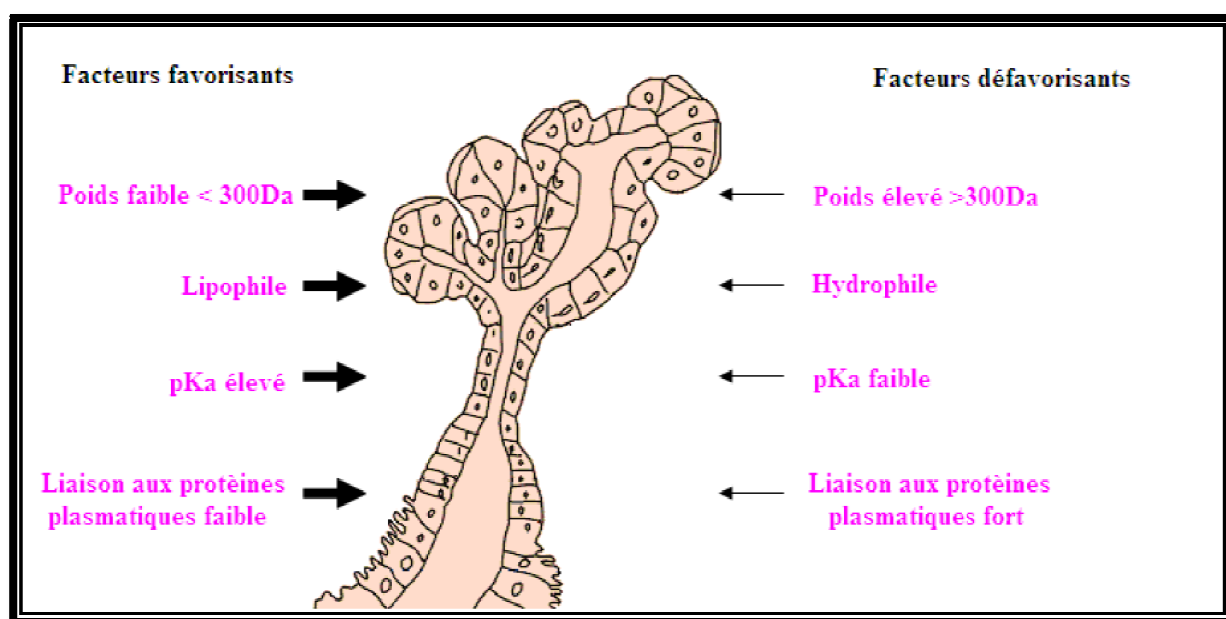


Figure 17 : Passage dans la salive

3.2. Cinétique du THC et de ses métabolites dans la salive

Le passage du THC du sang vers la salive est très faible. Celui du 11-OH-THC est quasiment nul.

Facteurs déterminant le passage	Caractéristique du THC
Poids	314 Da
Lipophilie	++
Pka	10,6
Liaison aux protéines plasmatiques	95-99 %

Tableau 4 : Caractéristiques physico-chimique du THC

Il existe une double hypothèse à ce niveau : soit le THC dans la fumée serait absorbé par la cavité buccale lors de l'inhalation, soit il serait présent par passage du sang à la salive. [49]

Cependant, les études actuelles font pencher la balance vers la première hypothèse et on admet aujourd'hui que la présence de THC dans la salive est essentiellement due à un phénomène de séquestration bucco-dentaire lors de l'inhalation. [39]

En 2004, Olaf H.Drummer a fait un inventaire de toutes les études menées sur la détection des drogues illicites dans la salive. On note que pour des doses de 10 à 30 mg environ, les concentrations salivaires maximales varient entre 50 et 4000 ng/mL et sont atteintes en une dizaine de minutes. Cette concentration décroît très rapidement pour avoisiner les 50 ng/mL une heure après. [42]

Grâce à des méthodes sensibles, on peut encore détecter du THC pendant 4 à 6 heures en moyenne, et même jusqu'à 10 heures pour des doses importantes.[39]

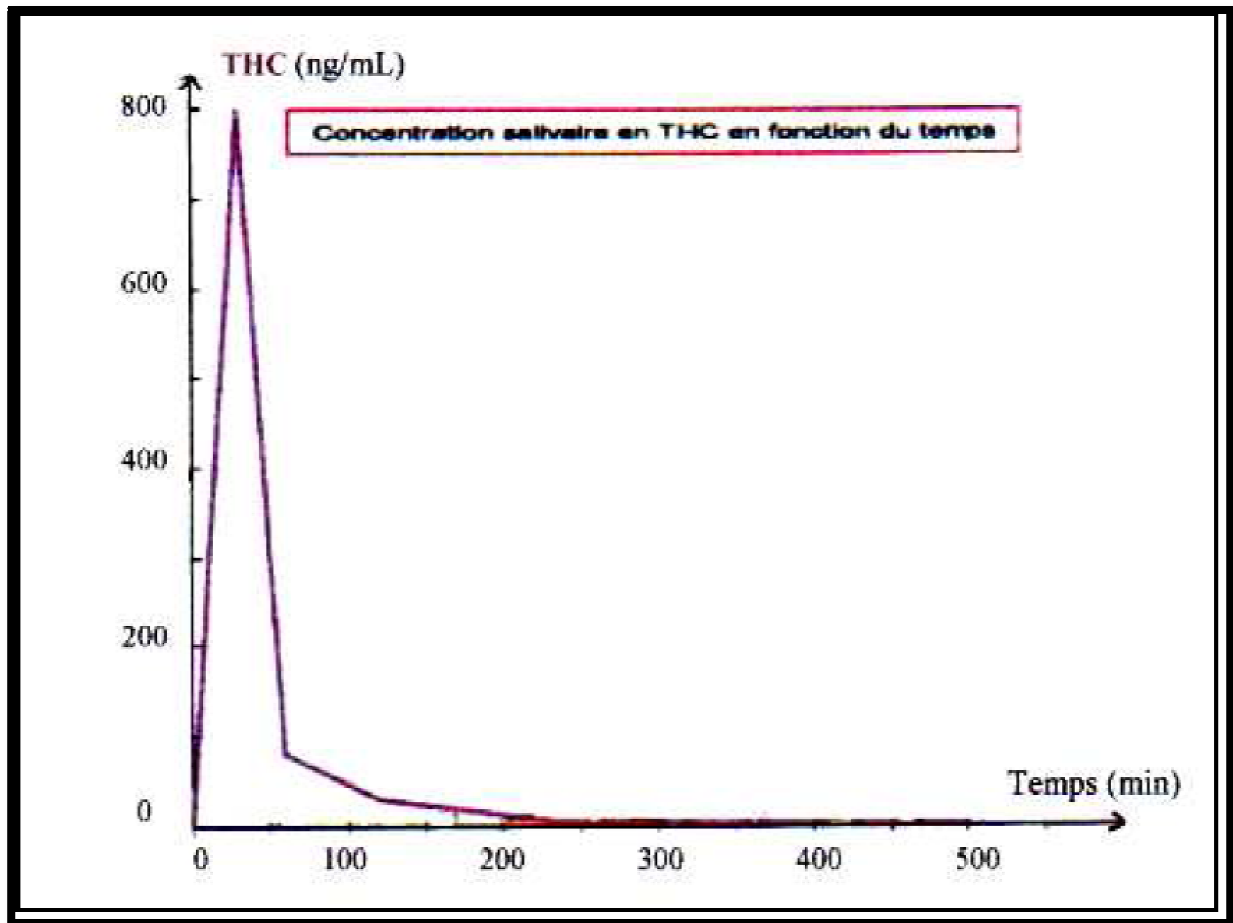


Figure 18 : Cinétique du THC (prise de 10mg) dans la salive

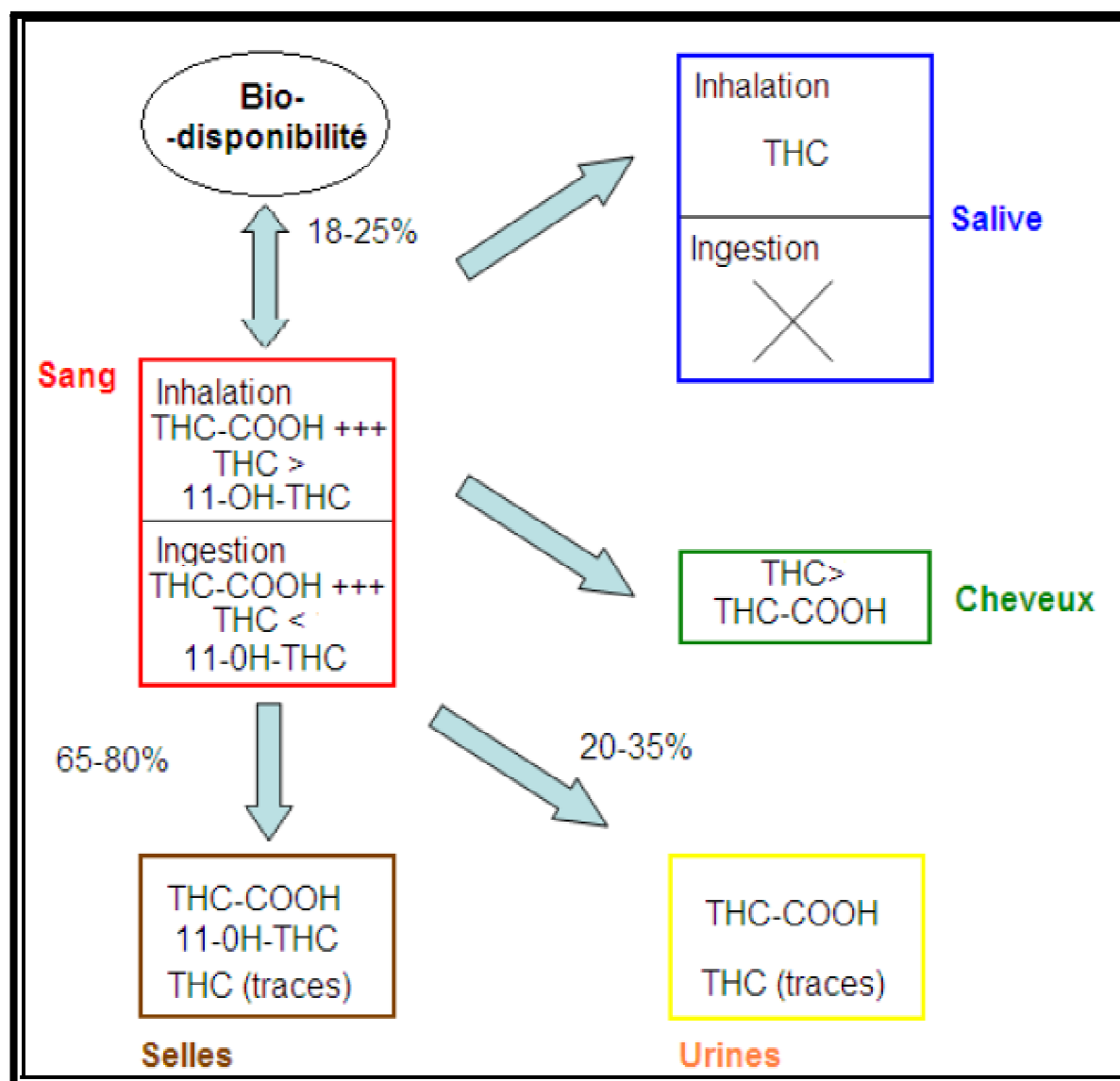


Figure19: Répartition du THC et de ses métabolites principaux dans l'organisme

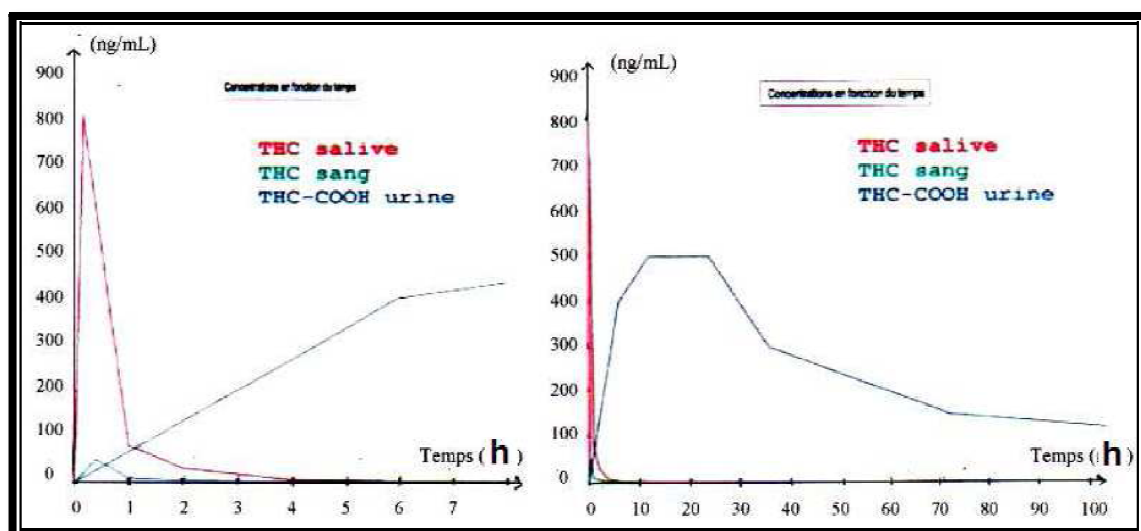


Figure 20 : Cinétique dans les différentes matrices

*PARTIE 4 : RAPPEL
SUR DES TECHNIQUES
DE CHIMIE
ANALYTIQUE*

1. Définitions

Méthode qualitatives :

- ❖ Le dépistage : C'est un dispositif permettant de détecter la présence, dans l'organisme, d'une drogue illicite ou de toute autre substance. Il sert à donner une première indication, mais ne permet en aucun cas d'incriminer la personne et doit donc être suivi d'un test de confirmation.
- ❖ L'identification : C'est une méthode qui permet de connaître les différentes substances présentes dans une matrice.

Méthodes quantitatives :

- ❖ Le dosage : C'est une méthode qui permet de déterminer la quantité d'une substance précise présente dans une matrice.

Le seuil de détection (ou cut off) :

C'est la concentration de la substance correspondant à la limite au-dessous de laquelle un test est négatif et au-dessus de laquelle il est positif.

2. La chromatographie

2.1. Généralités

La chromatographie est une technique de séparation et d'identification des composés. Ces derniers s'équilibrent entre deux phases un grand nombre de fois.

L'une des phases est appelée phase fixe et l'autre est appelée phase mobile. Chacun des constituants est finalement entraîné par la phase mobile à parcourir la phase fixe selon une vitesse qui lui est propre. On peut ainsi définir un temps

de rétention qui correspond au temps écoulé entre l'introduction du composé dans la colonne et le moment où il sort à sa concentration maximale. Le temps de rétention est spécifique au composé.

Dans le cas du THC et de ses dérivés, les méthodes les plus souvent utilisées sont les suivantes :

- Chromatographie sur couche mince (CMM)
- Chromatographie en phase gazeuse (CG)
- Chromatographie en phase liquide (CL)

La première est une technique qualitative surtout utilisée avec une technique immunologique alors que les deux suivantes sont des techniques quantitatives lorsqu'elles sont couplées à la spectrométrie de masse.

2.2. La chromatographie en phase gazeuse couplée au spectromètre de masse

La phase mobile est un gaz. Les gaz vecteurs les plus souvent utilisés sont le diazote, le dihydrogène, l'hélium et l'argon. Le choix est fonction du détecteur.

Elle constitue la méthode la plus puissante et la plus fine pour séparer, identifier et quantifier les corps gazeux ou volatilisables.

Il en existe deux types :

- Chromatographie de partage :

La phase mobile est un gaz et la phase fixe est un liquide. La phase liquide est le plus souvent déposée sur un support poreux inactif réparti dans une

colonne traversée par un gaz inerte (gaz vecteur), la phase mobile. Le temps de rétention dépend du coefficient de partage des solutés à séparer entre une phase aqueuse et une phase organique non miscible.

Les composés à séparer sont injectés au début du circuit en très faible quantité (de l'ordre du microgramme) et sont entraînés à différentes vitesses selon leurs caractéristiques physiques.

- Chromatographie d'adsorption :

La phase stationnaire est un solide appelé adsorbant. Il fixe de façon énergétique un gaz, un liquide ou un solide.

Dans le cas de la CG, il s'agit d'un gaz. Elle doit être réversible pour pouvoir récupérer le produit.

Les mécanismes impliqués sont :

- d'origine ionique, selon le pH et le pka,
- électrostatique, selon le moment dipolaire,
- liaisons hydrogènes, selon le facteur de sélectivité.

Ces chromatographies sont en général munies de pré colonnes afin d'amener le gaz vecteur à bonne température. La colonne peut être de différents diamètres, dont les colonnes remplies (4 mm de diamètre ; 1 à 5 m de long) et les colonnes capillaires (de 0,1 à 0,32 mm ; 10 à 100 m de long). Ces dernières possèdent une haute efficacité Elles sont constituées en métal, verre ou polymère.

Il existe différents types de colonnes selon la composition de la phase stationnaire dont :

- ✓ Wall-Coated Open Tubular Column (WCOT) constituée d'une phase stationnaire liquide (en polyéthers de glycol, silicones ou polysiloxanes, squalanes)
- ✓ Porous Layer Open Tubular Column (PLOT) dont la phase stationnaire est solide (cristaux d'aluminium-silicates ou polymères poreux)

Support Coated Open Tubular Column (SCOT) constituée d'un support inerte solide imprégné d'une phase stationnaire liquide (support en silice, charbon, polymère inerte, kieselguhr...Phase liquide en polyéthers de glycol, silicones ou polysiloxanes, squalanes).

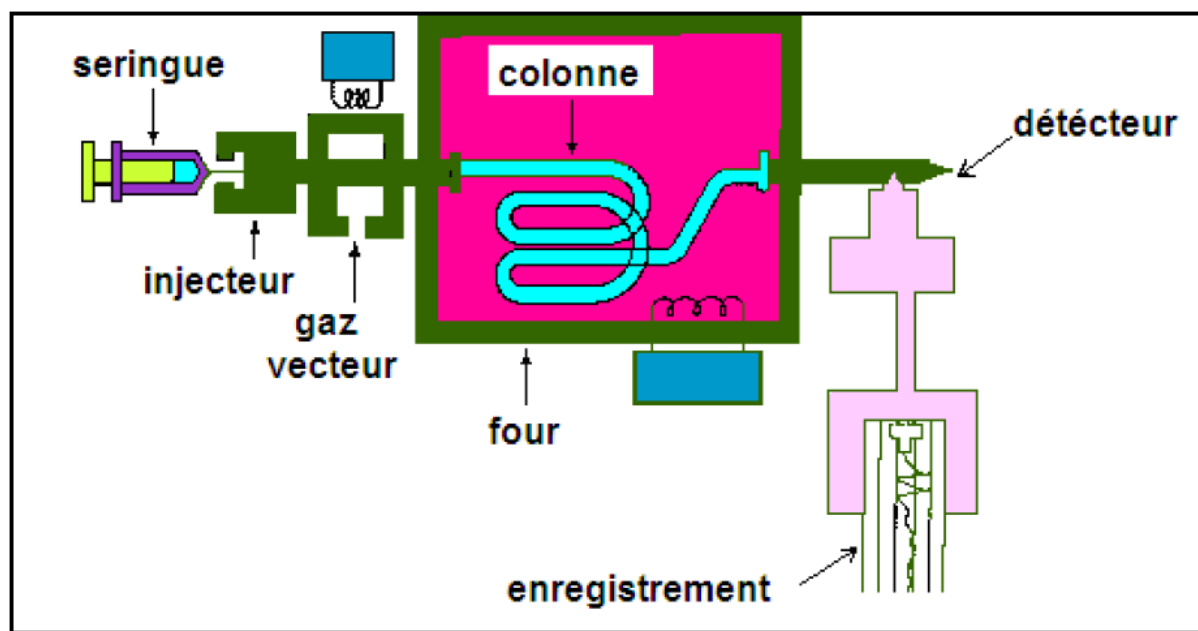


Figure 21 : Chromatographie en phase gazeuse

L'inconvénient de cette chromatographie réside dans le fait que les composés étudiés doivent être volatils et thermolabiles et que la phase stationnaire doit posséder une stabilité thermique.

Les détecteurs, placés en sortie de colonne, sont traversés par la phase mobile et peuvent être de différentes sortes. Pour la détection et le dosage du THC, il s'agit le plus souvent du spectromètre de masse (MS).

- Spectromètre de masse en CG :

Le principe consiste à provoquer par une méthode appropriée l'ionisation d'une molécule et sa dissolution éventuelle en fragments ionisés puis à déterminer la nature et l'abondance de l'ensemble des ions formés. L'ionisation est faite par deux procédés différents, l'impact électronique (les molécules de l'échantillon entrent en collision avec un flux d'électrons, l'impact de l'électron avec une molécule provoque l'expulsion d'un électron de la molécule créant ainsi un ion positif) ou l'ionisation chimique (des réactifs comme des ions CH_5^+ ou NH_4^+ réagissent avec les molécules pour former des ions positifs)

Les ions sont extraits de la source au fur et à mesure de leur formation, accélérés et focalisés jusqu'à l'analyseur par un jeu de lentilles électrostatiques.

Ils passent ensuite dans un analyseur (qui peut être de deux types). Cet analyseur contient des électrodes auxquelles on applique un potentiel oscillant. Cela permet la création d'un champ quadripolaire. Selon son rapport masse sur charge (m/z), l'ion va effectuer une trajectoire hélicoïdale. Si celle-ci est plus petite que la distance entre les électrodes, l'ion atteindra alors le détecteur. Pour faire varier la trajectoire et éventuellement la rendre moins ample pour lui

permettre d'atteindre le détecteur, il suffit de faire varier les potentiels appliqués aux électrodes. Le détecteur fournit ainsi un spectre de masse. L'abondance d'un ion est donnée en pourcentage par rapport à l'abondance des autres ions.

Il existe aussi des techniques de GC/MS/MS où la molécule est ionisée puis l'ion appelé ion précurseur est fragmenté et ce sont ces ions fragmentés qui sont détectés.

Dans le cas du Delta-9-THC, la polarité de la molécule est trop grande et il doit d'abord subir une étape préliminaire de méthylation.

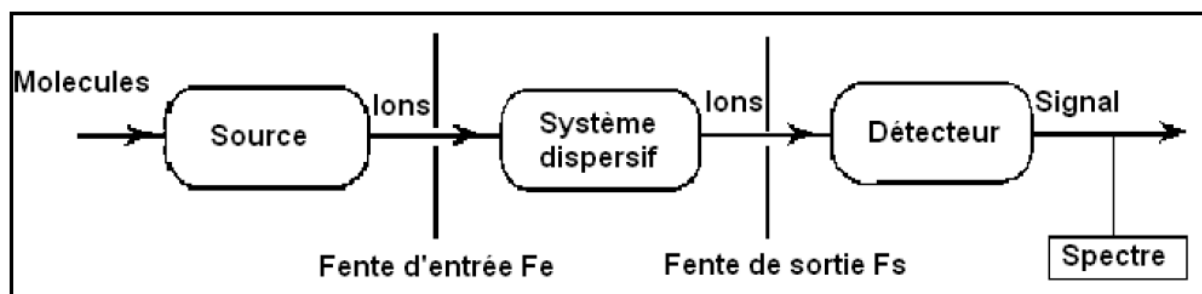


Figure 22 : Principe d'un spectromètre de masse

2.3. La chromatographie en phase liquide couplée au spectromètre de masse

Le plus souvent, il s'agit de chromatographie liquide haute performance (HPLC), constituée d'une phase stationnaire, composée de microparticules sphériques ou de matériaux monolithiques poreux. Il en résulte une perte de charge importante dans la colonne qui nécessite alors d'exercer sur la phase mobile une forte pression. L'une des différences avec la chromatographie gazeuse est que la phase mobile est un liquide. De plus, tandis que dans la CG, la phase mobile ne joue que le rôle de vecteur, dans l'HPLC, la phase mobile interagit, elle aussi, avec le soluté.

La phase stationnaire ne doit pas nécessairement être stable thermiquement. Les procédés de séparation peuvent être plus variés (partage, absorption, mais aussi échange d'ions, formation de paires d'ion...). Elle est le plus souvent constituée d'un gel de silice formant soit des microsphères ou des monolithes, ou de silices greffées. La phase mobile est introduite dans l'appareil grâce à une pompe et le soluté à analyser par un injecteur.

Les colonnes sont le plus souvent en acier inoxydable ou en verre.

Les détecteurs peuvent être de différentes natures : détecteurs à absorptiométrie dans l'UV/Visible, le réfractomètre différentiel, fluorimètre, détecteurs électrochimiques, et le spectromètre de masse qui comme dans le cas de la CG, est le plus souvent utilisé pour le dosage du THC et de ses dérivés.

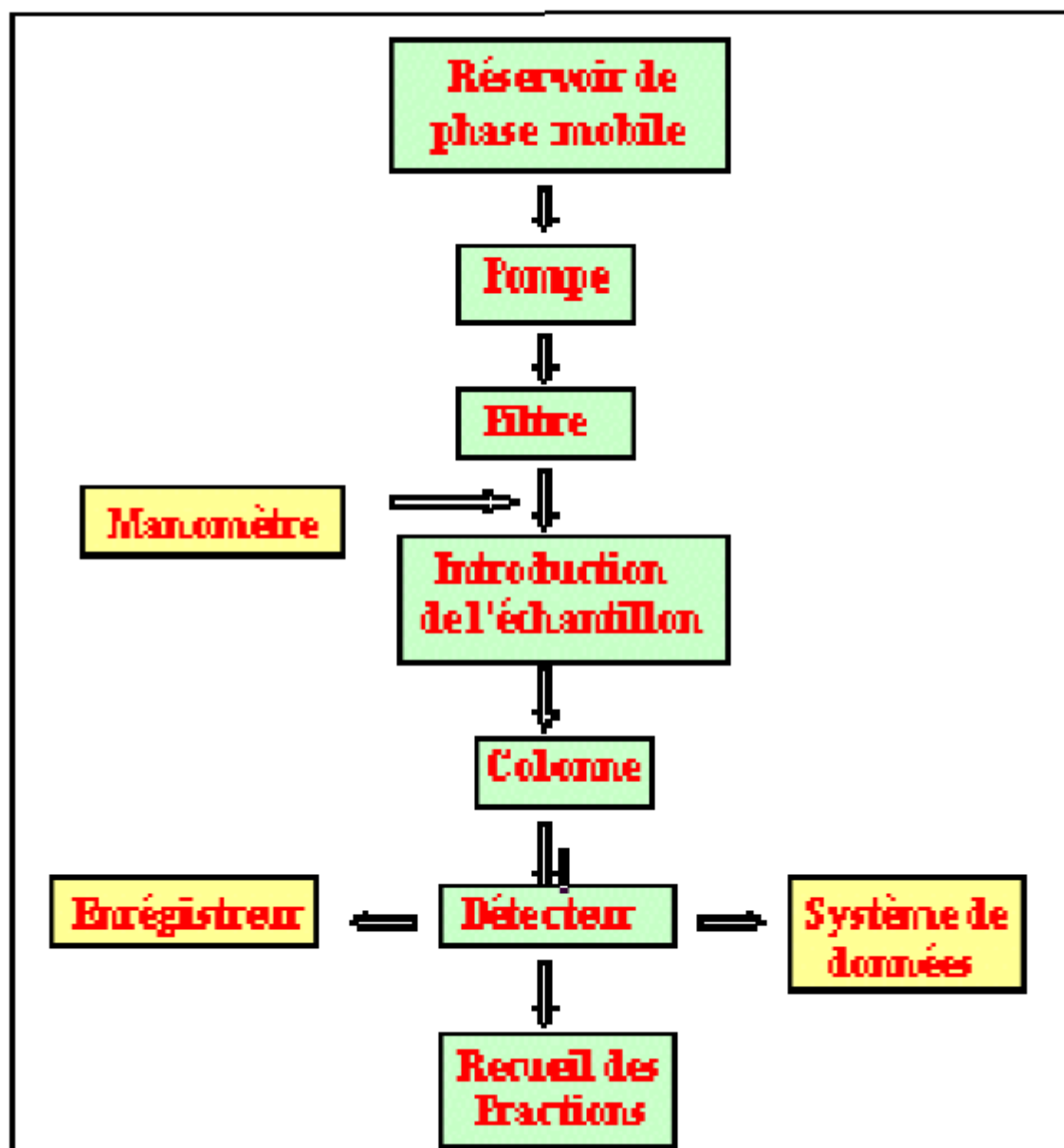


Figure 23 : Schéma d'un appareil à chromatographie liquide

- Spectromètre de masse en HPLC:

Il est plus délicat que dans le cas de la CG. En effet, il faut tout d'abord éliminer le solvant et être en présence de composés supportant la vaporisation et

l'ionisation. L'analyseur sépare les ions en fonction de leur rapport masse/charge.

3. Les méthodes d'immunodosages

Ce sont des méthodes de dosage par marquage. Il en existe plusieurs sortes. Nous détaillerons ceux utilisés pour les recherches quantitatives de THC et ses dérivés (dans les urines, le plus souvent). [65]

Ces techniques sont réalisées en laboratoire par des automates.

Rappelons d'abord le principe de base de l'immunologie : un anticorps (le plus souvent une immunoglobuline (Ig)) reconnaît, par sa zone variable hautement spécifique, un épitope, c'est-à-dire une partie d'une molécule, elle-même appelée antigène. L'anticorps se fixe alors sur l'antigène.

3.1. Tests radio-immunologique (Radio Immuno Assay)

Une protéine marquée par un radio-isotope (généralement l'iode 123 ou l'iode 125) est rajoutée à l'échantillon contenant potentiellement cette même protéine à doser. Des anticorps seront ensuite rajoutés à l'échantillon, dans des proportions infimes. Les deux sortes de protéines, marquées ou non, vont rentrer en compétition pour la fixation à l'anticorps. Plus il y aura de protéine non marquée, plus celle-ci se fixera à l'anticorps. L'anticorps et la protéine précipitent. Ce précipité sera ensuite analysé, on décomptera grâce à la radioactivité le nombre de molécules marquées. Un simple rapport de proportionnalité permettra d'en déduire la concentration de la protéine non marquée. [63][65]

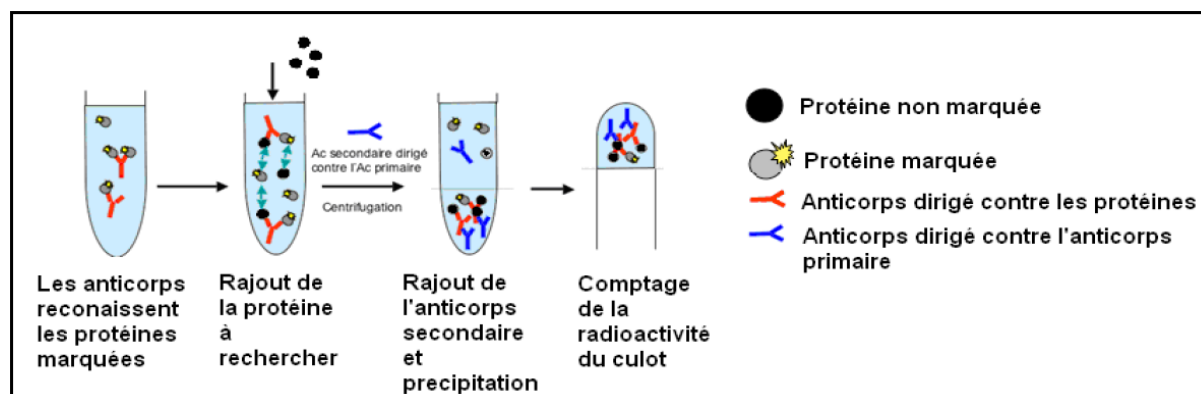


Figure 24 : Schéma d'un exemple de dosage radio-immunologique

3.2. Méthodes de dosage immunoenzymatique

3.2.1. ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

Sur une paroi transparente, des anticorps spécifiques du composé à doser sont fixés. On introduit ensuite une solution de l'échantillon.

On ajoute une solution avec une quantité connue du même composé relié à une enzyme. Pendant la durée de l'incubation, les deux formes du composé rentrent en compétition pour la fixation à l'anticorps.

On lave ensuite le tube. Il ne reste alors que les molécules fixées à l'anticorps. Les proportions des deux formes fixées à l'anticorps seront les mêmes que celles présentes dans la solution.

On rajoute un substrat qui va réagir avec l'enzyme pour former un produit, qui va lui même réagir avec un chromogène pour créer une coloration. Cette coloration sera analysée par colorimétrie et sera proportionnelle à la quantité de composés liée à l'enzyme. En réalisant une gamme étalon, on peut en déduire la

quantité de composés liée à l'enzyme et ainsi, celle présente dans l'échantillon de départ.

L'avantage de la méthode est d'être rapide, précise et fiable. Cependant, il existe des risques de réactions croisées, les tubes doivent comporter un nombre d'anticorps proche ; la conservation des kits se fait au froid, et la gamme de mesure est très étroite (dès que la concentration est trop importante : il n'y a plus de précision quantitative, d'où la nécessité de trouver la bonne dilution)

Il existe plusieurs modalités à la technique ELISA, nous en citerons deux :

- ELISA indirect :

L'antigène ou protéine à doser est directement fixé à la microplaque.

- ELISA sandwich :

Ici, c'est l'anticorps qui est fixé à la microplaque. [63]

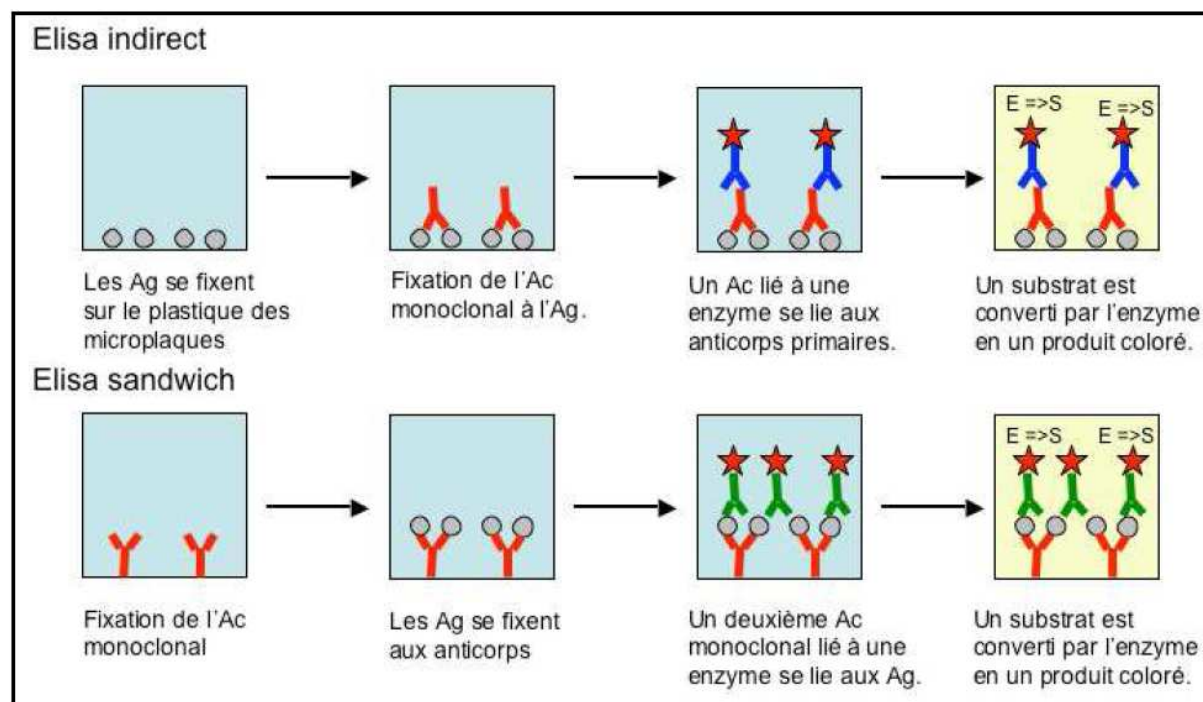


Figure 25 : Schéma de dosages par la méthode ELISA

3.2.2. EMIT : Enzyme Multiplied Immunoassay Test

Développée par Syva-Biomérieux, cette technique est souvent utilisée pour doser les médicaments et les hormones. Avec cette méthode, les anticorps ne sont pas fixés à la paroi, car il n'y a pas de nécessité de lavage. En effet, le conjugué enzymatique possède la particularité de perdre ses propriétés enzymatiques une fois l'antigène lié à l'anticorps. Ainsi, dans un tube possédant les anticorps, on ajoute successivement l'échantillon et le composé lié au complexe enzymatique. On ajoute ensuite le substrat qui ne réagira qu'avec les complexes enzymatiques non liés. On pourra alors en déduire la quantité de conjugués liés aux anticorps et la quantité de composés à doser présent dans la solution.

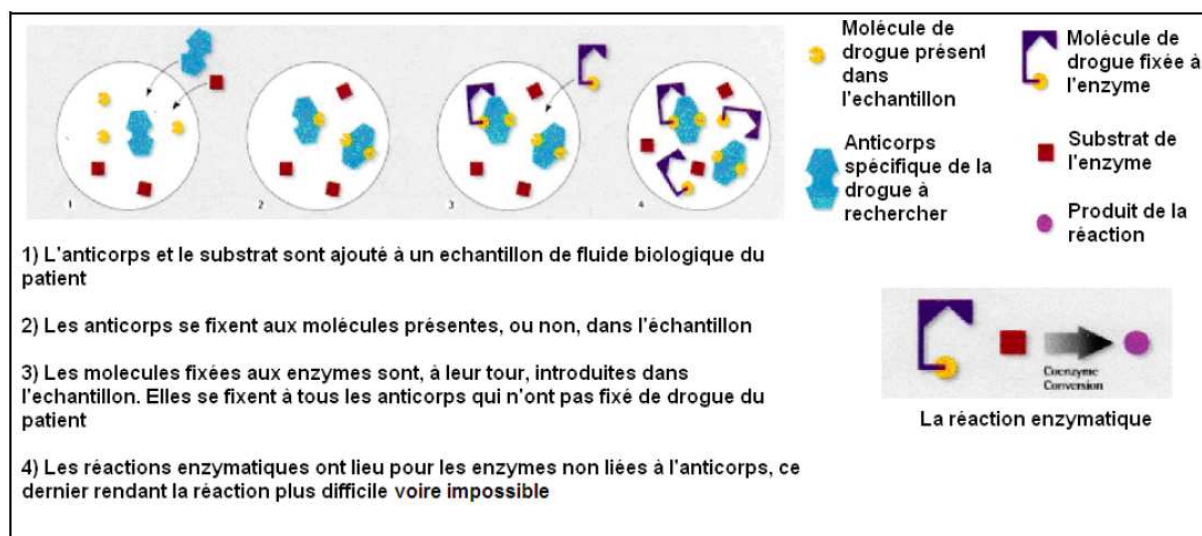


Figure 26 : Schéma explicatif de la méthode EMIT

3.3. Méthode de dosage immunochromatographique

Il s'agit de la méthode utilisée, en général, pour les tests de dépistage qualitatif urinaire ou salivaire des stupéfiants.

Le système allie une chromatographie en couche mince, et l'immunologie, grâce à une réaction antigène-anticorps, qui permet de détecter la présence ou non des composés.

La chromatographie en couche mince est une technique de séparation des composés. Une plaque est recouverte d'une couche mince appelée phase stationnaire. Elle est généralement composée de silice aux propriétés polaires. À travers cette couche mince migre l'éluant, aussi appelé phase mobile, qui va entraîner les composés. La séparation des composés se fait en fonction de leur affinité entre les phases mobile et stationnaire. Dans le cas d'une

chromatographie sur couche de silice, plus le composé sera apolaire, plus il aura de l'affinité pour la phase mobile, plus il migrera le long de la plaque.

Il existe trois types de tests différents sur le marché actuellement: les tests à immersion dans le fluide biologique, les tests utilisant une pipette et présentés sous forme de cassette avec un lieu de dépôt et les tests avec un réservoir ad-hoc, ou le dispositif immunochromatographique est placé dans le réservoir.

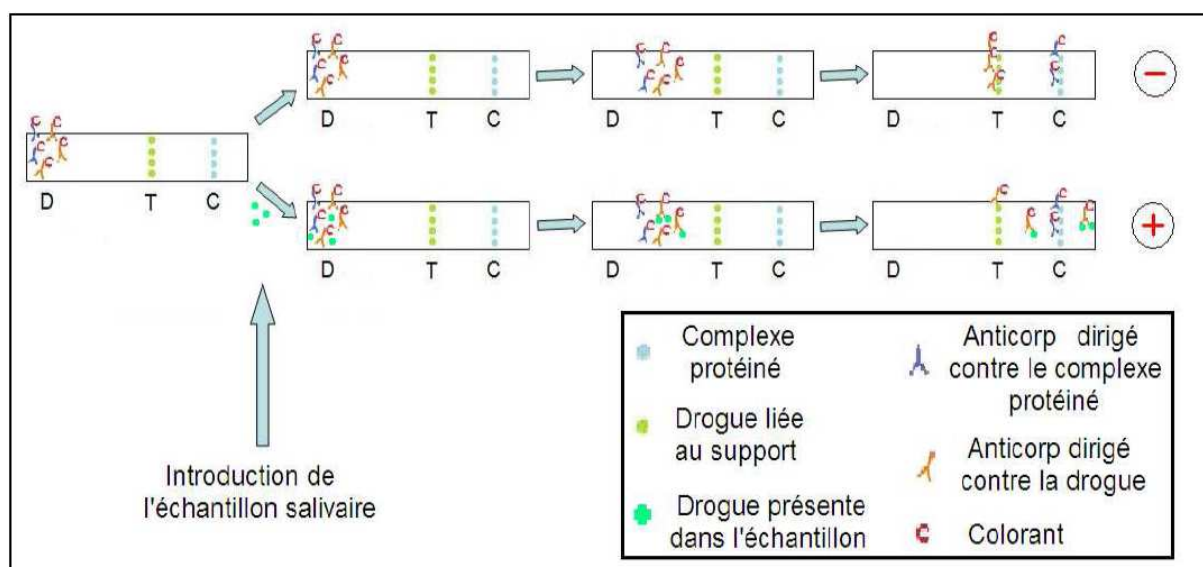


Figure 27 : Schéma d'un test de dépistage immunochromatographique (matrice : la salive)

Il est défini :

- Le niveau de dépôt de la salive (D)
- La ligne de contrôle (C) : située le plus loin du niveau de dépôt. La coloration de cette ligne permet de valider le test. Elle se colore, en effet, quand la salive est déposée en quantité suffisante et qu'elle a migré jusqu'en haut.

- La ligne témoin (T) : Selon les tests, elle se colore ou non, si la présence de drogue est avérée. Il peut y avoir plusieurs lignes témoins par test correspondant aux différentes drogues recherchées.

Il peut exister quelques variantes par rapport au schéma proposé.

Par exemple :

- La ligne contrôle peut être composée de l'anticorps qui va lier une protéine qui migrera avec l'échantillon de salive.

- L'anticorps détectant la drogue peut être lié au composé présent sur la ligne témoin. La salive, contenant de la drogue va migrer et la drogue va se trouver en compétition pour l'anticorps au niveau de la ligne témoin.

*PARTIE 5 : LES TESTS
DE DEPISTAGES - ETAT
DES*

1. Tests urinaires

1.1. Prélèvements urinaires

Les urines sont faciles à recueillir et présentent l'avantage, dans le cas du cannabis, d'avoir des concentrations assez élevées en métabolites.

- Le recueil d'une miction suffit
- Les échantillons d'urine peuvent être collectés dans des récipients à usage unique en plastique (polypropylène, polycarbonate, polyéthylène) ou en verre ne comprenant ni antiseptique ni conservateur. Certains plastiques peuvent absorber les drogues.
- L'échantillon doit être congelé, s'il n'est pas analysé dans les 48 heures.
- Les échantillons congelés doivent être dégelés et centrifugés avant d'être analysés.
- Les échantillons présentant une turbidité élevée doivent être centrifugés avant l'analyse.
- Les échantillons contenant une grande quantité de matières particulaires fournissent parfois des résultats d'analyse contradictoires. Ces échantillons doivent être clarifiés par centrifugation ou en les laissant se sédimenter avant l'analyse.
- La plage de pH recommandée pour les échantillons d'urine est comprise entre 3 et 11.
- L'altération d'échantillon d'urine peut entraîner des résultats erronés. si un échantillon est soupçonnée, obtenir un autre échantillon.
- Les échantillons d'urine humaine doivent être manipulés et traités comme des risques d'infections potentiels. **[44]**

1.2. Techniques de dépistage et de dosage

Elles reposent sur la recherche de THC-COOH.

Les méthodes sont rapides et peu coûteuses. Il faut distinguer les tests de dépistages qualitatifs où l'on recherche uniquement la présence de la substance et le dosage urinaire où il s'agit de quantifier la substance dans le milieu. [39]

1.2.1. Méthodes immunochimiques

Cette matrice présente l'avantage de pouvoir être utilisée directement sans phase préalable d'extraction, à l'inverse des matrices plus complexes telles que le sang ou le plasma. Les anticorps sont généralement dirigés contre le THCCOOH. En effet, c'est le métabolite non conjugué le plus présent dans les urines. Il existe peu de risques de réaction croisée mis à part avec les autres métabolites du THC. [52]

- **Test qualitatif** : immunochromatographie [66]

La réponse est fournie en 5 à 10 minutes. Certains de ces tests présentent l'avantage de détecter plusieurs drogues avec des performances satisfaisantes. Le seuil de détection est de 50 ng/mL pour le THC-COOH.

Ce sont des méthodes immunologiques basées sur un principe de fixation compétitive dans lequel les molécules testées éventuellement présentes dans l'urine entrent en compétition avec un conjugué pour la liaison à son anticorps spécifique. Chaque bandelette de test contient une membrane qui a été imprégnée de la drogue conjugué à une protéine au niveau de la bande servant au test (zone T). Les anticorps anti-drogue marqué à l'or colloïdal (rouge) sont

placés à l'extrémité de la membrane. Après incubation dans l'urine, les anticorps migrent jusqu'à la zone T par capillarité membranaire. S'il n'y a pas de drogues dans l'échantillon d'urine, l'anticorps se lie aux drogues immobilisées et une ligne colorée visible apparaît dans la zone de test (T). Par conséquent, l'apparition d'une ligne colorée dans la zone T indique qu'il n'y a pas de drogue présente dans l'urine ou bien que la concentration présente est inférieure au seuil de détection. A l'inverse, si les drogues sont présentes dans l'urine, elles entrent en compétition avec les drogues immobilisées en zone T pour se lier aux anticorps anti-droque marqués à l'or colloïdal. Plus la concentration en drogue dans l'échantillon est élevée, plus la liaison de l'anticorps conjugué à l'or colloïdal sur la bandelette est inhibée et plus la couleur de la ligne en zone T devient faible. Lorsque la quantité de drogue est égale ou supérieure au seuil de détection, elle empêche la fixation de l'anticorps sur la zone T et la ligne disparaît alors progressivement. Par conséquent, l'absence d'une bande colorée dans la zone T indique un résultat positif. Pour vérifier que le test a été réalisé correctement, une ligne de contrôle présentant une réaction antigène/anticorps différente a été ajoutée à la bandelette : c'est la zone de contrôle « C ». La présence de cette ligne de contrôle sert à vérifier qu'un volume suffisant a été ajouté et que les flux corrects ont été obtenus. La ligne de contrôle doit toujours apparaître qu'il y a ou non présence de drogues. Ceci signifie donc qu'une urine négative produira 2 bandes colorées alors qu'une urine positive n'en produira qu'une seule dans la zone de réaction. (Figure 28)

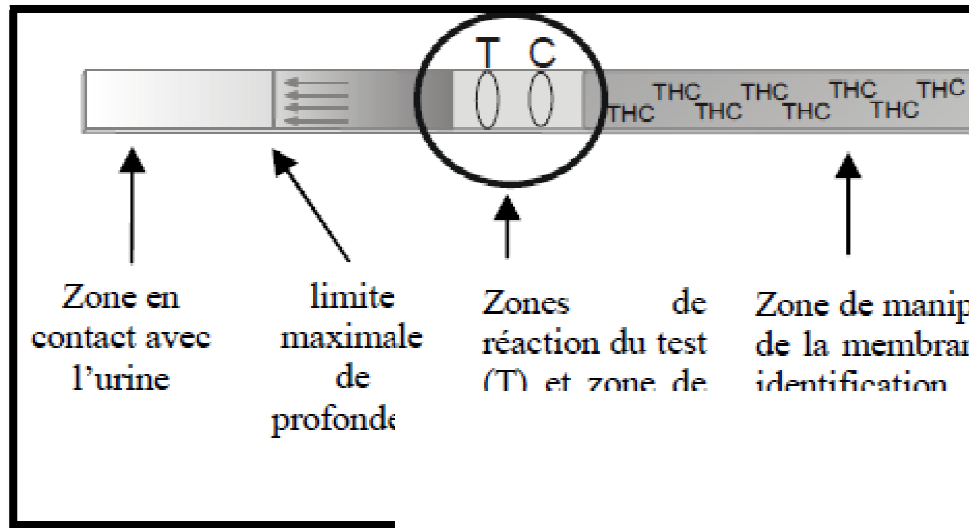


Figure 28 : les différentes parties d'une bandelette urinaire

Il existe trois types :

➤ **Les bandelettes urinaires :**

Le principe est extrêmement simple :

- Tremper dans l'échantillon d'urine la zone de la bandelette traitée sans jamais dépasser celui-ci. Si l'urine traverse la zone de réaction alors la bandelette devient défectueuse. (Figure 2)

La mémoire disponible est insuffisante pour imprimer ce document.

Essayez une ou plusieurs des opérations suivantes, puis recommencez :

Choisissez le format d'impression Optimiser pour portabilité.

Assurez-vous que la valeur de l'option Mémoire PostScript disponible indiquée sur la page Paramètres est suffisante.

Réduisez le nombre de polices utilisées dans le document.

Imprimez-le en plusieurs fois.